

ドラッグデリバリー用 ナノ粒子

Nicomp® アトライン

概要

ナノ医療の研究は過去数十年の間に急速に発展し、その中でも特にドラッグデリバリーが重要視されています。ナノ粒子は毒性や副作用を軽減させるといった利点をもたらします。これらのナノ粒子のサイズを制御することは重要です。この製品の粒子径測定の大半は研究室で行われていますが、これらの測定を製造環境においてインラインで行うことが可能になりました。このアプリケーションノートでは、Bind Therapeutics 社 (2016 年にファイザー社が資産を買収) で行われた、インラインの動的光散乱測定を Accurins® (アキュリンズ) ナノ粒子新薬候補の製造プロセスに組み込むための先駆的な活動について説明します。

はじめに

BIND Therapeutics, Inc. は、治療法の見つかっていない癌やその他重篤な疾患に対応するために、アキュリンズ (図 1 参照) と呼ばれる標的化ナノ粒子技術を開発したバイオ医薬品企業です。放出制御ポリマーシステム、標的化、治療薬の大きなペイロードを送達する能力を組み合わせ、BIND はナノテクノロジーを活用した、かつてないクラスの標的治療法のプラットフォームを開発しました。

アキュリンズは通常 80 ~ 120 nm の粒子で、ポリ乳酸ポリエチレングリコール (PLA-PEG) 共重合体で、医薬品有効成分 (API) を覆っています。共重合体の PLA 部分は疎水性の API の被包用に比較的疎水性のコアを提供するもので、生物分解性があります。ポリマーの親水性の PEG 部分は、粒子の表面をコーティングし、細網内皮系 (RES) の食細胞によるオプソニン化と血液循環から排除されることを免れると期待されています。80 ~ 120 nm のサイズは、脾臓によるろ過を避けながら、血管壁が粗造な血管系を介して (血管透過性・滞留性亢進効果、あるいは EPR 効果) 腫瘍部位に集積するのに適しています。

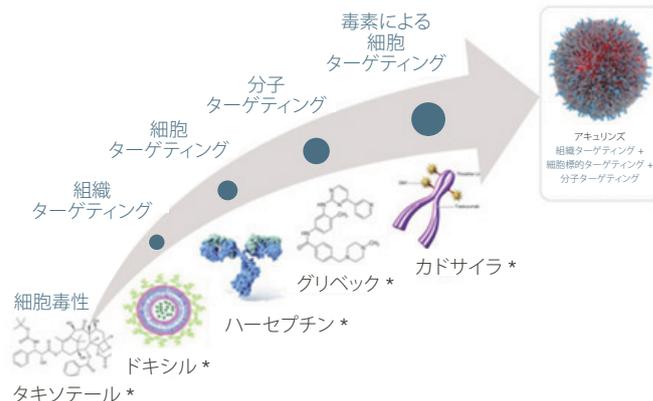


図 1. BIND アキュリンズの技術

またこのサイズは、最終滅菌ろ過や凍結乾燥へのプロセス適正、高薬物負荷や放出制御に求められる物理化学的特性を維持するために最適です。

アキュリンズは、高圧ホモナイザーを使用して非混和性の水相内に分散した有機液滴を剪断するナノエマルジョンプロセスで製造されます。液滴サイズの制御は、最終的な製剤のサイズ分布を決定する上で非常に重要です。液滴のサイズには原材料の特性、粒子製剤、ホモナイザーの機械特性、水相の組成、およびプロセスのパラメーターなど多くの要因が影響します。ホモナイザーの圧力は、一度バッチを製造する際にサイズを調整するために最も容易に操作することができるプロセスです。

BIND14 は前立腺特異的膜抗原 (PSMA) を発現する固形腫瘍、がん細胞にドセタキセル (タキサン系抗がん剤) を送達するために開発されたアキュリンズです。ここで説明する全ての実験は BIND-14 アキュリンズに関するものです。

インライン動的光散乱

動的光散乱 (DLS) はサブミクロン粒子の粒子径測定に適した技術です。DLS は、小さな粒子がブラウン運動によって液中をランダムに移動するという原則に基づいています。ブラウン運動による拡散係数はシステムによって検知され、ストークス・アインシュタインの式を用いて、粒子サイズを求めることができます (式 1)。

$$D = k_B T / 6\pi\eta R \dots\dots\dots (式 1)$$

ここで

D = 拡散係数

k_B = ボルツマン定数

η = 粘度

R = 粒子の半径

DLS は数十年間にわたって何万も研究室に導入され使用されていますが、インラインシステムはほとんど存在しません。インテグリスは、お客様の製造工程で、粒子サイズを追跡するシステムを複数導入しています。オンラインシステムでサンプルをプロセスから取り出し、多重散乱効果を防ぐため希釈して、測定し、この手順を繰り返します (図 2 参照)。測定サイクルは約 2 分で完了し、製造工程を監視するプロセスエンジニアに連続的な粒子径情報を提供します。

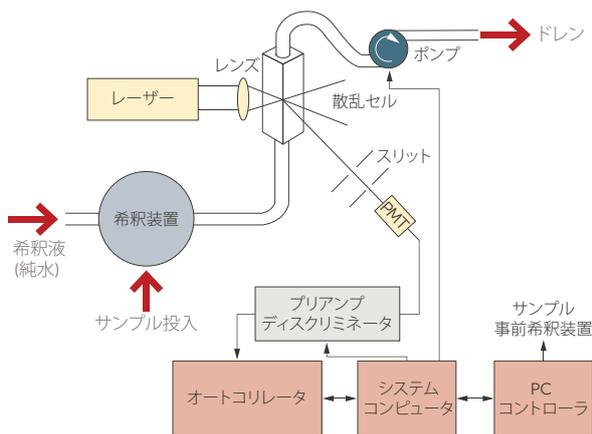


図 2. 自動希釈機能を備えた DLS システムの概略図

実験の詳細

インテグリスのインライン DLS システムは高圧ホモジナイザーの下流に設置され、約 2 分毎にプロセスからエマルジョンサンプルを取り込むように設定されます。DLS システムは、エマルジョンサンプルが下流のアクュリズプロセスと同様に水で最適な光散乱強度 (約 300 kCt/sec) を得られる濃度までフローセルで自動的に希釈します。

ここで 3 つのバッチについて説明します。

1. 高圧ホモジナイザー処理を通して、圧力とサイズの関係の知見を得るために、11 段階でインプロセスサンプルの圧力を変化させたバッチを作りました。
2. わずかに異なるプロセス条件で行ったバッチで、結果として始めの 2 つのインプロセスサンプルについては目標粒子径よりわずかに小さくなりました。圧力を調整したところ、最終的に 4 つのサンプルで粒子径は目標値に戻りました。
3. 臨床規模の開発バッチでは、5 分間隔で採取した 8 つのサンプルの間で安定した測定値を示し、圧力設定点が適切であることを確認しました。

結果

最初の実験 (図 3 および図 4) では、予想していた圧力とサイズの見られませんでした。グラフの傾きからわかるように、圧力に対する粒子径の反応は 1000 psig (6.89 MPa) あたり約 9 nm です。

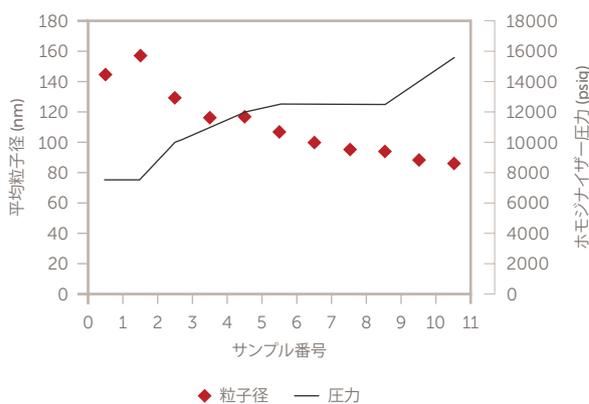


図 3. ホモジナイザー圧力 VS 粒子径

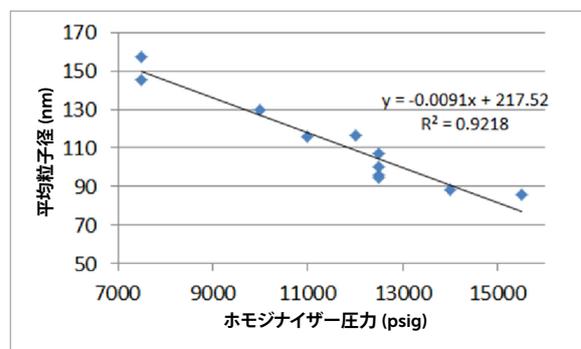


図 4. 圧力と平均粒子径の相関関係

2 回目の実験では、最初の測定値が目標値を約 5 ~ 7 nm 下回ったため、圧力の調整が行われました (1,000 psig の低減)。その後の時点で、平均粒子径は想定通り約 5 ~ 10 nm 増加しました。

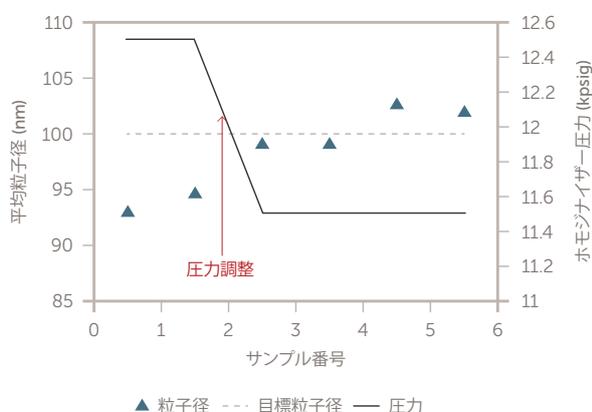


図 5. ホモジナイザー圧力 VS 粒子径

最後のデータは、インラインでの臨床規模の最初の実験のものです。BIND には、サイズが目標範囲から外れてしまった場合に、必要に応じて圧力を調整する手順がありますが、それをする必要はありませんでした。8 つ全ての測定は 100 nm の目標に非常に近いものでした。

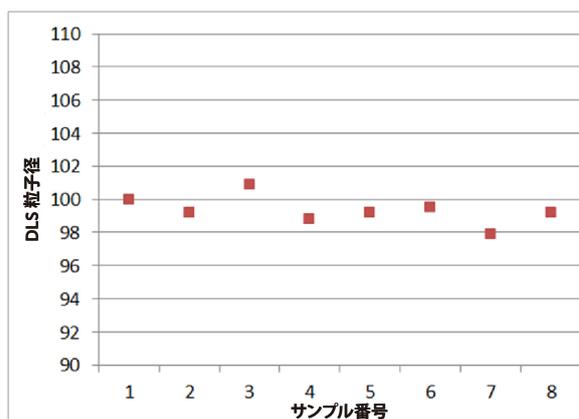


図 6. バッチ実行中の平均粒子径

結論

インライン DLS システムはアキュリンズ製造プロセスに組み込まれて、最適な条件を決定し、バッチ全体を通して、粒子径が確実に適切な基準範囲内になることを確認するために使用されました。インラインで測定することにより、プロセスを変更してから、その変更によって求められる効果が得られたかどうかを評価するために必要な粒子径のデータを取得するまでのタイムラグが短縮されます。さらに、サンプルを研究室に持ち込んでオフラインのバッチ分析を行うよりも、製品の品質をより適切に監視できます。インライン DLS は有用なプロセス分析技術です。

詳細情報

詳細情報および最新情報については、インテグリスまでお問い合わせください。
www.entegris.com の [お問い合わせ](#) ページから最寄りのインテグリスをご確認いただけます。

販売条件

全ての購入は、インテグリスの「販売条件」に従うものとします。インテグリスの「販売条件 (Entegris Terms and Conditions of Sale)」は、www.entegris.com のホームページのフッターにある [販売条件](#) をクリックすると、閲覧または印刷することができます。



日本インテグリス合同会社

本社 | 〒108-0073 東京都港区三田 1-4-28 三田国際ビルディング TEL (03)5442-9718 FAX (03)5442-9738

Entegris®、Entegris Rings Design®、およびその他の製品名は Entegris, Inc. の商標です。詳細は www.entegris.com の [規定/商標](#) をご覧ください。全てのサードパーティの製品名、ロゴ、企業名、商標、登録商標は、それぞれその所有者に帰属します。それらの使用は、商標権所有者との提携、同者による支援、推奨を示すものではありません。

©2017-2019 Entegris, Inc. | All rights reserved. | 7130-10530TAN-0819-ja