

膜乳化法を利用した乳化型肝疾患治療製剤の開発と臨床応用

宮崎県工業技術センター 材料開発部

○清水正高

メディカルシティ東部病院 肝癌治療センター

東 秀史

宮崎大学 産学・地域連携センター

西片奈保子

はじめに

多孔質ガラスSPGを分散素子とする膜乳化法を利用した乳化型肝疾患治療製剤の開発と臨床応用に向けた取り組みを紹介する。例えば「直接乳化法」に基づく肝細胞癌治療W/O/Wエマルジョン型動注製剤は800例を超える臨床治療が行われ、良好な治療効果が得られた。「膜透過法」を基礎に調製された静注用ナノエマルジョン製剤では、細網内皮系RES回避や細胞ターゲティングに関する多くの知見が得られた。なお、直接乳化法と膜透過法を総じて「膜乳化法」と呼ぶ。

多孔質ガラス SPG

宮崎県発オリジナル素材

シリンドリカル細孔の孔径制御に特徴



Fig.1 SPG膜の実物写真

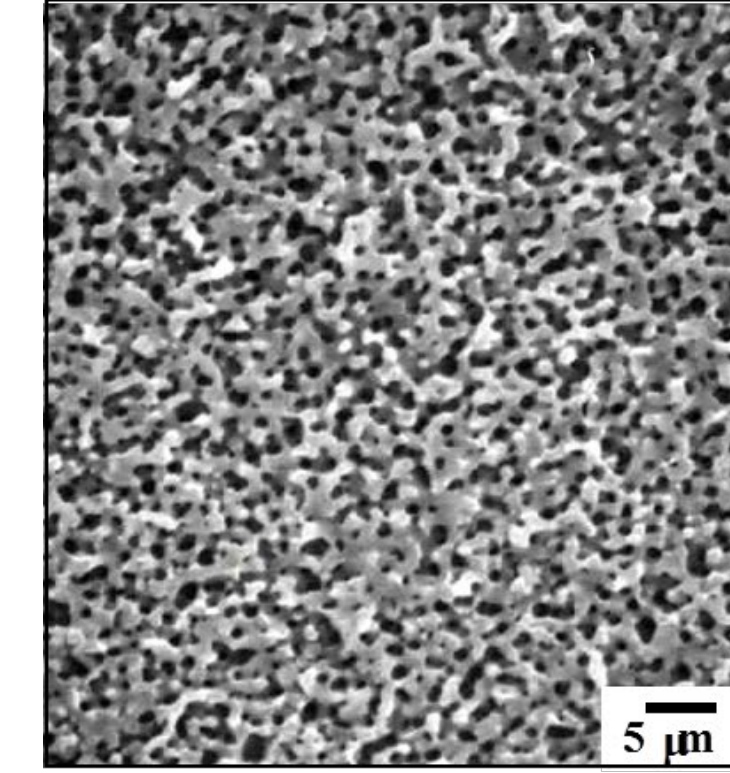
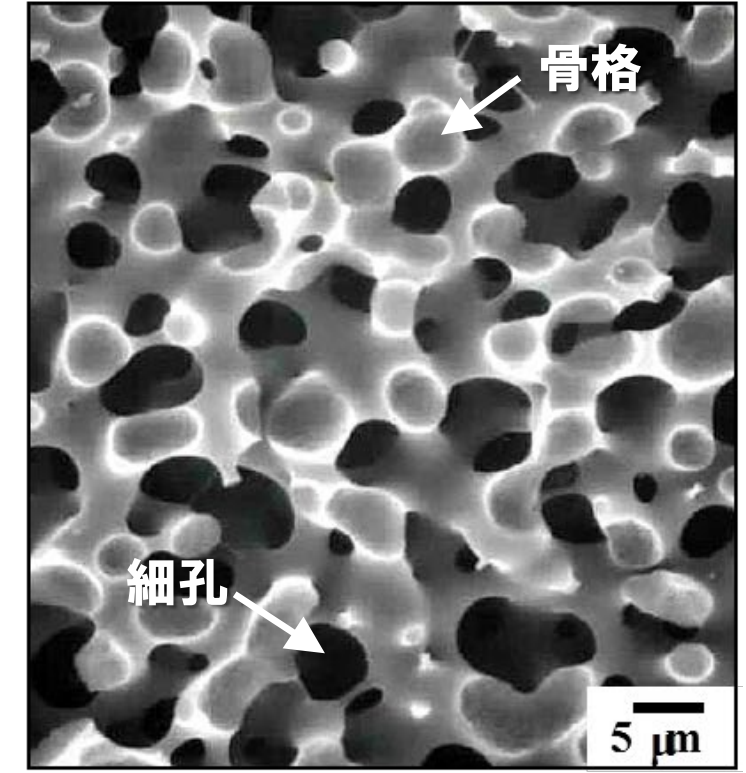
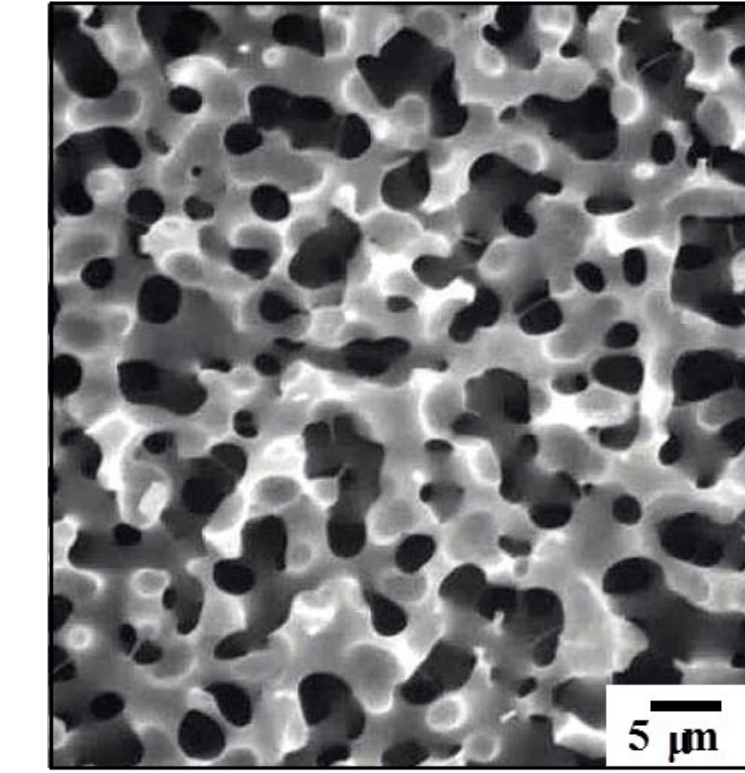


Fig.2 細孔径が異なるSPGのSEM写真例



膜乳化法とは

宮崎県発オリジナル乳化技術 → SPG膜が最適、単分散エマルジョン生成

- 液滴径は一義的に細孔径により決定
- 一般的な影響因子（界面張力、粘度、油水相供給速度、連続相切断速度）などは液滴径に大きく影響しない

Direct Emulsification 直接乳化

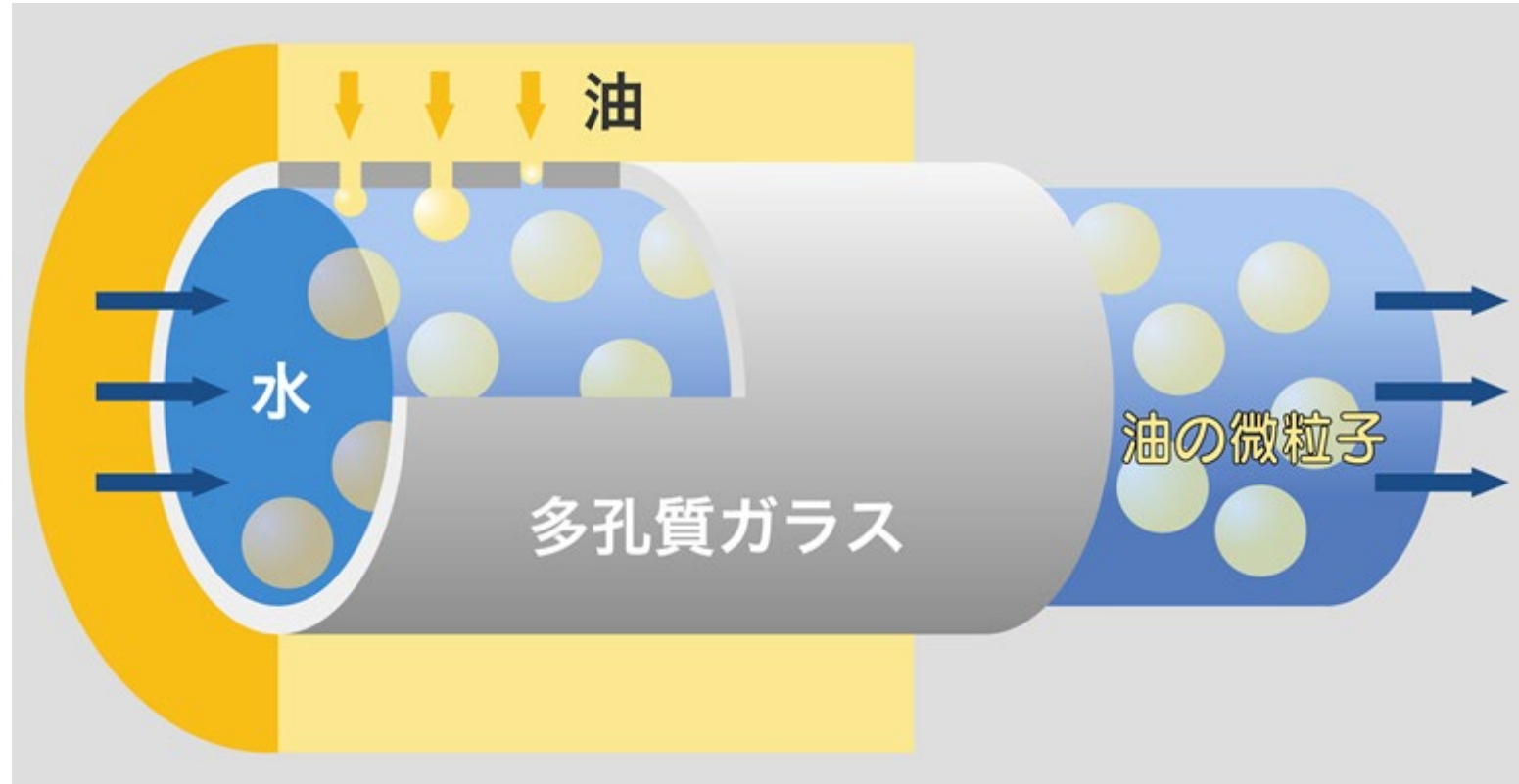


Fig.3 単分散エマルジョンや多相エマルジョン生成に適した直接乳化法の概念図

Membrane Permeation 膜透過

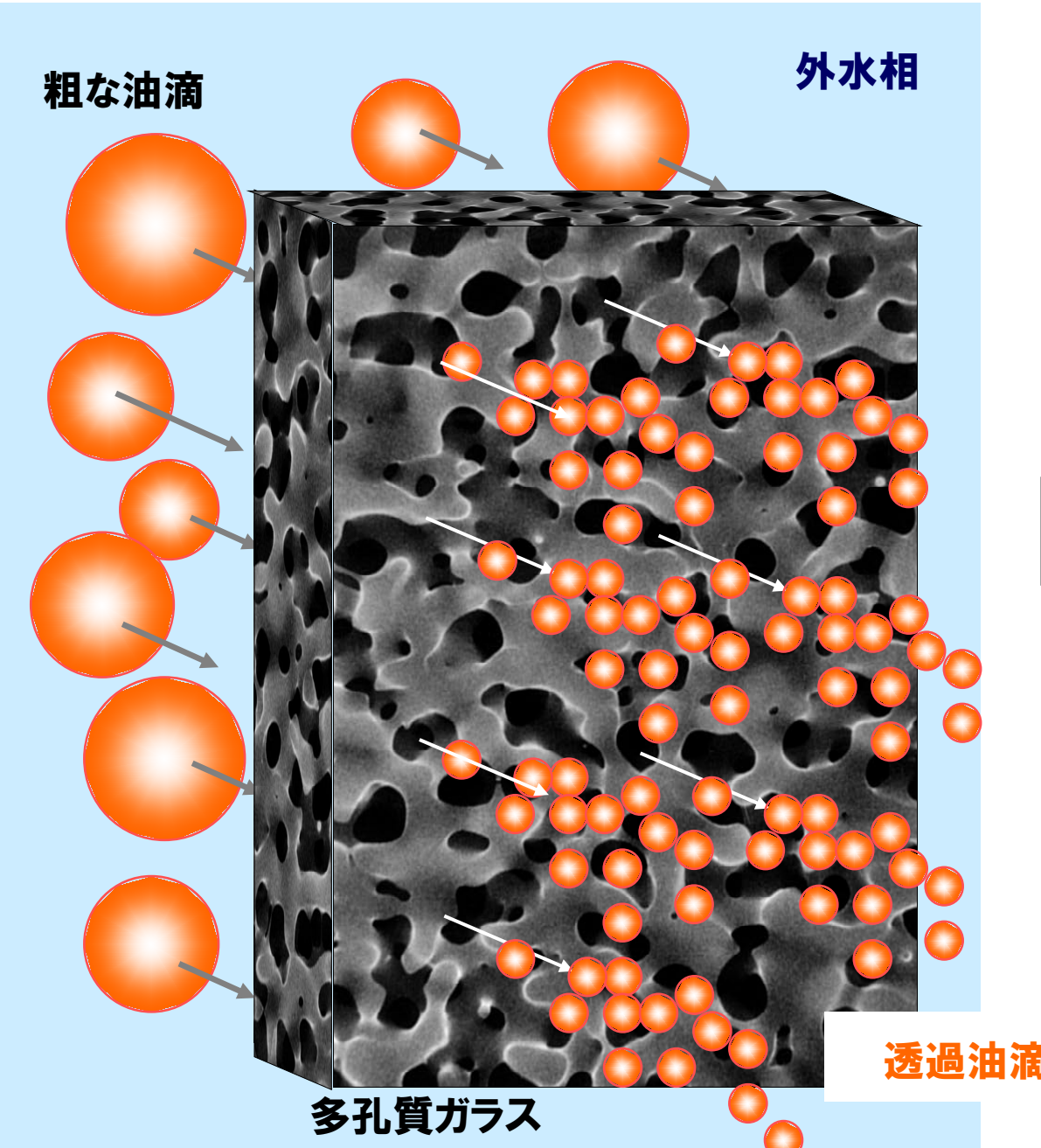
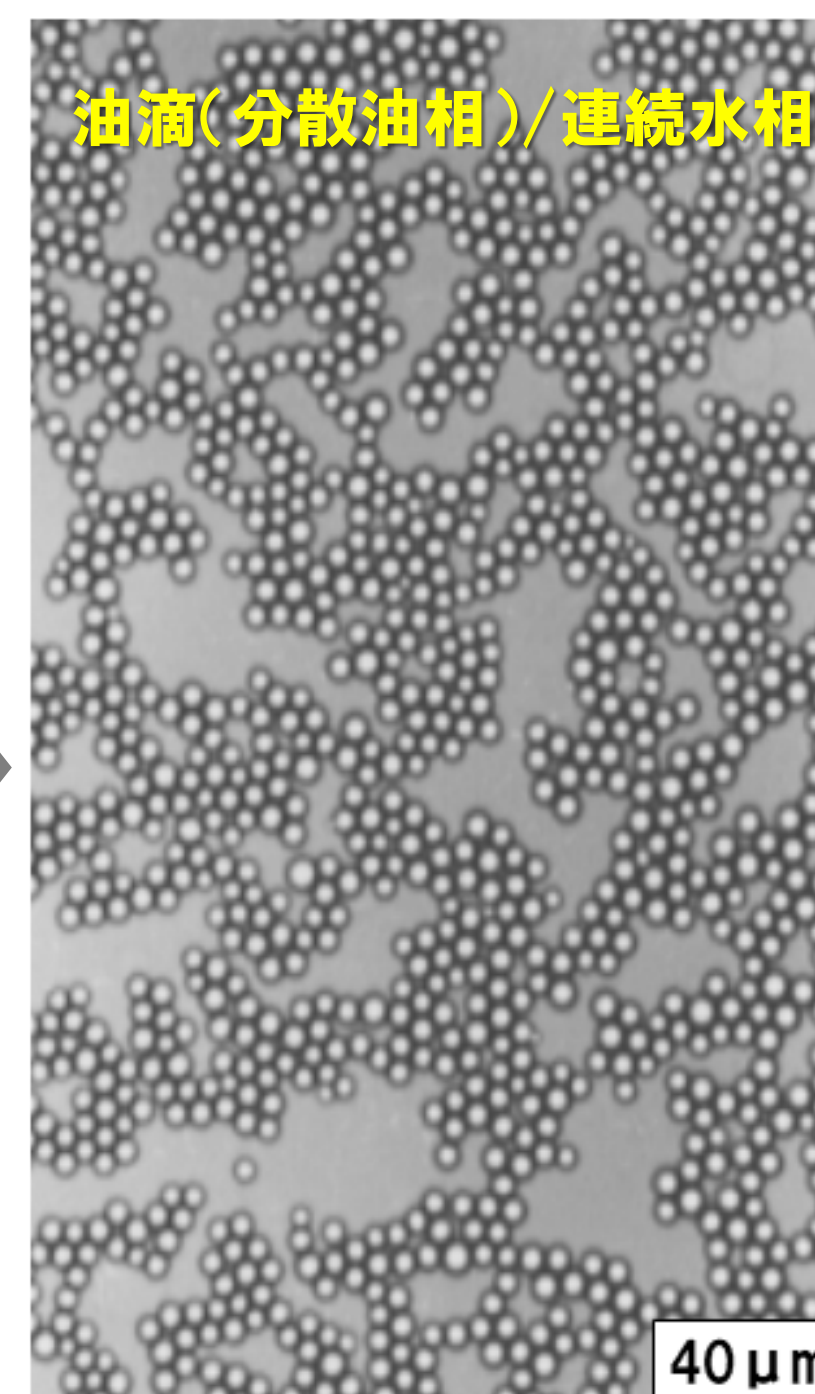
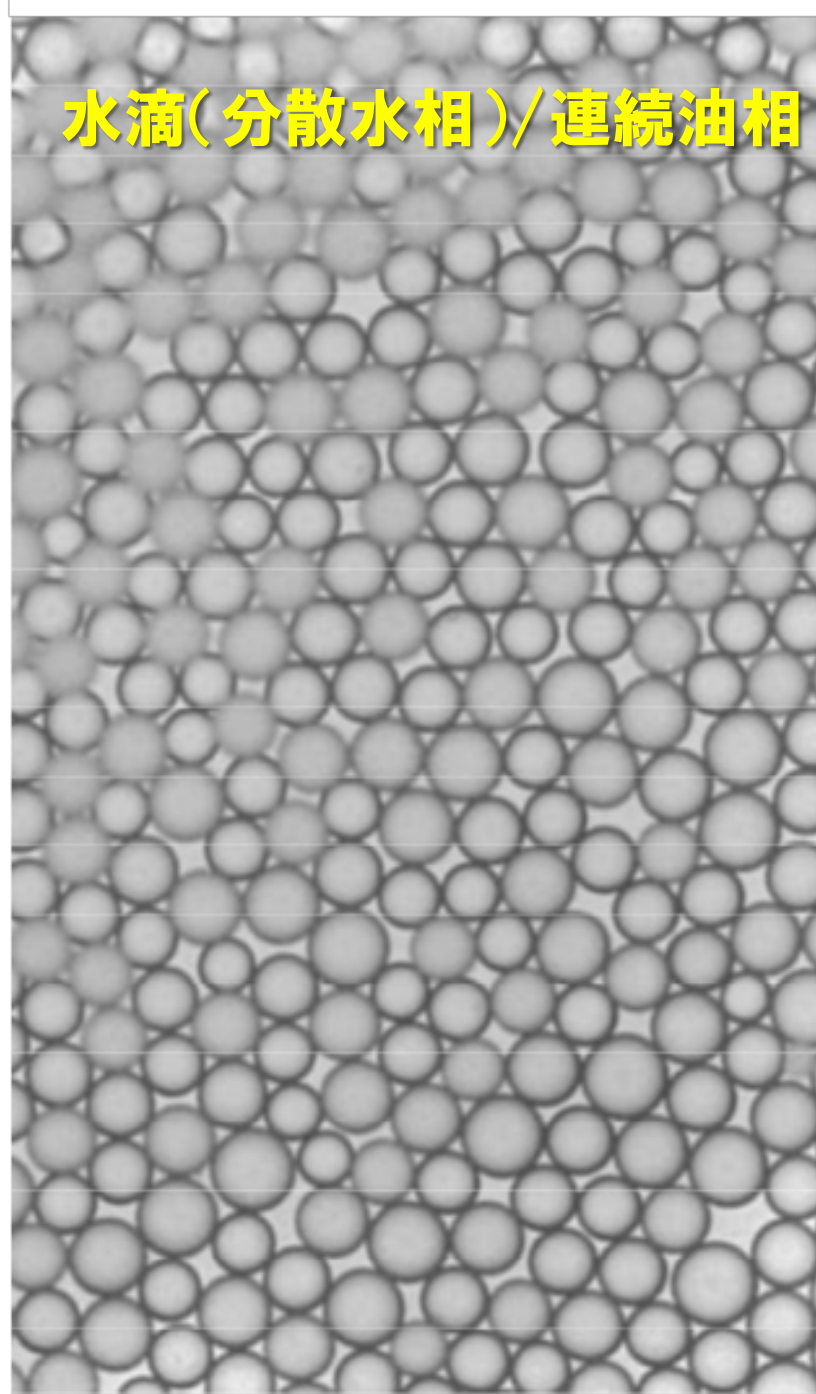


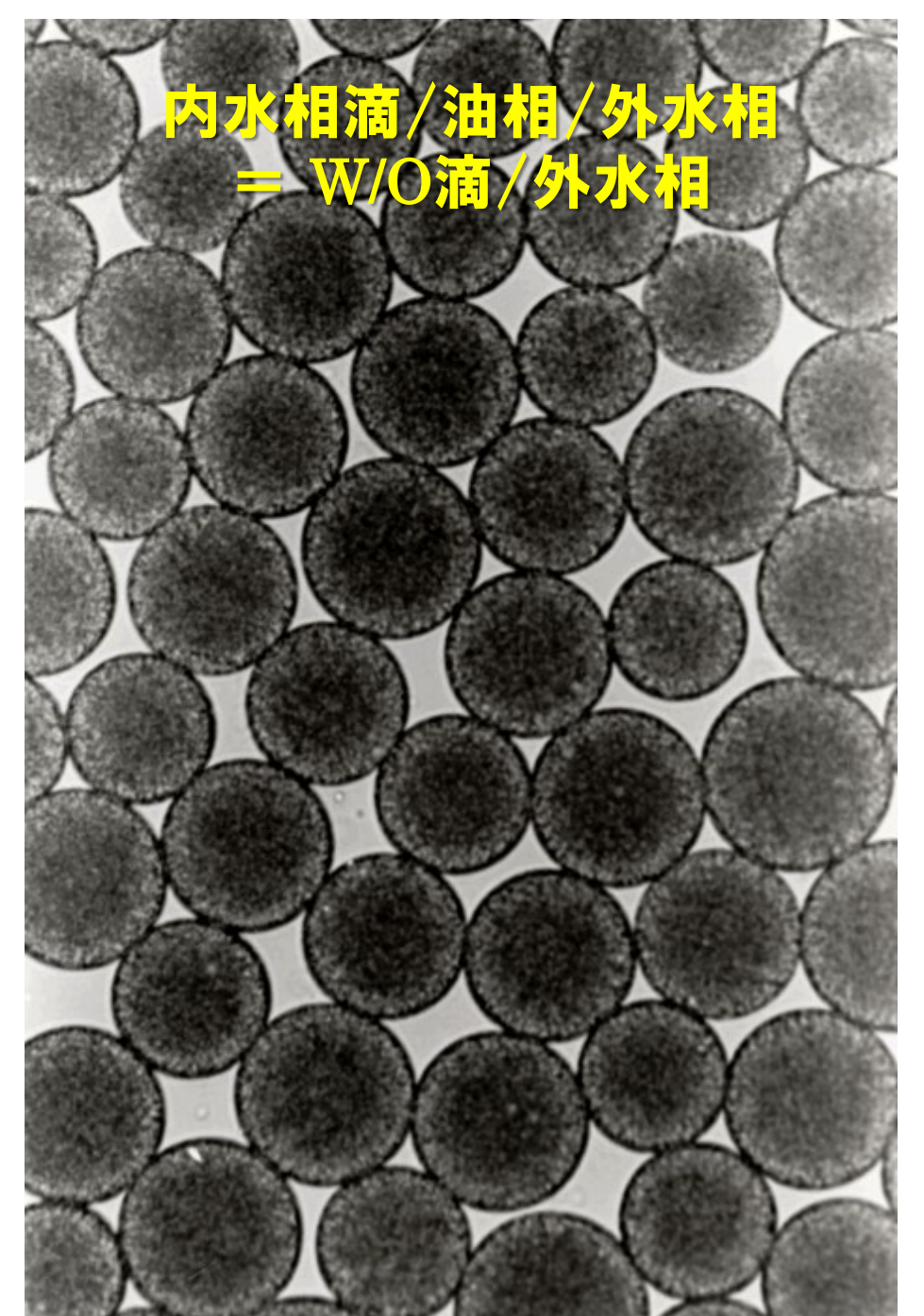
Fig.4 ナノエマルジョン生成に適した膜透過法の概念図



O/W エマルジョン



W/O エマルジョン



W/O/W エマルジョン

Fig.5 膜乳化法によって生成した単分散エマルジョンと多相エマルジョンの光学顕微鏡写真例

肝細胞癌治療 W/O/W エマルジョン型動注製剤

- 直接乳化によって製造されるW/O/Wエマルジョン型動注製剤
- W/O滴は癌組織近傍の毛細血管・類洞を閉塞する70 μ mが適
- 抗癌剤は塩酸エピルピシン、油性造影剤はリピオドール
- 用時調製で800例以上の治療実績

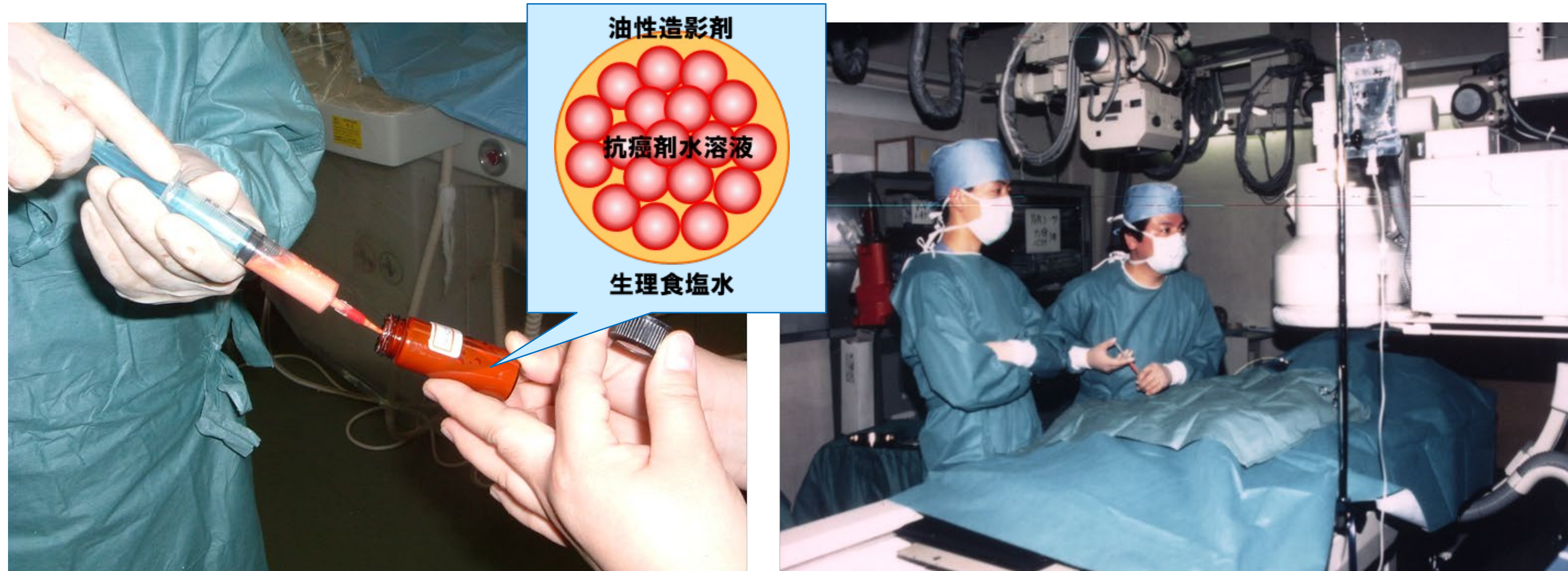


Fig.6 赤い動注製剤を準備して患者にカテーテル注入する様子

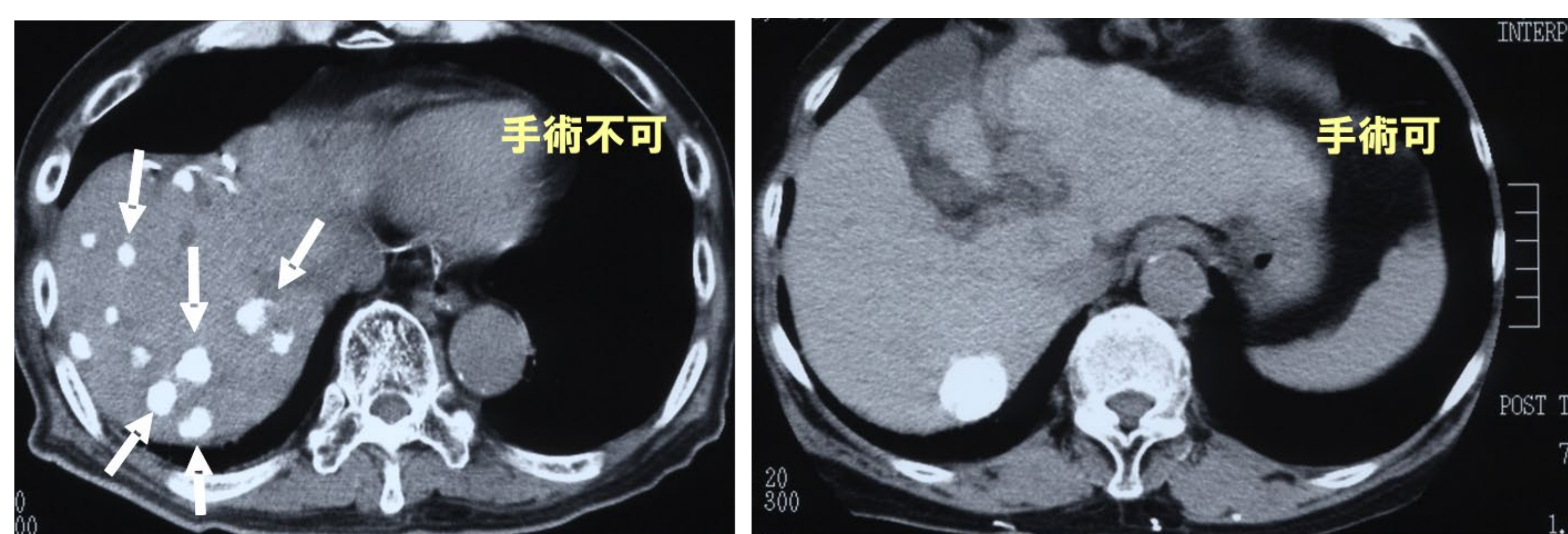


Fig.7 製剤により白く造影した腫瘍 左は多発性、右は手術可能な腫瘍

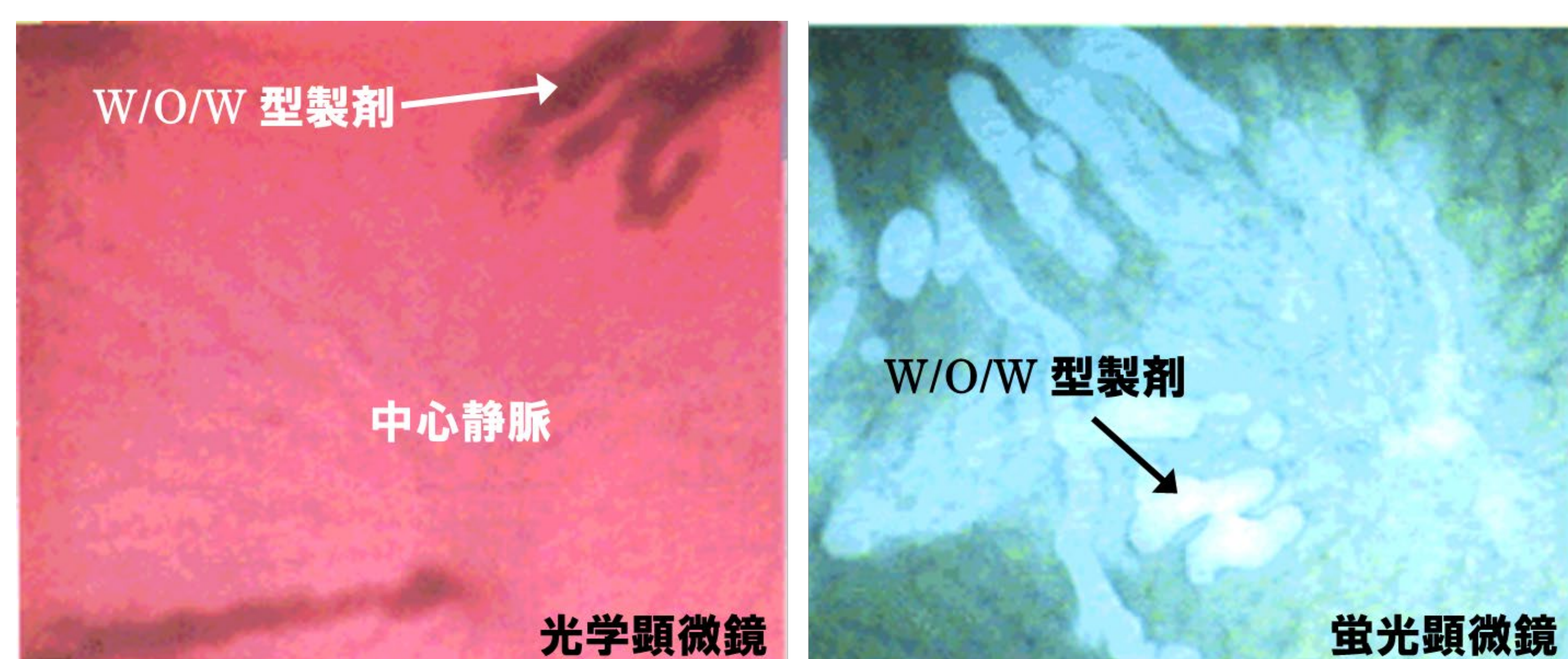
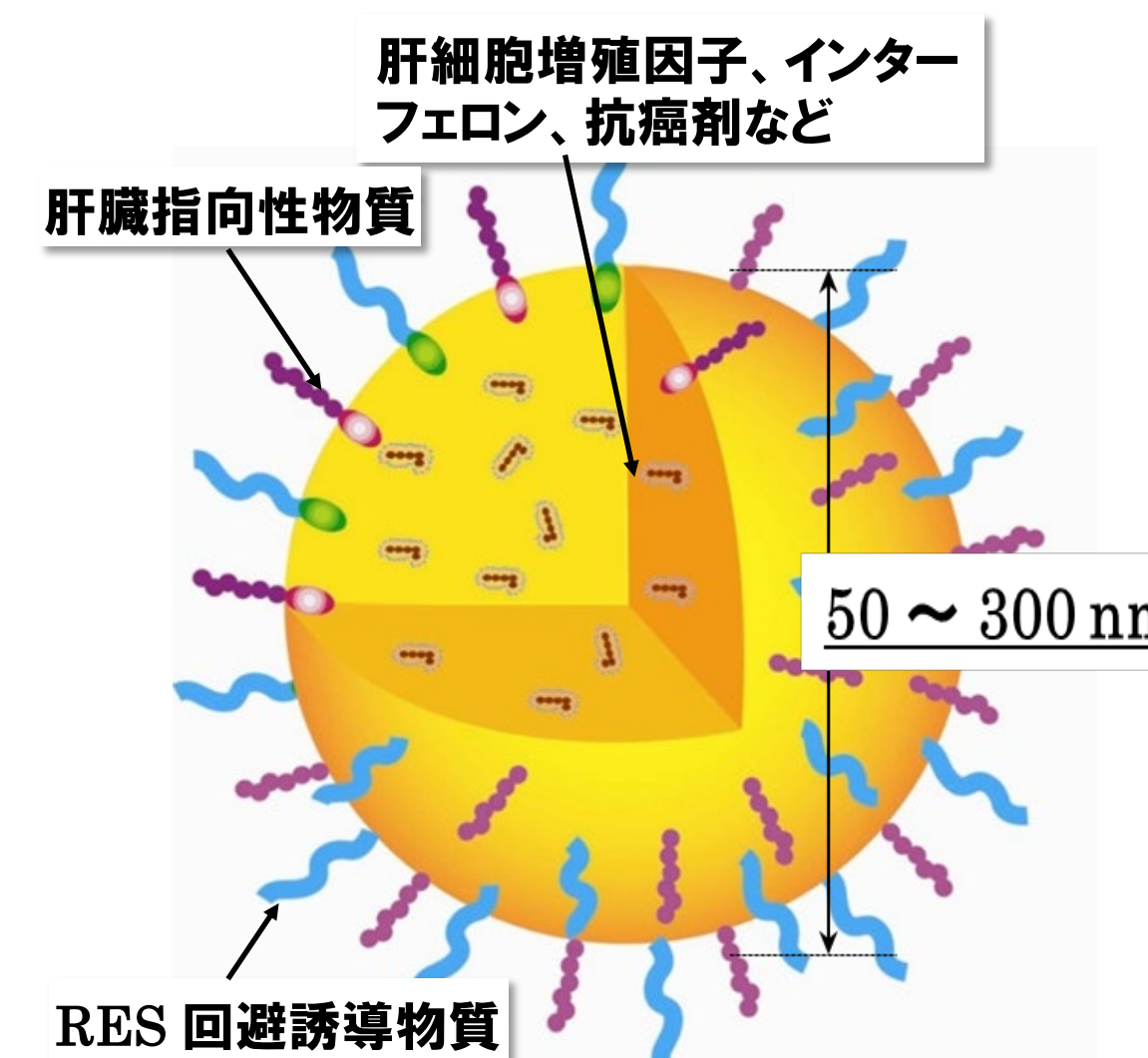


Fig.8 蛍光物質内包W/O/Wエマルジョン型製剤を肝臓に動注した後のW/O滴存在を光学および蛍光顕微鏡で観察した写真

肝疾患治療を目指した静注用 S/O/W ナノエマルジョン製剤

RES回避 → 血中滞留時間が延びる

- 膜透過によって製造される肝指向と細網内皮系RES（クッパー細胞等による貪食）回避を有する静注製剤
- S/O滴は50~550nmの範囲で粒径をコントロール



生理活性物質を内包したナノエマルジョンキャリア

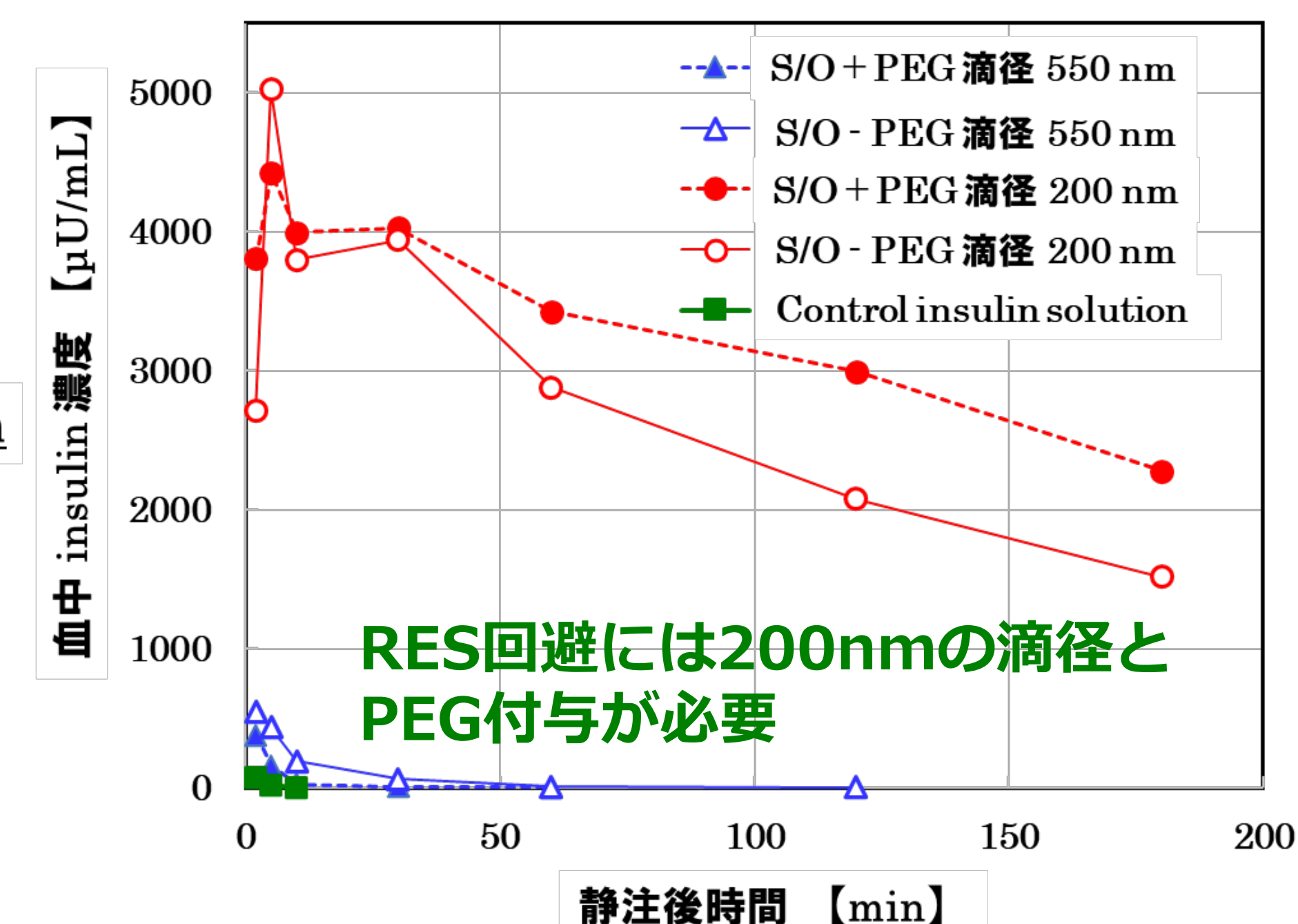


Fig.9 インスリン内包 S/O/W エマルジョン製剤をラットに静注した血中濃度変化

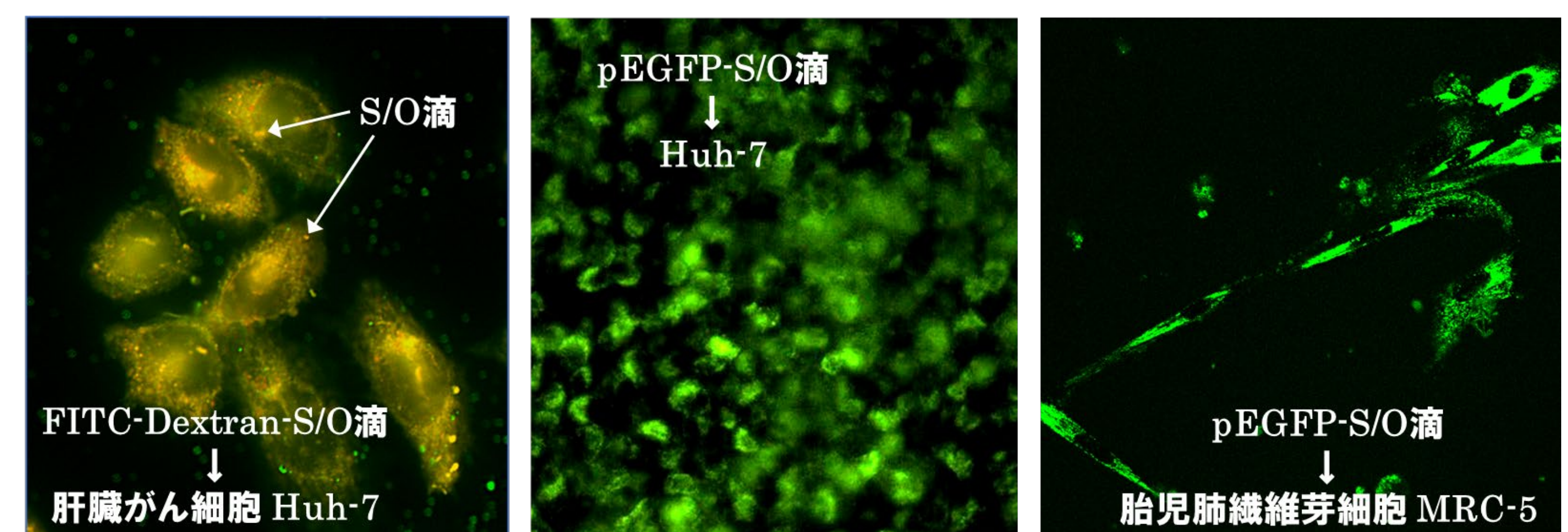


Fig.10 蛍光物質あるいはプラスミド GFP 内包 S/O 滴が細胞内に取り込まれたため細胞が緑色に呈色した蛍光顕微鏡写真

まとめ

膜乳化法を駆使して肝細胞癌治療用W/O/Wエマルジョン型動注製剤と肝硬変・肝炎・肝細胞癌などの肝疾患治療を目指した静注用ナノエマルジョン製剤を開発した。動注製剤は用時調製の臨床応用に成功し、ナノエマルジョン製剤は実用化に必要な基礎研究集積と新たな知見を得た。一方、本研究の基本剤型は、経口や経皮製剤のほか食品や化粧品など他分野への応用展開も期待される。