

## ● リポソーム製剤の特性解析及び品質評価

TN489

### Characterization and Evaluation of Liposome Drug Products

#### [概要]

リポソーム製剤は、医薬品の標的部位への選択的な送達や生体内安定性の向上などを可能とし、副作用の低減及び有効性の向上を目指した革新的医薬品の1つです。リポソーム製剤の開発に関するガイドライン（平成28年3月28日、薬生審査発0328第19号）では、従来の医薬品と異なるリポソーム製剤特有の薬物動態や特性、安定性の評価が求められています。

当社では、信頼性基準及びGMP（Good Manufacturing Practice）に対応したリポソーム製剤の特性解析や品質・安定性評価を提供しています。以下に、当社で実施したリポソームの評価検討の事例を紹介します。

#### [測定①：粒度分布及び表面電荷の測定]

リポソーム製剤の粒度分布や表面電荷は、血中安定性や細胞内への取り込み等に関わる重要な特性です。動的光散乱及び電気泳動光散乱を測定することにより、これらの項目を同時に評価することができます。

実施例として、市販のリポソームにおける粒度分布及び表面電荷（ゼータ電位）を測定しました。粒度分布測定（Fig. 1）では、平均粒子径、多分散指数共に試験成績書（COA：Certificate of Analysis）と同程度の値が得られています。またゼータ電位測定では、ゼータ電位の塩濃度依存性を利用し、リポソーム表面の固定水相の厚さ（FALT）<sup>1)</sup>を算出することができます（Fig. 2、Table 1）。PEG（Polyethylene glycol）修飾脂質の有無で比較すると、PEGを含むリポソームの方が大きなFALTの値を示しており、この結果からPEG分子によるリポソーム表面での固定水相の形成が示唆されます。

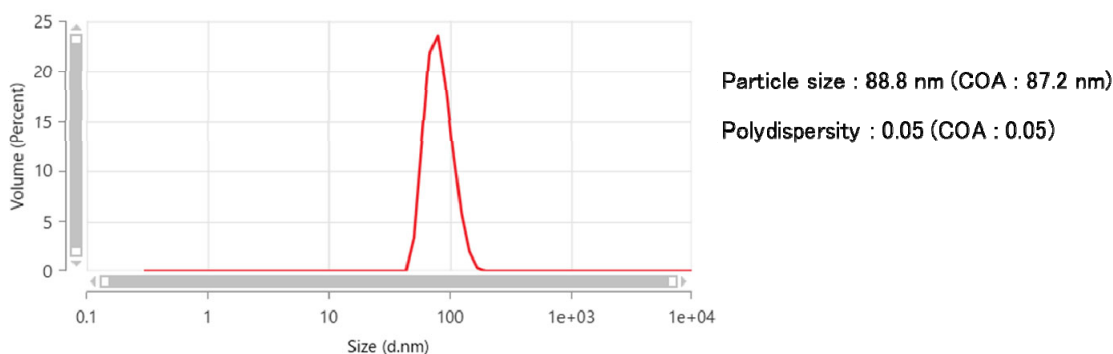


Fig. 1 Size distribution of DSPC<sup>\*</sup>/CHOL<sup>\*</sup>/mPEG2K-DSPE<sup>\*</sup> liposomes using Dynamic Light Scattering

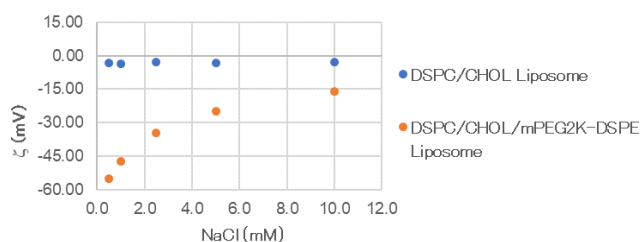


Fig. 2 Change in zeta potential of DSPC/CHOL and DSPC/CHOL/mPEG2K-DSPE liposomes with NaCl concentration

Table 1 FALT of DSPC/CHOL and DSPC/CHOL/mPEG2K-DSPE liposomes

	FALT (nm)
DSPC/CHOL	0.27
DSPC/CHOL/mPEG2K-DSPE	4.84

### [測定②：熱力学的特性の評価]

リポソーム製剤を構成する脂質二分子膜の流動性や均一性を評価するためには、リポソーム製剤の熱力学的特性を測定することが有効です。示差走査型カロリメトリー（DSC：Differential scanning calorimetry）により、脂質膜の相転移温度や発熱・吸熱プロファイルを評価することができます。

調製した DSPC リポソームについて、DSC で測定した事例を Fig. 3 に示します。DSPC 二分子膜における相転移温度の理論値は 55°C ですが、本結果でも 55°C に大きな吸熱ピークが観測されています。このことから、DSPC がゲル相から液晶相への相転移をしており、水溶液中で二分子膜を形成していることが分かります。

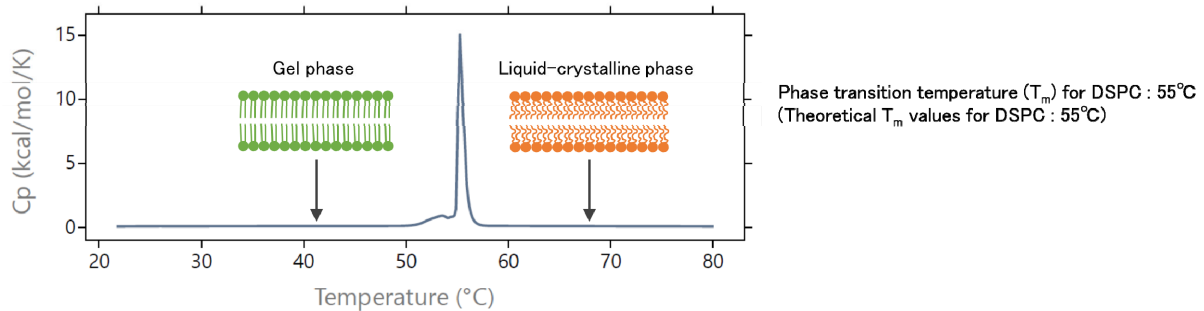


Fig. 3 DSC thermograms of DSPC Liposomes

### [測定③：脂肪酸組成の測定]

脂質組成の変動はリポソーム製剤の特性に影響を及ぼすため、構成脂質の脂肪酸組成の評価は非常に重要です。HPLC で一般的に用いられる UV 検出器ではリン脂質を検出することは困難ですが、荷電化粒子検出器（CAD：Charged Aerosol Detector）を用いることで、検出が可能となります。

リポソーム製剤に使用される代表的な脂質について、逆相 HPLC-CAD を用いて分析したクロマトグラムを Fig. 4 に示します。全ての脂質が十分に分離・検出されており、一斉分析が可能です。CAD は有機溶媒比率により応答性が変化することが知られていますが、当該装置では逆グラジエント分析（ポストカラム添加により検出器に導入される溶媒組成を常に一定にする）にも対応できます。

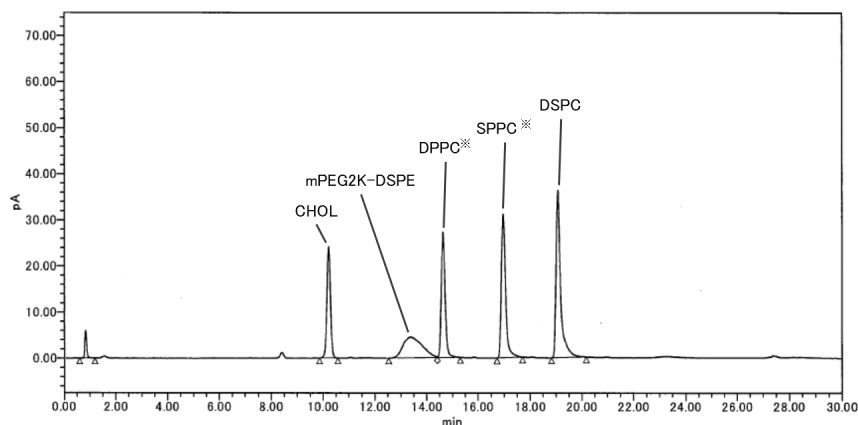


Fig. 4 HPLC-CAD chromatogram of commercially available lipid mix

※CHOL : cholesterol

mPEG2K-DSPE : 1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphoethanolamine-N-[methoxy(polyethylene glycol)-2000]

DPPC : 1,2-dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine

SPPC : 1-stearoyl-2-palmitoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine

DSPC : 1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine

1) Sugiyama I, Sadzuka Y : *Curr. Drug Discov. Technol.*, **8**, 357-366 (2011)

### [キーワード]

DDS, ドラッグデリバリーシステム, 規制対応, DLS, ELS