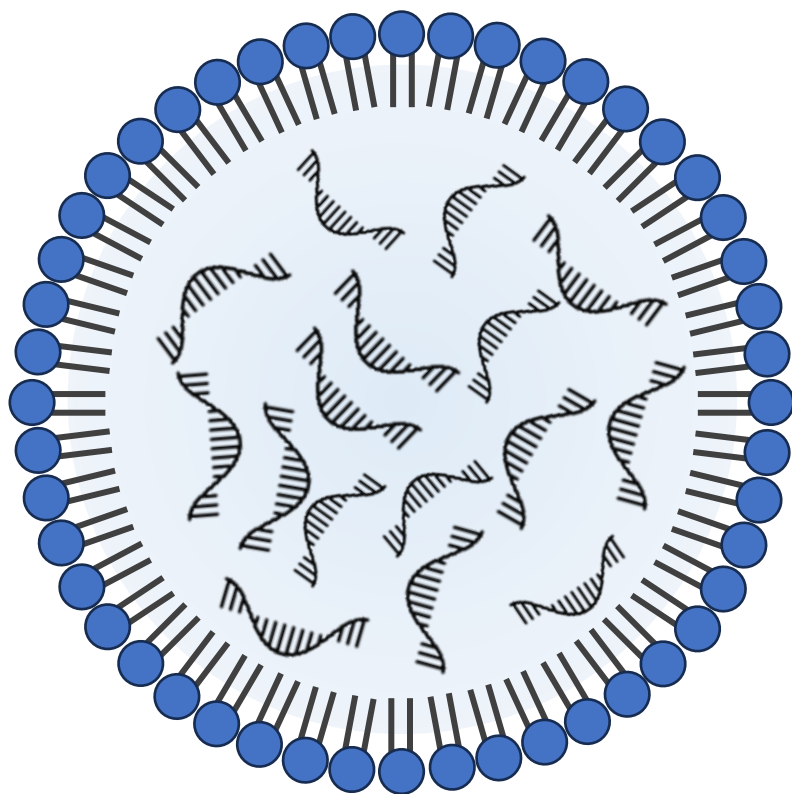


脂質ナノ粒子（Lipid Nano Particle: LNP）とは？

LNP（Lipid Nano Particle）^{1※}

= 薬効成分を守りながら細胞へ届ける役割を持つナノサイズの脂質のカプセル



粒子径80～150nm程度

1 - 薬剤学, 82 (2), 63-70 (2022)

親水基

疎水基



脂質分子



核酸(mRNA、siRNAなど)
または、低分子化合物

核酸/低分子化合物を脂質分子が覆ったコア

使用用途

- ✓ 感染症対策用mRNAワクチン
- ✓ 遺伝子補充型mRNA創薬
- ✓ がん治療用ワクチン

など

脂質液



RNA水溶液



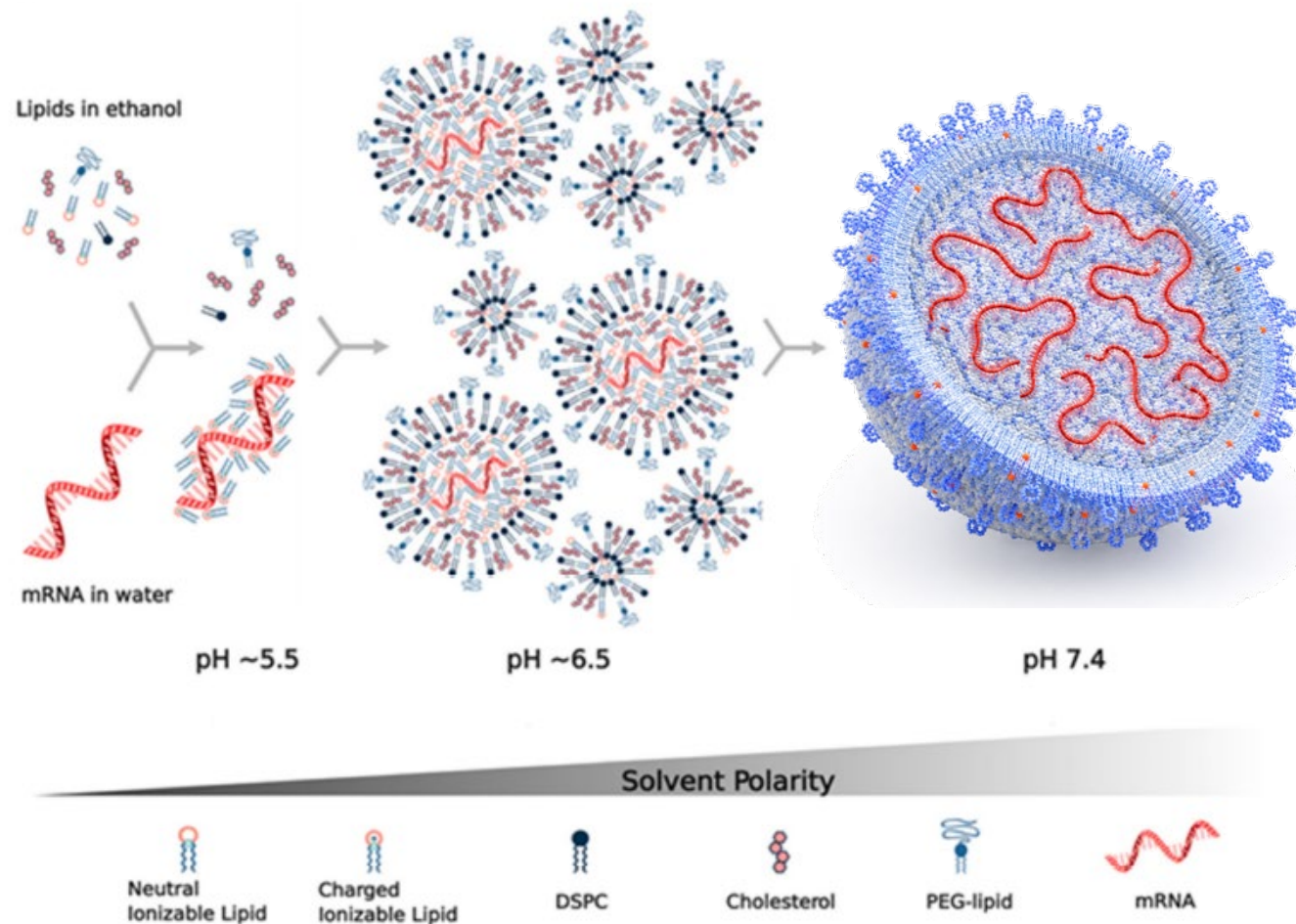
急速混合により溶媒極性が変化する、
脂質が自己集合



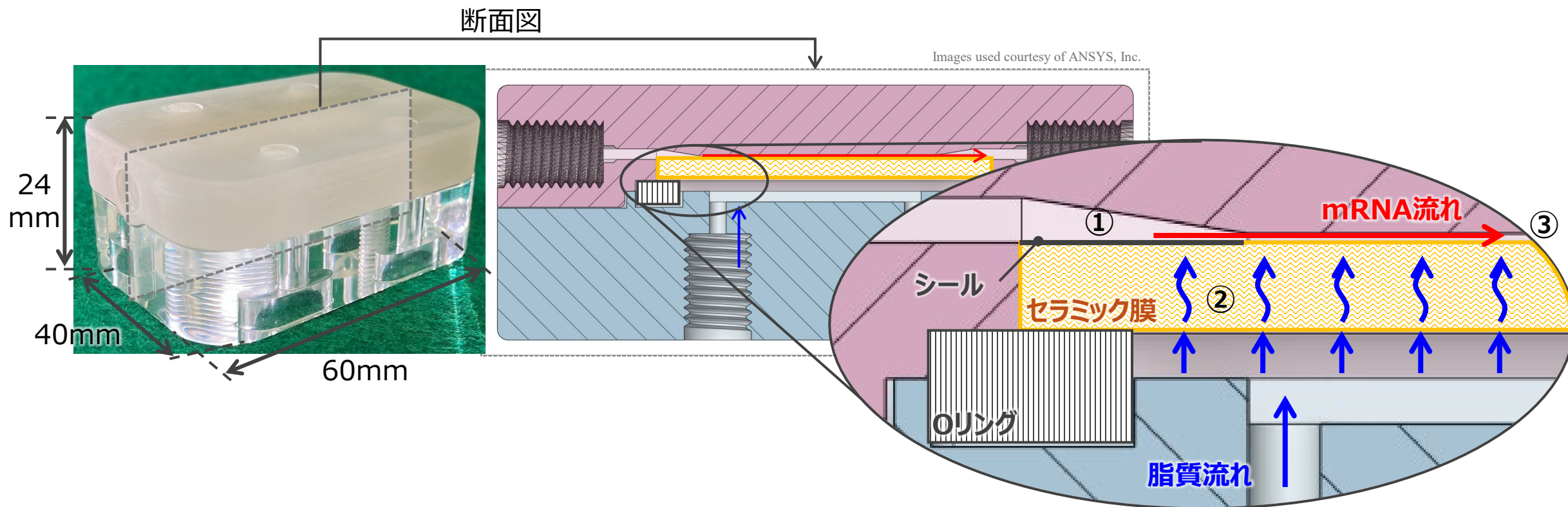
酸性条件でイオン化脂質がmRNAと
静電相互作用



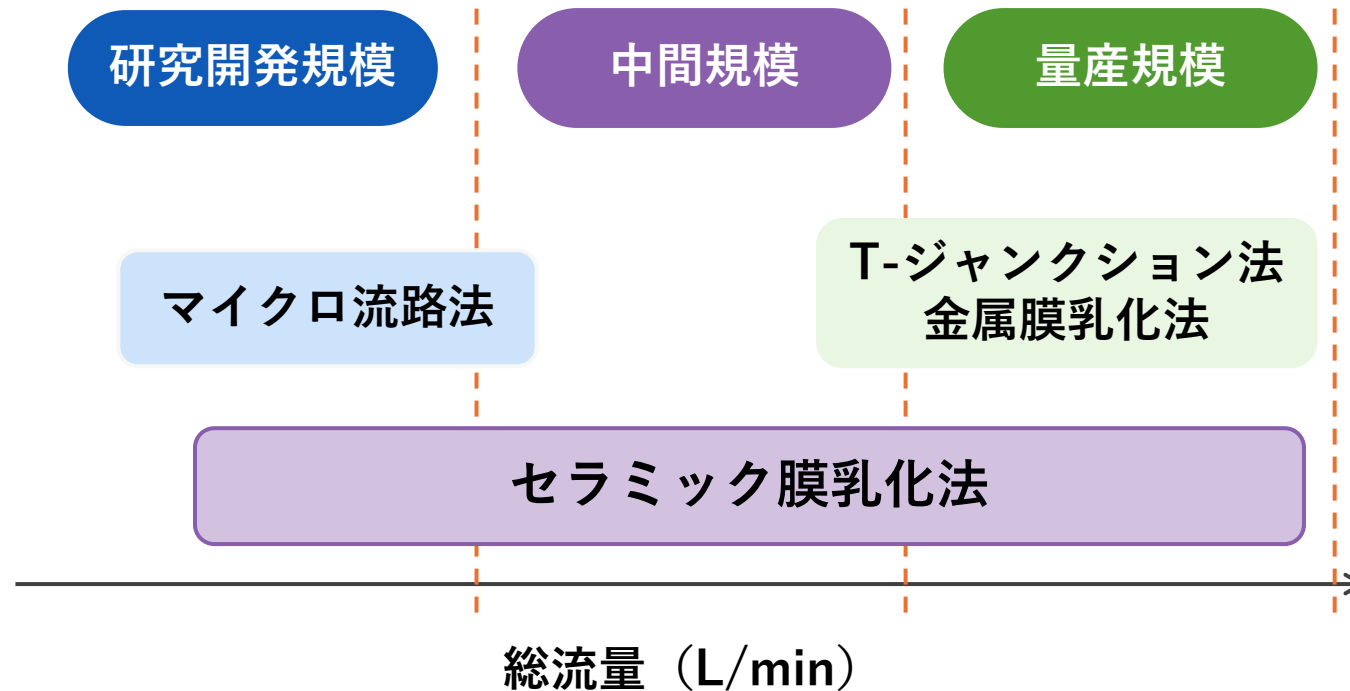
中性pHで粒子表面が安定化し、
mRNA内包LNPを形成



Buschmann, Michael D., et al. "Nanomaterial delivery systems for mRNA vaccines." Vaccines 9.1 (2021): 65. より引用・一部改変



- ① 装置の左側から薬効成分溶液（mRNA液など）がセラミック膜の表面に沿って流れる。
- ② 脂質液が装置の下側から上側に向けて、膜を透過して供給される。
- ③ セラミック膜の無数の孔を通った脂質が、膜表面で薬効成分溶液と混合し、右側の出口からLNPが回収される。



マイクロ流路法

膜乳化（金属膜）

T-ジャンクション法

膜乳化（セラミック膜）

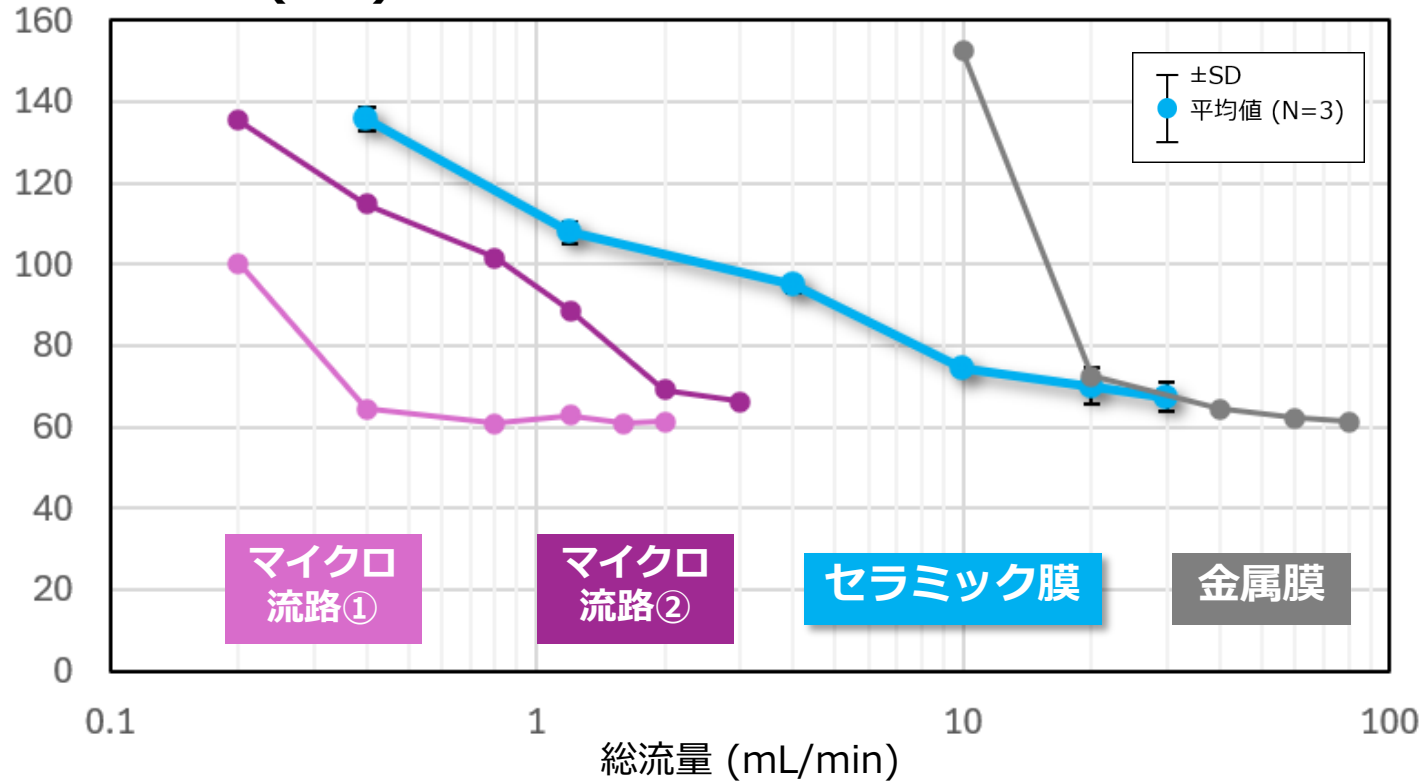
： LNP凝集の影響から高流量への展開が**困難** ⇒ スケールアップが**困難**

： 細孔構造制約から、小流量でのLNP形成が**困難** ⇒ スケールダウンが**困難**

： 2液を高速混合するため、小流量の混合が**困難** ⇒ スケールダウンが**困難**

： 微細孔径により、ラボスケールから量産スケールまで**シームレスに適用可能**

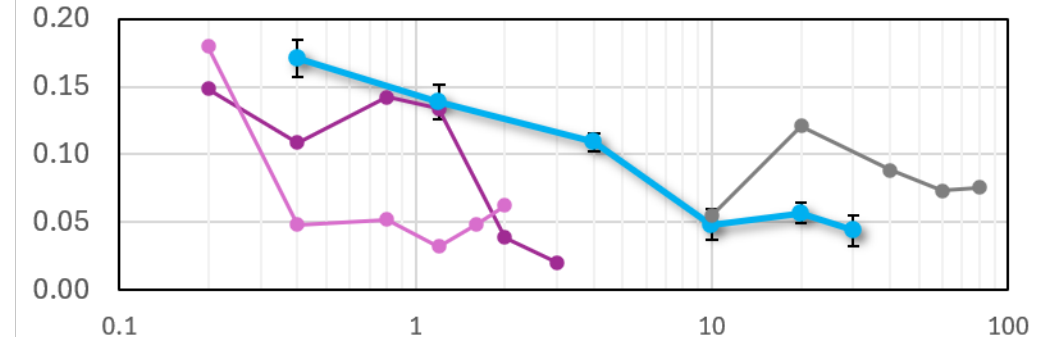
粒子径(nm)



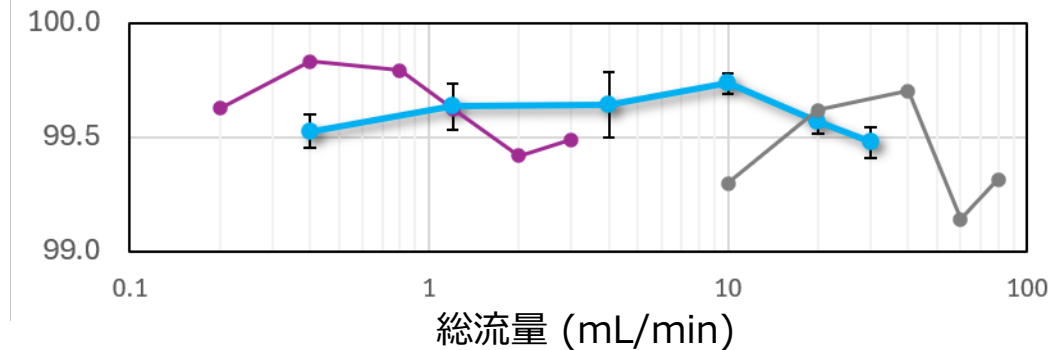
マイクロ流路① : iLiNP-1.0S
 マイクロ流路② : iLiNP-1.0SW
 SUS膜 : AXF-mini

広い流量範囲で粒子特性を維持できることが
セラミック膜乳化の特徴

PDI (作られた粒子の分布)



封入率(%)

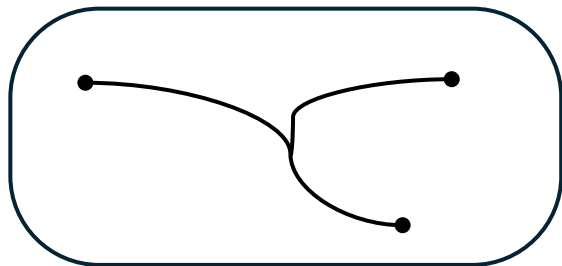


本評価では、Spikevax型脂質処方を用い、RNA成分にはmRNA代替としてpolyAを使用した。

シングルユース,耐薬品性：現行手法の課題点と解決策

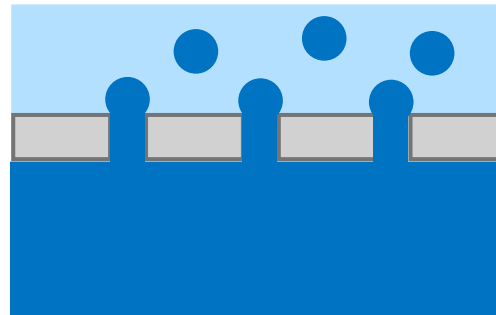
*推定課題

マイクロ流路法



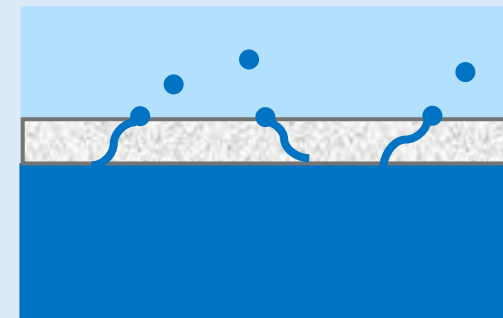
膜乳化法

～金属膜～



膜乳化法

～セラミック膜～



シングルユース
性

マイクロチップコストの交換可能性
を鑑みて、シングルユース対応が
可能

高コストのためシングルユースは
困難

製造コスト及び膜の交換可能性
を鑑みて、シングルユース対応が可
能

耐薬品性

プラスチック製の場合、溶媒によっ
ては膨張、混合状態が変化する

金属のため高化学的安定性

セラミックのため高化学的安定性

従来法とNGK法の機能比較結果：In vitro評価

九州大学大学院薬学研究院にて評価



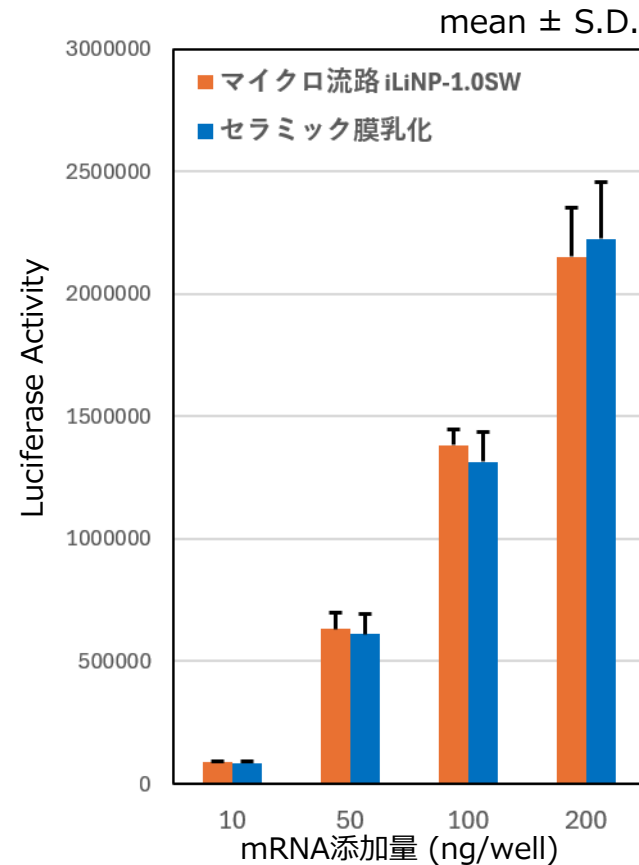
LNPの特性		マイクロ流路 (iLiNP-1.0SW)	セラミック膜乳化
粒子径	nm	84.5	84.1
PDI	—	0.131	0.077
ゼータ電位	mV	+2.8	+2.5
封入率	%	95.0	95.9

LNP濃度 : 10 μ g FLuc-mRNA/mL
 LNP添加量 : 1, 5, 10, 20 μ L/well
 細胞数 : 2 $\times$ 10⁴ cells/50 μ L/well
 測定時点 : 24時間後
 n数 : n=5

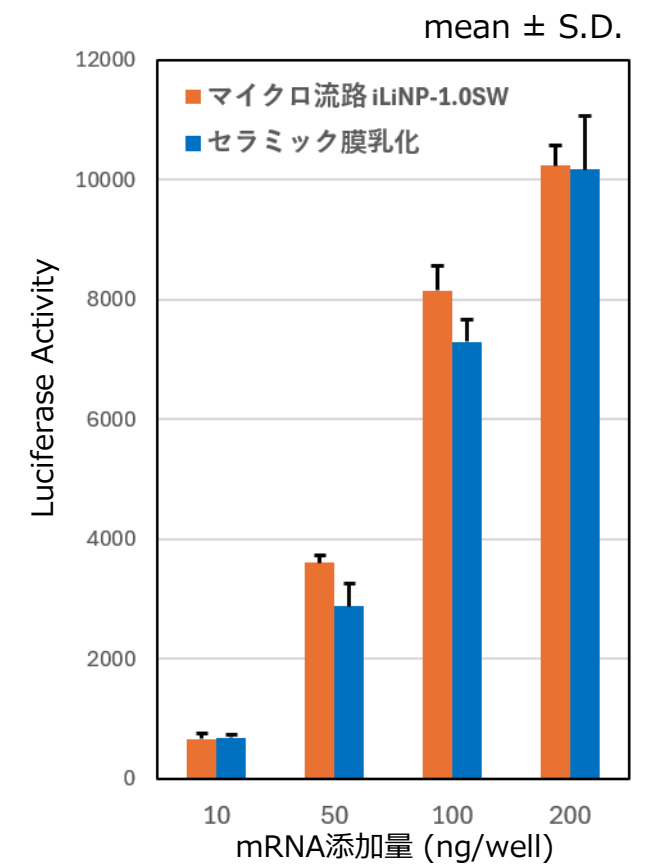


セラミック膜乳化法で調製したLNPは、in vitroにおいてマイクロ流路法と同等のFLuc発現活性を示した

RAW264.7 (マウスマクロファージ様細胞)



THP-1 (ヒト単球様細胞)



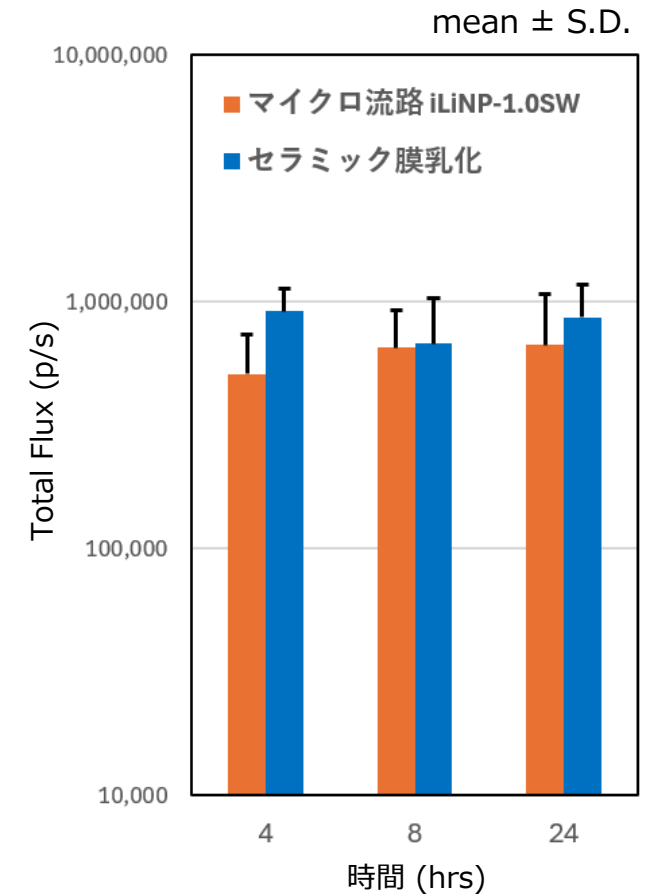
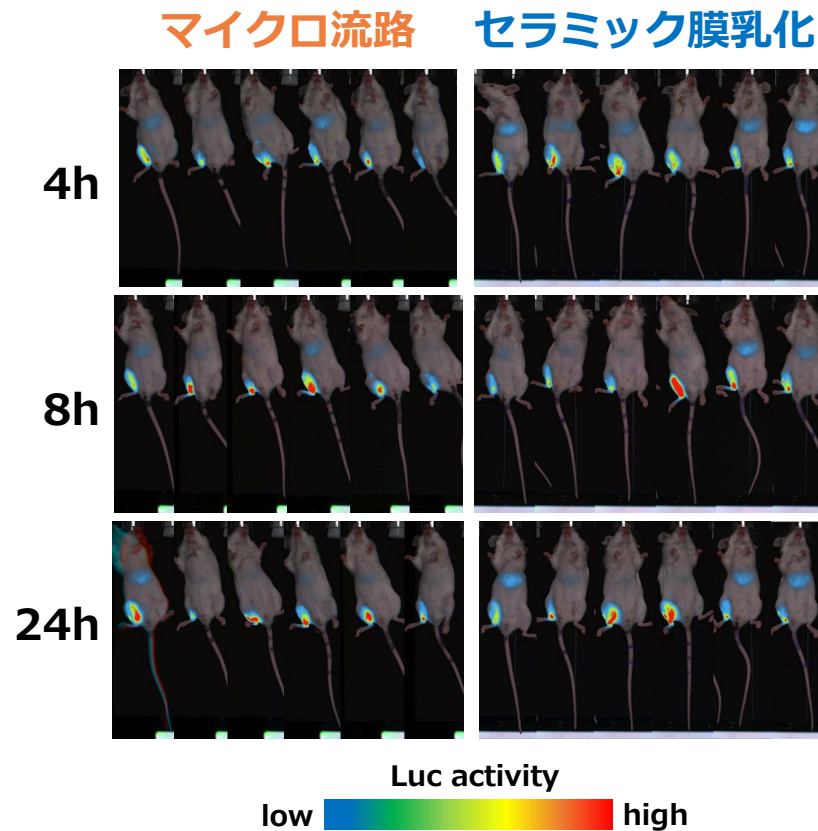
従来法とNGK法の機能比較結果：In vivo評価

九州大学大学院薬学研究院にて評価



LNPの特性		マイクロ流路 (iLiNP-1.0SW)	セラミック膜乳化
粒子径	nm	84.5	84.1
PDI	—	0.131	0.077
ゼータ電位	mV	+2.8	+2.5
封入率	%	95.0	95.9

LNP濃度 : 10 μ g FLuc-mRNA/mL
 マウス : BALB/c 雌・6週齢
 投与量 : 0.1 μ g mRNA/10 μ L/mouse
 投与場所 : ふくらはぎ(筋注)
 測定時点 : 4h, 8h, 24h
 n数 : n=6

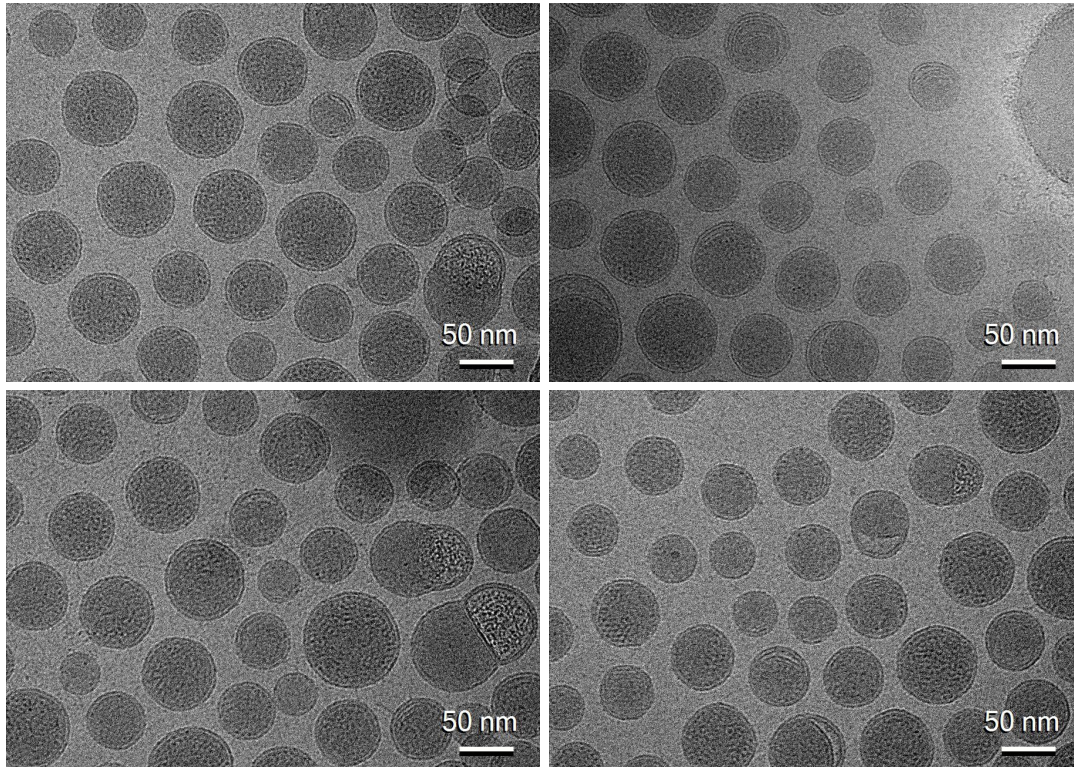


セラミック膜乳化法で調製したLNPは、
in vivoにおいてもマイクロ流路法と同等のFLuc発現活性を示した

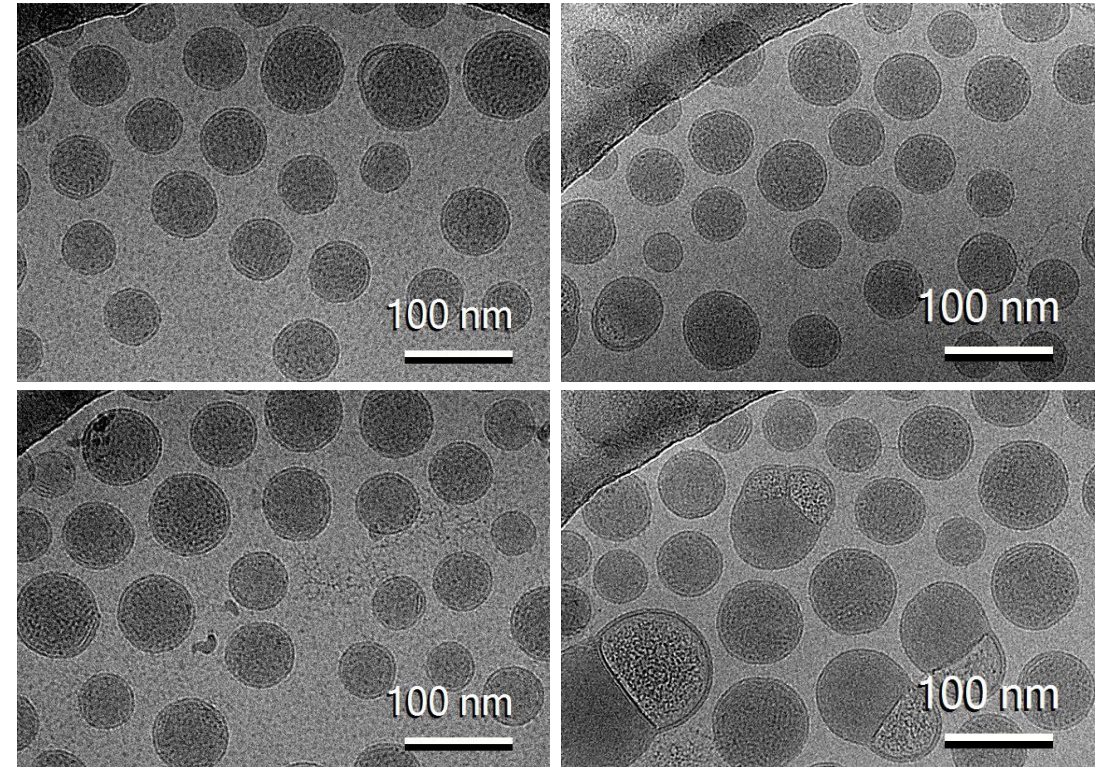
従来法とNGK法の構造比較：クライオTEM、FLuc-mRNA LNP

九州大学大学院薬学研究院にて評価

マイクロ流路 (iLiNP-1.0SW)



セラミック膜乳化



セラミック膜乳化法を用いて調製したLNPは、
マイクロ流路で調製したものと、同等の構造的特徴を示した