

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 27 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K07180

研究課題名(和文) 高分子ナノキャリアを基盤とした吸入用微粒子設計による肺内薬物動態制御

研究課題名(英文) Design and pharmacokinetic evaluations of polymeric carrier-based nano formulations for inhalation

研究代表者

佐藤 秀行 (Sato, Hideyuki)

静岡県立大学・薬学部・准教授

研究者番号：70739242

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、抗体、タンパク、ペプチド及び核酸等、重要性が高いが注射等の侵襲的投与経路以外に有効な投与経路が存在していない化合物に対する新規経肺 DDS 製剤の戦略的開発を目的とする。今回、経肺投与後における薬物含有粒子の分布・滞留性を正確に評価するため、環境応答性を有する蛍光プローブを用いた吸入用微粒子を設計した。肺内粒子拡散動態を制御すべく、機能性ポリマーを用いた粘液透過性および付着性ナノ粒子を搭載した吸入用微粒子を開発した。これにより肺内における薬物暴露時間を制御できる可能性が見出された。本知見の応用により、肺への、または肺から全身への効率的薬物送達を可能とする DDS 製剤開発が期待できよう。

研究成果の学術的意義や社会的意義

粉末吸入製剤は、バイオ医薬品の新たな投与形態として期待されるが、肺内における複雑な異物排除機構のため、吸入した微粒子の肺内における粒子動態や薬物動態は未だ不明な点が多く、肺からの薬物吸収制御を極めて困難なものとしている。本研究は肺に対する薬物送達ならびに肺から全身への薬物送達を制御する製剤技術を提案するものであり、これまで注射でしか使用できなかった薬物をより簡便な投与により患者自身で安全に使用できる可能性を示すものである。創薬モダリティの多様化する昨今、中高分子を対象とする DDS 製剤設計に有用な情報を提示可能と考える。

研究成果の概要(英文)：The aim of present study was to develop strategic drug delivery system via respiratory system to achieve efficient delivery of biologics like antibody, protein, peptide, and nucleic acid which have been mainly administrated by parenteral administration. Environmental responsive fluorescent probe was selected as model drug to accurately evaluate the biodistribution/retention of drug-loaded nanoparticles after intratracheal administration. To control diffusiveness of inhalable particles within respiratory tracts, mucopenetrating and mucoadhesive nanoparticle-loaded inhalable particles were designed. These formulations enabled inner drug to control drug exposure at respiratory tracts. Based on these findings, the application of novel strategy for respiratory DDS could contribute to effective delivery of target compounds to not only respiratory tract but also systemic circulation.

研究分野：薬剤学

キーワード：高分子ナノキャリア 吸入用微粒子 粘液透過性ナノ粒子 粘液付着性ナノ粒子 中分子医薬品

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

吸入製剤は、微量の薬物を疾患部位である呼吸器系に対して直接的に投与することで、薬物の全身曝露を抑えつつ局所的な薬物送達を可能とする投与形態である。近年、肺を中心とする呼吸器系の有する、肺泡構造に由来する広大な表面積、豊富な毛細血管ネットワーク、肺泡における上皮細胞の薄さ等の解剖学的な特徴を活かし、経口吸収が困難な薬物や注射による投与に制限される薬物の全身作用を指向した投与経路としても注目されている。そのため、経肺投与製剤は、近年急速に進行するバイオ医薬品を含むモダリティ多様化への対応、さらには既存の低分子化合物に対する Product Life Cycle Management 戦略として極めて重要な役割を担う可能性がある。しかし、気管支や肺泡を含む呼吸器系は非常に複雑な構造と機能を有し、吸入した薬物含有エアロゾルをターゲットとする部位まで必要十分に再現性よく到達させるには極めて高精度の粒子・製剤設計技術が求められる。更に、たとえ吸入剤として適切な粒子径コントロールを達成し、吸収部位である肺深部への薬物送達に成功したとしても、呼吸器系における極めて優れた異物排除機構、すなわち気道粘膜や肺泡マクロファージの貪食によるクリアランスが肺内における薬物デリバリーの大きな障壁となる。また、薬物エアロゾルを吸入後における肺内の微粒子動態は未だ不明な部分が多く、製剤設計における難易度の高さも相まって、上市されている一部の局所作用製剤を除き、経肺的吸収における薬物動態制御を指向した実用的な吸入デリバリー技術は皆無であると言っても過言ではない。吸入剤は呼吸器における感染症治療を指向した局所製剤やペプチドや核酸をターゲットとした中分子の全身デリバリー技術として薬物の効率的送達と副作用回避を同時に達成する理論的メリットが極めて大きいものの、前述の課題のために治療戦略として開発しきれない現実がある。

2. 研究の目的

粉末吸入製剤は、安全に自己投与可能な投与形態としてバイオ医薬品の drug delivery system に対して非常に有用であるが、良好な吸入特性、肺における安定した薬物吸収には極めて厳格な粒子のサイズ・形状コントロールが必須であり、製剤開発を困難なものとしている。加えて吸収部位である肺泡近傍における異物クリアランスメカニズムは極めて迅速かつ複雑であり、薬理作用持続化についても解決が望まれる。本研究課題はこれらの課題を同時に克服すべく、ナノテクノロジーを薬剤科学分野の技術と融合、発展的に応用し、革新的経肺 DDS 製剤の開発に挑戦するものである。本研究では、新規ナノ粒子調製法である Flash nanoprecipitation (FNP) 法を戦略的に応用し、次の 2 点の目的達成を試みた。

表面物性を改変した機能性ナノ粒子設計：粘液透過・付着ナノ粒子の開発
In vivo imaging system (IVIS) を活用した肺内粒子拡散動態解析

3. 研究の方法

表面物性を改変した機能性ナノ粒子設計：粘液透過・付着ナノ粒子の開発

Multi-inlet vortex mixer (MIVM) と呼ばれる複数個の注入口を有する Mixer を使用した FNP 法によって機能性ナノ粒子調製を試みた。呼吸器系からの薬物吸収に関わらず、投与された薬物の吸収過程において吸収部位表面に存在している粘膜中の粒子拡散特性はその吸収過程に大きく影響を及ぼす。本研究では、薬物ナノ粒子表面を粘膜付着性ポリマーおよび粘膜透過性ポリマーにて被覆した機能性ナノ粒子を開発し Flash NanoPrecipitation (FNP) 法を用いた機能性ナノキャリア処方検討を実施した。調製した粒子は、粒子径、粒度分布、収率、蛍光物質封入率や分散安定性等を評価し、粒度分布、多分散指数ならびに分散安定性を指標として処方最適化を実施した。粘液透過性および付着性ナノ粒子 (MP/NCs および MA/NCs) を設計するため、それぞれ 1.6-kDa polystyrene (PEG)-block-5.0-kDa poly(ethylene glycol) (PS-PEG) および 6.7-kDa polystyrene-block-9.2-kDa poly(N, N-dimethylaminoethyl methacrylate) (PS-DMAEMA) をキャリアポリマーとしたナノ粒子を設計した。粘液中の拡散特性評価には、粘膜中粒子動態の解析として、肺を模倣した人工粘液を用いた粒子透過性試験、水晶振動微量天秤法 (QCM) を用いた粘膜-ナノ粒子間の相互作用評価を行った。

イメージングのために内封する蛍光物質は、ナノキャリアの「粒子としての動態」を正確に把握するため、Aggregation-caused quenching (ACQ) と呼ばれる環境応答性を有する P2 プローブを選択した。一般的な蛍光プローブはキャリアに封入された状態でも、放出された状態でも蛍光を発するため、イメージングの結果が実際の粒子動態と乖離する可能性があるが、ACQ プローブは粒子から放出後に消光するため粒子動態を正確に可視化することができる。P2 封入ナノ粒子の環境応答性を評価するため、肺内環境模倣液中 (SLF) における評価を実施した。

IVIS を活用した肺内粒子拡散動態解析

実験動物としてラットを使用し、開発した吸入製剤を気道内投与後における気道-肺における粒子動態を解析し、ナノキャリアの肺内滞留時間や蛍光物質の放出について経時的に評価した。ま

た，肺組織におけるナノキャリアの分布評価するため，より詳細な組織や粘膜中における分布，またマクロファージ等への取り込みの有無については肺組織切片を作成し，共焦点レーザー顕微鏡を使用した解析によって解析した．

4．研究成果

機能性ナノキャリアの物理化学的特性評価：

MP/NCs および MA/NCs の粒子径，ゼータ電位および粘液中の拡散特性の評価についてまとめたものを Table 1 に記す．MP/NCs および MA/NCs の粒子径はそれぞれ 151 および 173 nm であり，いずれも多分散指数は 0.2 以下であり均一なナノ粒子であった．また透過型電子顕微鏡による観察からも同様の粒子径を有していることを確認した．調製直後のゼータ電位についてはそれぞれ 0，+48 mV であり，PEG を表面に有する MP/NCs は中性電荷を，カチオン性ポリマーの DMAEMA を表面に有する MA/NCs は正電荷を有しており，それぞれの親水基を粒子表面に有するナノ粒子が作成されていることを確認した．人口粘液中の拡散特性や QCM による粘液中成分の主成分である mucin との相互作用を評価すると，MP/NCs は相互作用が弱く粘液透過特性を，MA/NCs はムチンとの相互作用を示し粘液付着特性を有することが明らかとなった．

Table 1 Physicochemical properties of mucopenetrating nanocarriers (MP/NCs) and mucoadhesive nanocarriers (MA/NCs).

samples	particle size (nm) fresh/6 h	z-potential (mV) fresh/6 h	<i>In vitro</i> mucopenetrating/mucoadhesive properties		
			mucin-particle interactions	diffusiveness in AM	property
MA/NCs	173/196	48/47	strong	low	mucoadhesive
MP/NCs	151/165	0/-7	weak	high	mucopenetrating

Particle sizes and z-potentials of MA/NCs and MP/NCs were measured after incubation in water for 6 h as well as just after preparation. Data represent the mean of three experiments.

P2 プローブの環境応答性に関する評価：

P2 プローブは，PS ナノ粒子中のような疎水環境では蛍光を示し，水中のような親水環境では π 電子系のスタッキングにより凝集し消光するため，蛍光物質が粒子内にいるのか放出された状態なのかを判別することが可能である．肺内環境においても同様の性質が得られるかを評価した．Fig.1A では，P2 プローブの Acetonitrile 溶液に対して SLF の割合を増やすにつれて蛍光強度が現象しており，SLF の割合が 50% 程度から急速な消光が確認された．また，SLF 中には界面活性作用を有する物質が含まれており，部分的な可溶化により消光状態から回復する可能性があり，これは遊離した P2 でありながら蛍光を示す可能性がある．これを評価するため，rekindling 試験を実施した結果，rekindling は 13% 程度であり軽微であることを確認し

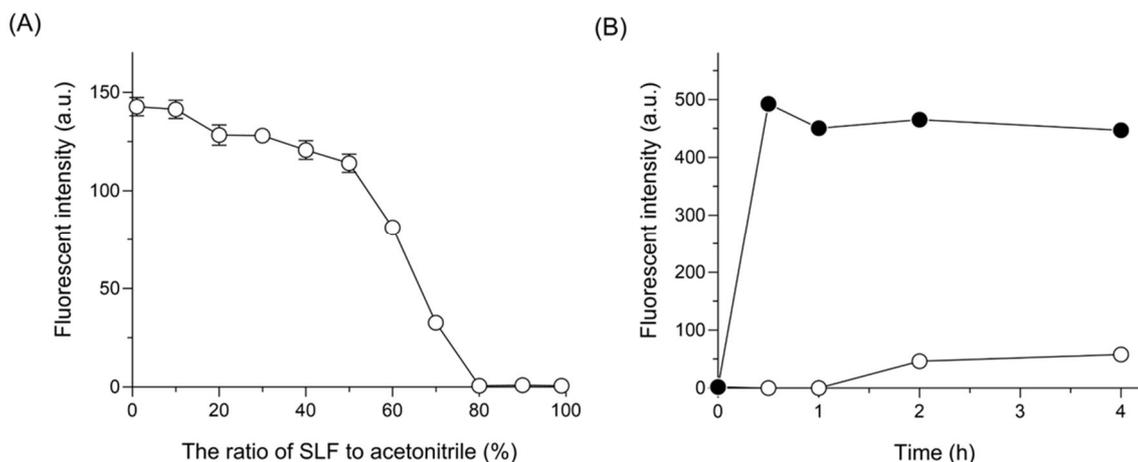


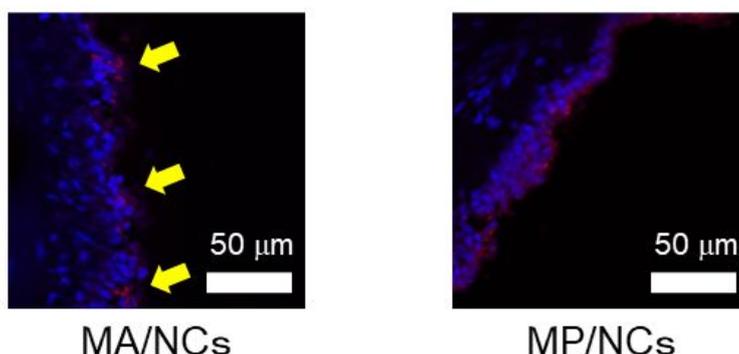
Fig. 1 Spectroscopic property of the P2 probe in simulated lung fluid (SLF). (A) Aggregation-caused quenching effect in SLF/acetonitrile solution. Data represent the mean±S.D. of three experiments. (B) Rekindling of the quenched P2 probe. ●, Acetonitrile; and ○, SLF.

た (Fig.1B) . よって今回のナノ粒子中の様な疎水環境では蛍光を , 放出後は消光する特性を確認し , 蛍光イメージング時に *in vivo* 環境における粒子の分布状況について正確に把握できると考える .

製剤経気道的投与後における粒子の肺内分布および滞留性評価 :

P2 プローブを封入した MP/NVs および MA/NCs をラットに対して経気道的投与後において , IVIS および共焦点レーザー顕微鏡を用いたイメージングを実施した . その結果 , 粘液附着特性を有する MA/NCs は気道上皮表面にトラップされており , 粒子が凝集してしまっていることが確認された (Fig.2A) . IVIS による評価からは , 4 時間後には大部分が気道の上部まで運搬されており , 呼吸器系における粘液纖毛クリアランスを強く受けていることが示唆される . 一方 , MP/NCs では , 気道上皮表面に均一に分布 , また表面のみならず粘液の深部にまで粒子が拡散している様子が確認された (Fig.2A) . IVIS の結果からは , 非常に興味深いことに MA/NCs と比較してより肺内に滞留しやすい特性を有していることが明らかとなった . 気道における粘液纖毛クリアランスは , 粘液層の表面と比較して深部では粘液のクリアランス速度が遅いことが知られている . つまり , 表面に付着した MA/NCs よりも , 粘液中を拡散して深部に到達した MP/NCs の方が粘液纖毛クリアランスを受けにくく , 肺内の滞留性が向上したと推察する . 肺内への薬物含有粒子の滞留性が向上することにより , 呼吸器疾患や感染症をターゲットとした局所投与製剤に対する有用性はもちろんのこと , 肺を吸収部位とした全身性の薬物送達においても有用な DDS 製剤となりうる . ナノ粒子のコア部分素材を変更することで , 様々な放出制御が可能となり , 幅広い付加価値を有する製剤設計に貢献が期待される .

(A)



(B)

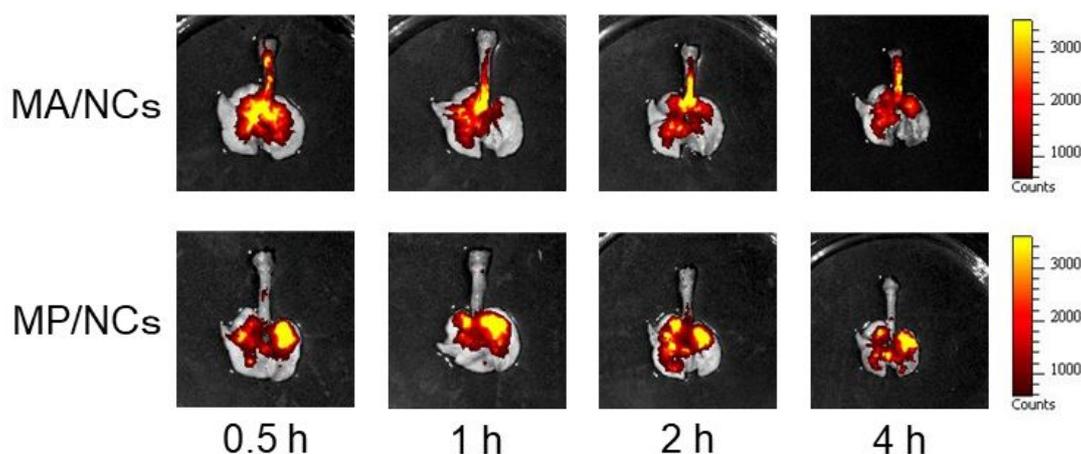


Fig. 2 Distribution and retention of NCs samples (500 μ g-NCs/rat) after intratracheal administration to rats. (A) Confocal laser scanning microscopic images of the sectioned rat respiratory tract. Nuclei were stained with DAPI (blue). NCs were stained with the P2 probe (red). (B) *In vivo* imaging system images of the lung and respiratory tract.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kohei Yamada, Akishi Hirata, Hideyuki Sato, Satomi Onoue	4. 巻 6
2. 論文標題 Nanocarriers with long-term retention in the respiratory system for prolonged drug exposure	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Pharmaceutical Development and Technology	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10837450.2024.2346292	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kohei Yamada, Yuto Hayashi, Kenta Sasaki, Koji Higuchi, Takeshi Shindo, Hiroshi Shikama, Hideyuki Sato, Satomi Onoue	4. 巻 43(3)
2. 論文標題 Nanocrystal solid dispersion of fuzapladib free acid with improved oral bioavailability.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biopharmaceutics & Drug Disposition	6. 最初と最後の頁 89-97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bdd.2314	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sujan Banik, Kohei Yamada, Hideyuki Sato, Satomi Onoue	4. 巻 19
2. 論文標題 Development of Nanoparticles with Improved Oral Bioavailability and Hepatoprotective Effects of Quercetin	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 1468-1476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.molpharmaceut.2c00009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 佐藤 秀行, 尾上 誠良	4. 巻 154
2. 論文標題 Flash Nanoprecipitation 法を基盤としたナノ粒子設計と薬物動態制御への応用 (2)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 製剤機械技術学会誌	6. 最初と最後の頁 21-29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Kohei, Ristroph Kurt D., Kaneko Yuki, Lu Hoang D., Sato Hideyuki, Prud'homme Robert K., Onoue Satomi	4. 巻 38
2. 論文標題 Clofazimine-Loaded Mucoadhesive Nanoparticles Prepared by Flash Nanoprecipitation for Strategic Intestinal Delivery	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmaceutical Research	6. 最初と最後の頁 2109 ~ 2118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11095-021-03144-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Banik Sujjan, Halder Shimul, Sato Hideyuki, Onoue Satomi	4. 巻 42
2. 論文標題 Self emulsifying drug delivery system of (R) lipoic acid to improve its stability and oral absorption	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biopharmaceutics & Drug Disposition	6. 最初と最後の頁 226 ~ 233
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bdd.2277	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Moritani Tatsuru, Kaneko Yuuki, Morinaga Tadahiko, Ohtake Hiroto, Seto Yoshiki, Sato Hideyuki, Onoue Satomi	4. 巻 64
2. 論文標題 Tranilast-loaded amorphous solid dispersion prepared with fine droplet drying process for improvement of oral absorption and anti-inflammatory effects on chemically-induced colitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Drug Delivery Science and Technology	6. 最初と最後の頁 102544 ~ 102544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jddst.2021.102544	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 佐藤 秀行	4. 巻 140
2. 論文標題 薬剤科学的技術を戦略的に応用したペプチド医薬品の粉末吸入製剤化による薬物動態制御	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 1305-1312
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.20-00144	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sato Hideyuki, Kaneko Yuuki, Yamada Kohei, Ristroph Kurt D., Lu Hoang D., Seto Yoshiki, Chan Hak-Kim, Prud'homme Robert K., Onoue Satomi	4. 巻 109
2. 論文標題 Polymeric Nanocarriers With Mucus-Diffusive and Mucus-Adhesive Properties to Control Pharmacokinetic Behavior of Orally Dosed Cyclosporine A	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Sciences	6. 最初と最後の頁 1079 ~ 1085
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xphs.2019.10.043	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Sato Hideyuki, Tabata Aiko, Moritani Tatsuru, Morinaga Tadahiko, Mizumoto Takahiro, Seto Yoshiki, Onoue Satomi	4. 巻 25
2. 論文標題 Design and Characterizations of Inhalable Poly(lactic-co-glycolic acid) Microspheres Prepared by the Fine Droplet Drying Process for a Sustained Effect of Salmon Calcitonin	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 1311 ~ 1311
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules25061311	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 山田幸平, Ristroph K. D., 上林敦, 佐藤秀行, Wu W., Chan H-K., Prud'homme R. K., 尾上誠良
2. 発表標題 薬物の経粘膜吸収制御と吸収予測
3. 学会等名 日本薬学会第 142 年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山田幸平, 上林敦, 佐藤秀行, 尾上誠良
2. 発表標題 吸入剤の体内動態予測: Cyclosporine A 含有粉末吸入剤の開発と体内動態予測モデルの適用性検討
3. 学会等名 日本薬剤学会第 37 年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤秀行, 寺尾龍哉, 中澤明日香, Robert K. Prud'homme, 山田幸平, 尾上誠良
2. 発表標題 Polyethylene glycol 修飾脂質を用いた固体脂質ナノ粒子によるCyclosporine A の経口吸収性改善
3. 学会等名 日本薬学会第 37 年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井上侑樹, 中澤明日香, 安達大貴, 水元隆博, Robert K. Prud'homme, 山田幸平, 佐藤秀行, 尾上誠良
2. 発表標題 大腸炎の炎症部位への薬物集積を指向した cyclosporine A 封入粘液透過性ナノ粒子
3. 学会等名 第 38 回日本 DDS 学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井上侑樹, 中澤明日香, 安達大貴, 水元隆博, Robert K. Prud'homme, 山田幸平, 佐藤秀行, 尾上誠良
2. 発表標題 Cyclosporine A の炎症性腸疾患への応用を指向した粘液透過性ナノ粒子の開発
3. 学会等名 日本薬学会東海支部
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 寺尾 龍哉, 中澤 明日香, Robert K. Prud'homme, 山田 幸平, 佐藤 秀行, 尾上 誠良
2. 発表標題 Polyethylene glycol 修飾脂質を用いた Solid lipid nanoparticle による Cyclosporine A の経口吸収性制御
3. 学会等名 第 141 回日本薬学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田 幸平, Ristroph K.D., Lu H.D., Wu W., Chan H-K., Prud'homme R.K., 佐藤 秀行, 尾上 誠良
2. 発表標題 Mucosal drug delivery system を基盤とした Cyclosporine A の経粘膜吸収性制御
3. 学会等名 日本薬学会東海支部
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤 秀行
2. 発表標題 Flash NanoPrecipitation 法を応用したナノ粒子設計による薬物動態制御
3. 学会等名 製剤機械技術学会 第 29 回 講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 奥村 逸希, 森谷 樹, 森永 匡彦, 佐藤 祐一, 小番 昭宏, 山田 幸平, 佐藤 秀行, 尾上 誠良
2. 発表標題 印刷工学技術を応用した粒子設計による Tobramycin 多孔性吸入粉末製剤の開発
3. 学会等名 第 29 回 DDS カンファレンス
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田 幸平, Kurt D. Ristroph, Hoang D. Lu, 世戸 孝樹, Wei Wu, Hak-Kim Chan, Robert. K. Prud'homme, 佐藤 秀行, 尾上 誠良
2. 発表標題 Flash nanoprecipitation 法を基盤とする薬物の消化管吸収制御を指向した Mucosal drug delivery system の開発
3. 学会等名 日本薬学会第 35 年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中澤 明日香, 森谷 樹, 森永 匡彦, 佐藤 祐一, 小番 昭宏, 世戸 孝樹, 佐藤 秀行, 尾上 誠良
2. 発表標題 Fine droplet drying 工法による cyclosporine A 含有ナノ粒子の吸入製剤設計
3. 学会等名 日本薬学会第 35 年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中澤 明日香, 森谷 樹, 森永 匡彦, 佐藤 祐一, 小番 昭宏, 世戸 孝樹, 佐藤 秀行, 尾上 誠良
2. 発表標題 Fine droplet drying 工法による cyclosporine A 含有ナノ粒子の吸入製剤設計
3. 学会等名 第 36 回 日本 DDS 学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hideyuki Sato, Yuuki Kaneko, Kurt D Ristroph, Hoang D Lu, Hak-Kim Chan, Robert K Prud'homme, Kohei Yamada, Satomi Onoue
2. 発表標題 PHARMACOKINETIC CONTROL OF CYCLOSPORINE A EMPLOYING POLYMERIC NANOCARRIERS DESIGNED BY FLASH NANOPRECIPITATION
3. 学会等名 第 57 回 ペプチド討論会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 脂質ナノ粒子を含有する粒子及びその製造方法	発明者 尾上誠良、佐藤秀行、森谷樹	権利者 静岡県公立大学法人、株式会社リコー
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-524485	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------