

“薬物封入生体適合性ナノ粒子” DDS製剤の受託研究・開発 Contract Research on the Application of Biocompatible Nanoparticles to the DDS Drugs

マテリアル事業本部 製薬・美容科学研究センター

〒573-1132 大阪府枚方市招提田近1-9 Tel. (072)855-2021, Fax. (072)855-2926

Material Business Division, Pharmaceutical & Beauty Science Center

当センターでは、オリジナルの生体適合性高分子（PLGA；乳酸・グリコール酸共重合体）ナノ粒子化技術を用い、投与経路・投与方法などに適ったDDS（ドラッグデリバリーシステム）製剤の提案と、そのサンプル試作から治験用のGMP粒子製造までの受託研究を行っている。

これまでに、ナショナルプロジェクトや民間企業との受託・共同研究等を通じ、医薬品、医療用デバイスの他、機能性化粧品・医薬部外品など多数の研究開発や、その成果品の応用実績を持つ。

本誌では、受託研究開発事業の概略を紹介する。

【PLGAナノ粒子のDDS機能】

DDSとは、薬物を有効量、適度な時間で作用部位に送達して、副作用を最小限に抑えつつ、治療効果を最大限に発揮する製剤技術である。本コンセプトに基づき作製されるPLGAナノ粒子には、低分子化合物や人工核酸などの薬物を封入でき、その粒子サイズは用途に応じ、数10～数100nmに制御される。

さらに、キトサンやアルギン酸ナトリウムなどの粘膜炎着性ポリマーで粒子表面改質を施したり、リガンドを化学結合することで細胞標的機能を付与したりできる。

本粒子製剤を用いると薬物に、

- ① 吸収性の改善（ナノサイズであるため、マイクロ粒子と比較して生体粘膜への付着性、親和性の増大）

- ② 放出性の制御（基材の加水分解に伴う薬物の徐放化と、それに伴う持続的な薬効の発現）
- ③ 細胞取り込み量の改善（細胞内ターゲティング）、
- ④ 生体内での安定性の改善（酵素分解等からの抑制）

といったDDS機能の付与が期待できる。

【PLGAナノ粒子の応用】

PLGAは保形性のあるRigidな固体高分子材料であるので、固形製剤と同様に様々な機械的粒子複合化技術が応用できる（図1）。この複合化によって、ナノ粒子の保存安定性やハンドリング性が大幅に向上するので、①経皮投与剤（エマルジョン、軟膏、医薬部外品・化粧品含む）の他、②経口剤（錠剤、カプセル剤）、③吸入剤（顆粒剤）、④注射剤（静脈、皮下、筋肉）、

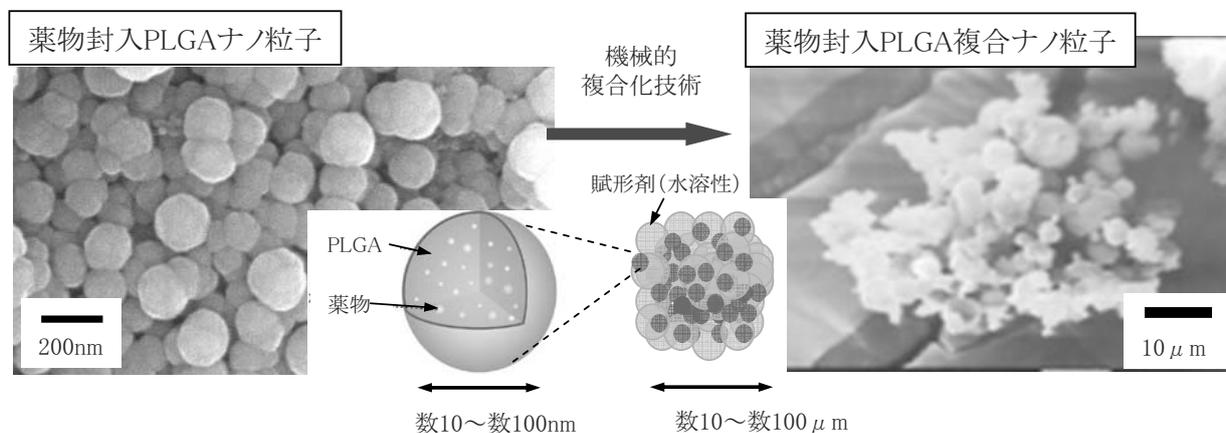


図1 PLGAナノ粒子と複合粒子

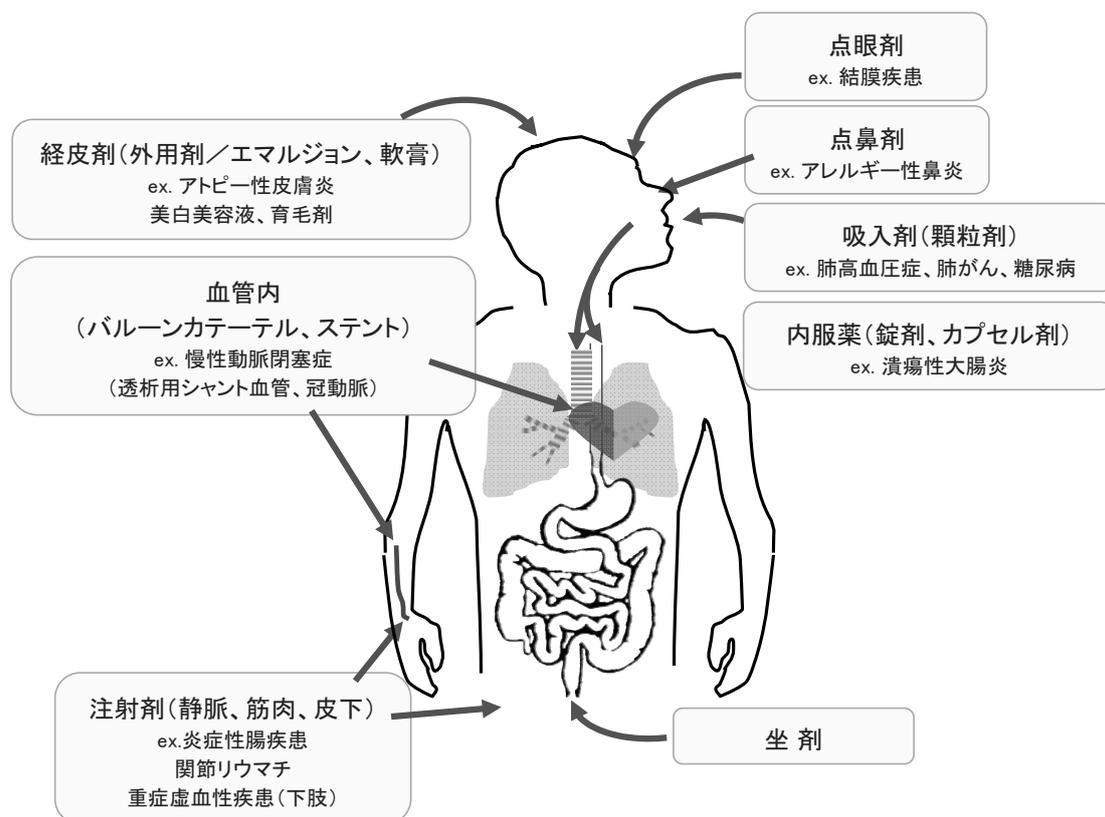


図2 PLGAナノ粒子の用途例

⑤医療デバイス（バルーンカテーテル、ステント等）など幅広い投与剤形へ対応した製剤設計と加工が可能となっている（図2）。

【PLGAナノ粒子のサンプル作製から生産まで】

当社では細胞・動物実験用粒子の小スケール試作から、安全性・毒性試験（GLP）用粒子の製造、さらに治験用GMP製造（無菌製剤対応可能）までをトータルにサポートできるプラットフォームを完備し、それぞれのステージでの製造実績がある。

【医薬品・医療機器への受託実績例】

これまで試作した薬物封入PLGAナノ粒子製剤において、従来技術となる薬物単独群に比べ、有用性が確認されている。

たとえば、虚血性疾患のひとつである血管狭窄に対して、最近では、「人工核酸封入PLGAナノ粒子積層型バルーンカテーテル」や「PLGAナノ粒子積層型ステント」などの『医療デバイス』の臨床試験に向けた開発が進められている。

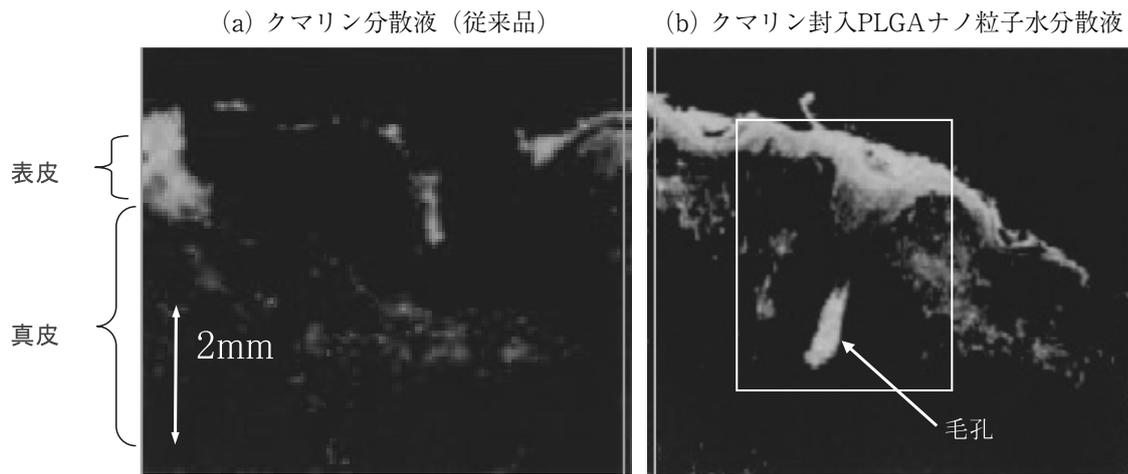
これらは血管狭窄した炎症部位と接触するデバイス表面に治療因子を封入したPLGAナノ粒子が積層・コーティングしており、デバイス拡張時にPLGAナノ粒子が炎症部位へDDSされる。このほか、重症下肢虚血や、肺高血圧症などの虚血性疾患に対しても、それぞれ注射剤や吸入製剤等への応用が期待されている。また、人工核酸封入PLGAナノ粒子の経口投与による潰瘍性大腸炎への有用性も確認されており、本技術は、腸溶性のナノコンポジット型錠剤などへの応用も可能になってきている。

【PLGAナノ粒子配合機能性化粧品・頭皮料の受託開発】

経皮製剤については、前記したDDS機能のほか、PLGAナノ粒子により封入薬物の皮膚浸透を亢進させ、薬理効果を持続させることが確認されている。

ところで、PLGAの分解産物である乳酸は皮膚の保湿効果を高め、グリコール酸は角質細胞のターンオーバーを促進することが知られており、PLGAの利用は、機能性化粧品・頭皮料への応用にも大きなメリットがある。

図3は、PLGAナノ粒子による封入成分(クマリン、



写真・評価：県立広島大学・環境資源学部／三羽研究室
(改変Bronaugh拡散チャンバー／ヒト摘出皮膚片)

図3 PLGAナノ粒子による薬物の皮膚浸透性評価

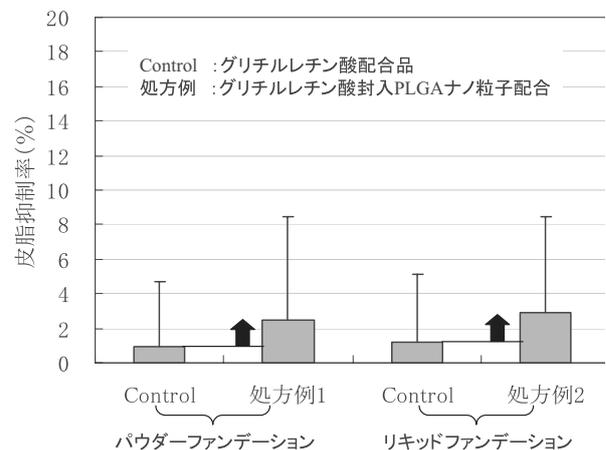
蛍光物質)の浸透性を評価したものである。塗布4時間後において、クマリン溶液(a)と比べ、クマリンをPLGAナノ粒子に封入(b)することにより、クマリンの皮膚深部(表皮、真皮)への浸透量のはるかに増大していることが判る。

同様に脂溶性プロビタミンCをPLGAナノ粒子に封入した場合、単に乳液(W/Oエマルジョン)の場合と比べ、塗布4時間後までの真皮中での還元型ビタミンCの累積量は10倍以上高く、さらに48時間後まで検出されていた。このことからPLGAナノ粒子は封入成分の皮膚浸透性とそれに伴う持続的な薬理効果をもたらす有用なキャリアであると考えられる。

すでに、本PLGAナノ粒子を配合した美白やアンチエイジング、敏感肌(抗アトピー)用のスキンケア化粧品(ナノクリスフェア™シリーズ)や育毛剤(ナノインパクト™シリーズ、ホソカワミクロン化粧品)として上市されている。

さらに、お客様のご要望の成分をPLGAナノ粒子へ封入し、これを配合したカスタムメイドの機能性化粧品(ヘアケア、スキンケア、メイクなど各種製品)、PLGAナノ粒子バルクの受託開発やOEM生産も行っており、化粧品販売会社の他、機能性や効果を重視する皮膚科医やエステサロンなどへの完成品、PLGA粒子バルクの納入実績がある。

機能性評価の一例としては、図4に、「グリチルレチン酸封入PLGAナノ粒子」の例を示している。グリチルレチン酸は、抗炎症作用を有するほか、皮脂分泌を促進する活性型男性ホルモンの増加を抑制すること



モニター20名、ハーフフェイスによる使用(顔右半分:Control、左半分:処方例)
測定:マルチ皮膚測定器MPA-5/光透過法

図4 顔の油分測定による皮脂抑制評価

が知られているが、コントロール群と比較して、PLGAナノ粒子の適用により、顕著な皮脂抑制効果が確認されており、テカリ、赤みを抑えて、化粧を長持ちさせる(皮脂の分泌を抑え化粧崩れしない)ファンデーション技術への応用されている。

以上、記したように、PLGAナノ粒子はDDSキャリアとして様々な剤形への応用が可能である。

当社には、多様な研究開発と応用実績の例があり、研究から製造まで一貫した技術プラットフォームを構築しています。PLGAナノ粒子への薬物封入や製剤設計をご希望の方、本技術に興味のある方は、お問い合わせをいただけましたら幸いです。