

生体適合性ナノ粒子を用いたDDSへの 応用に関する研究受託と化粧品受託開発

(株)ホソカワ粉体技術研究所 ミクロン美容科学研究所

当美容科学研究所では、お客様ご要望の薬物の投与経路、投与方法に適った生体適合性高分子PLGA（乳酸・グリコール酸共重合体）ナノ粒子を設計し、試作サンプルを提供致します。また、PLGAナノ粒子を配合した機能性化粧品の受託開発も行っており、お客様のコンセプトに沿った商品の提案をさせていただきます。

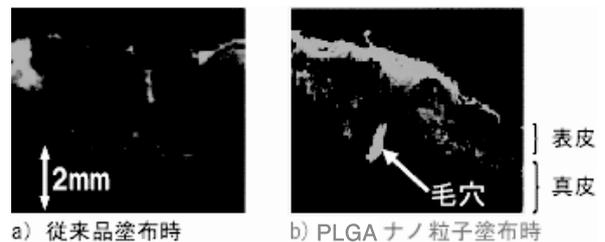
【生体適合性PLGAナノ粒子の可能性】

DDS（ドラッグデリバリーシステム）とは、薬物を有効量、適度な時間で作用部位に送達させることで、副作用を最小限に抑え、薬物の治療効果を最大限に発揮することが可能な製剤技術です。当所は、薬物を封入した生体適合性ナノ粒子を用いた、新規ナノDDS製剤の研究開発を行っています。本ナノ粒子の適用により、薬物の

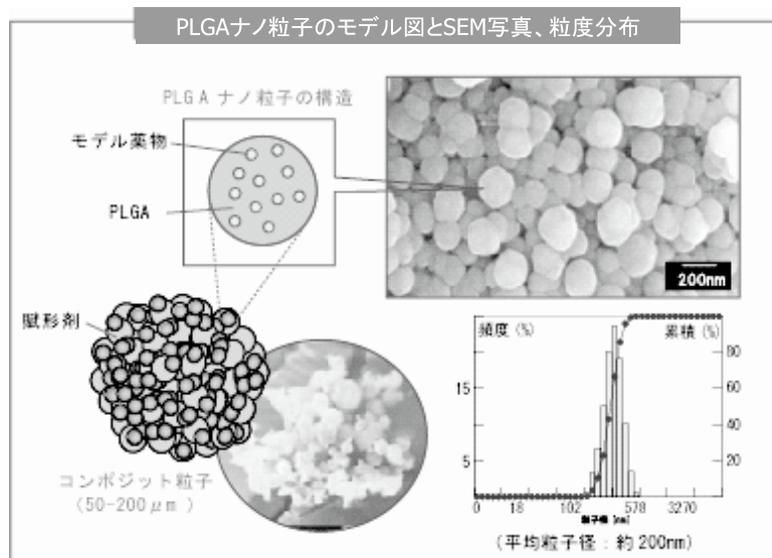
- ①吸収性の向上：ナノサイズであるため、マイクロ粒子と比較して生体粘膜への付着性、親和性の増大
 - ②放出性の制御：基材の加水分解に伴う、内包薬物の徐放化と、それに伴う持続的な薬効の発現
 - ③安定性の改善：薬物（ペプチド、遺伝子、抗体他、機能性薬剤など）の酵素分解からの抑制
- が可能となり、高性能DDS製剤の開発が期待されます。

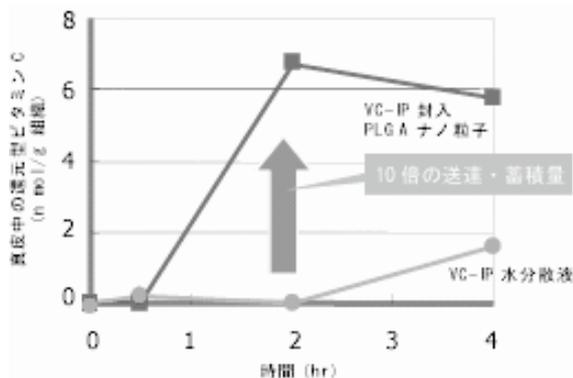
【PLGAナノ粒子による薬物の皮膚浸透性の比較】

下の写真は、クマリン（蛍光物質）を使用し、PLGAナノ粒子の浸透性を示したものです。従来技術のマイクロサイズのクマリン分散液と比べて、クマリンをPLGAナノ粒子に封入することにより、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ります。（塗布4時間後）



評価：改変Bronaugh拡散チャンパー／ヒト抽出皮膚片
（35歳女性、腋窩）（県立広島大学 三羽研究室）





評価: 改変Bronaugh拡散チャンパー/ヒト摘出皮膚片 (52歳女性、上眼瞼) (県立広島大学 三羽研究室)

【PLGAナノ粒子による薬物の真皮への浸透性の比較】

上のグラフは、脂溶性プロビタミンC (VC-IP) 封入PLGAナノ粒子の分散液を投与して、4時間後の真皮中での還元型ビタミンCの量を評価した結果です。VC-IP単独分散液と比較し、VC-IP封入PLGAナノ粒子は2時間後には還元型ビタミンCが検出され、4時間後までの累積値は約10倍以上を示しました。また、還元型ビタミンCは、48時間後まで検出されており、このことから、PLGAナノ粒子は、薬物の皮膚浸透性とそれに伴う持続的な薬理効果を高めうる有用なキャリアであると考えられます。

PLGAナノ粒子による封入薬物の皮膚浸透性は、3次元培養皮膚やヘアレスラット皮膚を用いたフランツ型拡散セル評価によっても充進することが明らかにされています。

本技術は様々な薬物へ応用展開ができ、また投与経

路も経皮投与のほか、経肺投与、血管投与用の粒子設計も可能です。

【PLGAナノ粒子を用いた共同研究例】

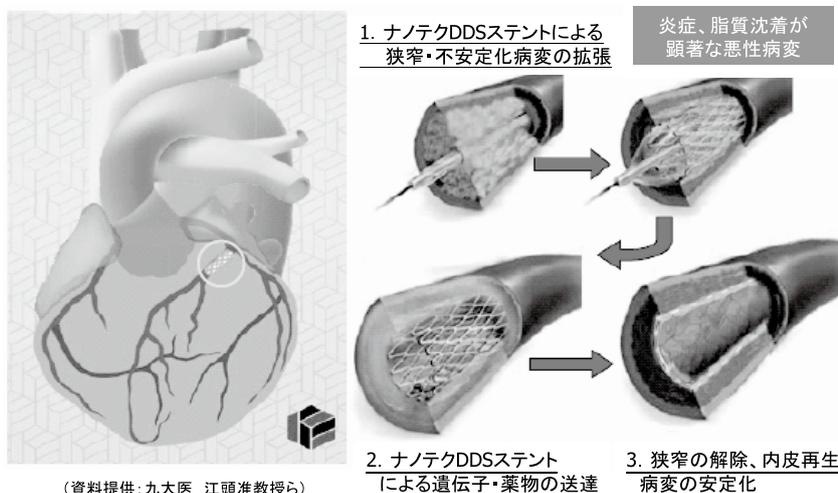
1. 第三世代型DDSステント技術 (九州大学大学院医学研究院)

薬剤溶出ステント (DES) は、金属ステント (BMS) の表面に細胞増殖を抑制する脂溶性薬剤をポリマーで包接しコーティングした冠動脈疾患治療デバイスです。これにより従来のBMSの課題であった血管平滑筋細胞の増殖に伴う冠動脈の再狭窄は抑制されますが、近年、DESを留置し1年以上経過してからの遅発性ステント血栓症による急性心筋梗塞ならびに死亡率が増加するといった大規模臨床試験が報告されています。この重大な副作用の主因は薬剤により血管内皮細胞の増殖も抑制され内皮再生が遅延するとともに残留ポリマーに対する炎症惹起等に由来すると考えられています。

本共同研究では、炎症性因子で従来ステントへの搭載が困難とされた水溶性の特定薬剤や遺伝子・人工核酸を、炎症細胞へ効率よく導入できる生体内分解・吸収性のPLGAナノ粒子に封入し、これをステント表面にコーティングする技術を構築し、ステントによる物理的な再狭窄の抑制とナノ粒子中の薬剤の炎症細胞への局所送達による疾患の根治の両機能を兼備した、究極のステント治療戦略の確立を目指しています。

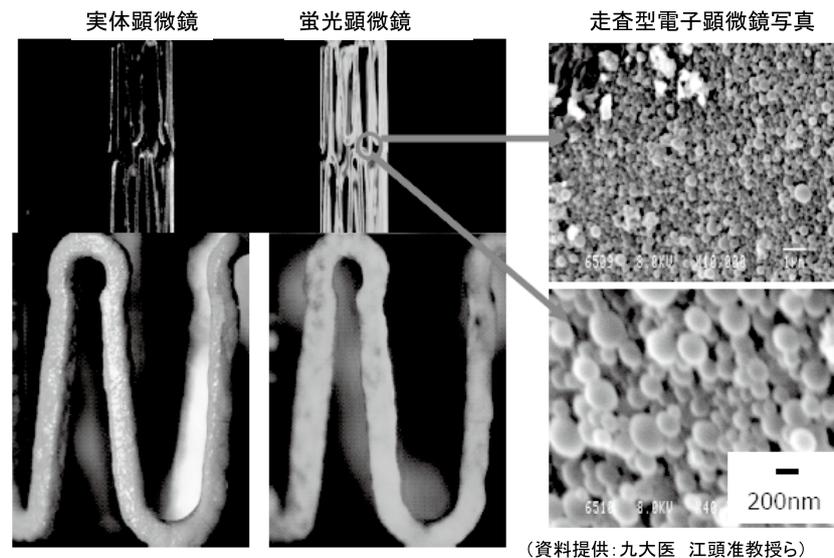
ステントにコーティングされた本ナノ粒子は、①培養血管平滑筋細胞に素早く・効率よく取り込まれ、②予め大腿動脈を損傷させたマウスに静脈投与すると、

生体完全吸収性ナノテクDDSステントによる血管の再狭窄・心筋梗塞の抑制



(資料提供: 九大医 江頭准教授ら)

蛍光マーカー(FITC)封入ナノ粒子コーティングステント



傷害動脈壁へ選択的に送達され、③さらに、ステントをブタ冠動脈に28日間留置しても、ステント表面や新生内膜、中膜にもこのナノコンポジットの残留が見られる等が明らかとなっており、臨床応用へと研究が進んでいます。

2. アトピー性皮膚炎治療薬

(アンジェスMG・大阪大学大学院医学系研究科)

NFκB デコイオリゴデオキシヌクレオチド (NDON, 分子量約14,000)は、炎症に関するサイトカ

インやアポトーシス抑制因子の遺伝子発現を誘導する転写因子NFκBに、“おとり”となって細胞質内で特異的に結合しうる配列を有する20塩基対の人工核酸で、現在アンジェスMG社がアトピー性皮膚炎治療薬として第2相臨床試験中です。重症顔面病変や掻爬による糜爛局面など、角質層が薄いかそれが欠落している部位での治療効果は高いのですが、体幹や四肢等の皮膚・角質層バリアーが存在するところでは全身はもちろん、局所においても標的部位、細胞に薬効の発現に必要なNDON量が送達できないと危惧されて

<美肌用機能性・PLGAナノコンポジット粒子の構造>

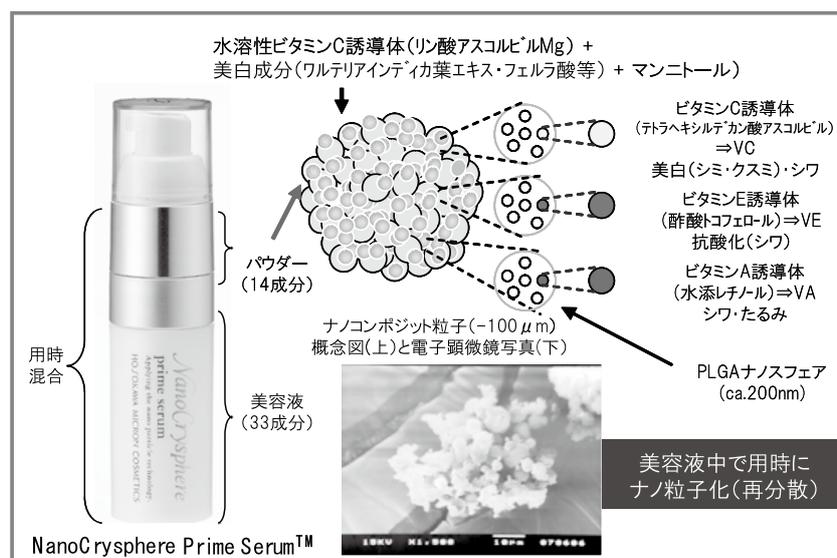


図. 高機能ナノ・スキンケア化粧品“ナノクリスフェア プライムセラム™”と配合される美肌用機能性PLGAナノコンポジット粒子の構造

います。

本共同研究では、NDONのDDS製剤化による次世代のアトピー性皮膚炎治療薬の開発を目的として、PLGAナノ粒子技術の適用検討を進めています。この薬理評価の一例として、マウスを用いた本ナノ粒子の経皮投与時の遅延型アレルギー反応に対する抑制効果は、従来のNDONを含有するワセリン軟膏製剤の約1/10の少ない量（NDON重量換算）で同等の薬理効果を示し、PLGAナノ粒子によりNDONの皮膚浸透性並びに細胞内送達性が增大することが確認されており、臨床応用に向けて研究が進んでいます。

【研究実績】

- (1) NEDO基盤技術研究促進事業「生体適合性の高分子ナノコンポジット粒子を応用したDDS開発」（平成13～17年）
- (2) 粉末吸収製剤の設計：糖尿病治療（インスリン）

- (3) 遺伝子・分子標的薬の設計：遺伝子（オリゴ核酸、アンチセンス）封入ナノ粒子の調製

【PLGAナノ粒子配合機能性化粧品の受託開発】

当社では、皮膚浸透性に優れるPLGAナノ粒子を化粧品へと応用し、美白・アンチエイジング・抗炎症（抗アトピー）用にナノクリスフェア™シリーズを、頭皮料としてナノインパクト™を上市し、好評頂いております。

また、お客様のご要望されるコンセプトを取り入れたPLGAナノ粒子配合化粧品の受託開発も進めております。機能性や効果を重視される皮膚科医やエステサロンだけでなく、他化粧品メーカー様への提案実績も多数あり、すでにいくつかの商品が上市されております。