

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

製薬・美容科学研究所

当所では、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、これを用いたDDS製剤の試作サンプルを提供しています。

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い、お客様のコンセプトに沿った商品を提案させて頂いています。以下に当研究所の研究開発活動の一端を紹介します。

【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。当所では、生体適合性PLGA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。

本ナノ粒子は、GLP に準拠した①単回投与毒性（ラットLD50>2,000mg/kg）、②皮膚一次刺激性試験

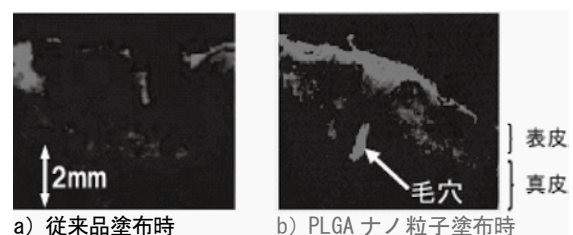
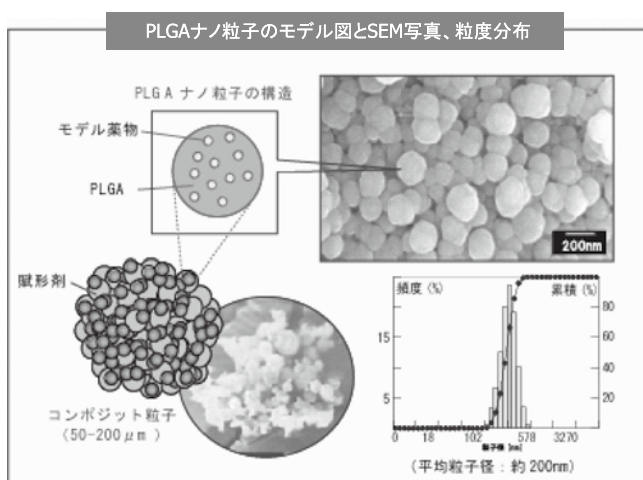
（ウサギ）、③連続皮膚刺激性試験（ウサギ）、④感作性試験（モルモット）、⑤光毒性試験（モルモット）、⑥眼刺激性試験（ウサギ）、⑦変異原性試験、⑧ヒトパッチ試験、⑨光感作性試験（モルモット、PLGA には紫外吸収応答なし）において全て陰性結果で安全性が証明されている基材です。

【PLGAナノ粒子による薬物の皮膚浸透性】

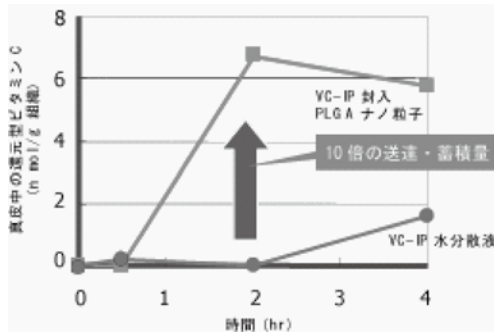
右の写真は、クマリン（蛍光物質）を使用し、PLGAナノ粒子の浸透性を示したものです。従来技術のマイクロサイズのクマリン分散液と比べて、クマリンをPLGA ナノ粒子に封入することにより、クマリンの皮膚深部（表皮、真皮）への浸透量のはるかに増大していることが判ります。（塗布4時間後）

【PLGAナノ粒子による薬物の真皮への浸透性の比較】

右のグラフは、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



評価：改変Bronaugh拡散チャンバー/ヒト摘出皮膚片
（35歳女性、腋窩）（県立広島大学 三羽研究室）



評価: 改変Bronaugh拡散チャンバー/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)

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亢進することが明らかにされています。

【PLGAナノ粒子配合機能性化粧品・頭皮料の受託開発】

当社では、皮膚浸透性に優れたPLGAナノ粒子を化粧品へと応用した、美白やアンチエイジング、敏感肌(抗アトピー)用にそれぞれ特化したスキンケア化粧

品(ナノクリスフェア™シリーズ)を開発し、ホソカワミクロン化粧品から発売されています。下図は敏感肌用機能性化粧品「ナノクリスフェア センシティブセラム™」です。肌のかゆみを抑えうるステビア発酵エキス、かゆみのもとに対する抵抗性を高めるビタミンC誘導体、肌のバリアである角質層を再生し、外来のかゆみの元の侵入を防止するセラミド前駆体などが、肌細胞レベルで有機的に作用しながら、アトピー症状を抑制、改善します。また、PLGA粒子は育毛剤へも応用されており、ナノインパクト™シリーズが上市されている。

お客様のご要望される成分を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、PLGA粒子バルクの受託開発やOEM生産を進めています。これまでに化粧品会社その他、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ります。

【PLGAナノ粒子を用いた応用研究例】

本PLGAナノ粒子は、様々な薬物へ応用展開でき、投与経路も経皮投与のほか、経肺投与、血管投与、医療機器への粒子設計も可能です。

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)

薬剤溶出型ステント (DES) とは、金属ステント

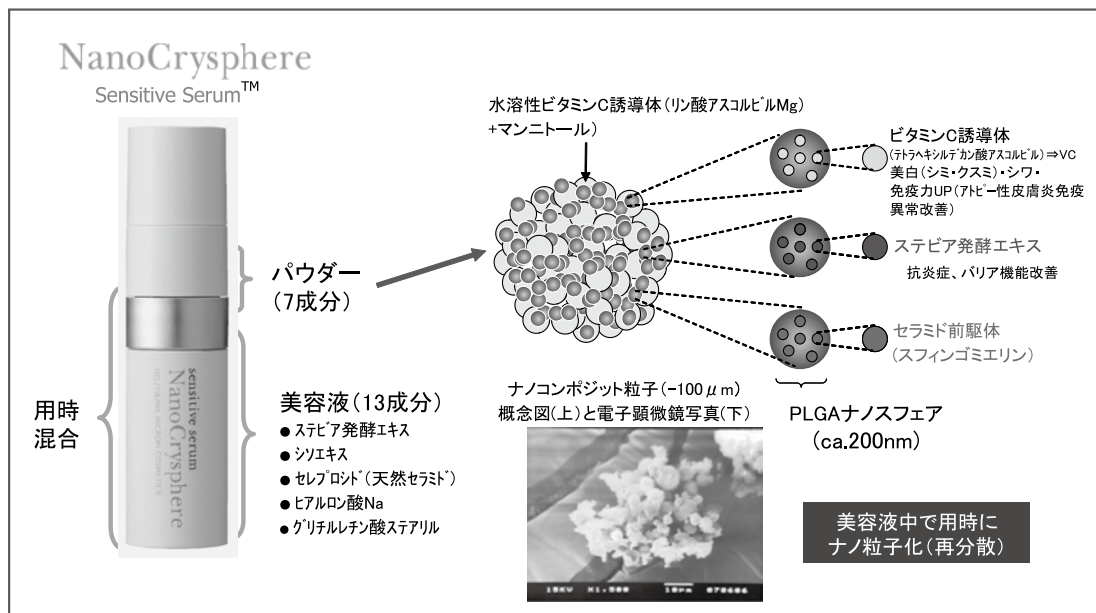
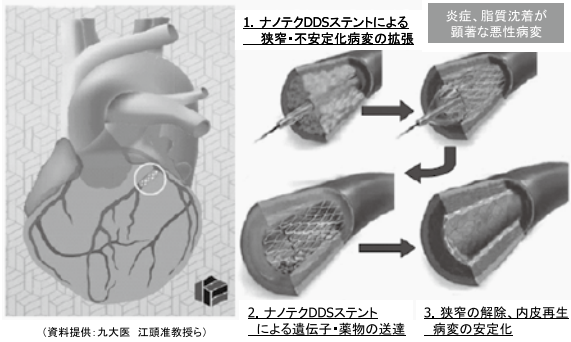
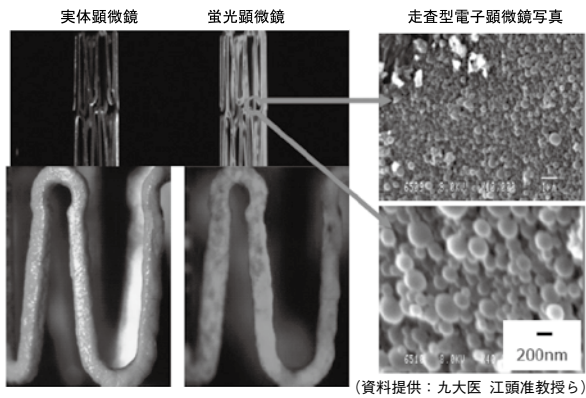


図 高機能ナノ・スキンケア化粧品「ナノクリスフェアセンシティブセラム™」と配合される敏感肌用機能性PLGAナノコンポジット粒子の構造

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



蛍光マーカー(FITC)封入ナノ粒子コーティングステント



(BMS) の表面に血管の再狭窄を抑制する脂溶性薬物をポリマーで包接コーティングした冠動脈疾患治療用の医療機器です。本共同研究では、従来ステントへの搭載が困難とされた水溶性の薬剤や遺伝子・核酸医薬を、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 予め大動脈を損傷させたマウスに静脈投与すると、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、臨床応用へ向けた研究が進んでいます。

2. 薬剤溶出型PTAバルーンカテーテル技術 (NEDO, アンジェスMG・東郷メディキット, 大阪大学大学院医学系研究科)

平成19年度よりNEDOの『健康安心プログラム』に係る「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発/橋渡し促進技術開発」の事業の委託を受け、「再狭窄予防を目的とした薬剤溶出型PTAバルーンカテーテル (NF κ Bデコイコーティング) の研究開発」をテーマに臨床応用へ向けた研究を進めています。PTAバルーンカテーテルとは、末梢血管領域において、経皮的血管形成術 (Percutaneous Transluminal Angioplasty) に用いられる、細長いチューブ (カテーテル) の先端に、血管を拡張するための風船 (バルーン) が付いた医療機器のことで、バルーン拡張により血管の狭窄治療等に利用されています。本研究では、バルーン外表面に、血管拡張術施行時の急性期炎症反応抑制効果を有するNF κ Bデコイオリゴ (核酸医薬) をPLGAナノ粒子に封入して塗布することで、バルーン拡張後の血管再狭窄を予防する、これまでに上市されていない新たなコンセプトの薬剤溶出型PTAバルーンカテーテルを開発しようとするものです。本研究の中で当社は、GMP基準のPLGAナノ粒子製造技術の構築を目指し研究を推進しています。

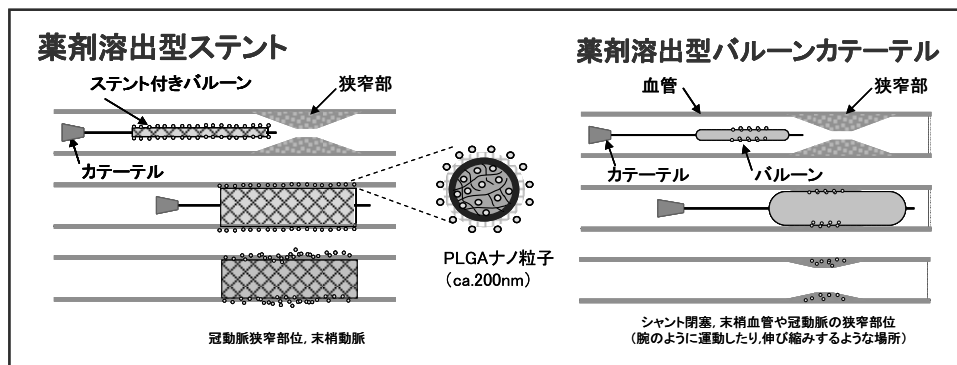


図 PLGAナノ粒子を用いた薬剤溶出型ステントとバルーンカテーテル