

## 生体適合性ナノ粒子を用いたDDS製剤・デバイス、 化粧品の受託研究開発

製薬・美容科学研究センター

当センターでは、ご希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）ナノ粒子製剤を試作提供します。

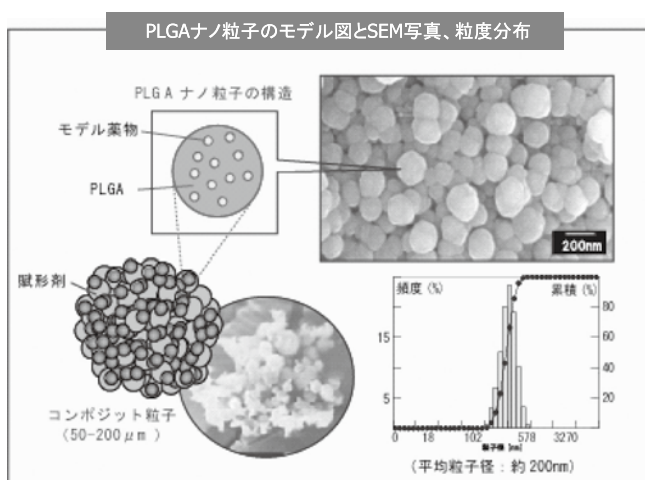
また、PLGAナノ粒子を配合した機能性化粧品の開発も行い、お客様のコンセプトに沿った商品を提案させていただきます。以下にこれらの研究活動の一端を紹介します。

### 【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、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ことが可能な製剤技術です。当センターでは、生体適合性・生体内吸収性のPLGAナノ粒子を用いた、ナノDDS粒子製剤の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、機能性薬剤など）の酵素分解等からの抑制

が可能となり、より高性能なナノDDS製剤の構築が期待されます。



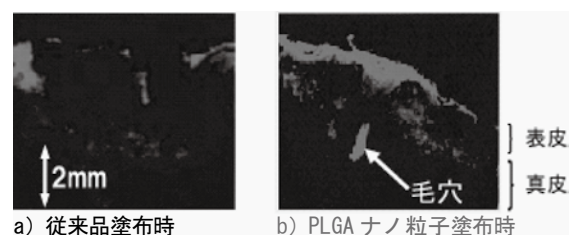
### 【PLGAナノ粒子による封入薬物の皮膚浸透性】

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（a）と比べて、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）への浸透量ははるかに増大していることが判ります。（塗布4時間後）

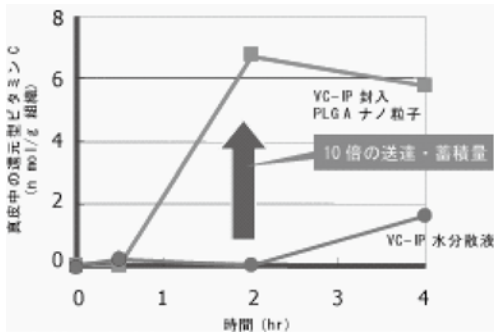
### 【PLGAナノ粒子による薬物の真皮への浸透性の比較】

次項のグラフは、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もたらす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



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/ヒト抽出皮膚片 (52歳女性、上眼瞼) (県立広島大学 三羽研究室)

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。

### 【PLGAナノ粒子配合機能性化粧品・頭皮料の受託開発】

このような皮膚浸透性に優れるPLGAナノ粒子を化粧品へ配合した、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)が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の「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誘導體、肌のバリアである角層を再生し、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し改善します。その他、PLGAナノ粒子は育毛剤へも応用されており、ナノインパクト™シリーズが販売されています。

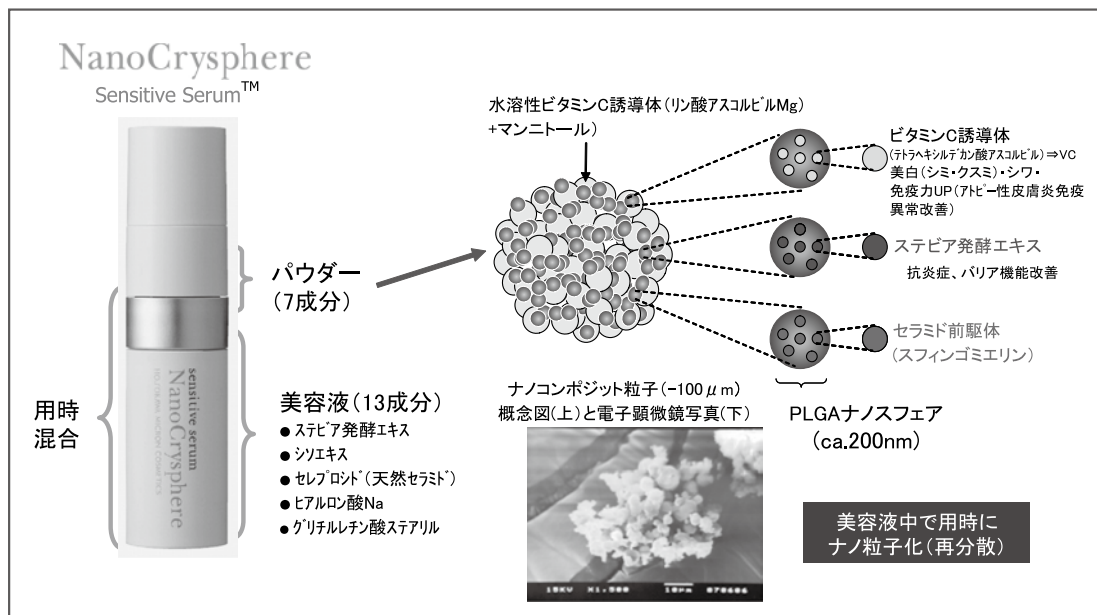
お客様のご要望される成分をPLGAナノ粒子へ封入し、これを配合したカスタムメイドの機能性化粧品、PLGAナノ粒子バルクの受託開発やOEM生産も行っており、これまでに化粧品会社他、機能性や効果を重視する皮膚科医やエステサロンなどへの完成品、PLGA粒子バルクの納入実績があります。

### 【PLGAナノ粒子を用いた応用研究例】

PLGAナノ粒子は様々な薬物へ応用展開でき、経皮投与のほか、経肺投与、皮下投与、医療デバイス等への応用も進められています。

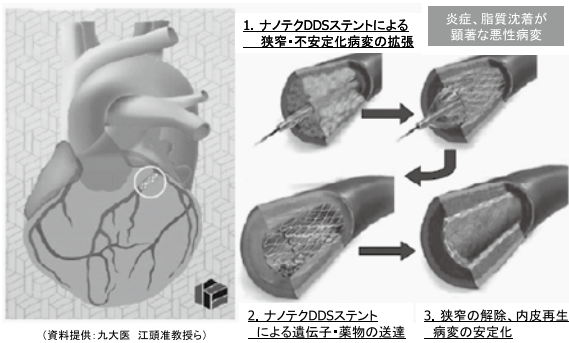
#### 1. 第三世代型DDSステント技術(九州大学大学院医学研究院)

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による内

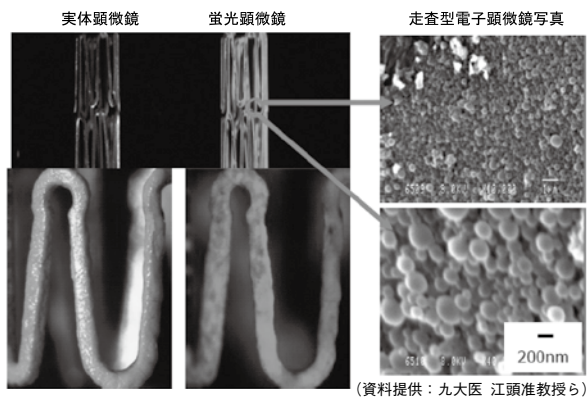


高機能ナノ・スキンケア化粧品「ナノクリスフェアセンシティブセラム™」と配合される敏感肌用機能性PLGAナノコンポジット粒子の構造

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



包薬剤の細胞内への局所送達による疾患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。

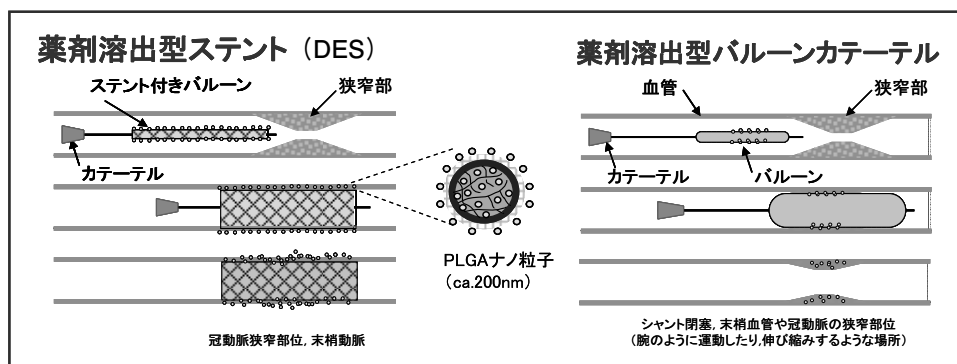
ステントにコーティングされたナノ粒子は、①培養血管平滑筋細胞に素早く・効率よく取り込まれ、②予め大腿動脈を損傷させたマウスに静脈投与すると、傷害動脈壁へ選択的に送達されます。特に、③ステント

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、中膜にもこのナノ粒子の残留による内包薬剤の徐放の可能性が見られ、本DESの臨床応用へ向けた研究が進められています。

## 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社・東郷メディキット社, 大阪大学大学院医学系研究科)

本開発は、PTAバルーンカテーテルと呼ばれる医療機器の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 $\kappa$ B デコイオリゴ (核酸医薬) を封入したPLGAナノ粒子を塗布したデバイスを開発し、従来、バルーン拡張後に生じていた血管再狭窄を予防しようとするものです。本開発品により、再度のカテーテル血管拡張処置や外科的バイパス手術が回避され、患者QOLの向上、患者負担の軽減が可能になると期待されています。

これまでに、平成19年度のNEDO「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発」の委託事業として、「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の研究開発」が進められ、再狭窄動物モデルに対する本開発品の有効性が確認されました。今後、本テーマは平成21年度の「イノベーション推進事業/次世代戦略技術実用化開発助成事業」(申請者：アンジェスM.G.社)において、治験の研究開発を含めたステージへと進むことになりました。



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