

PLGAナノ粒子設計による化粧品，医薬品などの開発と実用化 Development Toward to Industrialization of Functional Cosmetics and Medical Devices Based on PLGA Nano Particulate Design and Preparation

辻本 広行

Hiroyuki TSUJIMOTO

ホソカワミクロン株式会社

Hosokawa MicronN Corporation

Abstract

Drug-loaded PLGA nanospheres prepared using the emulsion solvent diffusion (ESD) method developed by Kawashima's group could be applied further to not only pharmaceuticals, including tablets, injection, topical creams, powder inhalation (DPI) but also cosmetic delivery system and medical devices such as stents and balloon catheters based on our DDS platforms that was established by cooperation with academia, industry and government team under the funding by NEDO.

We have firstly launched a new hair restorations named "NanoImpact (2006)," involving several crude drugs loaded into PLGA nanospheres as well as functional skin-care cosmetic "Nano Crysphere (2004)," which has pro-vitamin C-loaded PLGA nanospheres etc. A nano- drug-delivery system (DDS) using PLGA nanosphere system cooperated is going on their clinical trials.

This paper briefly describes those PLGA nanosphere technologies.

Key words : PLGA nanosphere, nano DDS, stent, balloon catheter, skincare, cosmetic, hair restorations

はじめに

本講演会テーマ「ナノパーティクルテクノロジーの応用最前線」の一例として、川島ら¹⁾が考案した晶析現象 (*Emulsion Solvent Diffusion*, ESD 法) で作製される PLGA ナノ粒子 (PLGA: 生体適合・吸収性、乳酸・グリコール酸共重合体) をベースとしたホソカワミクロン独自のマテリアル事業 (化粧品・育毛剤の研究開発・製造, DDS 製剤・医療デバイスの受託研究・製造) のこれまでの足跡について、研究成果や実用化例を交えつつ振り返る。また、今後の更なる PLGA ナノ粒子の技術戦略についても言及したい。

1. PLGAナノ粒子／DDSの特徴

DDS (Drug Delivery System) は薬物の効果を最

大限に発揮するための製剤システムを言うが、当社の DDS のコア技術・ノウハウは、①薬物を ESD 法によって PLGA ナノ粒子へ封入できることと、②それを多様な剤形 (製剤) へ仕上げうる粉体技術 (プラットフォーム) を有することにある。

図 1 は PLGA ナノ粒子 (平均粒子径200nm) の SEM 写真である。本ナノ粒子の生体内の分解については、分解初期 (ガラス状態) は非酵素的に進み、後期 (ラバー状態) は酵素作用を受けると言われ²⁾、分解成分の乳酸とグリコール酸は TCA 回路 (クエン酸回路) で代謝される。

PLGA ナノ粒子の利用目的は、①薬物を封入することで生体中での薬物の酵素分解抑制 (安定化)、②微細粒子であるがゆえの粘膜への高付着性・滞留性による薬物吸収性の向上、更には、③ PLGA 自体の加水分解制御による内包薬物の徐放によって、持続的治療

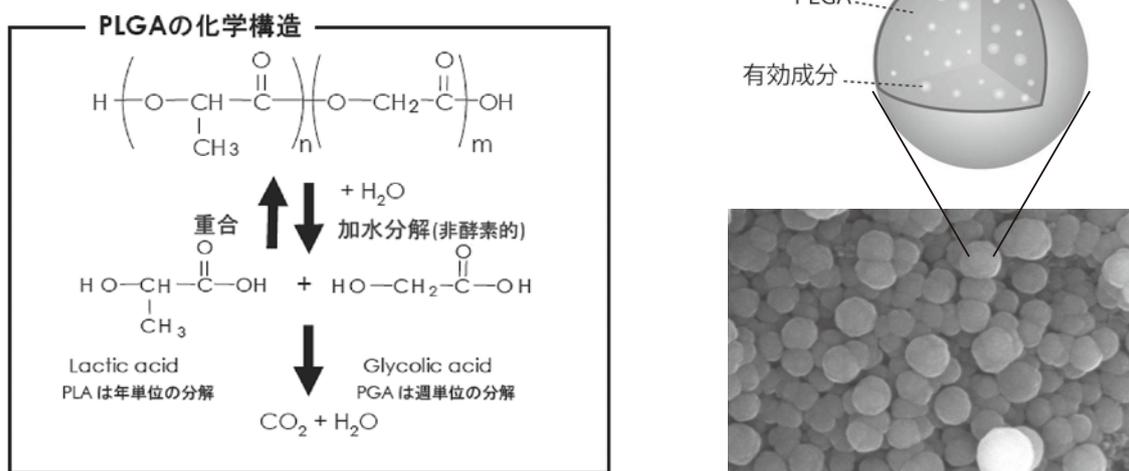


図1 PLGAの化学構造と薬剤封入PLGAナノ粒子のSEM写真

効果を得ること等にある。

一般に粒子がナノ化されると付着・凝集性が強まり流動性が極端に悪くなって、充填時の飛散、容器内の付着、プロセス歩留まりの低下等を招く。また、PLGAはガラス転移点が45℃程度と低く、ナノ化されたPLGA粒子の実用には二次加工や保管・流通時の熱に起因する品質低下（融着等）抑制ノウハウが必須であった。

PLGAの他のDDS用微粒子素材（高分子ミセルやリポソーム）に比べた特徴は、PLGAが保形性のあるRigidな固体高分子材料であるため、機械的粒子複合処理（図2）の適用が可能であり、例えば保存安定性とハンドリング性の改善に、賦形剤がマトリックスでPLGAナノ粒子が分散相として構造制御されたマイクロサイズのPLGAナノコンポジット粒子の作製ができる。更にこれに従来と同様な固形製剤化処理を施すことで、用時調製粉末（注射）の他に、新しい非侵襲的投与方法（経口投与方法（錠剤）や経肺（顆粒）、経皮投与方法（エマルジョン、軟膏）に適した固形剤の作製ができる。これらは服用後、体内で吸水し、微視的にはPLGAナノコンポジット粒子のマトリックス部分が即溶しPLGAナノ粒子が再構築され、マイクロスケールには見られない新機能が創生される。

注射剤用途ではPLGAナノ粒子の無菌保証が必要である。これに関し図3に例示するように、本PLGAナノ粒子の粒径制御法を確立している。ESD法によるPLGAナノ粒子の粒子サイズは主に溶媒中のPLGA濃度（生成PLGAエマルジョンの合一現象が

古典的核形成理論で説明できる）で制御されるので、粒子径を150nm程度（動的光散乱法）にすることで加圧ろ過滅菌（無菌ろ過）³⁾ができることを見出し、無菌保証のGMP（医薬品基準の品質・製造管理）環境を本技術移転先で構築している。

2. マテリアル事業の足跡

当社は1916年に創業以来97年間、「粉体技術」の研鑽を積み、世間からは『粉体技術・機械メーカー』として認知されているが、1980年代からナノテクの重要性に着目しナノ粒子の用途開発に力を注いできた。2000年のコーポレートビジョンには新素材の開発を前提にしたマテリアル事業の立上げが謳われ、2年後の国際ナノテク総合展において第1回のナノテク大賞を受賞している。本賞の対象技術は、PLGAナノ粒子に関する岐阜薬科大（川島嘉明研究室）の生成技術と当社の粒子複合化技術を組み合わせることによって、吸入特性に優れたPLGAナノコンポジット型の粉末吸入製剤（DPI）を開発しようとする大型国家プロジェクト（NEDO：新エネルギー・産業技術総合開発機構／2002～2005年）に関するもので、機械メーカーからのこの分野での受賞は快挙であった。

本NEDOプロジェクトを進める中、PLGAナノ粒子の実用化を目指し、2003年に当社は本粒子製法を岐阜薬科大学から技術導入し、翌2004年、本PLGAナノ粒子の実用化開発を担う『製薬・美容科学研究所（センター）』を創設した。その後、本関連事業の成長

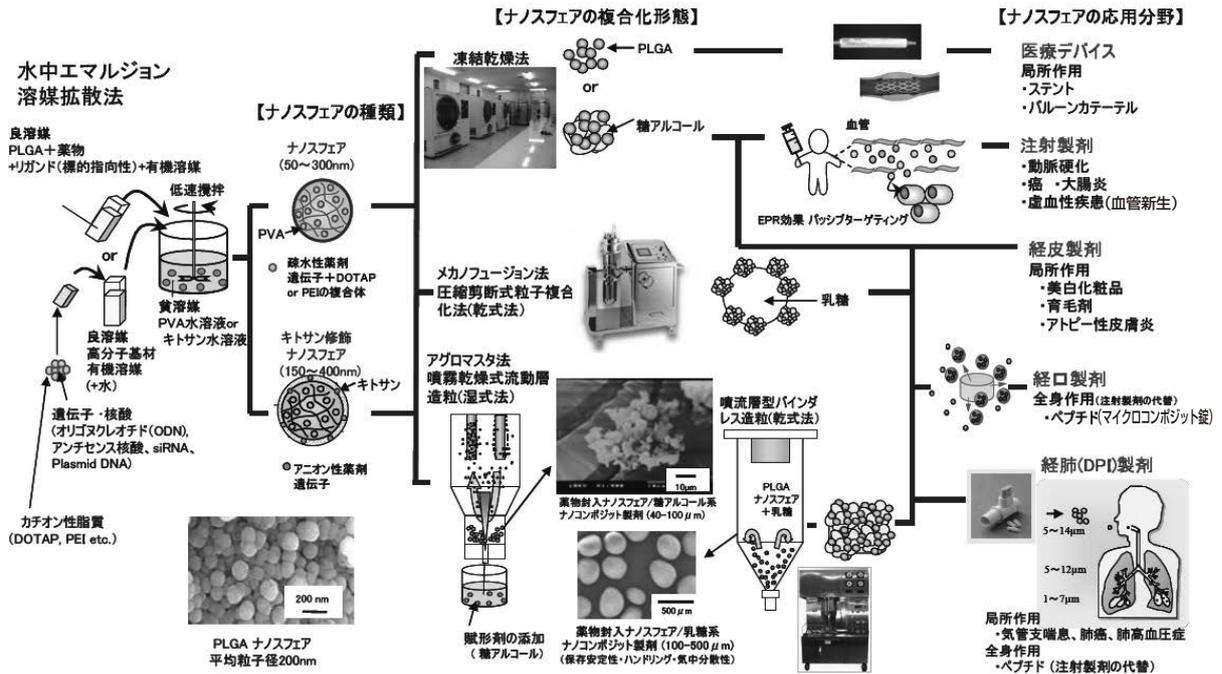


図2 機械的粒子複合処理と応用例

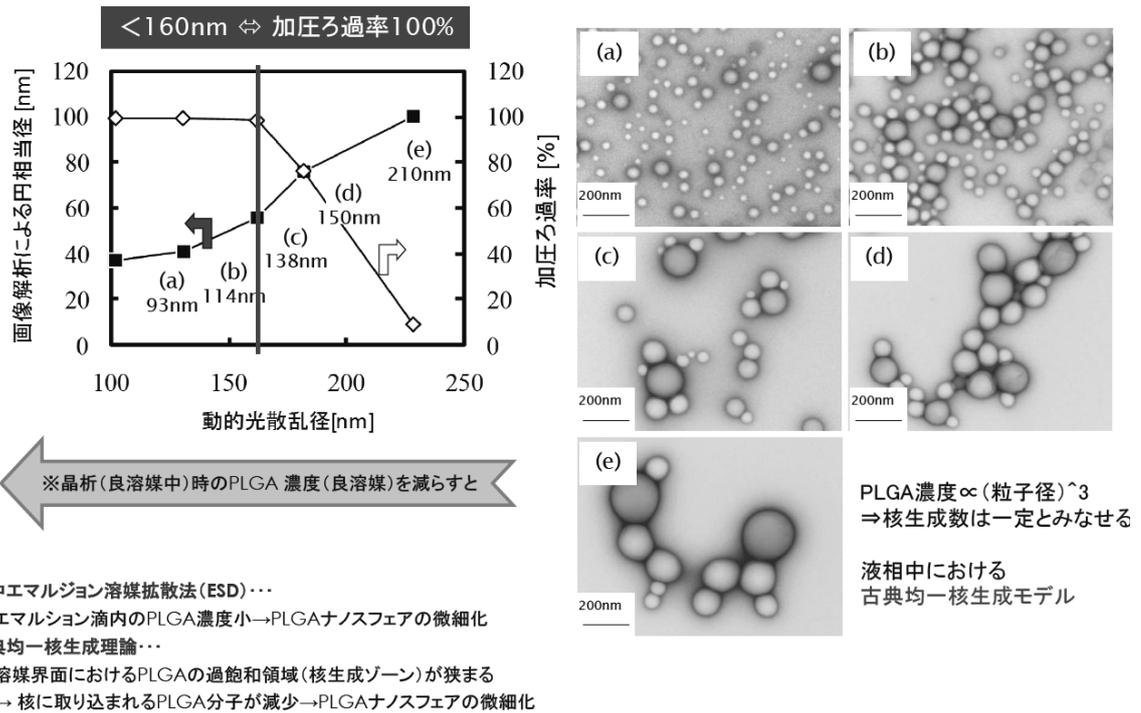


図3 PLGA ナノ粒子の無菌化技術 (加圧減菌のための粒子径制御)

に伴いマテリアル事業部内に移管され現在に至る。

2.1 化粧品事業

PLGA ナノ粒子の実用化 (化粧品・医薬部外品) の

足跡は表1に記した。

本研究所では導入技術のスケールアップや無菌対応, GMP (医薬品基準の品質・製造管理) 生産法の開発を進めると共に, 安全性・経皮浸透性 (DDS 機

表1 マテリアル事業の展開

年	DDS研究開発 (大学・国プロ)	化粧品事業 (PLGANanosフェア配合化粧品・バルクの販売)	受賞・表彰
2001	国プロ ・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(経肺用DDS製剤開発)」(岐阜薬科大・川島教授)	DDS 水平展開 派生技術	
2002	共同研究 (機能性化粧品・育毛剤分野への展開)	事業化	第1回ナノテック大賞(大賞)
2003	共同研究 (機能性化粧品の機能性・安全性評価 (県立広島大・三羽教授)) ・育毛剤の皮膚浸透性評価 (県立広島大・三羽教授)		
2004	共同研究 (PLGANanosフェアのがん転移抑制に関する評価 (県立広島大・三羽教授))	「NanoCryosphere prime シリーズ」 (美白用美容液) 2004.10～ 通信販売開始	化粧品製造業許可 (大阪・枚方研究所)
2005	共同研究 (ナノメディスン分野への展開)	「NanoCryosphere Sensitive シリーズ」 (アトピー用美容液) 「NanoCryosphere Grand Cru シリーズ」 (美白・アンチエイジング美容液)	製造販売業許可 (大阪・枚方研究所)
2006	①アトピー治療用DDS経皮製剤 (阪大医・森下教授) ②Nanosフェア積層システム (九大医・江頭准教授) ③難治性肺疾患治療用経肺DDS製剤 (九大医・江頭准教授) ④経口用DDS製剤 (愛知学院大薬・川島教授) ⑤肺線維症治療用経肺DDS製剤	「NanoImpact」 (男性用頭皮剤) 2006.5～ 500名限定特別会員制 2006.8～ 一般会員制へ移行	化粧品製造業取得(奈良・五條工場) 2006.8～ TVCM育毛剤 2006.10～ TVCM:化粧品グレースター 雑誌・新聞・チラシ・WEB・販促, etc. 粉体工学会(技術賞)
2007～ 現在	国プロ 1) 2007年度 地域新生コンソーシアム研究開発事業(近畿経済産業局) 「新規核酸医薬SMAPデコイの医薬品原体としての開発」 2) 2007-2008年度 NEDO機選し促進技術開発 「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」 3) 2007-2009年度 厚生労働科学研究・医療機器開発推進事業 「分子標的医薬溶出・生体吸収性システムの創製と臨床応用」 4) 2008-2009年度 地域イノベーション研究開発事業(近畿経済産業局) 「新規核酸医薬ハイブリッドSMAPデコイの医薬品原体としての開発」 5) 2008-2010年度 財団法人 テルモ科学技術振興財団(特定研究助成) 「我が国発世界標準の生体完全吸収性DDSシステムの開発」 6) 2008-2012年度 先端医療開発特区(スーパー特区)、日本発の独創的な技術に基づいた情報型先進医療システム開発(革新的な医療機器の開発) 7) 2010年度 地域イノベーション創出研究開発事業「核酸含有PLGAナノ粒子技術を用いた経口DDS製剤の研究開発」	育毛剤 事業拡大展開 OEM・PLGANanosフェアバルク販売 (大手エステ・皮膚科クリニック・宝飾・化粧品会社等への納入) 「NanoImpact」 (男性用薬用育毛剤) 2007.9～ 「NanoImpact Lady」 (女性用薬用育毛剤) 2007.11～ ※理容・美容店 取扱店制度導入2007.5～ ※育毛サロン(サロンドNP)の展開 2008.4～ 「Powdery Moist」 (プレスタイプ美白用粉状美容液) 2008.4～ ※サントリーウエルネス様でナノインパクトTera2.0の 通販開始 2009.10～ ※ナノインパクトWtera(部外品・男女)発売開始	医薬部外品製造業取得 (奈良・五條工場) 日本DDS学会(優秀ポスター賞) 第2回ものづくり日本大賞 (優秀賞) 第5回日本バイオベンチャー大賞 (グランプリ) 第33回発明大賞(考案功労賞) 日本DDS学会(優秀ポスター賞) 粉体工学会(技術賞) 製剤と粒子設計シンポジウム 技術賞(川島賞) 製剤機械技術研究会 (仲井賞)

能性) 評価等の共同研究を進め、いち早く化粧品・育毛剤事業を立上げ、2004年10月から化粧品(ナノクリスフェア・図4)、2006年5月から育毛剤(ナノインパクト・図5)の自社ブランド製品の販売を始めた。その後、2007年にはPLGA ナノ粒子の自社専用工場(化粧品・部外品製造許可/五條工場)が竣工し、量産体制が構築された。自社ブランド商品の販売では一時、TVでのCMも多用されたが、現在ではラジオ、WEB、新聞等々による自社通販を中心としたダイレクトマーケティング(B to C ビジネス)を展開している。その他のOEM・PB商品やPLGA ナノ粒子の

バルク販売等のB to B ビジネスも伸張り販路拡大してきた。

DDS機能を有するPLGA ナノ粒子を配合した化粧品・育毛剤は市場ではオンリーワン商品であり、本独自素材、独自DDS技術を本市場へ拡大していきたいと考えている。高齢社会が進む現在、『しみ、しわ、たるみ、薄毛』など、肌や毛髪の老化に起因する諸症状に対し、皆の共通の願い(美容・アンチエイジング)に応えうる機能性化粧品の社会的役割は大きく、PLGA ナノ粒子の先端DDS研究成果は今後とも化粧品・育毛剤へ応用していきたい。元々ヒト体内成分で



図4 化粧品/ナノクリスフェア



図5 育毛剤/ナノインパクト(Wtera)

安全な材料であるということが示唆された¹³⁾。(県立広島大・環境資源・三羽ら)

3) その特徴を活かしてビタミン C 誘導体等を封入した PLGA ナノ粒子を配合した機能性美白化粧品を商品化。更には毛穴への浸透充進性を確認¹⁶⁾し 2 年後には育毛剤を上市した。(ホソカワミクロン)。

4) 本皮膚領域に関連した経皮投与 DDS としては、人工核酸 (NFκB デコイオリゴヌクレオチド, NDON) を封入した PLGA ナノ粒子によるアトピー性皮膚炎の治療システムを開発した (阪大・医・森下ら)。

5) 経肺投与 DDS に関しては PLGA ナノ粒子の病理学的体内動態評価¹⁴⁻¹⁵⁾を行い、pDNA (愛知学院大・薬) や siRNA を封入した PLGA ナノ粒子による肺癌治療システム¹⁷⁾ のコンセプトを構築した (九州大・医 (現・東京慈恵医科大)・桑野)。

6) 遺伝子治療を目指した遺伝子を封入した PLGA ナノ粒子のヒト肺がん細胞 (A549) への取り込みには、キトサンによる表面修飾が有効であることを示した (愛知学院大・薬)。

7) インスリン PLGA ナノ粒子の理想的投与方法として経口 DDS の開発中 (愛知学院大学・薬) であり、その圧縮操作 (打錠) の基礎研究も進められた (愛知工大・工・水野ら)。

8) スタチンを封入した PLGA ナノ粒子では、虚血性疾患 (下肢・動脈硬化) への皮下投与¹⁸⁾ が極めて有効であり、更に経肺による肺高血圧症治療システム¹⁹⁾ が開発され、臨床開発が進められている (九州大・医・江頭ら)。

9) また、人工核酸の NDON の PLGA ナノ粒子については、薬剤溶出型の医療デバイス (バルーンカテーテル, ステント) 等にも応用 (アンジェス MG, メディキット, 大阪大・医) され、これらについては PI 治験の準備が始まっている。

10) 最近では患者の QOL の観点からも核酸の究極の DDS と位置付けられる経口投与について、NDON 封入 PLGA ナノ粒子の大腸炎モデル動物への経口ルートでの有効性が世界で初めて示され²⁰⁾、『核酸の経口デリバリーシステム』を構築中である (愛知学院大・薬, 大阪大・医, アンジェス MG)。

11) また、血液中での耐性・安定性の確保と薬物含有率向上の兼備を図った PLGA と NDON のアミド結合型製剤の有効性評価も行われた (ジーンデザイン, アンジェス, 大阪大・医)。

3. PLGAの新技術の開発

薬剤封入 PLGA ナノ粒子は PLGA 自体の加水分解による内包薬剤の徐放性機能が DDS へ応用されてきたのであるが、他方、水分に対する保管・安定性の観点からは、製剤設計上の制限も少なくなかった。

我々の研究所ではこの PLGA の水中分解性を長期的に抑制しうる新技術を開発した。

本技術によって、これまで用時調製 (二剤式商品) でしか配合し得なかった水系製剤 (ジェル, クリーム, 化粧水, 注射剤) 等へ PLGA ナノ粒子を直接配合した商品 (一剤化商品例: PLGANs (プルガンス) オールインワンジェル・図7) 作りが実現でき、今後の新たな PLGA ナノ粒子の用途拡大 (製品戦略) が見込まれる。



図7 PLGA ナノ粒子配合化粧品の例

4. おわりに

本マテリアル事業は、川島らの研究成果に基づき、ホソカワミクロングループの本業である「粉体技術／ナノパーティクルテクノロジー」に立脚した新規事業である。今後とも「PLGA ナノ粒子」に拘り、その設計・加工技術に磨きをかけ、安全・安心な DDS 製品

を世に送り出し社会貢献できるように事業拡張を進めたい。

謝 辞

本プロジェクトの事業化のきっかけは、前記した2002年の川島研究室からの『高分子球形晶析法』の技術導入である。その2年後に上市されたPLGA ナノ粒子配合製品（化粧品）は、川島らがScience¹⁾に本基盤技術が公表されて20年後の実用成果の一つとなった。医療デバイスやDDS製剤は、あと数年で大きな成果が現れてくると期待される。

PLGA ナノ粒子の化粧品・育毛剤への応用では、元県立広島大学教授（大阪物療大学保健医療学部教授）・三羽信比古先生との共同研究¹⁰⁻¹²⁾において実用化に繋がる成果が得られた。ここに記して謝意を表す。DDSの研究開発では、国家プロジェクトなどの産官学連携体制下の共同研究において、多くの先生方、関係者の方々にご指導を頂きました。ここに記して厚く御礼を申し上げます。

参考文献

- 1) Y.Kawashima et al., Science, 216, 1127 (1982).
- 2) Simon J. et al., Journal of control release, 4,155-180 (1986).
- 3) Tsukada Y. et al., Int. J. Pharm., 370, 196-201 (2009).
- 4) 久保満樹ら, 第15回日本血管生物医学会学術大会 p.81, 2007. 11. 30.
- 5) Kimura S. et al., Circulation, 118 (suppl 1) : S65-S70 (2008).
- 6) Kimura S. et al., Hypertension, 53, 877-883, (2009).
- 7) Kubo M. et al., Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, DOI:10.1161/ATVBAHA.108.182584, (2009).
- 8) Masuda S. et al., 第72回日本循環器学会, 72,606 (2008).
- 9) 平成17年11月15日, アンジェスMG,東郷メデキッ

ト, ホソカワミクロン, HPリリース<http://www.hosokawamicron.co.jp/news/pdf/news20071115.pdf>.

- 10) 辻本広行ら,粉体工学会誌,42,765-772 (2005).
- 11) 辻本広行ら,粉体工学会誌,41,867-875 (2004).
- 12) 三羽信比古 編著: “美肌・皮膚防護とバイオ技術”, CMC出版 (2003).
- 13) Hara K. et al., Oncology reports, 16, 1215-1220 (2006).
- 14) Hara K. et al., Int J Pharm, 356 (1-2),267-73 (2008).
- 15) Hara K. et al., J Toxicol Pathol. ,25,19-26,2012.
- 16) Tsujimoto H. et al., Bioorganic & medicinal chemistry letters, 17, 4771-4777 (2007).
- 17) 辻本広行ら,特許公開2007-119396
- 18) Kubo M. et al., Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, DOI:10.1161/ATVBAHA.108.182584, (2009).
- 19) Ling C. et al., Hypertension, 57, 2, 343-350 (2011).
- 20) Tahara K. et al., Biomaterial, 32, 870-878 (2011).

Captions

- Fig. 1 Chemical structure of PLGA and SEM photo of drug loaded PLGA nanospheres
- Fig. 2 Applications using mechanical particle composition method of PLGA nanospheres prepared by using emulsion solvent diffusion (ESD)
- Fig. 3 Realization of aseptic filtration technology by controlling particle size of PLGA nanospheres in ESD
- Fig. 4 Cosmetics using PLGA nanosphere, NanoCrysphere
- Fig. 5 Hair restoration tonic PLGA nanosphere, NanoImpact
- Fig. 6 Establishment of technical Platt form on PLGA nanospheres with academia and potential customers
- Table 1 Development of PLGA nanosphere business