

ホソカワミクロンのマテリアル事業
～PLGAナノ粒子技術による化粧品OEMとDDS受託研究への事業展開～

Material Business of Hosokawa Micron Corporation
Original Equipment Manufacturer of Cosmetics and Contract Research for DDS
Using PLGA Nanoparticle Technology

マテリアル事業本部 マテリアル事業部
Material Business Division, Material Business Department

ホソカワミクロンと聞けば多くの方は粉体技術の装置メーカーを連想されと思いますが、当社のマテリアル事業部は、近年、生体適合・吸収性の「PLGA（乳酸・グリコール酸共重合体）ナノ粒子」を応用し、1）化粧品・育毛剤の開発・製造販売事業や2）DDS（薬剤送達システム）製剤、医療デバイス用のPLGAナノ粒子設計と製剤化技術に関する受託研究事業を行っています。ここでは、PLGAナノ粒子の特徴とマテリアル事業の概要を紹介します。

【PLGAナノ粒子の特徴】

PLGAナノ粒子は、球形でシャープな粒度分布（平均約160～200nm）を示し、化粧品・DDS製剤用材料として以下の特徴を有します（図1）。

(1) 安全・安心

PLGAは、生体内で加水分解や酵素分解を受け、構成モノマーである乳酸とグリコール酸に分解されて溶解し、最終的にはTCA回路を経て水

と二酸化炭素に分解後、体外へ排泄される安全・安心な材料です。

(2) 様々な有効成分を封入可能

低分子薬物のみならず、ペプチドや核酸医薬まで幅広い封入実績を有します。

(3) DDS（薬物送達システム）機能

第一に、ナノサイズであるためマイクロメートルサイズに比べて比表面積が急増するので、生体膜・粘膜層への付着性・滞留性が増強され浸

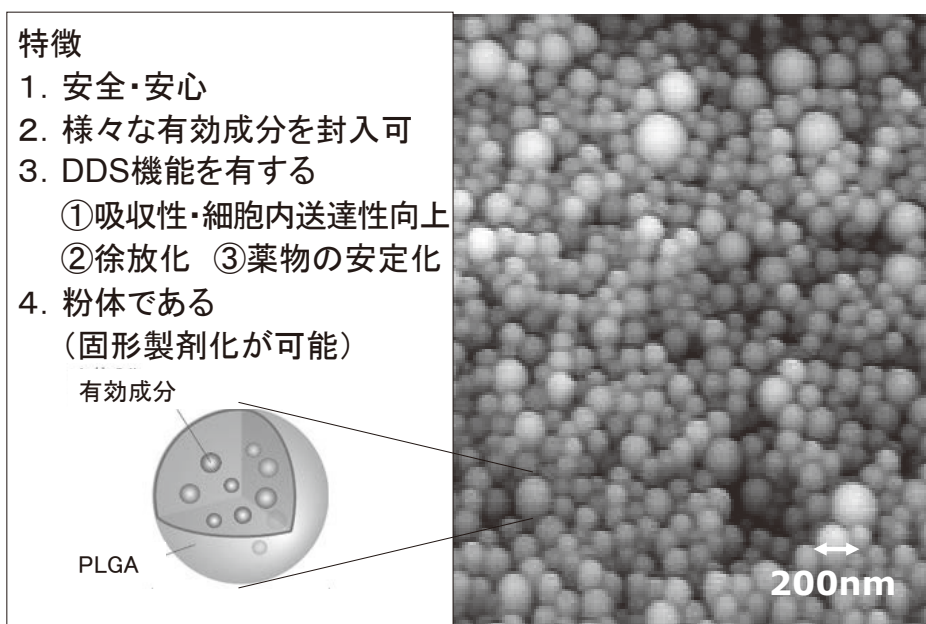


図1 PLGAナノ粒子の特徴と原子間力顕微鏡写真

透性も増します（吸収性の改善）。また、エンドサイトーシスによる細胞内デリバリー性も高まります。第二に、PLGAの加水分解に伴う薬物の徐放化（薬効の持続）が可能です。第三に、薬物の安定性が向上します。例えば、生体内で酵素分解を受け易い核酸医薬等の実用化には必須と言えます。

(4) 粉体（固体）

他のリポソームやミセル等の液/液分散系のキャリア粒子に比べ、Rigidな固体粒子であるため、粉体として各種の固形製剤処理や医療デバイスへのコーティング等の加工が可能です。

【化粧品OEM事業】

PLGAナノ粒子を使えば、有効成分の皮膚浸透性を亢進させ、その薬理効果を持続させることができます。当ナノ粒子を機能性化粧品として初めて実用化したのは2004年、自社ブランド化粧品“NanoCryosphere®”シリーズの上市でした。その翌年には、育毛剤“NanoImpact®”を上市し、化粧品・医薬部外品の製造業許可を有する世界初のPLGAナノ粒子量産工場を立ち上げました。その後、他社ブランド向けの化粧品・育毛剤のOEM開発・製造にも注力し、化粧品メー

カー、企画・販売会社、エステサロン、皮膚科ドクターズコスメブランド等、幅広い顧客層に様々な製品を提供するに至っています。さらに今春、OEM拡販を目的とした新商材として、本誌の【新製品紹介】にも紹介の“PLGAnsシリーズ”を販売開始しました。以上の開発品の例を図2に示します。

ポイントとなるPLGAナノ粒子の機能性についてはエビデンスを交えて説明します。浸透性に関しては、蛍光マーカー（クマリン）での評価結果を図3に示します。塗布4時間後において、クマリン分散液（a）に比べ、クマリンをPLGAナノ粒子に封入することにより（b）、毛穴および皮膚深部へのクマリン浸透量ははるかに増大しています。同様に脂溶性ビタミンC誘導体を封入した場合、一般的な剤型である乳液（O/Wエマルジョン）と比べると、塗布4時間後までの真皮中での還元型ビタミンCの累積到達量は10倍以上高く、さらに48時間後までその存在が検出されました。これらの結果から、PLGAナノ粒子は、封入成分の皮膚浸透性を高めつつ持続的な薬理効果をもたらす有用な化粧品・育毛剤用基材であると考えられます。

さらに、PLGAの分解産物である乳酸とグリコール酸には、古くなった角質層を剥がし肌の新陳代謝を改善する働きもあります。クリーム剤にPLGAナノ粒子を配合することで、肌のターンオーバーが適度に改善



(1) 機能性スキンケア化粧品
 (写真左上) NanoCryosphere®
 左: 二剤式美容液(パウダ+乳液)
 中央: クリーム 右: ルースパウダ
 (写真左下) PLGAns®
 上: プレストパウダ
 下: オールインワンジェル
 (2) 育毛剤
 (写真右上) NanoImpact Wtera®

図2 PLGAナノ粒子配合の機能性スキンケア化粧品と育毛剤

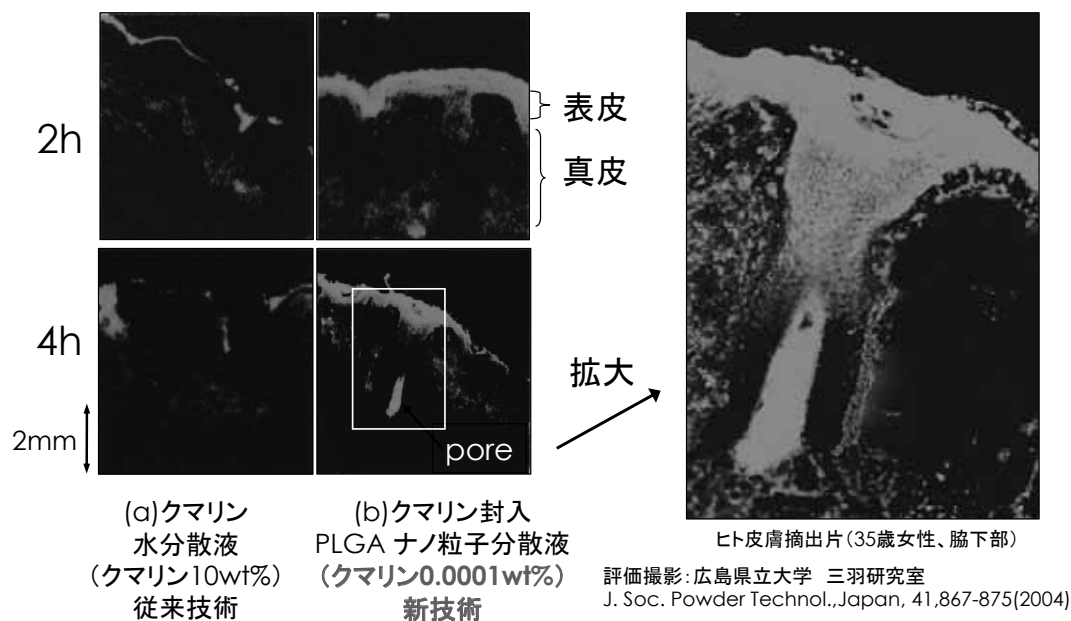


図3 PLGAナノ粒子による封入薬物の皮膚浸透性亢進結果

されることが見出されています（モニター20名，ダンシルクロライド染色法）。有効成分のDDS化という働きに加え，角層バリア機能の改善や美白，アンチエイジングと美容全般を司るターンオーバー制御剤としての副次的な効果をも訴求できる点が，PLGAナノ粒子にはあると言えます。

こうした機能性化粧品基材としてのPLGAナノ粒子には，これまで実に様々な有効成分が封入され，利用されていますが（表1），他の成分についても希望に応じて封入の検討が可能です。

【DDS受託研究事業】

PLGA ナノ粒子は，化粧品の①経皮用製剤（エマルジョン，軟膏剤，貼付剤）だけではなく，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），⑤医療デバイス（バルーンカテーテル，ステント）等，幅広い投与剤形に対応した製剤設計と加工が可能です（図4）。

これら応用例の一部では，従来技術である薬物単独投与群より高い機能性・有用性が見出され，医薬品・医療デバイスの臨床応用へと進んでいます。例えば，血管平滑筋細胞の増殖・遊走を制御するスタチンがPLGAナノ粒子化により筋注投与された例では，血管新生能の向上，側副血行路の発達により，虚血肢の血流改善効果がマウス急性モデル，ウサギ慢性下肢虚血

モデルにおいて確認されています¹²⁾。本製剤によって，スタチンに起因する横紋筋融解症などの重篤な副作用のリスクが軽減し，虚血性疾患の重症末梢動脈疾患，肺高血圧症治療に対する低侵襲な新規アプローチとして期待されています。

他の例としては，血管狭窄した炎症細胞内に効率よく治療因子を送達させることをコンセプトに「人工核酸封入PLGAナノ粒子積層型バルーンカテーテル」³⁾や「PLGAナノ粒子積層型ステント」⁴⁾などの「医療デバイス」としての応用も期待され，臨床試験に向けた開発が進められています。

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⁵⁾，腸溶性のナノコンポジット型錠剤など経口剤への応用も可能になりつつあります。

このように当社にはPLGAナノ粒子を用いたDDSに関し多様な研究実績があります。基礎研究用の小スケールの試作から安全性・毒性試験用粒子の製造，さらには治験用GMP製造（無菌製剤対応可能）まで一貫した技術プラットフォームが構築されており，多様なニーズに柔軟に対応可能です。PLGAナノ粒子のDDS開発や前記のPLGAナノ粒子配合の機能性化粧品・育毛剤の商品化に興味がある方は，当事業部までお問い合わせください。

表 1 PLGAナノ粒子への封入実績成分と製品化及び試作例一覧

封入実績成分	訴求例	製品化例・試作例
ビタミン誘導体類	美白, 抗酸化, アンチエイジング	用時調製型美容液, 粉状美容液 (ルース, プレスト)
セラミド類 (スフィンゴ糖脂質, スフィンゴミエリン他)	敏感肌, 育毛, 毛髪保護	敏感肌・抗アトピー用美容液, 用時調製型育毛剤 (NanoImpact®) 洗い流さないトリートメント, オールインワンジェル (PLGAns®)
グリチルレチン酸類	抗炎症, 皮脂抑制 (化粧崩れ防止) 男性ホルモン分泌抑制 (育毛)	化粧崩れ防止ファンデーション, 育毛剤
α -リボ酸, コエンザイムQ10	アンチエイジング	なし
アスタキサンチン	アンチエイジング	プレスト粉状美容液 (PLGAns®)
生薬エキス類	育毛	用時調製型育毛剤 (NanoImpact®)
ヒアルロン酸 (HA)	保湿, アンチエイジング	ナノHA化粧料
トラネキサム酸 (TA)	美白	TA配合クリーム, 粉状美容液

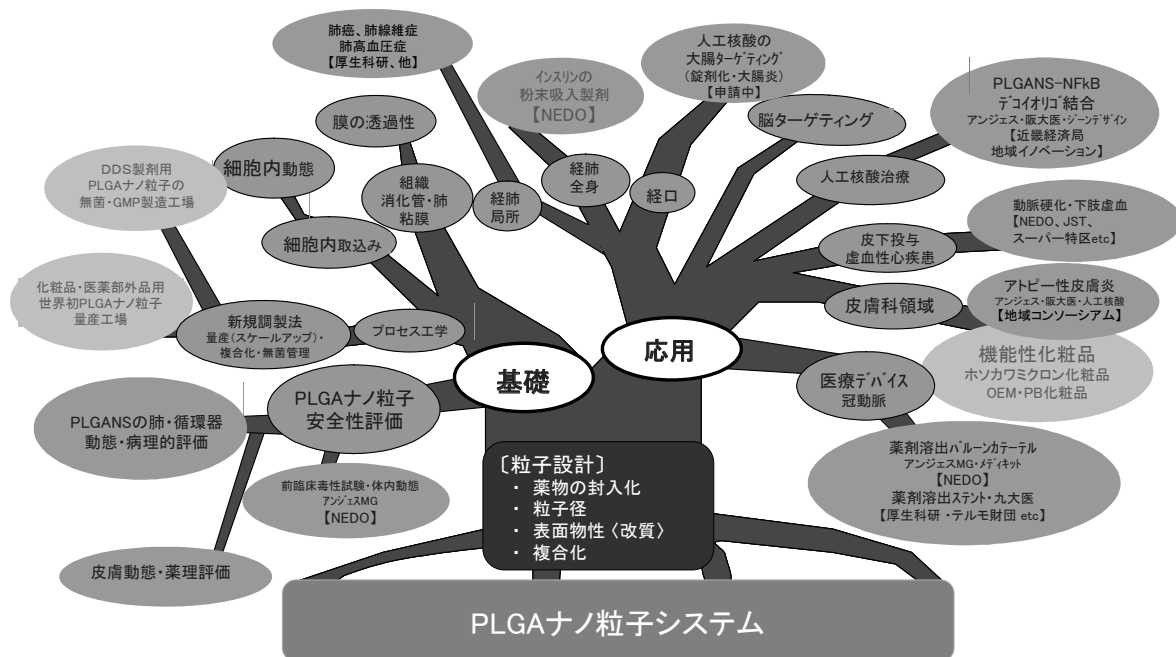


図 4 PLGAナノ粒子の研究・応用例

参考文献

- 1) Arterioscler Thromb Vasc Biol., 29, 796-801, 2009.
- 2) J Vasc Surg., 52, 412-420, 2010.
- 3) 平成24年 3月28日 アンジェスMG株式会社プレスリリース.
- 4) 化学工業, 63, 7, 2012.
- 5) Biomaterials, 32, 870-878, 2011.

【お問合せ先】

ホソカワミクロン株式会社
 マテリアル事業本部 マテリアル事業部
 〒573-1132 大阪府枚方市招提田近一丁目 9 番地
 Tel:072-855-2021, Fax:072-855-2926
 URL: <http://www.hosokawamicron.co.jp/material/>