

新規技術 『PLGAナノ粒子の加水分解制御技術』

New Technology for Controlling the Hydrolysis of PLGA-nano particles

笹井 愛子, 松崎 香織, 辻本 広行

Aiko SASAI, Kaori MATSUZAKI, Hiroyuki TSUJIMOTO

ホソカワミクロン株式会社 マテリアル事業部 製薬・美容科学研究センター
Material Business Division, Hosokawa Micron Corporation

1. はじめに

PLGA (乳酸・グリコール酸共重合体) ナノ粒子は医薬分野の他, 機能性化粧品, 育毛剤への利用が進められている。本粒子は有効成分 (たとえば美白成分, 育毛成分など) を内包でき, 水の存在下, 加水分解によって内包成分を粒子外部へ徐放するため, 例えば, 水性基材 (ローション, クリームなど) と混ぜて皮膚 (肌, 頭皮, 毛穴など) へ塗布すると, 本粒子の浸透力も相まって, 有効成分は皮膚深部 (表皮, 真皮) へ浸透し, そこで作用を持続させることができる。

PLGA ナノ粒子を配合する商品は, 加水分解性による保存安定性の観点から, 剤形は, ①非含水剤形 (パウダー等) や, ②使用直前に液とバルクを混ぜて使う用時調製 (二剤) 型にほぼ限定されてきた。今後, 化粧品, 育毛剤の幅広い剤形への適用拡大には, 加水分解を制御できる技術が必要であった。

本誌ではこの本課題に関し, 著者らが開発した PLGA ナノ粒子の加水分解制御技術を紹介する。

2. 化粧品基材としてのPLGAナノ粒子の特長

と加水分解反応

PLGA は生体内に存在し, 化粧品や医薬品原料としても古くから使用実績のある「乳酸」と「グリコール酸」がランダムに共重合したポリマーである (図1)。生体内では加水分解され, 乳酸とグリコール酸に戻り, さらに TCA 回路 (Tricarboxylic Acid Cycle) で水と二酸化炭素に分解されて体外へ排泄されるため, 体内蓄積性のない, 安心して安全な材料である。

著者らは PLGA ナノ粒子を皮膚塗布し, 加水分解で生成した乳酸とグリコール酸が角質層の穏やかな細胞代謝 (ターンオーバー) を促進することを見出し, 美白・アンチエイジなど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もあり, スキンケア・スカルプケア技術へ応用している¹⁻³⁾。

また, 医薬分野において PLGA は, 前立腺・乳がん用長期徐放性の皮下埋込み型注射製剤 (リュープリン[®], 1989年上市, 武田薬品工業) のマイクロカプセル (直径: 約30 μm) の基材として長年臨床応用されており, DDS (Drug Delivery System; 薬物送達システム) としての有用性と長期安全性が実証されている。

このように PLGA ナノ粒子の『安全性』と『有効成分の徐放性』は加水分解によるものの, 加水分解を

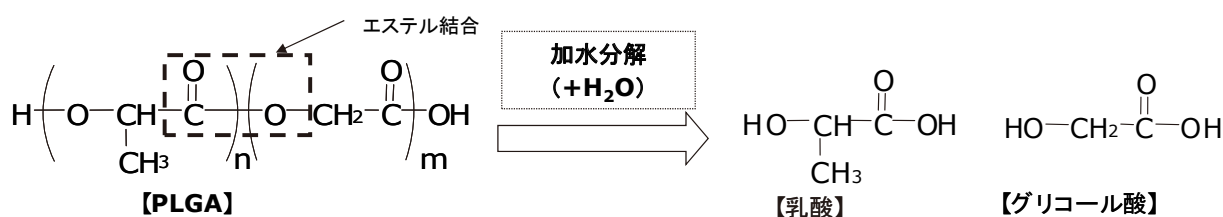


図1 PLGAの化学構造式と加水分解反応

常温（～体温程度）^{*1}・水存在下で制御できる実用技術は報告されていなかった。

（※1：温度依存性があり，低温条件（5℃）以下になると，PLGAの加水分解は極めて遅くなり，実用上，分解は進行せず安定であり，冷蔵保存での保存安定性は極めてよいが，常温では分解が進行する。）

3. 加水分解抑制技術

水系製剤への適用拡大する場合，水系製剤中ではPLGAナノ粒子の加水分解を止めておき，その製剤を目的部位（例：頭皮および肌）に塗布後，塗布部位で加水分解が始まり，DDS機能が発揮される，いわば加水分解のon/offスイッチング機能をもつ製剤システムの開発が必要となる（図2）。

PLGAの加水分解は，①アルカリ性領域，酸性領域においてそれぞれアルカリ触媒，酸触媒作用によって進む。さらに，②本分解物の酸（乳酸，グリコール酸およびこれらのオリゴマー）が酸触媒としてエステル結合の加水分解をさらに促進（自己触媒作用）させていく⁴⁾。また，③水分活性（Water Activity）が高いほど加水分解が進むことも判っている。

著者らはこれら3つの特性に着目し，PLGAナノ粒子の加水分解の抑制実験を行った。図3に20%エタノール水溶液中のPLGAナノ粒子の分子量の経時変化を例示する。分散媒が『pH緩衝能なし』および『pH緩衝能あり（クエン酸-クエン酸緩衝液：pH6.8）』の従来技術では，試験開始4ヶ月および0.5ヶ月後にPLGAナノ粒子の分子量は開始時の50%以下まで減少している。他方，緩衝能あり（クエン酸-

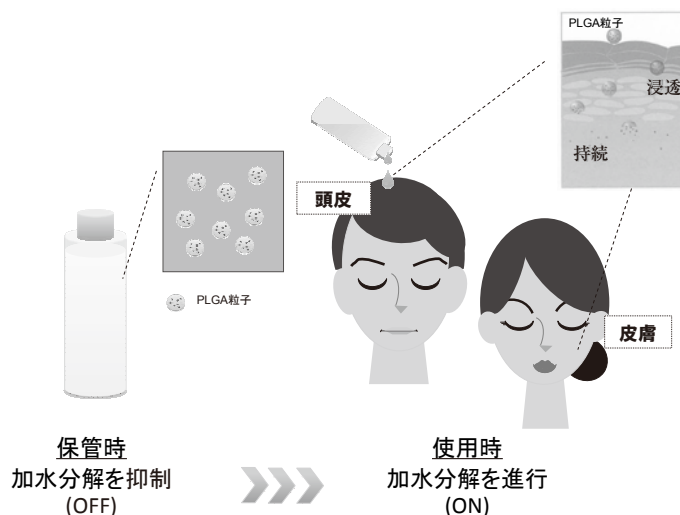


図2 化粧品原料として求められるPLGA加水分解制御技術

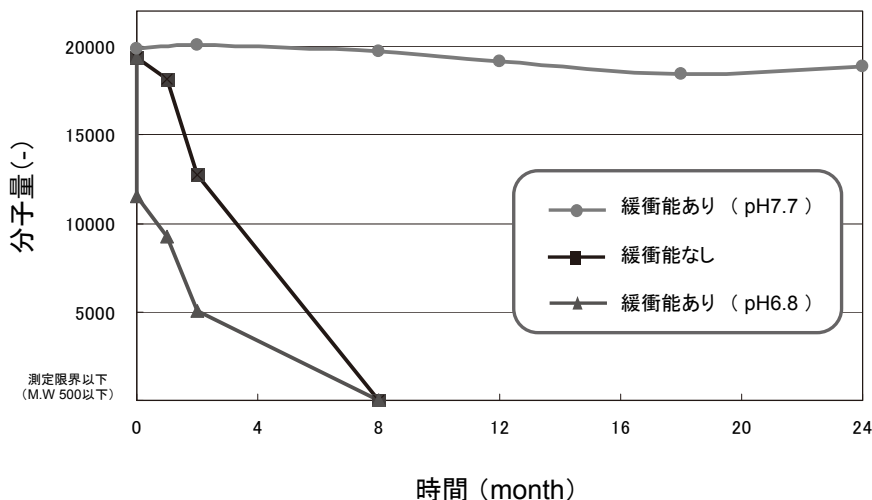


図3 PLGA分子量の経時変化（20℃保管）

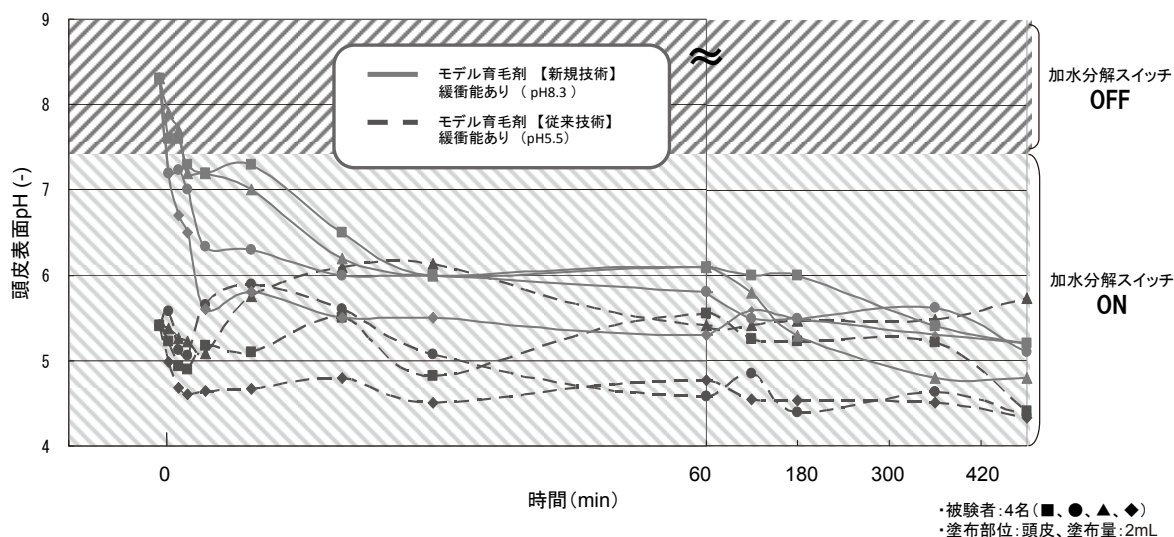


図4 皮膚 pH の変化

リン酸緩 pH 衝液：pH7.7』の新技术の場合、2年経過時点でも元の分子量を保持し、加水分解が長期に渡って抑制されていることが明らかとなった。

上記実験系では、系内の水分活性値を下げるためにエタノールを配合したが、他のアルコール類や塩類、糖類、水和性高分子など組み合わせた場合も、製剤中の自由水は結合水へと変換し、水分活性値が低下するため加水分解の抑制に有効である。

4. 加水分解のon/offスイッチング機能の検証

PLGA ナノ粒子を配合した『新規技術』と『従来技術』の2種類のモデル育毛剤を、モニター（4名）の左右側頭部に塗布し、頭皮の pH 変化をプローブで経時的に測定した。

塗布前の頭皮 pH はモニター間に個人差はあるものの、pH4.5～5.5の弱酸性を示す。従来技術（pH5.5）のモデル育毛剤は、頭皮 pH と同じ弱酸性であるため、塗布後も頭皮 pH に大きな変化は見られなかった。これに対し、新規技術（pH8.3）のモデル育毛剤では、塗布直後に頭皮の pH は液剤の pH（弱アルカリ領域、pH8.3程度）まで一時的に上昇する。その後、塗布後10分前後で、頭皮本来のアルカリ中和能と液剤からの水分蒸散による pH 緩衝能の消失によって、PLGA の加水分解の抑制領域（pH7.5以上）から抜け出し、20分以内に肌本来の弱酸性領域（pH 4～7程度）へ還元している。

これらの結果から、新規技術では皮膚上で PLGA ナノ粒子の加水分解スイッチが off から on へと切り

替わり、従来技術と同様に PLGA ナノ粒子の DDS 機能が発揮されていくことが確認された。

5. おわりに

本技術の開発により、PLGA ナノ粒子を水系製剤中でも一定期間安定に保管することが可能になり、これまで適応が困難とされてきた水系剤形（ローション、ジェルなど）への応用も可能となった。

参考文献

- 1) 辻本広行ら, COSME TECH JAPAN, 1(1), 77-84 (2011).
- 2) 辻本広行ら, COSME TECH JAPAN, 1(2), 43-49 (2011).
- 3) 辻本広行ら, COSME TECH JAPAN, 1(3), 79-85 (2011).
- 4) 辻秀人著, 『生分解性高分子材料の科学』, コロナ社 (2002).

Captions

- Fig.1 PLGA hydrolysis reaction and its chemical constitution
- Fig.2 Hydrolysis control technology of PLGA nanoparticles required for cosmetic ingredients application
- Fig.3 Time change of PLGA molecular weight (20 °C)
- Fig.4 Change in pH value of scalp