

PLGA ナノ粒子調製技術とその実用化

笹井 愛子 (ささい・あいこ)
 辻本 広行 (つじもと・ひろゆき)
 ホソカワミクロン(株)マテリアル事業部
 製薬・美容科学研究センター

はじめに

筆者らは、川島（岐阜薬科大学・名誉教授，愛知学院大学・特任教授）らが考案した高分子球晶析法のひとつである「水中エマルジョン溶媒拡散（ESD）法」¹⁾にて、薬物封入 PLGA（乳酸・グリコール酸共重合体）ナノ粒子を作製し，それを利用したドラッグデリバリーシステム（DDS，薬物送達システム）機能を有する医薬品・医療デバイスの受託研究や化粧品・育毛剤等の製造販売事業を行っている。

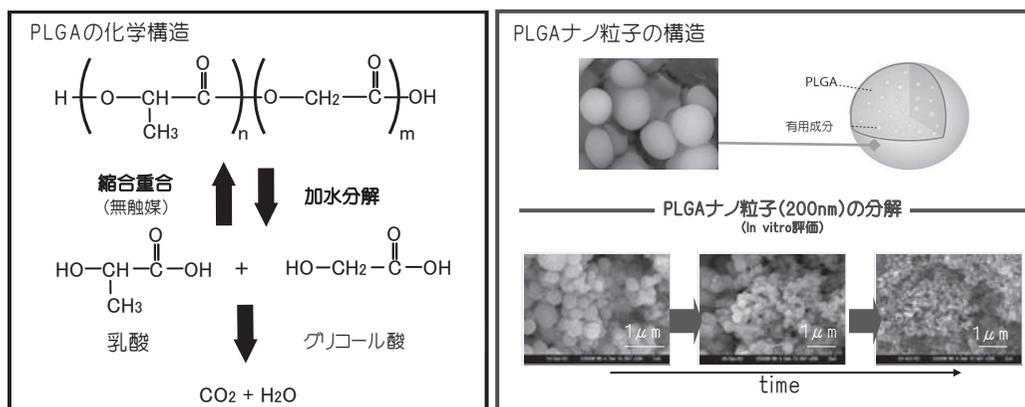
本稿では，PLGA ナノ粒子の特徴と最新の医薬品，化粧品への PLGA ナノ粒子技術の応用について紹介する。

1. PLGA ナノ粒子の特徴

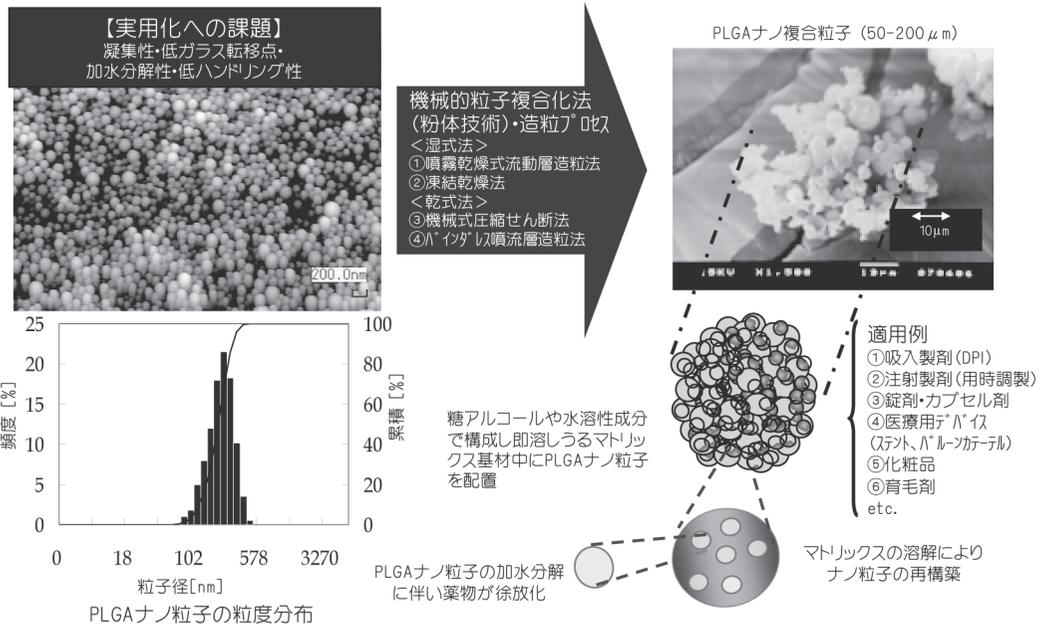
PLGA は、「乳酸」と「グリコール酸」がランダムに共重合したポリマーである。疎水性で非晶質

のポリ乳酸（PLA）と，親水性で結晶性が高く有機溶媒に不溶であるポリグリコール酸（PGA）の性質を相補した物性をもち（第1図），医薬品原料としても多くの使用実績がある。水共存下でエステル結合部位が加水分解するため，体内に取り込まれた PLGA は元来生体内に存在する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，体外へ排泄されるため体内残留のない安心で安全な材料である。

著者らが作製する PLGA ナノ粒子は平均粒子径 160nm の球形微粒子であり，有用成分を内包し，加水分解を制御することで内包成分の粒子外部への徐放機能を有する。リポソームやエマルジョンといった他の DDS 基材と異なり，リジットな固体粒子であるため固形製剤化が可能である。一方で PLGA ナノ粒子の実用化には熱や水分の影響を受けやすく，ナノ粒子特有の高付着性，高凝集性や低ハンドリング性などの短所を補う



第1図 PLGA の化学構造式と PBS（リン酸緩衝生理食塩水）中での分解過程



第2図 実用化のための粉体技術・造粒プロセスによる PLGA ナノ粒子の作成

る新しい製剤粒子設計が必須であった。これらの課題に対し著者らは水溶性の糖アルコールや乳糖などをマトリックスとし、その中に PLGA ナノ粒子を分散・担持させる機械的粒子複合法技術 (凍結乾燥法, 噴霧式乾燥流動層造粒法) を開発している (第2図)。得られた複合粒子は保存安定性が向上し, 見かけ上もマイクロ粒子としてふるまうのでハンドリング性も改善され, 多くの剤形 (カプセル剤, 錠剤, 注射剤, 粉末吸入剤等) への応用が可能である²⁾。そして用時調製時ないし投与後に体内で水を吸収し, マトリックスが即溶することで, PLGA ナノ粒子が再構築 (分散) され, ナノ粒子本来の諸機能を発揮できる。

PLGA ナノ粒子を配合する製剤は, その加水分解に伴う安定性の観点から, 応用可能な剤形が, ①非含水剤形や, ②使用直前に液剤と PLGA ナノ粒子を混ぜて使う用時調製 (二剤) 型に限定され, 注射製剤やドリンク剤, 化粧水, 育毛剤などの水系液剤への直接配合は出来なかった。前記の通り, PLGA ナノ粒子の安全性と内包薬物の徐放性は加水分解特性によって制御されるため, 「PLGA ナノ粒子の加水分解を液剤中で抑制し, 目的部位 (例: 体内, 皮膚上) で再開させることで DDS 機能を発揮する」といった, 加水分解のオン/オフ

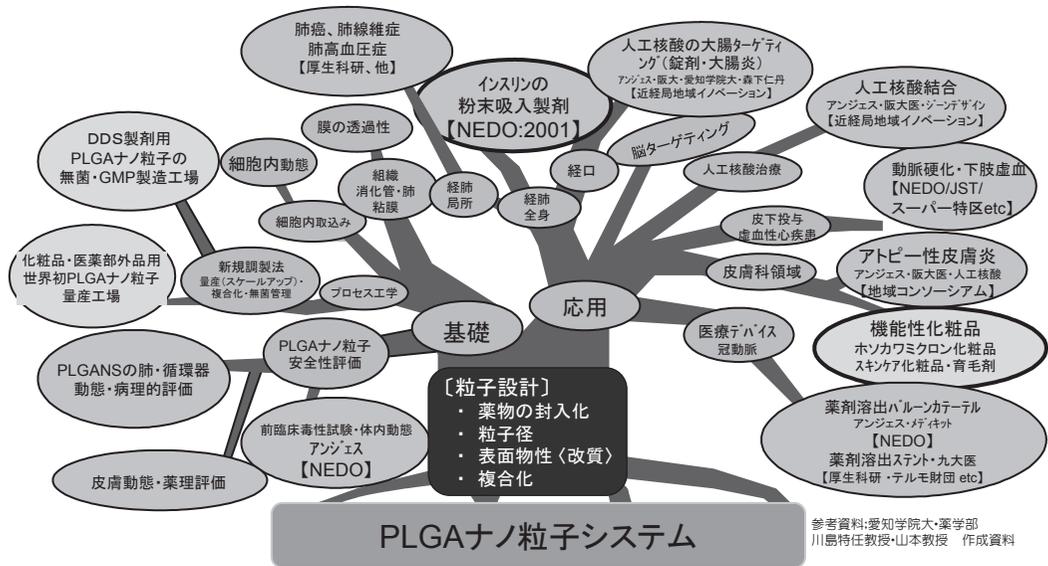
制御機能をもつ製剤システム開発が, PLGA 粒子の適用を拡大するうえで重要な課題となっていた。

著者らは本課題に対し研究開発を進め, ① PLGA の加水分解速度と pH の関係性と, ②加水分解生成物の自己触媒性に着目し, 特定の pH 領域に設定した緩衝溶液が PLGA ナノ粒子の加水分解を制御しうることを見出し, 本技術開発によって PLGA ナノ粒子を水系製剤中でも一定期間安定に配合することが可能になった³⁾。

2. 医薬 DDS としての有用性

PLGA ナノ粒子は, さまざまな用途で機能性が見出され, 基礎研究から応用研究へと展開されている (第3図)。例えば PLGA ナノ粒子は, ヒトの臍帯静脈内皮細胞や骨格筋細胞に効率的に取り込まれ, 内皮細胞の血管新生を促進しうることが見出されており, 虚血性疾患の主因である平滑筋増殖・遊走作用を抑制する遺伝子や分子標的薬を PLGA ナノ粒子に封入し, それらを虚血性疾患 (血管狭窄, 動脈硬化, 重症下肢虚血, 肺高血圧症) 治療を目的とする注射剤 (筋肉) や吸入剤へ応用しようとする開発が進められている⁴⁾。

また人工核酸 NDON (NFkB decoy oligodeoxynucleotide) を封入した PLGA ナノ粒子の経口投



第3図 PLGA ナノ粒子の応用例

与による潰瘍性大腸炎への有効性が、マウス病態モデルを用いた評価で世界で初めて報告された⁵⁾。本成果は患者の生活の質 (QOL: Quality of life) を改善する究極の経口投与型の核酸医薬 DDS と位置づけられ、国家プロジェクトに採択され開発が進められた。さらに、最近では「核酸医薬と PLGA ナノ粒子を組み合わせた革新的抗インフルエンザ薬」の国家プロジェクトを筆者らは立命館大学と共に進めている。

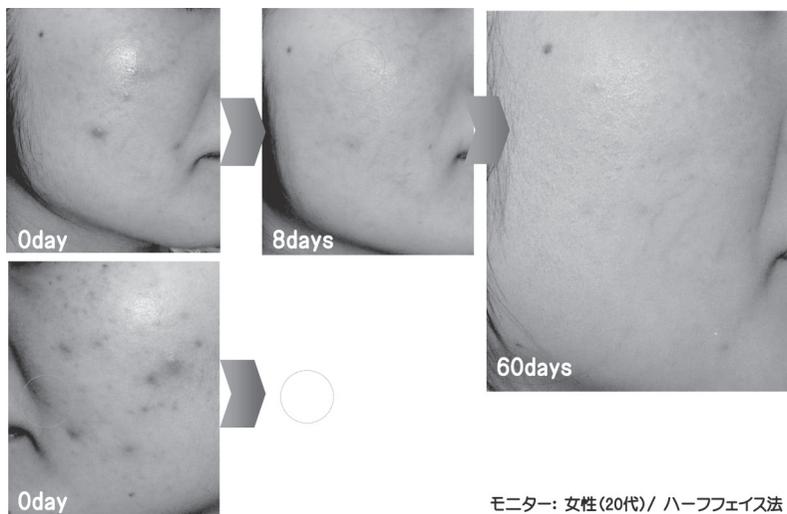
3. 化粧品への応用展開

PLGA ナノ粒子は従来の課題であった有用成分の肌奥への浸透性を改善し、かつ成分の徐放に伴う作用の持続化を可能にさせる機能を有することがヒト摘出皮膚片を用いた三羽 (県立広島大学・名誉教授, 大阪物療大学・教授) らとの共同研究で見出されている⁶⁾。また PLGA の加水分解の過程で生成する乳酸とグリコール酸が、穏やかな角質層の細胞代謝 (ターンオーバー) 促進作用を有することも確認され⁶⁾、角層バリア機能の改善や美白, アンチエイジングなど美容全般を司るターンオーバー制御剤としての効果も加わって様々な機能性化粧品へと応用されだした。

最新の化粧品向け技術として筆者らは、PLGA ナノ粒子のユニークな特徴である「毛穴ルート」

による薬物の浸透促進性⁷⁾と毛穴内部での持続効果を用いた「抗ニキビ PLGA ナノ粒子」の開発を進めている⁸⁾。ニキビの発症は複数の原因が重なり合って生じるが、その作用点はいずれの場合も毛穴内部に存在するため、有効成分を毛穴の内部へ送達することが重要となる。各原因に対する有効なアプローチには有効成分が持続的に作用する必要があり、毛穴への浸透性と封入成分の徐放性に優れた PLGA ナノ粒子は好適な素材であると考えられる。ここでは抗アクネ菌成分を封入した PLGA ナノ粒子を用いてニキビの抑制作用を検証した結果を第4図に示す。試験はハーフフェイス法を用いて実施し、右顔:「アクネ菌殺菌成分封入 PLGA ナノ粒子 (成分濃度 0.001%)、(a)」, 左顔:「アクネ菌殺菌成分単体 (成分濃度 0.2%)、(b)」のサンプルを1日2回洗顔後に塗布した。その結果、成分単体 (b) の場合、ニキビの状態に改善傾向は見られなかったが、PLGA ナノ粒子を用いた (a) の場合では 200 分の 1 の殺菌成分濃度にも拘らずニキビが沈静化し、新たなニキビの抑制効果も確認され、PLGA ナノ粒子のニキビへの有効性が明らかとなった。

化粧品分野における「PLGA ナノ粒子」は、消費者が求めるイメージやブランド力だけではなく医薬品のように効果が期待でき、かつ安全である



モニター: 女性(20代)/ ハーフフェイス法

a) 抗アクネ菌成分封入 PLGA (抗アクネ菌成分: 0.001%), b) 抗アクネ菌成分単体 (抗アクネ菌成分: 0.2%)

第4図 抗アクネ菌活性成分封入 PLGA ナノ粒子のニキビ肌へのアプローチ

商品, いわゆる「コスメシューティカル」な化粧品技術として活用され出している。

おわりに

著者らが2002年に川島研究室からESD法の技術を導入して12年が経過した。この間, PLGA ナノ粒子の機能性・有用性・安全性等に関する情報が集積でき, 本粒子は化粧品・育毛剤へと実用化され, さらには, 医薬品・医療デバイスに応用された技術は臨床試験が現在進められている。今後とも, 本PLGAナノ粒子技術の実用化にむけ, 多様なニーズに対応した製剤技術の提供を担い, 人々の健康と美容に貢献できるよう研究開発を進めていきたいと考える。

参考文献

- 1) Y. Kawashima et al., *Euro. J. Pharm. Biopharm.*, **45**, 45-48 (1998).
- 2) H. Yamamoto et al., *J. Soc. Powder Technol. J.*, **41**(7), 514-521(2004).
- 3) 笹井愛子他, *FRAGRANCE J.*, **11**, 49-54 (2013).
- 4) Y. Tsukada et al., *Int. J. Pharm.*, **370**, 196-201 (2009).
- 5) K. Tahara et al., *Biomaterial*, **32**, 870-878 (2011).
- 6) 板東容平他, *COSME TECH JAPAN*, **1** (1), 77-84 (2011).
- 7) 三羽信比古編著, 「美肌・皮膚防御とバイオ技術バイオ化粧品・美肌健康食品・ハイテク美肌機器の最新動向」, CMC 出版, 301-302 (2003).
- 8) 笹井愛子他, *COSMETIC STAGE*, **8**(3), 27-31(2014).

☆

☆

☆