

# DDS 能力をもつ PLGA ナノ粒子の 医薬品・化粧品への応用

杉井 祐太 (すぎい・ゆうた), 塚田 雄亮 (つかだ・ゆうすけ)  
 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) 製薬・美容科学研究センター

## はじめに

昨今の医薬品開発では、目標組織に特定量の薬物を所望の時間届け得る DDS (Drug Delivery System: 薬物送達システム) 技術が多用されるようになった。DDS 技術は患者の副作用低減等による QOL (Quality of Life) 向上を望めるだけでなく、既存薬を機能向上させ、新たな特許戦略 (ライフサイクルマネジメント) にも応用される。

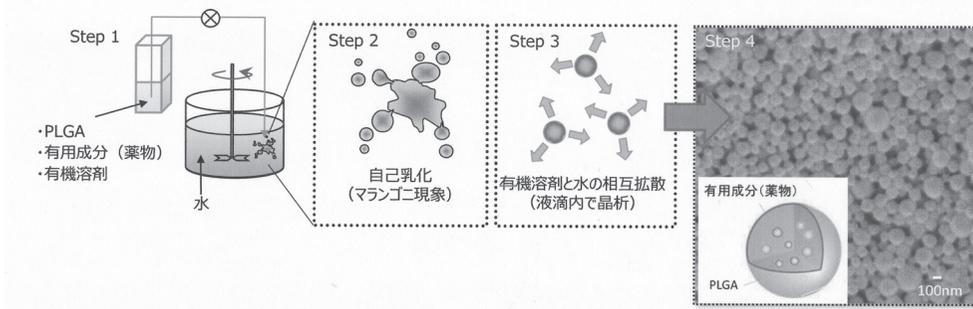
現在注目されている DDS 技術の一つに「微粒子を薬物キャリアとして用いた DDS」がある。これまでにリポソームや乳酸・グリコール酸共重合体 (PLGA: Poly-Lactide-co-Glycolide) 等では製剤化もされており、更にこのような DDS コンセプトは、皮膚科学的観点から化粧品分野へも応用されるようになってきた。例えば、既存原料 (セラミド等の油性保湿成分) をナノエマルジョン化し、肌への浸透性を向上させることで高い効果・効能をうちだす機能性化粧品が一例である。化粧品では、頭・顔・手などの皮膚組織の標的部 (角質層, 毛穴等) に有用成分を届けることが重要であって、育毛やニキビ等の毛穴内部で起こる

トラブルの改善にも広く対応していくものである。

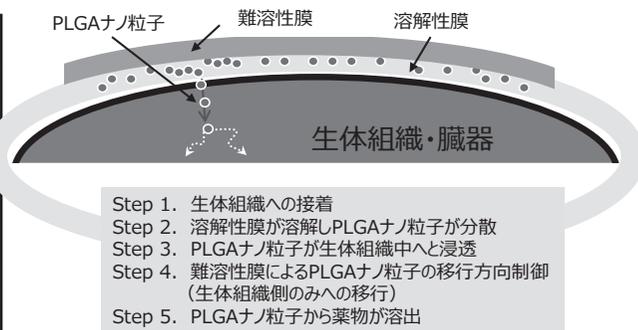
著者らは、長年医療分野で使用されている生体適合性・生体吸収性の高分子基剤「PLGA」を用いて薬剤封入型のナノ粒子を作製し、DDS 製剤へ応用<sup>1), 2)</sup>する研究開発を進めてきた。以下にいくつかの成果を紹介する。

## 1. PLGA ナノ粒子の特徴と製造方法

PLGA は、乳酸とグリコール酸がランダムにエステル結合した共重合体であり、このエステル結合部位は水存在下で容易に構成モノマーまで加水分解し、最終的には TCA 回路 (Tri-Carboxylic Acid cycle) を経て水と二酸化炭素にまで分解され体外へ排出される理論上安全な基剤である。この PLGA をナノ化する基礎技術は 1980 年代に川嶋らによって考案された高分子球形晶析法の一つ「エマルジョン溶媒拡散法 (ESD 法: Emulsion Solvent Diffusion method)」<sup>3)</sup> である。本法では、貧溶媒 (水) と良溶媒 (有機溶剤 + PLGA + 薬剤系) の液-液界面の表面張力差で生じる自己対流 (マランゴニ現象による自己乳化) によって微細な液滴を生じる (第 1 図)。その後、瞬時に両



第 1 図 水中エマルジョン溶媒拡散法 (ESD 法) の原理



第2図 PLGA ナノ粒子を分散配合した生体組織貼付用 DDS シート

溶媒間での相互拡散（良溶媒中のアセトン等が貧溶媒中の水側に拡散する）が起こり、良溶媒の液滴内で溶解度の下がった PLGA が沈積（晶析）して固体の PLGA ナノ粒子が生成する仕組みである。その為、超音波、機械的せん断力等の外的エネルギーを必要とせず、穏やかな混合・攪拌で生成出来るので、外的エネルギーで分解しやすい物理的にデリケートな遺伝子や核酸を用いた医薬品などにも利用できる<sup>4)</sup>。

## 2. 医薬品 DDS への応用

PLGA 製剤の代表例は前立腺がん・乳がん用長期徐放性マイクロカプセルの皮下注射製剤「リュープリン<sup>®</sup>（1989年上市、武田薬品工業）」<sup>5)</sup>であり、PLGA の加水分解に伴う封入薬剤の徐放制御によって、従来の連日投与を数カ月に1度の皮下注射に変換させ、患者の QOL を著しく向上させている。

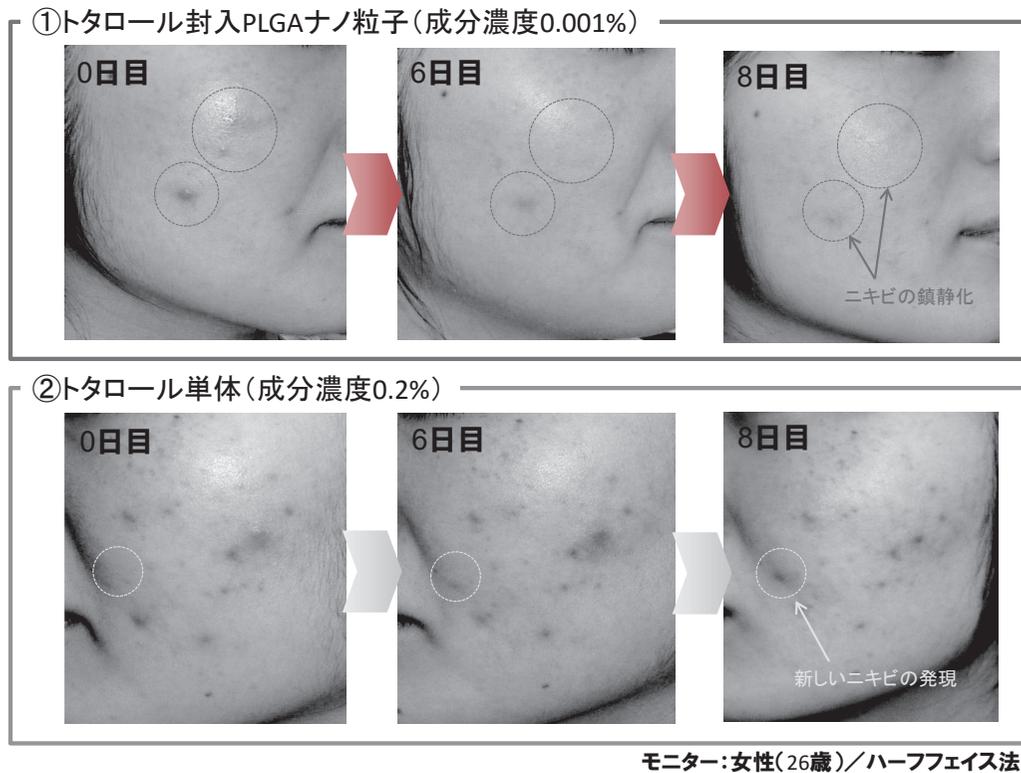
この PLGA をナノ粒子化すると、粒子の比表面積が極めて増大し、生体膜や粘膜層への滞留や付着及び浸透性能が増強され、また PLGA 本来の徐放性も相まって薬物吸収性が格段に向上する。現在、PLGA ナノ粒子の DDS 研究（結膜疾患、炎症性腸疾患、慢性関節炎疾患、アレルギー性疾患等）は盛んに行われており、当社でも様々な PLGA ナノ製剤（経口製剤、吸入製剤、経皮製剤、無菌注射製剤等）の開発を進めてきた。ここでは例として、最近開発したユニークな「PLGA ナノ粒子分散型シート製剤」を紹介する。生体組織または臓器に直接貼付して治療を図るシート状医療品は長年臨床利用されているが、この生体組織貼付シートの発想と PLGA ナノ粒子技術を組み合わせた

「生体吸収性の PLGA ナノ粒子分散型 DDS シート」によって患部に直接薬物を送達するものである（第2図）。本シート基材は生体吸収性で体内残存性がなく、体内水分により溶解するため、シート内部に分散担持された PLGA ナノ粒子が組織表面に放出される。その後、本 PLGA ナノ粒子が組織内部へ浸透し患部で効率的に封入薬剤を徐放する。本シートの基礎研究では、抗がん剤封入 PLGA ナノ粒子分散型シートによるヒト腫瘍移植マウスの有意な生存率改善効果が示されている<sup>6)</sup>。

## 3. 機能性化粧品への応用

PLGA ナノ粒子は封入成分の皮膚浸透性を高め、粒子内から封入成分を徐放するため薬効の持続が可能である。ヒト摘出皮膚片を用いた三羽らとの共同研究では、蛍光マーカーのクマリン-6 を封入した PLGA ナノ粒子を用いて検証している。塗布4時間後において、クマリン-6 水分散液に比べ、クマリン-6 封入 PLGA ナノ粒子水分散液では毛穴及び皮膚深部へのクマリン-6 の浸透量ははるかに増大していた。同様に脂溶性ビタミン C 誘導体を PLGA ナノ粒子に封入した場合、O/W エマルジョンに比べ塗布4時間後までの真皮中の還元型ビタミン C の送達量は10倍以上高く、48時間以上その存在が確認されており、PLGA ナノ粒子による有用成分の経皮 DDS 能力の優位性が明らかとなっている<sup>7)</sup>。

最近では本技術の応用として、ニキビ肌や毛穴の目立ち改善を狙い、前者ではアクネ菌に対する殺菌作用をもつ「トタロール」、後者では抗酸化作用のある「ピクノジェノール」を封入した PLGA ナノ粒子を開発している。トタロール封入 PLGA



第3図 トタロール封入 PLGA ナノ粒子のニキビ肌改善効果

ナノ粒子の抗ニキビ効果をハーフフェイス法(モニター20名)で検証した。右顔は「トタロール封入PLGAナノ粒子(成分濃度0.001%)」、左顔は「トタロール単体(成分濃度0.2%)」を一般的な化粧品基材(タルクやシリカ等)に配合したプレストパウダーを洗顔後に1日2回塗布した。その結果、成分単体では改善例はなく、トタロールによる刺激例もあったが、PLGAナノ粒子では刺激例もなく全例改善した。第3図に示す著効例では、6日目の段階において成分単体のニキビ改善は認められず、新たなニキビの発現が確認されたのに対し、PLGAナノ粒子を用いた場合、200分の1の成分濃度でニキビが鎮静化し、新たなニキビの生成も抑制されていた<sup>8)</sup>。

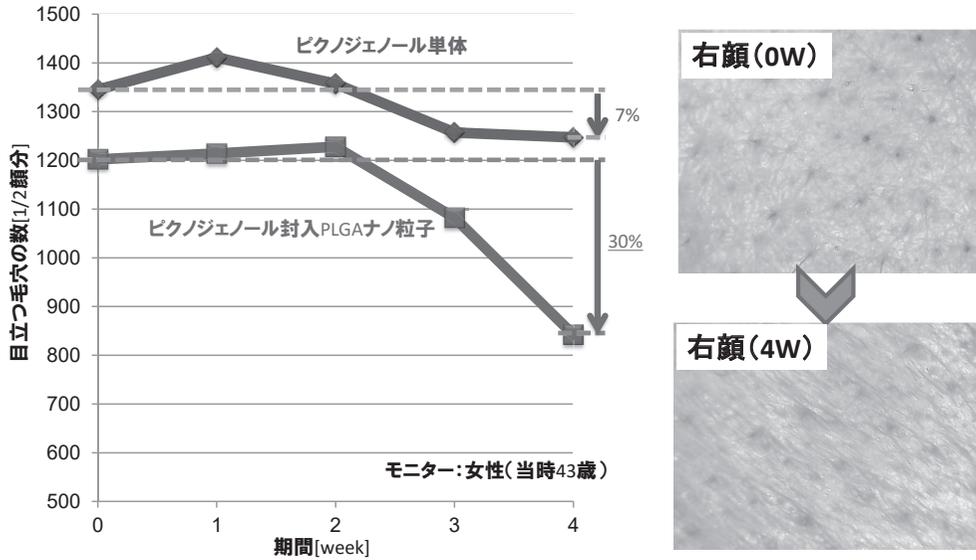
毛穴の目立ち改善についても前述のニキビと同様の試験法(モニター10名)で検証した。右顔は「ピクノジェノール封入PLGAナノ粒子(成分濃度0.001%)」、左顔は「ピクノジェノール単体(成分濃度0.1%)」を上記と同様の方法で塗布した。その結果、成分単体に比べ、PLGAナノ粒子製剤

は100分の1の成分濃度で目立つ毛穴の数を大幅に減少させており、著効例では4倍以上も減少した。また、試験開始前に見られた毛穴の黒ずみの改善効果も確認された<sup>9)</sup>(第4図)。このように、有用成分をPLGAナノ粒子化することにより、標的部位(毛穴内部)に高効率かつ持続的に送達できるため、刺激等の副作用を低減しながらも、その効果を最大限に高め得るスキンケア製品開発が可能となった。

## おわりに

生体適合性・生体吸収性に優れたPLGAナノ粒子は、医薬品・医療デバイス、化粧品に使用できる安全・安心な基材である。これまでの研究開発の結果から、PLGAナノ粒子を用いたDDS技術は、今まで以上にQOLを高め得る新製品の開発に大きな役割を担うと考えられる。

当社は今後、医薬品・化粧品分野だけに拘らず、多種多様なニーズに対応したPLGAナノ粒子を提供していくことで社会貢献を目指す。



第4図 ピクノジェノール封入 PLGA ナノ粒子の毛穴の目立ち改善効果

参 考 文 献

- 川嶋嘉明, 薬剤学, 66 (4), 224-238 (2006).
- 辻本広行, 製剤機械技術学会誌, 20 (4), 5-14 (2011).
- Y. Kawashima et al., European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 45, 41-48 (1998).
- H. Tsujimoto et al., J. Soc. Powder Technol., Japan, 44, 453-458 (2007)
- H. Toguchi et al., YAKUGAKU ZASSHI, 111, 397-409 (1991).
- 塚田雄亮 他, THE MICROMERITICS, No.59, 111-116 (2016).
- 辻本広行 他, 粉体工学会誌, 41, 867-875 (2004).
- 笹井愛子 他, COSMETICSTAGE, Vol.8, No.3 (2014).
- 杉井祐太 他, THE MICROMERITICS, No.59, 108-110 (2016).