

Solid-in-oil (S/O[®]) 化技術を利用した製法【NtDDS】

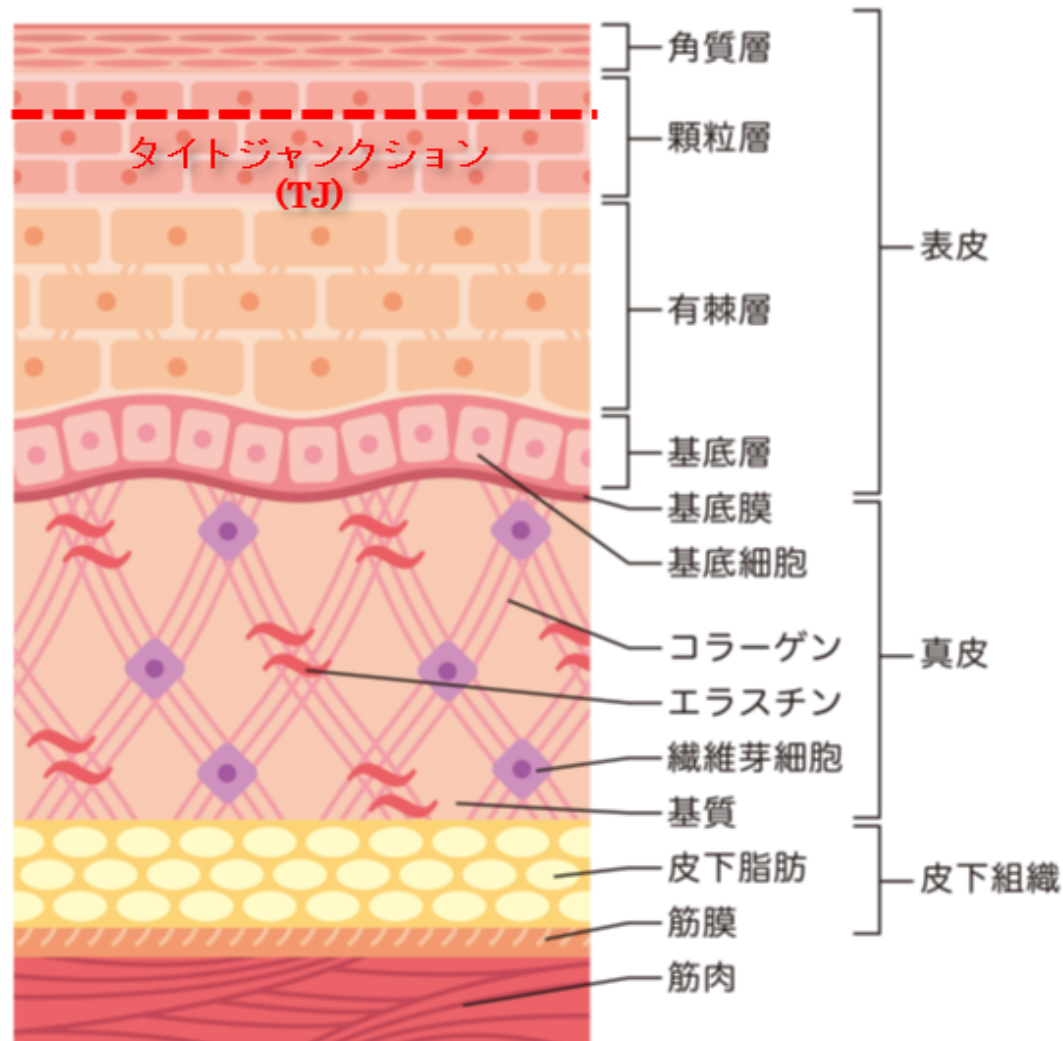


Fig. 1 Schematic illustration of solid-in-oil compared with water-in-oil.

S/O製造技術について

Water-in-Oil (W/O) エマルションを利用して親水性成分の表面に疎水性界面活性剤をコーティングし、親水性成分を油状基剤中にナノサイズで分散させることができる、Solid-in-Oil (S/O) 製剤技術を開発した。S/Oの概念図をFig. 1に示す。S/Oとは、W/Oエマルションから内水相を除去し、界面活性剤で被覆された状態の親水性成分を再び油中に分散したものである。W/Oエマルションやマイクロエマルション等の親水性成分を油状基剤中に分散させる他の技術と比較したときのS/O製剤技術のメリットには、①内水相が存在しないため、W/Oエマルションよりも小さな粒子として油状基剤中に親水性成分を分散させることができる、②凍結乾燥によって得られた固体である複合体に油状基剤を加えるため、最終濃度の調整が容易である、③他の手法よりも親水性成分を高濃度かつ安定に油状基剤中に分散させることができる等が挙げられる。S/O製剤技術の特徴は、もともと油には溶けない親水性成分を油中に分散できる点にある。例えば、ヒアルロン酸などの親水性高分子を油状基剤中に高濃度で分散でき、透明な液体を得ることができる手法は他に存在しない。W/Oエマルションやマイクロエマルションの場合、どうしても内水相に親水性成分が存在するために全体としての濃度の低下は避けられず、高濃度の場合に粒子径も小さなものは得られない。しかしながら、親水性の高分子化合物にS/O製剤技術を施すと、かなり高濃度の透明な液体を得ることも可能である。さらに1ヶ月以上の期間、沈殿も生じずに安定である点や、界面活性剤には、医薬品添加物として認められているショ糖脂肪酸エステルが利用できるということが明らかとなっており、本系をそのまま製剤として利用することが可能である点も大変魅力である。

皮膚構造とその機能



ヒトの皮膚は、大きく分けて、外側から表皮・真皮・皮下組織で構成されている。

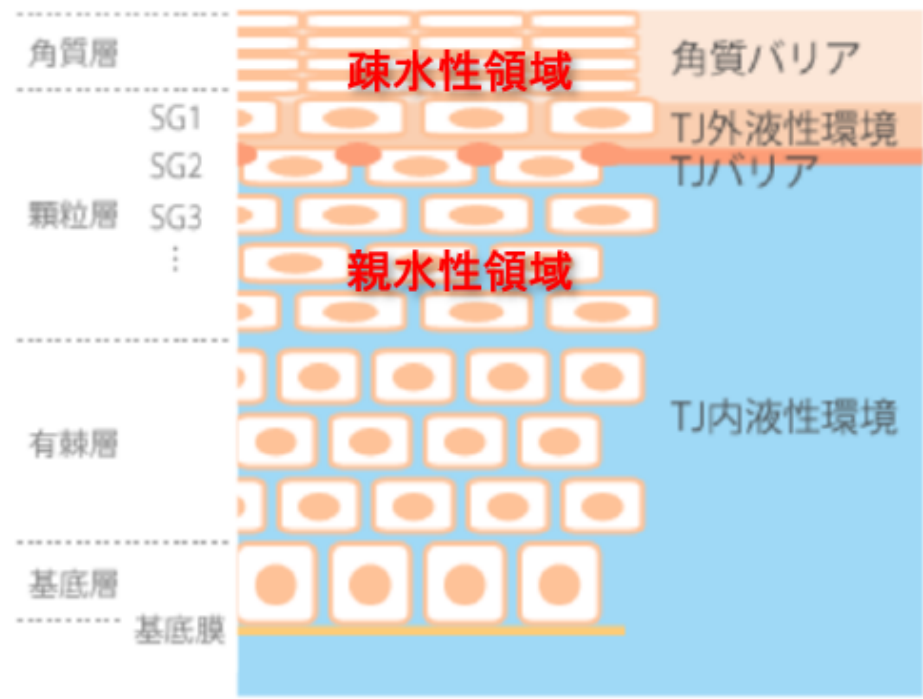
外側の表皮は、角質層・顆粒層・有棘層（ゆうきょくそう）・基底層で構成され、一番深い層である基底層で日々新しい細胞が生成・分化を繰り返し徐々に表面に押し上げられて、やがて角質層となる。

角質層は、最後は垢となって剥離・脱落するサイクル（ターンオーバー）を約40～50日周期で繰り返している。

ターンオーバーこそが皮膚の再生である。

顆粒層の細胞を表面から順にSG1, SG2, SG3とそれぞれ名付けると、SG2の細胞間にのみタイトジャンクション(TJ)が存在し、細胞間を通る物質の透過性を整序するバリア機能をTJが果たしている。

真皮へ成分を届けるためには



【TJによる環境整序～疎水性領域と親水性領域】

【原理1】 TJより外側の角質層は、物理的外部刺激（例：紫外線）から体内組織を守る。
合わせて、角質層および顆粒層SG1層は油脂に馴染みやすく水溶性物質をはじく疎水性領域（脂溶性）である。
逆に、TJより下の層は親水性領域である。

【原理2】 TJは、分子量が500を超える高分子を浸透しない。

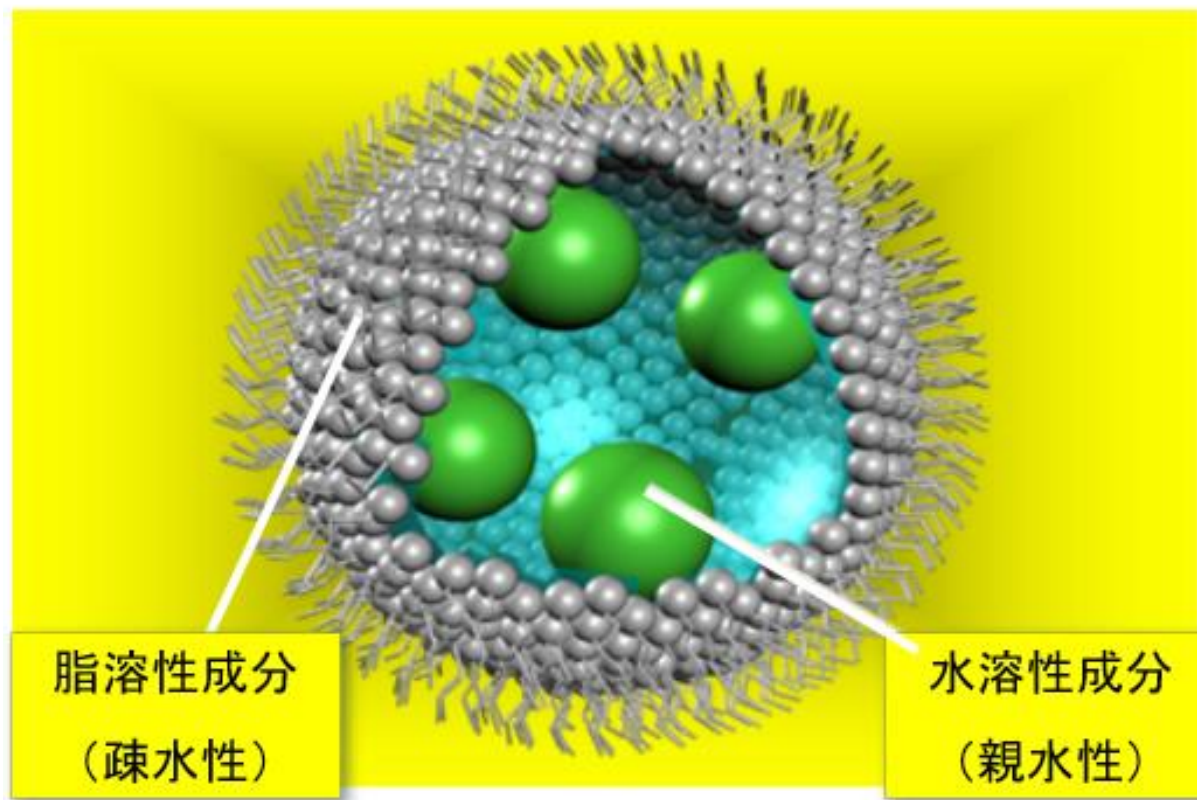
- 真皮に必要な成分を届けるためには、
- 角質層・顆粒層SG1層を透過する疎水性
 - TJより深部を透過する親水性
- という真逆の環境整序を実現する必要がある。

ヒトの皮膚構造に照らし、「真皮に成分を届ける（デリバリーする）」ためには、「角質層では疎水性（脂溶性）」「TJより深部では親水性」という環境整序が求められる

NtDDS製剤技術とは

Confidential

【NtDDSによる水溶性成分の概念図】



NtDDSにより、アレルギーフリーな油脂が親水性成分を包み込むことで、下記を実現。

- 常温での安定性 (NtDDS化後の構造安定)
- 親水性成分の安定 (酸化防止)
- テープ化等、商品化に必要な加工を向上

NtDDSにより処理された親水性成分は、

- TJ以前 (角質層) では油脂として挙動
- TJ以降 (真皮等) では、周りの油脂が剥がれた状態で親水性成分そのものが挙動

することで、酸化等の劣化がない親水性成分を真皮に届ける (デリバリーする) ことを実現。

NtDDS製剤技術の 特徴と優位性

New Transdermal Direct Delivery System

ニュートラスダーマルダイレクトデリバリーシステム

【製剤の特徴と優位性】

1. 高分子ならびに水溶性の物質を皮膚より真皮まで浸透させられる
2. 有効成分(ビタミンC)を固相化する事で加水分解の影響を受けず
常温で長期間安定
3. 耐熱性有→加熱殺菌可能
4. 固相化する事により防腐剤一切不要
5. 水溶性タンパク質薬物の経口剤・経皮剤開発が可能

経皮デリバリー（経皮吸収）では・・・

皮膚最外層の“角質層”を通過させるのが難しい

疎水性の高いバリアー
(全体のバリアー能の9割)

{ 角質層
(15 μ m)

経皮デリバリー可能なのは、
脂溶性の薬物 または分子量
500以下の低分子の薬物のみ。

表皮
(200 μ m)

真皮
(2mm)

皮下組織
(脂肪)

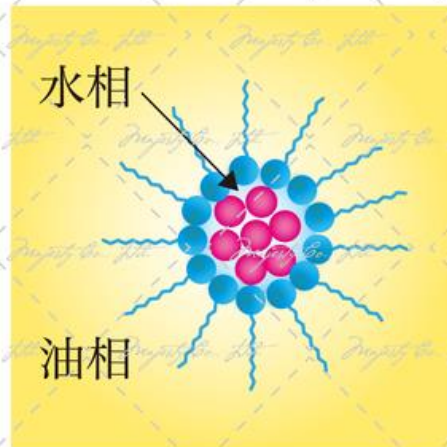


NtDDS技術とは？

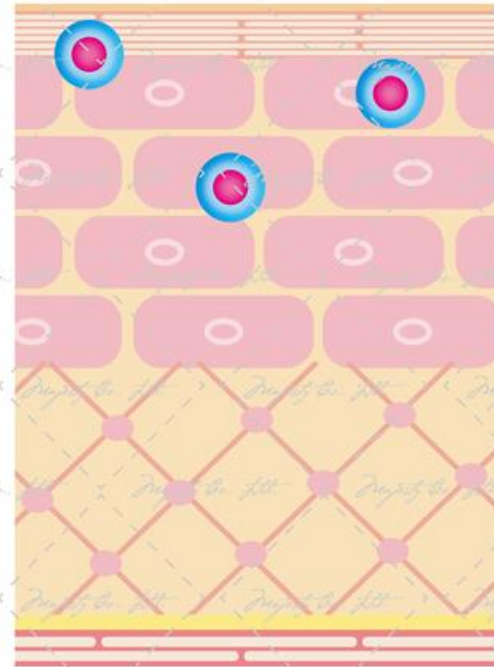
NtDDS技術は、ビタミンCを**油中**に可溶化（ナノコーティング）技術です。

※元々は医療の分野で、薬の「浸透性」と「安定性」を高めるために開発されました。

皮膚の疎水性を利用
Water-in-Oil(W/O)



内水相なし



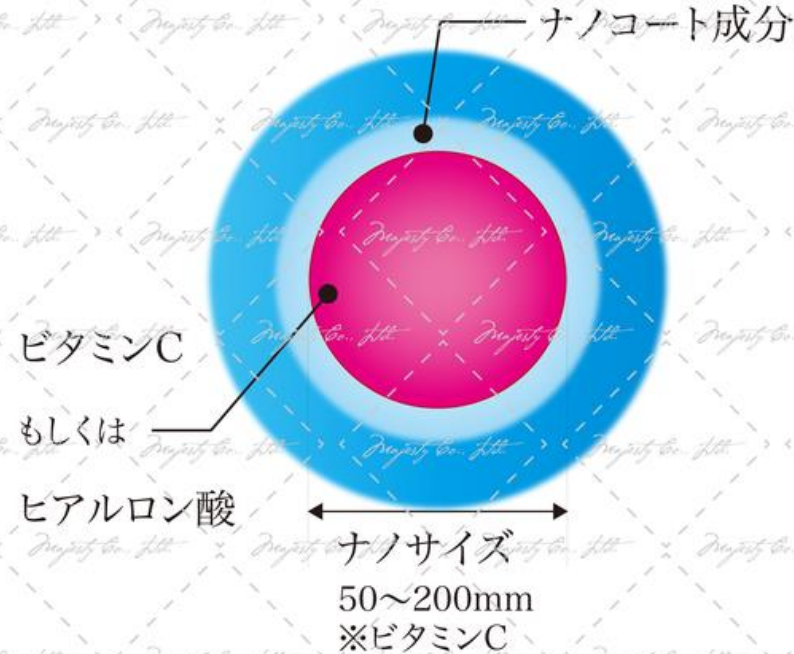
微小な粒子（ナノ化）を調整可能に！！

疎水性

疎水性、本表記は疏水性（そすいせい、形容詞：hydrophobic、名詞：hydrophobicity）とは、水に対する親和性が低い、すなわち水に溶解しにくい、あるいは水と混ざりにくい物質または分子（の一部分）の性質のことである。（Wikipedia引用）

ビタミンCとヒアルロン酸をNtDDS化した場合

ビタミンCとヒアルロン酸を肌と親和性の高いナノコート成分（油）で覆い、固体のまま油分に溶けた状態にすることで、極めて難しいとされていた高い「浸透性」と「安定性」「肌へのやさしさ」を実現しました。



NtDDS化されたビタミンCについて

(長期安定性 — 変色せず長持ちな理由)

NtDDSナノコートによるコーティングで成分を守る

本来、ビタミンCは酸化しやすく、安定して肌の中に入りにくいという弱点がありました。

ナノコートに内包された固体成分は、水分や酸素との接触が少ないため加水分解や

酸化がおこりにくく、安定した状態をキープします。そのため変色せず、最後の1滴まで

美肌成分を実感できます。

ビタミンC誘導体とNtDDS化された

ビタミンC誘導体との安定性比較試

図のように、50°Cの過酷な環境では、通常のビタミンC*2誘導体はほとんど壊れてしま

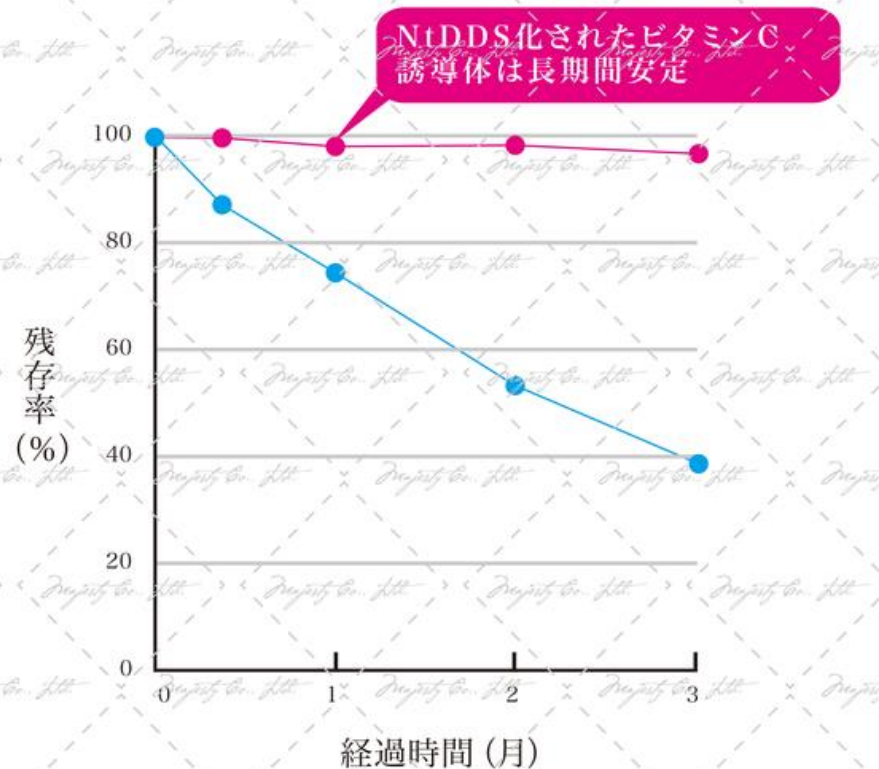
いました。一方NtDDS化されたビタミンC*2誘導体は、安定した状態で壊れずに保持さ

れていることがわかります。これは常温に置き換ええると、NtDDS化されたビタミンC

誘導体が長期間、安定した状態で保持できることを示しています。

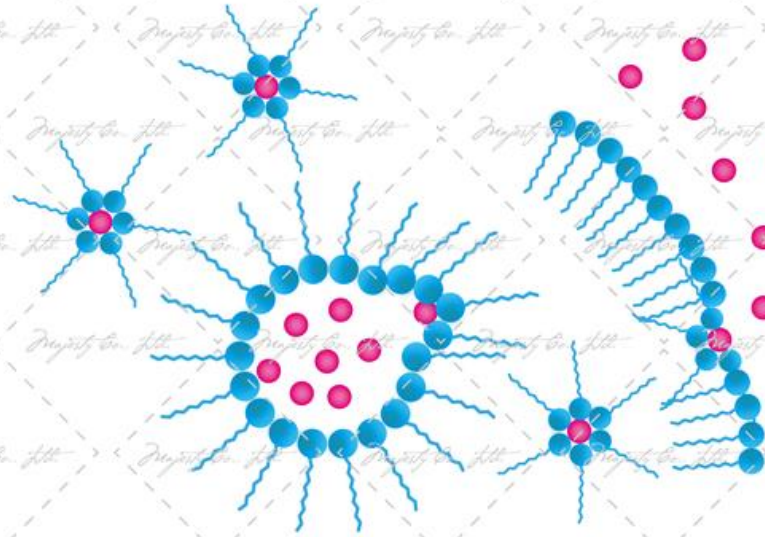
ビタミンC誘導体安定性試験

● = 50C NtDDS-VC PMg
● = 50C VC PMg

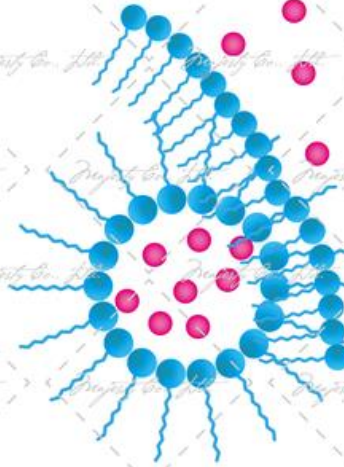


エマルション製剤の漏洩メカニズム

逆ミセルを介した移動



ラメラ相を介した移動



薬物は必ず水の移動と共に移動する



漏洩阻止は理論的に困難

NtDDS

New Transdermal Direct Delivery System

水の移動をなくすことで薬物の漏洩を完全に阻止



内水相の除去

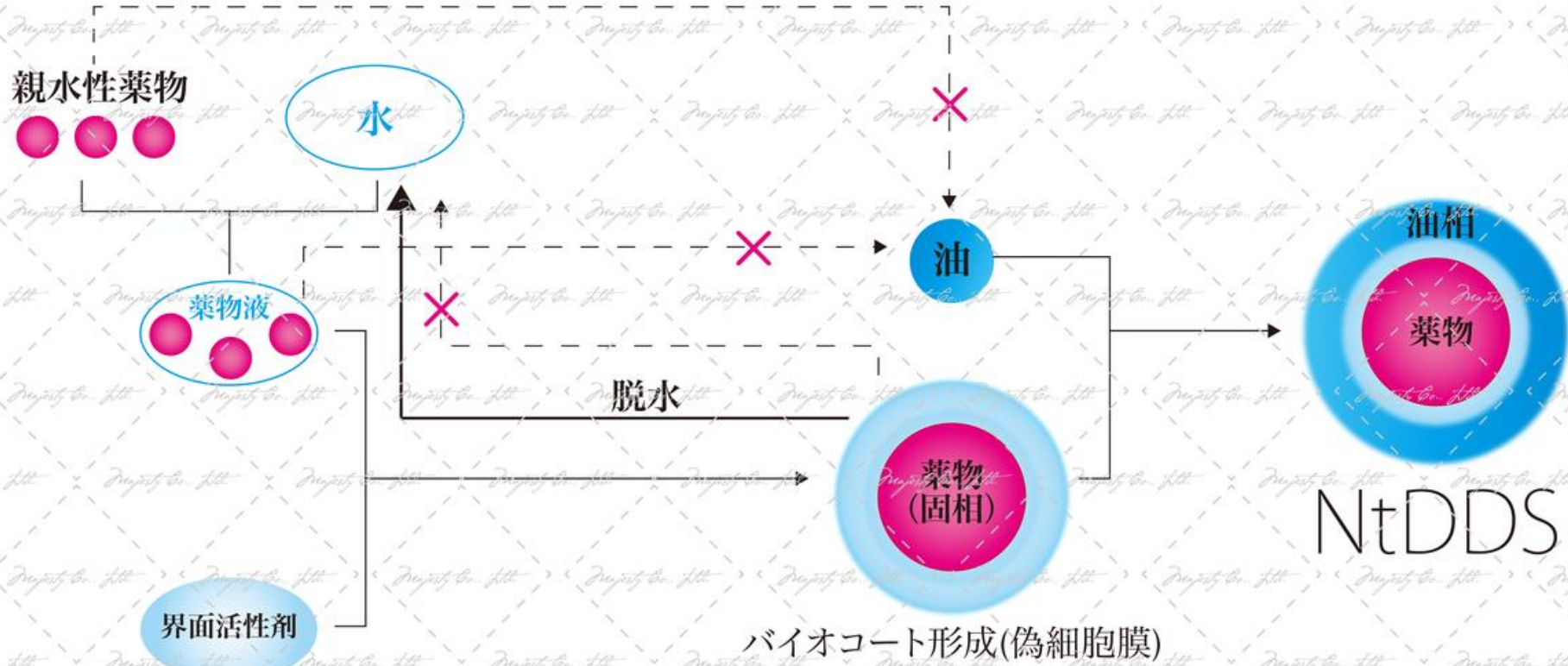


NtDDS

薬物（有効成分）を界面活性剤の分子膜でコーティングすることにより

油中に分子レベルで高分散

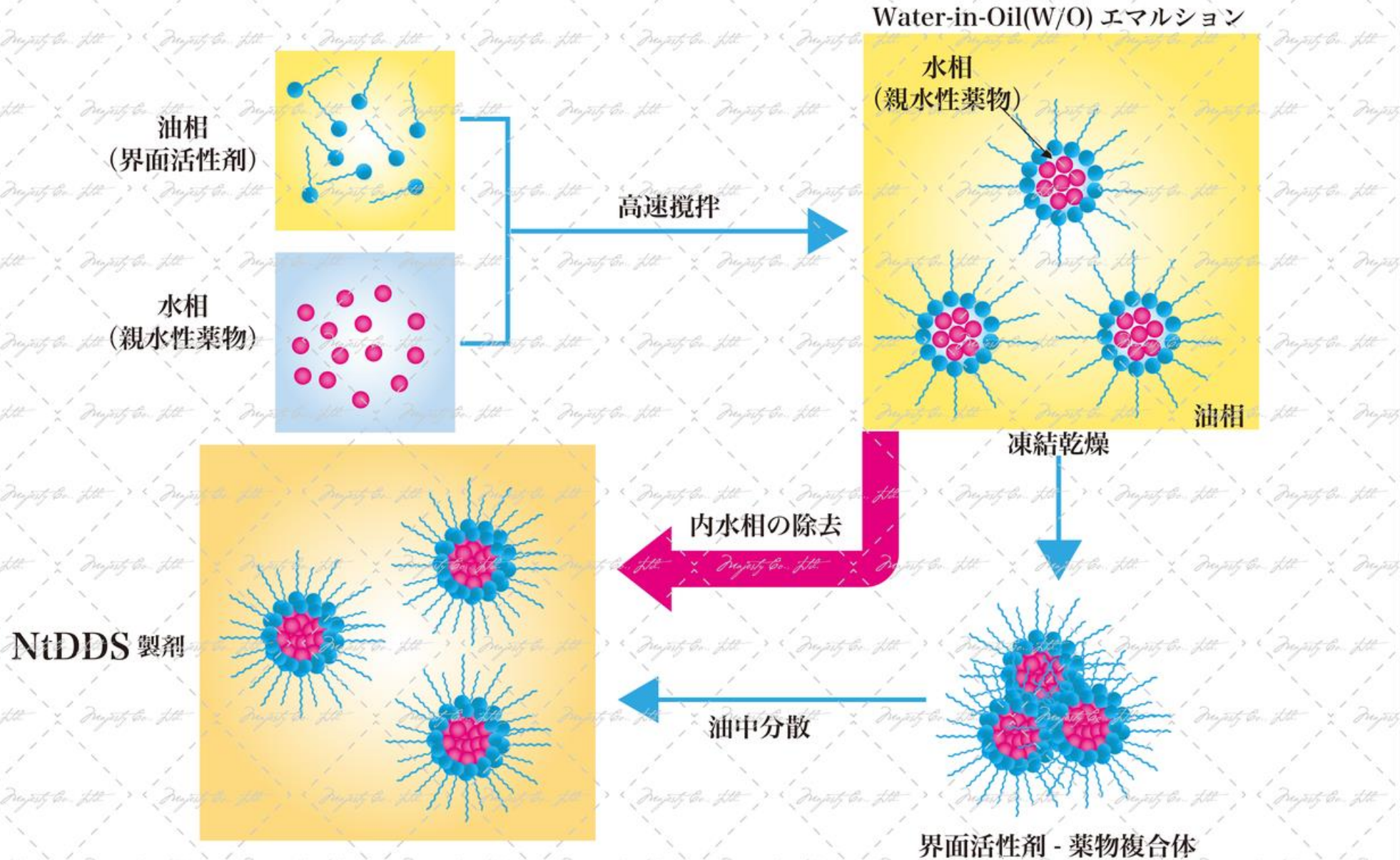
NtDDS製剤技術の特徴



NtDDSの特徴

	薬物相	熱安定性	長期保存性	テープ製剤化
NtDDS	固相 (加水分解に対して安定)	安定 (加熱可能)	室温	可
リポソーム	水相	不安定	冷所	不可
エマルジョン	水相/油相	不安定	冷所	不可

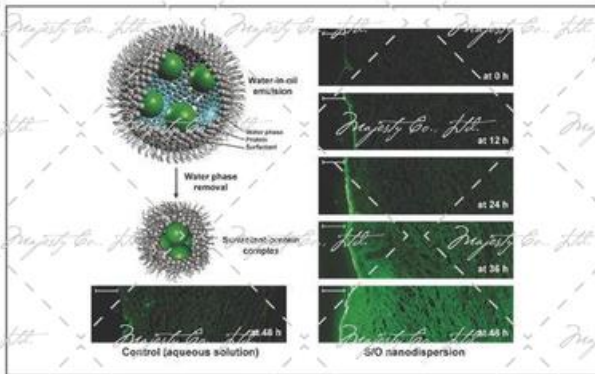
NtDDS の調整方法





Journal of controlled release

OFFICIAL JOURNAL OF THE CONTROLLED RELEASE SOCIETY
AND THE JAPANESE SOCIETY OF DRUG DELIVERY SYSTEM



COVER STORY
A solid-in-oil nanodispersion for transcutaneous protein delivery

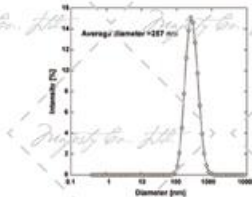


Fig. 3. Size distribution of S/O nanodispersion containing 10–200 FITC-labeled insulin complexes by DLS.

200-FITC-labeled insulin complex was highly dispersed in IPM as a nano-order dispersion and the transparent IPM solution was obtained. On the other hand, the unmodified FITC-labeled insulin was not dissolved, and precipitated in IPM. Fig. 3 shows the size distribution of the S/O nanodispersion containing FITC-labeled insulin. The data for mean particle sizes, polydispersity indexes (PDI), and distribution widths of the S/O nanodispersion, prepared with three different proteins are summarized in Table 1. The mean particle size of all of the prepared S/O nanodispersions containing proteins was around 200–300 nm. There were no precipitates after storing the S/O nanodispersions at room temperature for 1 month.

3.2. Skin permeation of FITC-labeled insulin

Fluorescent images of the YMP skin sections treated with the S/O nanodispersion or the aqueous solution (control) containing FITC-labeled insulin are shown in Fig. 4. The green fluorescence derived from the FITC-labeled insulin was gradually increased with time when the S/O nanodispersion was applied (Fig. 4A–E). After 48 h incubation, a strong fluorescent staining of epidermis and dermis was observed (Fig. 4E). By contrast, little fluorescence was observed with the aqueous counterpart (Fig. 4F). Fig. 5 shows the comparison of insulin concentrations in the skin by ELISA, confirming that the green fluorescence in Fig. 4 did not stem from the fluorescent molecules liberated from the FITC-labeled insulin molecules. After 48 h, 1021 ± 0.24 µg/cm² of insulin penetrated into the skin, including the SC, epidermis, and dermis, when treated with the S/O nanodispersion. On the other hand, only 0.14 ± 0.08 µg/cm² of insulin penetrated into the skin when treated with the aqueous solution. Furthermore, the permeability of the FITC-labeled insulin by the IPM solution, W/O emulsion and the physical mixture is much lower than that of S/O nanodispersion. The concentration of insulin in the receptor phase was below the detection limit of ELISA.

Table 1
Particle sizes of S/O nanodispersions. (The average particle size for each S/O nanodispersion was measured in triplicate)

Protein	Mean particle size (nm)	PDI	Distribution width (%)
FITC-labeled insulin	257 ± 14	0.36 ± 0.07	101.50
EGFP	245 ± 16	0.13 ± 0.08	91.10
HRP	213 ± 21	0.23 ± 0.48	134.19

Mean ± SD, n = 6.

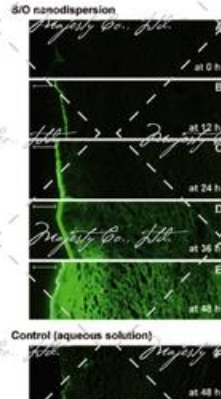


Fig. 4. Fluorescence microscopy of the YMP skin sections treated with the samples containing FITC-labeled insulin (A–E) and the aqueous solution (F) for 0, 12, 24, 36, 48, and 48 h (A–F) (representative images) applied at 48 h. (A) (B) (C) (D) (E) (F) (G) (H) (I) (J) (K) (L) (M) (N) (O) (P) (Q) (R) (S) (T) (U) (V) (W) (X) (Y) (Z) (AA) (AB) (AC) (AD) (AE) (AF) (AG) (AH) (AI) (AJ) (AK) (AL) (AM) (AN) (AO) (AP) (AQ) (AR) (AS) (AT) (AU) (AV) (AW) (AX) (AY) (AZ) (BA) (BB) (BC) (BD) (BE) (BF) (BG) (BH) (BI) (BJ) (BK) (BL) (BM) (BN) (BO) (BP) (BQ) (BR) (BS) (BT) (BU) (BV) (BW) (BX) (BY) (BZ) (CA) (CB) (CC) (CD) (CE) (CF) (CG) (CH) (CI) (CJ) (CK) (CL) (CM) (CN) (CO) (CP) (CQ) (CR) (CS) (CT) (CU) (CV) (CW) (CX) (CY) (CZ) (DA) (DB) (DC) (DD) (DE) (DF) (DG) (DH) (DI) (DJ) (DK) (DL) (DM) (DN) (DO) (DP) (DQ) (DR) (DS) (DT) (DU) (DV) (DW) (DX) (DY) (DZ) (EA) (EB) (EC) (ED) (EE) (EF) (EG) (EH) (EI) (EJ) (EK) (EL) (EM) (EN) (EO) (EP) (EQ) (ER) (ES) (ET) (EU) (EV) (EW) (EX) (EY) (EZ) (FA) (FB) (FC) (FD) (FE) (FF) (FG) (FH) (FI) (FJ) (FK) (FL) (FM) (FN) (FO) (FP) (FQ) (FR) (FS) (FT) (FU) (FV) (FW) (FX) (FY) (FZ) (GA) (GB) (GC) (GD) (GE) (GF) (GG) (GH) (GI) (GJ) (GK) (GL) (GM) (GN) (GO) (GP) (GQ) (GR) (GS) (GT) (GU) (GV) (GW) (GX) (GY) (GZ) (HA) (HB) (HC) (HD) (HE) (HF) (HG) (HH) (HI) (HJ) (HK) (HL) (HM) (HN) (HO) (HP) (HQ) (HR) (HS) (HT) (HU) (HV) (HW) (HX) (HY) (HZ) (IA) (IB) (IC) (ID) (IE) (IF) (IG) (IH) (II) (IJ) (IK) (IL) (IM) (IN) (IO) (IP) (IQ) (IR) (IS) (IT) (IU) (IV) (IW) (IX) (IY) (IZ) (JA) (JB) (JC) (JD) (JE) (JF) (JG) (JH) (JI) (JJ) (JK) (JL) (JM) (JN) (JO) (JP) (JQ) (JR) (JS) (JT) (JU) (JV) (JW) (JX) (JY) (JZ) (KA) (KB) (KC) (KD) (KE) (KF) (KG) (KH) (KI) (KJ) (KK) (KL) (KM) (KN) (KO) (KP) (KQ) (KR) (KS) (KT) (KU) (KV) (KW) (KX) (KY) (KZ) (LA) (LB) (LC) (LD) (LE) (LF) (LG) (LH) (LI) (LJ) (LK) (LL) (LM) (LN) (LO) (LP) (LQ) (LR) (LS) (LT) (LU) (LV) (LW) (LX) (LY) (LZ) (MA) (MB) (MC) (MD) (ME) (MF) (MG) (MH) (MI) (MJ) (MK) (ML) (MN) (MO) (MP) (MQ) (MR) (MS) (MT) (MU) (MV) (MW) (MX) (MY) (MZ) (NA) (NB) (NC) (ND) (NE) (NF) (NG) (NH) (NI) (NJ) (NK) (NL) (NM) (NO) (NP) (NQ) (NR) (NS) (NT) (NU) (NV) (NW) (NX) (NY) (NZ) (OA) (OB) (OC) (OD) (OE) (OF) (OG) (OH) (OI) (OJ) (OK) (OL) (OM) (ON) (OO) (OP) (OQ) (OR) (OS) (OT) (OU) (OV) (OW) (OX) (OY) (OZ) (PA) (PB) (PC) (PD) (PE) (PF) (PG) (PH) (PI) (PJ) (PK) (PL) (PM) (PN) (PO) (PP) (PQ) (PR) (PS) (PT) (PU) (PV) (PW) (PX) (PY) (PZ) (QA) (QB) (QC) (QD) (QE) (QF) (QG) (QH) (QI) (QJ) (QK) (QL) (QM) (QN) (QO) (QP) (QQ) (QR) (QS) (QT) (QU) (QV) (QW) (QX) (QY) (QZ) (RA) (RB) (RC) (RD) (RE) (RF) (RG) (RH) (RI) (RJ) (RK) (RL) (RM) (RN) (RO) (RP) (RQ) (RR) (RS) (RT) (RU) (RV) (RW) (RX) (RY) (RZ) (SA) (SB) (SC) (SD) (SE) (SF) (SG) (SH) (SI) (SJ) (SK) (SL) (SM) (SN) (SO) (SP) (SQ) (SR) (SS) (ST) (SU) (SV) (SW) (SX) (SY) (SZ) (TA) (TB) (TC) (TD) (TE) (TF) (TG) (TH) (TI) (TJ) (TK) (TL) (TM) (TN) (TO) (TP) (TQ) (TR) (TS) (TT) (TU) (TV) (TW) (TX) (TY) (TZ) (UA) (UB) (UC) (UD) (UE) (UF) (UG) (UH) (UI) (UJ) (UK) (UL) (UM) (UN) (UO) (UP) (UQ) (UR) (US) (UT) (UU) (UV) (UW) (UX) (UY) (UZ) (VA) (VB) (VC) (VD) (VE) (VF) (VG) (VH) (VI) (VJ) (VK) (VL) (VM) (VN) (VO) (VP) (VQ) (VR) (VS) (VT) (VU) (VV) (VW) (VX) (VY) (VZ) (WA) (WB) (WC) (WD) (WE) (WF) (WG) (WH) (WI) (WJ) (WK) (WL) (WM) (WN) (WO) (WP) (WQ) (WR) (WS) (WT) (WU) (WV) (WW) (WX) (WY) (WZ) (XA) (XB) (XC) (XD) (XE) (XF) (XG) (XH) (XI) (XJ) (XK) (XL) (XM) (XN) (XO) (XP) (XQ) (XR) (XS) (XT) (XU) (XV) (XW) (XZ) (YA) (YB) (YC) (YD) (YE) (YF) (YG) (YH) (YI) (YJ) (YK) (YL) (YM) (YN) (YO) (YP) (YQ) (YR) (YS) (YT) (YU) (YV) (YW) (YZ) (ZA) (ZB) (ZC) (ZD) (ZE) (ZF) (ZG) (ZH) (ZI) (ZJ) (ZK) (ZL) (ZM) (ZN) (ZO) (ZP) (ZQ) (ZR) (ZS) (ZT) (ZU) (ZV) (ZW) (ZX) (ZY) (ZZ)

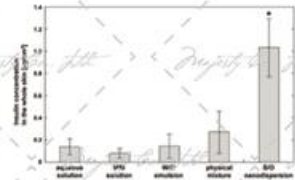


Fig. 5. The insulin concentration in the skin of FITC-labeled insulin which penetrated into the skin after 48 h using aqueous solution containing FITC-labeled insulin (n=4), the IPM solution containing FITC-labeled insulin (n=3), the W/O emulsion made of 90% (v/v) ethanol water phase containing FITC-labeled insulin and 10% (v/v) ethanol oil IPM phase containing 10-200 (nm), the physical mixture of FITC-labeled insulin, 10-200 and IPM (n=3), and the S/O nanodispersion (n=5). The concentrations of FITC-labeled insulin in all the samples and 10-200 among the W/O emulsion, the physical mixture and the S/O nanodispersion are the same. Values are given as mean ± SD. Statistically significant was determined using ANOVA followed by the Tukey's post-hoc test. (* p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001, different compared with other dispersions).

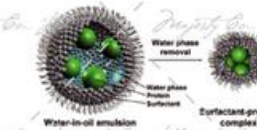


Fig. 6. Schematic illustration of the preparation of the surface-active protein complex from a water-in-oil emulsion and a lipid particle in a S/O nanodispersion.

Marubishi-Kagaku Foods Co. (Tokyo, Japan), heptaglycyl myristate (HPM) was purchased from Tokyo Kasei Co. (Tokyo, Japan). Human skin samples, excised from a 5-month-old female (M0) were purchased from Charles River Japan, Inc. (Kikyo, Japan) in the frozen state at -80 °C. A metal enhanced diaminobenzidine (DAB) substrate kit was purchased from Pierce (Warrford, B, USA). N-methylmaleimide (NEM), 2-iodoacetamide, 5-phosphoribosyl-3-deoxyguanosine (CDP), was purchased from Amano Lipids Inc. (Alabaster, AL, USA). W40 type enhanced green fluorescent protein (EGFP) was prepared as reported previously [11].

2.2. Preparation of S/O nanodispersion and particle size analysis

Protein aqueous solutions (1.0 mg/ml) were prepared as follows: Cy3-labeled FITC-labeled insulin (5.0 mg) was dissolved in 1.0 ml of 0.1 M HCl, and the pH was adjusted to 3.5 with 0.1 M NaOH and Milli-Q water (EGFP and HRP (Sigma) were dissolved in 5.0 ml of Milli-Q water. A 5.0 ml protein aqueous solution (1.0 mg/ml) and a 10 ml EGFP-cyclodextrin inclusion (25 mg/ml) were poured into a round-bottom flask (50 ml) and mixed with a homogenizer at 20,000 rpm for 2 min to form stable water-in-oil (W/O) emulsions. The resulting emulsions were frozen rapidly in liquid nitrogen for 30 min, and lyophilized using a freeze dryer (FDN-1EYEA, Tokyo, Japan) for 24 h. The resulting viscous materials were employed as ES-290-protein complexes. Finally, approximately 5.0 ml IPM was added to these complexes to adjust the protein concentration to 1.0 mg/ml. The particle sizes of transparent S/O nanodispersions were evaluated with a Zetasizer Nano ZS (Malvern, Worcestershire, UK). The viscosity and refractive index of each formulation were measured using an automatic microviscometer (AMV-50; Anton Paar GmbH, Graz, Austria) and a refractive index detector (RA-500; Kyoto Electronics Manufacturing Co. Ltd., Kyoto, Japan), respectively.

2.3. Skin penetration study in vitro

Before the skin penetration study, a piece of YMP back skin was allowed to thaw at room temperature for approximately 30 min and the subcutaneous fat was maximally removed [14]. The skin was cut to an appropriate size and immediately pinned into the Franz diffusion cell (diffusion area of 0.785 cm²) with the SC facing the donor compartment and the dermis facing the receptor compartment filled with PBS (pH 7.4, 5 ml). The receptor phase was maintained at 32.5 °C and under constant stirring. To evaluate the transcutaneous delivery of model proteins, FITC-labeled insulin, EGFP or HRP (500 µg) were applied to the skin surface (i.e. the donor compartment). At the end of the experiment, the skin surfaces were carefully wiped with a tissue paper to remove excess samples, and the concentration of proteins in the receptor phase (as an indicator of transdermal delivery) was determined.

2.4. Histology

After the post-application of FITC-labeled insulin (0, 12, 24, 36, 48 h), EGFP (24 h), and HRP (24 h), the diffusion area of the skin

samples was embedded in Histo Prep™ compound (Fisher Scientific, NJ, USA), frozen at -80 °C in a deep-freezer, and sectioned using a cryostat microtome (UM150; Leica, Wetzlar, Germany). The skin sections (20 µm) were mounted on glass slides. The slides of FITC-labeled insulin and EGFP were visualized without any additional staining or treatment through a 10× objective using a microscope (Olympus, Tokyo, Japan) equipped with a filter for fluorescein and GFP. The shutter exposure type of the camera was adjusted until the green fluorescence from the aqueous solution samples became invisible in the dark. The slide of HRP visualized by addition of the DAB substrate and H₂O₂ were examined using conventional light microscopy. To minimize the effects of endogenous overproduction in the YMP skin, the minimal amount of the HRP substrate solution (approximately 50 µl) was applied to the sections.

2.5. Analysis of FITC-labeled insulin concentration in the skin

The FITC-labeled insulin which penetrated into the skin was extracted according to the procedure of Sirov and Wernner [15]. After 48 h post-application of FITC-labeled insulin, the skin was cut into pieces (about 1 × 1 cm). The residual FITC-labeled insulin in the skin was extracted in ethanol (0.02 M phosphate buffer (7), v/v). The extracts were diluted 100–150 fold with the aqueous solution of 0.5 mg/ml bovine serum albumin and 0.02 M L-cysteine hydrochloride (prepared with Milli-Q water). The insulin concentration in the solution was determined by a bovine insulin ELISA kit (Merckia Uppland, Sweden). The insulin extraction experiments were carried out in triplicate independently. The concentration range of the standard curves was 0–4 µg/ml, and the apparent correlation coefficient of the standard curves was more than 0.99 (R² > 0.99).

2.6. Statistical analysis

The results are reported as mean ± SD in Fig. 5. After confirmation for the homogeneity of variance using the Bartlett test, a standard one-way analysis of variance (ANOVA) was used to determine the statistical significance of the means, followed by the Dunnett post-hoc test for multiple comparisons. The level of significance was set at p < 0.05.

3. Results

3.1. Basic characterization of S/O nanodispersion

Fig. 2 represents the physical difference in appearance between native FITC-labeled insulin and its S/O nanodispersion in IPM. The ER-

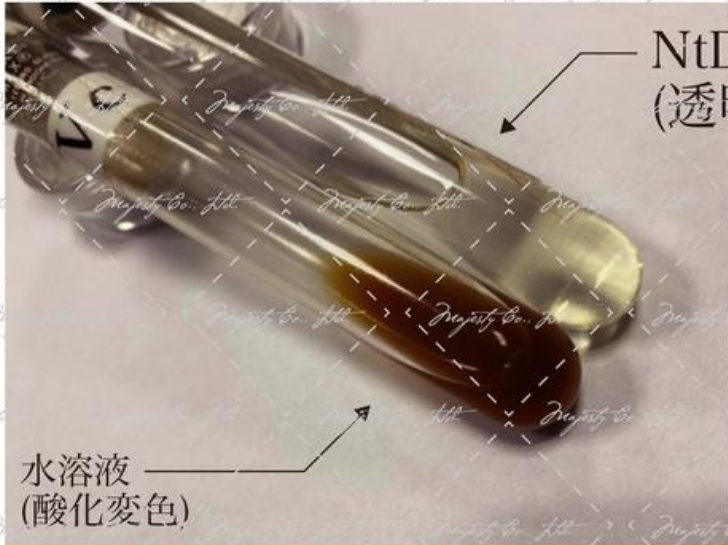


Fig. 7. Comparison of the color between native FITC-labeled insulin (left) and its S/O nanodispersion (right) in IPM. Both samples contained 10 mg/ml of FITC-labeled insulin.

NtDDS化の安定性

NtDDSにより水溶成分を固相化することで、安定的と均一性を実現(=劣化しない)

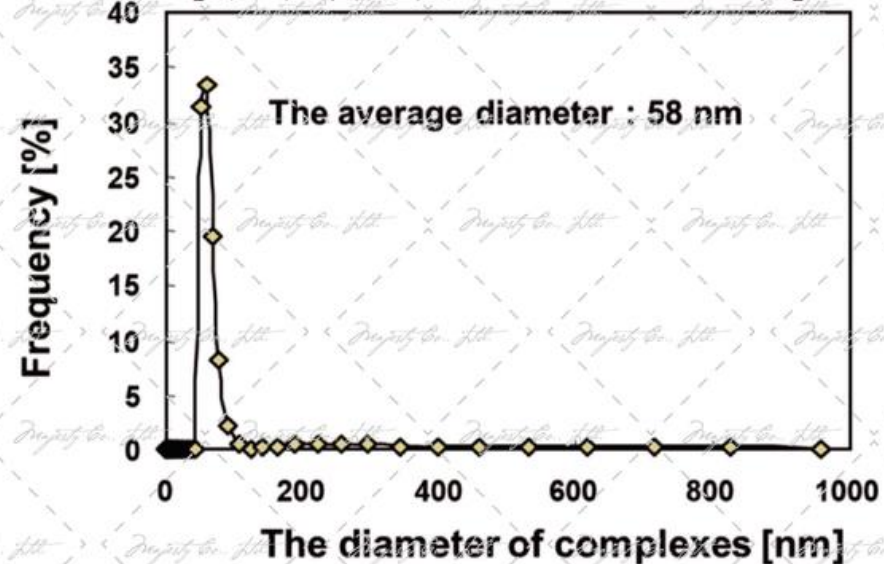
【安定性:ビタミンCの加速劣化試験(10年経過)】



ビタミンCは本来、無色透明であり着色は酸化の証拠

→NtDDS化されたビタミンCの安定性(透明)を示す

【均一性:高分子リゾチームのNtDDS化】



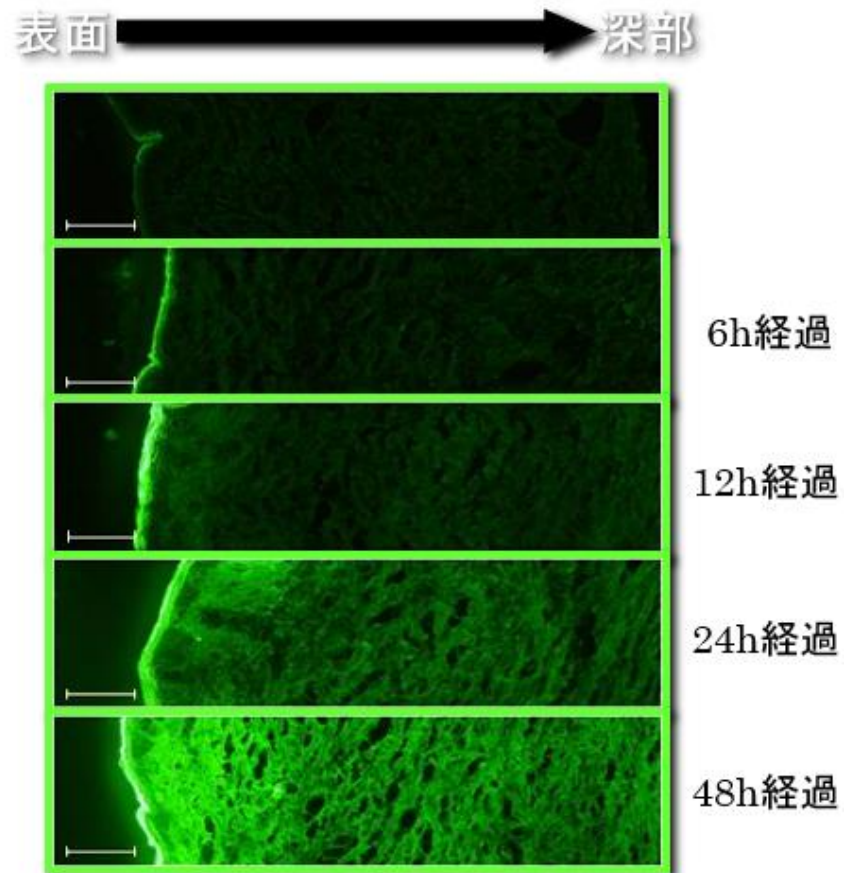
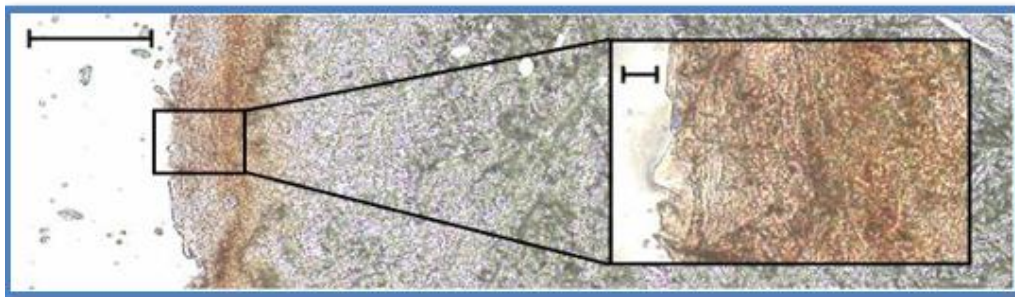
NtDDSによる固相化後の大きさは均一であり、安定性に寄与する。

皮膚浸透実験について

Confidential

蛍光ラベル化インスリン（高分子：分子量5,807）を Yucatan micropig (YMP) skinに塗布し、浸透状況を24h後蛍光顕微鏡で観察した

YMPの下記箇所の蛍光化を拡大して見たものが右図



NtDDSによる高分子成分の角質層への浸透を実験により確認

①治験（尋常性痤瘡にきびにおける皮膚改善）

Confidential

この症例は、NtDDS化したビタミンCを用い、尋常性痤瘡（にきび）に対して適用したもの。
ビタミンCが真皮の環境改善に大きく寄与し、症状が改善していることが認められる。



使用1週間ほどで発疹、かゆみ、乾燥が改善された。

NtDDSによるビタミンCの皮膚浸透を治験により確認→美容液への用途開発

②治験（皮膚改善）

この症例は、NtDDS化したビタミンCを用い、皮膚トラブルに対して適用したもの。
ビタミンCが真皮の環境改善に大きく寄与し、症状が改善していることが認められる。



使用22日間ほどで、かすり傷と皮膚炎、しみが改善され、かゆみがなくなった

③治験（皮膚改善）

この症例は、NtDDS化したビタミンCを用い、皮膚トラブルに対して適用したもの。
ビタミンCが真皮の環境改善に大きく寄与し、症状が改善していることが認められる。



使用22日間ほどで、かすり傷と皮膚炎、しみが改善され、かゆみがなくなった

④治験（皮膚改善）

この症例は、NtDDS化したビタミンCを用い、皮膚トラブルに対して適用したもの。
ビタミンCが真皮の環境改善に大きく寄与し、症状が改善していることが認められる。

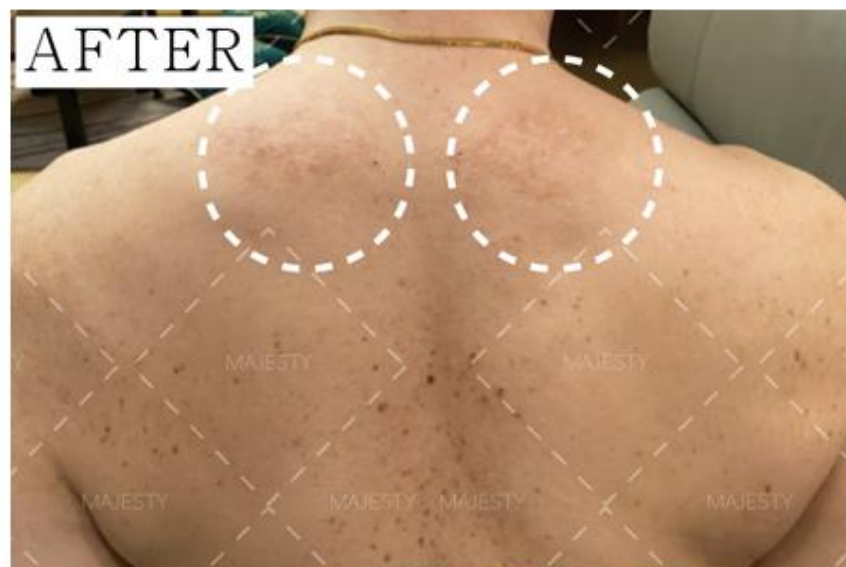


使用45日間ほどで、首と肩のシミと色素沈着が改善され、かゆみ乾燥がなくなった。

⑤治験（皮膚改善）

Confidential

この症例は、NtDDS化したビタミンCを用い、皮膚トラブルに対して適用したもの。
ビタミンCが真皮の環境改善に大きく寄与し、症状が改善していることが認められる。



使用45日間ほどで、首と肩のシミと色素沈着が改善され、かゆみ乾燥がなくなった。

誰にでもできる技術ではありません

Confidential

- 立命館大学内研究所（BKCIインキュベータ）
さらに、DDS技術を高めれるよう日々努めております。



NtDDSを用いたスキンケア オリジナル化粧品を作りますか？

まずは少なく小さい量から始めたい
最低100本～ 承ります。

話題のアンチエイジング成分NMN配合など
NtDDSと相性の良い成分で処方組み。

●お問い合わせ

株式会社ビセラ研究所

〒107-0052 東京都港区赤坂 6 - 1 0 - 3 5

Tel:03-6447-5265

E-mail: info@vicella.co.jp

