

高分子プロドラッグとしての水溶性ポリビニル アルコール-パクリタキセル結合体の合成と評価

柿木充史、金尾義治、田中哲郎、細川宜嗣

Biol. Pharm. Bull., 31(5), 963-969 (2008)

Synthesis and evaluation of water-soluble poly (vinyl alcohol)-paclitaxel conjugate as a macromolecular prodrug

Atsufumi Kakinoki, Yoshiharu Kaneo, Tetsuro Tanaka, and Yoshitsugu Hosokawa

ABSTRACT Paclitaxel (PTX) is an antitumor agent for the treatment of various human cancers. Cremophor EL and ethanol are used to formulate PTX in commercial injection solutions, because of its poor solubility in water. However, these agents cause severe allergic reaction upon intravenous administration. The aim of this study is to synthesize water-soluble macromolecular prodrugs of PTX for enhancing the therapeutic efficacy. Poly (vinyl alcohol) (PVA, 80 kDa), water-soluble synthetic polymer, was used as a drug carrier which is safe and stable in the body. The 2'-hydroxyl group of PTX was reacted with succinic anhydride and then carboxylic group of the succinyl spacer was coupled to PVA via ethylene diamine spacer, resulting the water-soluble prodrug of poly (vinyl alcohol)-paclitaxel conjugate (PVA-SPTX). The solubility of PTX was greatly enhanced by the conjugation to PVA. The release of PTX from the conjugate was accelerated at the neutral to basic conditions in in vitro release experiment. [¹²⁵I]-labeled PVA-SPTX was retained in the blood circulation for several days and was gradually distributed into the tumorous tissue after intravenous injection to the tumor-bearing mice. PVA-SPTX inhibited the growth of sarcoma 180 cells subcutaneously inoculated in mice. It was suggested that the water-solubility of PTX was markedly enhanced by the conjugation to PVA, and PVA-SPTX effectively delivered PTX to the tumorous tissue due to the enhanced permeability and retention (EPR) effect.

抄録 パクリタキセル (PTX) は、種々の腫瘍に用いられる抗腫瘍薬である。市販の注射液の処方ではPTXが難水溶性であるため、クレモホルELとエタノールが用いられている。しかしながら、これらの試薬は注射剤として投与した際に重篤なアレルギー反応を引き起こす。本研究の目的は、PTXの治療効果増大のため、PTXの水溶性高分子プロドラッグを合成することである。ポリビニルアルコール (PVA, 80 kDa) は水溶性の合成高分子で、体内で安全かつ安定な薬物運搬体として用いられる。PTXの2'-水酸基を無水コハク酸と反応させ、スクシニルスパーサーのカルボキシル基をエチレンジアミンスパーサーを介してPVAと結合させた。これにより、水溶性のプロドラッグであるポリビニルアルコール-パクリタキセル結合体 (PVA-SPTX) を得た。PTXの溶解性は、PVAとの結合により、著しく増大した。インビトロの遊離実験にお

いて、結合体からのPTXの遊離は中性からアルカリ性の条件下で促進した。¹²⁵Iで標識したPVA-SPTXを担癌マウスに静注したところ、結合体は血液循環中に数日間滞留し、徐々に腫瘍組織へ分布した。PVA-SPTXはマウス皮下に移植したsarcoma 180細胞の増殖を阻害した。これらの知見から、PVAとの結合によりPTXの水溶性が著しく増加したPVA-SPTXは、EPR効果により効率的に腫瘍組織へ送達されることが示唆された。