

疎水化コリコート IR 自己会合ナノ粒子を用いた アムホテリシン B の製剤化

山本繁史、金尾義治、石津 隆、山口泰典*、原口博行*

J. Drug Deliv. Sci. Technol., **23** (6), 591-596 (2013)

Incorporation of amphotericin B into self-assembled hydrophobized Kollicoat IR nanoparticles

Shigechika Yamamoto, YoshiharuKaneo, Takashi Ishizu,
Yasunori Yamaguchi*, and Hiroyuki Haraguchi*

ABSTRACT: Kollicoat IR (KOL) is a new poly(ethylene glycol)-poly(vinyl alcohol) graft copolymer that is a promising material for medical applications because of its biocompatibility and hydrophilic nature. Amphotericin B (AmB) is a broad-spectrum fungicidal antibiotic used primarily in the treatment of life-threatening systemic fungal infections. However, AmB is limited in clinical use because of its poor water solubility. In this study, we synthesized AmB-loaded hydrophobized KOL nanoparticles for the first time. These self-assembled, stable nanoparticles exhibited a high AmB content. Among the hydrophobized KOL nanoparticles, a cholesterol-grafted KOL nanoparticle reduced AmB toxicity with respect to hemolysis and effectively be increased the overall water solubility of AmB. Furthermore, a relatively high retention of AmB in the plasma was demonstrated in vivo in an animal experiment at early time after injection, which suggests that the cholesterol-grafted KOL nanoparticles could enable new pharmaceutical applications for AmB.

抄録 コリコート IR (KOL) は1本のポリエチレングリコール鎖に2本のポリビニルアルコール鎖が共有結合した新規グラフトコポリマーである。アムホテリシン B (AmB) はカンジダなど真菌類に対して優れた抗菌作用を示すが、難水溶性のため使用が制限されている。本研究では、両親媒性の疎水化 KOL を合成し、難溶性薬物 AmB を内包・可溶化するナノ粒子の調製を行った。疎水基を導入した KOL は、高含量の AmB を内包するナノ粒子を形成した。なかでも疎水基としてコレステロール基をグラフト化した KOL ナノ粒子では高含量の AmB を内包し、しかも溶血性を格段に改善することができた。マウスを用いた体内動態測定では、AmB 内包疎水化 KOL ナノ粒子の AmB 血中濃度は Fungizone® より有意に高い値を示した。疎水化 KOL を担体として用いることで、難水溶性薬物 AmB を内包・可溶化し、真菌選択性や体内動態を改善することができた。

* Faculty of Life Science and Technology, Fukuyama University
福山大学生命工学部