

# 血中滞留性及び抗真菌選択性の増強を目的としたコレステロール修飾スチレン-マレイン酸コポリマーを用いたアムホテリシンBミセル製剤の開発

番匠谷 研吾, 金尾 義治, 山本 繁史, 田中 哲郎, 前田 浩\*

*International Journal of Pharmaceutics*, **589**, 119813 (2020)

## **Development of an amphotericin B micellar formulation using cholesterol-conjugated styrene-maleic acid copolymer for enhancement of blood circulation and antifungal selectivity**

Kengo Banshoya, Yoshiharu Kaneo, Tetsuro Tanaka, Shigechika Yamamoto, Hiroshi Maeda

**ABSTRACT** Amphotericin B (AmB) is an effective antifungal agent for life-threatening systemic fungal infections. However, its poor solubility in water and organic solvents makes it difficult to formulate. We previously reported AmB-encapsulated micellar formations using styrene-maleic acid copolymer (SMA) and butylated SMA. These micelles make AmB water-soluble; however, the blood circulation of AmB by these intravenous administrations was as low as that of Fungizone®, a conventional micellar formulation of AmB. The destabilization of SMA micelles by salt in the blood has been suggested to be a cause of low blood circulation. Therefore, in this study, to reduce salt-induced instability and increase blood circulation of the micelles, we covalently attached cholesterol molecules to the SMA backbone because AmB interacts with sterols. This AmB nanoparticle micellar formulation (Cho-SMA/AmB micelles) was water-soluble, stable in the presence of salts, and formed a complex with albumin. Compared with Fungizone®, this formulation had equal antifungal activity and markedly improved blood circulation and lower toxicity. Its toxicity was further reduced in the presence of albumin. Taken together, our results indicate that Cho-SMA/AmB micelles could be an intravenous formulation with high antifungal selectivity, and drug interactants-conjugated SMA system could be applied to a variety of drug-loaded nanomicellar systems.

**抄録** アムホテリシン B (AmB) は、生命を脅かす全身性真菌感染症に有効な抗真菌剤である。しかし、水や有機溶媒への溶解性が低いため、製剤化が難しいとされている。我々はこれまでに、スチレン-マレイン酸共重合体 (SMA) およびブチル化 SMA を用いて、AmB を内包したミセルを報告してきた。これらのミセルは AmB を水溶性にするが、静脈内投与による AmB の血中滞留性は、既存のミセル AmB 製剤である Fungizone® と同程度であった。血中滞留性不良の原因として、血中の塩類による SMA ミセルの不安定化が示唆されている。そこで本研究では、この塩類への不安定性を抑制し、ミセルの血中滞留性を改善するために、AmB とステロールの相互作用能を利用したコレステロール修飾 SMA を用いた AmB ミセル製剤 (Cho-SMA/AmB ミセル) を作製した。Cho-SMA/AmB ミセルは、水溶性で塩類の存在下でも安定しており、アルブミンと複合体を形成していた。本製剤は、Fungizone® と比較して、同等の抗真菌活性を有し、血中滞留性が顕著に改善され、毒性も低かった。その毒性はアルブミンの存在下でさらに低下した。以上の結果から、Cho-SMA/AmB ミセルは高い抗真菌選択性を有する静脈内投与用製剤となり得ること、また、薬物相互作用化合物修飾 SMA システムは、様々な薬物負荷ナノミセルシステムに応用できうることを示された。

\* BioDynamics Research Foundation

バイオダイナミックス研究所