

# アルキルグリセリルヒアルロン酸を用いた アムホテリシン B ナノハイドロゲル点眼製剤： 製剤化、特性評価、および *in vitro* 評価

番匠谷研吾、藤田千晶、保木本友香、大西正俊、井上敦子、田中哲郎、金尾義治

*International Journal of Pharmaceutics*, **610**, 121061 (2021).

## Amphotericin B nanohydrogel ocular formulation using alkyl glyceryl hyaluronic acid: Formulation, characterization, and *in vitro* evaluation

Kengo Banshoya, Chiaki Fujita, Yuka Hokimoto, Masatoshi Ohnishi, Atsuko Inoue,  
Tetsuro Tanaka, and Yoshiharu Kaneo

**ABSTRACT** The present study focused on the development of an amphotericin B (AmB) nanoformulation for ophthalmic applications. Accordingly, AmB nanohydrogels (AHA/AmB) using alkyl glyceryl hyaluronic acid (Hyalorepair®, AHA), a hydrophobized hyaluronic acid, were prepared by employing the dialysis method, followed by assessments of physical properties, drug efficacy, and toxicity. In the AHA/AmB formulation, AmB existed in a selfaggregated and amorphous state in the hydrophobic environment of the AHA moiety. AHA/AmB was shown *in vitro* to interact with mucin, which is known to be expressed in the corneal epithelium and was expected to improve its corneal retention. Compared with the conventional AmB formulation, amphotericin B sodium deoxycholate, AHA/AmB had the same *in vitro* antifungal activity but significantly lower *in vitro* toxicity. These findings indicate that nanohydrogels prepared with AHA possess high fungal selectivity and serve as a promising system for ophthalmic AmB delivery.

**抄録** 本研究では、眼科用途のためのアムホテリシン B (AmB) ナノ製剤の開発に焦点を当てた。疎水化ヒアルロン酸であるアルキルグリセリルヒアルロン酸 (ヒアロペア®, AHA) を用いた AmB ナノハイドロゲル (AHA/AmB) を透析法により作製し、物性、薬効、毒性を評価した。AHA/AmB 中において、AmB は AHA の疎水性環境下で自己凝集した非晶質状態で存在した。AHA/AmB は角膜上皮に発現することが知られているムチンと相互作用することが *in vitro* で示され、角膜の滞留性を向上させることが期待された。従来の AmB 製剤である amphotericin B sodium deoxycholate と比較して、AHA/AmB は *in vitro* 抗真菌活性はそのままに、*in vitro* 毒性は有意に低いことが示された。これらの結果は、AHA で調製したナノハイドロゲルが高い真菌選択性を有し、眼科用 AmB 送達のための有望なシステムであることを示している。