

薬学博士（論文）2000年9月

薬物のプロドラッグ化によるマイクロスフィアからの放出制御に関する研究

遠藤 浩 孝

近年の医学、薬学のめざましい進歩とともに、高機能を有する薬物送達システム（DDS）が精力的に研究、開発されており、その期待は益々高まりつつある。DDS製剤の研究開発における重要なテーマの1つに、薬物を体内の標的部位（病巣）に選択的に作用させる、薬物の標的指向化（ターゲティング）が挙げられる。ターゲティングに関する種々アプローチの中で、微粒子キャリアーを用いた技術に関して多くの検討がなされており、すでにパルミチン酸デキサメタゾンやプロスタグランジンE1を含有させたりピッドマイクロスフィアは商品化され、アムホテリシンB含有リボソームについても臨床試験段階にある。今後、さまざまな薬物を含有した微粒子キャリアー製剤が活発に開発されていくと考えられる。これらに関して著者らは薬物と微粒子キャリアー素材に求められる諸物性を独立に検討するだけでなく、両者を組み合わせた場合に得られる製剤特性を明確にすることがより重要であり、その知見に基づいた微粒子キャリアー素材の選択と薬物物性の修飾が、製剤開発上、必要不可欠と考えた。

本研究においては、微粒子キャリアーが持つべき重要な性質、すなわち効率的かつ安定な薬物保持、目的部位への効率的な移行、その部位での理想的な速度での薬物放出という3つの特性に着目し、種々物性を有する薬物と素材を用いて微粒子キャリアーの1つであるマイクロスフィアを調製した。プロドラッグ化による薬物の物理化学的性質の積極的な変更とマイクロスフィア素材の適切な選択により、優れた特性を有するマイクロスフィアの調製が可能であることを示した。以下に要約する。

1. 水溶性抗癌剤の脂溶性プロドラッグ化による脂溶性生体内分解性高分子マイクロスフィア中への抗癌剤の効率的な保持、徐放化による抗癌剤の効力増大の可能性、および製剤設計における問題点を明らかにする目的で検討を行った。2'-Deoxy-5-fluorouridine(FUdR)の糖部3',5'位水酸基を種々直鎖飽和脂肪酸でアシル化したFUdRプロドラッグは広範囲な物理化学的性質を示した。水中乾燥法で調製したポリL-乳酸マイクロスフィア(PLA-MS)やポリ(3-ヒドロキシブチレート)マイクロスフィア(PHB-MS)へのプロドラッグの取り込みは、アシル基が長く脂溶性の高いもので高かった。In vitroにおいて、PLA-MSからの3',5'-dibutyryl-FUdR、3',5'-dipentanoyl-FUdR、3',5'-dihexanoyl-FudRやPHB-MSからの3',5'-dipentanoyl-FUdRの放出は、適度に徐放化され、in vivoにおいても高い抗腫瘍活性を示し、このコンビネーションが有効であることが示された。
2. In vivoにおいて最適な放出速度を示す製剤設計の基礎検討として、種々物性の異なる高分子マイクロスフィアからの種々物性の異なる薬物の放出メカニズムを明らかにし、両者の物性と放出メカニズムの関係の解明を試みた。その結果、結晶性高分子であるポリL-乳酸で調製したPLA-MSからの

薬物放出メカニズムは、マトリックスに形成された割れ目や穴に外液が侵入してその外液に薬物が溶解し、その外液中を薬物が拡散して外へ放出されるものと推察された。その放出速度は主に薬物含有率に影響を受け、含有率を調節することで放出速度を変更できること、脂溶性の薬物が製剤設計上有利であることが示された。一方、エチレン-酢酸ビニル共重合体やL-乳酸-ε-バレロラクトン共重合体で調製したゴム状態のマイクロスフィアからの薬物放出メカニズムは、両者とも高分子実質中の薬物拡散によるものであり、薬物のマトリックス中の溶解状態は薬物および高分子の脂溶性と含有率により決定することが示された。L-乳酸-ε-バレロラクトン共重合体マイクロスフィアからの薬物放出の律速段階はマトリックス実質中の拡散であり、外液の組成に影響を受けないことが併せて示された。この結果から、*in vivo* においても計画された放出速度が得られるように製剤を設計するためには、結晶性高分子よりゴム状態を呈する高分子を用いる方が有利であると考えられる。保存時の製剤の安定性などを考慮すると保存時はガラス状態で、放出が望まれる部位の温度においてゴム状態を呈するような高分子材料が理想的であると思われる。

3. マイクロスフィアによる標的指向化の一例として、抗癌剤のプロドラッグ化と液状のリピッドマイクロスフィア(LM)のコンビネーションによる経口投与後の薬物のリンパ系デリバリーを試みた。5'-Deoxy-5-fluorouridine(5'-DFUR)の糖部2',3'位水酸基をn-デカン酸でアシル化した2',3'-didecanoyl-5'-DFURは高い脂溶性を示した。そのプロドラッグを含有させて調製したLMは、200nm程度の粒子径を示した。プロドラッグ含有LM, プロドラッグ懸濁液、5'-DFUR水溶液、5'-DFUR添加LMをそれぞれラットに経口投与し、投与後の血漿中薬物濃度と薬物のリンパ移行量を測定した。その結果、5'-DFUR投与後の血漿中5'-DFURは速やかに消失したが、プロドラッグの投与で、血漿中5'-DFUR濃度の持続が観察された。プロドラッグ含有LM投与後の薬物リンパ系移行性は特に高く、このコンビネーションによる方法がリンパ系へのターゲティングに関して有用であることが示された。この効果は、LMがカイロミクロンの原料から形成されていること、およびLM微粒子の一部がプロドラッグを封入したまま消化管膜を透過して直接リンパ管に移行することが関係すると考えられた。

上述した研究結果により、微粒子キャリアを開発する上で素材と薬物の物性の関係が重要で、それら物性を把握して利用することが優れた微粒子キャリアの開発につながるものと考えられる。今後益々活発に開発される微粒子キャリアの設計に本研究結果が有用な知見を与えるものと期待される。