

多機能性薬物担体としてのシクロデキストリンの製剤への応用 Pharmaceutical Application of Cyclodextrins as Multi-functional Drug Carriers

上釜 兼人

熊本大学大学院医学薬学研究部

Kaneto UEKAMA, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

Drug Delivery System (DDS)の開発においては、生体適合性に優れる機能性素材の利用が不可欠である。シクロデキストリン(CyD)は、医薬品の溶解性や安定性の改善などに古くから応用されているが、DDS用担体として多様な用途に対応するため、高機能性 CyD 誘導体の開発研究が近年活発に行われている。我々は CyD と各種薬物（低分子から蛋白質まで）との包接複合体や結合体に関する研究を基盤にして、放出制御・吸収促進・標的指向性などの機能を有する CyD 誘導体を構築し、様々な角度から各種製剤への有効利用に関する研究を展開してきた。以下に、これまでの主な研究概要を紹介する。

1. 医薬品と CyD の包接複合体形成に関する分子間相互作用の解析

溶液および固体状態における分子間相互作用について、各種スペクトル法（UV、CD、IR、蛍光、ラマン、NMR、Mass など）や各種分析機器（熱分析、固体 NMR、X 線回折、HPLC など）を駆使して、低分子薬物からペプチド・蛋白性薬物に至る様々なゲスト分子と各種 CyD との複合体の安定度定数、化学量論、包接構造、包接機構などに関する検討を行なった。これらの情報は、CyD を用いて薬物の製剤特性の改善や処方設計を企図する際の基礎資料として活用されている。

2. CyD 包接による医薬品の製剤特性の改善

①親水性 CyD を用いて、難水溶性薬物の溶解性や吸収性の改善、プロスタグランジン E 類の安定化、向精神薬や抗生物質の注射時における溶血阻止・組織障害性の軽減、抗ヒスタミン剤の苦味マスキング、油状・低融点薬物の粉体化の検討を行った。さらに、②疎水性 CyD による水溶性薬物の放出制御、③非晶質性 CyD による結晶多形を有する固形薬物の相転移挙動の制御を行い、それらの機構を解明した。

3. 高機能性シクロデキストリン誘導体の開発と製剤素材への有効利用

①徐放性機能を有するアルキル化 β -CyD にカルボキシル基を導入すると腸溶性機能を示すこと、②中鎖アルキル化 β -CyD 誘導体は生体付着性や薄膜形成性を有すること、③親水性の分岐 β -CyD は蛋白性薬物の凝集抑制作用や容器などの疎水性表面への吸着抑制作用に優れることを見いだした。④ジメチル・アセチル- β -CyD は高水溶性で生体適合性に優れており、しかも特異な薬理効果を有すること、⑤ジメチル- β -CyD は経口吸収促進効果が異常に大きい理由として、消化管上皮細胞に存在する P-糖蛋白質や多剤耐性関連蛋白質 (MRP2) の薬物排出活性の抑制も関与することを明らかにした。

4. 標的指向性を有する CyD/薬物結合体の分子設計

CyD を薬物や高分子と化学結合させると、化学平衡系の複合体では見られない特異な機能を発現することに着目して、薬物の標的指向化や局所滞留性の増大、遺伝子治療用非ウイルスベクターなどの開発を企図した。例えば、① α -CyD/プレドニゾロン結合体を炎症性腸疾患モデルラットに経口投与すると、CyD 環のグリコシド結合は腸内細菌叢由来の酵素で加水分解されて大腸で薬物を放出し薬物由来の全身性副作用は軽減すること、②カチオン性の dendrimer と α -CyD との共有結合体は市販のベクターよりも優れた遺伝子導入効果を発揮することを見いだした。③さらに、標的指向性・核移行性に優れる CyD 結合体の構築、抗癌剤 γ -CyD 結合体をリポソームに封入した多機能性担体などを構築し、CyD の DDS への新たな用途を開拓中である。