

29P1-am282

リポソーム膜修飾による prednisolone 血中動態制御の試み

○手嶋 無限¹, 柏木 香², 麓 伸太郎³, 西田 孝洋³, 中村 純三³, 中嶋 幹郎³,
藤 秀人¹, 一川 暢宏¹, 佐々木 均¹ (長崎大病院薬,²日本薬大,³長崎大院医歯薬)

【目的】リポソームは自己組織化ナノ微粒子製剤として精力的に研究され、臨床応用が進められている。我々は既に、prednisolone (PLS) を脂溶性誘導体 palmitoyl prednisolone (Pal-PLS) とすることにより、効率的にリポソームへ包含できることを示し、薬物の体内動態が大きく変化することを確認した。近年、リポソーム膜を糖や抗体、高分子などで製剤修飾して異なる動態特性を付与する試みも数多く行われている。そこで今回は、様々な脂質や高分子脂質を用いてリポソーム膜を修飾し、静脈内投与後の薬物血中動態を比較した。

【方法】誘導体の合成：PLS をパルミトイル化し、Pal-PLS を合成した。脂質：Polyethyleneimine 25000 (PEI 25K) をパルミトイル化し、Pal-PEI 25K を合成した。なお、Pal-PEI 25K の構造は ¹H-NMR 法により同定した。リポソームの調製：脂質組成 (モル比) の異なる計 9 種類のリポソームを超音波破砕法により調製した。動物実験：Wistar 系雄性ラット (230-290 g) に製剤を静脈内投与後、経時的に血液を採取し、240 分後まで薬物濃度を測定した。薬物の定量：HPLC-UV 法を用いて測定した。

【結果・考察】Pal-PLS を単独で静脈内投与した結果、血中から速やかに消失した。一方、Pal-PLS をリポソーム化することで薬物の血中滞留性が向上した。このリポソームに polyethylene glycol (PEG) 脂質誘導体を添加し PEG 修飾リポソームとすることにより、Pal-PLS の血中滞留性はさらに向上した。また、PEG 修飾リポソームに、Pal-PEI 25K を添加した PEI-PEG 修飾リポソームは、PEI 修飾量の増加に伴い薬物血中濃度の消失が促進した。以上、脂質組成や高分子脂質を選択することで、薬物血中動態を精密に制御できる可能性が示された。