

新規制御放出システムの構築を企図した PEG 化インスリン/シクロデキストリン分子ネックレス

○東 大志¹, 平山 文俊², 有馬 英俊¹, 上釜 兼人²(¹熊本大院薬, ²崇城大薬)

【目的】 タンパク質性薬物をポリエチレングリコール (PEG) で化学修飾すると安定性の改善、免疫原性の減少、血中滞留性の延長など様々な問題点が改善されることから、数多くの PEG 化タンパク質が上市されている。一方、シクロデキストリン (CyD) は PEG と難水溶性の包接複合体 (分子ネックレス) を形成することが報告されている。そこで本研究では、CyD 分子ネックレスが難水溶性であることに着目し、PEG 化インスリン/CyD 分子ネックレスの調製ならびに持続型制御放出製剤としての有用性に関する検討を行った。

【方法】 PEG 化インスリン (PEG 平均分子量 : 2 kD) の水溶液を α - および γ -CyD 水溶液に添加し、4°C で 12 時間静置することにより分子ネックレスを調製した。CyD 分子ネックレスの持続型制御放出性担体としての評価は、《*in vitro*》リン酸緩衝液もしくは様々な濃度の CyD 含有リン酸緩衝液中における放出挙動および、《*in vivo*》CyD 含有リン酸緩衝液に希釈した分子ネックレスのラット皮下投与後の血清インスリン濃度および血清グルコース濃度により検討した。

【結果・考察】 1) α -CyD は PEG 化インスリン中の PEG 鎖 1 本と、 γ -CyD は 2 本とそれぞれ分子ネックレスを形成することが示唆された。 2) CyD 分子ネックレスからの PEG 化インスリンの放出は著しく抑制され、その放出速度は CyDs の種類、溶出溶媒量および溶出溶液中の遊離 CyD 濃度により制御可能なことが示唆された。 3) γ -CyD 分子ネックレスは、PEG 化インスリンに比べ血清インスリン濃度および血糖降下作用を持続させた。以上の知見より、CyD 分子ネックレスは PEG 化インスリン持続放出システムとして有用であり、さらに、希釈する溶媒の容量や CyD 濃度を調整することにより制御放出可能なことが示唆された。