

Accounts of Materials & Surface Research

Molecular Assemblies Composed of Amphiphilic Molecules as Drug Carriers

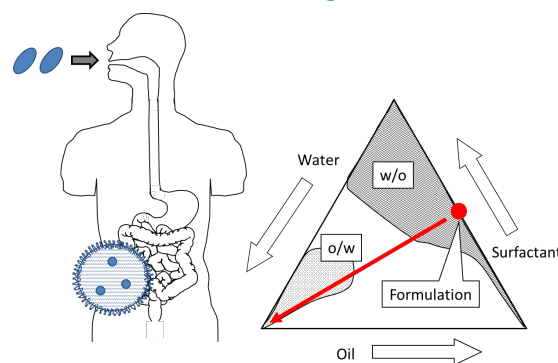
Kohsaku Kawakami*

International Center for Materials Nanoarchitectonics (MANA), National Institute for Materials Science,
1-1 Namiki, Tsukuba, Ibaraki 305-0044, Japan
kawakami.kohsaku@nims.go.jp

Drug administration is usually done by simple dosage forms including tablets and solutions. However, special efforts are required for some compounds to reach target sites to exert therapeutic effects. If the delivered amount is not sufficient and/or much amount of drug molecules is distributed to undesired sites, problems such as side effects occur. Drug delivery system (DDS) is a technology to deliver desired amount of drug molecules to desired target sites at desired timing, where various molecular assemblies are used as drug carriers.

Amphiphilic molecules can form assemblies of nano to micro scale spontaneously, which are useful as drug carriers. Notably, phospholipids have played important role in this field. Liposome, which is a vesicle composed of phospholipids, is now recognized as one of the most representative DDS carriers, and many liposomal products are already available. Lipid emulsion is also used as a drug carrier to improve body distribution of drug molecules. These carriers are effectively used only for injectable formulations. We have developed a novel type of the molecular assembly in a solid state, mesoporous phospholipid particle (MPP), for utilization as solid dosage forms. It was proved to function as a drug carrier to improve oral absorption of poorly soluble drugs.

The molecular assemblies composed of synthetic surfactants also made great contribution for drug development. Surfactants are capable of dissolving poorly soluble drugs in their hydrophobic interior. In fact, some molecules reached market with help of micellar solubilization. Self-emulsifying drug delivery system is a unique type of the formulation technology, in which microemulsion is formed spontaneously in gastrointestinal tract after oral administration. Absorption of poorly soluble drug molecules can be improved by this formulation technology.



Keyword: drug delivery, molecular assembly, phospholipid, surfactant

Kohsaku Kawakami is currently working for National Institute for Materials Science, where he is a leader for Medical Soft Matter Group. His interest is in basic science and development of amorphous dosage forms, and also on development of a novel drug carrier using phospholipids. He was working for pharmaceutical companies including Merck & Co. and Shionogi & Co. for thirteen years as a senior scientist prior to joining the current organization, where he was responsible for physicochemical characterization, formulation studies, and DDS studies for new chemical entities. He was in University of Connecticut, School of Pharmacy from 2001 to 2002 as a visiting scholar. He received a Ph.D. in chemical engineering from Kyoto University.



両親媒性分子が形成する分子集合体の医薬応用

川上 亘作

物質・材料研究機構 国際ナノアーキテクトニクス研究拠点 (MANA)

1. はじめに

医薬品化合物は、作用部位に適切に送達されなければその有効性を発揮できない。しかしながら医薬品化合物の中には、製剤的な工夫をしなければ作用部位に十分量が届かないものが少なからず存在する。製剤に用いられる添加剤は、高分子化合物や油脂を初めとして多種多様であるが、両親媒性分子は自己会合によって機能を付与するというユニークな特徴を持つ。中でもリン脂質が形成する分子集合体が、医薬品領域において果たしてきた役割は大きい。製剤添加物には機能のみでなく高い安全性が要求されるが、その点においても生体膜成分由来のリン脂質を利用した分子集合体は魅力的である。特にリン脂質で構成される閉鎖小胞体であるリポソームは、高度な体内動態制御が可能であり、構造修飾も容易であるなど多くの長所を有しており、薬物担体の代表格として利用されてきた。以下、医薬品の製剤化に用いられる両親媒性分子集合体について解説する。

2. リン脂質を利用した分子集合体

生体膜の主成分であるリン脂質は、リン酸を含む親水基と疎水鎖から成る両親媒性構造を有する。ただしリン脂質の水性媒体への溶解度は一般的な界面活性剤と比べて遥かに低く、ほとんど単量体としては存在しない。生体環境中では二分子膜として会合することによって隔離膜として機能しているが、他にも様々な会合形成が可能である。特に以下に解説するリポソームとエマルションは、医薬品原料として非常に魅力的な素材と言える。

2-1. リポソーム

水性媒体中の二分子膜は閉鎖小胞体のベ

シクルとして安定化されるが、リン脂質から構成されるベシクルは特にリポソームと呼ばれる。リポソームは Bangham らによって 1964 年に初めて報告され [1]、1972 年に Singer & Nicolson の流動モザイクモデルの発表によって、その物理的描像が明らかとなった。リポソームを薬物担体として利用しようという発想はその発見の直後から存在したが、工業的生産が困難なことや、容易に細網内皮系 (肝臓、脾臓など) に取り込まれることなどが障害となり、実用化には困難を極めた。しかし 80 年代に入ると、実用化を大きく後押しするブレイクスルーが相次いで起こった。まず、エクストルーダを用いた粒子径制御技術が開発され [2,3]、注射剤に適した大きさの単分散リポソームの製造が容易となった。また表面をシアル酸等で修飾して異物として認識されにくいリポソームが開発され、細網内皮系への取り込みが抑制されることによって、血中滞留性が大きく向上した [4]。その後ポリエチレングリコール (PEG) 修飾が一般的に採用されるようになり、現在では血中滞留性を高めたリポソームはステルスリポソームと総称される [5]。さらに EPR (Enhanced Permeation and Retention) 効果の発見 [6]、によって、リポソームは比較的容易に腫瘍部位にターゲティングできることが分かり、薬物担体としての価値は大きく向上した。ただし EPR 効果に疑問を投げかける解析結果が最近議論を呼んでおり [7]、それが機能する動物種やがんの種類などを慎重に見極める必要がある。

低分子薬物の DDS 担体としてリポソームを注射剤に利用する場合の、一般的な設計概念を Fig. 1 に示す。まず DDS 担体として利用するためには薬物の漏れを最小限に抑える必要があるため飽和リン脂質を主成分とし、さら

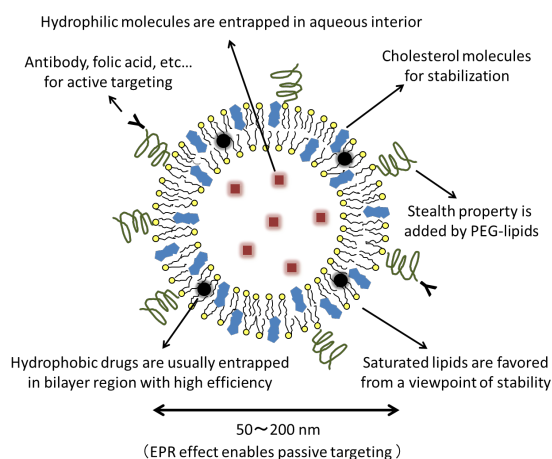


Figure 1. Liposome as a drug carrier

にコレステロールで安定化することが多い。加えて、PEG 脂質を加えたステルス化も一般的な戦略である。脂溶性薬物はリポソーム調製時に脂質と混合するだけで比較的効率良く保持できるが、水溶性薬物については工夫が必要である。調製溶媒に添加するだけでは保持率は内水相容積量にほぼ比例するため、例えば粒径数百 nm 程度のリポソームの場合 1 割以下となる。外水相の薬物を取り除けば保持率 100%となるが、そのような複雑な工程は現実的ではない。この問題を解決するのが、pH 勾配法もしくはそれに準じた手法である [8]。pH 勾配法ではリポソームの内外の pH を変えることで薬物を内水相に効率よく取り込ま

せることができ、この技術はドキソルビシン製剤の実用化に貢献した。EPR 効果の利用が受動ターゲティングと呼ばれるのに対し、特異的な親和性を利用した能動ターゲティングに関する研究も多い。抗体を表面に結合させて基質認識性を付与したものはイムノリポソームと呼ばれる。加齢黄斑変性症治療薬の Visudyne® (Novartis) のリポソームは比較的流動性の高い脂質膜で構成されており、注射後有効成分のベルテポルフィン (Veporfin) は低密度リポタンパク (LDL) に結合する。標的となる腫瘍部位には LDL 受容体が多く発現しており、薬物は高効率で集積する [9]。

Table 1 に、これまでに実用化された主なリポソーム製剤を示す。リポソームは親水性、疎水性を問わず、広範囲な物性の薬物に適用できることが特長のひとつであるが、脂質二分子膜との親和性が極めて高いアンホテリシン B や、pH 勾配で効果的に内包することに成功したドキソルビシン等、早くに実用化された薬物はリポソームとの相性が良い既存薬物であった。今ではリポソーム技術は一般的な製剤技術として確立されたと言っても過言ではなく、少しずつ製品は増え続けている。

リポソームが非ウイルス性キャリアとして遺伝子治療に応用できることは古くから認識されており、1980 年には既に報告がある [10]。当初

Table 1. Examples of liposome products

Drug	Product Name	Company	Indication	Constituent lipids	Year of approval
Amphotericin B	AmBisome	Gilead	Infection	HSPC, Chol, DSPG,	1990
Doxorubicin HCl	Doxil/Caelyx	Johnson & Johnson	Kaposi sarcoma/ Ovarian cancer/ Breast cancer	HSPC, Chol, DSPE-PEG2000	1995
Daunorubicin	DaunoXome	Gilead	Kaposi sarcoma	DSPC, Chol	1995
Cytarabine	DepoCyt	Pacira	Lymphoma	DOPC, DPPG, Chol	1999
Verteporfin	Visudyne	Novartis	Age-related macular degeneration	DMPC Egg PG	2001
Doxorubicin HCl	Myocet	Elan	Breast cancer	Egg PC, Chol	2001
Morphine Sulfate	DepoDur	Pacira	Post anesthetic analgesia	DOPC, DPPG, Chol	2004
Vincristine	Marqibo	Talon	Acute lymphatic leukemia	SM, Chol	2012

HSPC: Hydrogenated soybean phosphatidylcholine, Chol: cholesterol, DSPG: distearylphosphatidylglycerol, DSPE-PEG2000: distearylethanolamine—polyethyleneglycol 2000, DSPC: distearylphosphatidylcholine, DOPC: dioleoylphosphatidylcholine, DPPG: dipalmitoylphosphatidylglycerol, DMPC: dimyristoylphosphatidylcholine, Egg PC: egg yolk phosphatidylcholine, SM: sphingomyelin

はリポソームに遺伝子を内封していたが、次第に正電荷を持つリポソームに静電的に結合させるだけで十分であることが分かってきた。会合体全体としてはあまり強い荷電を持たなければ安全性や代謝の問題も深刻ではなく、細胞へはエンドサイトーシスによって取り込まれると考えられている [11,12]。効率的な遺伝子導入を可能とする正荷電脂質が多く開発され [11,12]、混合するだけで遺伝子導入が可能となるリポソーム試薬も市販されている。しかしながら、適した脂質組成は細胞種に依存しており、さらに核酸を細胞内の核にまで効率よく送達するためには、未だ多くの課題が残されている [11]。

リポソーム製剤の物理化学的なキャラクターゼーションに関する研究は 80 年代頃に盛んに行われたが、品質管理の視点におけるキャラクターゼーション法は未だ確立されたとは言えない。リポソームが形成されていることの証明としては、連続相から隔離されている水相の存在を証明すれば、比較的簡単かつ有力な証拠となる。学術的には蛍光プローブを用いた評価が一般的で、例えば消光する濃度のカルボキシフルオレセイン溶液を用いてリポソームを調製し、界面活性剤の Triton X を加えてリポソームを破壊後、蛍光強度の変化を観察すれば内水相容積を求めることができる [13]。このような手法は品質管理には向かないが、定量可能な水溶性物質が含有されていて、リポソームを遠心分離や濾過によって容易に分離可能であれば、蛍光プローブが存在しなくとも内水相は評価できる [13]。また我々は、キャピラリー電気泳動が様々なリポソーム物性の評価に有用であることを見出した。Fig. 2 はリポソーム膜成分の均一性を評価した例である [14]。リポソームの検出時間は主に粒径とゼータ電位で決まるため、粒度分布が単分散であればシングルピークとして検出されるはずである。しかしながら調製法が不適切なリポソームは膜成分が十分に混合しておらず、荷電分布が偏るため、複数のピークに分かれて検出された。さらには膜弾性も泳動挙動に影響を与えるため、キャピラリー電気泳動によって

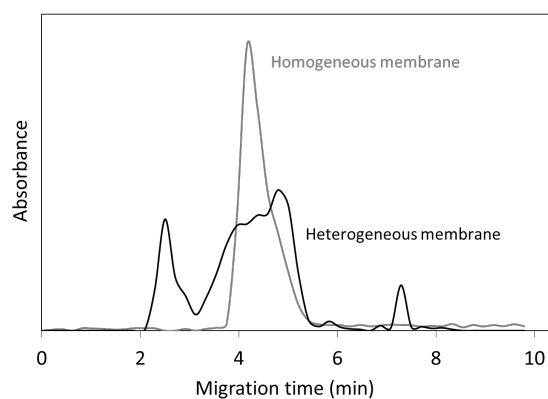


Figure 2. Electropherograms of liposomes (DMPC/DPPG=16/3, 20 nm) prepared by freeze-drying (gray) and direct dispersal (black). These methods provided homogeneous and heterogeneous membranes, respectively.

相転移温度なども検出できることが分かった [15]。

2-2. リピッドエマルジョン

大豆油をレシチンで可溶化したリピッドエマルジョンは、古くから脂肪乳剤(点滴用栄養補給剤)として利用されてきた。その油相に難水溶性薬物を保持させた製剤には、EPR 効果を利用したターゲティングや、血中滞留性の向上、副作用の軽減などが期待できる [16]。粒子径 200 nm 程度の従来の脂肪乳剤はリピッドマイクロスフェアと呼ばれ、さらに微細化したもの(100 nm 以下)はリピッドナノスフェアと呼ばれる。通常は10%の大豆油と1.2%のレシチンを用いて高压乳化によって調製される。等張剤としては、一般的な注射剤に繁用される塩化ナトリウムは分散安定性を低下させるため不適であり、グリセリンが用いられる。生体の様々な調節機能を担うプロスタグランジンは、治療薬としては半減期の短さや副作用発現などの問題を抱えていた。これらの問題はリピッドエマルジョンに内包させることによって解消された。パルミチン酸デキサメタゾンやフルルビプロフェン等を内包したリピッドエマルジョンは炎症部位に選択的に集積し、それぞれ慢性関節リウマチと疼痛の治療薬として実用化されている。難水溶性麻酔薬のプロポフォルは、リピッドエマルジョンで可溶化することに

よって、全身麻酔薬として用いられている。

2-3. 多孔性レシチン粒子

リポソームに代表される脂質分散系は、注射剤として成功を取めてきたが、固形製剤への利用は困難である。我々は、脂質二分子膜構造を基本としながら固形製剤への適用が可能な多孔性レシチン粒子 (Mesoporous phospholipid particle, MPP)を開発した [17]。

MPP は、凍結乾燥によって調製される。以下、シクロヘキサンとt-ブタノールの混合溶媒を用いた調製法を紹介する。DSC で求めた徐冷中の凝固点は、それぞれ 5.3°C、7.5°Cであるが (一般的な融点より低い)、これらを混合すると 1:1 の混合比で-39°Cの共融温度が観察される。この混合溶媒にリン脂質を溶解すると、室温付近に液液相分離温度が出現する。Fig. 3 には、6 重量%の水添大豆レシチンを溶解させたときの相分離温度を示す。高温でレシチンを溶解させたのちに、相分離温度以下まで冷却すると、数十 μm の液滴が出現する。溶解度の低下により液滴中に析出物が生じ、それは液滴によって球形に成形される。これ

を凍結乾燥すると溶媒結晶が除去され、メソポア構造が付与される。粒子内のメソポアは溶媒結晶の大きさを反映しているため、結晶成長を制御すると孔径が変化する。粒子径は一般に 5~15 μm 程度で、ほぼ単分散である。

MPP はリポソームと同様に、親水性薬物と疎水性薬物の両方の担体として機能する。本粒子は脂質二分子膜が積層したラメラ構造から成るが、親水性薬物はラメラ層親水領域に、疎水性薬物は疎水領域に保持される。疎水性薬物は、初めのレシチン溶液に溶解させることによって、自発的に保持される。また、レシチンは上記混合有機溶媒中で筒状ミセルを形成し、これに水を添加すると油中水滴型マイクロエマルジョンとなる。従って水溶性薬物はマイクロエマルジョン中に保持させることができ、それを同様に処理すると水溶性薬物を含む MPP となる。Fig. 4 は、有機溶媒のみ、もしくはそれに水を添加して調製した粒子の電子顕微鏡写真である。調製溶媒に水が含まれるか否かで形状が異なり、水が含まれると細孔が開いた構造となる。

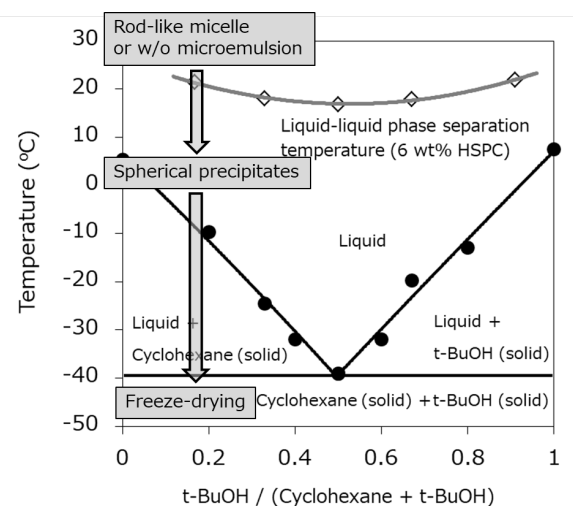


Figure 3. Phase diagram of cyclohexane/t-BuOH mixture and an indication of preparation process of MPP. Demixing temperature of 6.0% HSPC solution (◇) is also plotted on the diagram.

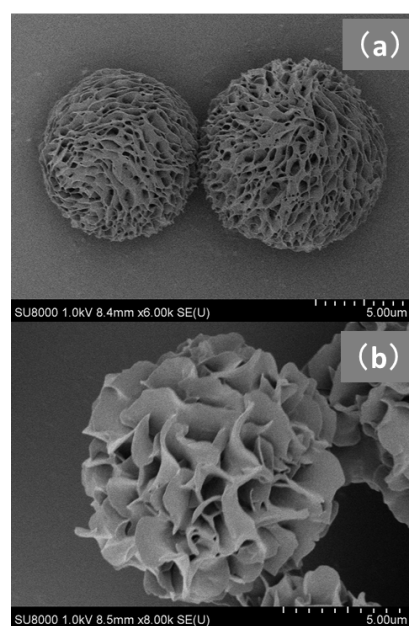


Figure 4. SEM images of HSPC MPP prepared from (a) cyclohexane/t-BuOH and (b) cyclohexane/t-BuOH /water solutions.

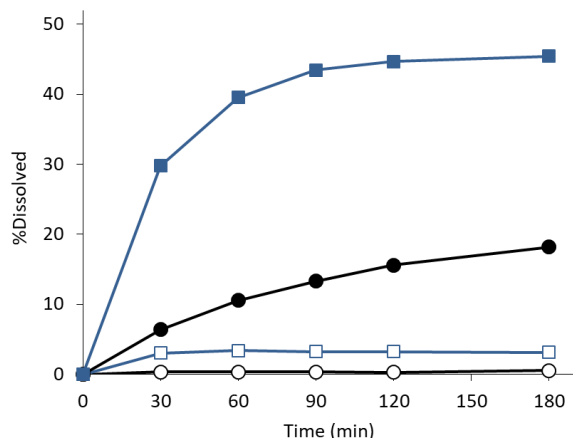


Figure 5. Flow-through cell dissolution study of HSPC/fenofibrate MPP (squares) in comparison with physical mixture of HSPC/fenofibrate (circles). Phosphate buffer (pH7.0) was used as a media with (closed) or without (open) 0.1% Tween 80.

Fig. 5 は、難水溶性薬物のフェノフィブラートを MPP に搭載したときの溶出性である [18]。水性媒体に分散するだけでは薬物はほとんど放出されないが、微量の界面活性剤 (Tween 80) が放出を大きく促進することが分かった。MPP 分散液に界面活性剤を添加すると、粒子径が顕著に小さくなるのが分かり、これはレシチンと界面活性剤の混合粗ミセルが形成されるためと推測された。その形成速度はリポソーム分散液に界面活性剤を添加した場合と比べると顕著に速く、MPP 粒子表面の界面活性剤との相互作用力は非常に高いと考えられた。Fig.6 に示す通り、この製剤をラットに経口投与すると、顕著な吸収改善が達成された [18]。比較として、経口吸収性を大きく改善することが既知の非晶質固体分散体の結果も示すが、MPP からの吸収はこれに匹敵しており、さらに吸収が長時間にわたり継続していることが分かる。MPP が胆汁酸と相互作用して混合ミセルを形成し、薬物をその中に可溶化することが経口吸収促進のメカニズムと考えられた。まだ本材料の動物実験の実績は少ないものの、他にも様々な投与経路における利用が期待されている。特に本材料は空気力学径が 1 ~ 3 μm 程度であり、これは粉末吸入剤用のキ

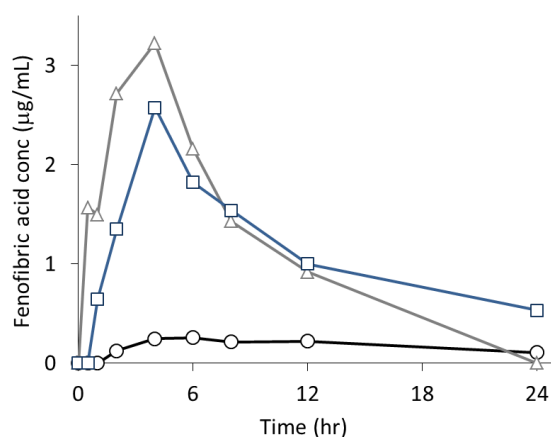


Figure 6. Oral administration study of HSPC/fenofibrate MPP (squares) in rat (7.5 mg/kg). Plasma concentration of fenofibric acid, an active metabolite of fenofibrate, is presented. Absorption from physical mixture of HSPC/fenofibrate (circles) and amorphous solid dispersion (triangles) are also presented.

ャリアに適している。本材料はリポソームと相補的な役割を發揮するキャリアとしての発展が期待される。

3. 界面活性剤を利用した可溶化

界面活性剤は頻繁に利用される製剤添加剤の一種であるが、多くの場合は製剤の濡れ性、分散性、崩壊性等を改善する目的で微量が添加される。しかしながら難水溶性薬物の製剤化を目的として、ミセルやマイクロエマルジョンのような分子集合体を利用されることもある。

3-1. ミセルによる薬物可溶化

親水性界面活性剤は一般に水中でミセルを形成するが、難水溶性薬物はミセル内部の疎水環境に可溶化される。界面活性剤濃度 C_s と薬物の溶解度 S には、多くの場合以下の通り線形性が成立する [19,20]。

$$S = \xi(C_s - C_{cmc}) + S_w$$

ここで C_{cmc} は臨界ミセル濃度、 S_w は界面活性剤が存在しないときの溶解度である。 ξ は界

面活性剤の可溶化容量であり、この値が大きいほど可溶化効果が高い。一般には 10–20 mg/g 程度であるが、100 mg/g 以上となることもある。この式においては、界面活性剤添加による連続相への薬物の溶解度変化や、ミセルの形状変化は無視している。界面活性剤の濃度上昇によりミセルの形状変化が起こると可溶化容量も大きく変わるが、例えばミセルが球状から筒状に変化すると、可溶化容量が急増する例が知られている [21]。界面活性剤と有機溶媒を共存させる場合には、それらに相互作用が生じる。Fig. 7 は、4%ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)に、親水性有機溶媒を共存させたときのフェニトインの溶解度変化である。SDS 水溶液に対してフェニトインは 760 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 程度溶解するが、有機溶媒が共存する場合には、その種類と濃度によっては、むしろ溶解度の低下を起こす。特にエタノールの共存によって、溶解度が顕著に低下した。これは、有機溶媒は薬物の可溶化に貢献するだけでなく、SDS ミセルも可溶化し、さらには SDS ミセルの性質も変化させてしまうためである。Table 2 は、エチレングリコール(EG)が共存するときの SDS ミセルの物性変化である [22]。EG の増量に伴って臨界ミセル濃度

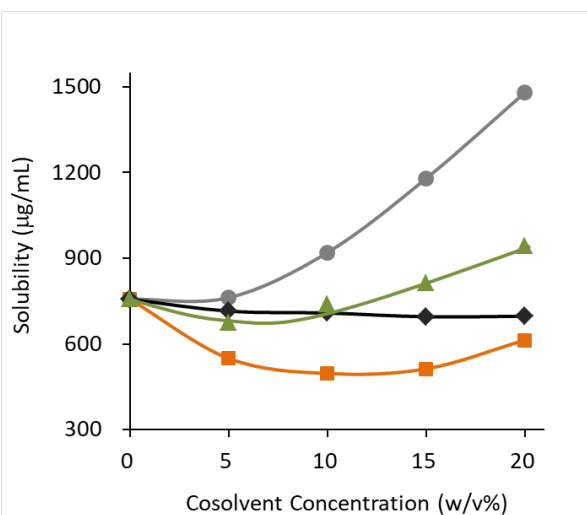


Figure 7. Solubility of phenytoin in 4% SDS solutions in the presence of cosolvent. The cosolvents used were dimethylacetamide (circle), ethanol (square), polyethylene glycol 400 (triangle), and glycerol (diamond)..

(cmc)が上昇しており、ミセルが形成されにくくなるのが分かる。さらにミセルの会合数と大きさも小さくなる。さらにピレンを用いた内部極性評価においては、EG の共存でミセル内部の極性が上昇することも分かった。

界面活性剤と有機溶媒を併用した製剤は注射剤に散見されるが、51%の Cremophor EL と 49%のエタノールでパクリタキセルを可溶化したタキソールや、20%の Cremophor RH60 と 80%のエタノールでタクロリムスを可溶化したプログラフなどが代表的な例である。低分子量の界面活性剤を大量に注射すると、アナフィラキシーショックや溶血等の問題が起こることがある。両親媒性ブロックコポリマーを利用した高分子ミセルは臨界ミセル濃度が低く、低分子ミセルよりも一般に安全性は高い。粒子径は通常 100 nm 以下に制御され、リポソーム同様に EPR 効果が期待される。現在、パクリタキセル、シスプラチン、SN-38、ダハプラチン、エピルビシン等を内包した製剤について臨床試験が進められている。

3-2. マイクロエマルジョン

マイクロエマルジョン(ME)は各投与経路で薬物担体としての利用が模索されたが、実用化されているのは経口投与製剤であり、自己乳化型製剤 (self-emulsifying drug delivery system)とも呼ばれる [23]。本製剤のイメージを Fig. 8 に示す。製剤には、薬物の他に油性基剤と界面活性剤が含有される。これが消化管液と接触することによって、自発的に水中

Table 2. Effect of presence of ethylene glycol (EG) on SDS micelle characteristics

EG conc (%)	cmc ratio	Aggregation number	Radius (nm)
0	1.00	62	1.73
10	1.01	51	1.62
20	1.07	46	1.57
30	1.32	40	1.50
40	1.54	35	1.43
50	2.31	30	1.36

油滴型 ME が形成される。これを説明する三角相図も同図中に示す。一般的に製剤中には油性基剤と界面活性剤が等量程度含有されており、組成は腸管内で水の頂点に向かって移動する。この間に水中油滴型 ME 領域を通過する。製剤原料で形成される ME の粒子径は比較的大きく、また非イオン性界面活性剤が主体であるため分布も広いが、一般に数十～100 nm 程度である。

界面活性剤や油を複数成分混合することで、より優れた製剤設計が可能となる [24]。Fig. 9 は 10%界面活性剤水溶液 (Tween 80 もしくはポリオキシエチレンラウリルエーテル, $C_{12}E_9$) への油 (ジカプリル酸プロピレングリコール (DCPG) とモノカプリル酸グリセリン (MCG) の混合油) の可溶化量であるが、各々単独での可溶化量は界面活性剤水溶液に対して 5%以下であるのに対し、それぞれを 1:1 で混合した場合は 20%以上溶解することが分かる。これは油を混合することによって、製剤に添加する界面活性剤を大幅に削減できることを意味する。

難水溶性薬物のニトレンジピンを様々な自己乳化型製剤としてラットに経口投与したときの、血漿中薬物濃度推移を Fig. 10 に示す [25]。水性懸濁液で投与するとニトレンジピンはほとんど吸収されないが、油溶液として投与すると吸収性は大きく改善される。さらに 3 種

類の自己乳化型製剤を投与したところ、それぞれが特徴的な吸収挙動を示し、うち 2 種類において、油溶液よりもさらに吸収性が改善された。とくにポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 (HCO-60) 製剤は高い血漿中濃度が長時間持続し、最も良好な吸収性が観察された。本製剤は水を添加すると非常に高粘性となるため、それが腸管内における滞留性の向上に寄与したものと推測された。Tween 80 製剤からの吸収性は油溶液と比べて僅かに改善される程度であったが、初期吸収の立ち上がりは速いことが特長的であった。その一方で、 $C_{12}E_9$ 製剤からの吸収性が非常に低いことが興味深い。自己乳化型製剤から薬物が吸収されるためには、液滴から薬物が放出されなければならない。上記 Tween 80 および $C_{12}E_9$ 自己乳化型製剤を水で希釈したものに、ラット腸管から回収した Brush Border Membrane Vesicle (BBMV) を添加したところ、Tween 80 の ME は分解を受け、粒子径が大きくなって懸濁液となるが、 $C_{12}E_9$ ME は無色透明状態を維持することが分かった [23]。BBMV にはエステラーゼが含有されているが、 $C_{12}E_9$ ME はこれに対して極めて安定であるため、消化管内で薬物を放出しにくく、それが低い吸収性の原因と考えられた。

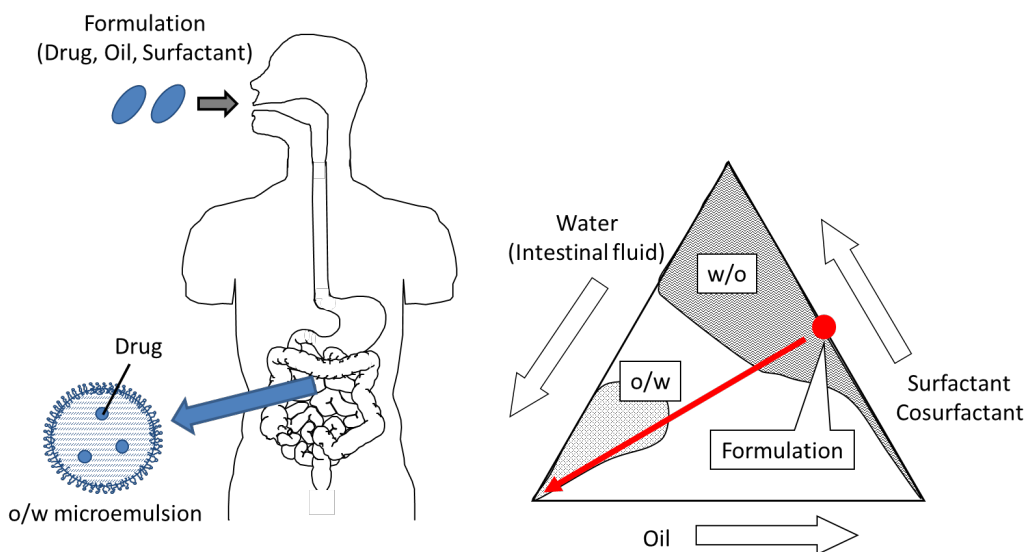


Figure 8. Schematic representation of self-emulsifying drug delivery system.

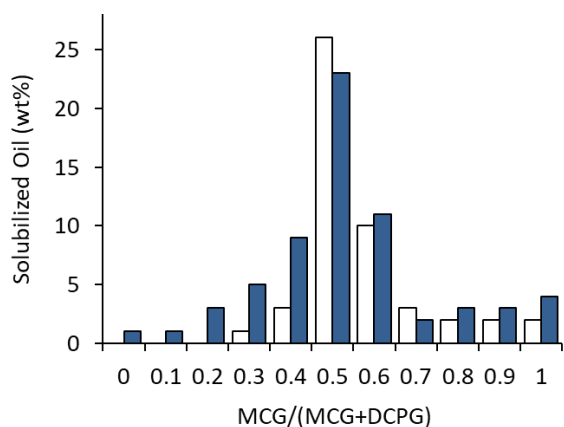


Figure 9. Solubility of MCG/DCPG mixed oil in 10% surfactant solution. The surfactant used were Tween 80 (open) and C₁₂E₉ (filled).

3-3. 分散液晶相

両親媒性分子が形成する液晶相を機械的にナノ粒子化した分散系に関する研究も進んでおり、特に両相連続型キュービック相を分散させたキュボソームが代表格である [26,27]。本担体は水相と油相の両方の流路から構成されるため、親水性薬物と脂溶性薬物を同時に放出制御できる点が魅力とされる。両親媒性分子としてはモノオレインが用いられることが多い。

4. おわりに

以上、両親媒性分子が形成する分子集合体に関する製剤研究を紹介した。医薬品業界においては、新規添加剤の採用はあまり積極的には行われず、これは安全性担保にかかる量力とコストが主な原因である。その意味においては、既存物質で形成される分子集合体は非常に魅力的である。また分子集合体が薬物の能力を大きく引き出す可能性を有していることは、本稿で解説した通りである。さらに、多種多様な集合形態を実現できる分子集合体は、学術的にも魅力的な研究素材と言える。近年の創薬研究は、従来の低分子化合物を中心とした開発から、抗体や核酸等を利用した創薬にシフトしており、薬物担体に求められる特徴も変わりつつあるため、今後も分子集

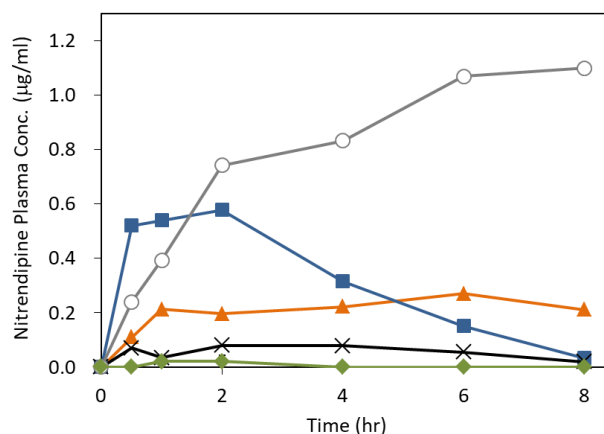


Figure 10. Oral administration study of nitrendipine formulations to fasted rats (12 mg/kg). Formulation type: aqueous suspension (diamonds), Oil solution (triangle), Tween 80 ME (square), C₁₂E₉ ME (crosses), HCO60 ME (circles).

合体は製剤研究に貢献し続けるものと期待される。

参考文献

- 1) A. D. Bangham, R. W. Horne, *J. Mol. Biol.*, **1964**, 8, 660-668.
- 2) F. Olson, C. A. Hunt, F. C. Szoka, W. J. Vail, D. Papahadjopoulos, *Biochim. Biophys. Acta*, **1979**, 557, 9-23.
- 3) L. D. Mayer, M. J. Hope, P. R. Cullis, *Biochim. Biophys. Acta*, **1986**, 858, 161-168.
- 4) T. M. Allen, A. Chonn, *FEBS Lett.*, **1987**, 223, 42-46.
- 5) B. Ceh, M. Winterhalter, P. M. Frederik, J. J. Vallner, D. D. Lasic, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **1997**, 24, 165-177.
- 6) Y. Matsumura, H. Maeda, *Cancer Res.*, **1986**, 46, 6387-3692.
- 7) G. H. Peterson, S. K. Alzghari, W. Chee, S. S. Sankari, N. M. La-Beck, *J. Control. Release*, **2016**, 232, 255-264.
- 8) P. R. Cullis, M. J. Hope, M. B. Bally, T. D. Madden, L. D. Mayer, D. B. Fenske, *Biochim. Biophys. Acta*, **1997**, 1331,

- 187-211.
- 9) K. Ichikawa, Y. Takeuchi, S. Yonezawa, T. Hikita, K. Kurohane, Y. Namba, N. Oku, *Cancer Lett.*, **2004**, *205*, 39-48.
- 10) D. Fraley, S. Subramani, P. Berg, D. Papahadjopoulos, *J. Biol. Chem.*, **1980**, *255*, 10431-10435.
- 11) M. Morille, C. Passirani, A. Vonarbourg, A. Clavreul, J. P. Benoit, *Biomaterials*, **2008**, *29*, 3477-3496.
- 12) M. A. Mintzer, E. E. Simanek, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 259-302.
- 13) K. Kawakami, Y. Nishihara, K. Hirano: *Anal. Biochem.*, **1999**, *269*, 139-142.
- 14) K. Kawakami, Y. Nishihara, K. Hirano, *J. Colloid Interface Sci.*, **1998**, *206*, 177-180.
- 15) K. Kawakami, Y. Nishihara, K. Hirano, *Langmuir*, **1999**, *15*, 1893-1895.
- 16) T. Yamaguchi, Y. Mizushima, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Sys.*, **1994**, *11*, 215-229.
- 17) S. Zhang, K. Kawakami, L.K. Shrestha, G.C. Jayakumar, J.P. Hill, K. Ariga, *J. Phys. Chem. C*, **2015**, *119*, 7255-7263.
- 18) K. Kawakami, A. Miyazaki, M. Fukushima, K. Sato, Y. Yamamura, K. Mohri, S. Sakuma, *Pharm. Res.*, **2017**, *34*, 208-216.
- 19) K. Kawakami, K. Miyoshi, Y. Ida, *J. Pharm. Sci.*, **2004**, *93*, 1471-1479.
- 20) K. Kawakami, N. Oda, K. Miyoshi, T. Funaki, Y. Ida, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2006**, *28*, 7-14.
- 21) S. Ozeki and S. Ikeda., *J. Phys. Chem.*, **1985**, *89*, 5088-5093.
- 22) K. Gracie, D. Turner, R. Palepu, *Can. J. Chem.*, **1996**, *74*, 1616-1625.
- 23) K. Kawakami, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **2012**, *64*, 480-495.
- 24) K. Kawakami, T. Yoshikawa, Y. Moroto, E. Kanaoka, K. Takahashi, Y. Nishihara, K. Masuda, *J. Control. Release*, **2002**, *81*, 65-74.
- 25) K. Kawakami, T. Yoshikawa, T. Hayashi, Y. Nishihara, K. Masuda, *J. Control. Release*, **2002**, *81*, 75-82.
- 26) J. C. Shah, Y. Sadhale, D. M. Chilukuri, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **2001**, *47*, 229-250.
- 27) J. Barauskas, M. Johnsson, F. Joabsson, F. Tiberg, *Langmuir*, **2005**, *21*, 2569-2577.