

抗がん活性化化合物 SN-38 誘導体のナノ粒子化と分散安定性の評価

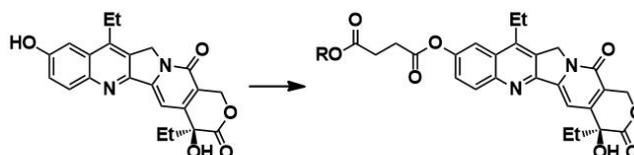
(¹東北大多元研, ²京大 iCeMS) ○小関 良卓¹・幾田 良和¹・村上 達也²・小野寺 恒信¹・及川 英俊¹・笠井 均¹

薬物の投与量を抑制し、副作用を低減した薬物治療を行うことを目的として、ドラッグデリバリーシステム (DDS) の研究が活発に行われている。現在、DDS 製剤で研究が進められているポリエチレングリコール (PEG) による薬剤ナノ粒子の修飾技術は、血中滞留性の向上に有効な技術である一方で、抗原性の発現や生物活性の低下などの課題を抱えている。そこで、本研究では PEG のようなキャリアを使用せずに薬剤をナノ粒子化することで、キャリアによる副作用の問題を改善した新規 DDS 製剤を開発することを目的とした。

本研究では、モデル化合物として高い抗がん活性を有する化合物である SN-38 を、作製手法としては、化合物の溶解度差により再沈澱させて有機ナノ粒子を得る再沈法を選択した。まず、SN-38 に通常の再沈法の条件 (10 mM SN-38 DMSO 溶液(100 μ L)を激しく攪拌した超純水 (10 mL) に注入) を適用したところ、幅 50nm, 長さ 10 μ m のナノファイバーが得られるのみであった。そこで、化合物の疎水性を向上させる目的で、コハク酸をリンカーとして SN-38 の二量体 (**1**) およびコレステロールとのエステル (**2**) を合成した (Scheme 1)。これらの SN-38 誘導体を再沈法に供したところ、粒径約 50 nm のナノ粒子水分散液が得られた

(Fig. 1)。続いて、作製した薬剤ナノ粒子をがん細胞培地 (HepG2) に投与し、48 時間後の細胞生存率を MTT assay により評価した。その結果、IC₅₀ は、それぞれ 0.65 μ M (**1**), 0.83 μ M (**2**) の値を示した。一方、SN-38 の水溶性プロドラッグとして上市されている塩酸イリノテカンでは IC₅₀ = >10 μ M と低活性であった。これは、薬剤が分子状態よりもナノ粒子の方が細胞内に浸透しやすいことに起因していると考えられる。

さらに、**1** と **2** の水分散液を比較したところ、**1** では数日で凝集による沈降が見られるのに対し、**2** では 1 ヶ月以上の安定な分散性を示した。分散安定性に差が生じる要因については現在検討中である。



Scheme 1 Synthesis of SN-38 derivatives.

SN-38 dimer (**1**): R = SN-38

SN-38 cholesterol succinate (**2**): R = cholesteryl

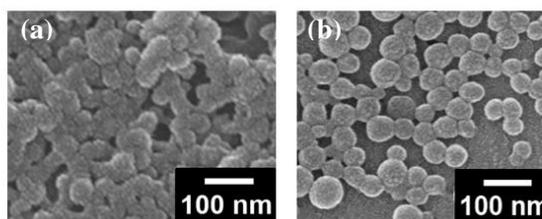


Fig. 1 SEM images of (a) SN-38 dimer and (b) SN-38 cholesterol succinate nanoparticles.

Fabrication of SN-38 Derivatives Nanoparticles and Their Dispersion Stability

Y. Koseki¹, Y. Ikuta¹, T. Murakami², T. Onodera¹, H. Oikawa¹, H. Kasai¹

(¹Tohoku Univ., ²Kyoto Univ., y-koseki@mail.tagen.tohoku.ac.jp)

SN-38, a biologically active metabolite of irinotecan, has potent antitumor activity but has not been used clinically because of its water insolubility. In the present study, we have attempted to fabricate the nanoparticles of SN-38 derivatives without the use of nanocarriers by reprecipitation method. In the case of SN-38, it were obtained nanofibers by applying the reprecipitation method. On the other hand, SN-38 dimer (**1**) and SN-38 cholesterol succinate (**2**), linked with succinic acid (Scheme 1), were formed the nanoparticles with approximately 50 nm in size (Fig. 1). The nanoparticles of **1** and **2** exhibited higher cytotoxicity against HepG2 cells than irinotecan aqueous solution. In addition, the nanoparticles of **2** had good dispersion stability compared with that of **1**.