

## 28Q-pm020

Polyamidoamine dendrimer の消化管粘膜障害性の評価及び粘膜防御剤による障害性の軽減

○川口 尚子<sup>1</sup>, 藤森 健夫<sup>1</sup>, 林 玉蓮<sup>1</sup>, 大井 彩耶<sup>1</sup>, 勝見 英正<sup>1</sup>, 坂根 稔康<sup>1</sup>, 山本 昌<sup>1</sup>(<sup>1</sup>京都薬大)

【目的】ペプチド・タンパク性医薬品をはじめとする難吸収性薬物の消化管吸収改善を達成するために、吸収促進剤を利用する方法がある。本研究室ではこれまでに、polyamidoamine dendrimer (PAMAM) を吸収促進剤として選択し、難吸収性薬物の小腸吸収が、PAMAM の併用により顕著に改善されることを示した。本研究では、有効かつ安全な吸収促進剤を開発することを目的に、PAMAM を吸収促進剤として用いた際の消化管粘膜障害性を評価し、粘膜防御剤併用による粘膜障害性の軽減を試みた。また、PAMAM の消化管吸収促進機構について検討を行った。

【方法】難吸収性薬物のモデルとして (5) 6-carboxyfluorescein (CF) を、吸収促進剤として各世代の PAMAM を、粘膜防御剤として taurine 及び N-acetylcysteine (NAC) を用いた。In situ 消化管粘膜障害性実験: 16~18 時間絶食した Wistar 系雄性ラット (体重 200~280 g) を pentobarbital 麻酔下開腹し、*in situ* closed loop 法で、薬液投与 4 時間後の管腔液中 lactate dehydrogenase (LDH) 活性を測定することにより評価した。In situ 消化管吸収実験: 小腸のループ内に薬液を投与し、4 時間経時的に採血した後、血漿中 CF の蛍光強度を定量し、血漿中 CF 濃度を算出した。ゼータ電位の測定: CF と吸収促進剤を混合した溶液のゼータ電位をゼータサイザーナノを用いて測定した。

【結果・考察】消化管粘膜障害性は PAMAM の併用により濃度依存的に増大した。また、PAMAM の粘膜障害性は taurine、NAC の併用により有意に減少し、PAMAM G2 に NAC 20 mM を併用した場合が最も有効であった。一方、PAMAM の吸収促進機構には分子内の電荷が寄与していることが示唆された。