

抗酸化剤含有 ONO-1301PLGA マイクロスフェア製剤の安定性に関する検討

○櫛川 舞¹, 酒井 芳紀², 盛崎 友美¹, 原口 珠実¹, 吉田 都¹, 内田 享弘¹ (1 武庫川女大薬, 2 小野薬品工業研究本部)

【目的】ONO-1301 はプロスタサイクリン (PGI₂) 作用にトロンボキサン A₂ 合成酵素阻害作用を併せもつ薬物で, 循環・呼吸器障害治療薬として開発中の薬物である. 本薬物は薬効が強く経口投与剤形では血中濃度の立ち上がりが早く副作用発現が懸念されるため, 疾患局所持続型または点滴静注様の投与剤形が望まれる. さらに, 本薬物は, 酸化分解をおこすことが分かっている. そこで, 本研究では, 抗酸化剤含有 ONO-1301 ポリ乳酸・グリコール酸共重合体マイクロスフェア (MS) 製剤の創薬を目的とした.

【方法】ONO-1301PLGAMS の調製は o/w エマルション溶媒拡散法を用いた. 抗酸化剤には, 0.1, 1.0, 10% (ONO-1301 に対して) の α -トコフェロールおよび butylated hydroxytoluen (BHT) を使用した. 薬物の安定性は, 調製した MS を -30 °C, 室温, 60 °C 中に保存し, 経時的に MS 中の ONO-1301 濃度及び ONO-1301 の酸化物濃度を HPLC にて定量することにより評価した. 薬物の放出性は, リン酸緩衝液 (37 °C) に MS を分散後, 経時的に放出される ONO-1301 濃度を HPLC で定量し, ラット背部皮下投与後の血中 ONO-1301 濃度を LC/MS/MS で定量することにより評価した.

【結果および考察】内相に α -トコフェロールまたは BHT を添加した MS は, -30 °C, 室温, 60 °C 条件下に保存中, ONO-1301 の酸化物の生成が抑制されており, その効果は, 10% BHT 添加 MS が顕著であった. さらに, *in vitro* における BHT 添加 MS の薬物放出は, BHT 非添加群と比較し, 有意な差は認められなかったが, 分解物の生成を抑制していた. また, BHT 添加 MS を投与したラットの血中濃度は, 試験期間中 BHT 非添加群と同じように薬物放出の徐放化が認められた. 10% BHT 添加 MS は, 薬物の安定性を考慮した MS 製剤として有用であることが示唆された.