

25PB-am117

コンドロイチン硫酸-グリシルプレドニゾロン結合体の潰瘍性大腸炎治療 DDS としての評価

○大西 啓¹, 大勝 真理子¹, 平間 智博¹, 池内 由里¹, 服部 喜之¹ (¹星薬大)

【目的】 これまでにコンドロイチン硫酸(CS)とグリシルプレドニゾロン(GP)の結合体(CS-GP)を調製し、高分子プロドラッグとしての性質を明らかにしてきた。CS-GP は薬物結合率の上昇で懸濁化してナノゲル形成する。このナノゲルは、エステル結合の加水分解によって pH 上昇とともにプレドニゾロン(PD)の放出速度が上昇することが期待される。このような放出挙動は、経口投与して消化管下部で薬物放出するのに適している。胃内の pH では安定で、腸内の中性付近の pH 環境では PD が適度な速度で放出が起きることが推測される。そこで、本研究では、CS-GP ナノゲルの大腸送達システムとしての有用性について検討することにした。in vitro 特性および潰瘍性大腸炎モデル動物を用いた薬効について検討を行った。

【方法】 CS-GP は、反応時に GP/CS 比を上昇することで、薬物高含有率の結合体を得た。約 20%薬物含有率の CS-GP を水/THF(1:1, v/v)に溶解し、THF を留去することでナノゲルを得た。ナノゲルの粒子径、ゼータ電位を測定し、pH 6 および pH 7.4 における放出挙動を調べた。Wistar 系雄性ラットにトリニトロベンゼンスルホン酸(TNBS)を結腸内に注入し、潰瘍性大腸炎モデルを作成した。5 mg/kg x 3 days の投与法で PD、CS-GP、CS を投与し、薬効比較を行った。

【結果および考察】 ナノゲルは、500 - 600 nm のサイズ、-50 ~ -40 mV のゼータ電位を示した。37 °C でのナノゲルからの PD 放出は、徐放性を示し、24 h 後に pH 6 で 15 %、pH 7.4 では 28 %にまで促進された。TNBS 潰瘍性大腸炎モデルラットにおいて、炎症ダメージ等の評価から、CS-GP が最も良好な抗炎症の傾向を示した。副作用指標である胸腺萎縮は全体的にあまり見られなかった。今後、投与量の増加等による、さらなる検討が必要と考えられる。