

28PA-pm058S

酸性ムコ多糖ーグリシルプレドニゾロン結合体ナノゲル調製と DDS としての評価
○水野 康平¹, 池内 由里¹, 服部 喜之¹, 大西 啓¹ (¹星薬大)

【目的】プレドニゾロン(PD)は様々な炎症性疾患の治療に使用されているステロイド系抗炎症薬であるが、副作用ゆえに使用が制限されており、その副作用の軽減は重要な課題の一つである。グリシンをリンカーとしたヒアルロン酸(HA)およびアルギン酸(ALG)とプレドニゾロンとの結合体(HA-GP および ALG-GP)の調製を行い、薬物結合率を高くすることにより、ナノゲル化を試みた。これらは、体内滞留性、放出制御、標的指向化が期待される。今回は調製したナノゲルの機能性と薬効について検討を行った。

【方法】まずプレドニゾロン(PD)をカルボニルジイミダゾールを用いてグリシンでエステル化し、グリシルプレドニゾロン(GP)を得た。さらに水溶性カルボジイミドを用いて GP と HA あるいは ALG をアミド結合させ、各結合体を調製し、ゲル濾過で分離精製後、凍結乾燥して粉末を得た。これを水-有機溶媒混合溶媒に溶解させ、有機溶媒を留去し、ナノゲル調製を行った。その薬物含有率、粒子径、ゼータ電位を測定した。薬物放出挙動については、メタノールを含有する緩衝液あるいは緩衝液のみを用いて検討した。in vivo 実験では、アジュバント関節炎モデルラットを作成し、静脈内投与後の薬効比較を行った。

【結果および考察】PDの含有率が2%~11%(w/w)の結合体を得た。平均粒子径は200~450nm でゼータ電位は-30mV~-40mV であった。有機溶媒添加系では、pH 7.4 において48h で60~90%近くの放出が見られ、pH 6 では抑制された。緩衝液のみでは、有機溶媒添加系と比較して放出が抑制された。薬効実験では、ナノゲルは、PD 単独より良好な抗炎症効果を示した。HA-GP および ALG-GP の有用性が示唆された。