

# 22PO-am272

## Poly-L-ornithine による鼻粘膜吸収促進効果の持続性及び可逆性

○大森 慈大<sup>1</sup>, 川村 由樹<sup>1</sup>, 八巻 努<sup>1</sup>, 内田 昌希<sup>1</sup>, 夏目 秀視<sup>1</sup> (城西大薬)

【目的】タンパク質性医薬品を含む水溶性高分子薬物の鼻粘膜吸収性は低いため、それらの経鼻製剤を開発するためには吸収促進剤の併用が必要である。Poly-L-ornithine (PLO) は鼻粘膜をほとんど傷害することなく、薬物の鼻粘膜吸収を促進することが明らかとなっているが、PLO の吸収促進効果の持続性及び可逆性に関する報告はない。そこで本研究では、PLO の吸収促進効果の持続性及び可逆性を動態学的に評価した。

【方法】Hirai らの経鼻投与実験法に準じて外科的処置を施した麻酔下のラットに、0.1% PLO (ca. 20 kDa, 0.1 mL/kg) 溶液を経鼻投与した。投与してから一定時間 (1, 1.5, 3 及び 6 時間) 経過後にモデル水溶性高分子薬物 (fluorescein isothiocyanate-dextran (FD-4; ca. 4 kDa, 16.5 mg/kg)) のみを経鼻投与した (実験 1)。同様に 0.1% PLO 溶液を投与してから一定時間 (6, 12 及び 24 時間) 経過後に、今度は 0.1% PLO 含有 FD-4 溶液 (16.5 mg/kg) を経鼻投与した (実験 2)。投与後の血漿中 FD-4 濃度を経時的に測定し、FD-4 の動態学的パラメータを算出した。【結果及び考察】実験 1: PLO の促進効果は投与間隔の延長に伴って減弱し、その効果は一過的であることが分かった。また、投与間隔が 1.5 時間以上になると、FD-4 単独経鼻投与したときと同様の血漿中 FD-4 濃度推移となった。これらの結果より、PLO の鼻粘膜吸収促進効果の持続時間は 1.5 時間以内と推察された。実験 2: PLO を経鼻投与して一定時間経過後に PLO と FD-4 を投与しても、FD-4 の動態学的パラメータがほぼ同等であったことから、PLO の鼻粘膜吸収促進効果は可逆的であることが示された。【結論】PLO を用いた経鼻投与システムは、水溶性高分子薬物の鼻粘膜吸収を一過的且つ可逆的に促進することが明らかとなった。