

### 第 38 回日本 DDS 学会学術大会 発表内容

タイトル：戦略的大腸送達を指向した beclomethasone dipropionate 含有 UniORV® の開発

氏名：○木原 翼 1, 山田 幸平 1, 大関 俊範 2, 大川原 正喜 2, 佐藤 秀行 1, 尾上 誠良 1

所属：1, 静岡県立大学薬学部 2, 三生医薬株式会社

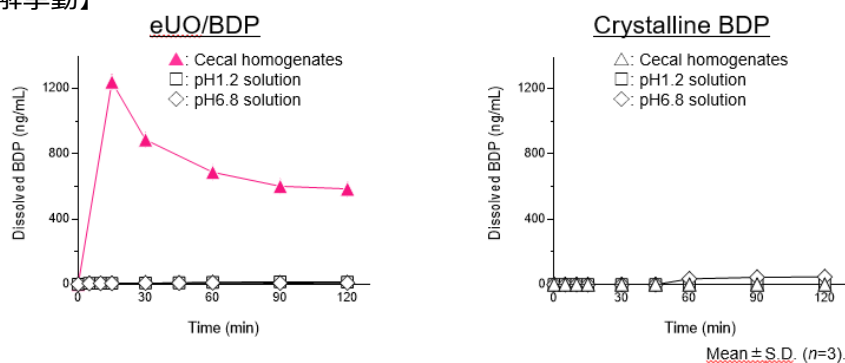
#### 【目的】

近年、大腸をターゲットとする大腸特異的製剤が注目されている。そこで、顆粒状の独自製剤である UniORV®(ユニオーブ®)を開発し、大腸送達を目的に大腸炎治療薬である beclomethasone dipropionate (BDP) にキトサン含有経口用 UniORV®(ユニオーブ®) を適用することで、戦略的大腸送達を試みた。

#### 【評価方法と結果】

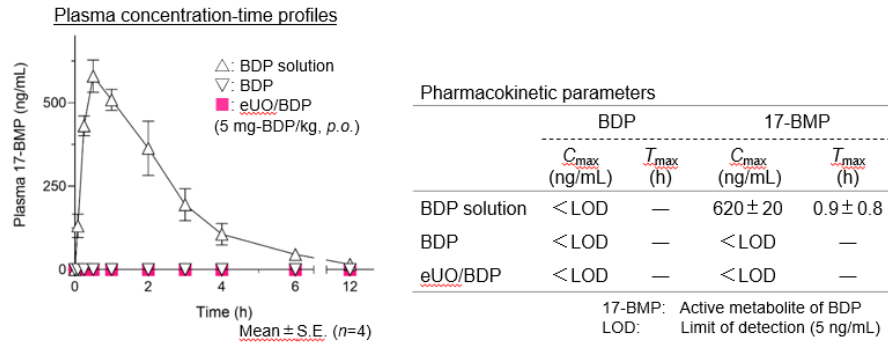
潰瘍性大腸炎のモデルラットを使って大腸の組織切片の形状がどうなっているかを確認し評価を実施。炎症が起きると好酸球や好中球が流れ込み、特に大腸炎モデルだと好中球が増えるため染色して評価をおこなった。BDP を封入した UniORV® (UO/BDP) は溶出試験第 1 および 2 液中で試験開始 2 時間後までの溶出率が 0.1% 以下である。盲腸ホモジネート液中では難溶性の BDP 原薬と比して溶出挙動を改善した。ラットへ経口投与 (5 mg-BDP/kg) された BDP 溶液は速やかに吸収ならびに代謝され、その代謝物が血中に曝露された一方、UO/BDP は BDP およびその代謝物の極めて限定的な血中曝露を示した。トリニトロベンゼンスルホン酸(TNBS) 誘発大腸炎モデルラットに反復経口投与 (50・g-BDP/kg/day, 3 days) された UO/BDP は、BDP 原薬と比して結腸の粘膜破壊や粘膜下組織の肥厚、組織中 MPO 活性の上昇を抑制した。つまり、UO/BDP は標的臓器である大腸内で特異的に溶出して優れた抗炎症作用を示したため、大腸炎治療を目的とした BDP の大腸送達に有用と考えられる。

#### 【BDP サンプルの溶解挙動】



Test conditions  
Sample amount: 1 mg-BDP, Volume: 50 mL, Rotation: 50 rpm,  
Temperature: 37°C, Filtration: 0.2 μm

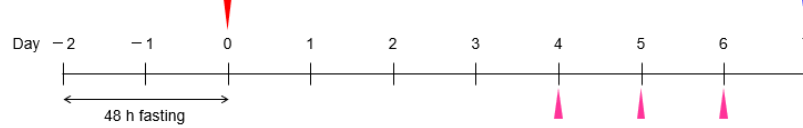
【ラットにおけるBDPサンプルの薬物動態学的挙動】



【ラット試験におけるスケジュール】

Animal Male SD rats (8–13 weeks)  
Inducer 2,4,6-Trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS)  
Samples eUO/BDP: 5, 10 and 50 µg-BDP/kg, *p.o.* for 3 days  
BDP, BDP solution: 50 µg-BDP/kg, *p.o.* for 3 days

Timeline



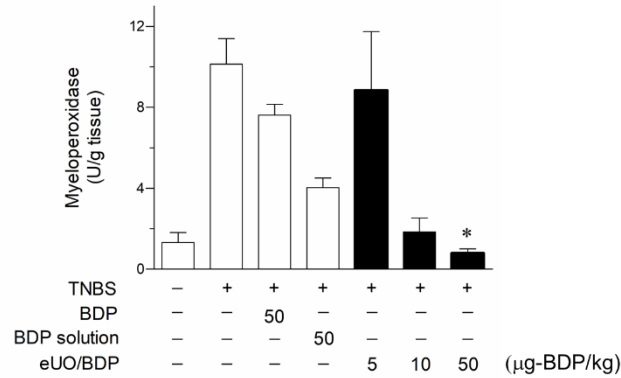
▲ Intrarectal administration of TNBS (40 mg/kg) in 25% ethanol (0.25 mL)

▼ Resection of colon for evaluations

▲ Oral administration of BDP samples

【TNBS)誘発大腸炎ラット抗炎症効果①】

Myeloperoxidase (MPO) assay



Mean ± S.D. (n=3).

\*,  $P < 0.05$  with respect to BDP solution.

【TNBS)誘発大腸炎ラット抗炎症効果②】

