

## 日本薬剤学会第 37 年会ポスター発表内容

タイトル：キトサン/アルギン酸マトリックスからなるサラゾスルファピリジン大腸送達製剤の開発

氏名：大関 俊範、大川原 正喜、清 俊介、黒野 昌洋、杉浦 瑞枝

所属：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。大腸をターゲットとする目的に、他の消化管部位と比較して消化酵素やタンパク分解酵素の活性が低いため、分解を抑え、バイオアベイラビリティを改善することが期待できることがある。さらに、潰瘍性大腸炎のように疾患部位が大腸に局限している疾患に対して、治療効果の増強や全身性副作用の軽減が可能となる。

一方で、我々はこれまでに、顆粒状の独自製剤「ユニオーブ®」を開発し、小腸腸溶性、体内吸収性の向上、苦味のマスキング、安定性の向上などの効果を明らかにしてきた。既存の大腸腸溶性製剤は、コーティング等の加工が必要である、大腸特異的な薬剤放出が制御できない場合がある、などの課題があった。本研究では、これらの課題を解決するために大腸送達ユニオーブを開発した。

大腸送達ユニオーブの開発にあたって、腸内細菌が産生する酵素で分解され、安全性の高い高分子素材であるキトサンを使用した。まず、有効成分として潰瘍性大腸炎治療薬であるサラゾスルファピリジンを選択し、キトサン/アルギン酸のマトリックスからなる製剤を作製した。さらに、キトサンをグルタルアルデヒドで架橋することで大腸送達ユニオーブとした。

### 【評価方法と結果】

大腸におけるユニオーブの薬物溶出性を評価するため、パドル法により溶出試験を行った。その結果、溶出試験第 I 液および第 II 液では 120 分後の溶出率は 20%以下であった。対して、大腸と同様の pH7.4 の試験液では、24 時間後に 70%以上が溶出した。

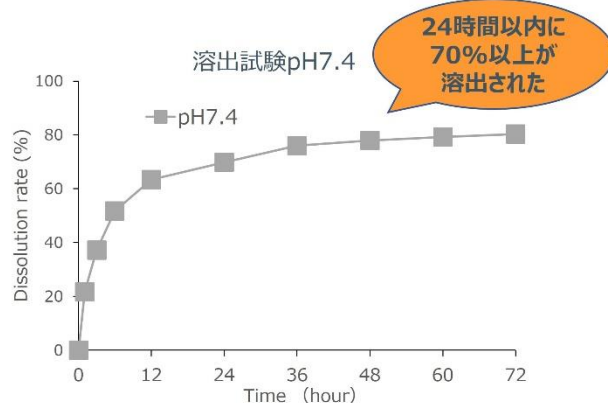
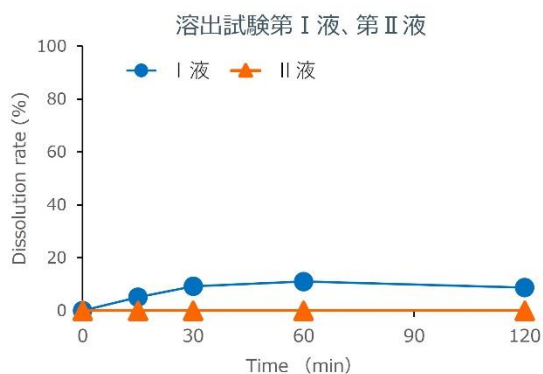
(溶出試験条件)

耐胃・耐小腸溶性確認

- ・溶出試験 I 液または II 液 200mL、37℃、50rpm に製剤 100mg を入れる
- ・15、30、60、120 分後に試験液を分取し、HPLC で分析

大腸腸溶性確認

- ・リン酸緩衝液 (pH7.4) 200mL、37℃、50rpm に製剤 100mg を入れる
- ・6、24、48、72 時間後に試験液を分取し、HPLC で分析



## 【考察】

キトサン/アルギン酸マトリックスからなるユニオーブを作製し、キトサンのアミノ基をグルタルアルデヒドで架橋させることで、小腸溶出耐性が向上した。大腸送達ユニオーブは、I 液、II 液で溶出せず、大腸環境と同じ pH7.4 の試験液で溶出することが確認できた。以上の結果から、大腸送達ユニオーブは胃および小腸では溶出せず、大腸で薬物を放出することが期待できる。薬物体内動態と薬効についても、炎症モデルラットを用いた実験で良好な結果が得られており、発表を予定している。