

pH 応答性高分子 キトサンゲルを用いた薬物放出挙動

日大生産工 (院) ○村井 秀征

日大生産工 柏田 歩

日大生産工 松田清美

【緒言】

キチンを脱アセチル化したキトサン (chitosan) は、生分解性、生体適合性、構造特性 (アミノ基とヒドロキシル基の存在) などの性質により、薬学と生医学分野で広く研究されている^{1,2)}。また、chitosan ゲルは pH 応答性であることがよく知られており、この pH 応答性を用いた薬物放出および生理活性分子のキャリアーとしての薬物送達システム (Drug Delivery System; DDS) は広く用いられている³⁾。DDS の概念は、あらかじめ決められた時間の周期、割合で薬物を送達する病気の効率的な治療から考案されている。特定部位への DDS は、薬物の血中濃度の維持、副作用の軽減など様々な利点を与える。

本研究は、ゲルに更なる吸水性を付与させるため chitosan にポリビニルピロリドン (PVP) を導入し、半相互侵入高分子網目 (semi-IPN) ゲルを調製した。この semi-IPN ゲルに潰瘍性大腸炎の有効成分である 5-アミノサリチル酸 (5-ASA) を包括させ、標的部位である大腸環境 (pH 6.5) における薬物放出挙動について検討した。

【実験】

1. chitosan-PVP semi-IPN ゲルの調製

酢酸溶液に溶解させた chitosan および純水に溶解させた PVP を chitosan : PVP = 7 : 3 の割合で混合し、架橋剤として Glutaraldehyde (GA) を加え、室温において 24 時間重合させた。その後、直径 14.5 mm、厚さ 5 mm のディスク状にくり抜いた。

2. chitosan-PVP semi-IPN ゲルの膨潤特性

調製した chitosan-PVP semi-IPN ゲルを純水および pH 3.0 酢酸-酢酸ナトリウム緩衝溶液に浸漬させ、一定時間ごとにその重量を測定し、膨潤度を算出した。

3. chitosan-PVP semi-IPN ゲルからの 5-ASA 放出

chitosan-PVP semi-IPN ゲルを 24 時間以上 5 mmol/dm³ 5-ASA 溶液に浸漬させた。その後、pH 6.5 酢酸-酢酸ナトリウム緩衝溶液に入れ、薬物放出を開始させ、一定時間ごとに溶液の吸光度を波長 330 nm において測定し、薬物放出量を算出した。

【結果および考察】

1. chitosan-PVP semi-IPN ゲルの膨潤特性

Fig. 1 および 2 は、それぞれ純水中および pH 3.0 の緩衝溶液中における semi-IPN ゲルの膨潤挙動を示す。

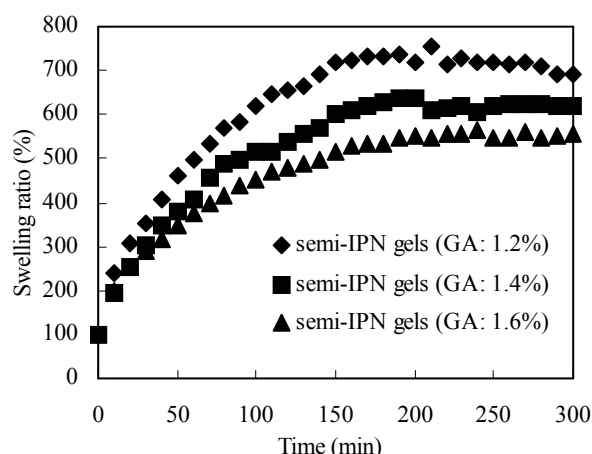


Fig. 1 Changes in the swelling ratio of chitosan-PVP semi-IPN gels in water.

Fig. 1 および 2 より semi-IPN ゲルの膨潤度は、架橋剤量の増加に伴い減少した。これは、ゲル内における架橋点の増加が膨潤挙動を抑制したためと考えられる。また Fig. 1 と Fig. 2 における浸漬溶液の違いによる膨潤度を比較すると、pH 3.0 の緩衝溶液中よりも純水中の方が高かった。この理由は、酸性下におけるアミノ基のプロトン化の効果よりも緩衝溶液中に含まれる塩の影響が強いためと考えられる。

2. chitosan-PVP semi-IPN ゲルからの 5-ASA 放出

Fig. 3 および 4 は、それぞれ純水および pH 3.0 の緩衝溶液中において包括させた semi-IPN ゲルからの 5-ASA 放出結果を示す。

Fig. 3 および 4 から Fig. 1 および 2 の結果と同様に架橋剤量の増加に伴い、薬物放出量が減少した。これは、薬物包括時におけるゲル内への薬物浸透が架橋剤量の増加によって妨げられたためと考えられる。また Fig. 3 と Fig. 4 を比較すると、薬物包括を pH 3.0 の緩衝溶液中において行った場合よりも純水中で行った方が薬物放出量は多かった。これは、pH 3.0 の緩衝溶液中ではゲル内に薬物と塩がともに浸透するためと考えられる。他に Fig. 1 および 2 の膨潤度結果から、純水中における薬物包括量が pH 3.0 の緩衝溶液中よりも多かったためと考えられる。

このようなゲルを用いた DDS は、薬物をより多く保持することのできる比較的網目の間隔が緩いものが有用であると考えられる。

【参考文献】

- 1) R. Shepherd, S. Reader, A. Falshaw, *Glycoconj. J.*, **14**, (1997), 535-542.
- 2) Y. Boonsongrit, A. Mitrevegj, B. W. Mueller, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **62**, (2006), 267-274
- 3) K.C. Gupta, M.N.V. Ravi Kumar, *Biomaterials*, **21**, (2000), 1115-1119.

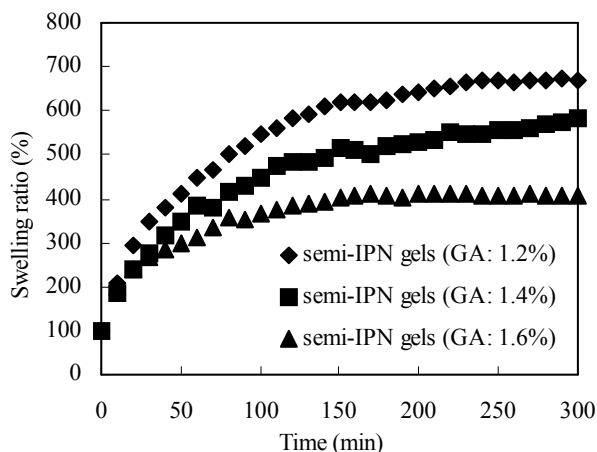


Fig. 2 Changes in the swelling ratio of chitosan-PVP semi-IPN gels in pH 3.0 $\text{CH}_3\text{COOH-CH}_3\text{COONa}$ buffer solution.

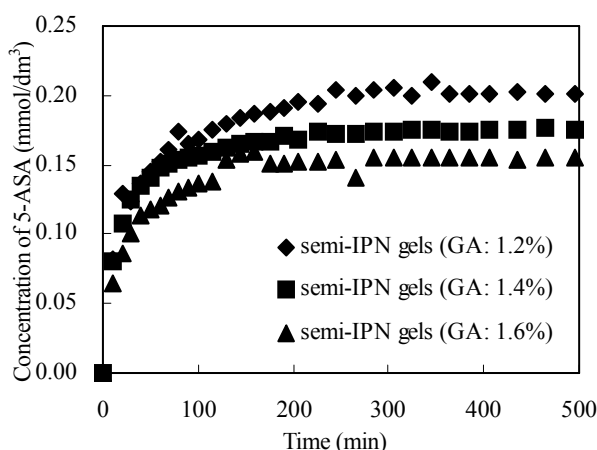


Fig. 3 Amount of 5-ASA released from chitosan-PVP semi-IPN gels in pH 6.5 $\text{CH}_3\text{COOH-CH}_3\text{COONa}$ buffer solution. 5-ASA was trapped in water.

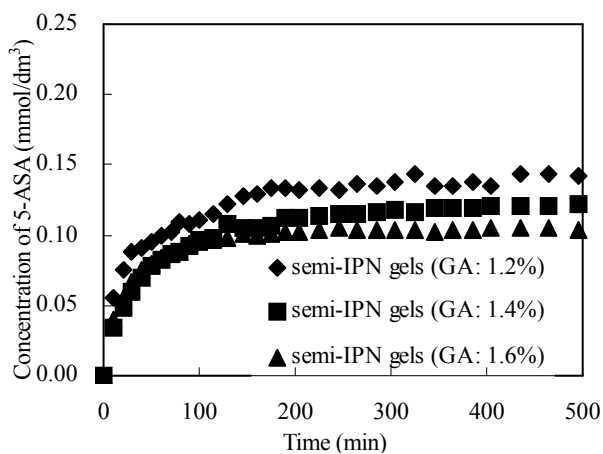


Fig. 4 Amount of 5-ASA released from chitosan-PVP semi-IPN gels in pH 6.5 $\text{CH}_3\text{COOH-CH}_3\text{COONa}$ buffer solution. 5-ASA was trapped in pH 3.0 buffer solution.