

キトサンゲルの膨潤－収縮挙動および薬物放出制御

日大生産工 (院) ○村井 秀征

日大生産工 柏田 歩・松田 清美

【緒言】

キトサンは、生体適合性および生体分解性などの性質を有するため、生医学または薬化学分野への応用に適していると考えられる。最近では、キトサンゲルを薬物、たんぱく質などの輸送手段として用いる薬物送達システム (DDS) に関する研究が広く行われている¹⁾。

DDS は、薬物を標的生体部位に必要な量、必要なきまたは必要な部位にのみ作用させることを目的に考案された。そして、キトサンゲルは生体毒性がないこと、高膨潤体であることおよび三次元網目構造をもつことから DDS 担体に適している。

DDS の担体にゲルを用いたときの利点として、三次元網目内に薬物を分散および保持できること、酵素や pH の影響から薬物を保護できることなどが挙げられる。

経口投与型の DDS の標的部位は、主に胃、小腸および大腸の三種類が挙げられ、本研究においては、大腸を標的とした。大腸への DDS は、通過する消化器官が多いため、胃における酸性下、小腸における中性－アルカリ性下での薬物放出を抑制するような DDS の構築が必要である。その目的への基礎的な知見を得るために、潰瘍性大腸炎治療薬として用いられる薬剤の有効成分の一つである 5-アミノサリチル酸 (5-ASA) をモデル薬物としてゲル内に包括させた。そして、大腸の pH における薬物放出を目指し、ゲルの膨潤挙動と薬物放出挙動について検討した。

【実験】

1. キトサンゲルの調製

1 mol/dm³ 酢酸 30 cm³ にキトサン (脱アセチル化度 74%) を溶解させ、2% (w/v) キトサン溶液を調製した。さらにホルムアルデヒドを 15% (v/v) 加えることにより、アミノ基の保護を行った。次に、エピクロロヒドリン (ECH) を 0.017 mol/dm³ 加え、架橋させた。その後 0.1 mol/dm³ HCl に浸漬させ、アミノ基の脱保護を行った²⁾。

2. キトサンゲルの膨潤度測定

ディスク状 (直径 14.5 mm, 厚さ 5 mm) のキトサンゲルを pH 3 - 7 の酢酸－酢酸ナトリウム緩衝溶液に浸漬させ、(1) 式を用いて膨潤度を算出した。w は各々の pH におけるゲルの重量 (g)、w₀ は pH 7 におけるゲルの重量 (g) を表す。

$$\text{Swelling ratio (\%)} = (w/w_0) \times 100 \quad (1)$$

3. キトサンゲルからの薬物放出実験

5-ASA を純水に溶解させ、5 mmol/dm³ の 5-ASA 溶液を調製した。この溶液にディスク状のゲルを 24 時間以上浸漬させ、薬物をゲル内に包括させた。薬物包括させたゲルは、pH 6.5 の酢酸－酢酸ナトリウム緩衝溶液中において薬物を放出させ、一定時間ごとに溶液の吸光度を島津製作所 分光光度計 UV-2450 を用いて波長 330 nm で測定し、薬物放出量を算出した。

Swelling-shrinking behavior of chitosan gel and its controlled drug release

Hideyuki MURAI, Ayumi KASHIWADA, and Kiyomi MATSUDA

【結果および考察】

1. キトサンゲルの膨潤度

Fig. 1 に種々の pH におけるキトサンゲルの膨潤度測定結果を示す。

Fig. 1 より、低酸性側に向かうほどキトサンゲルの膨潤度は増加傾向になることがわかる。これはキトサンの pKa は 6.5 付近であるため、それ以下の低 pH 領域では側鎖のアミノ基のプロトン化による静電的反発が起こり、膨潤したと考えられる。

また、架橋剤である ECH 量を増加させると膨潤度は低下した。これは架橋剤量の増加に伴い、キトサンゲル内の架橋密度が高くなり、膨潤挙動が抑制されたためと考えられる。

2. キトサンゲルからの薬物放出

Fig. 2 にキトサンゲルからの大腸環境 (pH 6.5) 中での 5-ASA 放出実験結果を示す。

Fig. 2 より、ECH 量 0.017 mol/dm^3 および 0.026 mol/dm^3 どちらの場合においても測定開始から 100 分ほどでゲル内の大半の薬物を放出した。これは、ゲル表面の 5-ASA 残留物の放出およびゲルの三次元網目中の内部まで浸透していなかった薬物の放出と考えられる。

さらに、ECH 量 0.017 mol/dm^3 のキトサンゲルの方が 0.026 mol/dm^3 のゲルよりも最終的な薬物放出量が多い。この理由として、高架橋キトサンゲルは、低架橋キトサンゲルよりもマトリックス内の三次元網目中に薬物を保持するためと考えられる。このことから、キトサンと 5-ASA との相互作用が起こりやすい、またはゲル内への薬物浸透が高架橋により起こりにくくなったことで薬物放出量が抑制されたと考えられる³⁾。

以上の結果より、pH 変化による薬物放出は確認され、キトサンゲルが薬物キャリアーとして利用できることが示唆された。

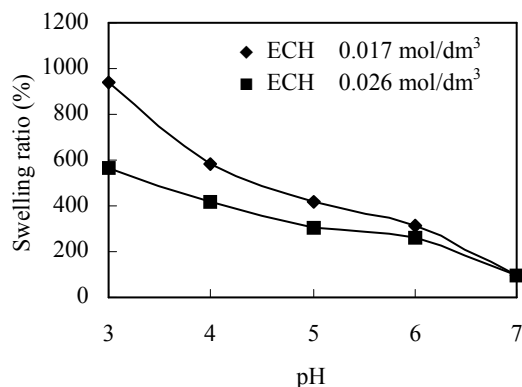


Fig. 1 Changes in the swelling ratio of chitosan gels crosslinked with ECH in $\text{CH}_3\text{COOH-CH}_3\text{COONa}$ buffer solution

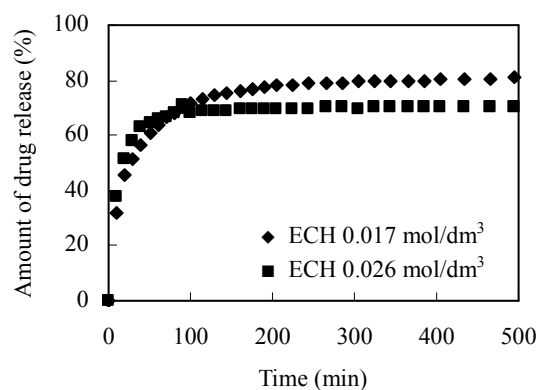


Fig. 2 Amount of 5-ASA released from chitosan gels crosslinked with ECH in $\text{CH}_3\text{COOH-CH}_3\text{COONa}$ buffer solution (pH 6.5)

【参考文献】

- 1) V. R. Sinha, A. K. Singla, S. Wadhawan, R. Kaushik, R. Kumria, K. Bansal and S. Dhawan, *Int. J. Pharm.*, **274**, 1 (2004)
- 2) W. S. Wan Ngah, S. Ab Ghani and A. Kamari, *Bioresource Tech.*, **96**, 443 (2005)
- 3) Y. San and A. Wan, *J. Appl. Polym. Sci.*, **105**, 552 (2007)