

## キトサン/ポリエチレングリコール半相互侵入高分子網目ゲルのpH応答機能を利用した薬物放出担体

日大生産工(院) ○原元 綾香  
日大生産工 柏田 歩, 松田 清美

### 【緒言】

キトサン (CHT) は、カニやエビなどの殻から取り出したキチンを、体内で働きやすいように脱アセチル化したものであり、生体適合性および生分解性などの性質を有するため、健康食品や薬物送達システム (Drug Delivery System; DDS)のような医療分野から注目され、近年多く研究が進められている<sup>1)</sup>。

DDSとは、薬物の過剰投与や副作用を抑制するために、必要最小限の薬物を、必要な時、必要な部位にだけ投与でき、かつ薬物の放出を制御しながら目的部位に向かい効果的に投与する手段である。

高分子ゲルには、薬物の貯蔵、放出速度の制御、薬物放出という特性があり、また、CHTのpKaが6.5であることから、体内でのpH変化に応答して、大腸で体積相転移を起こし、内包された薬物を放出する。よって、大腸を目的部位としたDDSを構築するうえで、CHTゲルは最適な材料であるといえる。

本研究では、pH応答性による膨潤度を向上させるためにポリエチレングリコール (PEG) と半相互侵入高分子網目 (semi-interpenetrating polymer network; semi-IPN) 化した後、架橋剤であるEpichlorohydrin(ECH)を用いてゲルを調製し、膨潤-収縮挙動を検討した。また、潰瘍性大腸炎薬の5-Aminosalicylic Acid (5-ASA)をモデル薬剤として用い、大腸領域をモデルとしたpH 6.5の緩衝溶液中でのpH応答によるゲルの膨潤-収縮挙動を利用した薬物放出挙動の検討を行った。

### 【実験】

#### 1. CHT/PEG semi-IPN gel の調製

2 % (w/v) CHT溶液中に8 % (w/v) PEG溶液を全体質量の25 %の割合で混合し、アミノ基

の保護のためにホルムアルデヒドを加えた<sup>2)</sup>。溶解後、ゲル型に流し込み、室温で1~2時間反応させた後、ECH 29, 32 mMを含んだpH 6の酢酸-酢酸ナトリウム緩衝溶液にゲルを入れ、6時間 70°Cで架橋させた。その後、0.1 M塩酸に浸漬し、アミノ基の脱保護を行った<sup>3)</sup>。

#### 2. CHT/PEG semi-IPN gelの膨潤度測定

調製したCHT/PEG semi-IPN gel を pH 3~7の酢酸-酢酸ナトリウム緩衝溶液、pH 8~12のホウ酸-水酸化ナトリウム緩衝溶液中に入れ、24時間浸漬させた後の重量を測定した。浸漬前のゲルの重量を $W_0(g)$ 、浸漬後のゲルの重量を $W(g)$ とおき、(1)式より膨潤度を算出した。

$$\text{Swelling ratio (\%)} = (W/W_0) \times 100 \quad (1)$$

#### 3. CHT/PEG semi-IPN gel からの

##### 薬物放出実験

調製したCHT/PEG semi-IPN gelをそれぞれpH 5, 10 の5 mM 5-ASA溶液中で4日以上かけて浸漬させ、5-ASAを包括させた。その後、大腸領域をモデルとしたpH 6.5の酢酸-酢酸ナトリウム緩衝溶液中に移し、37°Cで、一定時間ごとに330 nmで溶液の吸光度を測定した。これらの吸光度をもとに、ゲル内からの5-ASA放出濃度を $C (M)$ 、放出した全5-ASA包括濃度を $C_0 (M)$ とおき、(2)式より5-ASA放出率を算出した。

$$\text{Drug release (\%)} = (C/C_0) \times 100 \quad (2)$$

### 【結果および考察】

#### 1. CHT/PEG semi-IPN gelの膨潤度

Fig. 1は、通常のCHT gel, 架橋剤濃度の異なる2種類のCHT/PEG semi-IPN gelのpH

---

Drug Release Carrier Using pH Responsibility  
of Chitosan / Polyethyleneglycol semi-IPN Gel

Ayaka HARAMOTO, Ayumi KASHIWADA, and Kiyomi MATSUDA

変化に対する膨潤度を比較した結果を示す。

Fig. 1より、どのゲルも酸性側で膨潤することがわかった。この原因として、CHTのpKaが6.5付近であることから、pH 6.5よりも低いpH範囲でプロトン化が起こり、静電的な反発により膨潤状態となることが考えられる。CHT/PEG semi-IPN gelは、柔軟な構造の水溶性高分子であるPEGがCHT構造中に侵入することで、多くの水分子をゲル内に保持することが可能となるため、通常のCHT gelに比べ、膨潤度が向上した。さらに、2種類のCHT/PEG semi-IPN gelを比較すると、架橋剤濃度が低いCHT/PEG semi-IPN gel (ECH 29 mM)の方が、膨潤度が低い。このことから、架橋剤濃度が低いことで架橋点が少なく、PEG分子を封じ込めるための網目構造形成が困難であったことが考えられる。また、膨潤度低下の勾配から、CHT/PEG semi-IPN gel (ECH 32 mM) が最もpH応答性が良好であると判断できる。

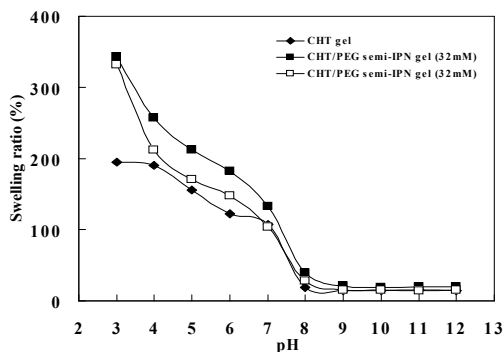


Fig. 1 Changes in the swelling ratio of CHT gel in 0.1 M  $\text{CH}_3\text{COOH-CH}_3\text{COONa}$  buffer solutions (pH 3-7) and 0.1 M  $\text{H}_3\text{BO}_3\text{-NaOH}$  buffer solutions (pH 8-12)

## 2. CHT/PEG semi-IPN gel からの

### 薬物放出挙動

Fig. 2は、pH 5, 10の異なる包括条件のCHT/PEG semi-IPN gel (ECH 32 mM) の大腸領域と同じpH 6.5 緩衝溶液中での5-ASA放出濃度の変化を示す。Fig. 3は、(2)式より算出した5-ASA放出率の結果を示す。

Fig. 2, 3より、CHT/PEG semi-IPN gel (ECH 32 mM) は、5-ASA包括条件をpH 5とした方が、pH 10の場合より5-ASA放出濃度が高く、5-ASA放出率が緩やかに上昇するという結果が得られた。これは、包括条件をpH 10とした場合、ゲルは収縮状態であるため、5-ASAを包括しにくく、高い網目密度のため放出も困難である。これに対し、pH 5ではゲルは膨潤状態であり、さらに、CHTの

アミノ基と5-ASAのカルボキシル基の静電的相互作用により、多くの5-ASAを網目内部まで包括でき、大腸領域でのpH変化にตอบสนองして内部の5-ASAまで徐々に放出できる。よって、5-ASA放出濃度が高く、緩やかに5-ASAを放出するという結果が得られた。

以上より、包括条件がpH 5のCHT/PEG semi-IPN gel (ECH 32 mM) が、5-ASA放出濃度が高く、長時間の薬物放出を継続できるため、pH応答による薬物放出担体として利用可能だと示唆された。

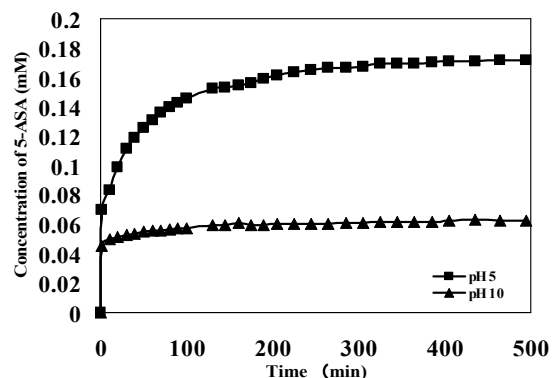


Fig. 2 Concentration of 5-ASA from CHT/PEG semi-IPN gels (32mM) in 0.1 M  $\text{CH}_3\text{COOH-CH}_3\text{COONa}$  buffer solution (pH 6.5)

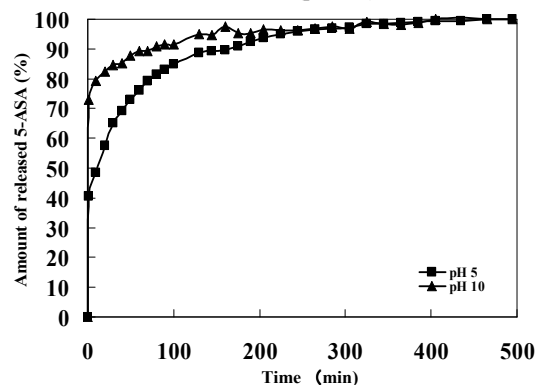


Fig. 3 Amount of released 5-ASA from CHT/PEG semi-IPN gels (32mM) in 0.1 M  $\text{CH}_3\text{COOH-CH}_3\text{COONa}$  buffer solution (pH 6.5)

### 【参考文献】

- 1) A. Serres, M. Baudys, S. W. Kim, *Pharm. Res.* **13** (1996) 196-201.
- 2) J. R. Khurma, A. V. Nand, *Polym. Bull.* **59**(6) (2008) 805-812.
- 3) Q. Caiqin, X. Ling, D. Yumin, S. Xiaowen, C. Jiawei, *React. Funct. Polym.* **50** (2002) 165-171.