

キトサン系ゲルの膨潤－収縮挙動と薬物放出

日大生産工(院) ○川上 昌史

日大生産工 柏田 歩・松田 清美

【緒論】

生理活性物質や薬をいかに効果的に作用させるかはタンパク質工学，細胞工学，遺伝子工学の進展と共にますます重要な緊急課題となってきている．すなわち，薬を体のどこに作用させるか，いつ作用させるか，どのくらいの量を作用させるのかをコントロールできる技術は，薬の副作用を低減させるのみならず，新しい治療効果を実現することが期待でき，この意味でドラッグデリバリーシステム(DDS)の果たす役割に大きな注目が寄せられている．DDS とは，薬物の有効な血中濃度を長期的に維持できる薬剤，標的組織にのみ作用する薬剤，病気のときにのみ作用する薬剤など，薬物の合目的な送達システムである．これは究極的には必要な量を，必要なときに，必要な部位にだけ作用させる理想的な製剤に向かうものであり，このような DDS を具現化していくためには高分子材料の機能を巧みに利用し，薬と組み合わせることによりそのインテリジェント化を進めていくことが必要である．

これまで我々は，poly *N*, *N'*-diethylacrylamide (PNDEA) ゲルと，それを用いた IPN ゲルからの薬物の放出挙動について研究してきた．その結果，温度応答性ゲルからの薬物放出は，収縮による絞出し放出よりも，膨潤による拡散による放出の方が徐放性，放出総量共に優れていた．

この結果を踏まえ，本研究では，大腸への DDS の構築を検討するために，生体適合性ゲルとしてキトサンを主成分としたゲルを調製した．このキトサン系ゲルを薬物放出担体として用いた場合に，徐放性を付与できる組成及び薬物放出挙動について報告する．

【実験】

キトサンを 0.5mol/dm^3 酢酸溶液に加え，激しく攪拌し，完全に溶解させた．この溶液に架橋剤として Glutaraldehyde(GA)を加え，厚さ 5mm の型に流し込み， 40°C で 4 時間以上重合させた．このゲルをディスク状(直径 14.5mm 厚さ 5mm)に調製し，種々の pH の緩衝溶液に浸漬させ，膨潤－収縮挙動を観察し，薬物を浸漬させる pH について検討した．

このゲルを 0.005mol/dm^3 5-Amino salicylic acid(5-ASA)溶液に一週間浸漬した後，生体内温度付近である 38°C での緩衝溶液中で薬物を放出させ，波長 330nm の吸光度測定し，放出挙動を検討した．

また，このゲルに柔軟性，可逆性を付与する為に，溶媒中に可塑剤として Glycerol を添加して重合させ，膨潤－収縮挙動から可塑剤の効果について検討した．

Swelling-shrinking Behavior and Drug Release of Chitosan-based Hydrogels

Masafumi KAWAKAM,

Ayumi KASHIWADA and Kiyomi MATSUDA

【結果及び考察】

キトサングルの種々の溶媒中での膨潤-収縮挙動を Fig.1 に示す。キトサンは分子内に NH_2 基を有し、 pK_a が 6.5 である。その結果、低 pH 側ではゲルは膨潤し、 $\text{pH}6\sim6.5$ を境にゲルは収縮する挙動を示す。このことから、ゲルに薬物を浸漬させるには溶液の pH を低く保ち、ゲルを膨潤させる方が都合がよいことになる。キトサングルからの 5-ASA の放出挙動を Fig.2 に示す。キトサングルからの放出では、ゲルを膨潤させて、拡散により放出させるよりも、収縮させる搾り出し放出の方が良好な結果が得られている。

キトサングルに柔軟性を持たせる為に可塑剤として Glycerol を添加して重合させたゲルは、重合後に溶媒に浸漬させると Glycerol が溶出し、可塑剤としての効果があまり認められず、結果としてゲルの柔軟性の向上は見られなかった。

本研究で調製したキトサングルは一度収縮させると再膨潤させることが難しいことも判明した。これは、ゲル網目内で強固な水素結合を形成するからであると考えられる。この結合を切断することができれば、可逆的な膨潤が実現できる可能性がある。この点を改良するため、水素結合切断剤として尿素等を用いて再膨潤させることも検討している。

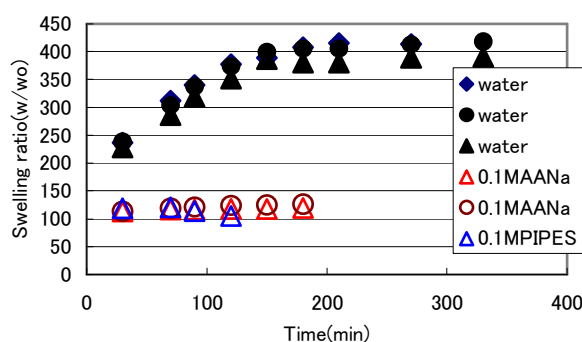


Fig.1 Swelling behavior of chitosan hydrogels immersed in pure water(◆,●,▲), 0.1M $\text{CH}_3\text{COOH}-\text{CH}_3\text{COONa}$ buffer solution (pH4.9) (△,○) and 0.1M PIPES buffer solution (pH6.8)(△) as a function of time

【参考文献】

1. Hanfu Wang, Wenjun Li and Zhiliang Wang J. Appl. Polym. Sci. Vol.65 ,1445-1450 (1997)
2. Tao Peng, Kang De Yao, Chen Yuan and Mattheus F.A.nGoosen J. of Polm. Sci. Vol32, 591-596 (1994)
3. 山田裕之, 松田清美, 第 35 回日本大学生産工学部学術講演会概要, (2002), p55
4. 岡野光夫, 「バイオマテリアルと生体—副作用と安定性」 中山書店 (1998), p352~365
5. 矢吹 稔, 「キッチン, キトサンハンドブック」(1995), p173

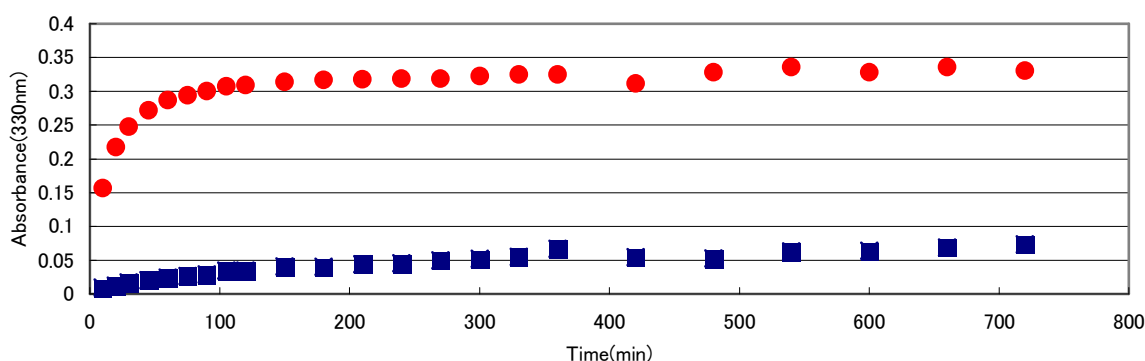


Fig.2 Amount of 5-ASA released from chitosan gel in $\text{CH}_3\text{COOH}-\text{CH}_3\text{COONa}$ buffer solutions of pH6(●)and pH3(■)