(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
一般論文
23:3 189-193 (1997)

キトサン表面処理綿の薬物吸着特性

梶本晴彦*, 綾田直美

株式会社カナエ開発部†

Drug Adsorption of Cotton Coated with Chitosan

HARUHIKO KAJIMOTO*, NAOMI AYADA

Research and Development Department, Kanae Co., Ltd.†

(Received September 13, 1996)
(Accepted January 29, 1997)

Topical medicinal substances (or drugs) in liquid formulations are conventionally applied using cotton, gauze or other applicators made of cellulose materials. The adsorption of drugs by these cellulose materials is known to reduce the availability and, therefore, the efficacy of such drugs for patient treatment. In our previous studies, cellulose fibers were found to be negatively charged. A substantial degree of adsorption of positively charged or cationic drugs, such as disinfectants, due to electrostatic interaction was also observed in these studies. The objective of this study was thus to determine the effect of coating cotton with positively charged chitosan on cationic drug adsorption. The results of this study indicate that coating cotton with chitosan reduces the adsorption of cationic drugs in the application of topical formulations.

Key words — adsorption, cotton, gauze, ζ -potential, chitosan

緒言

外用液剤を使用する際、日局脱脂綿、日局ガーゼおよびセルロース系不織布等のセルロース系繊維を担体としてこれに含浸し、適用部位に塗布することが多いが、この場合これら担体への薬物の吸着が問題となる^{1,2)}。

先報³⁾において著者らは、これらセルロース系繊維は漂白工程等による酸化により生じると考えられる COO^- に起因する負のゼータ電位を有

し⁴⁻⁶⁾、アニオン性薬物および非イオン性薬物に比べてカチオン性薬物の吸着量が著しいことを認めた。さらに電氣的相互作用力がセルロース系繊維と薬物の吸着に大きく作用していることを確認すると共に、塩の添加および pH の酸性側への調整がカチオン性薬物の吸着防止に有効であることを報告した。

本報では特に外用消毒剤に多いカチオン性薬物のセルロース系繊維への吸着を抑える目的でカニ、エビ等に含まれるキチンの脱アセチル化物で、塩基性多糖体であるキトサンをセルロース系繊維表面に吸着処理し、正のゼータ電位を付与す

† 大阪市旭区高殿 4-16-11; 4-16-11, Takadono, Asahi-ku, Osaka, 535 Japan

ることを考えた。キトサンは分子内に遊離のアミノ基を有することから正のゼータ電位を有する。このキトサンを負のゼータ電位を示すセルロース系繊維に吸着処理することにより、繊維の電位を正電位側に調整した。

実 験 の 部

1. 材料

1) 担体および表面処理剤

担体として日局脱脂綿を使用した。表面処理剤としてキトサン (chitosan PSH, 焼津水産化学工業 (静岡)) を使用した。

2) 薬物

カチオン性モデル薬物としてグルコン酸クロルヘキシジン液、塩化ベンザルコニウム、塩酸ジブカイン、アニオン性モデル薬物としてサリチル酸、非イオン性モデル薬物としてパラオキシ安息香酸メチルを使用した。

これらはいずれも日本薬局方収載品を使用した。

2. キトサン表面処理綿の調製

キトサンを酢酸酸性で溶解した溶液中に脱脂綿を浸漬し、2時間放置後水洗し、80℃で2時間乾燥してキトサン表面処理綿を製した。なお、表面処理量は溶液中のキトサン濃度を調節することにより変えた。

3. 表面処理量の測定

キトサンの分子構造に含まれる窒素を日局窒素測定法により測定し、キトサン表面処理綿中の窒素量を重量百分率で求めて表面処理量とした。表面処理量は3回の平均値で示した。

4. 吸水量の測定

日局脱脂綿の規格に示されている吸水量の試験方法により、綿5g当たりの吸水量を6回測定し平均値で示した。

5. ゼータ電位測定法

流動電位測定装置 ZP-10型 (島津製作所 (京都) 製) を用い、流動電位法により行った。ゼータ電位は3回の平均値で示した。

6. 吸着試験方法

1) 試料溶液の調製

グルコン酸クロルヘキシジン液、塩化ベンザルコニウム、塩酸ジブカインは精製水に所定の濃度になるように溶解して試料溶液とした。サリチル酸、パラオキシ安息香酸メチルは水に溶けにくい。ため、10%エタノール水溶液で所定の濃度になるように溶解して試料溶液とした。

2) 吸着試験

担体1gをガラス製容器に入れ、5mlの試料溶液を加えて均一に含浸し、室温 (20.0±2.0℃) で十分に吸着が平衡に達する時間 (30分) 静置した後、ただちにガラス製注射筒の筒内に挿入し、注射筒の吸子で強く圧縮することにより試料溶液を絞り出し、絞り液の薬物濃度を高速液体クロマトグラフ法により測定し、同様に測定した試料溶液の薬物濃度から次式により回収率を算出した。回収率は3回測定し、平均値を用いた。

$$\text{回収率 (\%)} = (C_1/C_2) \times 100$$

C_1 : 絞り液の薬物濃度, C_2 : 試料溶液の薬物濃度

結果及び考察

脱脂綿にキトサンを吸着処理した表面処理脱脂綿 (窒素量0.006%, 0.011%, 0.016%, 0.022% および0.026%) は日局脱脂綿と比較してわずかに黄色を帯びている以外は外観上の差はなく、光学顕微鏡 (×100) でも形態上の差を認めなかった。また、表面処理脱脂綿と日局脱脂綿の吸水量は **Table 1** に示すように有意差はなく、いずれも日局脱脂綿の規格 (100.0g 以上) を満たしていた。したがって、脱脂綿にキトサンを吸着処理しても、脱脂綿の基本的な機能である吸水能力に影響は与えないことを確認した。

この表面処理脱脂綿に対して、JIS L0217 106法の繊維製品の水洗い方法に準じ、20倍量の液温30℃の水で5分間の撪拌洗浄を繰り返した。Fig. 1に初期窒素量0.025%の表面処理脱脂綿の表面処理量と洗浄回数の関係を示す。水による洗浄で

Table 1. Absorbency of J. P. Absorbent Cotton and Cotton Coated with Chitosan

Materials	Weight of Water Absorbed (g)
J.P.Absorbent Cotton	122.6 $\pm$ 3.6
Cotton Coated with Chitosan	
[Nitrogen 0.006%]	123.5 $\pm$ 2.7
[Nitrogen 0.011%]	123.0 $\pm$ 3.6
[Nitrogen 0.016%]	120.8 $\pm$ 2.1
[Nitrogen 0.022%]	122.5 $\pm$ 3.5
[Nitrogen 0.026%]	121.6 $\pm$ 2.2

Each value represents the mean $\pm$ S.D. of 6 measurements.

Fig. 1. Durability of Amount of Nitrogen for Washing in Cotton Coated with Chitosan
Each point represents the mean $\pm$ S.D. of 3 measurements.

Fig. 2. Relationship between ζ-Potential and Amount of Nitrogen in Cotton Coated with Chitosan (pH 6.0)
Each Point represents the mean $\pm$ S.D. of 3 measurements.

は、はじめの3回の洗浄で表面処理量は12.0%減少したが、その後の洗浄ではほとんど変化せず、水洗浄に対する堅ろう性は高いことが確認された。

Fig. 2 にゼータ電位と表面処理量の関係を示す。負のゼータ電位を示す脱脂綿が、キトサンによる表面処理が進むにしたがって電位が減少し、更には正のゼータ電位に転位して増加していく傾向が認められた。

これは、正の電位を有するキトサンの吸着量が増すに従い、脱脂綿の負の電位が中和され、更に

吸着が進むことにより脱脂綿の負の電位に打ち勝ち、正電位を示すためと考える。

また、Fig. 3 に各薬物の吸着試験における回収率と表面処理量の関係を示す。表面処理量が増加するに従って、カチオン性薬物の吸着量は減少し、窒素量0.026%の表面処理綿におけるグルコン酸クロルヘキシジン、塩化ベンザルコニウムおよび塩酸ジブカインの回収率は未処理品に対してそれぞれ24.4%、40.9%および39.2%高まった。一方、アニオン性薬物の吸着量はわずかに増加す

Fig. 3. Relationship between Drug Adsorption and Amount of Nitrogen in Cotton Coated with Chitosan

Each Point represents the mean $\pm$ S.D. of 3 measurements.

●: 0.05% chlorhexidine gluconate (pH 5.7),
○: 0.05% benzalkonium chloride (pH 6.1),
■: 0.1% dibucaine hydrochloride (pH 5.5),
□: 0.1% salicylic acid (pH 3.0), ▲: 0.05% methyl paraoxybenzoate (pH 6.1)

る傾向を示し、窒素量0.026%の表面処理綿におけるサリチル酸の回収率は未処理品に対して9.2%低下した。なお、非イオン性薬物については変化を認めなかった。これらのことから、負のデータ電位を示す脱脂綿にキトサンを吸着処理し、正のゼータ電位を付与することで、カチオン性薬物との間の電氣的反発力が寄与し、吸着量が減少しているものと考え、一方、アニオン性薬物との間には電氣的吸引力が働き、吸着が進んだものと考え。

Fig. 4 に脱脂綿および表面処理脱脂綿のゼータ電位と pH の関係を示す。脱脂綿では pH の低下とともに脱脂綿に含まれる COOH 基の解離が抑えられ、その負のゼータ電位は減少する傾向を示している。それに対し、表面処理脱脂綿ではアルカリ側では負のゼータ電位を示していたものの、中性付近で正に転位し、その後の pH の低下とともに正のゼータ電位は大きくなる傾向を示した。

Fig. 4. Relationship between ζ -Potential and pH in Various Cotton

Each Point represents the mean $\pm$ S.D. of 3 measurements.

○: J. P. Absorbent Cotton
●: Cotton Coated with Chitosan (Amount of Nitrogen: 0.022%)

Fig. 5. Relationship between Drug Adsorption and pH in J. P. Absorbent Cotton

Each Point represents the mean $\pm$ S.D. of 3 measurements.

●: 0.05% chlorhexidine gluconate, ○: 0.05% benzalkonium chloride, ■: 0.1% dibucaine hydrochloride, □: 0.1% salicylic acid, ▲: 0.05% methyl paraoxybenzoate

Fig. 6. Relationship between Drug Adsorption and pH in Cotton Coated with Chitosan (Amount of Nitrogen: 0.022%)

Each Point represents the mean $\pm$ S.D. of 3 measurements.

●: 0.05% chlorhexidine gluconate, ○: 0.05% benzalkonium chloride, ■: 0.1% dibucaine hydrochloride, □: 0.1% salicylic acid, ▲: 0.05% methyl paraoxybenzoate

これには pH の低下とともに脱脂綿に含まれる COOH 基の解離が抑えられるとともに、逆に吸着処理されたキトサン中の NH_2 基の解離が進むことによるものと考えられる。

Fig. 5 に脱脂綿, Fig. 6 に表面処理脱脂綿の pH と薬物吸着の関係を示す。いずれも pH が低くなるに従って、カチオン性薬物では吸着量が少なくなる傾向がみられたが、すべての pH の範囲において表面処理脱脂綿の方が吸着が低いことが

判明した。これは pH の低下により脱脂綿では負のゼータ電位が小さくなり、カチオン性薬物との電氣的吸引力が低下することにより吸着が低くなると考えられるのに対し、表面処理脱脂綿では pH の低下によりゼータ電位が正に転位し、更にその正電位が大きくなっていくためにカチオン性薬物との間で電氣的反発力が働き、吸着がより抑えられるためと考える。

アニオン性薬物および非イオン性薬物についてはめだつた変化はなかった。

以上、脱脂綿にキトサンを吸着処理し、その吸着特性を測定することにより脱脂綿へのカチオン性薬物の吸着防止方法としての有用性について考察した。

キトサンの吸着によって脱脂綿のゼータ電位は負の電位から正の電位に転位し、その結果としてカチオン性薬物の吸着が大きく抑えられ、脱脂綿にキトサンを吸着することが殺菌消毒剤等の外用液剤に用いられる薬物に多いカチオン性薬物の吸着防止に有効であることが認められた。

引用文献

- 1) 中東正晴, 野田明宏, 菊本桂子, 野間茂樹, 岩尾勇, 病院薬学, **16**, 81-55 (1990).
- 2) 鈴木一市, 森田久代, 山添喜久夫, 川影逸郎, 藤井一郎, 病院薬学, **9**, 339-342 (1983).
- 3) 梶本晴彦, 梅田恵津子, 薬剤学, **54**, 129-134 (1994).
- 4) 須沢利郎, 工業化学雑誌, **62**, 232-236 (1959).
- 5) 須沢利郎, 工業化学雑誌, **63**, 148-151 (1960).
- 6) 須沢利郎, 向井徹雄, 工業化学雑誌, **73**, 2451-2453 (1970).