Drug Delivery System における表面・界面 ——ゲル表面変化による薬物放出の ON-OFF 制御——

岡 野 光 夫・You Hae BAE*・Sung Wan KIM*

東京女子医科大学医用工学研究施設 〒162 新宿区河田町 8-1

* Center for Controlled Chemical Delivery, University of Utah
421 Wakara Way, Salt Lake City, Utah 84108, U. S. A.

(1989 年 1 月 13 日 受理)

Surface and Interface in Drug Delivery System ——ON-OFF Regulation of Drug Release by the Surface Structural Change of Thermo-Sensitive Hydrogels——

Teruo OKANO, You Hae BAE* and Sung Wan KIM*

Institute of Biomedical Engineering, Tokyo Women's Medical College
8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162

(Received January 13, 1989)

Stimuli-sensitive polymers which change their structure and physical properties in response to external signals have promising potential in the design of drug delivery systems. In particular, self-regulating or auto feedback drug release system so called “intelligent drug delivery” may be achieved by utilizing stimuli-sensitive polymers. Random copolymers and interpenetrating networks consisting acrylamide derivative showed excellent thermosensitivity to achieve pulsatile drug release. Quick response of the gel surface to temperature changes is utilized as an on-off switch for drug release and permeation. The data represent the first experimental results showing an on-off switching phenomena of thermo-sensitive hydrogels which are applicable for modulated pulsatile-controlled release systems.

1. インテリジェント化製剤

薬物送達システム (ドラッグデリバリーシステム: DDS) は近年、薬物の治療効果を最大限に発揮させる方法、新しい治療効果を実現させる方法として注目を集めている。①必要な量を、②必要な部位に、③必要なときにだけ作用させるシステムが理想的な DDS である。現実にはこのような 3 つの概念、①薬物放出量の制御、②標的志向性、③薬物放出時間の制御、のいずれかの概念を含むシステム化製剤を DDS と呼んでいる。

近年のバイオテクノロジー、モノクローナル抗体の研究の急速な進展とあいまって、標的指向性薬剤 “ミサイルドラッグ” は DDS の重要な課題として強力に研究が推進されてきている。また、物理的刺激 (電気、光、熱、超音波等) や化学的刺激 (pH, グルコース等) に

応答して構造変化を起こす高分子ゲルの応用について、薬物放出の時間制御という観点から検討が開始されている。すなわち、刺激応答型高分子を利用した薬物放出制御は、薬を必要なときにだけ作用させる新しいシステムを実現するものである。著者はこのようなシステムをもつ製剤を “インテリジェント化製剤” と名づけ、系統的な研究を展開している。たとえば、生体に熱がでたときにだけ解熱剤が放出され、熱が下がったときには薬の放出が停止するような、薬剤自身が生体の疾患による変化を信号として感知し、判断して薬を放出制御するようなシステムをインテリジェント化製剤ということができよう^{1,2)}。

2. 機械的強度をもつ感温性高分子ゲル

膨潤ポリマーゲルがポリマー鎖の “coil-globule” 転

移によって膨潤した状態から急激に脱膨潤した状態に相転移変化する可能性を、すでに 1968 年に K. Dusek は理論的に予測していた³⁾。この現象は長い間実際には観測されなかったが、T. Tanaka は 1978 年にポリアクリルアミドゲルをアルカリで部分加水分解したものが水-アセトン系でゲルの相転移現象を示すことを見いだした⁴⁾。以来、アルキル置換アミドが水中で温度変化に対してきわめて大きな膨潤変化を示すことが報告されている。

しかし、このようなゲルは機械的強度が低く、きわめて脆いため、その応用は限られたものとなっている。著者らは 2 つの方法でゲルの感温性を保ちながら機械的な強度を向上させ、膜やモノリシックデバイスを作製している。1 つはアルキル置換アクリルアミドとガラス転移温度の低いモノマー（たとえばブチルメタクリレート：BMA）とのランダム共重合体であり、もう 1 つはインターペネトレイトネットワーク（Inter Penetrate Networks：IPN）を合成することで、感温性を保ちながら機械的強度を付与している。

Fig. 1 に IPN の合成反応スキームを示した。すなわち、アルキル置換アクリルアミドをラジカル重合すると同時に、両末端水酸基のオリゴマー（ポリエチレンオキシド：PEO，ポリテトラメチレンオキシド：PTMO）を 3 官能イソシアナートで付加重合させ、異種のポリマー鎖を絡ませた構造をつくらせている。Fig. 2, Fig. 3 にイソプロピルアクリルアミド (IPAAm) と BMA との共重合ゲルおよび IPAAm と TMO との IPN ゲルの膨潤と温度との関係を示した。PIPAAm ゲルは低温で大きく膨潤し、温度上昇とともにゲル中の水を吐き出す。26℃ で 1 g のゲルが 13 g の水を含んでおり、32℃ まで温度を 6℃ 上昇させると約 12.5 g の水を吐き出すことになる。下限臨界溶液温度(Lower Critical Solution Temperature：LCST) は 32℃ であり、この点でゲルは完全に脱膨潤した状態になった。疎水性の BMA との共重合ゲルの場合、Fig. 2 に示したように、BMA 組成の増大とともに温度変化に対する膨潤変

SYNTHESIS OF IPNs COPOLYMER

HOMOGENEOUS MIXTURE

Fig. 1 Schematic illustration of SIN synthesis.

Fig. 2 Aqueous equilibrium swelling of crosslinked poly (IPAAm-co-BMA) as a function of temperature.

Fig. 3 Aqueous equilibrium swelling of the poly(IPAAm)/PTMO IPNs as a function of temperature.

化は小さくなっている。しかし、機械的強度は顕著に向上している。とくに、BMA 5 モル%程度の少量の疎水性モノマー添加によって、機械的強度に優れ、充分な感温性を示すゲルが合成された。LCST に相当する完全に脱膨潤する温度は、BMA 組成の増大とともに低温側にシフトしている。親水性モノマー（アクリルアミドなど）添加系では高温側にシフトすることを考慮すると、この LCST はモノマーの種類およびその組成によって制御可能である。IPN の場合 (Fig. 3)、ランダム共重合体と同様に PTMO 組成の増大によって機械的強度は向上するが、感温性は徐々に減少する。(アクリロイル

ピロリジン-PEO 系の IPN ゲルでは、異種ポリマー鎖間の反発によって感温性は向上する。3章 感温性の制御を参照。) この場合、興味ある現象は、LCST に相当する完全に脱膨潤する温度が PTMO 組成に依存せず、32℃で一定であることである。すなわち、このことは PIPAAm 鎖が独立しているため、IPN ゲルの LCST は PIPAAm の LCST によって規定されることを示している。

3. 感温性の制御

アルキル置換型アクリルアミドゲルの温度と膨潤の関係を Fig. 4 に示した。アクリルアミド架橋ゲルの場合、温度が上昇するとゲル体積はしだいに膨潤した。これに対し、アルキル置換型ではすべて温度上昇にともなって膨潤が減少する現象が観察される。アクリルアミドゲルに比べてジェチルアクリルアミドやエチルアクリルアミドでは低温側で大きな膨潤性を示しており、これはアク

Fig. 4 Volume swelling ratio ($1/\phi_p$) of crosslinked poly(N,N' -alkyl substituted acrylamides).

	R ₁	R ₂	Abbreviation
Poly (acrylamide)	—H	—H	poly (AAm)
Poly (<i>N,N'</i> -dimethyl acrylamide)	—CH ₃	—CH ₃	poly (DMAAm)
Poly (<i>N'</i> -ethyl acrylamide)	—H	—C ₂ H ₅	poly (EAAm)
Poly (<i>N'</i> -isopropyl acrylamide)	—H	—CH—CH ₃	poly (IPAAm)
Poly (<i>N,N'</i> -diethyl acrylamide)	—C ₂ H ₅	—C ₂ H ₅	poly (DEAAm)
Poly (acryloyl pyrrolidine)			poly (APy)

リルアミドマトリックス間の水素結合が強固であることに起因しているものと考えられる。感温性（温度変化に対する膨潤変化量）は、イソプロピルアクリルアミドあるいはジェチルアクリルアミドのようにアルキル置換基の増大（疎水性の増大）にしたがって大きくなり、完全に脱膨潤する温度は低温側にシフトしていく。ゲル内において、熱力学的にはこの膨潤する点（イソプロピルおよびジェチルアクリルアミドで観測される）でエントロピーの極小値を示すことが見いだされ、水系に特異的な現象であることが示唆されている¹⁾。

著者らは、互いに相溶しにくい2種のマトリックスを IPN (Fig. 1) によってゲル化させ、感温性を増大させる新しい方法を見いだした⁵⁾。たとえば、プロトンアクセプター型のポリアクリロイルピロリジン (PAPy) と PEO を用いて IPN を合成 (架橋密度は一定) し、膨潤と組成の関係を調べた。PAPy ゲルおよび PEO ゲルのホモポリマーゲルに比べて IPN ゲルはそのマトリッ

Fig. 5 Effect of the poly(APy)/PEO IPNs composition on the equilibrium swelling ratio at 10°C.

Fig. 6 Temperature dependence of equilibrium swelling ratio of poly (APy)/PEO IPNs in water.

ス間の反発のために大きな膨潤性を示し、組成比 1:1 の点で最大となって最も大きな膨潤性を示した (Fig. 5)。さらに、感温性を調べると Fig. 6 の結果が得られ、ホモポリマーゲルに比べ、IPN ゲルは温度変化に対して大きな膨潤変化を示すことが見いだされた。とくに組成比 1:1 の IPN ゲルでは最も大きな感温特性を示すことが明らかにされた。このようなポリマーマトリックス間の相互作用を利用することによって、今後、特徴ある感温性ゲルが開発されていくものと思われる。このような手法と新しいモノマー開発があいまって、この分野が進展していくことに期待したい。

4. 物質透過の ON-OFF 制御

一般に物質の膜中での拡散は(1)式で表され、含水量の大きいゲルほど物質拡散性を大きくさせることが知られている。

$$\log D = \log D_0 - K(1/H - 1) \quad (1)$$

ここでは $H = (V_s - V_0)/V_s$ であり、 V_s は膨潤ポリマーの体積、 V_0 は乾燥ポリマーの体積である。 D および D_0 はそれぞれ溶質の膨潤ポリマー膜中および溶液中の拡散係数であり、 K は定数である。ポリマーと溶質との相互作用が小さければ、通常、透過係数は次の(2)のように拡散係数に比例した値となる。

$$P = \frac{K_d \cdot D}{l} \quad (2)$$

ここで P は透過係数、 K_d は溶媒とポリマー膜中への溶質の分配係数 (partition coefficient) を示している。

感温性ポリマーを用いれば、薬の透過性を温度によって大きく変化させる可能性がある。前述した IPAAm と BMA の共重合体 (BMA 組成: 5 wt%) の膜 (厚さ: 0.30~0.5 mm) を作製し、この膜を 2 つのチャンバーを仕切るように固定した。それぞれのチャンバーに一定量のリン酸生食緩衝液 (pH 7.4, 等張液: Phosphate Buffer Saline: PBS) を入れたあと、左側のチャンバーにグルコースあるいはインスリンを入れて右側のチャンバーの濃度を一定時間ごとに測定し、膜中の透過速度を調べた。初めは 20°C の恒温槽中で測定し、4 時間後に速やかに 30°C 中の恒温槽に移して同様の測定を行ったのち (24 時間後) 再度 20°C の恒温槽中に戻して、温度変化にともなう透過性の変化について調べた。グルコースあるいはインスリンの右側のチャンバーの濃度の時間変化をそれぞれ Fig. 7, Fig. 8 に示した。初期の 20°C におけるグルコースの透過速度は一定 (傾きが透過速度) となり、30°C に変化させるとほとんど遅れ時間がなく、グルコースの透過が停止した⁶⁾。この透過を OFF 状態に長時間維持することが可能である。さらに、30°C

Fig. 7 Diffused amount of glucose through the R(95/5) membrane in response to step-wise temperature change between 20°C and 30°C in PBS (pH 7.4).

Fig. 8 Diffused amount of insulin through the R(95/5) membrane in response to step-wise temperature change between 20°C and 30°C in PBS (pH 7.4).

から 20°C に変化させると、再びグルコースが透過を開始し、初めの 20°C の透過速度と同じになった。この場合もほとんど遅れ時間は認められず、コポリマーゲル膜が 20°C と 30°C の間でグルコースの透過を ON-OFF するスイッチとしての機能を果たしていることが見いだされた。高分子量であるインスリンについても多少の温度変化にともなう遅れ時間は認められたものの、高分子量物質に対してもグルコースと同様に透過の ON-OFF 制御が可能となった。

このポリマーゲル膜をリン酸緩衝液中で 20°C に保ち、平衡膨潤に達したのち、30°C に温度変化させたときの時間に対する膨潤変化を測定した。さらに 20°C から 30°C に戻したときについても同様な検討を行った。このコポリマーゲル 1 g は 20°C で 3.05 g の水を含む。

Fig. 9 Swelling-deswelling kinetics of R(95/5) between 20°C and 30°C in PBS for 24 hours (pH 7.4).

これを 30°C に変化させると、コポリマーゲルは速やかに内部の水を外側に押し出し、膨潤性を低下させた。初期の速い変化に引き続いて、しだいに水の押し出しはゆっくりとしたものとなり、24 時間後でも平衡膨潤状態 (1g のゲルが 0.25g の水を含んだ状態) には達しない。平衡膨潤に達するには 3 日程度の時間を要する。しかし、30°C から 20°C に変化させるときは、収縮過程に比べて速い速度で水を吸い込んでもとの 20°C における平衡膨潤状態に達した。この変化を Fig. 9 に示した。

また、コポリマーゲル表面を顕微鏡観察すると、Fig. 10 のような温度変化に対するゲル表面変化が認められた。20°C で平衡膨潤に達した (A) は、20°C から 30°C に変化させた 20 分後 (B)、65 分後 (C) に写真のような変化を示した。すなわち、20 分後にはゲル表面が密になっ

た層 (脱膨潤した表面層) が形成され、65 分後には表面にバブルの形成が認められた。温度変化によって、ゲル表面はただちに脱膨潤し、表面全体のこの密になった層が内部の水の放出を著しく阻害し、内部圧の増大にともなってゲル表面にバブルの形成が認められると考えられた。以上の温度変化に対する膨潤変化挙動を考えると、グルコースおよびインスリンの膜透過におけるゲル膜の完全な ON-OFF および短い遅れ時間は、ゲル表面変化に起因しているものと思われる。ゲル全体が脱膨潤しなくても、表面がすばやく脱膨潤することが ON-OFF 変化をすばやく実現するメカニズムと考えられた。

5. 薬物放出の ON-OFF

IPAAm-BMA コポリマーゲル中に比較的疎水性のインドメタシンを、水-エタノール混合溶媒を用いて含有させた。この薬剤からのインドメタシンの放出をリン酸緩衝液 (生理的イオン強度) 中で調べた⁷⁾。30°C で薬の放出は認められないのに対して、20°C では大きな放出を生起させた。次に、30°C と 20°C の間で温度を段階的に変化させて薬の放出を調べた。この結果を Fig. 11 に示した。30°C では薬が放出されないが、20°C に温度を低下させるとただちに薬の多量の放出が認められた。この場合、初めは大きな速度で、徐々に低下する放出パターンとなった。次に 20°C から 30°C に温度を上昇させると、薬の放出はすぐに停止し、放出速度はゼロとなった。すなわち、20°C では放出の ON 状態が実現し、30°C では OFF 状態になることが観察された。このように 30°C と 20°C との段階的な温度変化に対し、薬の放出速度はパルス型放出パターンを示すことが明らかと

Fig. 10 Micrographs of the surface responded to temperature change in IPAAm-BMA (BMA 2.5%) copolymer gel.

(A) equilibrium state at 20°C; (B) 20 min after temperature change from 20°C to 30°C; (C) 65 min after temperature change from 20°C to 30°C.

Fig. 11 Pulsatile release rate of indomethacin from R(95/5) in response to step-wise temperature change between 20°C and 30°C in PBS (pH 7.4).

Fig. 12 Mechanism of drug release from thermo-sensitive monolithic devices.

なった。

Fig. 12 に温度変化によって膨潤状態を変化させるポリマーゲルからの薬の放出メカニズムを模式的にまとめた。前者は squeezing 効果である。これは薬を含むポリマーゲルが大量の水を含んで膨潤した状態から水を吐き出して shrink 状態に変化する過程で水のみならず薬も

放出する現象を示している。後者は著者が見いだした新しいメカニズムで、ポリマーゲル表面の速くて大きな膨潤変化によって内部の薬がゲルの収縮とともに放出されない現象を示している。前者の場合、膨潤状態で薬が放出されており、このポリマーゲルの収縮によって放出が促進される現象であるため、薬物放出の完全な ON-OFF 制御は実現しにくい。これに対して、本解説で説明した薬物放出の表面制御のメカニズムでは、完全な放出の ON-OFF 制御が可能であり、ON-OFF 変化に要する時間はきわめて短いという特徴がある。

今後、外的信号によって薬物を放出制御するポリマーシステムは、次世代の薬を具現化する新しい概念として強力に研究を推進させていく必要がある。著者の提案するインテリジェント化製剤が理想的な治療システムを創出する新しい概念として確立されていくことに期待したい。

文 献

- 1) T. Okano, Y. H. Bae and S. W. Kim: "Modulated Controlled Release System", ed. by J. Kost (CRC Press), in press.
- 2) 岡野光夫, 根岸直樹, 桜井靖久: 人工臓器 **17** (6), 1639 (1988).
- 3) K. Dusek and D. Patterson: J. Polymer Sci. **A-2**, **6**, 1209 (1968).
- 4) T. Tanaka: Phys. Rev. Letters **40** (12), 820 (1978).
- 5) Y. H. Bae, T. Okano and S. W. Kim: Makromol. Chem. Rapid Commun. **9**, 185 (1988).
- 6) Y. H. Bae, T. Okano, R. Hsu and S. W. Kim: J. Controlled Release, in press.
- 7) Y. H. Bae, T. Okano and S. W. Kim: Makromol. Chem. Rapid Commun. **8**, 481 (1987).