自己硬化特性を有する生体活性セメントを用いた 生体硬組織への薬物送達

Skeletal Drug Delivery System using Bioactive Self-setting Cement

大 塚 誠*, 松 田 芳 久*
Makoto OTSUKA and Yoshihisa MATSUDA

Key Words : Biomaterials, Drug Delivery System, Implant, Drug Release,
Self-setting Cement

1. 緒 言

生体親和性高分子はバイオマテリアルとしてその機能から有用性が認められている¹⁻⁵⁾。このためこれら生体親和性高分子材料を用いた、埋め込み型薬物送達システムに関する研究が行われている。しかしながら、これらのシステムが硬組織に用いられた場合には骨細胞が生体物質として認識しないため、長期的には硬組織に対する親和性が認められない。硬組織の代謝には極めて長い期間を要することから、硬組織へインプラントを適用する場合には骨組織への親和性を持つ物質のコーティングなどによる表面特性の改質が求められる⁶⁾。ハイドロキシアパタイト(HAP)はリン酸カルシウムから成り、歯や骨などの生体硬組織を形成している重要な無機構成成分であり、この物質は、最近生体硬組織への適合性が非常に良いことから、代用骨、人工関節、歯科用インプラントなどの理想的な材料として利用されている⁷⁾。これらの硬組織への親和性を活かす試みとして、合成多孔性アパタイトビーズを用いた抗生物質や抗癌剤の薬物放出制御を行っている⁸⁻⁹⁾。しかし、これらの多孔性アパタイトを用いた場合、薬物は吸着していることから薬物含有量は極めて低く、また、薬物放出特性の制御も十分とは言えない。これらの従来の焼結型材料にたいし、自家硬化特

性を有することによりさらに高機能性の材料としてリン酸カルシウムセメントが開発された¹⁰⁾。このリン酸カルシウムセメントは粉末をリン酸溶液と練合後硬化し、生体活性の高いハイドロキシアパタイト(HAP)に転移し、その高い自己硬化特性と生体親和性の両面から注目される機能性材料ともいえるべき特性をもつ粉体である。著者らはアパタイトへ転移するこのセメントを基剤として薬物送達システムを考案し、生体硬組織の形成を促進するポリペプチド系薬物(骨成長因子など)、抗炎症剤、抗癌剤、抗生物質等の薬剤を粉末あるいは顆粒状で生体活性セメントに添加し、長期間にわたる薬物放出を継続させることを試みた。

2. 抗炎症剤の薬物送達システムへの応用¹¹⁾

本セメントシステムの外科手術の適用を考慮すると、慢性関節リウマチなどの疾患の術後における患者への適用が考えられることから、慢性関節リウマチの代表的な治療薬であるインドメタシンのリン酸カルシウムセメントシステムへの適用を検討した。図1にインドメタシンを5%含有するリン酸カルシウムセメントのX線粉末回折図を示した。この薬物はセメントの硬化作用を阻害することなく生体親和性を持つアパタイト構造に転移することが確認された。インドメタシンの薬物放出特性を検討するために、37℃リン酸緩衝液中で回転円盤法により溶出試験を行った。インドメタシンを2及び5%含有するリン酸カルシウムセメント結果を図2に示す。薬物の放出は薬物含有量に依存して速くなり、かなりの長期間にわたり放出が持続し

1994年 8月 4日受付
粉体工学会第30回夏期シンポジウム(1994年7月、函南)にて発表
* 神戸薬科大学製剤学研究室
(〒658 神戸市東灘区本山北町 4-19-1)
TEL. 078-441-7531

図1 インドメタシン含有リン酸カルシウムセメントの粉末X線回折図

図2 インドメタシン含有リン酸カルシウムセメントからの薬物放出曲線

た。

図3に、インドメタシン含有セメントの薬物放出曲線に対する層厚の影響を示した。ここで、セメントの層厚に対して非依存的に薬物が放出されることが確認された。

これらの硬化セメントからの薬物放出は、セメントマトリックス中に充填された薬物が空隙細孔を通過して放出される。このときの薬物放出速度は基本的にセメントの空隙率、薬物含有量、薬物溶解度、セメントの表面積、細孔の曲路率に依存することが、Higuchiにより次の式で示されることが報告されている。

図3 5%インドメタシン含有リン酸カルシウムセメントの薬物放出曲線への層厚の影響

$$M(t) = A \{ (D\varepsilon / \tau) (2Ca - \varepsilon Cs) t \}^{1/2} \quad (1)$$

$M(t)$: 時間 t における薬物放出量, A : セメントの表面積, t : 時間, D : 薬物の拡散定数, τ : 曲路率, ε : 空隙率, Ca : 薬物含有量, Cs : 薬物の溶解度。

この式を、2及び5%薬物含有するリン酸カルシウムセメントの薬物放出プロファイルに適用した結果を図4に示す。それぞれの薬物と濃度で良好な直線関係が認められたことから、薬物放出特性はセメント空隙中の細孔中の薬物拡散速度が律速していることが示された。

熱分析の測定により、5%薬物含有セメント中にインドメタシンは非晶質状態で存在することが確認され、これによりセメント中の薬物の非晶質の溶解度を求め、薬物含有セメントの空隙率と薬物放出速度から、Higuchi式から求められたセメント中の細孔の曲路率は、2%薬物含有セメントで3.5、5%薬物含有セ

図4 インドメタシン含有リン酸カルシウムセメントからの薬物放出曲線のHiguchi Plot

図5 セファレキシン含有リン酸カルシウムセメントからの薬物放出曲線のHiguchi Plot

ントで2.1となり、55～60%の高い空隙率から考えるとかなり微細な構造のセメントが凝集していることがうかがえる。この結果から、セメントからの薬物放出は薬物添加量、空隙率、細孔の曲路率に依存していることが分かる、つまり、薬物含有量とセメントの空隙率を制御することにより薬物放出速度を自由に制御することが可能である。

3. 抗細菌剤の薬物送達システムへの応用^{12,13)}

最近、病院内感染が頻発し黄色ブドウ球菌などに代表される細菌による手術後の感染が非常に大きな問題になっている。一方、人工骨の適用を必要とする老人患者は体力の低下が著しく細菌感染に対する抵抗力も乏しい。このため適用する人工臓器に抗細菌剤を含有させ薬物を徐々に放出することにより、手術の際の細菌感染を予防し手術後の回復を助けることができる。

抗細菌剤セファレキシンとノルフロキサシンをそれぞれ5%含有するリン酸カルシウムセメントのX線粉末回折図の結果により、両薬物ともにセメントの硬化作用を阻害することなく、生体親和性を持つアパタイト構造に転移することが確認された。セファレキシンの薬物放出特性を検討するために、37℃リン酸緩衝液中で回転円盤法により溶出試験を行った結果を図5に示す。薬物の放出はHiguchi式に従い、薬物含有量に依存して速くなり、かなりの長期間にわたり放出が持続した。

4. ポリペプチド系薬物の薬物送達システムへの応用¹⁴⁾

高齢化社会を迎え、老人性疾患をどのように効率的に治療するかは将来の大きな問題となりつつある。特

図6 アルブミン含有リン酸カルシウムセメントからの薬物放出曲線のHiguchi Plot

に骨粗しょう症は、極めて多くの潜在的な患者が存在し、発症の後に寝たきり老人化する危険性が高くその治療の発展が望まれている。この疾病はおもに閉経後の女性、高齢者に頻発し、カルシウムなどの栄養障害で骨の吸収は正常だが骨の添加が不十分なため骨組織が海綿様の多孔性となり、機械的強度が低下すること起因する。骨粗しょう症の治療には、カルシトニンや骨成長因子など吸収や安定性に問題のあるポリペプチド系の薬物の効果的な薬物送達が必要である。このことからインスリンと牛血清アルブミンをモデル薬物として自己硬化型リン酸カルシウムセメントへの適用を試みた。図6に牛血清アルブミンの放出曲線を示した。ポリペプチドは分子量が大きいこととアパタイト結晶に親和性が高いため薬物の放出速度は非常にゆっくりであった。薬物の分子量と薬物放出速度の関係は分子量の増加に比例して拡散速度定数が減少することから、分子量の増加に依存して減少することが考えられる。先に示したセファレキシンが分子量347のトリペプチドであることから、分子量36000のインスリン、分子量66000のアルブミンがほぼ同一の構造セメントから薬物放出する速度を比較すると、その薬物放出速度は分子量の増加に依存して減少した。このことからポリペプチドの薬物放出機構は本質的に空隙中の薬物拡散が支配するHiguchiモデルに従い、薬物の分子量による拡散速度に依存して放出が起こることが示された。

5. セメント構造の制御による薬物放出速度の調節¹⁵⁾

デバイスからの薬物の放出速度は薬効の発現と副作用抑制のために極めて重要であることから、一定薬物

充填量におけるデバイス自身の特性による薬物放出の制御が求められる。本セメントシステムはそのデバイスの本質的特性から、空隙率を変化させることにより薬物放出を制御することができる。そこで、薬物を骨欠損内部に充填しその上をリン酸カルシウムセメントで封入する不均一薬物充填法を想定する実験モデルを用い、封入セメントに練合する練合液の量を調節することによる、薬物放出速度を制御する方法を試みた。図7にアスピリンをモデル薬物として練合液量の薬物放出速度への影響を示した。この薬物放出速度とセメントの空隙率とセメント層厚の間には、Fickの式を適用しセメント中の細孔の曲折率を求めた。セメントの空隙率はその練合液量の増加により増加し、薬物放出速度はこれに伴い増加した。この結果から、セメントの処方を変化させることにより薬物放出速度を制御することができることが示された。

6. 結 語

骨への薬物送達を生体親和性無機物を用いる試みとして、当研究室ではリン酸カルシウムセメントのDDSへの応用として抗癌剤、ポリペプチド化合物等への適用、薬物挿入方法の改善、動物実験、セメント強

△: 71%空隙率セメント, □: 65%, ○: 61%, ●: 57%,
+: 53%, ■: 52%, ▲: 54%, ×: 51%

図7 不均一薬物充填アスピリン含有リン酸カルシウムセメントからの薬物放出曲線

度の改善などの研究が進行中である。しかし、実用化のためには未だ多くの問題が残されている。本セメントの持つ機能が、薬物送達が困難な硬組織への薬物の確実な送達を可能とし、また、薬物送達の終了の後、さらに人工骨として機能する本システムはその積極的な機能性から、新規のDDSの応用分野の一つとして大きな可能性を持つものと思われる。

参 考 文 献

- 1) 杉山 肇ら：第13回日本バイオマテリアル学会予稿集，p.129，京都市，(1991)
- 2) Tatum, H. J., E. M. Coutinho, et al. : *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **105**, 1139(1969)
- 3) Buchholz, H. W., R. A. Elson and K. Heinert : *Clin. Orth. Related Res.*, **190**, 96(1984)
- 4) 嘉悦 勲編：ドラッグデリバリーシステム，p.17～25 (1986)
- 5) 高岡邦夫ら：第13回日本バイオマテリアル学会予稿集，p.31(1991)
- 6) 今正幸：バイオセラミックス，生体コロイドⅡ(鳴林 三郎編)，p.819(1990)
- 7) 田端 恒雄，小木曾誠：歯科ジャーナル，**18**, 337 (1983)；大塚 誠：粉体と工業，**20**, 53(1988)；大塚 誠，松田芳久：素材物性，**4**, 128(1991)
- 8) 山村恵子ら： *Drug Delivery System*, **6**, 103(1991)
- 9) Katoh, T., et al. : *Apatite*, **1**, 411(1992)
- 10) Brown, W. E. and L. C. Chou : U. S. Patent 4,612,053(1986)
- 11) Otsuka, M., et al. : *J. Pharm. Sci.*, *J. Pharm. Sci.*, **83**, 611～615(1994)
- 12) Otsuka, M., Y. Matsuda, et al. : *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 3500(1990)
- 13) Yu, D., J. Wong, Y. Matsuda, J. L. Fox, W. I. Higuchi and M. Otsuka : *J. Pharm. Sci.*, **81**, 529 (1992)
- 14) Otsuka, M. et al. : *J. Pharm. Sci.*, *J. Pharm. Sci.*, **83**, 255～258(1994)
- 15) Otsuka, M. et al. : *J. Pharm. Sci.*, *J. Pharm. Sci.*, **83**, 259～263(1994)