薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
107 (3) 233-237 (1987)

ポリビニルアルコール凍結-融解ゲルからの薬物放出

高村 彰,* 新井基晴, 石井文由

明治薬科大学

Drug Release from Freeze-Thaw Poly(vinyl alcohol) Gel

AKIRA TAKAMURA,* MOTOHARU ARAI and FUMIYOSHI ISHII

Meiji College of Pharmacy, 1-22-1 Yato-cho, Tanashi,
Tokyo, 188, Japan

(Received September 8, 1986)

Poly(vinyl alcohol) (PVA) gels, which may be used for the base of drug release, were prepared by a given cycle of freezing and thawing. Polymerization degree and concentration of PVA, a given cycle and temperature of freezing and thawing were discussed to obtain enough physical strength of the gel. The physical strength of the gel was evaluated in terms of penetration degree of penetrometer. Furthermore, the gel was cross-linked by glutaraldehyde for the control of the drug release.

Polymerization degree and concentration of PVA to obtain enough strength of the gel were over 1000 and 6%, respectively. The physical strength of the gel was increased with increasing the cycle times, then becoming horizontal after fourth time of cycle. The optimum temperature of freezing and thawing were -30 and 20°C , respectively. The drug release of indomethacin from the gel was in agreement with a matrix model. Zero order drug release from the gel was established by cross-linking with glutaraldehyde.

Keywords—cross-linked gel; drug release; freezing; hydrogel; indomethacin; poly(vinyl alcohol)

ポリビニルアルコール (PVA) は強靱なゲルを作ることが困難であるため、主に増粘剤及び皮膜形成剤として使用されている。PVA のゲル化の方法は数多く知られているが、¹⁻³⁾ いずれの方法においてもゲル強度の不足、添加物の残存などの問題がある。近年、南部は完全ケン化 PVA 水溶液を凍結し、真空乾燥させることにより PVA のゲルを作製することに成功した。⁴⁾

また、渡瀬らは PVA 水溶液を凍結状態で温度をサイクルさせることにより弾性率の高いゲルが調製できることを示した。⁵⁾ しかし、ゲルの基礎的な性質しか研究されておらず、医薬品への応用などはなされていない。

そこで、消炎鎮痛剤であるインドメタシンを含有した PVA ゲルを凍結、融解を繰り返すことにより調製し、凍結-融解の繰り返し回数に対するゲルの強度及び薬物放出について検討した。さらに、グルタルアルデヒド溶液を用いてゲルを架橋することにより、薬物の放出をコントロールすることを試みた。

実 験 の 部

実験材料 ポリビニルアルコールは株式会社クラレの完全ケン化 PVA (重合度 500, 1000, 1700 及び 2400; ケン化度 $98.5 \pm 0.5 \text{ mol}\%$)、インドメタシンはシグマ社、 $1/30 \text{ M}$ リン酸緩衝液 ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, KH_2PO_4 及び NaCl) は和光純薬工業、また水はイオン交換水を再蒸留して用いた。

ポリビニルアルコール凍結ゲルの調製 pH 6.7 のリン酸緩衝液に PVA 粉末を加え、沸騰水浴中で 30 分間加熱して溶解した。その後、マグネチックスターラーで攪拌しながら放冷して室温にした。PVA 水溶液中の気泡は、真空ポンプで減圧して取り除いた。PVA 水溶液に 150 メッシュを通過させたインドメタシン粉末を加え、均一に分散させ、プラスチックの密封容器に流し込み、冷凍庫で凍結させた後融解させることを繰り返して、PVA のゲルを調製した。

ゲル強度の測定 調製した種々のゲル強度の測定には、ペネトロメーター (日本化学機器株式会社) を用いた。すなわち、円錐形のプランジャー (重さ 51.93 g, 直径 4.45 cm) が 5 秒間にゲル表面からゲル内に入る深さ

を、0.1 mm 入った場合、針入度 1 として表した。

ゲルの架橋 PVA 溶液をプラスチックの密封容器 (37×37×12 mm) に流し込み、凍結-融解を繰り返すことによりゲルを調製した。容器の放出面 (37×37 mm) にあたる部分を取り去り、PVA ゲルの放出面を 20°C の恒温槽中に置いた 1—5% グルタルアルデヒド溶液に浸すことにより PVA ゲルの架橋を行った。一定時間後 PVA を取り出し、ゲルに付着したグルタルアルデヒドを蒸留水で短時間洗浄して取り去った。

薬物放出実験 放出液 (pH 7.4 リン酸緩衝液, 180 ml) の液面と、金属メッシュ上にのせたゲルが接するように置いた。放出液の液温は 37°C 一定で、5 cm のスターラーバーを用いて 200 rpm で攪拌した。なお、ゲルの放出面積は 13.69 cm² である。設定時間毎に 2 ml ずつ採取し、インドメタシン濃度を測定した。各採取毎にリン酸緩衝液を補充し、放出液の量を一定に保った。

放出実験を行う前に、安息香酸の圧縮錠剤を用いて、薬物放出に対する拡散層の影響が十分小さいことを確認した。⁹⁾

インドメタシンの定量 分光光度計 (日立 200-20 型) を用いて 318 nm の吸光度を測定し、あらかじめ作成しておいた検量線より濃度を計算した。

結 果 と 考 察

調製した PVA 凍結ゲルの強度は PVA の重合度に影響されると考えられる。Fig. 1 に調製したゲルの強度に対する PVA の重合度の影響を示した。重合度が 500, 1000, 1700 及び 2400 の PVA を用いて調製したゲルの針入度は、重合度が大きい PVA ほどゲルの強度が強くなり、針入度は小さな値を示した。また、凍結-融解の繰り返し回数が増加するに従って針入度は小さくなり、繰り返し回数が 3—4 回以上で針入度の値はほぼ一定となった。更に、重合度が 1000 以上の PVA においては、薬物放出に用いる基剤として十分な強度があることが分かった。

重合度 1700 の PVA を用いゲルを調製し、針入度に対する使用した PVA の濃度の影響を Fig. 2 に示した。PVA 濃度が 5% 以上においては、繰り返し回数の増加に伴って針入度が小さくなり、ゲルの強度が増加した。しかし、PVA 濃度が 4% 以下ではゲル化が起こらなかった。また、繰り返し回数が増加するほど PVA 濃度の影響は小さくなった。

重合度 1000 及び 2400 の PVA を用い同様に実験を行った結果、ゲル化に必要な PVA の最小濃度は、重合度 1000 では 8%, 2400 では 5% であった。

ゲルの強度に対する PVA の重合度、濃度及び凍結-融解の繰り返し回数のほかに、凍結及び融解の温度も重要な因子の 1 つである。PVA 凍結ゲルの針入度に対する凍結及び融解温度の効果を Fig. 3 に示した。

−30 及び −15°C で凍結したゲルにおいて、融解温度が低いほど針入度は大きくなった。これは、融解温度が低い場合ゲルが十分融解せず、PVA の分子どうしの水素結合が進行しにくいためであると考えられる。また、融

Fig. 1. Effect of Polymerization Degrees of PVA on Penetration

Polymerization degree: ○, 500; △, 1000; □, 1700; ●, 2400.

Fig. 2. Effect of PVA Concentrations on Penetration

PVA concentration: ○, 5%; △, 6%; □, 7%; ●, 8%; ▲, 9%; ■, 10%.

Fig. 3. Effect of Freezing and Thawing Temperatures on Penetration

Freezing and thawing temperatures: ○, -30 and -15°C; △, -30 and 0°C; □, -15 and 4°C; ●, -30 and 4°C; ▲, -15 and 20°C; ■, -30 and 20°C.

解温度が同じ場合、凍結温度の低い方が針入度は小さくなった。

したがって、凍結温度は低く、融解温度は高い方が、PVA のゲル化が進行し、ゲル強度の強いゲルが形成されることが分かった。

以上の結果から、ゲルの調製条件を決定した。すなわち、重合度 1700 の PVA を沸騰水浴中で 30 分間加熱し、pH 6.7 のリン酸緩衝液に溶解させた。次に、20°C の恒温室内に置いて、マグネチックスターラーで攪拌しながら放冷した。つづいて -30°C の冷凍庫中で 2 時間凍結させ、20°C の恒温室内で 2 時間融解させた。この操作を 4 回繰り返して PVA 凍結ゲルを調製した。以下の実験に用いた PVA 凍結ゲルは、すべてこの方法で調製した。

PVA 凍結ゲルからの放出速度に対するインドメタシンの濃度の影響を Fig. 4 に示した。インドメタシンの濃度の増加に伴って、PVA 凍結ゲルからの放出速度は増大した。また、実験に用いたインドメタシンの濃度の範囲においては、すべて均一溶解型マトリックスからの放出様式を示した。^{7,8)}

Fig. 5 にインドメタシンの放出速度に対する PVA 濃度の影響について示した。PVA の濃度の増加に従って、インドメタシンの放出速度は減少した。これは PVA 濃度が増加するほどゲル中の網目構造が密となるためだと考えられる。⁹⁾ また、PVA 濃度が 5-6% では放出初期においてバースト効果が観察された。更に、PVA 濃度が 5% のゲルは強度が十分でないため、放出開始 1 時間後においてゲルが放出液中に溶け出し、放出量が急増した。

一方、ゲル中の PVA 濃度すなわち水和度 (H) とゲル中の薬物の拡散係数 (D_s) との間には (1) 式のような相関がある。¹⁰⁾

$$\log \frac{D_s}{D_w} = \log \phi(r^2) \left[-Br^2 \left(\frac{1}{V_{fw}} \right) \left(\frac{1}{H} - 1 \right) \right] \quad (1)$$

ここで、 D_w は薬物の水中での拡散係数 (cm^2/s)、 D_s はゲル中での拡散係数 (cm^2/s)、 $\phi(r^2)$ はゲル中において溶質がポア間を移動する確率、 Br^2 は体積パラメーター、 V_{fw} は水の自由体積である。また、水和度 (H) は (2) 式より

Fig. 4. Indomethacin Release from Frozen PVA Gels Containing Various Amounts of Indomethacin

Concentration of indomethacin: ○, 0.01%; △, 0.03%; □, 0.05%; ●, 0.01%; ▲, 0.15%; ■, 0.30%.

Fig. 5. Indomethacin Release from Frozen PVA Gels Prepared with Various PVA Concentration

PVA concentration: ○, 5%; △, 6%; □, 7%; ●, 9%; ▲, 11%; ■, 13%.

求めることができる。

$$H = 1 - \frac{C}{100} \quad (2)$$

ここで、 C はゲル中の PVA 濃度 (%) である。

また、薬物のゲル中での拡散係数 (D_s) は (3) 式で求めることができる。¹¹⁾

$$Q = 2C_0 \sqrt{\frac{D_s t}{\pi}} \quad (3)$$

ここで、 Q は単位面積あたりの薬物放出量 (g/cm^2)、 C_0 はゲル中の薬物初濃度 (g/cm^3)、 t は放出時間 (s) である。

Fig. 5 の傾きより計算した拡散係数 (D_s) の対数値と PVA 凍結ゲルの水和度 (H) の逆数との相関を Fig. 6 に示した。PVA 凍結ゲルの水和度が増加するに従って、薬物の拡散係数は直線的に増加した。これは、PVA 凍結ゲル内を薬物が透過する機構が網目構造のポアを通過する拡散であることを示唆している。

インドメタシン 0.1% を含有する PVA 濃度 10% のゲルを調製し、その後表面をグルタルアルデヒド溶液で架橋した。架橋したマトリックスからの薬物放出速度は (4) 式で示される。¹²⁾

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{ADC_s}{\sqrt{\left(\frac{ADX_bK}{D_b}\right)^2 + 2ADC_s t}} \quad (4)$$

ここで、 A はマトリックス中の薬物濃度 (mg/cm^3)、 D は架橋層中の薬物の拡散係数 (cm^2/s)、 X_b は架橋層の厚さ (cm)、 K はマトリックスと架橋層との分配係数である。

十分にゲルを架橋すると、架橋層の厚さは増加し、架橋層における薬物の拡散係数は減少する。したがって $(ADX_bK/D_b)^2 \gg 2ADC_s t$ となり、放出速度は (5) 式で示される。

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{C_s D_b}{X_b K} \quad (5)$$

したがって、薬物の放出速度は時間に関係なく一定となり、零時放出機構となる。

一方、ゲルをほとんど架橋しない場合、 $2ADC_s t \gg (ADX_bK/D_b)^2$ となり、放出速度は (6) 式で示される。

Fig. 6. Relationship between Diffusion Coefficient and Degree of Hydration

Fig. 7. Effect of Glutaraldehyde Concentration and Cross-Linking Time on Indomethacin Release from Frozen PVA Gel

Concentration of glutaraldehyde and cross-linking time: ○, control; △, 5% and 1 min; □, 5% and 5 min; ●, 1% and 30 min; ▲, 3% and 30 min; ■, 5% and 30 min.

$$\frac{dQ}{dt} = \left(\frac{ADC_s}{2t} \right)^{1/2} \quad (6)$$

これは、放出速度は時間の平方根の逆数に比例することを表し、均一溶解型マトリックスからの放出様式となる。

種々の架橋条件で調製した架橋 PVA 凍結ゲルからの薬物放出を Fig. 7 に示した。グルタルアルデヒド濃度の増加及び架橋時間の増加に従って、マトリックス型の放出から零時放出へと近づき、5% グルタルアルデヒド溶液で 30 分間架橋すると、ほぼ零時放出を示した。

結 論

重合度 1000 以上の PVA を濃度 5% 以上用いれば、PVA 凍結ゲルを調製することができた。凍結温度は低く、融解温度は高い方が、強度の強い凍結ゲルが得られた。

凍結融解の繰り返し回数が増加するほどゲルの強度は増加し、4 回以上繰り返すことにより基剤として十分な強度のゲルが調製できた。

調製した PVA 凍結ゲルの表面を 5% グルタルアルデヒド溶液を用いて 30 分間架橋することにより、ゲルからの薬物放出は零時放出となった。

引 用 文 献

- 1) 本山卓彦, 岡村誠三, 高分子化学, **11**, 23 (1954).
- 2) N. A. Peppas, E. W. Merrill, *J. Appl. Polymer Sci.*, **20**, 1457 (1976).
- 3) H. Ochiai, *J. Polym. Sci., Polym. Phys. Ed.*, **18**, 2149 (1980).
- 4) 南部昌生, 日特公, 82-130543 (1982).
- 5) M. Watase, K. Nishinari, M. Nanbu, *Cryo Lett.*, **4**, 197 (1983).
- 6) W. I. Higuchi, S. Prakongpan, F. Young, *J. Pharm. Sci.*, **62**, 945 (1973).
- 7) T. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, **50**, 874 (1961).
- 8) L. G. J. de Leede, A. G. de Boer, E. Portzgen, J. Feijen, D. D. Breimer, *J. Controlled Release*, **4**, 17 (1986).
- 9) J. M. Wood, D. Attwood, H. Collet, *J. Pharm. Pharmacol.*, **34**, 1 (1981).
- 10) S. Sato, S. W. Kim, *Int. J. Pharm.*, **22**, 229 (1984).
- 11) W. I. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, **51**, 802 (1962).
- 12) J. R. Cardinal, "Medical Applications of Controlled Release," Vol. 1, CRC Press, 1984, p. 56.