

生分解性ディスク状粒子の調製法の確立とユニークな薬剤放出挙動

中川 篤*, 岡村 陽介*, **

* 東海大学マイクロ・ナノ研究開発センター [〒259-1292 神奈川県平塚市北金目 4-1-1]

** 東海大学大学院工学研究科

1. 緒言

Oil-in-water emulsion 法などの乳化法により調製される薬剤内包高分子微粒子の形状は通常熱力学的に安定な真球状である。そのため、薬剤の放出挙動は粒子サイズや表面性状との相関についての報告例が多く、粒子形状についてはほとんどない。本研究では、Shirasu Porous Glass (SPG) 膜乳化法を用いて作製したモデル薬剤内包真球粒子を、当研究室により開発された熱プレス法によりディスク状粒子へと加工し、水中およびゲル表面へのモデル薬剤放出挙動の違いについて報告する。

2. 実験方法

PLGA (500 mg) と 3,3'-diethyloxycarbocyanine iodide (DiOC₂(3), 50 mg) の CH₂Cl₂ 溶液 (10 mL) を、4 kPa の圧力で SPG 膜 (細孔径: 10.1 μm) に圧入し、PVA 水溶液 (10 mg/mL, 190 mL, 攪拌速度 1,000 rpm) に分散させた。その後、CH₂Cl₂ を留去し、遠心分離 (3,500 rpm, 4°C, 5 min) により PLGA 粒子分散液を精製した。次いで、アルギン酸ナトリウム水溶液 (20 mg/mL, 10 mL) に PLGA 粒子分散液 (3.5 × 10⁶ particles/mL, 0.5 mL) を添加し、CaCl₂ 水溶液 (20 mg/mL, 20 mL) を滴下してゲル化させた (r. t., 12 h)。その後、PLGA 粒子内包ゲルを、小型熱プレス機にて加熱圧縮 (10 MPa, 55°C, 60 s) した。次いで、EDTA-2Na (0.1 M, 25 mL) にてゲルを溶解させ、遠心分離 (3,500 rpm, 4°C, 5 min) により PLGA ディスク分散液を精製した。

真球状およびディスク状粒子分散液 (2 × 10⁵ particles, 1.0 mL, 0.05% Triton x-100) を 37°C で攪拌し、一定時間ごとに粒子分散液 (100 μL) を分取し、遠心分離 (2,000 rpm, r. t., 1 min) により回収した上澄みを蛍光スペクトル測定に供した。また、真球およびディスク状粒子分散液 (2 × 10⁴ particles, 3.0 μL) をアルギン酸ゲル上にのせ、37°C でインキュベートした。その後、EDTA-2Na (0.1 M, 2 mL) にてゲルを溶解させ、遠心分離 (3,500 rpm, 4°C, 10 min) により上澄みを回収し蛍光スペクトル測定に供した。

3. 実験結果

SPG 膜乳化法により平均粒子径が 37.6 ± 2.3 μm, 変動係数 (CV) が 6.2% の真球粒子を作製し得た (Fig. 1)。熱プレス前の真球粒子 (Fig. 1a, b) と

比較して、粒子径が約 1.9 倍増大したディスク状粒子が観察された (Fig. 1c, d)。PLGA 真球およびディスク状粒子の DiOC₂(3) 内包率はそれぞれ 0.23 ± 0.04, 0.20 ± 0.05% となった。水中およびアルギン酸ゲル表面へのディスク状粒子からの DiOC₂(3) の放出速度は真球粒子と比較して顕著に増加した (Fig. 2a, b)。

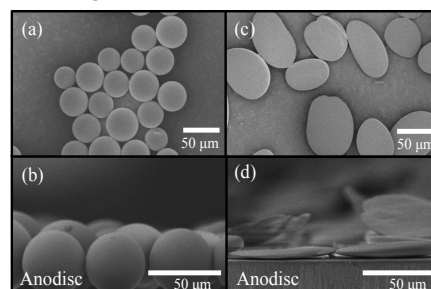


Fig. 1. FE-SEM images of (a), (b) PLGA particles and (c), (d) disks. Images (b) and (d) were taken at 90° rotation.

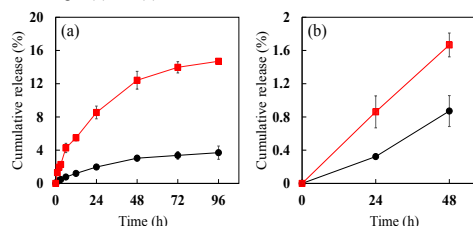


Fig. 2. (a) Cumulative release of DiOC₂(3) from PLGA particles (●) and disks (■) (a) in water with 0.05% Triton x-100 at 37°C (N=5), (b) into the Ca-Alg gel at 37°C (N=5).

4. 考察

熱プレス過程での DiOC₂(3) の内包率低下はほとんど見られず、SPG 膜乳化法と熱プレス法によりモデル薬剤内包ディスク状粒子を調製し得た。ディスク状粒子の薬剤放出速度の増加は、表面積の増加、熱プレスによる粒子中心部の DiOC₂(3) の辺縁部への移動、ゲル界面に対して点接触から面接触になったことに起因すると考えられる。

5. 結言

薬剤内包粒子の形状を変形させることにより薬剤放出挙動を制御できることを実証した。

謝 辞

本研究の一部は、日本学術振興会科学研究費「若手研究 B」(15K21384)、文部科学省私立大学戦略的基盤形成支援事業「高分子超薄膜から創成する次世代医用技術」の助成より行われた。記して謝意を表する。