

M313

膜乳化法を用いた中空型生分解性マイクロカプセルの合成

(東大工)○(学)陳為*・(正)赤松憲樹・(正)菅原孝・(正)菊地隆司・(工学院大工)(正)中尾真一

1. 緒言

DDS(Drug Delivery System)は薬物の体内動態の精密制御を通じて治療の最適化を実現することを目的とした新しい薬物投与形態である。DDS 開発の重要な手段として、微粒子キャリアーを利用した薬物の放出制御技術が広く用いられている。様々な微粒子キャリアーの中、中空型マイクロカプセルは薬物の放出速度が被膜の構造で決まるため、より簡単に放出制御を実現できる。生分解性ポリマーは生体適合性を有しており、酵素により分解されるなどのメリットがあるため、近年生分解性ポリマーであるキトサンとアルギン酸をカプセルの素材とした中空型カプセルの合成に関する研究^[1]が盛んになされている。しかし、合成されたカプセルは殆どミリサイズである。一方、ミクロン以下の中空型カプセルは血管造影剤など医薬分野での応用が期待されている。

本研究では、粒径制御が可能な膜乳化法^[2]を用いて、キトサンとアルギン酸を素材としたミクロン以下の中空型マイクロカプセルの合成を行った。

2. 実験

合成は SPG(shirasu Porous Glass)膜乳化法を用いて、Figure 1 に示すように三つの段階に分けて行った。

- ① アルギン酸カルシウム(Ca-Alginate)粒子の調製
- ② キトサンとアルギン酸の静電引力を利用する Alginate-Chitosan コア・シェル型マイクロカプセルの合成
- ③ 架橋によりシェル部分であるキトサンを硬化し、Ca²⁺捕捉剤によりコア部分である Ca-Alginate を液化し、中空型マイクロカプセルを合成

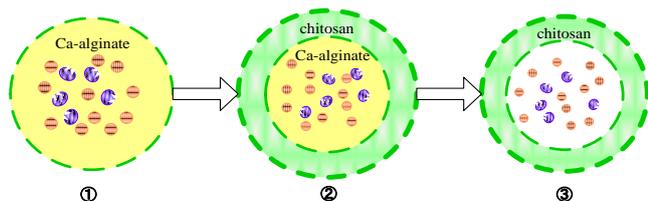


Figure 1. 中空型マイクロカプセル合成のスキーム

3. 結果と考察

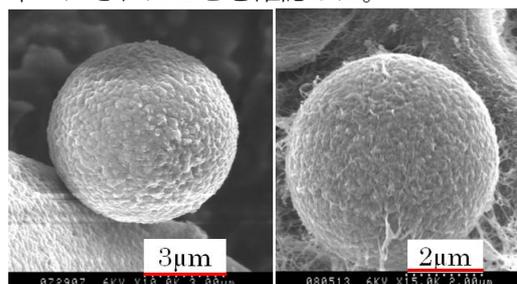
3.1. アルギン酸カルシウム粒子

Alginate 溶液と CaCl₂ 溶液を混合するとアルギン酸のグルロン酸ブロック部分にカルシウムイオンが侵入し、カルボキシル基同士がカルシウムイオンによって強く架橋される。この性質を利用し、Alginate エマルジョンと CaCl₂ エマルジョンを混合し、Ca-Alginate ゲル粒子を合成した[Figure 2(1)]。

3.2. アルギン酸 - キトサンコア・シェル型カプセル

キトサンは酸性条件下でアミノ基がプロトン化され、水溶性のカチオン性ポリマーとなる。そのエマルジョンとアルギン酸粒子のエマルジョンと接触

すると、アルギン酸のカルボキシル基とプロトン化されたキトサンのアミノ基の静電気引力により、アルギン酸の粒子にキトサンがコーティングされる。合成された Alginate-Chitosan コア・シェル型マイクロカプセルの SEM 写真を Figure 2(2) に示す。また、元素分析により、N 元素が検出され、キトサンがコーティングされたことを確認した。



(1)Ca-Alginate 粒子 (2)Alginate-Chitosan コア・シェル型カプセル

Figure 2. 各調製段階のカプセルの SEM 画像

3.3. シェル部分の硬化とコア部分の液化

トリポリリン酸ナトリウム (STPP) が Ca²⁺ 捕捉剤であり、キトサンの架橋剤でもあるため、本研究では STPP を使い、シェル部分のキトサンを硬化させ、同時にコア部分である Ca-Alginate を液化させた。合成された中空型カプセルの TEM 写真を Figure 3 に示す。また、XPS 測定の結果、カプセルの表面に N と P が検出され、シェル部分のキトサンが STPP により架橋されたことが確認された。

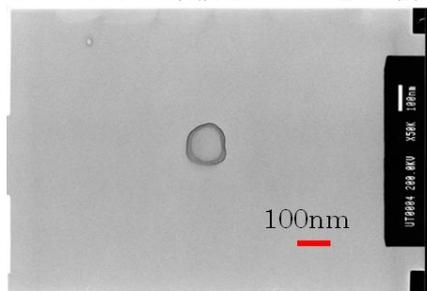


Figure 3. コア部分を液化した後の TEM 画像

4. 結言

膜乳化法を用いて、ミクロン以下の中空型キトサンマイクロカプセルを合成することに成功した。

5. 謝辞

TEM 測定を行っていただきました東京大学工学系研究科総合研究機構の綱川英男氏、XPS 測定を行っていただきました理化学研究所の中尾愛子博士に感謝致します。

6. 引用文献

- [1] Ehab Taqieddin, *et al.*, *Biomater.*, **25** 1937-1945(2004)
- [2] Kukizaki, *et al.*, *Key Eng. Mater.*, **61/62**, 513-516(1991).

Tel&Fax : 03-5841-7346

E-mail : weichen@chemsys.t.u-tokyo.ac.jp