

## ドラッグ・デリバリー用膜材料の研究

Studies on Membrane Materials for Drug-delivery System

妹 尾 学\*・黒 柳 能 光\*\*・日 野 義 博\*\*\*

Manabu SENŌ, Yoshimitu KUROYANAGI and Yoshihiro HINO

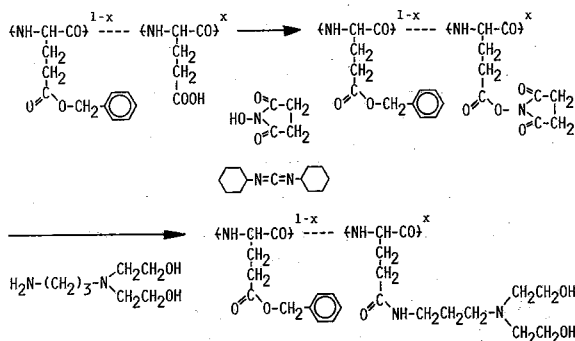
## 1. 緒 言

がんの化学療法として、制がん剤の血管内投与が一般的な方法である。制がん剤は細胞毒を作用機序とするため、副作用が常に重大な問題となる。医薬の血管内直接投与は急激な血中医薬濃度の上昇を伴うため、副作用を必ずひき起こす。しかも投与された医薬は代謝作用を受けるため、血中医薬濃度は速やかに低下するため、患部の組織医薬濃度を有効レベルに長期間維持することは非常に難しい。理想的な化学療法とは、血中医薬濃度を常に低く制御し、患部組織内へ必要量の医薬を送り込むことである。そこで、従来の血管内医薬投与方法による副作用を低減し、より効果的な化学療法を行うため、徐放性制がん剤の開発が極めて重要な課題となる。徐放性制がん剤は、患部組織周辺に埋入することにより、目的部位の組織内医薬濃度を長期間有効レベルに維持することが可能である。発がん部位によっては、悪性腫瘍組織を完全に切除することが困難な場合があり、この場合外科的処置後、徐放性制がん剤を残留させ、悪性腫瘍組織を壊滅させることができる。また、術後の再発を完全に抑制するためにも、外科的処置後の徐放性制がん剤の使用は、より効果的ながんの治療法となると考えられる。徐放性を付与する剤形の一つとして医薬を高分子膜で包接したカプセル型徐放剤が考えられる。この場合、高分子膜は適切な医薬透過性を持ち、しかも医薬が放出された後に、生体内で分解吸収されることが望ましい。このような特性をもつ膜材料として、ポリアミノ酸は有望な高分子材料の一つと考えられる。<sup>1-3)</sup>

## 2. 実 験

## 2-1 医薬透過性ポリアミノ酸膜の調製

疎水性残基と親水性残基から成るコポリアミノ酸の合成は、Scheme A に従って行った。ポリ(γ-ベンジル-L

Preparation of copoly(γ-benzyl-L-glutamyl-N<sup>5</sup>-dihydroxyethyl-aminopropyl-L-glutamine)

Scheme A

-グルタメート)を部分的に脱ベンジル化し、次にカルボキシル基をサクシニイミドエステルにして3-アミノプロピルジエタノールアミンと反応させ、コポリ(γ-ベンジル-L-グルタミル-N<sup>5</sup>-ジヒドロキシエチルアミノプロピル-L-グルタミン)を得た。このようにして合成したコポリアミノ酸のジメチルホルムアミド溶液から溶媒キャスト法により厚さ20~50 μmの膜を調製した。<sup>4)</sup>

## 2-2 コポリアミノ酸膜の医薬透過性

化学組成比の異なるコポリアミノ酸膜の医薬透過係数  $P(\text{cm}^2 \cdot \text{hr}^{-1})$  を4種類の医薬を用いて調べた。 $P$  は式(1)より求めた。

$$P = \frac{2.303 \cdot \lambda \cdot V_2}{[1 + (V_2/V_1)] A \cdot t} \log \frac{C_0}{C_0 - [1 + (V_2/V_1)] \cdot C_t} \quad (1)$$

$\lambda$  は膜厚、 $V_2$  と  $V_1$  はそれぞれサンプリング溶液と医薬溶液の体積、 $A$  は膜面積、 $t$  は医薬透過時間、 $C_0$  と  $C_t$  はそれぞれ医薬溶液の初期濃度とサンプリング溶液の濃度を表す(Scheme B)。

## 2-3 カプセル型徐放剤の作成

化学修飾コラーゲン1gとペプレオマイシン硫酸塩1gを100 mlの蒸留水にpH7で溶解し、この溶液から凍

\* 東京大学生産技術研究所 第4部

\*\* 北里大学医学部

\*\*\* 東芝株式会社

## 研 究 速 報

結真空乾燥によりシート状スポンジを作成し、所定の大きさに切り、600 kg/cm<sup>2</sup> で加圧処理してディスク状とした。この両面に膜厚 20~50 μm のコポリアミノ酸膜を付着させ、カプセル型徐放剤を作成した。

## 2-4 生体内医薬放出挙動

ペブレオマイシン硫酸塩 10 mg を含むカプセル型徐放剤を、ラット大腿部皮下組織に埋入し、一定期間後、徐放剤に接した筋肉組織 1 g を切り取り、バイオアッセイにより、組織内医薬濃度を測定した。

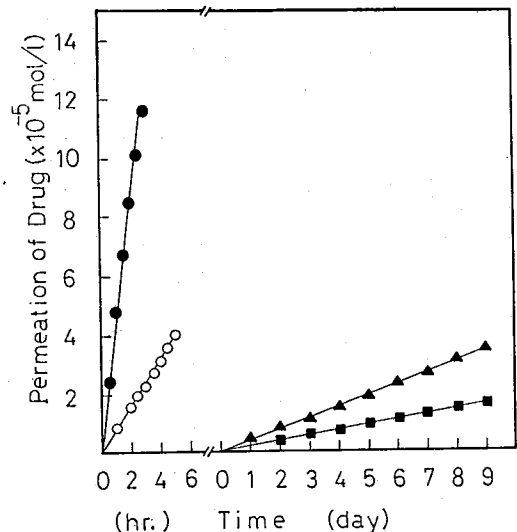
## 3. 結果と考察

## 3-1 ポリアミノ酸膜の医薬透過性

親水性残基を 30% 含むコポリ (γ-ベンジル-L-グルタミル-N<sup>5</sup>-ジヒドロキシエチルアミノプロピル-L-グルタミン) 膜の医薬透過挙動を、図 1 に示した。分子量の小さい 5-フルオロウラシルの場合には、数時間で透過が観測されたが、分子量の大きいペブレオマイシン硫酸塩では、透過速度は著しく低い傾向を示した。プレドニゾン 21-サクシニルナトリウム塩とアドリアマイシンは、分子量において大きな差はないにもかかわらず、透過速度は著しく異なることから、医薬透過速度は、分子量のみならず化学構造にも大きく依存すると考えられる。親水性残基含量の異なるコポリアミノ酸膜の医薬透過速度を、表 1 に示した。親水性残基含量 60% のコポリ

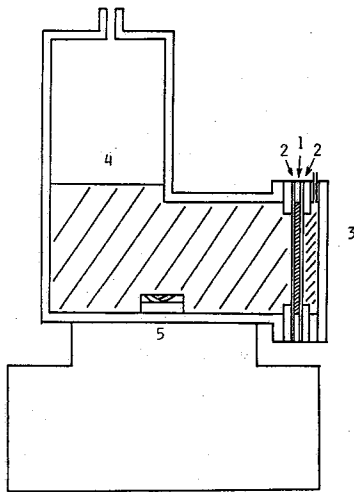
アミノ酸膜の医薬透過係数  $P$  は  $10^{-4} \sim 10^{-5}$  のオーダーを示し、カプセル型徐放剤の外層膜として  $P$  が大き過ぎるように思われる。一方、親水性残基含量 20% のコポリアミノ酸膜は、分子骨格あるいは分子量の大きい医薬の徐放化には適していない。

カプセル型徐放剤の生理食塩水中における医薬放出挙動を、図 2 に示した。医薬放出量は、所定期間後生理食塩水中の医薬濃度を UV 測定することにより求めた。医薬放出速度は徐放剤の外層膜の医薬透過速度により決定され、長期間にわたり一定速度で医薬が放出された。



Drug permeation of membrane made of Copoly-(γ-benzyl-L-glutamyl-N<sup>5</sup>-dihydroxyethylaminopropyl-L-glutamine), Copoly-Hyd-30; membrane thickness=20 μm, membrane area=3.14 cm<sup>2</sup>, concentration in drug solution cell=  $1 \times 10^{-2}$  mol/l.  
(●) 5-Fluorouracil, (○) Predonisolone 21-succinate Na  
(▲) Adriamycin, (■) Pepleomycin sulfate

図 1



Cross-sectional view of drug-permeation system

1. membrane (3.14 cm<sup>2</sup>)
2. steel mesh
3. drug solution cell (1.5 cm<sup>3</sup>)
4. sampling solution cell (70 cm<sup>3</sup>)
5. magnetic stirrer

Scheme B

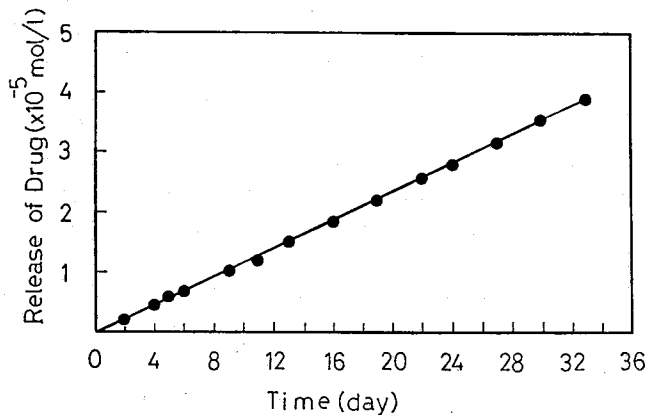
表 1  
Drug-permeability of copoly(α-amino acid) membrane

Sample	Molecular weight	$P_2$ (cm <sup>2</sup> ·hr <sup>-1</sup> )		
		Copoly-Hyd-20	Copoly-Hyd-30	Copoly-Hyd-60
5-Fu *	130	$1.05 \times 10^{-6}$	$2.03 \times 10^{-4}$	$9.62 \times 10^{-4}$
Predn.No **	483	$1.86 \times 10^{-7}$	$3.39 \times 10^{-5}$	$4.85 \times 10^{-4}$
Adriamycin	580	—	$7.23 \times 10^{-7}$	$3.01 \times 10^{-5}$
Pepleomycin	1500	—	$3.30 \times 10^{-7}$	$1.12 \times 10^{-5}$

Copoly-Hyd-n; Copoly(γ-benzyl-L-glutamyl-N<sup>5</sup>-dihydroxyethylaminopropyl-L-glutamine) membrane, n means percent of hydrophilic residues.

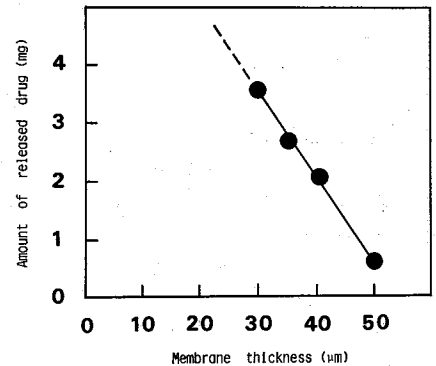
\* 5-Fluorouracil, \*\* Predonisolone 21-succinate sodium

## 研究速報



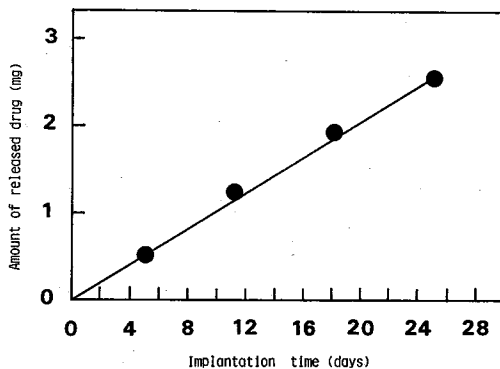
Controlled release of pepleomycin sulfate from laminate type device (Type B) made of succinyl collagen-drug composite and copoly-( $\gamma$ -benzyl-L-glutamyl-N<sup>5</sup>-dihydroxyethylaminopropyl-L-glutamine), Copoly-Hyd-30 membranes of 20  $\mu$ m of thickness in 100 ml of 0.9% NaCl solution at 37°C; drug content in this device = 10 mg

図 2



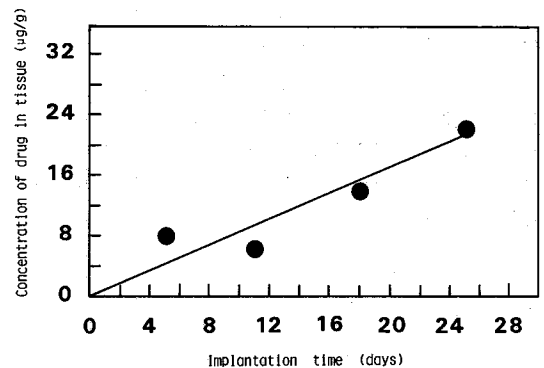
Amount of released pepleomycin from capsulate device with various membrane thickness for 25 days in vivo; drug content = 10 mg.

図 3



Amount of released pepleomycin from capsulate device with membrane thickness of 35  $\mu$ m as a function of implantation time; drug content = 10 mg.

図 4



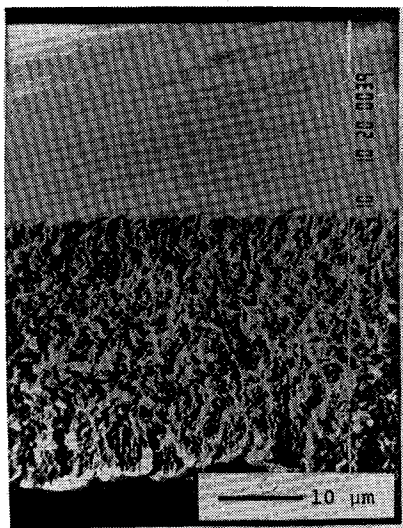
Concentration of released pepleomycin in tissue as a function of implantation time; drug content in capsulate device = 10 mg

図 5

カプセル型徐放剤の生体内での医薬放出挙動は、外層膜の酵素分解の進行により大きく影響を受けることが予想される。そこで、約1ヶ月間医薬の徐放を可能とするための最適膜厚を決める必要がある。各種膜厚のカプセル型徐放剤を作成し、ラット大腿部皮下組織に埋入して生体内医薬放出挙動を調べた。医薬放出量は、所定期間埋入されていた徐放剤の中に残っている医薬量を求め、この測定値から換算し求めた。生体内医薬放出量と徐放剤の外層膜の膜厚との関係を図3に示した。膜厚20  $\mu$ mのカプセル型徐放剤の場合、埋入25日後には外層膜は酵素分解の影響を著しく受け医薬徐放化制御を失った。一方、膜厚50  $\mu$ mの場合は、医薬放出量は低い値を示した。図3から明らかなように、膜厚は30~40  $\mu$ mが適切と考

えられる。

次に、膜厚35  $\mu$ mのカプセル型徐放剤を使用して、生体内医薬放出量および組織内医薬濃度を調べた。図4には、医薬放出量の経時変化を示した。徐放剤埋入後25日までは一定速度で医薬が放出された。25日後のカプセル内医薬残存量は初期値の70%であり、さらに長期間の医薬の徐放が可能である。図5には、所定埋入期間ごとの組織内医薬濃度を示した。徐放剤に接していた筋肉組織を切り取り、バイオアッセイにより医薬濃度を測定した。この際、組織片の採取を各ラットについて一様に行うことは困難であり、測定値に多少のバラツキが生じるが、5~22  $\mu$ g/gの組織内医薬濃度が測定された。この値は悪性腫瘍に対する有効医薬濃度と判断できる。一方、各埋



Scanning electron microphotograph of the cross-section of Copoly-Hyd-30 membrane of laminate type device (Type B) after 25 days *in vivo*; at about 30° angle to the membrane surface.

図 6

入期間後に調べた血中医薬濃度は、 $0.03\mu\text{g}/\text{ml}$  以下であり、血液中への医薬の流入は極めて微量であった。

図 6 には、25 日間埋入したカプセル型徐放剤の外層膜断面の走査電顕写真を示した。膜表面に対し 30 度の傾斜をとり観察した。断面写真から、いくらか酵素分解が進行している様子が観察された。膜表面は平滑な状態であり、タンパク質の吸着によるものと考えられる。図 7 には、ラット大腿部皮下組織に 25 日間埋入したカプセル型徐放剤の写真を示した。一般に生体から強い異物認識反応を受ける材料は、結合組織により包接される（カプセル化反応）が、コポリ- $\alpha$ -アミノ酸を外層膜とした徐放剤周縁には、そのような反応は観察されなかった。

#### 4. 結 論

疎水性残基と親水性残基から成るコポリ ( $\gamma$ -ベンジル-L-グルタミル- $N^5$ -ジヒドロキシエチルアミノプロピ

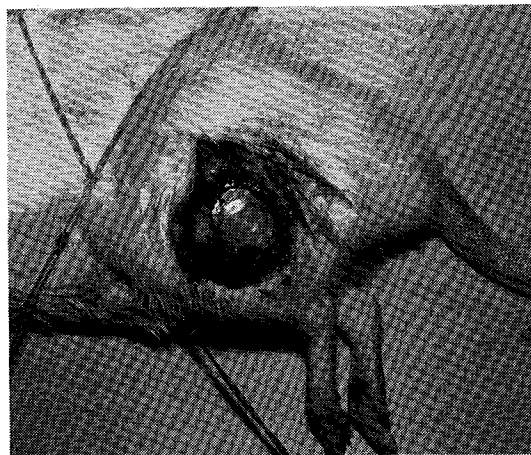


図 7

ル-L-グルタミン)膜の医薬透過性は、親水性残基含量に依存した。長いヒドロキシアルキル側鎖は医薬の透過に有効に作用すると考えられる。カプセル型徐放剤の生理食塩中での医薬放出挙動は、外層膜の医薬透過速度により制御された。しかし生体内での医薬徐放化制御は、外層膜の酵素分解が進行するため、外層膜の医薬透過速度と膜厚の両者に依存した。親水性残基 30% のコポリマーから成る厚さ  $35\mu\text{m}$  の外層膜で包接されたカプセル型徐放剤が、ペブレンマイシン硫酸塩の生体内徐放化に最適であることが明らかとなった。

(1985 年 5 月 20 日受理)

#### 参 考 文 献

1. M. Senō and Y. Kuroyanagi, Europe-Japan Congress on Membranes and Membrane Processes, 32, (1984), Stresa, Italy.
2. Y. Kuroyanagi, Y. Hino, and M. Senō, Polymer Preprints Japan, 33, 8, 2075 (1984).
3. 黒柳能光, 窪田哲昭, 宮田暉夫, 妹尾学, 第 14 回医用高分子シンポジウム (1985).
4. Y. Kuroyanagi, M. Senō, and T. Kawai, J. Membrane Sci., 17, 309-322 (1984).