(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2004-231604
(P2004-231604A)
(43)公開日　平成16年8月19日(2004.8.19)

(51)Int.Cl.[7]	F I	テーマコード（参考）
A61K 47/36	A61K 47/36	4C076
A61K 9/70	A61K 9/70	4C084
A61K 31/704	A61K 31/704	4C086
A61K 45/00	A61K 45/00	
A61P 35/00	A61P 35/00	

審査請求 未請求　請求項の数 17　ＯＬ　（全 16 頁）

(21)出願番号　特願2003-24803(P2003-24803)
(22)出願日　平成15年1月31日(2003.1.31)

(71)出願人　802000020
財団法人浜松科学技術研究振興会
静岡県浜松市城北３－５－１　静岡大学浜松キャンパス内
(74)代理人　100065226
弁理士　朝日奈　宗太
(72)発明者　斎藤　貴江子
静岡市谷田５２－１　静岡県立大学内
(72)発明者　藤枝　琢也
静岡市谷田５２－１　静岡県立大学内
(72)発明者　吉岡　寿
静岡市谷田５２－１　静岡県立大学内
(72)発明者　酒井　康雄
静岡県島田市道悦４丁目３１番地７

最終頁に続く

(54)【発明の名称】担体シートおよび徐放性製剤ならびにそれらの製法

(57)【要約】
【課題】天然素材から得られたキトサンから製造された表裏のいずれにもスキン層を有さない担体シート、前記担体シートに医薬化合物が含浸または担持された徐放性製剤およびそれらの製法を開発する。
【解決手段】高い脱アセチル化度のキトサンからなる担体シートであり、該シートが多孔質スポンジ状で、表裏のいずれにもスキン層を有さない担体シート、該担体シートに医薬化合物が含浸または担持されている除放性製剤およびそれらを製造する方法であって、キトサン酸性水溶液を中和してゲル化させたものを水中に分散させ、懸濁液としたのち０～－５℃に冷却し、ついで該懸濁液の温度が実質的に均一となるようにゆっくりと温度を下げて－２０～－３０℃の温度に冷却し、該温度範囲に維持して凍結・凝集させ、ついで真空凍結乾燥させるまたは昇温してゼリー状シートとし、乾燥させる方法。
【選択図】　なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
高い脱アセチル化度のキトサンからなる担体シートであり、該シートが多孔質スポンジ状で、表裏のいずれにもスキン層を有さないことを特徴とする担体シート。
【請求項２】
前記キトサンの重量平均分子量が３０万～１３０万である請求項１記載の担体シート。
【請求項３】
前記キトサンの脱アセチル化度が５０～１００％である請求項１記載の担体シート。
【請求項４】
厚さ１．０ｍｍの担体シートの空気透過率が1×10^{3}～1×10^{4}ｃｍ^{3}／ｃｍ^{2}／分であって、水透過率が０．５～５０ｃｍ^{3}／ｃｍ^{2}／時間である請求項１記載の担体シート。
【請求項５】
厚さが０．１～１０ｍｍである請求項１記載の担体シート。
【請求項６】
嵩比重が０．００１～０．１である請求項１記載の担体シート。
【請求項７】
請求項１、２、３、４、５または６記載の担体シートに医薬化合物が吸着または担持されていることを特徴とする徐放性製剤。
【請求項８】
医薬化合物が抗ガン剤である請求項７記載の徐放性製剤。
【請求項９】
医薬化合物がアドリアマイシンを含有する抗ガン剤である請求項７記載の徐放性製剤。
【請求項１０】
高い脱アセチル化度のキトサンを０．１～１０重量％の濃度になるように酸性水溶液に溶解したのち、アルカリ性水溶液で中和してゲル化させ、得られたゲル化物を水中に分散させ水性懸濁液としたのち０～－５℃に冷却し、ついで該懸濁液の温度が実質的に均一となるようにゆっくりと温度を下げて－２０～－３０℃の温度に冷却し、さらに冷却している懸濁液全体をその温度範囲に維持して凍結・凝集させるという３段階の冷却を行なうことによって、凍結した水分と凝集したキトサンとが一体に混在している固体状物を得、得られた固体状物を真空凍結乾燥するまたは常温まで昇温し、水分が内蔵されているゼリー状シートとし、ついで、該ゼリー状シートを乾燥させることを特徴とする請求項１記載の担体シートの製法。
【請求項１１】
前記３段階の冷却において、０～－５℃の温度から冷却する際の冷却速度が、－０．１～－２０℃／時間の冷却速度である請求項１０記載の製法。
【請求項１２】
前記３段階の冷却において、－２０～－３０℃の温度に冷却した懸濁液を、その温度範囲に１０～３０時間維持する請求項１０記載の製法。
【請求項１３】
前記ゼリー状シートの乾燥が、常温～６０℃の温度、減圧または常圧下での乾燥である請求項１０記載の製法。
【請求項１４】
高い脱アセチル化率のキトサンを酸性水溶液に０．１～１０重量％の濃度になるように酸性水溶液に溶解したのち、アルカリ性水溶液で中和してゲル化させ、得られたゲル化物を水中に分散させ、水性懸濁液とし、該懸濁液に医薬化合物を加えて混合したのち０～－５℃に冷却し、ついで懸濁液の温度が実質的に均一となるようにゆっくりと温度を下げて－２０～－３０℃の温度に冷却し、さらに冷却している懸濁液全体をその温度範囲に維持して凍結・凝集させるという３段階の冷却を行なうことによって、凍結した水分と凝集したキトサンと医薬化合物とが一体に混在している固体状物を得、得られた固体状物を真空凍

結乾燥するまたは常温まで昇温し、水分が内蔵されているゼリー状シートとし、ついで、該ゼリー状シートを乾燥させることを特徴とする徐放性製剤の製法。
【請求項１５】
前記３段階の冷却において、０～－５℃から冷却する際の冷却速度が－０．１～－２０℃／時間である請求項１４記載の製法。
【請求項１６】
前記３段階の冷却において、－２０～－３０℃の温度に冷却した懸濁液をその温度範囲に１０～３０時間維持する請求項１４記載の製法。
【請求項１７】
前記ゼリー状シートの乾燥が、常温～６０℃の温度、減圧または常圧下での乾燥である請求項１４記載の製法。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【発明の属する技術分野】
本発明は、天然素材から得られたキトサンから製造された表裏のいずれにもスキン層を有さない担体シートおよびその製法、ならびに、前記担体シートに医薬化合物が吸着または担持された徐放性製剤およびその製法に関する。
【０００２】
【従来の技術】
キトサンは、たとえばカニ、エビなどの甲殻類に多く含まれるキチンを脱アセチル化することによって得られる可溶性の天然素材物質であり、健康補助食品として評価が高いだけでなく、皮膚再生能や免疫賦活作用などの薬理的効果、抗菌性や抗アトピー性を示すことが報告されており、各種医療材料としても有効なバイオマスである。
【０００３】
また、キトサンは生分解性と生体適合性をもち、機能性に富んでいる。すなわち、生体内では、活性化された貪食細胞がキトサンを徐々に貪食し、また、貪食細胞により分泌されたリゾチームによって加水分解されるので、キトサンからなる担体シートに医薬化合物を含有させれば、医薬化合物を徐放する徐放性製剤となることが知られている。
【０００４】
たとえば、特許文献１には、低分子量キトサン（平均分子量が１万～２３万）を２～２０重量％（以下、％という）溶解させた酸性水溶液を塩基性溶液中に落下せしめて粒状多孔質キトサンを凝固析出させることにより得られた多孔性粒状体を担体とし、これに、制ガン剤、ホルモン剤、抗癲癇剤、鎮うん剤、抗精神剤、強心剤、不整脈治療剤、血管収縮剤、血管拡張剤、サルファ剤などの薬理活性物質を含有させた徐放性製剤が開示されており、その実施例１では、平均分子量４．６万、脱アセチル化度８０％のキトサンを使用し、粒径４２～８０メッシュ、孔径０．４μｍ、比表面積３０．９m^2／ｇの多孔性粒状体が製造され、該多孔性粒状体５５５ｍｇを５０ｍｌの脱イオン水に懸濁し、制ガン剤であるアドリアマイシン（以下、ＡＤＭ塩酸塩という）１０ｍｇを添加して含有させた製剤が製造され、該製剤を小カラムに充填し、生理的食塩水に２０μｇ／ｍｌの卵白リゾチームを含ませた溶離水を流し、ＡＤＭ塩酸塩の徐放溶出を４５８μｍの吸光度で経時的に定量している。
【０００５】
また、特許文献１の実施例２では、平均分子量４．６万、脱アセチル化度８０％のキトサンを使用し、粒径２０～４０メッシュ、孔径０．３μｍ、比表面積４９．７m^2／ｇの多孔性粒状体が製造され、該多孔性粒状体４０ｇ（湿潤状態）を１５０ｍｌのエチルアルコールに懸濁し、男性ホルモンであるテストステロン２０ｍｇ／ｍｌエチルアルコール５ｍｌを添加して含有させた製剤が製造され、該製剤を小カラムに充填し、生理的食塩水に２０μｇ／ｍｌの卵白リゾチームを含ませた溶離水を流し、テストステロンの徐放溶出を２３８μｍの吸光度で経時的に定量している。
【０００６】

そして、前記実験で薬剤を含有させた粒状体をカラムに充填し、卵白リゾチームで溶出させると薬剤が検出されたことから、この粒状体の徐放性製剤としての有効性が示唆されている。

【０００７】

また、前記徐放性製剤とは別に、キトサンおよび蛋白質からなるスポンジ状ゲルや、キトサンからなるスキン層を有するスポンジ状の非対称性膜、さらに、キトサンなどからなる（不）織布支持材にキトサンまたはその分解物を塗布ないし含浸させた膜などが知られている。

【０００８】

たとえば、特許文献２には、蛋白質、キトサンおよび水を酸性下に混合し、ついで中和することにより均一に混合し、さらに凍結処理することによってスポンジ状ゲルを製造することが記載されており、蛋白質の濃度が１％未満の場合、ゲル化が不充分となり、蛋白質を使用しない場合、ゲル化せず、キトサンのゲルを得ることができないことが示されている。すなわち、実質的に蛋白質などの他の成分が実質的に混合されていないキトサンからなるスポンジ状の担体シートを製造することは知られておらず、したがって、実質的にキトサンのみからなる担体シートも知られていなかったことが記載されている。

【０００９】

さらに、非特許文献１には、重量平均分子量７万以下、脱アセチル化度８７％のキトサンを０．５％酢酸水溶液に溶解させた溶液を、ＮａＯＨ（２％）－Na_2CO_3（０．０５％）水溶液にキャステイングし、浸漬－沈殿相転換によりスキン層を有するスポンジ状の非対称性膜を製造することが記載されており（図１には、アルカリ媒体中にキトサン溶液を入れた容器を浸漬した図が示されており、この場合には、スキン層は片面にだけ形成される）、該非対称性膜が、水蒸気伝達性、ガス透過性、リン酸塩バッファー溶液吸着性などを有すること、人体の傷などの保護材料に用いて効果があることについて記載されている。

【００１０】

また、特許文献３には、支持体上に分離活性を有する膜が積層された液体分離膜であって、支持体にキトサンまたはその分解物を抗菌性成分として塗布ないし含浸させた抗菌性液体分離膜が記載されており、前記支持体が織布または不織布であり、キトサンまたはその分解物から構成されていてもよいことが記載されている。

【００１１】

【特許文献１】

特開昭６１－１９７５２９号公報（２～４頁、図１～３）

【特許文献２】

特開平５－２５５５９６号公報（２～３頁）

【特許文献３】

特開平５－１６８８７８号公報（２～４頁）

【非特許文献１】

バイオマテリアルス（Ｂｉｏｍａｔｅｒｉａｌｓ） ２２（２００１） １６５－１７３

【００１２】

【発明が解決しようとする課題】

しかし、特開昭６１－１９７５２９号公報に記載の徐放性製剤は粒状であり、生体内の局所に滞留あるいは埋設するには限界があり、生体内の病巣部において薬効を発現することが困難である。

【００１３】

また、特開平５－２５５５９６号公報に記載のキトサンを使用したスポンジ状ゲルの場合、蛋白質などの他の成分が実質的に混合されていないキトサンからなるスポンジ状の担体シートを製造することができない。

【００１４】

さらに、バイオマテリアルス（Ｂｉｏｍａｔｅｒｉａｌｓ） ２２（２００１） １６５

－１７３に記載のスポンジ状の膜の場合、スキン層を有するスポンジ状の非対称性膜であり、スキン層有するため、高い通気性および液体の透過性は有さず、また、生分解性もスポンジ状のみの膜よりも劣ると考えられる。

【００１５】

そして、特開平５－１６８８７８号公報には、キトサンまたはその分解物から構成された織布または不織布からなる支持体上にキトサンまたはその分解物を抗菌性成分として塗布ないし含浸させた抗菌性液体分離膜が記載されているが、支持体なしに膜を製造することができない。

【００１６】

【課題を解決するための手段】

本発明は、前記従来の技術の問題を解決するためになされたものであり、

高い脱アセチル化度のキトサンからなる担体シートであり、該シートが多孔質スポンジ状で、表裏のいずれにもスキン層を有さないことを特徴とする担体シート（請求項１）、

前記キトサンの重量平均分子量が３０万～１３０万である請求項１記載の担体シート（請求項２）、

前記キトサンの脱アセチル化度が５０～１００％である請求項１記載の担体シート（請求項３）、

厚さ１．０ｍｍの担体シートの空気透過率が1×10^{3}～1×10^{4}ｃｍ^{3}／ｃｍ^{2}／分であって、水透過率が０．５～５０ｃｍ^{3}／ｃｍ^{2}／時間である請求項１記載の担体シート（請求項４）、

厚さが０．１～１０ｍｍである請求項１記載の担体シート（請求項５）、

嵩比重が０．００１～０．１である請求項１記載の担体シート（請求項６）、

請求項１、２、３、４、５または６記載の担体シートに医薬化合物が吸着または担持されていることを特徴とする徐放性製剤（請求項７）、

医薬化合物が抗ガン剤である請求項７記載の徐放性製剤（請求項８）、

医薬化合物がアドリアマイシンを含有する抗ガン剤である請求項７記載の徐放性製剤（請求項９）、

高い脱アセチル化度のキトサンを０．１～１０％の濃度になるように酸性水溶液に溶解したのち、アルカリ性水溶液で中和してゲル化させ、得られたゲル化物を水中に分散させ、水性懸濁液としたのち０～－５℃に冷却し、ついで該懸濁液の温度が実質的に均一となるようにゆっくりと温度を下げて－２０～－３０℃の温度に冷却し、さらに冷却している懸濁液全体をその温度範囲に維持して凍結・凝集させるという３段階の冷却を行なうことによって、凍結した水分と凝集したキトサンとが一体に混在している固体状物を得、得られた固体状物を真空凍結乾燥するまたは常温まで昇温し、水分が内蔵されているゼリー状シートとし、ついで、該ゼリー状シートを乾燥させることを特徴とする請求項１記載の担体シートの製法（請求項１０）、

前記３段階の冷却において、０～－５℃の温度から冷却する際の冷却速度が、－０．１～－２０℃／時間の冷却速度である請求項１０記載の製法（請求項１１）、

前記３段階の冷却において、－２０～－３０℃の温度に冷却した懸濁液を、その温度範囲に１０～３０時間維持する請求項１０記載の製法（請求項１２）、

前記ゼリー状シートの乾燥が、常温～６０℃の温度、減圧または常圧下での乾燥である請求項１０記載の製法（請求項１３）、

高い脱アセチル化率のキトサンを酸性水溶液に０．１～１０％の濃度になるように酸性水溶液に溶解したのち、アルカリ性水溶液で中和してゲル化させ、得られたゲル化物を水中に分散させ、水性懸濁液とし、該懸濁液に医薬化合物を加えて混合したのち０～－５℃に冷却し、ついで懸濁液の温度が実質的に均一となるようにゆっくりと温度を下げて－２０～－３０℃の温度に冷却し、さらに冷却している懸濁液全体をその温度範囲に維持して凍結・凝集させるという３段階の冷却を行なうことによって、凍結した水分と凝集したキトサンと医薬化合物とが一体に混在している固体状物を得、得られた固体状物を真空凍結乾燥するまたは常温まで昇温し、水分が内蔵されているゼリー状シートとし、ついで、該ゼ

リー状シートを乾燥させることを特徴とする徐放性製剤の製法（請求項１４）、
前記３段階の冷却において、０～－５℃から冷却する際の冷却速度が－０．１～－２０℃／時間である請求項１４記載の製法（請求項１５）、
前記３段階の冷却において、－２０～－３０℃の温度に冷却した懸濁液をその温度範囲に１０～３０時間維持する請求項１４記載の製法（請求項１６）、および前記ゼリー状シートの乾燥が、常温～６０℃の温度、減圧または常圧下での乾燥である請求項１４記載の製法（請求項１７）
に関する。

【００１７】

【発明の実施の形態】

（１）担体シート

本発明の担体シートは、キトサンからなり、キトサン以外の化学的な成分を実質的に含有していない担体シートであり、該シートは多孔質スポンジ状で、表裏のいずれにもスキン層を有さない。また、多孔質スポンジ状の担体シートには、支持体は含まれておらず、多孔質スポンジ状物から形成されている。

【００１８】

本発明の担体シートが、天然素材から得られたキトサンからなり、キトサン以外の化学的な成分を実質的に含有していない担体シートであるため、生体に埋め込んだ場合にも、障害を惹き起こすことがない。また、表裏のいずれにもスキン層を有さないため、薬物を均一に含有し、効率よく生分解される。さらに、該担体シートには、支持体は含まれておらず、多孔質スポンジ状物から形成されているため、生体に親和性がある有用な医療材料となる。

【００１９】

前記キトサンは、たとえばカニ、エビなどの甲殻類に多く含まれるキチンを脱アセチル化することによって得られる天然素材物質（β，１－４結合したグルコサミンを有する多糖）であり、生体内で生分解される。

【００２０】

前記脱アセチル化度は、酸性水溶液に対して高い可溶性（たとえば１．０％程度以上の可溶性）を有するキトサンになる程度の脱アセチル化度であればよく、たとえば５０～１００％、さらには７０～９０％であるのが好ましい。前記脱アセチル化度が低すぎると、酸性水溶液に均一に溶解させることが困難になったりする。なお、脱アセチル化度が高くなり過ぎると、酸性水溶液への溶解性は良好であるが、生分解性がわるくなる可能性がある。

【００２１】

前記キトサンの分子量は、重量平均分子量で３０万～１３０万、さらには３５万～９５万、ことには４０万～９０万程度であるのが好ましい。前記分子量が小さすぎると、ゲル化物をつくるのが困難になり、担体シートの作成が困難になり、逆に大きすぎると、粘度が高くなり、使用するのが容易でなくなる。

【００２２】

本発明の担体シートは、微細な空隙を多く内蔵している多孔質スポンジ状で、表裏の区別がない。

【００２３】

前記表裏の区別がないというのは、表も裏も同等の形態、特性を有し、非対称性ではないことを意味する。

【００２４】

また、前記微細な空隙を多く内蔵している多孔質スポンジ状であるというのは、表面にスキン層を有さず、連続気泡性多孔体を切断した場合のような表面および裏面を有し、担体シートの内部も連続気泡性多孔体のごとき形状で、微細な空隙を多く内蔵していることを意味する。

【００２５】

すなわち、本発明の担体シートは、表面から裏面にわたって多孔質スポンジ状であり、スキン層がなく、表面から裏面へ向う場合の特性と、裏面から表面へ向う場合の特性とに差がなく、シート全体にわたって等質なシートである。このように、シート全体にわたって等質なシートである点で、たとえばバイオマテリアルス　２２（２００１）　１６５－１７３に記載されているキトサンを用いて形成された分離膜が非対称性分離膜であるのと異なり、また、特開平５－１６８８７９号公報に記載のキトサンの繊維から製造した織布（支持体）に、キトサンまたはその分解物の溶液を含浸、乾燥させたものと異なる。また、本発明の担体シートがシート全体にわたって等質なシートであるため、薬物徐放性担体として使用した場合、薬物が効率よく持続的に徐放されるが、たとえばバイオマテリアルス　２２（２００１）　１６５－１７３に記載されている非対称性分離膜を薬物徐放性担体として使用した場合、薬物の吸着性および生分解性には適さない。さらに、特開平５－１６８８７９号公報に記載のキトサンの繊維から製造した織布（支持体）に、キトサンまたはその分解物を溶液を含浸、乾燥させたものを薬物徐放性担体として使用しても（ただし、そのような可能性は記載されていない）、繊維部分が生分解されず、生体に障害がおこる可能性があるので適さない（支持体の生体への安全性が確認されていない）。

【００２６】

本発明の担体シートは、前記のごとく、微細な空隙を多く内蔵している多孔質スポンジ状で、表裏の区別がないシートであり、キトサンからなるシートであるため、柔軟であるとともに、すぐれた通気性および水分などの液体の透過性を有しており、しかも生分解性を有している。

【００２７】

前記担体シートの厚さとしては、たとえば０．１～１０ｍｍ、さらには０．２～５ｍｍ程度であるのが、薬物徐放性および生分解性などの点から好ましいが、このような厚さのものに限定されるものではない。

【００２８】

また、前記担体シートの嵩比重としては、たとえば０．００１～０．１、さらには０．００５～０．０５程度であるのが、薬物徐放性および生分解性などの点から好ましいが、このような嵩比重のものに限定されるものではない。

【００２９】

担体シートは目的にあった形に作ることができる。大きさは、製造するときの容器の大きさに依存し、たとえば直径１０ｃｍの円形の容器の場合、直径１０ｃｍの円形のシート、直径１ｃｍの円形の容器の場合、直径１ｃｍの円形のシートで、厚さはほぼ均一にすることができるが、かえることもできる。かえた場合の厚さは平均値を求めることにより求めることができる。

【００３０】

また、前記担体シートの嵩比重は、厚さを測定したシートの単位面積あたりの重量を測定することにより求めることができる。

【００３１】

さらに、前記担体シートは、厚さ１．０ｍｍの担体シートの空気の透過率（通気性：空気を用いて、室温２０℃、圧力０．９８～１．４７ＭＰａ（１０～１５ｋｇｆ／ｃｍ^2）で、圧力計を用いて測定）が、たとえば1×10^3～1×10^4 ｃｍ^3／ｃｍ^2／分、さらには2×10^3～8×10^3 ｃｍ^3／ｃｍ^2／分であるのが、薬物徐放性および生分解性などの点から好ましく、また、水の透過率（水を用いて、３０℃、水柱の高さ５ｃｍで単位時間に透過する水の量を測定）が、たとえば０．５～５０ｃｍ^3／ｃｍ^2／時間、さらには０．８～１０ｃｍ^3／ｃｍ^2／時間であるのが、薬物徐放性および生分解性などの点から好ましい。

【００３２】

本発明の担体シートの表面の形態の具体例としては、たとえば長径５０～９００μｍ、さらには１００～６００μｍ、短径３０～３００μｍ、さらには６０～２００μｍで、概略扁平または楕円形状の孔が、１ｍｍ^{2}あたり２～５００個、さらには１０～１６０個存在

し、前記孔と孔との間には、気泡の隔壁の断面に相当する部分が露出し、その厚さが、およそ０．１～５．０μｍであり、前記断面が交叉する部分は、たとえば木の枝が枝分かれしているような状態や蜂の巣状になっているものがあげられる。

【００３３】

本発明の担体シートの裏面の形態も表面の形態と同様であり、実質的に表裏の区別はない。

【００３４】

また、本発明の担体シートの厚さ方向の断面の形態も本発明の担体シートの表面の形態と同様である。

【００３５】

本発明の担体シートの厚さ方向に存在する気泡の数は、およそ２～３０個／１ｍｍ、さらには２～２０個／１ｍｍである。

【００３６】

なお、前記担体シートの表面、裏面に存在する孔の長径、短径、孔の形状は、倍率５０倍の走査型電子顕微鏡で観察できる視野内（約３０個見当）について求めた結果であり、孔の数は、倍率５０倍の走査型電子顕微鏡の任意の１ｍｍ×１ｍｍ内に含まれる孔数を数えることにより求めた値である。

【００３７】

なお、前記１ｍｍ×１ｍｍ内に含まれる孔数を数える場合、孔の一部のみが１ｍｍ×１ｍｍの範囲に含まれる場合も数える。

【００３８】

また、前記担体シートの表面、裏面に存在する気泡の隔壁の断面に相当する部分の厚さも、孔の長径、短径などと同様にして求めた値である。さらに、前記担体シートの厚さ方向に存在する気泡の数は、シートの厚さ方向に直線を引き、該直線で切断される気泡の数を求めることにより求めた値である。

【００３９】

（２）徐放性製剤

本発明の徐放性製剤は、本発明の担体シートに医薬化合物が吸着または担持され、徐放性が付与された製剤であり、たとえば担体シートを形成するキトサン自体が生体内で生分解される過程で医薬化合物が徐放される。とくに、本発明の徐放性製剤（スポンジ状のシート状）を生体内の患部周辺に埋め込んだのち、徐放性製剤（スポンジ状のシート状）を形成しているキトサンが徐々に分解されることによって、吸着または担持されていた医薬化合物がゆっくりと放出され、その病巣に対して薬理作用が効果的に持続され、患者の病態、疾患をゆっくりと確実に治癒させることができる。

【００４０】

本発明の徐放性製剤に使用される医薬化合物としては、たとえばアドリアマイシン、５－フルオロラウシルなどの抗ガン剤、ホルモン剤、抗癲癇剤、鎮うん剤、抗精神剤、強心剤、不整脈治療剤、血管収縮剤、血管拡張剤、サルファ剤などの薬理活性物質、脳循環代謝改善薬、抗炎症剤、抗生物質などがあげられる。

【００４１】

また、本発明の徐放性製剤に使用される医薬化合物として、（－）に荷電している物質、お茶、野菜、生薬などの植物の乾燥粉末、水に可溶性の微粉末および低分子化合物、Ｃｕ、Ｆｅなどの金属成分など、広い意味での医薬的な効果を有する化合物もあげられるが、これらに限定されるものではない。

【００４２】

前記医薬化合物のうちでは、親水性の物質および疎水性が高くない物質などが、担体シートに吸着または担持されることにより、好ましい物性の徐放性製剤を製造することができる点から好ましい。

【００４３】

前記徐放性製剤において、医薬化合物の含有率または担持率（担体シートに対する含有ま

たは担持されている医薬化合物の割合（％））は、医薬化合物によって異なるが、通常０．０１～５％、さらには０．０５～１％である。しかし、この範囲に限定されるものではない。

【００４４】

前記医薬化合物がアドリアマイシンである場合、吸着率または担持率は、０．０５～０．５％、さらには０．０８～０．３％であるのが、効率よい徐放性となる点から好ましい。

【００４５】

本発明の徐放性製剤は、医薬化合物が本発明の多孔質スポンジ状の担体シートに吸着または担持されている、スポンジ状のシート状体であって、生分解性を有する柔軟な連続多孔体である。

【００４６】

本発明の徐放性製剤（シート状体）の厚さとしては、たとえば０．１～１０ｍｍ、さらには０．３～５ｍｍ程度であるのが、徐放性および生分解性の点から好ましいが、とくに限定されるものではない。

【００４７】

また、本発明の徐放性製剤（シート状体）の嵩比重としては、たとえば０．１～０．００１、さらには０．０５～０．００５程度であるのが、徐放性および生分解性などの点から好ましいが、とくに限定されるものではない。

【００４８】

さらに、本発明の徐放性製剤の通気性、通液性などは、前述の担体シートにおける値と同様であるのが、徐放性および生分解性などの点から好ましい。

【００４９】

前記のごとき本発明の徐放性製剤は、担体シートに医薬化合物を吸着または担持させたものであるので、たとえば医用材料に使用した場合に、生体に悪影響を及ぼすことなく、担体シートが生分解される過程で薬物が持続的に放出され、長期間、皮膚および生体内で有効性を示す。

【００５０】

たとえば、特開昭６１－１９７５２９号公報に記載されている粒状体の徐放性製剤の場合、粒状体を生体内（腹腔）に投与すると、粒状体の性質のため拡散してしまうので、一ヵ所に定着しない。粒状体の徐放性製剤をたとえ病巣や疾患部に投与しても、そこにすべての粒子が定着して効果を発揮するものではない。そのような効果は、粒状体の性質上困難であり、組織における滞留性を測定することもできない。そのため、特開昭６１－１９７５２９号公報に記載されている粒状体の徐放性製剤についても病巣などに局所的に定着する徐放性製剤としての性質は記述されておらず、粒状体の粒子それ自身を直接用いるのではなく、流動性の懸濁液として使用している。したがって、徐放性能を検討した実験では、その懸濁液を閉鎖的なカラムに詰め固定した常態でリゾチームによって溶出した結果しか示されていない。粒状体は拡散するため、一定の形状を保つことができず、また、定着する特性も持ち合わせていないので、生体内での実験が困難だからである。さらに、徐放性能を検討する実験では、貪食細胞から産生されるリゾチームを用いて生体内でのモデルとしているが、実際に特開昭６１－１９７５２９号公報に示されている粒状体を生体内に入れた場合、リゾチームによって溶出されるよりも先に貪食細胞により異物として認識され、貪食されてしまうので、薬物を含んだまま効果を発揮することなく消滅してしまうと考えられる。

【００５１】

本発明の徐放性製剤の徐放性の実験は、生体内で行なっているので、その有効性は明らかである。本発明の徐放性製剤を用いて生体内で行なった徐放性の実験では、２カ月間、マウス腹腔内に埋設したアドリアマイシン含有担体シートでも有効量なアドリアマイシンが残存しているという結果が得られている。

【００５２】

また、本発明の徐放性製剤はシート状であるため、患部にあわせて成形可能であり、定着

性があるので、火傷などの外傷に対しても有効であり、すぐれている。

【００５３】

（３）担体シートの製法

本発明の担体シートは、たとえばキトサンを０．１～１０％の濃度になるように酸性水溶液に溶解したのち、アルカリ性水溶液で中和してゲル化させ、該ゲル化物を水中に分散させ、水性懸濁液としたのち０～－５℃に冷却し、ついで該懸濁液の温度が実質的に均一となるようにゆっくりと温度を下げて－２０～－３０℃の温度に冷却し、さらに冷却している懸濁液全体をその温度範囲に維持して凍結・凝集させるという３段階の冷却を行なうことによって、凍結した水分と凝集したキトサンとが一体に混在している固体状物（以下、固体状のキトサンシートともいう）を得、得られた固体状物を真空凍結乾燥するまたは常温まで昇温し、水分が内蔵されているゼリー状シートとし、ついで、該ゼリー状シートを乾燥させることにより製造することができる。この方法は、工業的に実施することができる方法である。

【００５４】

（ｉ）固体状のキトサンシートの形成

（ａ－１）原料溶液の調製

たとえば、キトサンを酸性水溶液に０．１～１０％、さらには０．２～８％、ことには０．５～５％の濃度になるように溶解し、ついで、該溶液をアルカリ性水溶液で中和して、ゲル化したもの（ゲル化物）が調製される。

【００５５】

前記酸性水溶液としては、たとえば塩酸、酢酸、蟻酸、乳酸、クエン酸、ジクロロ酢酸などの０．１～１０％程度の水溶液が用いられるが、キトサンの溶解性の点から、塩酸水溶液が好ましい。

【００５６】

また、前記アルカリ性水溶液としては、たとえば水酸化ナトリウムなどの０．１～１０％程度の水溶液が好ましく使用される。

【００５７】

前記中和は、攪拌下、キトサン酸性水溶液にアルカリ性水溶液を加え、室温程度で行なうのが、温和な条件下で中和することができるなどの点から好ましい。

【００５８】

（ａ－２）ゲル化物の３段階冷却

前記ゲル化物を水中に分散させ、水性懸濁液としたのち、たとえば必要によりガラス濾過器を用いて水洗したのちたとえばホモジナイザーで粉砕した水性懸濁液を０℃付近の温度（好ましくは０～－５℃）に冷却し、ついで懸濁液の温度が実質的に均一となるような低い冷却速度（好ましくは－０．１～－２０℃／時間、さらには－０．５～－１５℃／時間の割合）で冷却して－２０～－３０℃の温度にし、さらに冷却されている懸濁液全体をその温度範囲に維持、好ましくは１０～３０時間、さらに好ましくは１５～２５時間維持して凍結・凝集させるという３段階の冷却が採用される。

【００５９】

前記懸濁液の温度が実質的に均一となるというのは、懸濁液の温度差が好ましくは０．５℃以下、さらに好ましくは０．３℃以下、とくに好ましくは０．１℃以下になることを意味する。懸濁液の温度が実質的に均一とならない場合、凍結・凝集がうまく行なわれず、均一なシートが得られにくくなる。

【００６０】

前記懸濁液の温度差は、たとえば広い面積のシートを製造する場合、たとえば５ｃｍ間隔で温度を測定するなどの方法により求めることができる。

【００６１】

たとえば、１０ｍｌ容量のように少量の場合、－１０℃／時間程度の冷却速度で全懸濁液の温度を実質的に均一とすることができ、２～３時間で－２０～－３０℃の温度にすることができる。

【００６２】
前記ゲル化物を水中に分散させる場合、ゲル化物１００ｇを水３００～５００ｇに分散させるのが、生分解性、徐放性のすぐれた連続多孔質のシートを作成するうえで好ましい。
【００６３】
分散させるゲル化物の大きさとしては、０．１～５０μｍ、さらには１～１０μｍ程度のものが、生分解性、徐放性のすぐれた連続多孔質のシートを作成するうえで好ましい。
【００６４】
前記水洗は、生成した塩、残存している酸またはアルカリの除去のために行なわれる。ゲル中の塩、酸またはアルカリの除去のため、ガラス濾過器などを用いて充分な洗浄をするのが好ましい。
【００６５】
（ａ－３）固体状のキトサンシートの形成
－２０～－３０℃の温度に達したのち、その温度に維持することによって、懸濁液が、凍結した水分と凝集したキトサンとが一体に混在した固体状のキトサンシートとなる。
【００６６】
前記維持する時間は、たとえば１０～３０時間、さらには１５～２５時間であるのが、キトサンを均一に凝集させる点から好ましい。維持する時間が短すぎる場合、キトサンの凝集が不充分で均一なシートができにくくなり、長すぎる場合、生産性は低くなるが、担体シートを製造する点からとくに問題になることはない。
【００６７】
（ｉｉ）ゼリー状のキトサンシートの形成
前記固体状のキトサンシートは、常温まで昇温し、水分が内臓されているゼリー状（またはコンニャク状）のキトサンシートとすることにより行なわれる。
【００６８】
前記常温まで昇温する際の昇温速度としては、たとえば６０℃以下の温度であればとくに問題はない。
【００６９】
固体状のキトサンシートを常温まで昇温しても、含まれている水分が中和されており、キトサンが凝集しているため、キトサンの凝集体が溶解したりすることはない。
【００７０】
（ｉｉｉ）担体シートの形成
得られたゼリー状のキトサンシートを、昇温、常圧下で充分に乾燥させることにより、微細な空隙部を多く内蔵している多孔質スポンジ状の担体シートを製造することができる。
【００７１】
前記昇温、常圧下での乾燥は、通常、１０～６０℃の条件で行なわれる。
【００７２】
また、固体状のキトサンシートを直接真空凍結乾燥させることにより、微細な空隙部を多く内蔵している多孔質スポンジ状の担体シートを製造することができる。
【００７３】
前記真空凍結乾燥は、氷点以下の低温、減圧下、通常、－３０～－８０℃、１０～４００Ｐａ程度の条件で充分（１０時間～１昼夜、さらには１５～２０時間）に行なわれる。
【００７４】
前述の（ｉ）～（ｉｉｉ）の各工程にしたがって得られた担体シートは、本発明の担体シートとして詳細に説明した担体シートであり、従来存在しなかったものである。
【００７５】
（４）徐放性製剤の製法
本発明の徐放性製剤は、前述の担体シートの製法における「（ａ－１）原料溶液の調製」で、中和して得られたゲル化物の懸濁液に医薬化合物を加えて原料分散液を調製するほかは、前述の担体シートの製法における（ｉ）～（ｉｉｉ）の各工程と実質的に同様に各工程を実施することによって、医薬化合物が前述の担体シートに吸着または担持されている

徐放性製剤を製造することができる。
【００７６】
なお、中和して得られたゲル化物の懸濁液は、室温においては水中にゲル化物が分散している状態を呈するため、医薬化合物（親水性または疎水性が高くない）を加える際には、そのままままたは水に溶けているもしくは分散している状態のものとして加え、水性懸濁液にするのが好ましい。
【００７７】
前記医薬化合物の添加量については、前述の量になるように加えればよい。
【００７８】
前述のように（ｉ）～（ｉｉｉ）の各工程にしたがって得られた徐放性製剤は、すでに詳細に説明した徐放性製剤と同じものである。
【００７９】
【実施例】
つぎに、本発明を実施例に基づいて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。
【００８０】
実施例１（担体シートの製造）
シャーレ内で、キチンを脱アセチル化して得られたキトサン（重量平均分子量８０万、脱アセチル化度８０％）を酸性水溶液（０．０５Ｎ、塩酸水溶液）に溶解させて１％酸性水溶液１００ｍｌを調製したのち、得られた溶液をアルカリ性水溶液（０．０５Ｎ、ＮａＯＨ）１００ｍｌで中和し、ゲル化物を得た。得られたゲル化物を水中に分散させ、生成した塩を取り除くためにゲル懸濁液をガラス濾過器（孔サイズ５μｍ）を用いて水洗したのち、水１５０ｍｌ中に分散させ、ホモジナイザーで粉砕した。得られた懸濁液を０℃から－２５℃まで－１０℃／時間の割合で温度を下げていき、ついで、該懸濁液を－２５℃で２０時間維持して凍結・凝集させることによって、水分が凍結し、キトサンが凝集した固体状のキトサンシートを得た。
【００８１】
得られた固体状のキトサンシートを真空凍結乾燥（－８０℃、１３．３３Ｐａ（10^{-1} Ｔｏｒｒ）の減圧下、約１０時間乾燥）させて、微細な空隙部を多く内蔵している多孔質スポンジ状のキトサンシート（淡黄色のスポンジ状キトサンシート）（担体シート）を製造した。
【００８２】
得られた担体シートは、厚さが約１．０ｍｍ、嵩比重が約０．０１３であり、表面および裏面のいずれにもスキン層がなく、表面および裏面には、長径１００～６００μｍ、短径６０～２００μｍで、概略扁平～楕円形の孔が、１ｍｍ^{2}あたり約３０～１００個存在し、前記孔と孔との間には、厚さがおよそ０．５～５．０μｍの気泡の隔壁の断面に相当する部分が露出しており、厚さ方向に存在する気泡の数は１０～３０個／１ｍｍであった。
【００８３】
また、該担体シートの空気の透過率（通気性：空気を用いて、室温２０℃、圧力０．９８ＭＰａ（１０ｋｇｆ／ｃｍ^2）で透過率を測定）が２×１０^{3}ｃｍ^3／ｃｍ^2／分以上であり、また、水の透過率（水を用いて、３０℃、水柱の高さ約５ｃｍで透過率を測定）が４ｃｍ^3／ｃｍ^2／時間であった。
【００８４】
実施例２
（徐放性製剤の製造）
シャーレ内で、キチンを脱アセチル化して得られたキトサン（重量平均分子量８０万、脱アセチル化度８０％）を酸性水溶液（０．０５Ｎ、塩酸水溶液）に溶解させて１％酸性水溶液１００ｍｌを調製したのち、得られた溶液をアルカリ性水溶液（０．０５Ｎ、ＮａＯＨ）１００ｍｌで中和し、ゲル化物を調製し、実施例１と同様にして水中に分散させガラス濾過器で洗浄したのち、水１５０ｍｌに分散させた懸濁液とし、ホモジナイザーで粉砕

したのち該懸濁液に抗ガン剤のアドリアマイシン（以下、ＡＤＭという）３ｍｇを加えて混合し、ついで０℃の温度から－２５℃まで－１０℃／時間の割合で温度を下げていき、ついで、－２５℃で２０時間維持して凍結・凝集させることによって、アドリアマイシンが含有されているキトサンが凝集した固体状のキトサンシートを得た。

【００８５】

得られた固体状のキトサンシートを真空凍結乾燥（－８０℃、１３．３３Ｐａ（10^{-1} Ｔｏｒｒ）の減圧下、約１０時間乾燥）させて、アドリアマイシンを含有する微細な空隙部を多く内蔵している多孔質スポンジ状のキトサンシート（淡黄色のスポンジ状のキトサンシート）（徐放性製剤）を製造した。

【００８６】

得られた徐放性製剤は、厚さが約１．０ｍｍ、嵩比重が０．０１４であり、表面および裏面のいずれにもスキン層がなく、表面および裏面には、長径１００～６００μｍ、短径６０～２００μｍで、概略扁平～楕円形状の孔が、１ｍｍ^2 あたり約３０～１００個存在し、前記孔と孔との間には、厚さがおよそ０．５～５．０μｍの気泡の隔壁の断面に相当する部分が露出しており、厚さ方向に存在する気泡の数は約１０～３０個／１ｍｍであった。

【００８７】

また、該徐放性製剤の空気の透過率（通気性：空気を用いて、室温２０℃、圧力０．９８ＭＰａ（１０ｋｇｆ／ｃｍ^2）で透過率を測定）が２×１０^3 ｃｍ^3／ｃｍ^2／分以上であり、また、水の透過率（水を用いて、３０℃、水柱の高さ約５ｃｍで透過率を測定）が３ｃｍ^3／ｃｍ^2／時間であった。

【００８８】

（生体内での徐放性の検討）

得られた直径１ｃｍ、重さ１．３ｍｇの円形の徐放性製剤（徐放性製剤１個に含まれるＡＤＭは、１．４μｇ）を、それぞれ５匹のマウス腹腔内に埋設し、そののちマウスの尿中に排泄されるＡＤＭの濃度を経時的に７日間ＨＰＬＣ（順相カラム装着）（励起波長４８０ｎｍ、蛍光波長５６０ｎｍ）で測定した。結果（マウス５匹の平均値）を表１および図１に示す。

【００８９】

【表１】

表　１

日	ADM濃度（ｎｇ／ｍｌ）
1	５８．６±１８．５
2	３０．５±１３．５
3	２０．６±５．４
4	１１．９±３．３
5	１１．５±２．０
6	１３．５±３．０
7	７．９±７．５

【００９０】

前記マウス腹腔内に埋設した徐放性製剤を２カ月後に取り出し、洗浄後、溶媒（クロロホルム／メタノール）で抽出したＡＤＭの濃度をＨＰＬＣ（順相カラム装着）（励起波長４

８０ｎｍ、蛍光波長５６０ｎｍ）で測定し、抽出量を求めた結果、分解されていない状態のＡＤＭが１．３μｇ／ｇ　ウエット重量残存していた。

【００９１】

（結果と考察）

徐放性製剤の形態学的な観察結果から、ＡＤＭを含有していないシート状のキトサン担体シートを走査型電子顕微鏡で観察すると、キトサンが複雑に凝集して微細な多孔状態を呈していた。

【００９２】

徐放性製剤をマウス皮下に埋設したのちの観察では、貪食細胞と思われる細胞が担体シートに付着するとともに、それから放出されたリゾチームによって溶解されていると思われる状態が観察された。

【００９３】

ＡＤＭ含有キトサンシート（徐放性製剤）を腹腔内に埋設させ、経時的に尿中のＡＤＭ濃度をＨＰＬＣで７日間測定した結果、１日目に高い値を示し、そののちほぼ一定の値で徐々に減少した。

【００９４】

【発明の効果】

本発明の担体シートは、生分解性、抗菌性などを有する実質的にキトサンのみからなるシートであり、通気性・通液性を有している柔軟な新しい素材であるので、種々の用途に用いることができる。

【００９５】

本発明の徐放性製剤は、柔軟なシート状体であり、病巣に合わせて成形したり裁断したりすることができる製剤であり、患者の局所に埋設することができ、担体シートが生分解するとともに、担体シートに含有または担持されている医薬化合物が徐放されるため、長い時間、薬理効果を維持することができる。

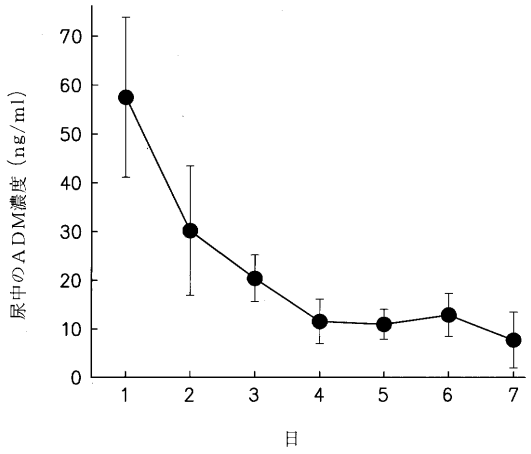
【００９６】

本発明の製法によると、前記担体シートおよび徐放性製剤を工業的に再現性よく容易に製造することができる。

【図面の簡単な説明】

【図１】実施例２で製造した徐放性製剤を５匹のマウス腹腔内に埋設したのち、５匹のマウスの尿中に排出されるＡＤＭの量を７日間ＨＰＬＣで測定した結果（マウス５匹の平均値）を示すグラフである。

【図１】



フロントページの続き

Ｆターム(参考) 4C076 AA74 AA94 AA95 BB31 CC27 EE37 FF31 FF35
4C084 AA17 MA05 MA32 MA63 NA12 NA13 ZB26
4C086 AA01 AA02 EA10 MA02 MA05 MA32 MA63 NA12 NA13 ZB26