

[研究論文]

刺激応答性医薬用ゲルの合成 ——材料分析室利用研究成果、その XXVIII(4)——

棟近歩¹・斎藤貴²

1 工学部研究科博士前期課程応用化学・バイオサイエンス専攻

2 工学部応用化学科

Synthesis of stimuli-responsive medical gel -- Research works accomplished by using materials analysis facilities: XXVIII(4) --

Ayumu MUNECHIKA¹, Takashi SAITO²

Abstract

Generally, antifebrile is used when human has fever caused to have cold. However, side effects such as a feeling of vomiting or dizziness may be caused when antifebrile was used excessively. Therefore, a method to control a released quantity by human body temperature is required. A gel which swells and shrinks based on differential temperature in the environment was focused for applying it to medical materials. A gel consist of polyrotaxane which is topological materials is easy to swell or shrink. Synthesis of stimuli-responsive polyrotaxane gel was performed in this study. And then, the shrinkage ratios of the obtained gel in temperature range of from 10 to 70°C were evaluated. Temperature domain where mass of synthesized gel suddenly changed was 30 to 40°C. Mass of the gel decreased to 15 % of original mass at high temperature. Mass of polyrotaxane gel decreased more than approximately 20% in comparison with usual stimuli-responsive gel.

Keywords: Polyrotaxane, *N*-3-Ethoxypropylmethacrylamide

1. まえがき

体温が上昇した際に解熱剤が投与される。通常、これらの解熱剤は1日または1回の服用量が定められており、有効成分の全ては投与後短時間で体内の血中に吸収される。しかし、発熱の度合いは性差や体格など個人によって異なり、同一の摂取量でも過剰や不足が生じることがある。過剰な摂取量の場合、嘔吐感、頭痛、消化器官の炎症などが副作用として起こる。この副作用を低減する方法の一つに、温度により薬物体からの解熱剤の徐放量をコントロールすることが挙げられる。近年、刺激応答性高分子が機能性材料として注目されている。その中で、温度に応答して可逆的かつ不連続に膨潤収縮して体積相転移を起こす温度応答性ゲルが注目されている。温度応答性ゲルは吸着分離¹⁾、スラリーの脱水²⁾、アクチュエーター³⁾、Drug delivery system (DDS)^{4~6)}などの様々な分野に用いられている。

代表的な温度応答性ポリマーは、32°Cに下限臨界溶解温度(Lower critical solution temperature : LCST)を持つポリ *N*-イソプロピルアクリルアミド(PNIPAM)^{7,8)}が挙げられる。

本研究は、DDS の薬物の温度による放出制御を行うための新規素材として、環状分子を架橋点に用いた構造を持つポリロタキサン (PR) を合成し^{9~12)}、環状分子間を重合した際にLCST 38.5°Cを示す *N*-3-エトキシプロピルメタクリルアミド(NEPMAM)で架橋することで、温度に対し体積変動を生じるゲルを合成した。このゲルは化学ゲル、物理ゲルのいずれのゲルにも属せず、-90~-40°Cでガラス転移、10~50°Cでスライディング転移を可逆的に生じることから^{13~15)}、体温付近である 20~50°Cの温度域ではゲルを構成するネットワークは破壊されないと考えられるため、膨潤収縮能の向上と迅速な温度応答能が期待できる。そこで、DDS の薬物の温度による放出制御を行うための基材としての応用を目的とし、温度応答性 PR ゲルの合成及び、体温付近での湿重量変化の評価を行った。

2. 実験方法

MW35,000 のポリエチレングリコール (PEG)20 g と、臭化ナトリウム 1 g、次亜塩素酸ナトリウム 5 mL、触媒であ

る2,2,6,6-テトラメチルピペリジン1-オキシド(TEMPO)0.1 gを反応させ、PEGの末端基をカルボン酸に酸化した。環状のホスト分子である α -シクロデキストリン(α -CD)12 gに酸化したPEG 3 gをゲスト分子として包接させた。この包接錯体14 gに1-アダマンタンアミン0.18 gを反応させ、末端基をキャッピングすることでPRを合成した。合成されたPR 3 gにアクリル酸2-イソシアナトエチル412 μ Lを反応させた。温度応答機能を付与するために、3-エトキシプロピルアミン23.3 mLとメタクリル酸クロリド18.5 mLを反応させ、NEPMAMを合成した。架橋剤の一部としてNEPMAM 7.75 gとアクリル酸2-イソシアナトエチルを付加したPR 1.14 gをラジカル重合開始剤である α,α' -アゾビスイソブチロニトリルによりゲル化させ、温度応答性PRゲルを合成した。

合成された温度応答性PRゲルを用いて水に対するゲルの水分の放出(ゲルの収縮)、吸収(ゲルの膨潤)の評価と温度に対する収縮挙動の評価を行った。まず、PRゲルを10×10×1 mm程度に切り出した。定温恒温槽を用いて10~70℃(20~35℃、45~70℃は5℃刻み、35~37℃、40~42℃は1℃刻み、37~40℃は1.5℃刻み)の範囲で温度を変化させ、温度毎にゲルを取り出して過剰な水を除去し、ゲルの質量を測定した。測定結果から10℃時のゲルの質量を100%として、各温度の質量と比較することでゲルの収縮挙動を評価した。

3. 実験結果と考察

合成されたPRゲルの温度による組織構造の違いに関して、走査型電子顕微鏡(SEM)を用いてゲルの観察を行った。観察に用いた乾燥ゲル試料は、Poly-NEPMAMのLCST以下である25.0℃及びLCSTの温度である38.5℃の水中でそれぞれ平衡膨潤状態にあるゲルを急速に凍結し、それを凍結乾燥して作製した。25.0℃時のゲル試料のSEM像をFig.1、38.5℃時のSEM像をFig.2に示した。

Fig.1,2より、PRゲルは多孔質ゲルであることが確認された。また、25.0℃のとき空孔のサイズは直径50.0~100.0 μ m程度であるのに対し、38.5℃時のサイズは直径2.0~20.0 μ m程度であり、PRゲルは温度に応じて組織構造が変化することが分かった。

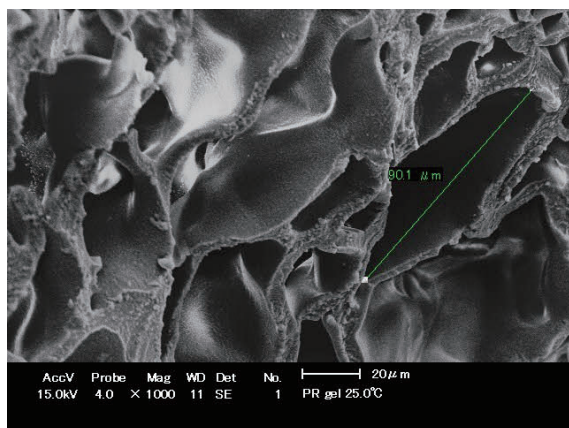


Fig.1 SEM image of PR gel(25.0℃)

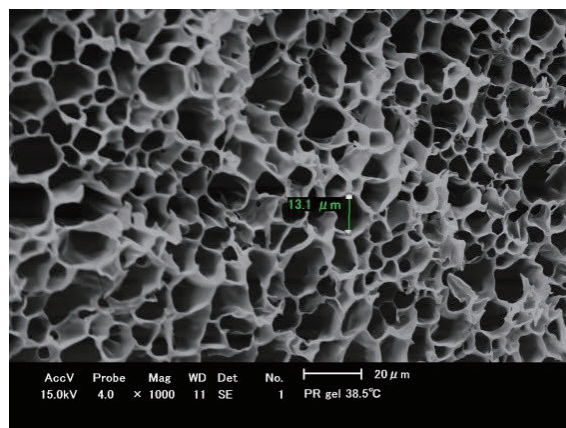


Fig.2 SEM image of PR gel(38.5℃)

PRゲルは内部の水が放出されることで体積変動を生じる。そこで、PRゲルの収縮率測定の方法として温度ごとのPRゲルの質量を測定した。このときのPRゲルの収縮の様子をFig.3に示した。また、水中10℃の温度応答性PRゲルの膨潤時の質量を100%とした時の収縮率を算出した。温度応答性PRゲルの収縮率をFig.4に示した。

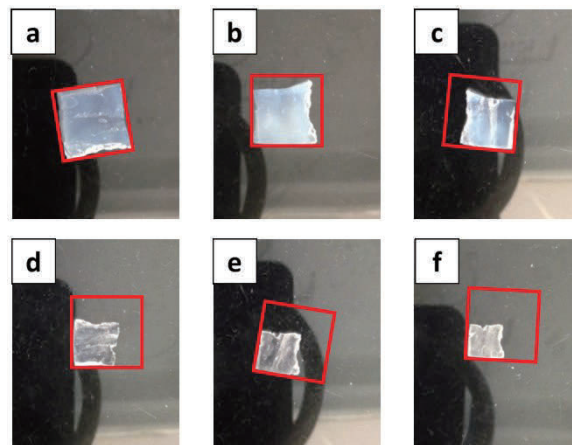


Fig.3 Shrinkage of PR gel
(a:10.0℃,b:30.0℃,c:35.0℃,d:38.5℃,e:42.0℃,f:70.0℃)

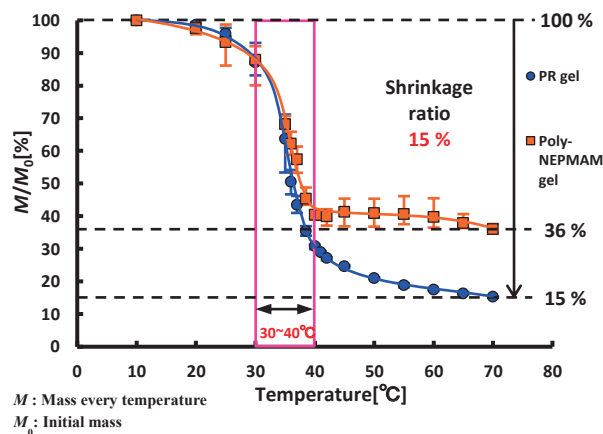


Fig.4 Mass ratio for shrinkage of gel

10~70℃において水中に置かれた PR ゲルは、温度域が 30℃以上になると体積が急激に収縮し、収縮率は膨潤時の 15 %となった。また、温度域が 30~40℃で温度により大きく質量変動の挙動が変わった。PR を用いずに合成された Poly-NEPMAM ゲルと比較して、PR ゲルの方がさらに約 20 %以上質量が減少することがわかった。

温度応答性 PR ゲルは収縮するときに架橋点が PEG 鎖上を動くことによって Poly-NEPMAM が相転移温度以上で疎水性相互作用の働きを補助しているため、Poly-NEPMAM ゲルよりも膨潤収縮の挙動が大きくなるものと考えられる。

また、PR ゲルは通常の Poly-NEPMAM とは異なり、低温域でも完全に水には溶解せず形状を保ったゲルを維持している特徴が見られた。

4. まとめ

SEM による観察から、合成された温度応答性 PR ゲルは膨潤状態下にある 25.0℃のとき空孔のサイズは直径 50.0~100.0 μm 程度であるのに対し、38.5℃時のサイズは直径 2.0~20.0 μm 程度に低下し、温度に応じて組織構造が変化する多孔質ゲルであることが分かった。

PR ゲルの湿重量を測定した結果、温度域が 30~40℃で温度により大きく挙動が変わり、収縮率は膨潤時の 15 %に達した。

以上の結果より、30~40℃で急激に膨潤収縮挙動を示す温度応答性 PR ゲルが合成された。また、温度の変動により体積変化を生じることから、薬剤の徐放量が変化する解熱剤へ応用可能であることが示唆された。

参考文献

- 1) Y. Seida and Y. Nakano: Effect of salt on the property of adsorption in thermosensitive polymer hydrogel, *J. Chem. Eng. Jan.*, **29**, 767-772(1996)
- 2) S. H. Gehrke, L. L-H and B. Kristopher: Dewatering fine coal clurries by gel extraction, *Sep. Sci. Technol.*, **33**, 1467-1485 (1998)
- 3) 平佐興彦, 森下恭好, 小野村理加, 一條久夫, 山内愛造: ポリビニルメチルエーテル系感温性繊維状高分子ゲルの合成と力学的性質, *高分子論文集*, **46**, 661-665(1979)
- 4) 吉田亮, 岡野光夫, 桜井靖久, 金子祐三, 酒井清孝: 体温近傍の微小温度変化で薬物放出を on-off 制御する DDS の設計, *Drug Deliv. Syst.*, **10**, 31-35 (1995)
- 5) 嘉悦勲: Drug delivery systems, *Bio. Ind.*, Vol.8, No.3, 148-155 (1991)
- 6) 永井恒司, DDS の基礎と開発, 株式会社シーエムシー出版 (2006)
- 7) S. Takeuchi, M. Oike, C. Kowitz, C. Shimasaki, K. Hasegawa and H. kitano: Microspheres prepared with a temperature-responsive macromonomer, *Macromol. Chem.*, **194**, 551-558 (1993)
- 8) Y. Kaneko, K. Sakai, A. Kikuchi, R. Yoshida, Y. Sakurai and T. Okano: Influence of freely mobile grafted chain length on dynamic properties of comb-type grafted poly (*N*-isopropylacrylamide) hydrogels, *Macromolecules*, **28**, 7717-7723 (1995)
- 9) Y. Okumura and K. Ito: The polyrotaxane gel: a topological gel by figure-of-eight cross-links, *Advanced Materials*, **13**, 485-487(2005)
- 10) M. Kidowaki, C. Zhao, T. Kataoka and K. Ito: Thermoreversible sol-gel transition of an aqueous solution of polyrotaxane composed of highly methylated α -cyclodextrin and polyethylene glycol, *Chem. Commun.*, 4102-4103 (2006)
- 11) J. Araki, C. Zhao and K. Ito: Efficient production of polyrotaxanes from α -cyclodextrin and poly(ethylene glycol), *Macromolecules*, **38**, 7524-7527 (2005)
- 12) A. B. Imran, T. Seki, K. Ito and Y. Takeoka: Poly (*N*-isopropylacrylamide) gel prepared using a hydrophilic polyrotaxane-based movable cross-linker, *Macromolecules*, **43**, 1975-1980 (2010)
- 13) K. Ito: Novel entropic elasticity of polymeric materials: why is slide-ring gel so soft?, *Polymer Journal*, **44**, 38-41 (2012)
- 14) B. Tuyu, O. Tomoya, F. Yoshio, K. Yasuhito, A. Shigeo, and T. Toshikazu: Polyrotaxane Networks Formed via Rotaxanation Utilizing Dynamic Covalent Chemistry of Disulfide, *Macromolecules*, **43**, 8496-8503 (2008)
- 15) T. Oku, Y. Furusho and T. Takata: A Concept for Recyclable Cross-Linked Polymers: Topologically Networked Polyrotaxane Capable of Undergoing Reversible Assembly and Disassembly, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 966-969 (2004)