

N-7

ポリカプロラクトンからなる熱・紫外光応答性を有する膜の調製

Preparation of Polycaprolactone-Based Membrane with Thermal and Photo-Responsiv Properties

○佐藤美珠¹, 星徹², 青柳隆夫²*Sato Misuzu¹, Toru Hoshi², Takao Aoyagi²

Abstract: We have been studying on smart materials using cross-linked polycaprolactone (PCL) and already reported some application of temperature-responsive membranes or nanofibers. Melting point of PCL is around 60°C originally and it's too high for biomedical use. So, we could overcome this problem by adoption of branched structure. Since PCL is hydrophobic character, we need other designs aiming at further application for hydrophilic drugs. In this study, we designed double-stimuli responsive PCL. To achieve this purpose, we introduced hydrophilic PEG and photo base generator (PBG) to PCL cross-linked structure. Such material was expected to show improvement of hydrophilic drug permeation only when applied both heat and UV light irradiation.

1. 緒言

ポリカプロラクトン(PCL)は、半結晶性高分子であり、生体適合性を有する脂肪族ポリエステルである。我々は、PCLへ分岐構造を与えることでその結晶融解温度を制御できることを明らかにしている¹⁾。また、末端修飾による新規機能の導入についての検討も種々行い、バイオマテリアル分野における新規材料としての展開を図っている²⁾³⁾⁴⁾。

しかし、PCLの高い疎水性のために、親水性薬物への応用利用が困難であるという問題も克服すべきであり、この環境低負荷型の温度応答性材料を汎用化の課題でもある。そこで本研究では、親水性の代表的高分子のポリエチレングリコール(PEG)の利用に着目した。末端へ架橋点を有したPEGをPCLの架橋膜に組み入れることにより、PCLによる結晶構造を乱すことが期待できる。これにより、駆動温度を低下、結晶性を制御することが期待できると同時に、親水性の透過ルートを形成できるのではと着想した。さらに、架橋膜へ対し熱だけでなく紫外光への応答性を付与することで、二種類の刺激が同時に与えられたときにのみ、効果的に薬物を放出する機能を有した膜調製が期待できる。

本研究ではPCL-PEG複合架橋膜へ光塩基発生剤(PBG)を包含させ、熱及び紫外光に対し応答性を有するPCL-PEG膜を調製した。その膜材料へ対し、PBGの包含濃度変更による薬物透過性、 T_m 、 ΔH を評価した。

2. 実験

テトラメチレングリコールおよびペンタエリトリールを開始剤として140°Cで4時間、 ϵ -カプロラクトンの開環重合を行い、2分岐または4分岐型の20量体PCLを合成した。次に、過剰量のアクリロイルクロリドを反応させて、PCLの末端をアクリロイル基へ変換した。2分岐と4分岐PCLとPEGを3:7:1の重量

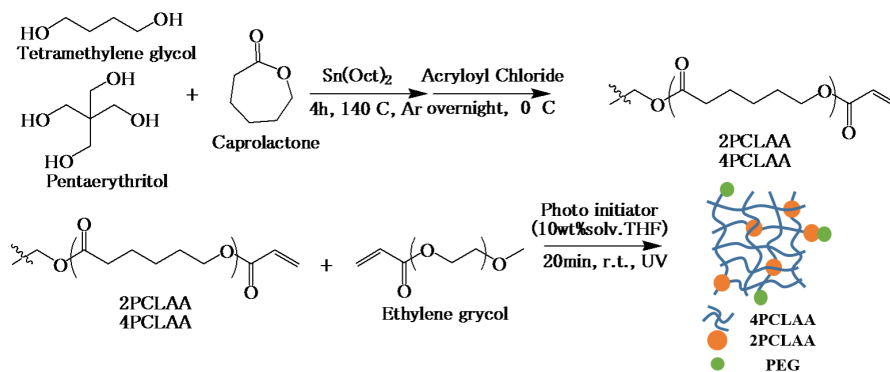


Fig.1 Preparation of PCL macro monomer and PCL-PEG cross-linked film

比でテトラヒドロフランに溶解し、光架橋剤(2-ヒドロキシ-4'-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-メチルプロピオフェノン)を用いて光架橋により膜材料を得た。得られた膜材料をPBG(WPBG-266)アセトン溶液(0.1g/10ml)へ20時間浸漬させた。その後、恒温槽において60°Cで30分乾燥後、冷凍庫で1時間冷却し、PBG包含膜材料とした。PBG包含膜材料を55°Cに加温した水中で、水銀灯を1時間照射した。原料や中間体の合成は¹H-NMRにより確認し、物性の評価はDSCおよびWAXSで行った。また、薬物投下試験は2室型セルを用いて行い、水溶性薬物のモデルとしてスチレングリコールを用いる。透過量の定量はUV-visにおいて行う。

比較材料として、PCLからのみ調製した膜材料でも同様の実験を行った。

1: 日大理工・院(前)・応化, Graduate School of Science and Technology, Nihon Univ. 2: 日大理工・教員・応化, College of Science and Technology, Nihon Univ.

3. 結果・考察

Table に試料の調製条件および反応条件を示した。Fig.2 に Sample, (a), (b), (c) の DSC 測定結果を, Fig.3 に WAXS 測定結果を示した。Fig.4 に Sample2, (d) の WAXS 測定結果を示した。

これまで, PCL 架橋膜の加水分解による構造変化についての検討が行われてきている⁵⁾。軟化点以上の温度環境下に存在する架橋膜において, 膜の包含した薬物が放出される機構が期待される。Fig.2 より, 加温中に紫外光を照射した膜材料は T_m および ΔH の低下傾向を示したが, 加温もしくは紫外光のみの刺激を与えた際には物性に大きな変化が生じなかった。これにより, 熱・紫外光の複数刺激が同時に与えられたときに顕著な応答が得られると確認できた。さらに Fig.3 より, このとき紫外光の照射面, 非照射面で結晶の配向性に差異が生じることが WAXS の結果より示唆された。このことより, 紫外線の照射された面でより積極的に加水分解が生起, 架橋膜における結晶構造が崩されたと考えられる。以上より, 包含した薬物の放出される方向に対し, 紫外光の照射によって選択性の付与が示唆できた。加えて, PCL-PEG 架橋膜と PCL 架橋膜を複合化させることによって放出方向の選択性がより確立的なものにできると着想した。

そこで PCL 架橋膜においても同様の実験を行った。その結果, PEG を含まない架橋膜においては T_m が 45.5[°C], 47.3[°C] および, ΔH の値が 46.1[mJ/mg], 48.1[mJ/mg] とほぼ等しく, 変わらないことがわかった。また Fig.4 より, 結晶の配向性に関しても反応前後, 紫外光の照射および非照射面において変化はみられなかった。この理由として, 架橋膜中に親水性部分が存在しないため, 架橋膜中へ水が浸入できず, 加水分解が生じなかったと考えられる。以上のことより, PCL 架橋膜へは熱・紫外光応答の付与が出来ないことがわかった。

Sample を用いた透過実験を行ったところ, UV-vis 測定結果において透過後の溶液にベンゼン環の存在が示唆され, 薬物透過性の確認ができた。

4. 参考文献

- 1) K. Uto, M. Ebara, T. Aoyagi, International Journal of Molecular Sciences 1511-1524(2014).
- 2) K. Uto, K. Yamamoto, S. Hirase, T. Aoyagi, Journal of Controlled Release, 110, 408 (2006).
- 3) M. Ebara, K. Uto, N. Idota, J. M. Hoffman, T. Aoyagi, Advanced. Materials, 24, 273 (2012).
- 4) M. Ebara, K. Uto, N. Idota, T. Aoyagi, Journal of Nanomedicine, 9, 117 (2014).
- 5) T. Muroya, K. Yamamoto, T. Aoyagi, Polymer Degradation and Stability, 94, 285-290 (2009).

Table 1 Reaction conditions

	PCL:PEG	Heating	UV
Sample1	1:0.1	—	—
Sample2	1:0	—	—
(a)	1:0.1	—	—
(b)	1:0.1	—	—
(c)	1:0.1	—	—
(d)	1:0	—	—

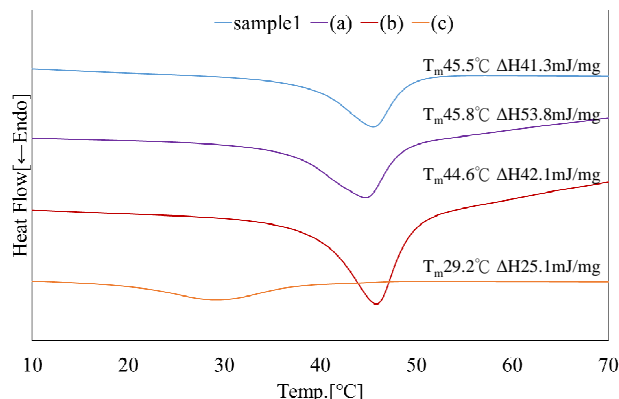


Fig.2 DSC curves of sample, (a), (b), (c)

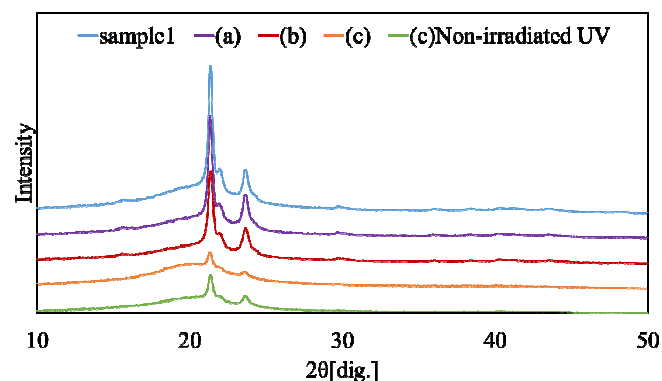


Fig.3 X-ray diffraction patterns of sample, (a), (b), (c), (c)Non-irradiated UV

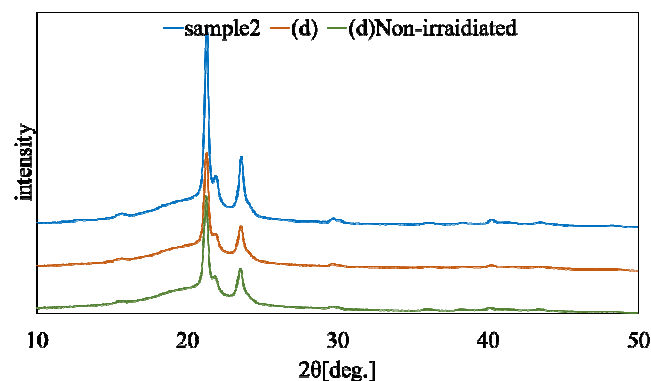


Fig.4 X-ray diffraction patterns of sample2, (d), (d)Non-irradiated