

ヒドロキシプロピルセルロースゲルの熱応答性 -架橋剤が及ぼす影響-

(北大院農) ○神田高志、幸田圭一、浦木康光

【緒言】

セルロースの誘導体であるヒドロキシプロピルセルロース (HPC) は、高い生体適合性と下限臨界共溶温度(LCST)を持つことが特徴である。LCST とは、溶液の温度が高くなると、溶液中の高分子が凝縮し沈殿する温度のことであり、この特性をもつ高分子化合物を化学架橋によりゲルに変換すると、LCST で顕著な体積減少が生じるようになる。特に、体温付近で体積変化を示すゲルは、体温に応答して薬剤を体内に放出する担体として、ドラッグデリバリーシステムの分野で期待されている。

そこで、本研究では、体温応答型のゲルの生成を最終目的とし、生体適合性の高い HPC ゲルが好適な薬物担体になると想定して、ゲルの調製に使用する架橋剤の構造および量と、得られたゲルの熱応答性の関係について検討した。

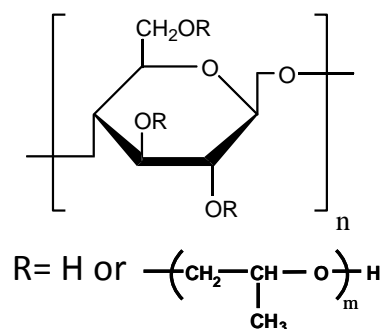


Figure1 HPC の構造

【実験】

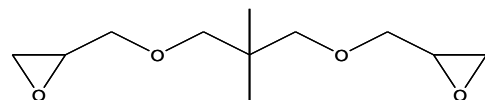
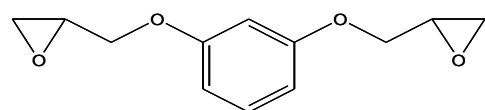
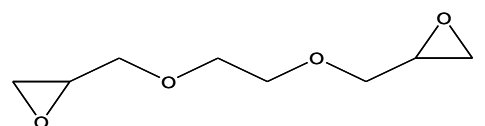
ゲルの調製：分子量の異なる HPC を 1,4-ジオキササンに溶解した。この溶液に、図に示すエチレングリコールジグリシジルエーテル(EGDE)、プロピレングリコールジグリシジルエーテル (PGDE)、レゾルシノールジグリシジルエーテル(RDE)、2,2-ジメチルプロパンジオールジグリシジルエーテル(DPDE)を架橋剤としてそれぞれ加えた。さらに、触媒となる塩化スズ(IV)をジオキササン飽和溶液の形態に加え 5 分間室温下で攪拌後、60 °C のオープンに静置した。4 時間後、生成したゲルから直径 18 mm の円筒を切り出し、純水で十分洗浄して、試験体となるゲルを得た。

ゲルの体積測定：ゲルを純水に浸して、20 °C から 2 °C ずつ上昇させた。各温度で 12 時間保持してからゲルの体積を測定した。ゲルの体積変化率は、20 °C の体積を基準として、百分率で求めた。

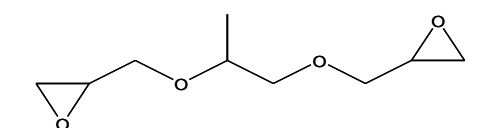
【結果と考察】

水中で LCST を示す高分子化合物は一般に、側鎖の疎水性が増加すると LCST が低下する。したがって、化学ゲルを調製するときの架橋剤の疎水性も、ゲルの熱応答性に影響を与えると想定される。

ゲルの生成条件を検討したところ、架橋剤の中心部分にベンゼン環を持つ RDE は反応性が高く、HPC の分子量が小さい条件でもゲルが生成した。しかし、脂肪族骨格を持つ他の 3 種の架橋剤は、HPC の分子量が大きいものほどゲルの形成が容易であった。



2,2-dimethyl propanediol diglycidyl ether (DPDE)



propylene glycol diglycidyl ether (PGDE)

Figure2 各架橋剤の構造

次いで、実際の HPC ゲルの熱応答性に及ぼす架橋剤の影響を検討した。同一のモル量の 4 種の架橋剤を添加してゲルを調製し、各温度における体積を測定した(Fig.3)。まず、予想通り、疎水性の高い架橋剤を用いた方がゲルの収縮し始める温度が低くなっていることがわかった。目的のゲルに最も近かったものは、EGDE を添加したもので、およそ 40 °C 付近でゲルが収縮し始めた。また、DPDE を用いた場合では、50 °C まで温度を変化させた時、ゲルの体積が元の 40 % 程度までしか収縮しなかった。この現象は、他の架橋剤を用いた場合、元の体積の 10~20 % 程度まで収縮する結果と比べ、極めて対照的である。これは、DPDE のネオペンチレン基 (2,2-dimethylpropane-1,3-diyl 基) がゲルの収縮の際、分子鎖の動きを制御しているからではないかと考えられる。

さらに、分子量並びにセルロース残基に対するヒドロキシプロピル基の置換度とモル置換度が同一の HPC を原料として、各架橋剤の添加量を変化させてゲルを調製し、各温度における体積を測定した(Fig.4)。EGDE にメチル基をつけた PGDE は収縮し始める温度が低下することがわかった。また、どの架橋剤の場合でも、架橋剤の添加量が多くなるほど、ゲルが収縮を始める温度が低下した。また、RDE と DPDE については、添加量が増えると、50 °C まで体積変化させた時の体積減少率が小さくなっていった。これは、RDE はレゾルシノール構造由来の剛直性により収縮挙動が制限されること、DPDE はネオペンチレン基による立体障害がそれぞれ理由として考えられる。

また、HPC の分子量が与えるゲルの熱応答性への影響を検討した。同一のモル量の 4 種の架橋剤を添加してゲルを調製し、各温度における体積を測定した(Fig.5)。どの架橋剤を添加した時でも、HPC の分子量が大きい場合と比べると、ゲルが収縮を始める温度が低下した。疎水性の高いものは、同量の架橋剤を添加しても、同じ体積になるまでゲルが収縮することはなかった。

今後は、EGDE と PGDE の混合物で架橋することによって、目的とするゲルの調製を目指す。

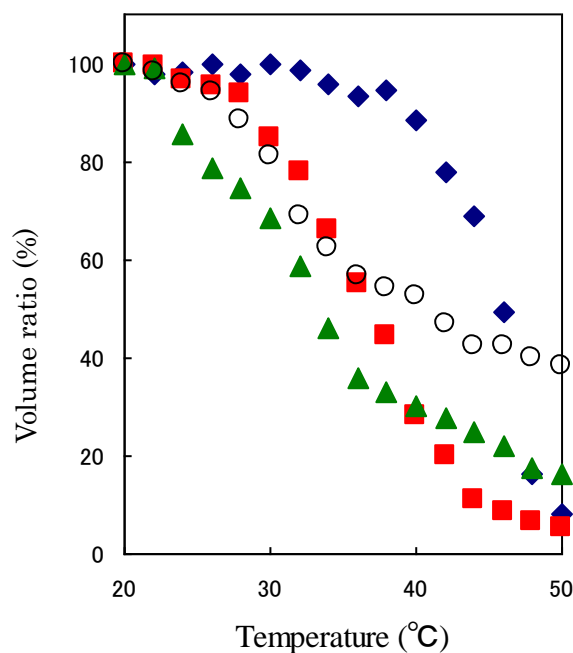


Figure3 架橋剤の種類が異なるHPCゲルの収縮挙動 (HPC-H 2% wt + 架橋剤 1.0×10^{-2} mol)

◆ EGDE、■ PGDE、▲ RDE、○ DPDE

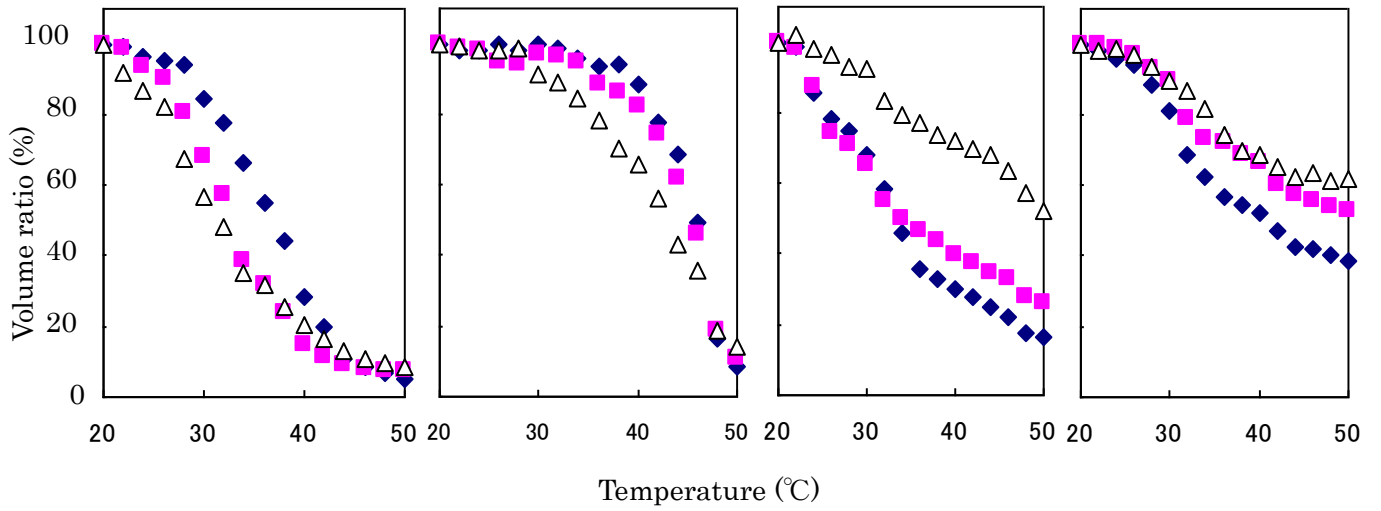


Figure4 架橋剤の仕込み量が異なる HPC ゲルの収縮挙動。右から EGDE、PGDE、DPDE、RDE の順。
 ◆ 1.0×10^{-2} mol、■ 2.0×10^{-2} mol、△ 4.0×10^{-2} mol

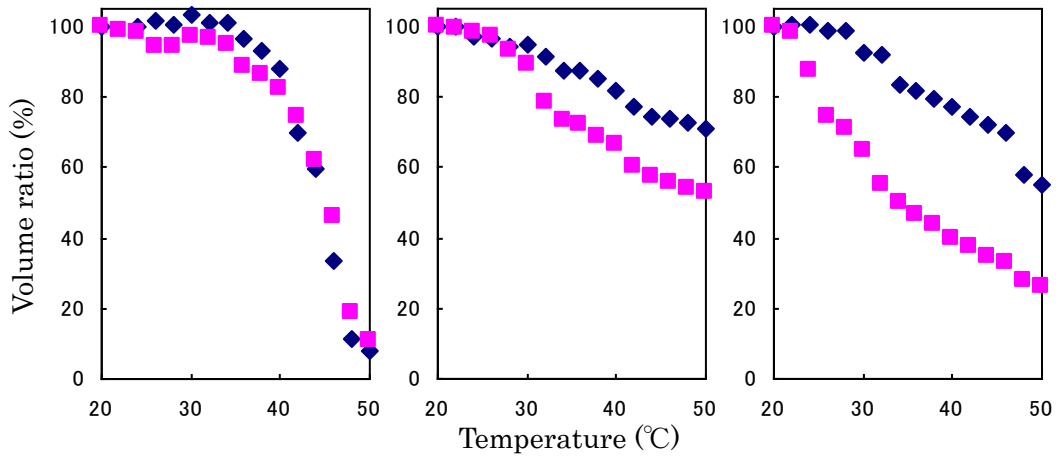


Figure5 HPC の分子量が異なるときのゲルの収縮挙動。右から EGDE、DPDE、RDE の順。
 (PGDE は HPC-L を用いた時にゲルが生成しなかった)
 ◆ HPC-L 4% + 2.0×10^{-2} mol、■ HPC-H 2% + 2.0×10^{-2} mol