

ポリ乳酸-アパタイト複合粒子形成における粒径増大因子の探索

(産総研¹, 中部大学²) ○花崎元春^{1,2}, 永田夫久江¹, 今枝健一², 加藤且也¹

【緒言】

水酸アパタイト ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$; HAp) はタンパク質に対する高い吸着能を有し、ポリ乳酸 (PLA) は生分解ポリマーであり薬物を担持・徐放する能力を持つ。我々の研究グループでは、この HAp と PLA の特性を活かし、薬物輸送システム (DDS) 担体を目指したコアシェル型ポリ乳酸-アパタイト複合粒子を開発してきた。このコアシェル型粒子は、界面活性剤フリーで合成されていることも特徴の一つであり、生体に悪影響な要因をすべて排除した粒子であるため、DDS 担体として優位性の高い粒子である。しかし、この粒子を DDS 担体として用いるためには、目的とする部位に対して粒径を制御する必要がある。そこで本研究では、PLA 量と無機イオン濃度を变化させ、粒径増大因子の解明を図った。

【実験方法】

複合粒子合成の概略は次の通りである。溶媒に溶解させた PLA を水中で十分に分散させた後、酢酸カルシウム水溶液を加え、さらにリン酸水素二アンモニウム水溶液を滴下した。溶媒の揮発と HAp の熟成の為に十分な時間保持した後、固液分離を行い PLA-HAp 複合粒子を得た。粒径を増大させるためには、PLA 量が重要であると考え、PLA 量と無機イオン濃度をそれぞれ増加させた系で合成を行った。具体的には、PLA 量を 20, 40, 80 mg と増加させ、その時の無機イオン濃度を Ca^{2+} 濃度を 2.0, 4.0, 8.0 mM、 PO_4^{3-} 濃度を 1.2, 2.4, 4.8 mM とした。この系で得られた複合粒子は PLA 量に応じて「PLHA-(PLA 量)」とした。さらに、PLA 量と無機イオン濃度を独立して増加させた系で合成を行った。具体的には、PLA 量を 250, 500 mg と増加させ、 Ca^{2+} 濃度を 2.0, 4.0 mM、 PO_4^{3-} 濃度を 1.2, 2.4 mM とした。この条件で得られた複合粒子は、PLA 量、 Ca^{2+} 濃度によって「PLHA-(PLA 量)-(Ca^{2+} 濃度)」と表記した。得られた生成物は、FT-IR で複合化の確認、TG 測定より HAp の割合を求め、FE-SEM による形態観察と粒径測定を行った。

【結果・考察】

FT-IR によれば、PLA 量と無機イオンを共に上昇させた系では、PLA のカルボキシ基由来の 1751 cm^{-1} 、HAp のリン酸基に起因する $561, 601\text{ cm}^{-1}$ にピークを確認した。この系では、全ての条件で複合体が形成された。SEM による形態観察では、PLHA-20, -40 では球状粒子が観察され、PLHA-80 では、鱗片状のリン酸カルシウムが観察された。過度な無機イオン濃度は、リン酸カルシウムの溶液内均一核生成を促進すると考えられ、複合粒子を得るためには適切ではなかった。球状粒子が確認された PLHA-20, -40 の粒径は、それぞれ 33, 35 nm であった。HAp シェルの厚みを求めるために、PLHA-20 の TG 測定を行ったところ、HAp の割合は 50% であった。この粒子がコアシェル構造であると仮定し、粒径 33 nm に当てはめシェルの厚みを求めると、約 3 nm であると見積もられた。PLA 量を 250 mg に増加させた系 (PLHA-250-2.0, PLHA-250-4.0) では、粒径はそれぞれ、74, 77 nm であった。PLA 量 500 mg の系 (PLHA-500-2.0, PLHA-500-4.0) では、ポリ乳酸同士と考えられる巨大粒子の結合が確認された。PLA 量 500 mg の系では、FT-IR でリン酸基のピークがほとんど観測されず、PLA 量に対して HAp シェルが十分に析出しなかったと推察された。これらの結果は、PLA 量の増加が粒径増大に効果的であることを示した。しかし、無機イオン濃度に対して過度な PLA 量は、リン酸カルシウムの析出が不十分なため界面が安定せず球状粒子が形成しなかった。今後、最適な PLA 量と無機イオン濃度について検討していく予定である。

【謝辞】

本研究の一部は JST の研究成果最適展開支援プログラムの支援によって行われた。

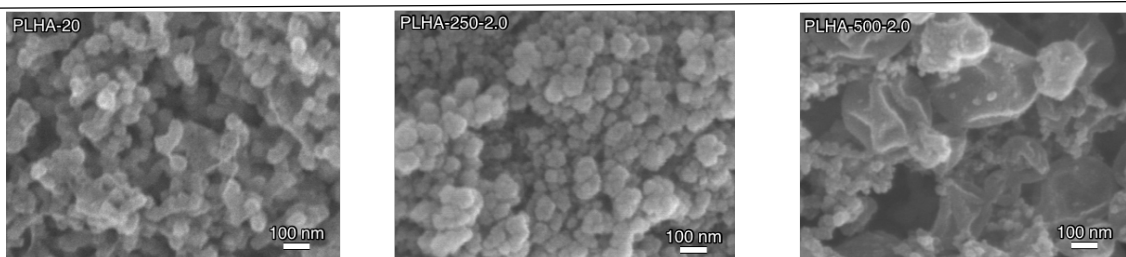


Fig. 1 FE-SEM images of PLHA-20, PLHA-250-2.0 and PLHA-500-2.0.