

論文: ポリカプロラクトン系ポリウレタンの薬物透過性と土壌中での分解性に関する研究

長崎大学大学院生産科学研究科

渡邊 敦

ポリマーを用いた薬物の放出制御技術は、農業分野において極めて重要な技術である。中でもポリマー被覆粒剤は、効力持続、散布回数削減、幼苗への薬害回避、必要量以上の薬物流出の軽減など様々なメリットがあり、農薬、肥料分野で更なる用途拡大が期待されている。一方で、被覆に用いたポリマーが自然界に残留することが懸念されるようになり、水田、畑地でも分解する被膜が求められるようになった。本論文では、農業用途に使用可能な生分解性を有するポリマーを用いたコーティング型放出制御粒剤について検討を行った。

これまでの生分解性ポリマーを用いた放出制御製剤の研究は、農業分野では基礎的な研究報告はほとんどなく、主に医薬分野でポリ乳酸を用いて行われているが、体内での使用を前提としていることから農業分野での分解要因と放出性能、製剤形状が異なり、また高い分解性と放出抑制が相反する性質であることが課題であった。そこで、本研究では、自然界での高い分解性と放出制御を両立するために、ポリマーの物理化学的解析を用いて主要なパラメータを見つけ出し、それらが両性質に与える影響について解析し、独立したパラメータを探索することを目的とした。ポリマーとしては、物理化学的特性を多様に変化させることができるポリウレタンを使用した。

本論文は第 5 章から構成される

第 1 章では、本研究の目的、既往の研究、および本論文の構成について述べた。

第 2 章では、poly(phenylene methylene isocyanate)(p-MDI)とポリカプロラクトンポリオールから合成されるポリウレタンを用いて、その物理化学的特性を解析し、土壌分解性と水中放出制御性に関連するパラメータについて解析した。土壌分解性試験の結果、低いガラス転移温度を示すポリウレタンは 3 ヶ月後で最大 50%を超える高い分解性を有するが、高分子量の直鎖ポリカプロラクトンを用いたそれは、低いガラス転移温度であっても再結晶化のため分解が抑制されることを明らかにし

た。また、分岐構造を有する 3 官能性ポリカプロラクトン鎖は再結晶化を抑制できることを見出した。一方、ポリウレタン被覆粒剤(カプセル)からの薬物(尿素)放出挙動においては、再結晶化の影響は見られず、ガラス転移温度に依存して放出速度が変化することが示された。

第 3 章では、ガラス転移温度の低い高分解性のポリウレタンに放出制御性を付与させる方法として、ウレタン基含量、架橋含量、疎水性原料の添加効果について検討した。また、ポリマーそのものが持つ膜透過性を明らかにするために、加工技術が性能に影響するカプセルでの評価ではなく、フィルム(平板)を用いた解析を行った。その結果、フィルムからの尿素の透過速度には、p-MDI 含量の増加、炭化水素側鎖の導入が特に大きな影響をもたらし、架橋構造やガラス転移温度の影響が小さいことが示された。炭化水素側鎖の構造としては、不飽和でないこと、炭化水素鎖が長いことが、より放出抑制に適していることが見出された。疎水化が分解性に与える影響としては、側鎖含量の増加に伴い分解性は低下するものの、放出制御性改善のためのガラス転移温度の上昇よりは分解性への影響は小さいことを明らかにした。これらのことより、側鎖導入による膜の疎水化は、分解と放出制御の両立に有用であることが示された。

第 4 章では、カプセルとフィルムにおける薬物透過性の比較を行った。カプセルにおいてもフィルムと同様に炭化水素側鎖の導入により透過速度が抑制されることが示されたが、その透過速度はフィルムと比較して 10 倍程度速いことがわかった。カプセルからの放出メカニズムを考慮して要因を考察したところ、カプセルからの薬物放出は、薬物の膜拡散による透過に加え、浸透圧による水浸入が引き起こす膜の構造変形(カプセルの膨張)が放出メカニズムに影響していることが分かった。すなわち、フィルムでの透過性解析結果に加え、第 2 章で議論した力学的強度(膨張に対する耐性)も重要であることが示された。

以上の結果より、カプセルからの放出抑制には、膜透過性と膜強度のコントロールが必要であることがわかった。薬物の膜透過を抑制する手段としては、芳香環や炭化水素側鎖の導入などの化学的性質をコントロールすることが重要であり、なかでも炭化水素側鎖の導入は分解性の低下を最小限に抑える点で有用であることがわかった。一方、カプセルに強度を持たせる方法としては、ガラス転移温度を上げることや架橋構造を組み込むことが効果的であるが、架橋構造は、立体障害により分解部位の再結晶化を抑制する性質を持ち、また、架橋部分が分解構造であれば分解が徐々に加速されるなどの効果も期待できることから、より有用であることが推察された。

第 5 章では、上記内容を総括し、将来の展望を述べた。