形状記憶合金を用いた電気応答性断続放出制御システム

内田熊男・嘉悦 勲・山中信之^{*1)}, 須谷康一^{*2)}*Electro-responsive on-off switching controlled release systems using shape memory alloy**key words : electro-responsive release system,
on-off switching controlled release,
shape memory alloy, device, actuator*

Electro-responsive on-off switching controlled release devices using shape memory alloy (SMA) for the actuator were prepared and the functions were tested. The devices are constructed from SMA coil, bias spring and drug reservoir, and they are connected with each other. The reservoir and the outer wall of the device have small holes. The two holes overlap by SMA shrinkage and shifting of reservoir with switching on of electric current so as to cause the drug release. Then, the temperature change in SMA coil and the moving distance of reservoir was investigated under on-off states of electric current. It was observed that the reservoir movement occurred quickly with the shrinkage of SMA coil after on state of electric current and reached to about 12 mm at 35°C in SMA coil temperature. The reservoir returned to the original position correctly after off state of electric current.

Then, a model drug is charged into the reservoir and the release function was tested. Very sensitive on-off switching release under on-off states of electric current was observed using the device with SMA actuator.

Therefore, the possible mechanism can be explained by the opening and shutting of the reservoir gate with its movements owing to the repetition of shrinkage and expansion of SMA according to on-off switching of electric current. It was proved that electro-responsive on-off switching controlled release system is possible for the actuator using SMA.

Kumao Uchida · Isao Kaetsu ·
Nobuyuki Yamanaka^{*1)}, Kouichi Sutani^{*2)}

生体環境内の変化をセンサーで認識し、その信号に応じて薬物の放出を on-off スイッチングさせ、必要なタイミングにおいて必要な量の薬物を供給できる機能を持った DDS (薬物送達システム) が、今後ますます必要になると予想される。このようなシステムの開発のためには、センサーからの信号に応じて薬物を断続的に放出させることのできる、有効なアクチュエーターの開発が要求される。

このような目的に用いる有望なアクチュエーターの一つとして、いわゆる刺激応答性ハイドロゲルが種々研究されており、筆者らの研究室でも高分子電解質を用いて、そのハイドロゲルを電極間に挟んで通電した場合には、電気泳動現象によりゲルが変形収縮し、絞り出し効果によってゲル中の薬物が放出されることをすでに報告している¹⁾。また、フェライトをポリマーに分散させた親水性あるいは疎水性のゲルを電磁コイルの間に置き、通電によって電磁場を発生させ、断続的な放出制御効果が得られることを見出している²⁾。しかしながら、これらの電気応答性ゲルは、比較的大きな電場 (約 5 V) 印加によってしか応答しない問題点があり、センサーからの電気信号にตอบสนองして始動しうるような高感度のゲルを開発したり、デバイス・システムのコンパクト化、微小化を図るにはなお相当の時間を要することが予想される。また、高分子ゲルを用いたアクチュエーターでは、薬物リザーバーを兼ねているため、一般に薬物の放出の進行とともに、ゲル内に残留している薬物の分布と拡散が不均一になる欠点がある。

^{*1)} Department of Nuclear Engineering, Faculty of Science and Technology, Kinki University 近畿大学理工学部原子炉工学科

^{*2)} Seed Co., Ltd. 樹シード開発部
Offprint requests to : Isao Kaetsu, Ph.D., Department of Nuclear Engineering, Faculty of Science and Technology, Kinki University, 3-4-1 Kowakae, Higashi-osaka-shi, Osaka 577-0818

図1 Model scheme for on-off switching controlled release system using shape memory alloy

そこで、高分子ゲルの信号応答伸縮とは異なった原理に基づく他のアクチュエーターの開発も、ゲル型アクチュエーターの開発と平行して検討し、比較するに足る興味深いテーマである。

本研究では、このような観点から、形状記憶合金を用いたアクチュエーターを試作し、その機能の有効性を検討した。すなわち、形状記憶合金の通电加熱による伸縮を利用して薬物リザーバー（貯蔵庫）のドアを開閉し、薬物の断続応答放出を行うシステムを構築し、その機能を検討し調べた。

方法

(1) 装置

図1は、形状記憶合金(Shape Memory Alloy, SMA)を用いて作製したアクチュエーターの概略図で、各数種類のSMAコイルおよびバイアスばねそれぞれの基本特性(荷重に対する変位量)を調べ、両者の最適なバランスを考慮してアクチュエーターを設計し、作製した³⁾。図1(a)は、SMAコイル、薬物リザーバーおよびバイアスばねを直列に接続加工して作製したデバイス(デバイス直径:10 mm, 全長:180 mm, 硬質ガラス製)、図1(b)は、SMAコイルとバイアスばねとを並列に配してコンパクト化を試みたデバイス(デバイス直径:15 mm, 全長:30 mm, アクリル製)である。なお、用いたSMAコイルはNi-Ti合金(Ni-50, Ti-50, 古河電工社製)で、変態温度:35~37°C, 線径0.75 mm, コイル径6 mmである。

また、両装置ともリザーバーの容積は0.5 ml, 薬物放出口径は2 mmである。

(2) 方法

SMAコイルを用いたアクチュエーターの原理は、センサーが生体内のニーズをキャッチして電気信号を発生すると(本実験では、原理的チェックのためのモデル実験として実センサーを用いずに、安定化電源から一定電流を供与して行った)、SMAコイルが通电加熱され温度上昇により収縮し(図1(a)ではSMAコイルが収縮してバイアスばねを伸張、図1(b)ではSMAコイルが収縮してバイアスばねをも収縮)、リザーバーが移動し、薬物貯蔵庫底部の開孔部とデバイス外壁底部の開孔部が一致してゲートが開き、薬物が放出される。センサーからの通电が停止するとSMAコイルが自然冷却され、バイアスばねの復元力(図1(a)では収縮力、図1(b)では伸張力)によって、リザーバーがもとの位置に移動してゲートが閉じ、薬物放出が停止するメカニズムである。

実験は、まずアクチュエーターのリザーバーにモデル薬物(メチレンブルーもしくはニュートラルレッドの水溶液)を注入したのち、アクチュエーターを50 mlの蒸留水中に浸漬し、直流電源よりの通电(1 V, 1 A)を断続的に(on, offともに5分間)行った。この間に、リザーバーから蒸留水中に放出されたモデル薬物量を調べるため、媒液を経時的に一定量採取し、分光光度計によりメチレンブルーでは668 nm, ニュートラルレッドでは533

図2 Temperature change in shape memory alloy coil and moving distance of reservoir under on-off states of electric current

図3 Moving distance of reservoir under on-off states of electric current
 ■ : Only reservoir system
 ▲ : Whole device system consisting of reservoir and outer container

nmの各波長での吸収強度をそれぞれ測定し、検量線により濃度を求めて薬物放出量を決定した。

結果と考察

(1) SMAコイルの温度上昇およびリザーバーの移動の検討

作製したデバイス(a)の駆動部分(SMAコイル, リザーバーおよびバイアスばね)が, 設計通り動作するかどうか, また実際に本研究の目的に使用できるかどうかを確認するため, まず駆動部分をデバイスに装填する前に, 駆動部分のみについてつぎの実験を行った。SMAコイルにクロメル-アルメル熱電対をエポキシ系の接着剤で接着し, 通電断続下でのSMAコイルの温度変化(デジタルサーモメーターにより測定)およびこれに伴うリザーバーの移動距離を経時的に測定した。その結果を図2に示した。なお通電による昇温は, 通電開始4分後に35°C近辺に達するよう段階的に行い, 通電停止後は自然冷却とした。リザーバーの移動(SMAコイルの収縮)はSMAコイル温度が約25°Cに達したときからはじまり, 約35°C(1 V, 1 A 通電)で約13 mmの最大移動距離を示した。また通電停止後は, SMAコイル温度の降下とともに, 速やかにリザーバーのもとの位置に移動することが認められた。

図2の結果に基づき, つぎに, 駆動部分をデバイス内に装填し, 駆動部分による熱の遮断, ならびにリザーバーと外壁との摩擦抵抗などの影響を調

べるため, 断続通電(1 V, 1 A, 断続間隔は図2と異なる)を行ったときのリザーバーの移動距離と時間との関係を調べた。その結果を図3に, デバイス内に装填前の結果とあわせて示す。

通電開始後, ほぼ1分以内で約12 mm程度のリザーバーの移動が認められ, デバイス外ではデバイス内より放熱効果がまさることより, やや移動の遅れが認められた。通電停止後のリザーバーのもとの位置への移動時間は, 逆に同様の理由により, デバイス内ではデバイス外の場合より約2分程度の遅れを示した。なお, デバイス内壁とリザーバーの移動による摩擦抵抗は, 放熱の影響に比べほとんど無視しうる程度と考えられ, また熱の放熱の影響も特に使用に差し障りがなく, 薬物の断続放出実験に使用可能であることが, デバイス(a), (b)ともに確認できた。

また, Ni-Ti 形状記憶合金は, かなりの繰り返し動作をしたあとでも, 形状を回復する能力がほとんど変化しないことが知られているが, 上記のようなデバイス・システムに組み込んで使用する場合においても, 十分形状記憶伸縮効果に再現性があり, アクチュエーターとして用いることが可能であることがわかった。

(2) 薬物の電気応答性断続放出制御の検討

上記の実験結果により, 通電の on-off に対応してSMAコイルが温度上昇, 降下に伴う伸縮を示

図 4 On-off switching release of model drug from device Type A

図 5 On-off switching release of model drug from device Type B

し、薬物リザーバーの移動が確認されたことから、つぎのような薬物放出実験を試みた。

デバイス(a)のリザーバーに、モデル薬物(メチレンブルーあるいはニュートラルレッド、各 0.01 mol/l)を注入後、蒸留水 50 ml 中に浸漬し、安定化電源より SMA コイルに 1 V, 1 A の 5 分間ごとの断続通電を行い、それぞれのモデル薬物の放出量を分光光度計により経時的に測定した。その結果を図 4 に示した。

図 4 左右両図の結果において、通電の on-off に対応して、モデル薬物の鋭敏に制御された断続放出が起こることがわかった。なお、off 時における少量の薬物の放出は、デバイス容器の内壁とリザーバーとの密着が十分でないための漏洩と考えられる。

図 5 は、デバイス(b)を用いて、図 4 と同様の実験を行った結果である。デバイス(b)の作製に際して、デバイス内壁とリザーバーとの密着性を十分に配慮した結果、両モデル薬物を用いた実験において、off において漏洩量が非常に少なく、また断続放出も制御され、安定した放出特性が得られた。

図 6 On-off switching release of model drug (methylene blue) from device Type B

図 6 は、デバイス(b)を用いて、リザーバーにメチレンブルー(0.002 mol, 0.5 ml)を注入後、蒸留水(200 ml)中で通電を行い、通電(6 分間)中のリザーバーからの薬物放出性を調べた結果である。通電初期に比較的敏速にメチレンブルーが放出し、その後放出速度は飽和する傾向を示す。これは、ゲート入口付近の薬が放出されたのち、ゲート内部の薬が拡散放出されるには、対流などによるなんらかの拡散促進作用が必要であることを示

唆している。

以上の結果より、SMA コイルは通電の on-off に対応して伸縮を示し、リザーバーを移動させてそのゲートを開閉させることにより、アクチュエーターとして機能すること、このようなアクチュエーターを用いたシステムにより、薬物の電気応答性断続放出が可能であることが証明された。

結 論

本研究では、形状記憶合金(SMA)を用いてアクチュエーターとしての利用を試み、これを組み込んだ電気応答性の断続放出制御用デバイスを作製し、その機能を検討した。形状記憶合金は on-off

通電に対応して伸縮を示し、薬物リザーバーのドアを開閉させることにより薬物を放出し、アクチュエーターとして機能すること、これらを組み込んだシステムは、電気応答性の断続応答放出が可能であることが認められた。

文 献

- 1) Kaetsu I, Uchida K, Morita Y, Okubo M : Synthesis of electro-responsive hydrogels by radiation polymerization of sodiumacrylate. Radiation Phys. Chem. 40 : 157-160, 1992.
- 2) Eur. J. Pharm. Biopharm. (投稿中).
- 3) 村上陽太郎, 清水謙一, 大塚和弘・他: アクチュエーターの計算および設計. 形状記憶合金とその使い方. 日刊工業新聞社, 1987, p 256-259.