

内92-20

早稲田大学大学院理工学研究科

# 博士論文概要

## 論文題目

Temperature-Responsive Polymers and Their Application  
to Controlled Drug Release

温度応答性ポリマーの開発と薬物放出制御への応用

申請者

吉田 亮  
RYO YOSHIDA

応用化学専攻化学工学研究

平成 4 年 11 月

理 1596 ( 1873 )

薬物治療は病気によって崩れたホメオスタシスを正常に戻す重要な一手法であるが、血中の薬物濃度を長期間有効領域に保つことができないこと、また疾患部位以外での生体に影響を及ぼす作用（副作用）が問題となっている。そこで薬物を有効に投与し、副作用を低減することを目的として、薬物の新しい投与技術、ドラッグデリバリーシステム（DDS）という概念が生まれた。DDSの研究はまず長期の持続的効果を得るための薬物の徐放制御（量的制御）からスタートした。一方、近年の遺伝子工学の急速な進展に伴って生理活性の高いペプチドが人工的に生産できるようになった。しかしこれらは体内で分解されやすく、また高分子量のため吸収されにくい。このような薬物を治療に用いるためには、量的に制御したDDS技術に加えて、薬物を標的部位まで効率よく運ぶ（空間的制御）、あるいは必要なときにだけ薬物を作用させる技術（時間的制御）の開発が緊急かつ重要な世界的課題となっており、このような次世代型DDSの実現に大きな期待が持たれている。

時間的制御を実現するためには、製剤自身が外部環境変化を感知し、これにตอบสนองして薬物放出を制御する機能を持つことが必要である。そのためには外部刺激にตอบสนองして構造が変化するポリマーを設計し、放出制御材料として用いることが有用な手法となり、高分子の物性を制御するための分子設計法の確立、および放出パターンを制御するための化学工学的制御理論の確立が不可欠である。

本論文は、温度に対し顕著な膨潤・収縮変化を示すポリマーゲルを開発し、それを薬物の放出制御に応用した研究成果をまとめたものである。まず温度変化に対するゲルの膨潤・収縮挙動を任意に制御するための分子設計手法を明らかにした。またゲル内部における水と薬物の物質移動を化学工学的に解析し、ゲルの膨潤・収縮の動態を検討することにより、新しい放出速度制御理論を確立した。さらに薬物放出の時間的制御を目的とした、薬物放出を温度変化でON-OFF制御するシステムを開発し、そのメカニズムを明らかにするとともに、従来のDDSにない新しい物質移動制御概念を創出した。

本論文は全6章で構成される。

第1章では、ドラッグデリバリーシステムについてその現状を概説した。製剤から薬物を予め計画された速度で放出する量的制御技術に加えて、薬物を必要な疾患部位に送達する、あるいは必要なときに作用させる空間的・時間的制御の新しい概念が生まれた背景を述べ、刺激応答型DDSに関する既往研究をまとめた。また温度応答性のN-イソプロピルアクリルアミド（IPAAm）ポリマーゲルについて、その基礎的特性ならびに応用技術への展開を述べ、本研究の位置づけを行った。

第2章では、温度応答性IPAAmコポリマーゲルの相転移点と感温性を制御するための分子設計について検討した。IPAAmと親水性のアクリルアミド（AAm）、疎水性のアルキルメタクリレート（RMA）、さらに温度応答性を有するジメチルアクリルアミド（DMAAm）、アクリロイルピロリジン（APy）と組み合わせて共重合体ゲルを作成し、これらのモノマーがゲルの相転移点および感温性に与える効果を明

らかにした。親水性AAmの導入により、相転移点を高温側に上昇させることができるが、同時に感温性が低下した。これはAAmが密な収縮構造を妨げるように働いたためと考えられ、そのため安定なスキン構造を保つことができず、薬物放出の完全なON-OFF制御は困難であった。疎水性のRMAの導入により相転移点は低温側へ移行した。感温性が同時に低下したが、RMAの導入によりポリマー鎖の凝集力が増し、スキン構造がより安定に保たれた。DMAAmやAPyの導入により、高い感温性を保ちながら相転移点を高温側に上げることができた。収縮に伴うスキン層も安定であると考えられ、高温領域でのON-OFF制御が可能となった。

第3章では、薬物放出の新しい速度制御法について検討した。性質の異なるポリマーマトリックスと薬物を組み合わせ、薬物放出に伴うポリマー透過性の変化を利用した、新しい概念に基づく薬物放出モデルを提唱した。ポリマーマトリックス内部の薬物溶解領域を2層に分けたモデルを構築し、物質移動論的に放出モデル式を導出し、放出パターンのシミュレーションを行った。その結果、薬物放出に伴いポリマーの透過性が増加するようなシステムでは、放出パターンは0次放出へ移行し、また放出に伴いポリマーの透過性が減少するシステムでは、初期の急激な放出ののち除放されるパターンとなった。このようなシステムを実現するため、IPAAm-RMAコポリマーゲルに疎水性のインドメタシンを充填した放出デバイスを作製し、高膨潤状態（高親水性）の温度下で放出実験を行った。透過性の変化が大きいほど放出パターンは0次に近づき、モデルによるシミュレーションと一致する結果が得られた。また薬物の放出に伴い透過性が低下するシステムを実現するため、親水性のサリチル酸ナトリウムと疎水性のポリ2-ヒドロキシエチルメタクリレートゲルを用いた放出デバイスを作製した。そのデバイスからの薬物の放出は初期に急激な放出を示すシミュレーションと同一の結果となった。このようにデバイス内部の薬物の物質移動を制御するという新しい放出制御概念を実現した。

第4章では、さらにゲルの膨潤プロセスを考慮したモデルを構築した。IPAAm-RMAコポリマーゲルの乾燥状態からの膨潤挙動を測定し、その吸水過程の速度論的な解析を行い、放出パターンとの関連を議論した。相転移温度（LCST）以上の温度におけるIPAAm-BMAコポリマーゲルの膨潤挙動は、時間の1/2乗に従う拡散律速型の挙動を示した。これはLCST以上ではポリマー鎖の緩和が起こらないため、水分子の拡散が支配的になったためである。LCST以下の20℃では吸水量は時間に対し直線的に増加した。この現象はポリマー鎖の緩和が律速となり、膨潤面が一定速度で内部に進行する未反応核モデル（0次放出型）により説明された。また平衡膨潤度が20℃より大きくなる10℃における膨潤過程では、吸水速度が途中で加速するS字型の挙動を示した。これはガラス状コアが消失し、膨潤抑制力が作用しなくなったのちに、大きなポリマー鎖の溶媒和が生じたためと考えられた。ゲルからのインドメタシンの放出パターンは膨潤挙動に従って、各々拡散律速型、0次放出型、S字型となり、ゲルの膨潤により放出パターンが制御された。これにより、新しい放出パターン（0

次放出型、S字型)のメカニズムを明らかにし、その制御手法を確立した。

第5章では、IPAAm-RMAコポリマーゲルを用い、外部温度変化に対する薬物放出のON-OFF制御を実現した。このとき、温度上昇に対し、ゲルの表面に直ちに形成される密なスキン層が、ゲル内部からの薬物放出を停止させるメカニズムを明らかにした。RMAのアルキル鎖長を変化させて、その膨潤・収縮挙動ならびに濁度変化を測定した結果、アルキル鎖長の長いヘキシルやラウリルメタクリレートとのコポリマーゲルは、アルキル鎖長の短いブチルメタクリレートとのコポリマーゲルより、薄くて密なスキン層が形成されることがわかった。これは疎水性相互作用によるポリマー鎖の凝集力に起因するものであり、スキン層形成過程を制御するときにアルキル鎖長が重要な因子となることを明らかにした。また内部に大きな膨潤状態を有するスキン構造では、放出のOFF状態においてもゲル内部で薬物が拡散することが可能である。そのためOFF状態においてゲル内部で薬物の移動が起こり、濃度の均一化が生じる。OFF状態の時間が長い場合には放出速度が低下しなかったが、これはゲル内部での薬物移動による濃度の均一化によって、濃度勾配の低下が抑えられたためと考えられる。このようにOFF状態中での薬物移動がパルスを繰り返しても、放出速度が低下しない製剤をつくるための有効な手段となる概念を示し、そのためには、薄くて密なスキン層を形成することが必要であり、アルキル鎖長を変える新しい分子設計手法の有効性を明らかにした。

第6章では、スキン層形成に伴うON状態からOFF状態へ移行する過程について、ゲルの収縮プロセスに追従した放出パターンの変化を議論した。ゲルの収縮に伴う脱水プロセスは、初期のスキン層生成過程、およびその後のスキン層を通る非常に速度の遅い水の流出過程の2段階からなる。収縮開始より一定時間後にゲル表面に多数のバブルが観察されることから、スキン層の内部からの水の押し出しの妨害により、非常に高い圧力がゲル内部に発生していると考えられる。また薬物は最初のスキン層形成過程でゲル表面から搾り出され(squeezing効果)、またその後の圧力の蓄積によって生じる水の破過的な流出に伴って、さらに急激に放出される。このため放出のON状態からOFF状態へ移行する過程では、スキン層の厚さと内部圧力の発生過程によって、squeezingによる温度上昇直後の放出ピーク、あるいは内部圧力発生に起因する遅れ時間を持つピークを示すパターンが考えられる。ゲルの内部圧による対流と拡散を仮定し、細孔理論を用いたモデルによるシミュレーションを行い、さらにゲルの化学構造と温度変化量を変えて放出実験を行った結果、シミュレーションと同様に、(1)ピークを持たない、(2)温度上昇直後にピークを持つ、(3)一定時間後にピークを持つ、(4)2つのピークを持つ4種類の放出パターンが確認された。ポリマーの化学構造および温度変化量を変えることによって、ゲル内部の圧力発生過程を制御し、放出パターンを制御する理論を示し、それを実現化した。