

内97-21

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 Hydrogels with Polymer

Graft Structures for Modulated Drug Release

グラフト高分子構造を有する温度応答性

ハイドロゲルによる薬物放出制御

申請者

金子 祐三

YUZO KANEKO

応用化学専攻 化学工学研究

1997年11月

病気になると、生体のホメオスタシスのバランスが崩れる。薬物治療は、このずれを回復する重要な一手法である。生体の疾患部位に薬物が至適濃度で適切な時間、選択的に作用することによって最も効果的な治療が達成ができる。このため、薬物を標的部位に、濃度と時間を制御して作用させるドラッグデリバリーシステム（DDS）が、副作用を最小限としつつ、薬物の治療効果を最大限に発揮させる新しい手法として世界的に注目されてきている。さらに最近では、製剤自身が病気によって発生する信号を検知し、この信号の大きさにより放出量を判断し、薬物の放出制御を行うことができる、一つの材料の中に多機能を備えたインテリジェント化製剤の概念が、薬物の体内動態を自ら制御しうる新しいDDSとして注目を集めている。インテリジェント化製剤の実現により、革新的な薬物治療が実現できると考えられる。このインテリジェント化製剤を実現するため、外部刺激に応答して構造が変化するポリマーを設計し、放出制御素材として用いる研究が精力的に進められている。この実現のために、ポリマーの物性を制御する分子設計、ならびに物質移動論を基礎とした薬物の放出挙動の制御を確立することが必要となっている。

本論文では、以上のような背景のもとで、目的とする薬物の体内動態を制御しうる温度応答性ポリマーゲルの分子構造を設計した。従来、ゲルからの薬物放出挙動の研究では、ゲルの膨潤過程を制御することにより速度一定の放出挙動を得る薬物放出制御が行われてきた。これに対し、本論文では、新しい原理を基礎としてゲルの高分子網目の分子構造を構築し、これによりゲルの収縮過程を制御して薬物の放出制御を試みた。自由末端を有する高分子鎖を網目中にグラフトした新規な分子構築ゲルを作製し、グラフト鎖の動きにより、温度に応答したゲルの収縮速度を加速させた。さらに、この収縮変化と薬物放出挙動の相関を物質移動論に基づく速度論的解析により詳細に議論した。従来の三次元網目構造を有するゲルの収縮変化と薬物放出挙動の相関と比較しながら、グラフト型ゲルの分子構築に基づいたゲルの動態特性を利用して薬物放出速度を制御する、新しい物質移動制御の概念を示した。

本論文は全7章より構成される。

第1章では、温度応答性*N*-イソプロピルアクリルアミド（IPAAm）ポリマーゲルを用いたDDSについてその現状を概説し、ゲルの膨潤・収縮変化のパターンとゲルの動態が薬物放出挙動に与える影響について既往研究をまとめた。温度応答性ゲルによる薬物放出の時間制御（on-off放出）のメカニズムについて、ゲルの収縮時に形成される表面スキン層による薬物の拡散制御の観点から、その基礎概念をまとめた。

第2章では、従来型の三次元網目構造を有するIPAAmポリマーゲルの温度変化に応答した収縮変化の特性を明らかにした。特に収縮時に形成される表面スキン層の動的解析を行うため、IPAAmに疎水性のブチルメタクリレート（BMA）、あるいは親水性のアクリルアミド（AAm）を共重合したゲルを用いて、ゲルの疎

水性凝集力を制御した。ゲルをその相転移温度以上で収縮させると、1）ゲル表面近傍のポリマー鎖の収縮によるち密なスキン層の形成、2）スキン層による内部からの水の流出の抑制と、ゲルの収縮にともなうゲル内部圧力の蓄積、3）増加した内部圧力によるゲルからの水の押し出し、によってゲル収縮が加速された。BMAの疎水性凝集力の効果で、より高密度のスキン層が形成され、強い疎水性相互作用によりゲル内部に大きな圧力が蓄積した。この結果、急激な水の押し出しが起こり、ゲルの収縮がIPAAmホモポリマーゲルより速くなることを見出した。

第3章では、2章で用いた温度応答性ゲルのスキン層の動的形成過程の制御により、その収縮特性を利用して薬物を放出する、新規な薬物放出制御を議論した。これにより、従来型の三次元網目構造を有するゲルの収縮変化による薬物放出制御の特性を明らかにした。IPAAm-BMAコポリマーゲルは、ゲルのスキン層形成による内部圧力の蓄積が水を押し出し、ゲル内部のサリチル酸ナトリウムをこの対流にともなって放出した。次に、高温側でも密なスキン層が形成されないIPAAm-AAmコポリマーゲルを、一部に薬物放出孔を有する非透過性のカプセルで被覆した。高温側でゲルが収縮してもスキン層が密でないため、ゲル内部に担持させたインドメタシンは孔を通して放出されるが、低温側では膨潤したゲルの拡散表面積が小さくなるため、薬物の拡散が抑制された。この結果、ゲルの微小な体積の変化を大きな表面積の変化へと増幅・転換するシステムが作製でき、ゲルの収縮変化により高温側で薬物を放出しうる薬物放出制御を実現した。

第4章では、従来、ゲルの膨潤・収縮挙動が網目の協同拡散で生じたのに対し、自由末端鎖の速い凝集変化でゲルの収縮変化を加速する、新しい原理で収縮変化を生じるゲルを、その分子構築により追究した。両末端が架橋され協同的に動く高分子鎖に対し、グラフト鎖はその片末端が自由であるため、動きが自由であることに着目し、IPAAmホモポリマーからなるグラフト鎖を有する新規なゲルを作製した。従来型ゲルでは網目の動きは協同拡散に基づき、温度に応答してゆっくりと収縮するのに対し、同じ化学組成、架橋密度でその構築構造だけが異なるグラフト型ゲルは、スキン層を形成せずに内部の水を急激に押し出して収縮した。自由末端を有するグラフト鎖は網目の収縮に先立ち、温度変化に対して急激に脱水して凝集変化する。この凝集グラフト鎖は網目主鎖の相転移温度を低下させると考えられた。さらに、網目間に強い疎水性相互作用が働くため、ゲル内部の凝集力が増大した結果、ゲルの速い収縮が生じたと考えられた。これによりポリマー鎖の相転移に基づく弾性力を利用した、新しいゲルの収縮メカニズムを提案した。さらに、グラフト型ゲルの膨潤・収縮変化は短い時間周期の温度変化に追随し、可逆的に体積を振動させることを見出した。

第5章では、IPAAmポリマーグラフト鎖の分子鎖長を変化させゲルの疎水性の凝集力を制御することによる、グラフト型ゲルの収縮速度の制御を議論した。分

分子量 9 0 0 0 のグラフト鎖を有するゲルは 1 0 分以内に急激に収縮変化する一方、分子量 4 0 0 0 のグラフト鎖を有するゲルでは、凝集したグラフト鎖間に働く疎水性相互作用が弱くなるため、ゲル表面側からの収縮の効果が相対的に大きくなり、ゲルはスキン層を形成して収縮した。以上の結果からゲルの動態制御のための、グラフト鎖長制御に基づく新規な分子設計手法の有効性を示した。次に、グラフト型ゲルの収縮変化にともなう薬物放出挙動を解析した。スキン層形成をともなうグラフト型ゲルの収縮過程ではその内部圧力の蓄積と緩和が周期的に繰り返され、このゲルの動きに追従した振動型の薬物放出挙動が得られた。一方、グラフト鎖長の大きいゲルは、収縮時の水の押し出しと同期してゲル内部に含有させたサリチル酸ナトリウムを一気に放出する、パルス型薬物放出パターンを示した。従来の薬物拡散に加え、水の対流に基づく物質移動による新規な薬物放出メカニズムを実現した。この薬物放出メカニズムは分子量 9 3 0 0 のデキストランの放出にも有効であり、高分子量薬物のパルス型投与の可能性が示された。

第 6 章では、グラフト鎖の構造効果によるゲルの素速い収縮変化を追究するため、新たに親水性のポリエチレンオキシド (PEO) を IPAAm ポリマーの網目中にグラフトしたゲルを作製し、温度変化に応答した収縮過程を制御した。ゲルの収縮変化を抑制する表面スキン層の中に、PEO グラフト鎖が水の透過経路を確保することで、ゲル内部の水を押し出し素速く収縮変化するゲルを実現した。PEO グラフト鎖の導入量を変化させて、収縮時の水の押し出し挙動を比較し、ゲルの収縮速度の制御を行った。IPAAm ポリマーグラフト鎖を有するゲルとの収縮メカニズムの違いについて議論した。さらにアクリル酸をランダムに共重合したゲルの収縮挙動との詳細な比較から、PEO グラフト型ゲルの分子構築の有効性を明らかにし、グラフト鎖の構造効果による、新しい概念に基づくゲルの動態制御法を示した。

第 7 章では、PEO グラフト鎖の導入量を変化させ、水の透過経路の数と大きさを制御することにより、ゲルの収縮時に放出される薬物の分子量の制御を行った。ゲル中にサリチル酸ナトリウム、あるいは分子量 9 4 0 0 のデキストランを含有させ、収縮変化にともなうゲルからの薬物放出挙動を測定した。4 w t % ならびに 1 3 w t % のグラフト鎖を有するゲルは、それぞれ収縮変化でサリチル酸ナトリウムを一気に放出した。一方、4 w t % グラフトゲルでは、高分子量のデキストランを初期に放出したのち放出は抑制された。これは、PEO 鎖による透過経路の大きさが、高分子量である薬物の大きさよりも小さいために、スキン層での薬物の透過性が低下したためと考えられた。一方、1 3 w t % の PEO 鎖を有するグラフトゲルでは、大きな透過チャンネルの形成により速やかに薬物が放出された。

以上から、グラフト鎖を有する分子構築により温度応答性ゲルの収縮変化を加速する新しいモデルを提唱し、この変化で薬物放出制御を行いうる物質移動制御の概念を示した。