

平成21年 4月23日現在

研究種目：若手研究（スタートアップ）  
 研究期間：2007年度～2008年度  
 課題番号：19850014  
 研究課題名（和文）N-ビニルアルキルアミドを成分とする高強度ゲルと経皮吸収剤用基剤の開発  
 研究課題名（英文）Development of mechanically strong gel for Transdermal therapeutic systems composed of N-vinylalkylamides  
 研究代表者  
 網代 広治（AJIRO HIROHARU）  
 大阪大学・臨床医工学融合研究教育センター・特任講師（常勤）  
 研究者番号：50437331

## 研究成果の概要：

両親媒性ビニルモノマーである *N*-ビニルアセタミド(NVA)およびその誘導体を用いたゲルの作成において、NVA とはほとんど共重合できないアクリル酸と組み合わせられた相互侵入網目構造(IPN 構造)を有する新規ゲルを作成し、機械的強度の向上が達成された。ここで得られる両親媒性高分子ゲルの薬物徐放能と細胞接着能について知見を得た。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	920,000	0	920,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,820,000	270,000	2,090,000

研究分野：高分子合成

科研費の分科・細目：高分子・繊維材料

キーワード：高分子合成、高分子構造・物性、有機化学、ゲル、経皮吸収剤

## 1. 研究開始当初の背景

高齢化社会に伴って医療開発は急務であり、特に高分子材料は医療の発展に大きな役割を果たしている。例えば、ポリアクリルアミドは生体高分子ポリペプチドの異性体であり、優れた生体適合性を示すと同時に32℃付近に下限臨界溶液温度(LCST)を示すため、薬物送達システム(DDS)や細胞シート脱着表面などの機能性材料として応用されている。これに対して、もうひとつのポリペプチド異性体である *N*-Vinylacetamide (NVA) とその

誘導体は、既に工業化された簡便な合成法が当研究室より報告されて以来、その重合反応性や共重合体などの特性が明らかとなりつつある。

一方、高分子材料の物理的・化学的性質は高分子の構造に大きく影響されることが知られている。これまでに研究代表者は、分子構造を設計することにより高分子の立体構造制御を行ってきた。例えばアニオン重合において、スチレン誘導体のオルト位に導入する置換基が生成高分子の立体構造に影響を及ぼすことを報告

している。近年、ゲルの機械的強度を著しく向上させる相互侵入網目構造(IPN)が報告されているのに対して、ポリ(NVA誘導体)ゲルにIPN構造を導入した例はこれまで知られておらず、バイオマテリアル利用までには至っていない。NVA誘導体の分子設計さらにはIPN構造を構築する際に汎用モノマーと組み合わせることにより、NVAの両親媒性が活かされ、高強度な薬物徐放基剤(新規バイオマテリアル)の創製可能ではないかと考えていた。

## 2. 研究の目的

ポリ(NVA誘導体)は両親媒性を示すため、油を取り込むオイルゲル化剤としての応用例が報告されており、既存の高分子材料に比べて難水溶性医薬品および親油性薬物を取り込みやすいことが期待される。近年、難水溶性医薬品の可溶化技術が進んでいることが研究背景であり、本研究により合成される新規バイオマテリアルを適用することによって、経皮投薬の使用範囲が広がることを期待される。

すなわち本課題の目的は、「NVA誘導体を用いた新規高強度ゲルの合成。さらにその両親媒性を活用することによる、多種類の薬物を担持可能な新規高分子材料の創製」である。NVA誘導体の適切な置換基設計およびIPN構造の導入によって、高い強度と柔軟な薬物徐放能を備えた新しい医用高分子材料(新規バイオマテリアル)を創製することが目的であり、いわば“薬物オールマイティステーション”となりうる薬物担持用のゲルを提供することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 新規架橋剤の合成

NVA誘導体は他のモノマーとラジカル共重合反応性が異なるため、NVAと同程度の反応性を有する架橋剤が必要である。本研究では用いるモノマーの構造とよくなじむように、これまでに知られているアルキル基のほかに親水基としてエーテル基をNVA間に導入した5-oxanonamethylene-*N,N*-bis(*N*-vinylacetamide) (5ON-bis-NVA)を新規化合物として合成した。

### (2) IPNゲル合成

調製されるゲルは温度の違いによって膨潤度が変化することが予想されるため、将来貼布剤基剤へ応用されることを視野に入れ、体温に近い重合温度および水中でのラジカル重合により調製した。これまでに種々のNVA誘導体は、アゾ化合物のラジカル開始剤で重合することが報告されているので、水溶媒中において37°Cで使用可能な開始剤である2,2'-アゾビス(2-アミジノプロパン)二塩酸塩を用いた。その後同反応溶液中へ長時間浸してから重合させることによりIPN構造を合成した。

まず、NVA誘導体同士の組み合わせでIPN構造が構築される条件を模索したところ、調製濃度が1 mol/L, 2 mol/L, および4 mol/Lのうち、2 mol/Lから得られたゲルはハンドリングもしやすく、強度の増加が認められた。次に通常のラジカル共重合では得ることが難しい組み合わせとして、汎用モノマーであるアクリル酸を2段階目のモノマーとして用いた。

得られるゲルについてはすべて圧縮試験(島津社製、EZ test)によりその圧縮強度を調べ、破断応力と破断の際のひずみを測定した。

### (3) 薬物徐放実験

1年目から得られた様々なIPN構造を有するゲルを凍結乾燥後、薬物を含む溶液に浸すことでゲルの中に取り込ませる。その後、水溶媒や有機溶媒へ移し、薬物が徐放される様子をUV吸収スペクトルの吸収強度の変化を追うことにより観察した。

水溶媒中からの徐放には、実際に薬物として用いられている化合物のうち、UV吸収のあるスコポラミン選択した。また、有機溶媒からの徐放として溶媒にエタノールを、難溶性薬物モデルとして、薬物可溶化技術に対象ともなっている抗がん剤であるパクリタキセル(paclitaxel)を選択した。

## 4. 研究成果

(1) 非共役ビニルモノマーであるため共重合による多様化に劣るというN-ビニルアセトアミド(NVA)の欠点を相互侵入網目構造を導入することによって克服したが、それらの中でもアクリル酸とNVAを組み合わせたゲルは、NVAのみから得られたゲルと比べて破断強度が5

倍向上した(図 1)。

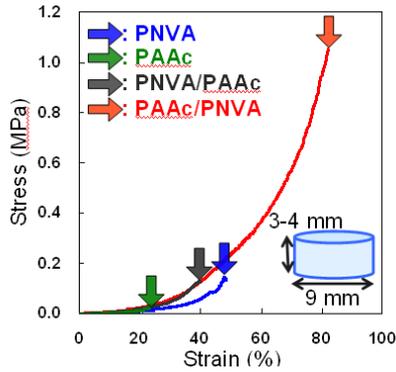


図 1.

(2) アクリル酸 (AAc) と組み合わせたゲルのうち、調製順序を工夫することによって、ゲル全体に占める NVA の割合を約 96% のものを調製した (PAAc/PNVA ゲル)。このゲルは、NVA の両親媒性という特質を保持しており、水以外の有機溶媒にも良好に膨潤した。(表 1.)

表 1.

Run	Abbreviation	S.R. <sup>b</sup> in water	NVA ratio <sup>c</sup> in gel/%	Swelling with EtOH
1	PNVA gel	24	100	○
2	PAAc gel	400	0	×
3	PNVA <sub>0.37</sub> /PAAc <sub>0.63</sub> gel	120	37	×
4	PAAc <sub>0.04</sub> /PNVA <sub>0.96</sub> gel	18	96	○

<sup>a</sup>[monomer]:[initiator]:[crosslinker] = 100:1:1. <sup>b</sup>The swelling ratio was defined as  $(W_s - W_d)/W_d$ . <sup>c</sup>Determined by elemental analysis.

(3) PAAc/PNVA ゲルは、水溶媒からのスコポラミン徐放挙動は拡散的に進行した(図 2.) と同時に、経皮吸収剤において促進剤として用いられているエタノールに良好に膨潤し、難水溶性薬物であるパクリタキセルを単純拡散により放出することを確認した(図 3.)。

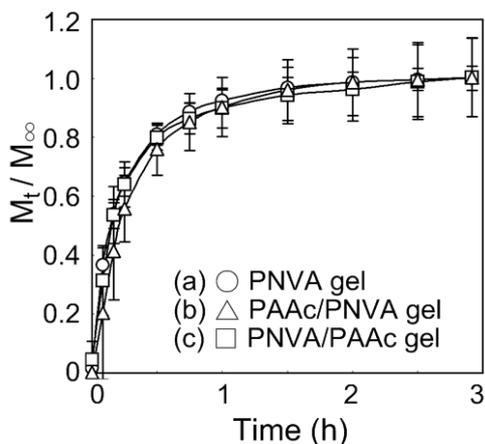


図 2.

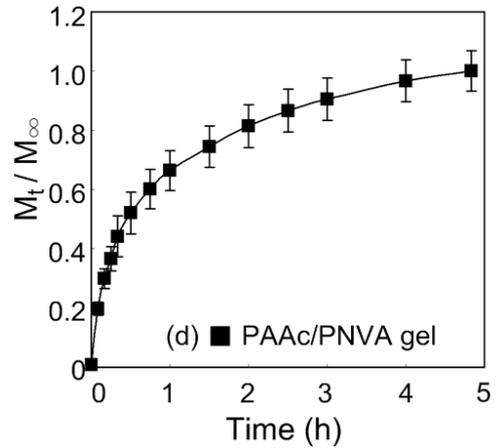


図 3.

(4) NVAゲルの細胞接着性を調べ、相互侵入網目構造がタンパク質吸着の向上や接触角に影響を及ぼし、その結果細胞接着性および増殖能に効果がある結果が示唆された(図4)。図4(a)は比較のために用いたアクリルアミドのゲル、(b)はNVAゲル、(c)はNVAとNVAのIPNゲル、(d)はNVAとAAmのIPNゲルを示しており、高分子網目構造が、表面の拙著区画やタンパク質の吸着量を変化させた結果、細胞の接着数が増加したと考えられる。

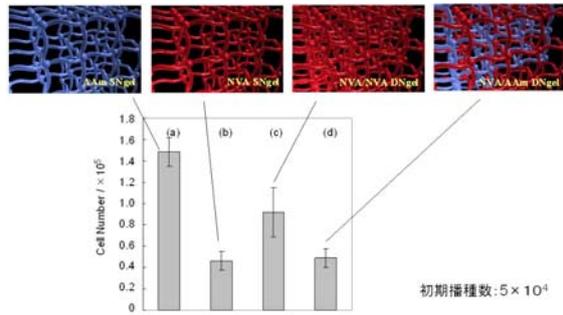


図 4.

(5) N-ビニルアルキルアミドの重合反応性を調べるために N-位に置換基を導入しそのラジカル重合反応性及び得られた高分子の立体構造について調べた。その結果、N-位にフェニルプロピル基を結合させた NVA 誘導体は、(-)メントール添加させた 0°C におけるラジカル重合により、通常の 60°C で得られたポリマーに比べてその高分子構造に変化を及ぼし、ガラス転移点も向上することが分かった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

- (1) **Hiroharu Ajiro**, Yukie Takemoto, Mitsuru Akashi.  
“Interpenetrating Polymer Networks of Poly(*N*-vinylacetamide) and Poly-(acrylic acid) Applied to Novel Amphiphilic Drug Release Substrates with Mechanically Modified Strengths”  
*Chemistry Letters*, 査読有, 38 巻, 368-369 (2009).
- (2) **Hiroharu Ajiro**, Mitsuru Akashi.  
“Radical Polymerization of Novel *N*-Substituted-*N*-vinylacetamides and Re-gulated Polymer Structure by Bulky Substituents and Menthol Coordination”  
*Macromolecules*, 査読有, 42 巻, 90-93 (2009).
- (3) **Hiroharu Ajiro**, Junji Watanabe, Mitsuru Akashi.  
“Cell Adhesion and Proliferation on Poly(*N*-vinylacetamide) Hydrogels and Double Network Approaches for Changing Cellular Affinities”  
*Biomacromolecules*, 査読有, 9 巻, 426-430 (2008)
- (4) **Hiroharu Ajiro**, Junji Watanabe, Mitsuru Akashi.  
“Diversification of Nonionic Amphiphilic Poly(*N*-vinylacetamide) Hydrogels by a Double Network Approach”  
*Chemistry Letters*, 査読有, 36 巻, 1134-1135 (2007).

[学会発表] (計 7 件)

- (1) 竹本友紀恵, **網代広治**, 明石満  
「両親媒性ポリ(*N*-ビニルアセトアミド)による IPN ゲルの創製」  
第 57 回高分子討論会、2008 年 9 月 26 日 (金)、大阪市立大学 (大阪府大阪市)
- (2) 竹本友紀恵, **網代広治**, 明石満  
「両親媒性ポリ(*N*-ビニルアセトアミド)を用いた経皮吸収製剤基剤のための IPN ゲル創製」  
日本バイオマテリアル学会第 3 回関西若手研究発表会、2008 年 8 月 7 日 (木)、関西大学 (大阪府吹田市)
- (3) **Hiroharu Ajiro**, Junji Watanabe, Mitsuru Akashi  
「Investigation of Poly(*N*-vinylacetamide) Hydrogel As a Biomaterial and Double Network Structure Effect」  
8<sup>th</sup> World Biomaterials Congress、2008 年 5 月 29 日、RAI Convention Centre(オランダ

国アムステルダム市)

- (4) 竹本友紀恵, **網代広治**, 明石満  
「*N*-ビニルアセトアミドを用いた pH 応答性ダブルネットワークハイドロゲルの創製」  
第 57 回高分子学会年次大会、2008 年 5 月 28 日、パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)
- (5) **網代広治**, 明石満  
「高高さに基づいて設計された *N*-ビニルアセトアミド誘導体のラジカル重合」  
日本化学会第 88 春季年会(2008)、2008 年 3 月 28 日 (金)、立教大学 (東京都豊島区)
- (6) **網代広治**, 渡邊順司, 明石満  
「*N*-ビニルアセトアミドを用いたダブルネットワークハイドロゲルのバイオマテリアルへの展開」  
第 51 回日本学術会議材料工学連合講演会、2007 年 11 月 28 日 (水)、京大会館 (京都府京都市)
- (7) **網代広治**, 竹本友紀恵, 渡邊順司, 明石満  
「ポリ(*N*-ビニルアセトアミド)から構成されるヒドロゲルの細胞接着性とダブルネットワークが及ぼす影響」  
第 29 回 日本バイオマテリアル学会大会、2007 年 11 月 26 日 (月)、千里ライフサイエンスセンター (大阪府豊中市)

[産業財産権]

○取得状況 (計 1 件)

公開番号 : 特開 2008-255313

出願番号 : 特願 2007-144642(国内特許)、  
特願 2007-60031(国内優先)

発明者 : 明石満、**網代広治**、渡邊順司、船木隆文

発明名称 : “*N*-ビニルアルキルアミド構造を有するモノマーと新規架橋剤から合成される新規高強度相互網目ゲル”

出願人 : 株式会社ビーエムティーハイブリッド、国立大学法人大阪大学

出願日 : 2007 年 5 月 31 日

優先日 : 2007 年 3 月 9 日

公開日 : 2008 年 10 月 23 日

6. 研究組織

(1) 研究代表者 網代広治(AJIRO HIROHARU)  
大阪大学・臨床医工学融合研究教育センター・特任講師 (常勤)

研究者番号 : 50437331

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者