

すぐ水に溶け、体温で固まる医療用ゲル化ポリマー

臨床現場で即時調製できる溶解性を改善したインジェクタブルポリマー製剤

(¹関西大化学生命工, ²関西大 ORDIST) 吉田泰之¹, 高橋明裕², 葛谷明紀^{1,2}, ○大矢裕一^{1,2}

[1Pg129] (Tel: 06-6368-0818)

室温では水に溶けて溶液（ゾル状態）、体温ではゲル状に固まるポリマーは、注射によって体内への注入が可能で、体内に入るとゲルを形成することから**インジェクタブル(注射可能)ポリマー**として、医療分野での利用が盛んに検討されている。特に身体の中で無毒な成分に分解される生体内分解吸収性ポリマーからなるインジェクタブルポリマー(IP)は、薬物等を内包させて徐々に放出するドラッグデリバリーシステム(DDS)に利用したり、細胞を内包させて組織再生を促す再生医療に利用したりできると期待されている（図1）。これまでに、数多くの生体内分解性 IP が報告されてきたが、未だ実用化に至っていない原因の一つは、これらのポリマーが室温・乾燥状態で粘稠な液状であり、**水を加えて溶解させるのに長い時間(数時間～数日)を要すること**であった。今回我々は、**室温で乾燥すると粉末となり、それに水を加えると短時間(1分以内)で溶解するポリマーと添加物の組み合わせを見出した**。これにより、医師が臨床現場で乾燥した生体内分解性 IP 粉末に滅菌水や生理食塩水を加えてポリマー溶液（製剤）を調製すること（**用時調製**）が可能となり、臨床応用へ大いに近づくこと期待される。

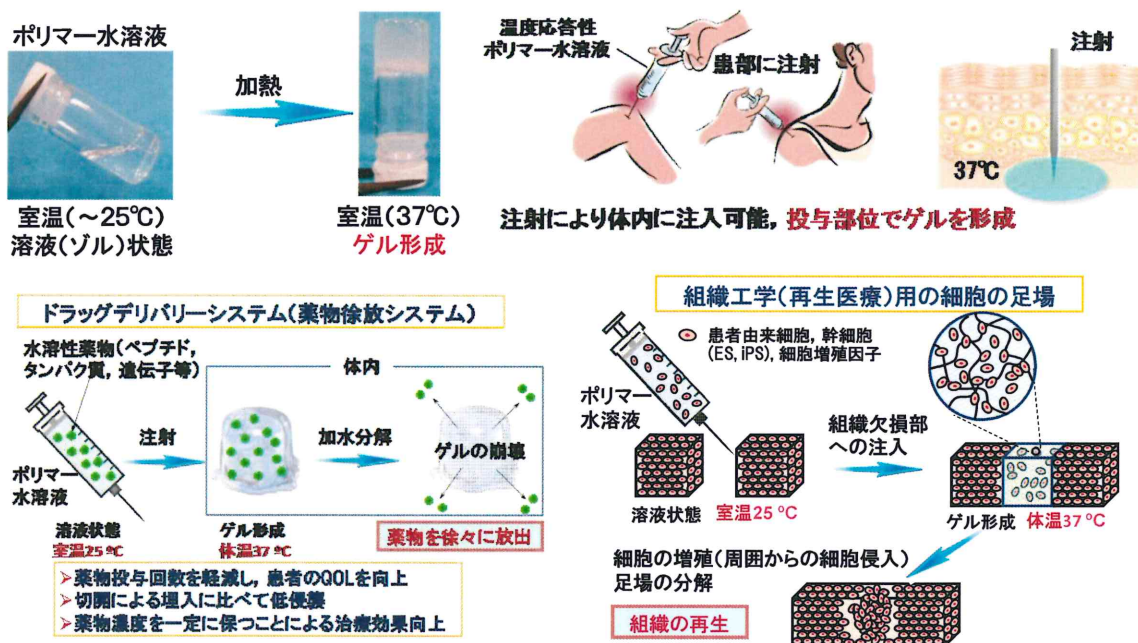


図1 生分解性ゾルーゲル転移ポリマー（インジェクタブルポリマー, IP）および期待される応用分野

現代の医療が指向している大きな方向の一つは、患者の負担をできるだけ減らした「**低侵襲**」な治療や診断方法の開発と実践である。その意味で、単純な注射によって体内への注入が可能で、体内に入ると不溶性のゲルを形成（ゾルーゲル転移）するインジェクタブルポリマー(IP)製剤は、体を傷つけるのは注射針の穴だけであり、外科的手術などと比較して侵襲度が極めて低い。また薬物を徐放することによって、投与回数の低減による患者のQOLの向上と治療効果の増大が見込まれる。しかしながら、上述のように、従来の生体内分解性 IP は、そのほとんどが常温でハチミツのような粘稠液体であり、水を加えて溶解させるのに非常に長い時間（数時間～数日）を要し、

この溶解・ハンドリングの悪さが臨床使用の大きな障壁の一つであった。医師が医療現場でこうした製剤を使用する際には、既に調整済みの IP 水溶液を使用するか、乾燥した IP に水（滅菌水や生理食塩水）を加えて溶解させる「**用時調製**」を行う必要がある。前者の場合、生分解性の IP は水溶液中で徐々に分解してしまうので、水溶液として出荷するのは保存安定性の観点から全く現実的ではない。一方、後者の場合、溶解に長時間を要し、またその時間が予想できないことは医療現場には受け入れがたい不便である。

これまでの室温～体温の間でゾルーゲル転移を示す生体内分解性 IP の中で、唯一常温で固体（粉末）となることが報告されているのは、カプロラクトンとグリコール酸の共重合体(PCGA)とポリエチレングリコール(PEG)からなるトリブロック共重合体(PCGA-*b*-PEG-*b*-PCGA)である。このポリマーでは固体（粉末）状態での保存を可能にしたという点で、一定の進歩が達成された。しかしながら、この PCGA-*b*-PEG-*b*-PCGA の粉末を水に溶解させる場合には、ポリマーの融点（50～60℃）以上に加熱する必要がある。こうした加熱プロセスは、用時調製の操作を著しく煩雑にするだけでなく、タンパク質等の容易に熱で変性する薬物を封入して用いる場合にはその失活を招き、生細胞を封入して組織再生に使用する際には細胞の死滅をもたらす可能性がある。

我々は近年、生体に無害な成分の添加剤を加えることによる IP の固体・粉末化と溶解時間の短縮に取り組んできた。その結果、PCGA-*b*-PEG-*b*-PCGA に生体に無害な添加物として適当な分子量の PEG を加えることによって、常温、乾燥状態で粉末化が可能であるという PCGA-*b*-PEG-*b*-PCGA の特質と、室温～体温の間の温度でゾルーゲル転移を示すという IP の性質を維持したまま、加熱することなく常温で IP 水溶液を調製でき、且つ**水溶液を加えて1分以内で溶解できる IP 製剤の開発に成功**した（図2）。これは、臨床現場で医師が容易に用時調製できることと長期保存の両方を同時に可能にするという画期的な改良であり、臨床使用に大きく前進する成果であると言える。

<適応分野>

本研究成果の適用分野としては、上述のように、低侵襲治療のための薬物徐放担体（DDS 用材料）、再生医療用材料がまず考えられる。また、外科的手術の際の癒着防止材や、細胞回収が容易な三次元培養基材としての利用も考えられる。



図2 従来のインジェクタブルポリマー製剤と今回開発したインジェクタブルポリマー製剤（PCGA-*b*-PEG-*b*-PCGA トリブロック共重合体と PEG の混合物）の比較。左から、乾燥状態，溶液状態，ゲル状態。