【別添資料2】プレゼン資料様式

新技術説明会
New Technology Presentation Meetings!

X線視認性を有する 高機能生分解性ポリマーの開発

慶應義塾大学　大学院　理工学研究科
特任助教　大山 裕也

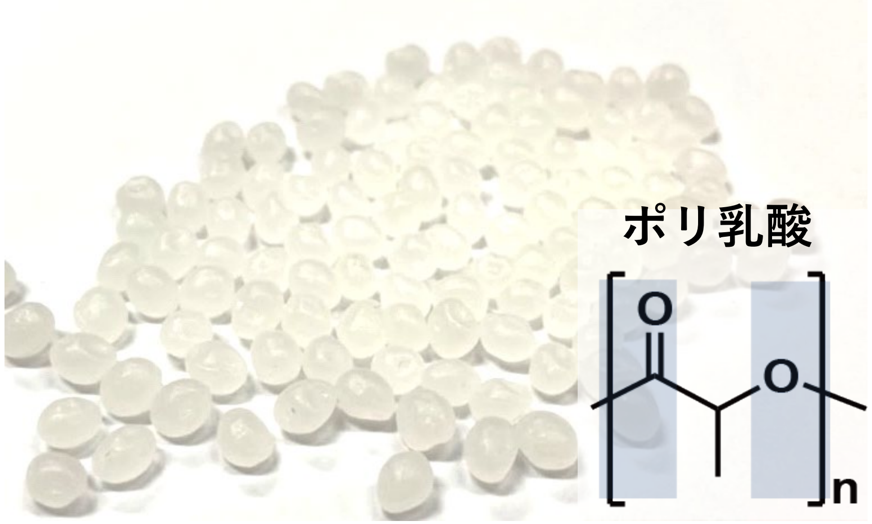
2023年1月19日

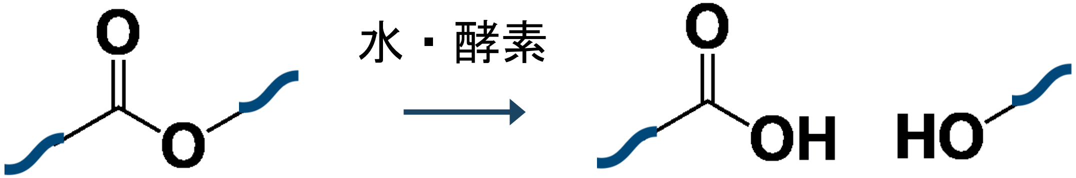
生分解性ポリマーの高機能化に向けた基盤開発

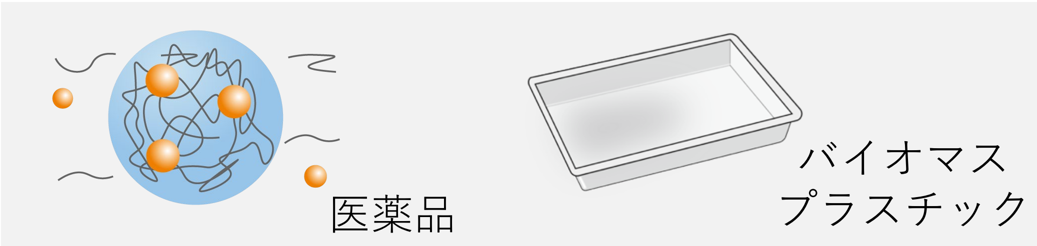
多機能バイオマテリアル
親水性エコマテリアル

- 発明の名称　:ポリエステル
- 出願番号　:特願2022-187583
- 出願人　:慶應義塾
- 発明者　:堀田　篤、大山　裕也、黒川　成貴

生分解性ポリマー：ポリエステル

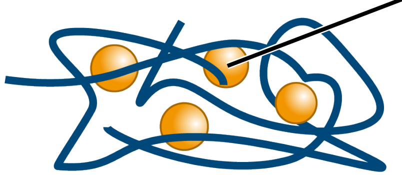






高機能化の制限

機能性分子



複合材料化

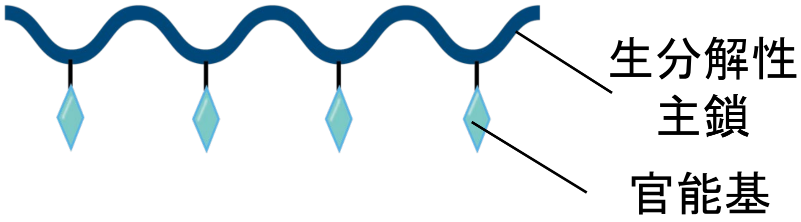
材料同士の相溶性や分散を考慮する必要がある

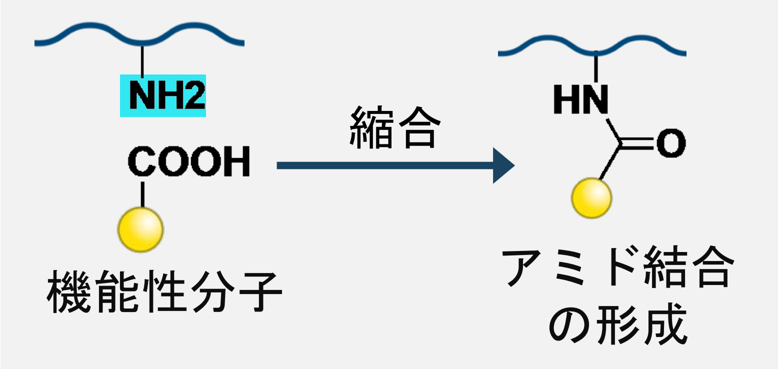
エンドキャッピング法

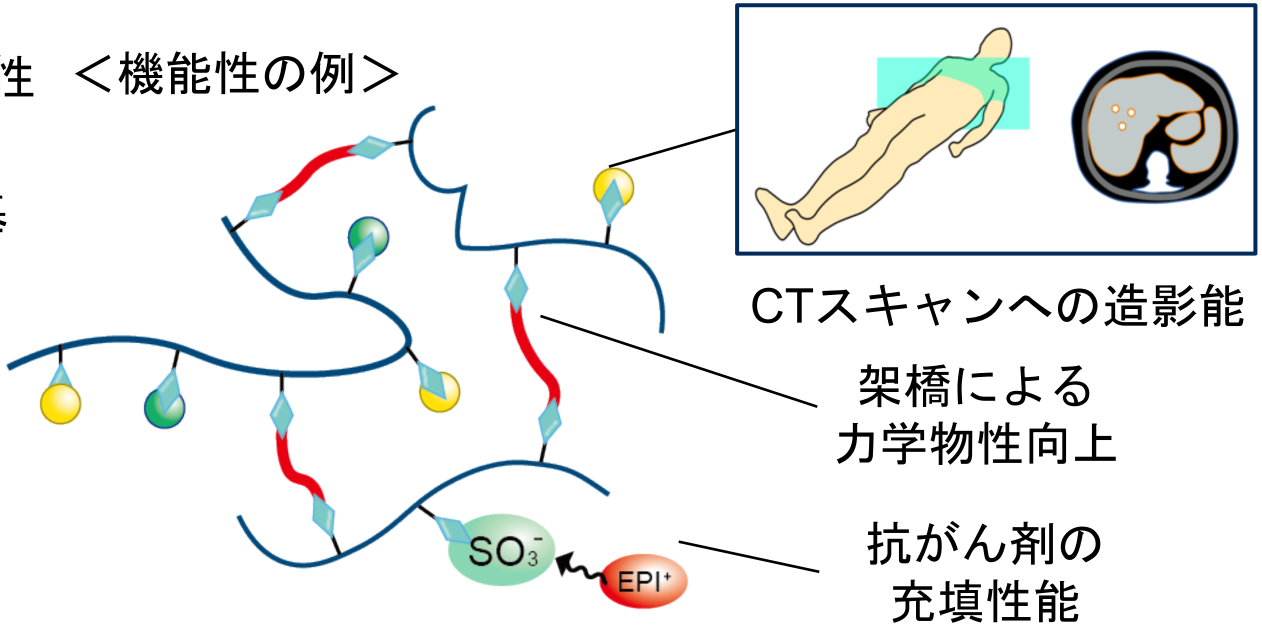
ポリマー1分子に対して2分子のみしか結合できない

ポリエステルを効率よく･簡便に高機能化させる手法が必要

高機能化に向けた基盤ポリマー：官能基の導入



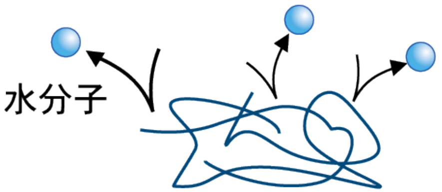


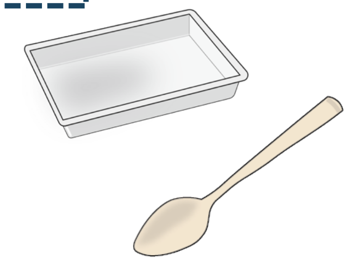


本発明の位置付け：医療用生分解性ポリマーの高機能化に向けた基盤

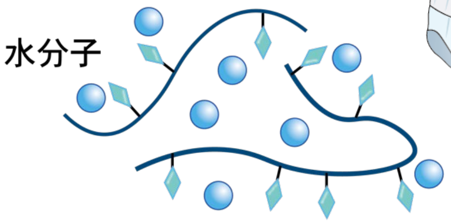
親水性エコマテリアルへの応用

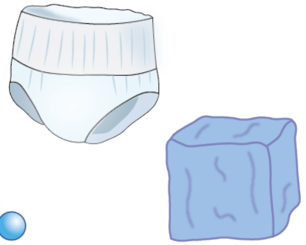
バイオマス
プラスチック





従来の生分解性材料は疎水性のため
疎水性材料に限定されている



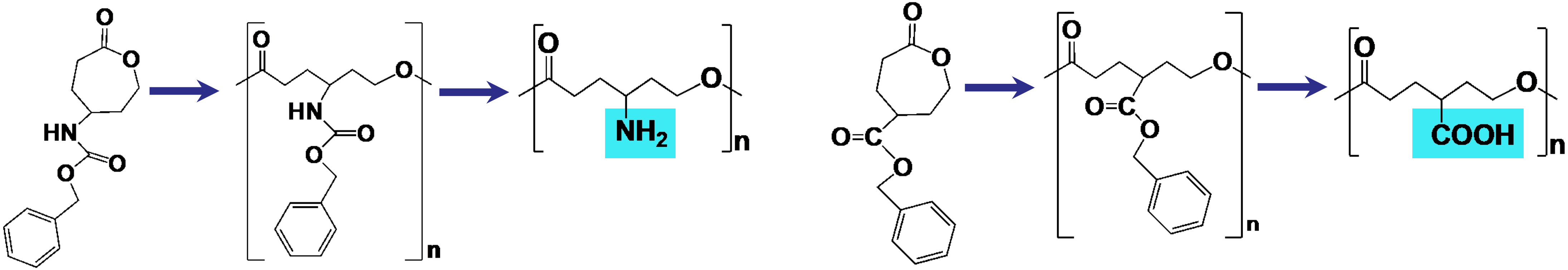


官能基の極性により、親水性
エコマテリアルへの応用が可能となる

先行研究：種々の官能基の導入

金属触媒重合

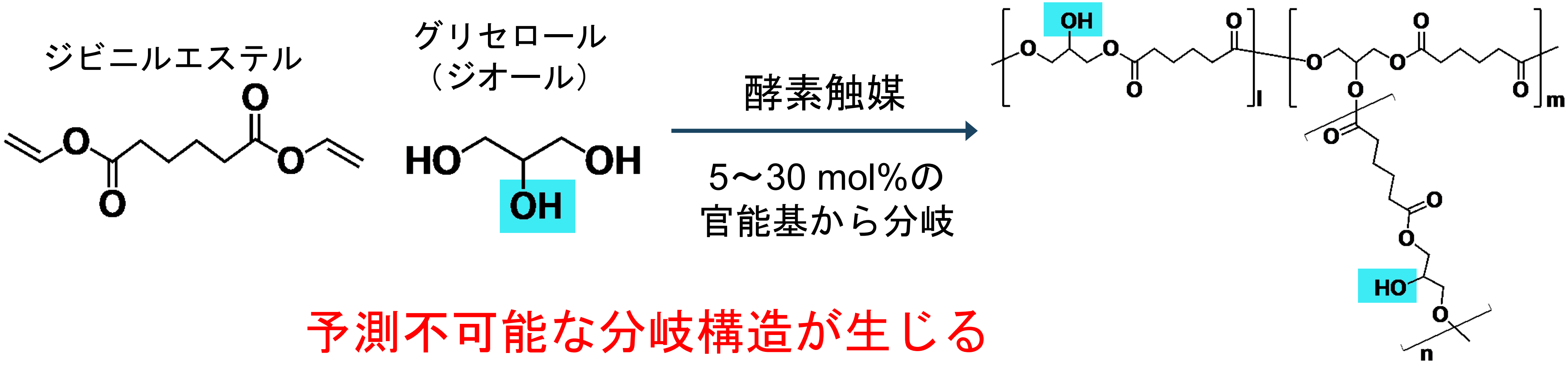
金属と官能基の極性により副反応が起きやすい → 低分子量 低官能基導入率



酵素触媒重合 (後述)

反応選択性が高いため副反応が起きにくい

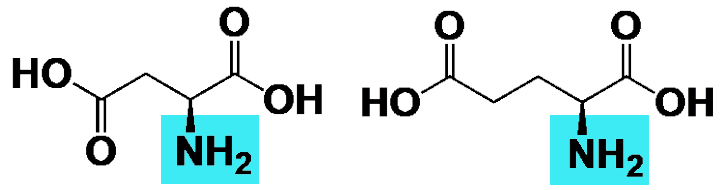
V. Taresco *et al.*, *Polymer*, 89, 41-49 (2016)

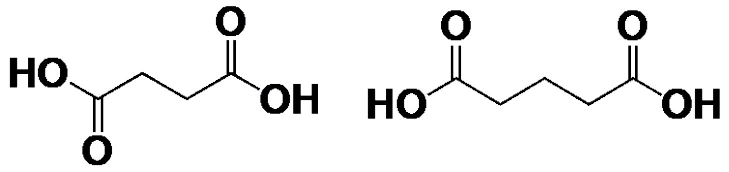


予測不可能な分岐構造が生じる

本発明：側鎖にアミノ基を導入したポリエステル

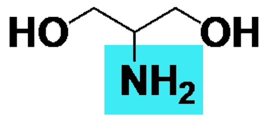
ジカルボン酸類

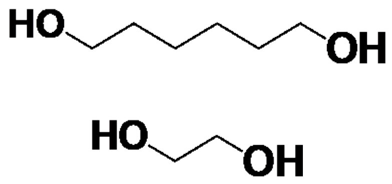




×

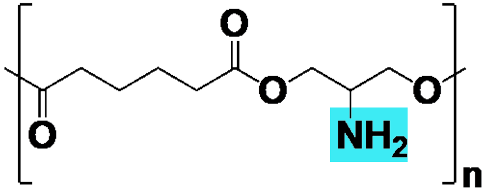
ジオール類





⇨

例）



高アミノ基含有率

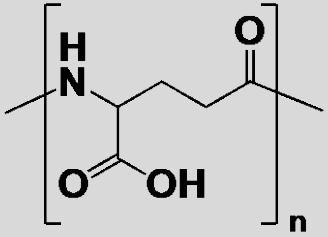
選択性の高い酵素触媒・有機触媒などで重合可能

組み合わせにより容易に物性制御が可能

◆ アスパラギン酸などに関する先行技術

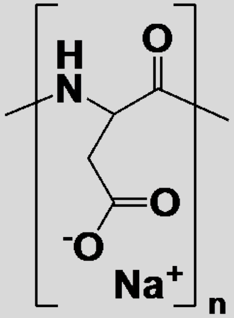
難分解性のポリアミドのみ

化粧品・医薬品などに用いる親水性材料として活用されており、
高機能化の基盤としての生分解性ポリマーは販売されていない



←ポリアスパラギン酸

ポリグルタミン酸→



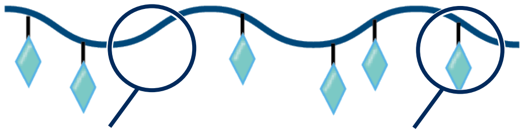
◆ COO^-, SO_3^-を持つポリエステルについて

Macroocean
-Polymer, Chemistry, Science-

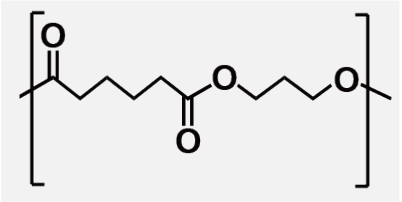
互応化学工業株式会社
GOO CHEMICAL CO., LTD.

・陰イオンであることを生かした金属凝集剤
・缶の内幕へのコーティング (欧州の環境規制)
・金属ーフィルムの接着性向上のためのコーティング

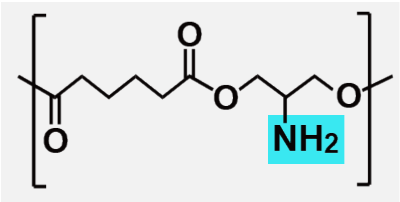
機能性の検証：親水性の向上



プロパンセグメント



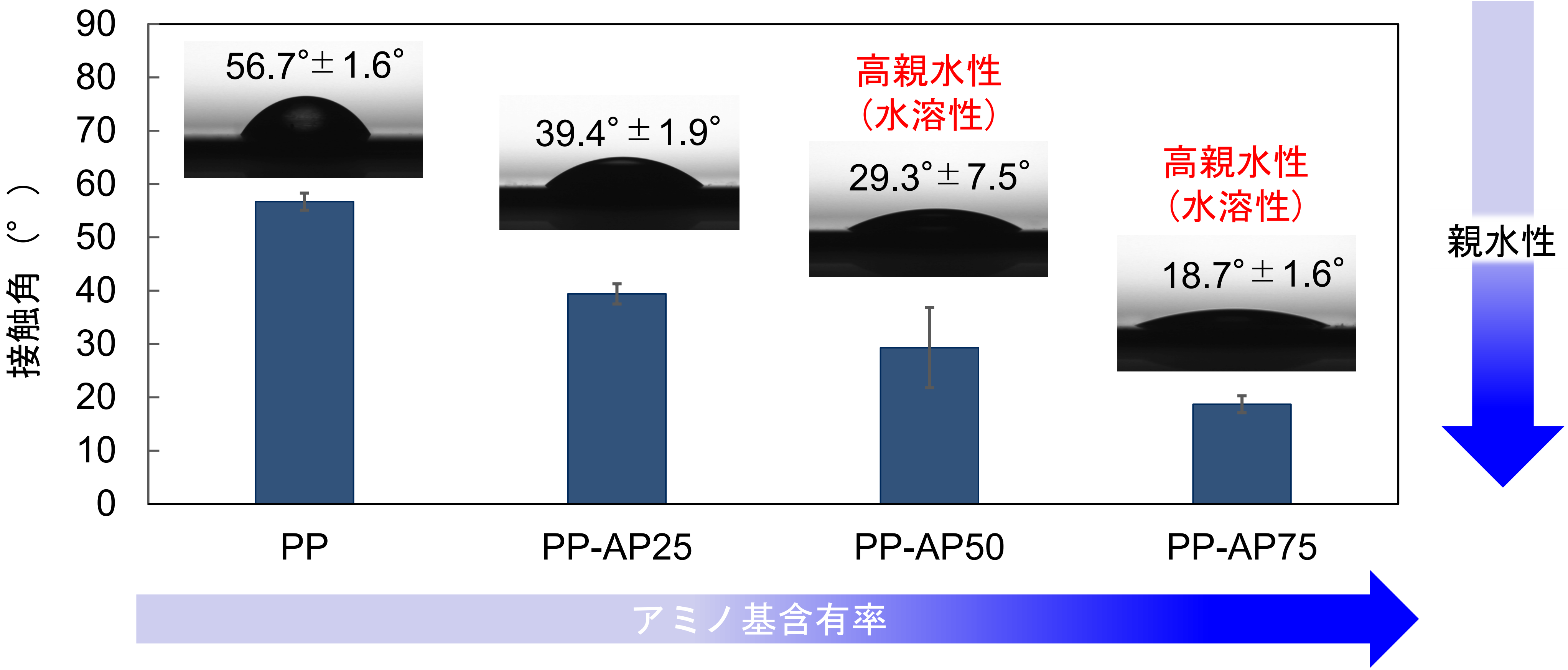
アミノプロパンセグメント



Point

アミノ基含有率に従って親・疎水性の制御が可能

▶
- ・ゲルなどの親水性材料への応用へ
- ・生分解速度のアクティブ制御へ



医療用材料に向けたX線視認性を持つ生分解性ポリマー

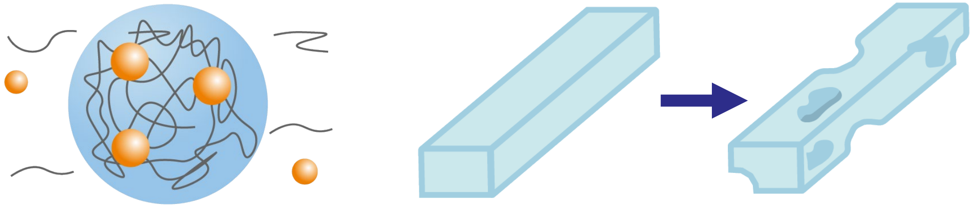
- 発明の名称　:放射線不透過性の生分解性ポリマーおよびその製造方法
- 出願番号　:特願2022-029448
- 出願人　:慶應義塾
- 発明者　:堀田　篤、黒川　成貴、大山　裕也、尾藤　健太、長谷部　光泉

- 発明の名称　:放射線不透過性生分解性ポリマー及びその製造方法
- 出願番号　:特願2022-097853
- 出願人　:慶應義塾
- 発明者　:堀田　篤、大山　裕也、黒川　成貴

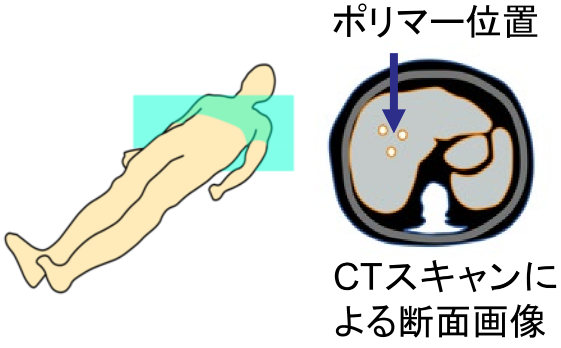
医療材料に向けて：X線視認性を持つ生分解性ポリマー

◆ 生分解性

ポリマー薬剤の分解・薬剤放出と、
インプラントの組織置換に活用



◆ X線視認性



X線を吸収するヨウ素もしくは金属を用いる

◆ 既存の放射線不透過材料

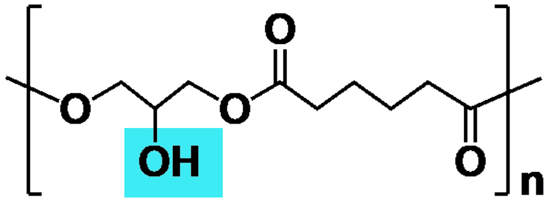
金属を複合させたポリマーや、ヨウ素を複合・修飾したポリマーもあるが、いずれも非分解性

・組織置換を想定したインプラントは未想定　・医療機器を想定した材料が多い

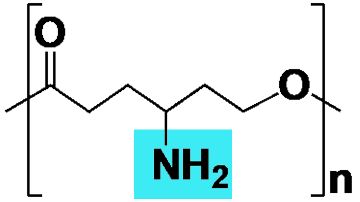
⇨ 造影剤の流出・加工・更なる高機能化の観点から
ポリマー単体で生分解性とX線視認性を有することが望ましい

高機能化に向けて：生分解性ポリマーへのX線視認性の付与

生分解性ポリマー × 官能基



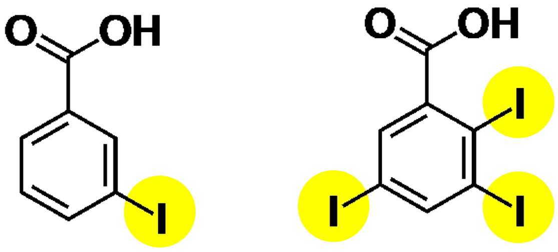
ポリグリセロールアジペート



ポリアミノカプロラクトン

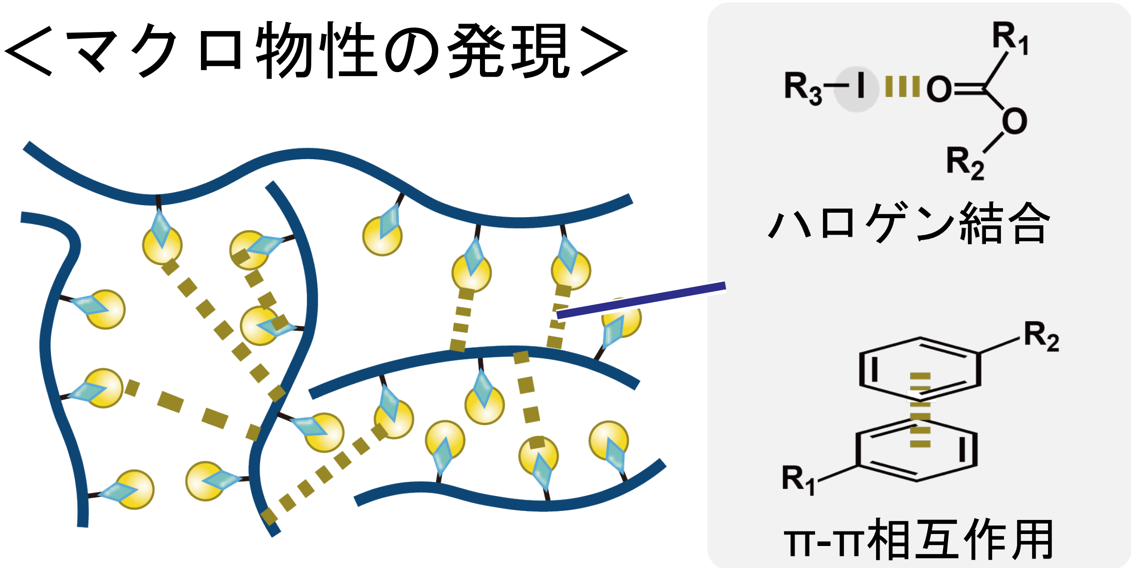
結合

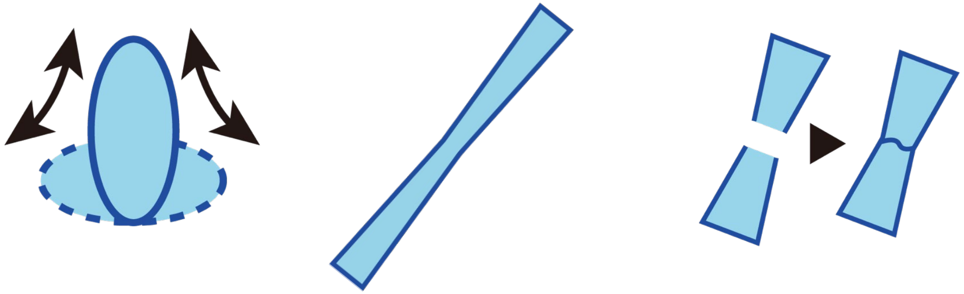
X線視認性 (ヨウ素化合物)



特願2022-029448,特願2022-097853

＜マクロ物性の発現＞

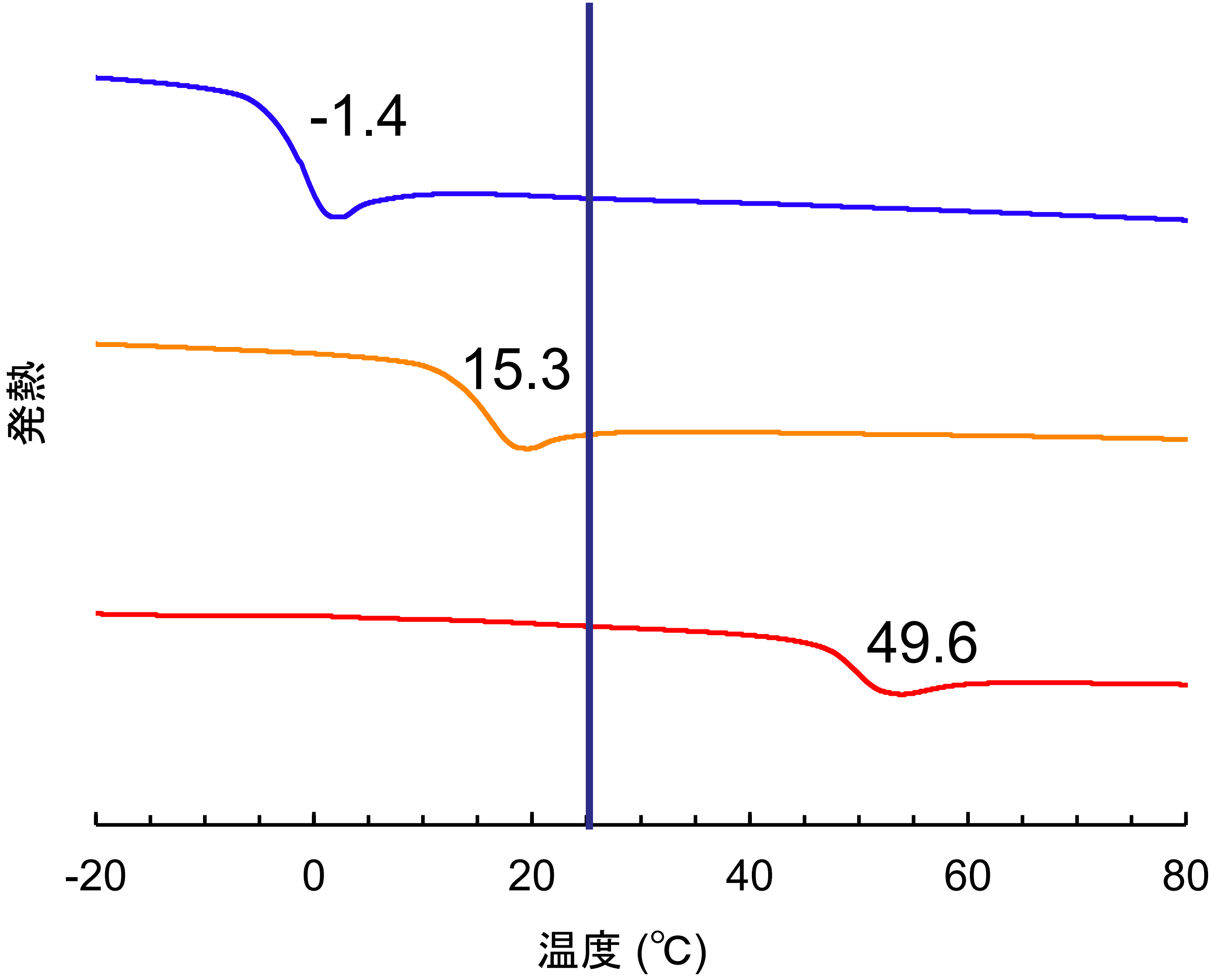


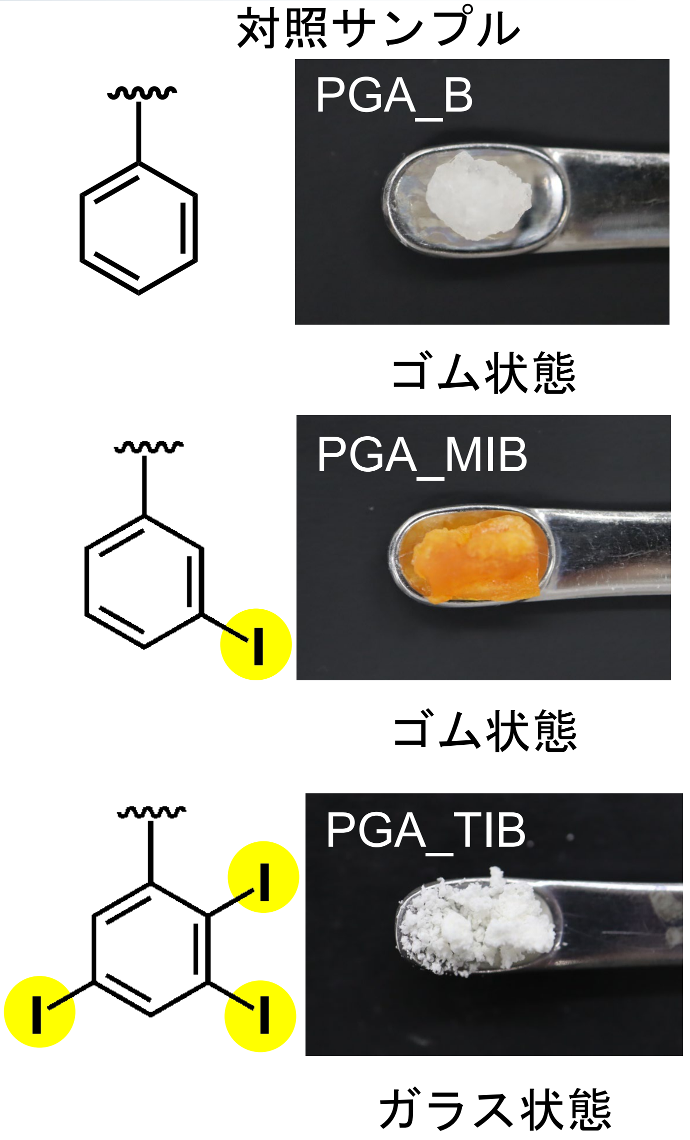


弾性　　延性　　自己修復性

ポリエステルに対する分子修飾により、マクロ物性の制御も可能

各物性の検証：熱物性と室温での状態





分子間相互作用の増加に伴い、T_gも増加した

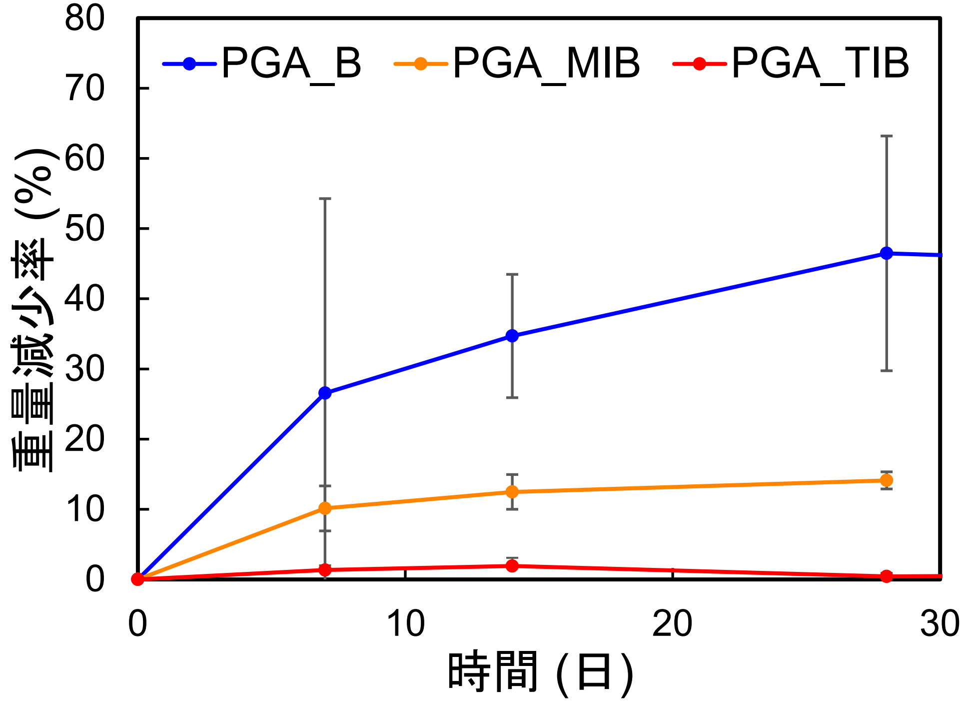
各物性の検証：生分解性とX線視認性

生分解性

37.5度、酵素 (リパーゼ) 存在下

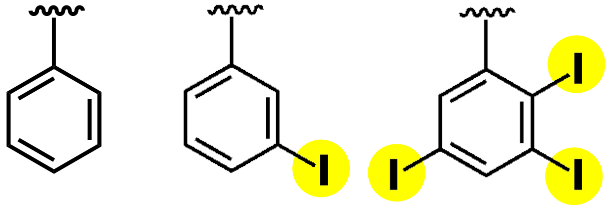
PGA_MIB　T_g < 37.5℃より、分解性を示す

PGA_TIB　T_g > 37.5℃より、分解性を示さない

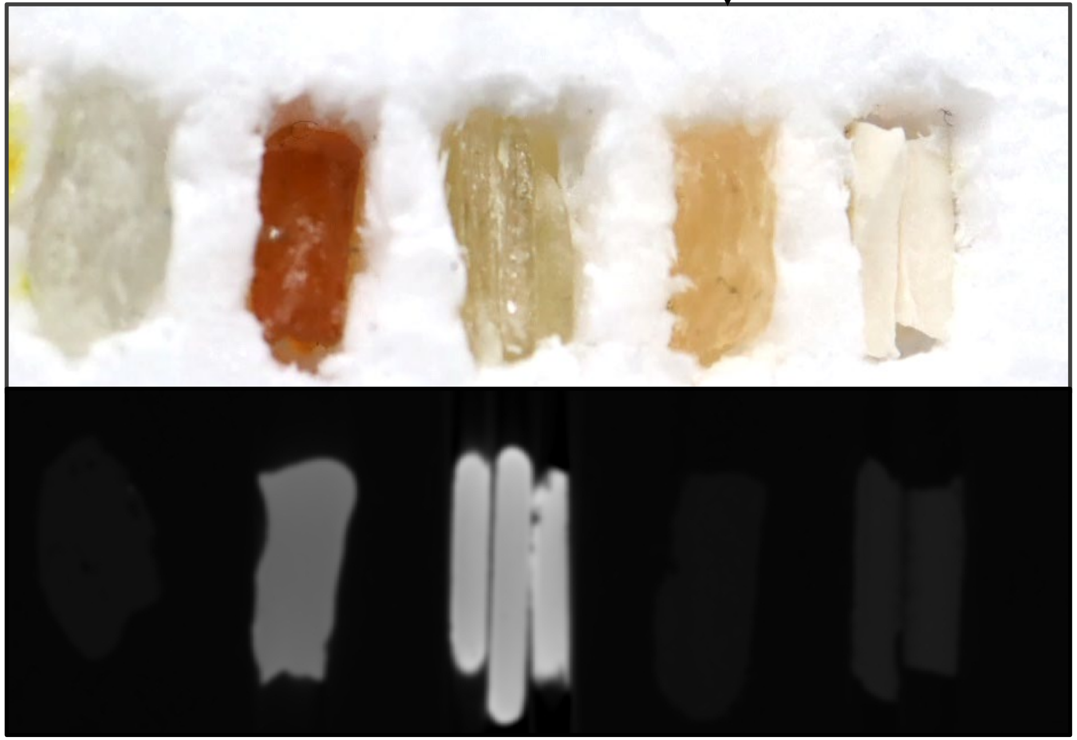


X線視認性

PGA_B　PGA_MIB　PGA_TIB　筋肉　皮質骨



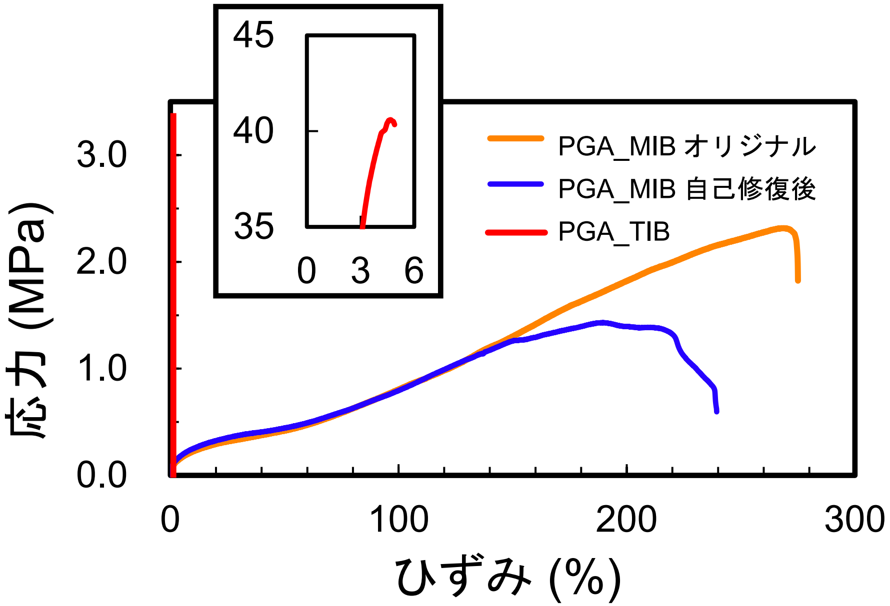
人体で最も
X線視認性が
高い (Ca)



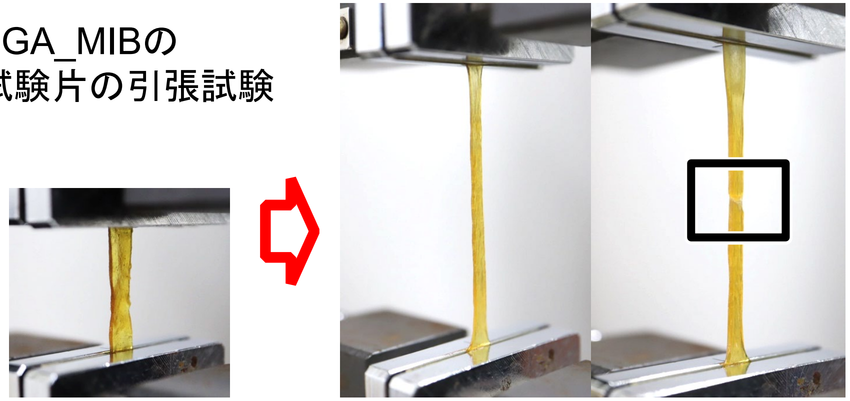
X線視認性を持つ生分解性ポリマーの開発に成功した

各物性の検証：力学物性

引張試験･自己修復性試験



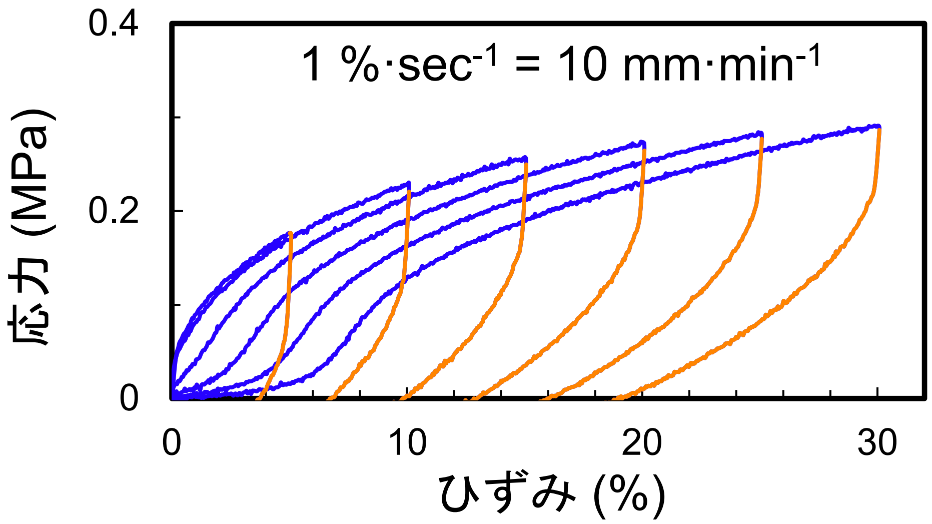
PGA_MIBの
試験片の引張試験



自然長　オリジナル　自己修復後

PGA_MIBの弾性回復試験

室温でゴム状態のPGA_MIBの弾性を測定



本発明の特徴

生分解性ポリマーに高密度でヨウ素化合物を修飾することで、ハロゲン結合の影響を大きく受けた材料となった

ヨウ素化合物の変更による物性制御性が示唆され、用途に応じた物性制御が容易である

従来技術とその問題点

- 従来の生分解性ポリマーは疎水性であることと、高機能化に制限があることが問題であった
- 医療材料の高機能化において複合材料的手法を用いていたことで、更なる機能性の付与が制限されていた。
- ポリマー単体で生分解性とX線視認性を有する材料は存在しなかった

新技術の特徴・従来技術との比較

- ポリエステルの側鎖に、汎用性の高いアミノ基を導入することで、親水性と高機能化の基盤を可能とした。
- ポリエステルにヨウ素を分子修飾する事で、生分解性とX線視認性をポリマー単体で同時に獲得し、さらにその構造による特異な物性を発現できた。
- ハロゲン結合量を同時に制御することで、将来的に容易に力学物性を制御できることが示唆され、医療用インプラントをはじめとした応用が考えられた。

想定される用途

- 親水性で生分解性のバイオマスプラスチックであることを利用した、エコマテリアル・バイオマテリアルの開発。
- 医療分野での生分解性－X線視認性インプラントに向けた材料開発。

実用化に向けた課題

- 現在、基本的な物性の傾向については解析済み。製品化に向けた分子量の増加が課題。
- 今後、高機能化に向けた基盤ポリマーとして、多くの研究者が使用しやすい (実用化に向けた) 物性へと制御していく。
- ハロゲン結合導入ポリマーにおけるハロゲンの安定性を検証する。

企業への期待

- 具体的な応用(高機能化)を希望する企業との共同研究。
- 基盤ポリマーの工業レベルでの生産を想定した際の、合成経路へのアドバイス。
- ライセンス契約。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称　:放射線不透過性の生分解性ポリマーおよびその製造方法
- 出願番号　:特願2022-029448
- 出願人　:慶應義塾
- 発明者　:堀田　篤、黒川　成貴、大山　裕也、尾藤　健太、長谷部　光泉

- 発明の名称　:放射線不透過性生分解性ポリマー及びその製造方法
- 出願番号　:特願2022-097853
- 出願人　:慶應義塾
- 発明者　:堀田　篤、大山　裕也、黒川　成貴

- 発明の名称　:ポリエステル
- 出願番号　:特願2022-187583
- 出願人　:慶應義塾
- 発明者　:堀田　篤、大山　裕也、黒川　成貴

お問い合わせ先

慶應義塾大学
研究連携推進本部　知的資産部門

TEL　　03-5427-1439
e-mail　toiawasesaki-ipc@adst.keio.ac.jp