

令和元年6月8日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K19003

研究課題名(和文)超臨界法によるナノ薬剤粒子担持DDSキャリアの新規創製

研究課題名(英文)Preparation processes of nano-DDS careers using supercritical carbon dioxide

研究代表者

猪股 宏 (INOMATA, HIROSHI)

東北大学・工学研究科・教授

研究者番号：10168479

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では超臨界法によるナノDDS(ドラッグデリバリーシステム)キャリア創製プロセス実現に向けた萌芽的検討を行った。メソポーラスシリカであるMCM-41をモデルDDSキャリア、DDSへの応用が望まれている代表的な難溶性の非ステロイド性抗炎症物質であるイブuprofenをモデル薬剤とした実験を行った結果、従来法である液相法と比べメソポーラスシリカ細孔内への10倍程度高い薬剤含浸量を達成することができた。また超臨界法においてはその圧力条件によって薬剤含浸量が大幅に変化した。これは超臨界CO<sub>2</sub>中におけるイブuprofenの溶解度及び吸着平衡の観点から説明可能であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年新薬候補の高分子量化に伴い血液への溶解性及びバイオアベイラビリティが低下するという問題が顕在化している。これに対して薬剤微粒化に伴う比表面積増加を利用したアプローチが検討されているが、数十nm単位までの粒径制御が限界となっている。本研究は、粒径制御は担体のメソポーラスシリカにて行い、そのミクロ孔への薬剤微粒子の含浸を超臨界法で行うことが可能であることを実証した。これは、難水溶性薬剤の大幅な適用範囲拡大が期待できるという点で大きな意義を有すると考える。

研究成果の概要(英文)：Preparation processes of nano-DDS (drug delivery system) careers using supercritical carbon dioxide (scCO<sub>2</sub>) method were studied. MCM-41 mesoporous silica and ibuprofen were selected as the model DDS career and model drug, respectively. The experimental results showed that the scCO<sub>2</sub> method could achieve a larger amount of deposited drug onto the mesoporous silica material in comparison with the conventional liquid solvent methods. The amount of deposited drug onto MCM-41 depended strongly on the pressure conditions in the scCO<sub>2</sub> method, which could be rationalized by the effects of the solubility of ibuprofen and adsorption equilibria of the drug on MCM-41 in scCO<sub>2</sub>.

研究分野：化学工学

キーワード：超臨界 DDS 吸着 徐放剤 メソポーラスシリカ

## 1. 研究開始当初の背景

近年の医薬品開発においては、(i)新薬候補の多くが難水溶性であり、溶解性向上に向けた微粒化が必要、(ii)薬効増大、副作用軽減に向けたドラッグデリバリーシステム(DDS)の開発が必要という2つの課題がある[1, 2]。これら2つの課題を同時に解決する方法として、当研究グループでは、超臨界CO<sub>2</sub>(scCO<sub>2</sub>)に薬剤を溶解させた後、メソポーラスシリカの有するナノ細孔空間に薬剤粒子を含浸・担持させることによってDDSキャリア創製する手法(Fig. 1)に着目した。本手法により、これまで事実上不可能であったシングルナノサイズの薬剤粒子を有するDDSキャリアが創製できると考えられるが、こうした検討事例は極めて僅少であった。

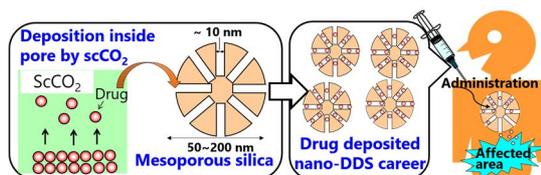


Fig. 1 Concept of this research

## 2. 研究の目的

前述の研究背景を踏まえ、本研究課題では、超臨界法によるナノ薬剤粒子担持型DDSキャリア創製プロセス実現へ向けた萌芽的検討を目的とした。具体的には、超臨界CO<sub>2</sub>法によるメソポーラスシリカへの薬剤含浸実験・分析を行い、薬剤含浸前後の細孔構造の評価、従来法である液相法との比較、及び薬剤含浸における操作条件の観点から考察した。

## 3. 研究の方法

モデル担体には、汎用的に用いられているメソポーラスシリカであるMCM-41(比表面積：1070 m<sup>2</sup>/g, 平均細孔径：2.5 nm)、モデル薬剤には難水溶性かつ代表的な抗炎症物質であるイブプロフェンを用いた。実験は、まずメソポーラスシリカと薬剤を封入したバスケットを高圧セル(50 cc)内に入れ、そこに超臨界CO<sub>2</sub>を供給した。続いて所定温度、圧力条件下で高圧セル内を攪拌し、所定時間経過後に高圧セル内を減圧することで目的のサンプルを得た。実験条件は温度333 K、圧力10~16 MPa、含浸時間24 hとした。

## 4. 研究成果

(TEM, 窒素吸着法による分析結果)

Fig. 2に、超臨界CO<sub>2</sub>法(333 K-15.0 MPa)による薬剤含浸前後のメソポーラスシリカMCM-41の透過型電子顕微鏡(TEM)像を示す。Fig. 2のように、含浸前はMCM-41特有のヘキサゴナル型の規則正しい細孔構造が確認できるが、含浸後はそれが消失しているように見える。これは薬剤が細孔内に含浸されたことに起因する可能性があるため、窒素吸着法より細孔構造を解析した。

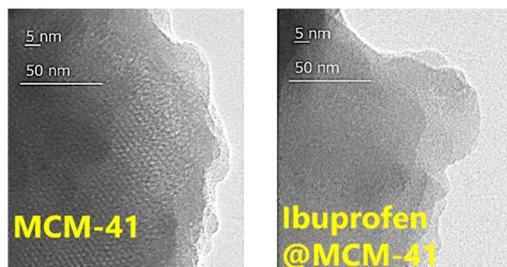


Fig. 2 TEM image of MCM-41 (a) before and (b) after deposition of drug using scCO<sub>2</sub> (333 K, 15 MPa)

Table 1 Properties of MCM-41 before and after deposition of drug using scCO<sub>2</sub> (333 K, 15 MPa)

Sample	MCM-41	Ibuprofen@MCM-41
Specific surface area [m <sup>2</sup> /g]	1070	109
Pore volume [cm <sup>3</sup> /g]	0.92	0.23
Mean pore diameter [nm]	2.45	1.88

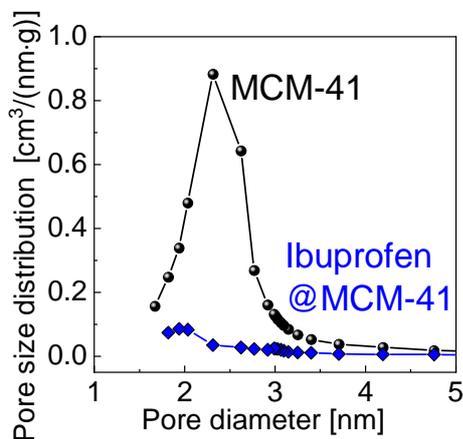


Fig. 3 Pore size distribution before and after deposition of drug using scCO<sub>2</sub> (333 K, 15 MPa)

Fig. 3 に薬剤含浸前後の細孔径分布を、Table 1 に比表面積、平均細孔径、細孔容積を示す。これらの結果より、薬剤含浸前と比べ含浸後の MCM-41 は細孔容積が大幅に減少したことから、超臨界法による細孔内への薬剤含浸 (Fig. 4) が達成されたと考える。

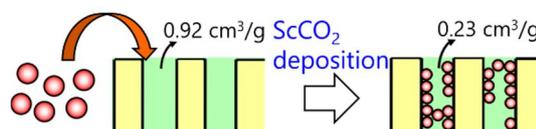


Fig. 4 Image of ibuprofen loading to MCM-41

(薬剤含浸量の定量と液相法との比較)

Fig. 5 に、超臨界法 (333 K, 15 MPa) による薬剤含浸後の MCM-41 メソポーラスシリカの熱重量分析 (TGA) 結果を示す。Fig. 5 より、200 と 400 付近に大きな重量減少を確認した。前述の窒素吸着法による結果も踏まえると、200 付近ではシリカ外表面に付着したイブプロフェンが、400 付近では細孔内に吸着

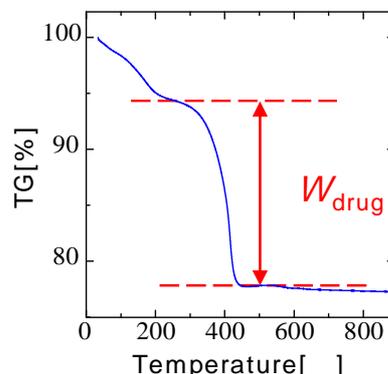


Fig. 5 TGA profile of ibuprofen deposited MCM-41 by using scCO<sub>2</sub> (333 K, 15 MPa)

したイブプロフェンがそれぞれ脱離したと推察できる。そこで、400 付近での重量減少量  $W_{drug}$  から細孔内への薬剤含浸量  $q_{drug}$  を (1) 式のように決定した。

$$q_{drug} = \frac{(W_{250} - W_{500}) \times 10^3}{M_{drug}} \frac{1}{W_{900}} \quad (1)$$

Table 2 に超臨界法と同様の薬剤濃度 (0.27 mol%) における、エタノール及びヘキサンを溶媒とした場合の薬剤含浸の結果を示す。Table 2 より、超臨界法では液相法に比べ約 10 倍程度の大幅に高い薬剤含浸量を得たが、これは超臨界流体の有する細孔内への高浸透性に起因する結果と考えられる。

Table 2 Drug Loading by using liquid and scCO<sub>2</sub> methods

Solvent	Loading of drug [mmol-drug/g-silica]
Hexane (333 K, 0.1 MPa)	0.13
Ethanol (333 K, 0.1 MPa)	0.10
ScCO <sub>2</sub> (333 K, 15 MPa)	1.36

(薬剤含浸量の圧力依存性)

Fig. 6に超臨界法によるメソポーラスシリカ MCM-41 への薬剤含浸量の圧力依存性 (333 K)を示す. 圧力増加に伴い薬剤含浸量は低下したが, この圧力依存性は本系に係る2つの因子, (i) 超臨界 CO<sub>2</sub>へのイブプロフェンの溶解度[3]及び (ii) 超臨界 CO<sub>2</sub>中におけるシリカへの薬剤の吸着平衡が主な要因であると推察した. すなわち, (i) 圧力増加に伴い, Fig. 6に示すようにバルク相における薬剤の溶解度が増加し, MCM-41 への薬剤の平衡吸着量が増加すること及び, (ii) 圧力増加に伴い CO<sub>2</sub>密度が増加することで MCM-41 への CO<sub>2</sub>吸着量が増加し, 競争吸着する薬剤の量が減少するという2点である. 本系においては, この2つの相反する要因が考えられるが, Fig. 6に示すように圧力増加に従い薬剤含浸量は減少したことから, (i)の薬剤の溶解度よりも(ii)の CO<sub>2</sub>密度の影響が薬剤含浸量の圧力依存性に対して支配的であったと考える.

以上のように, 本研究では超臨界法によるナノ DDS キャリア創製プロセス実現に向けた萌芽的検討を行い, 従来法である液相法と比べメソポーラスシリカ細孔内への高い薬剤含浸量を達成した. 今後は本含浸プロセスの開発に向け, 超臨界 CO<sub>2</sub>中における薬剤の吸着平衡測定などによる含浸プロセスの定量的モデル構築, 及び徐放性試験の実施が課題である.

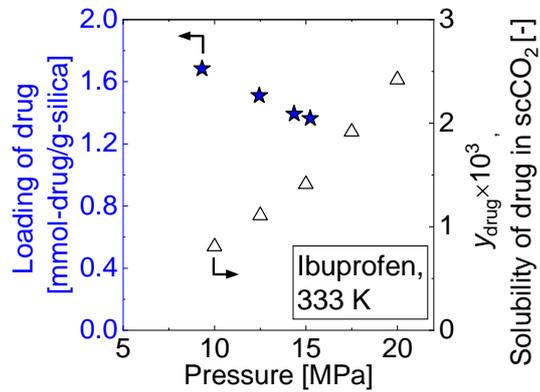


Fig. 6 Pressure dependence of drug loading onto MCM-41 by using scCO<sub>2</sub> at 333 K.

#### <引用文献>

- [1] 永井恒司, *DDS の基礎と開発*, CMC press, Tokyo (2006).
- [2] BCC Research, *Global Markets and Technologies for Advanced Drug Delivery Systems* (2014).
- [3] I.V. Kuznetsova *et al.*, *Russian J. Phys. Chem.*, B, 7, 819 (2013).

#### <記号>

$M_{drug}$ : 薬剤のモル質量 [g/mol]

$q_{drug}$ : シリカへの薬剤含浸量 [mmol-drug/g-silica]

$W_T$ :  $T$ における TG サンプル重量 [ $\mu$ g]

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](0件)

[学会発表](計3件)

野口 純矢, 宇敷 育男, 木原 伸一, 滝島 繁樹, 猪股 宏 “超臨界 CO<sub>2</sub>を用いたメソポーラスシリカへの薬剤含浸プロセスの検討”, 化学工学会 第84年会, 2019(東京都江東区).

野口 純矢, 宇敷 育男, 木原 伸一, 滝島 繁樹, 猪股 宏 “超臨界法によるメソポーラスシリカへの薬剤含浸プロセスの検討”, 化学工学会 第20回学生発表会(東広島大会), 2018(広島県東広島市).

宇敷 育男 “超臨界流体を用いたナノ多孔質材料の設計-熱力学的モデリングに基づくアプローチ”, 第11回中四国若手 CE 合宿(招待講演), 2017(徳島県徳島市).

[その他]

ホームページ等

<https://www.che.tohoku.ac.jp/~scf>

<http://home.hiroshima-u.ac.jp/highpres/>

#### 6. 研究組織

(1)研究分担者氏名: 宇敷 育男

ローマ字氏名: USHIKI, Ikuo

所属機関名: 広島大学

部局名: 大学院工学研究科

職名: 助教

研究者番号: 30734850