

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：12608

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2013～2015

課題番号：25709073

研究課題名(和文) 分子情報に基づく超臨界含浸プロセスの設計と眼科薬物輸送システム創製への展開

研究課題名(英文) Design of supercritical impregnation process using molecular information for ocular drug delivery system

研究代表者

下山 裕介(Shimoyama, Yusuke)

東京工業大学・理工学研究科・准教授

研究者番号：30403984

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：超臨界含浸を利用した眼科ドラッグデリバリーシステムの作製プロセスにおいて、含浸条件、水添加と薬物放出挙動との関連性について把握した。超臨界二酸化炭素に対する薬物の溶解度と、ハイドロゲル中への薬物含有量には相関関係があることを確認した。また、超臨界含浸プロセスで不可欠となる超臨界二酸化炭素相と水相間における薬物の分配係数に関する理論モデルを構築した。理論モデルには、薬物分子、水分子が形成する水素結合を考慮した局所組成モデルを導入した。超臨界含浸プロセスを利用し、ハイドロゲル中の薬物拡散抑制剤であるVitamin Eの導入を行った。従来の液体溶媒含浸と比較し、含浸時間を大幅に削減できた。

研究成果の概要(英文)：Ophthalmic drug delivery system is fabricated by supercritical solution impregnation. The effect of impregnation temperature and pressure, addition of water on the drug release profile from the hydrogel is investigated. It is found that the loading amount of drug in the hydrogel from supercritical solution impregnation has the correlation with the solubility of drug in supercritical carbon dioxide. The theoretical model of the partition between supercritical carbon dioxide and water is constructed in order to design the process of the supercritical solution impregnation. The local composition model is applied for representing the hydrogen-bonding of drug and water molecules. The supercritical carbon dioxide impregnation is utilized for installing Vitamin E into the silicone hydrogel. The Vitamin E is expected to reduce the drug diffusivity inside the hydrogel. The impregnation time of Vitamin E is reduced dramatically compared with conventional method by supercritical impregnation.

研究分野：超臨界流体工学

キーワード：超臨界流体 平衡物性 物質移動 薬物輸送システム

1. 研究開始当初の背景

目への薬物投与では、目薬の滴下が一般的な投与方法である。目薬投与では、滴下した直後には眼内の薬物濃度は急増するが、涙液による流出で瞬時に減少する。このような薬物投与では、投与した薬物が眼内で利用される割合指標であるバイオアベイラビリティが約 1-5%と極めて低く、複数回投与が必要となる問題が生じる。これらの問題を解決する手法として、図 1 に示すコンタクトレンズに薬物を封入した薬物輸送システム (DDS) の構築が提案されている。DDS コンタクトレンズでは、角膜表面における房水 (涙液層) への持続的な薬物投与が可能となり、最小薬効発現濃度と最小毒性発現濃度との間に持続的に保つ薬物放出挙動が期待できる。既存の DDS コンタクトレンズ作製技術では、薬物を溶解した水溶液中において、薬物とコンタクトレンズを接触させる手法が用いられているが、作製時間が 1 週間程度と長時間であることや、薬物放出の徐放化のために添加物が必要となることが懸念される。

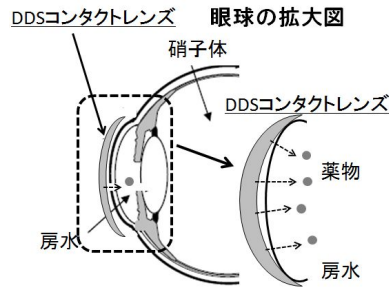


図 1 DDS コンタクトレンズ

近年、超臨界二酸化炭素を利用した含浸プロセスにより、薬物をハイドロゲル (コンタクトレンズ) へ導入する技術が提案されている。超臨界二酸化炭素に薬物を溶解させ、ハイドロゲルを構成するポリマーに接触させることで、短時間での含浸が可能となる。超臨界含浸プロセスを、DDS コンタクトレンズの作製に適用するには、作製条件と DDS の薬物放出挙動との関連性を把握することが不可欠となる。さらには、現状の DDS コンタクトレンズでは、薬物放出に徐放性を発現させることも実用化への課題となっており、超臨界二酸化炭素の特性を利用した DDS コンタクトレンズの設計指針の確立が重要となる。

2. 研究の目的

本研究課題では、超臨界二酸化炭素を含浸溶媒として利用した、DDS コンタクトレンズの作製、ならびに設計指針の確立を念頭にし、以下の 2 項目を明らかにすることを目的とした。(1) 超臨界二酸化炭素含浸プロセスにおける操作因子と、DDS コンタクトレンズの薬物放出挙動との関連性、(2) 超臨界二酸化炭素含浸プロセスにおける操作条件の最適化に不可欠となる超臨界二酸化炭素 / 水相における薬物の分配に関する理論モデルの構

築、を研究項目として挙げた。(1)の研究項目においては、超臨界含浸プロセスにおける温度・圧力と、作製された DDS コンタクトレンズ内における薬物分子の拡散挙動との関連性を把握し、薬物放出メカニズムを明らかにすることを目的とした。(2)の研究項目では、超臨界二酸化炭素 + 水相の相平衡と、薬物の分配を再現する上で、薬物分子と水分子がそれぞれ形成する水素結合による会合を考慮した相平衡理論モデルを構築し、超臨界二酸化炭素 / 水相間における分配係数の挙動を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 超臨界含浸プロセスにおける操作因子と薬物放出挙動との関連性の把握

(1a) プロセス条件と薬物放出挙動との関連

薬物として抗炎症剤に用いられる salicylic acid を、コンタクトレンズには Bausch & Lomb 社製の One-Day Plus (Group 2, 59 wt% water content, 8.6 mm base curve, -0.25D power, 14.2 mm diameter, Hilafilcon B ソフトコンタクトレンズ)を用いた。超臨界二酸化炭素を用いた含浸操作は、図 2 に示す装置を用いた。超臨界含浸操作では、あらかじめ高压容器内に、salicylic acid と、Hilafilcon B レンズをそれぞれが接触しないように導入した。ポンプから供給された二酸化炭素は、冷却され液体状態となった後に、ダブルプランジャーポンプにより加圧され、系内へ供給された。加圧された二酸化炭素は、温度制御された高压容器内へ流入することで、超臨界状態となった。高压容器内において、salicylic acid は超臨界二酸化炭素相へ溶解し、超臨界二酸化炭素が Hilafilcon B レンズと接触することで salicylic acid をレンズ内へ導入させた。含浸操作は 2 時間行い、含浸後には微量調整減圧バルブにより、系内を大気圧まで減圧した。減圧後に、作製された DDS コンタクトレンズを高压容器内から取り出した。超臨界二酸化炭素による含浸は、温度 35-45℃、圧力 9.0-15.0 MPa の条件によって行った。また、含浸後の減圧操作において、減圧速度を 0.06-0.18 MPa min⁻¹ と変化させ、レンズ構造への影響についても検討した。作製した DDS レンズについ

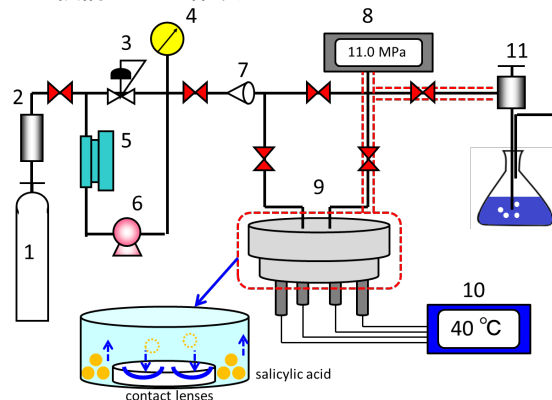


図 2 超臨界含浸装置の概略図

て、後に述べる手法により水溶液中での salicylic acid の放出実験を行った。Salicylic acid の放出実験では、リン酸緩衝溶液により、pH 6.86 に調整した水溶液中に、DDS コンタクトレンズを導入し、水溶液中に溶解した salicylic acid の濃度を測定することで行った。水溶液中の salicylic acid の濃度測定には、紫外 - 可視分光光度計を用い、波長 296 nm の吸収ピーク強度より、濃度を決定した。放出実験は、8 時間行い、10 - 60 分毎に水溶液中の salicylic acid 濃度の分析を行った。また、DDS コンタクトレンズ内に含有された salicylic acid の量は、24 時間に放出された量により決定した。また、超臨界二酸化炭素による含浸プロセスにおいて、水添加が薬物放出へ及ぼす影響についても検討した。

(1b) 薬物放出挙動の理論解析

(1a)で作製した DDS コンタクトレンズからの salicylic acid の放出挙動について、以下の物質移動に関する理論式を用いて解析した。

$$\frac{M_t^{\text{dep}}}{M^{\text{dep}}} = kt^n$$

ここで、 M はレンズ内の salicylic acid の含有量を、下付き t は時間 t における含有量を示す。また、 k, n はそれぞれ kinetic 定数、放出指数パラメータであり、(1a)で測定した DDS レンズからの salicylic acid の放出プロファイルについて、放出量 60%までの放出データに上式をフィッティングすることで決定した。

(2) 超臨界二酸化炭素 / 水相間における分配係数の理論モデルの構築

超臨界二酸化炭素を利用した含浸プロセスにおいては、DDS コンタクトレンズ中の薬物含有量をコントロールする上で、超臨界二酸化炭素 + 水 + 薬物系の相平衡を把握することが不可欠である。ここでは、空孔理論に基づく状態方程式 (Ishizuka, et al., J. Chem. Eng. Jpn., 13 (1980) 90 - 97) に対して、分子同士の会合を考慮するために、Non-random two liquid (NRTL) モデル (Renon and Prausnitz, AIChE J., 14 (1968) 135 - 144) に基づく局所組成モデルを導入した相平衡モデルを構築した。構築した状態方程式を次式に示す。

$$\frac{pv}{RT} = 1 - \frac{v^S}{v_{\text{ref}}^S} - \frac{v}{v_{\text{ref}}^S} \ln \frac{v - v^S}{v} + \frac{cv^S}{v - v^S} - \frac{vT_r}{vT}$$

$$T_r = \frac{z}{2k} \sum_i x_i \frac{\sum_j v_j^S x_j \varepsilon_{ij} \beta_{ij}}{\sum_j v_j^S x_j \beta_{ij}}$$

$$\beta_{ij} = \exp\left(-\frac{z \alpha \varepsilon_{ij}}{2 kT}\right)$$

ここで、 v^S は固体モル体積、 c は外部自由度、 ε_{ij} は分子間相互作用エネルギーを表す。ここで構築した相平衡理論モデルを用い、二

酸化炭素 + 水系の高圧気液平衡、ならびに薬物のモデル物質として用いた caffeine, vanillin の超臨界二酸化炭素 / 水相間における分配係数を計算し、既報の実測データと比較した。

(3) 超臨界含浸を利用した Vitamin E の導入と薬物放出における徐放出効果の検証

(1), (2)の研究項目において、超臨界含浸法を利用した DDS コンタクトレンズの作製プロセス、薬物放出挙動の制御指針を把握することは重要であるが、本研究課題では、超臨界含浸法の、眼科 DDS へのさらなる応用展開を念頭にし、レンズ内の薬物の拡散抑制剤として期待されている Vitamin E の導入プロセスについても検証した。ここでは、コンタクトレンズとして、 N, N -dimethylacrylamide (DMAA), ethylene glycol dimethacrylate (EGDMA), 3-methacryloxypropyltrimethylsilane (TRIS), Acryloxy terminated ethyleneoxide dimethylsiloxane - ethyleneoxide ABA block copolymer (DBE-U12) を用いて作製したシリコンハイドロゲルを用いた。シリコンハイドロゲルの作製においては、TRIS, DMAA, DBE-U12, EGEMA を質量比 2.00 : 2.35 : 0.741 : 0.188 で混合し、開始剤として Darocur TPO を用い、波長 365 nm の紫外光を 50 分間照射させることで、重合反応を行った。合成したハイドロゲルに対して、あらかじめ緑内障治療薬として用いられる Timolol maleate salt (TM) を、5.0 mg mL⁻¹ のリン酸緩衝液中で、40 で 1 時間含浸させた。TM を導入したシリコンハイドロゲルについて、図 2 に示す装置を用い、超臨界二酸化炭素中での Vitamin E の含浸を行った。超臨界含浸操作は 40 , 12 MPa の条件下において、0.5 - 13 h 行った。また、Vitamin E の含浸後に、TM を導入した DDS レンズも作製し、含浸操作の順序と、薬物含有量・薬物放出挙動との関連性について検証した。さらに、超臨界二酸化炭素による、シリコンハイドロゲルへの Vitamin E の導入において、水添加の影響について検証した。作製した TM, Vitamin E を導入したハイドロゲルに対して、pH 7.4 のリン酸緩衝液中で TM の放出実験を行った。

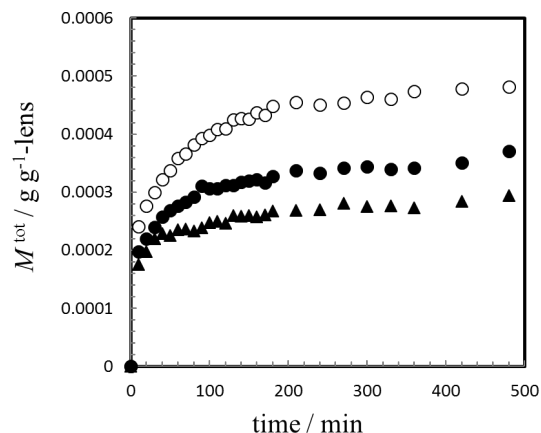


図 3 超臨界含浸温度と salicylic acid 放出挙動との関係。35 , 40 , 45

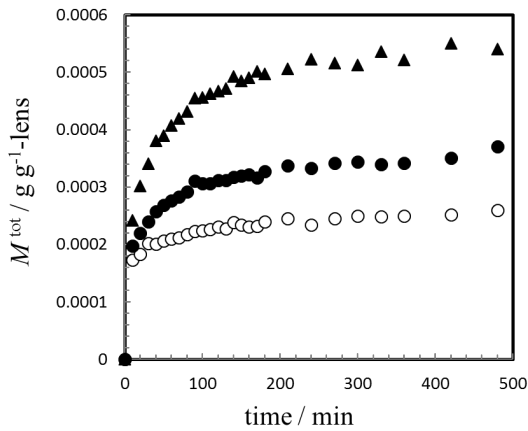


図4 超臨界含浸圧力と salicylic acid 放出挙動との関係． 9 MPa, 11 MPa, 15 MPa

4. 研究成果

(1) 超臨界含浸プロセスにおける操作因子と薬物放出挙動との関連性の把握

超臨界含浸における温度、圧力と薬物放出挙動との関連性について、図3, 4に示す．図3において、含浸温度が低い条件で作製したDDS レンズでは、薬物放出量も多く、放出速度も小さくなることからわかる．図4では、含浸圧力が高い条件で作製 DDS レンズが、最も多い salicylic acid の含有量を示し、放出速度も小さくなっている．また、図5に示すように 超臨界二酸化炭素に対する salicylic acid の溶解度と、Hilafilcon B レンズへの salicylic acid の含有量には、相関関係があることが見いだされた．さらに、Hilafilcon B レンズからの salicylic acid の放出挙動に関する物質移動解析より、理論式中の指数パラメータは、 $n = 0.55 - 0.72$ の値を示すことが確認された．これより、Hilafilcon B レンズからの salicylic acid の放出は、レンズ内の濃度勾配による拡散と、ハイドロゲルの膨潤により、物質移動が進行することが示唆された．図6には、超臨界含浸の操作後の減圧過程において、減圧速度と Hilafilcon B レンズの断面構造との関係を示す．減圧速度が $0.18 \text{ MPa min}^{-1}$ と高い場合、ハイドロゲル構造の破壊が確認された．

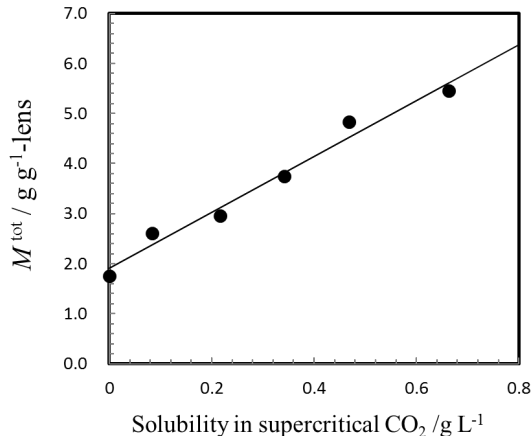


図5 超臨界二酸化炭素に対する salicylic acid の溶解度と Hilafilcon B レンズへの含有量との関係

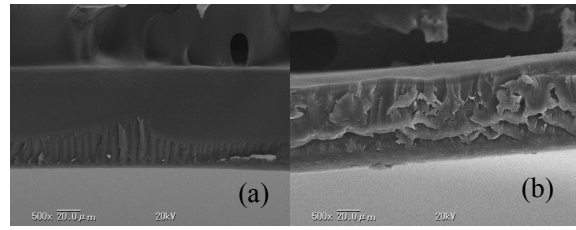


図6 減圧操作後の Hilafilcon B の断面構造． (a) $0.06 \text{ MPa min}^{-1}$, (b) $0.18 \text{ MPa min}^{-1}$

(2) 超臨界二酸化炭素 / 水相間における分配係数の理論モデルの構築

局所モデルを導入した空孔理論に基づく状態方程式を用いた、二酸化炭素 + 水系の高圧気液平衡の計算結果を図7に示す．計算結果は、実測データを良好に再現している．

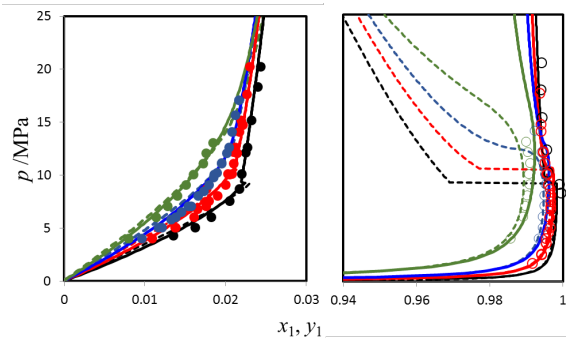


図7 二酸化炭素(1) + 水(2)系の高圧気液平衡． black : 313 K, red : 323 K, blue : 333 K and green : 353 K.

超臨界二酸化炭素 / 水二相間の caffeine, vanillin の分配係数の計算結果を図8に示す．図8に示すように、caffeine, vanillin の両方の溶質に対して、局所組成モデルを適用した空孔理論による状態方程式を用いた計算結果が、実測データを精度よく再現していることが確認される．さらに、図9には、液相における溶質周りの二酸化炭素分子の局所モル分率を示す．Vanillin 周りの方が、二酸化炭素分子が多く会合していると示唆される．

(3) 超臨界含浸を利用した Vitamin E の導入と薬物放出における徐放出効果の検証

超臨界二酸化炭素中において、シリコンハイドロゲルに Vitamin E を導入した際の、水添加が Vitamin E に及ぼす影響について、図10に示す．水添加の有無に関わらず、超臨界二酸化炭素中に溶解している Vitamin E の濃度が增大するに伴い、シリコンハイドロゲル中の Vitamin E 含有量も増大している．また、超臨界含浸過程において、水を添加した場合には、ハイドロゲル中に含有される Vitamin E の含有量は低下している．これは、ハイドロゲル中の水と疎水性である Vitamin E との親和性が低いためであると考えられる．シリコンハイドロゲル中への Vitamin E の含有量と TM 放出挙動との関係を図11に示す．

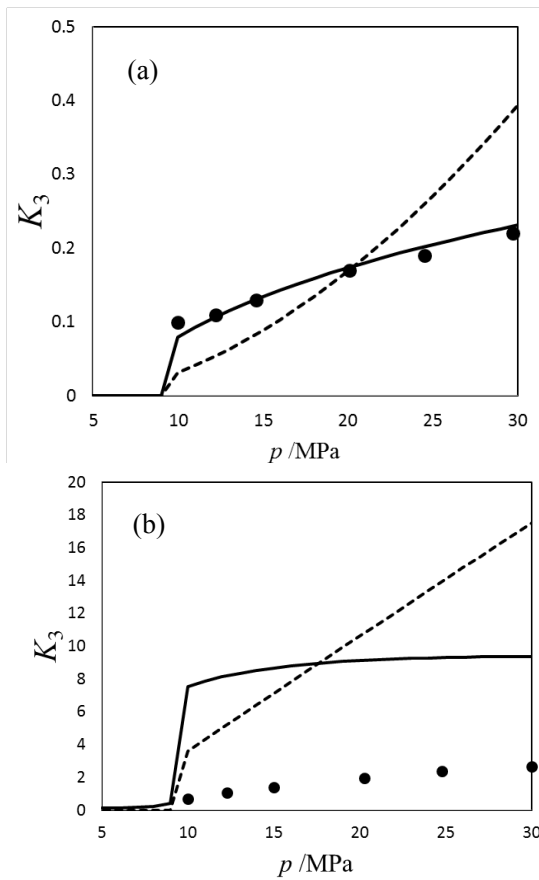


図 8 二酸化炭素 / 水二相間における (a) caffeine, (b) vanillin の分配係数. dotted line (mean-force field) and solid line (local composition model).

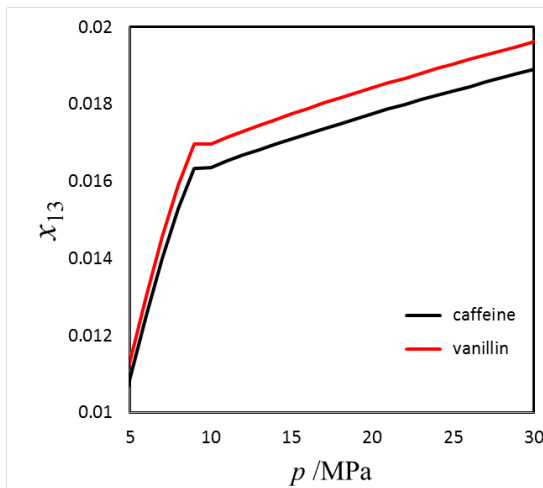


図 9 液相における溶質 (3) 周りの二酸化炭素分子 (1) の局所モル分率.

図 11 に示すように, シリコンハイドロゲル中の Vitamin E の含有量が, $0.310, 0.419 \text{ g g}^{-1}$ と多い場合には, TM の放出速度が小さくなることを確認される. さらに, 図 12 には, シリコンハイドロゲル中の Vitamin E の含有量と, ゲル中における TM の拡散係数との関係を示している. 図 12 において, conventional method は, ethanol 中で Vitamin E を含浸させた結果を示す. 超臨界二酸化炭素中に水を含

まない含浸操作においては, シリコンハイドロゲル中の Vitamin E の含有量が増大するに伴い, 他の含浸操作と比較して, 大きな割合で, ゲル中の TM の拡散係数が低下することが確認される. このように, TM の放出における徐放性の発現において, 超臨界二酸化炭素中に水を添加せずに含浸操作を行った場合が, 効率良くシリコンハイドロゲル中の TM の拡散係数を低下させることができる.

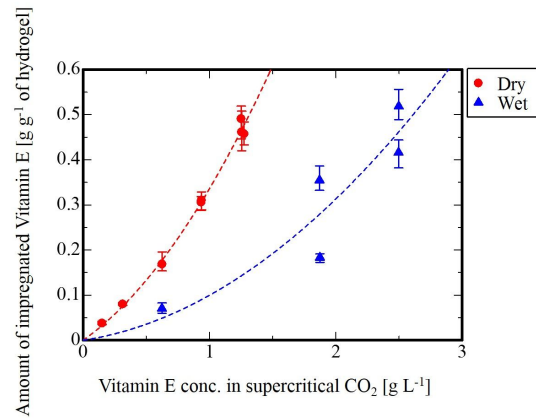


図 10 超臨界二酸化炭素中の Vitamin E 濃度とシリコンハイドロゲル中の Vitamin E 含有量の関係

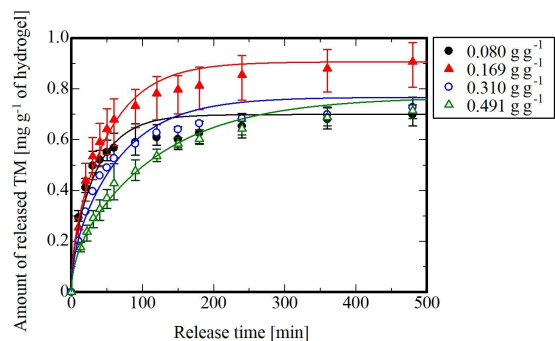


図 11 Vitamin E を含むシリコンハイドロゲルからの Timolol maleate の放出挙動

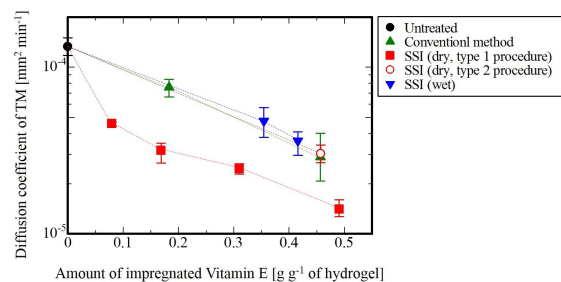


図 12 シリコンハイドロゲル中の Vitamin E 含有量と Timolol maleate の拡散係数の関係

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 5 件, 全て査読有り)

- [1] Yusuke Shimoyama, Brendan Ng, Effect of mixing rule and activity coefficient model on prediction of solid – liquid – gas equilibria for carbon dioxide + organic compound mixtures using Peng-Robinson equation of state and GE type mixing rule, Fluid Phase Equilibria, 357, 30 – 35 (2013).
- [2] Junichi Sakabe, Hirohisa Uchida, Yusuke Shimoyama, Modeling of drug solubility in supercritical carbon dioxide using equation of state based on hole theory with molecular surface charge density, Chemical Engineering Research and Design, 92, 2970 – 2976 (2014).
- [3] Junichi Sakabe, Hirohisa Uchida, Yusuke Shimoyama, Mixed solid phase model using equation of state based on hole-theory for solubility prediction of pharmaceutical compound in supercritical CO₂, The Journal of Supercritical Fluids, 100, 26 – 33 (2015).
- [4] Yuta Yokozaki, Junichi Sakabe, Brendan Ng, Yusuke Shimoyama, Effect of temperature, pressure and depressurization rate on release profile of salicylic acid from contact lenses prepared by supercritical carbon dioxide impregnation, Chemical Engineering Research and Design, 100, 89 – 94 (2015).
- [5] Yuta Yokozaki, Juichi Sakabe, Yusuke Shimoyama, Enhanced impregnation of hydrogel contact lenses with salicylic acid by addition of water in supercritical carbon dioxide, Chemical Engineering Research and Design, 104, 203 – 207 (2015).

[学会発表](計 22 件)

- [1] Yuta Yokozaki, Yusuke Shimoyama, Vitamin E loading into silicone hydrogel using supercritical carbon dioxide for reduction of diffusivity on ophthalmic drug delivery system, 15th European Meeting on Supercritical Fluids, SANAA Building at “Zollverein”, Essen, Germany, 2016 年 5 月 9-11 日.
- [2] Yusuke Shimoyama, Yuta Yokozaki, Modeling of phase equilibria for supercritical carbon dioxide system by hole-theory equation of state with local composition model, 15th European Meeting on Supercritical Fluids, SANAA Building at “Zollverein”, Essen, Germany, 2016 年 5 月 9-11 日.
- [3] 横崎祐太, 下山裕介, ハイドロゲル中の薬物拡散抑制を目的とした超臨界 CO₂ による Vitamin E 含浸プロセス, 化学工学会第 81 年会, 関西大学, 2016 年 3 月 13-15 日.
- [4] 横崎祐太, 下山裕介, 眼科薬物輸送システムにおける超臨界溶媒含浸法によるハイドロゲルの Vitamin E 修飾, 第 5 回 CSJ 化学フェスタ 2015, タワーホール船堀, 2015 年 10 月 13-15 日.
- [5] 横崎祐太, 下山裕介, 眼科薬物輸送システムにおける超臨界溶媒含浸法によるハイドロゲルの Vitamin E 修飾, 第 5 回 CSJ 化学フェスタ 2015, タワーホール船堀, 2015 年 10 月 13-15 日.
- [6] 平敬史, 横崎祐太, 下山裕介, 二酸化炭素 + 水系におけるシリコンハイドロゲルへの薬物含浸及び放出挙動の解明, 化学工学会第 80 年会, 芝浦工業大学, 2015 年 3 月 19-21 日.
- [7] 横崎祐太, 下山裕介, 局所組成を考慮した空孔理論による超臨界二酸化炭素 + 水系の相平衡モデルの構築, 化学工学会新潟大会, 新潟大学, 2014 年 11 月 22-23 日.
- [8] Yuta Yokozaki, Yusuke Shimoyama, “Development of calculation model based on hole theory for phase equilibria of supercritical carbon dioxide system containing water”, The 10th International Conference on Separation Science and Technology, Nara Prefectural New Public Hall, Nara, 2014 年 10 月 30 日-11 月 1 日.
- [9] 坂部淳一, 内田博久, 下山裕介, 超臨界二酸化炭素に対する溶解度の相関における超臨界流

体相と固相の配位数の影響, 化学工学会第 79 年会, 岐阜大学, 2014 年 3 月 18-20 日.

- [10] 横崎祐太, 坂部淳一, 内田博久, 下山裕介, 超臨界二酸化炭素 + 水系の相平衡計算における状態方程式中の外部自由度の影響, 化学工学会第 79 年会, 岐阜大学, 2014 年 3 月 18-20 日.
- [11] 下山裕介, 坂部淳一, 横崎祐太, 内田博久, 空孔理論に基づく状態方程式による超臨界二酸化炭素系の相平衡計算, 化学工学会第 79 年会, 岐阜大学, 2014 年 3 月 18-20 日.
- [12] Yuta Yokozaki, Junichi Sakabe, Yusuke Shimoyama, “Supercritical solvent impregnation for drug loaded lenses using carbon dioxide with water”, 2013 AIChE Annual Meeting, Hilton San Francisco Union Square, San Francisco, CA, 2013 年 11 月 3-8 日.
- [13] Junichi Sakabe, Yusuke Shimoyama, Hirohisa Uchida, “Prediction of drug solubility in supercritical carbon dioxide using equation of state based on hole theory with molecular information”, 2013 AIChE Annual Meeting, Hilton San Francisco Union Square, San Francisco, CA, 2013 年 11 月 3-8 日.
- [14] 坂部淳一, 下山裕介, 分子情報を融合した状態方程式による超臨界溶体急速膨張法での薬物微粒子の設計, 第 3 回 CSJ 化学フェスタ 2013, タワーホール船堀, 2013 年 10 月 21-23 日.
- [15] 横崎祐太, 坂部淳一, 下山裕介, 超臨界二酸化炭素を含浸溶媒とした眼科ドラッグデリバリーシステムの作製, 第 3 回 CSJ 化学フェスタ 2013, タワーホール船堀, 2013 年 10 月 21-23 日.
- [16] Junichi Sakabe, Yusuke Shimoyama, Hirohisa Uchida, “Modeling of drug solubility in supercritical carbon dioxide using equation of state based on hole theory and conductor-like screening model”, International Symposium for the 70th anniversary of the Tohoku branch of the Chemical Society of Japan, Tohoku University, Sendai, 2013 年 9 月 28-30 日.
- [17] Yuta Yokozaki, Junichi Sakabe, Yusuke Shimoyama, “Development of drug-loaded contact lenses using supercritical solvent impregnation method with carbon dioxide and water”, International Symposium for the 70th anniversary of the Tohoku branch of the Chemical Society of Japan, Tohoku University, Sendai, 2013 年 9 月 28-30 日.
- [18] 坂部淳一, 下山裕介, 内田博久, 分子情報からの配位数予測を用いた状態方程式による超臨界二酸化炭素への溶解度の推算, 化学工学会第 45 回秋季大会, 岡山大学, 2013 年 9 月 16-18 日.
- [19] 横崎祐太, 坂部淳一, 下山裕介, 超臨界溶媒含浸法による眼科ドラッグデリバリーシステムの作製における水添加の影響, 化学工学会第 45 回秋季大会, 岡山大学, 2013 年 9 月 16-18 日.
- [20] 横崎祐太, 坂部淳一, 下山裕介, 超臨界溶媒含浸法を用いたドラッグデリバリーシステム作製における水添加の影響, 化学工学会盛岡大会, 2013 年 8 月 8-9 日.
- [21] 坂部淳一, 下山裕介, 内田博久, 空孔理論に基づく状態方程式を用いた超臨界二酸化炭素に対する薬物の溶解度, 分離技術会年会 2013, 日本大学, 2013 年 5 月 24-25 日.
- [22] 横崎祐太, 坂部淳一, 下山裕介, 超臨界含浸法を用いた眼科ドラッグデリバリーシステムの創製と薬物放出挙動の解明, 分離技術会年会 2013, 日本大学, 2013 年 5 月 24-25 日.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

下山 裕介 (Shimoyama Yusuke)

東京工業大学・大学院理工学研究科・准教授
研究者番号: 30403984