

平成 30 年 5 月 11 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K18273

研究課題名(和文) 超臨界法によるナノDDSキャリア創製プロセス設計へ向けた薬剤吸着挙動の定量的把握

研究課題名(英文) Adsorption behavior of drugs for preparation of nano DDS career using supercritical deposition method

研究代表者

宇敷 育男 (Ushiki, Ikuo)

広島大学・工学研究科・助教

研究者番号：30734850

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、モデル吸着剤をMCM-41、モデル薬剤を難水溶性非ステロイド性抗炎症物質であるイブプロフェン及びケトプロフェンとして、超臨界法によるナノDDS(ドラッグデリバリーシステム)キャリア創製へ向けた薬剤吸着挙動の基礎的検討を行った。温度313～343 K、圧力15.0 MPaの条件にて薬剤の担持・吸着実験を実施したところ、メソポーラスシリカ細孔内へのイブプロフェン導入量は温度増加に伴い増加した。この温度依存性は、超臨界二酸化炭素中における薬剤溶解度及び薬剤と競争吸着する二酸化炭素の吸着平衡の影響によるものと考えられ、これらを考慮することで本プロセスの効率的設計が可能になると予想される。

研究成果の概要(英文)：Adsorption behavior of drugs (ibuprofen and ketoprofen) onto MCM-41-type mesoporous silica using supercritical carbon dioxide was studied for preparation of nano DDS (drug delivery system) career. The experiments were carried out at temperatures from 313 to 343 K and at a pressure of 15.0 MPa. The loading amount of the drugs onto the mesoporous silica adsorbent increased with increasing temperature. This can be attributable to the solubility of the drug in supercritical carbon dioxide and competitive adsorption of carbon dioxide with the drug. Therefore, efficient design of the preparation process of the supercritical carbon dioxide method requires considerations of these effects for the drug loading onto the mesoporous material.

研究分野：超臨界流体工学，基礎物性，吸着分離

キーワード：薬剤 ドラッグデリバリーシステム 吸着 超臨界 メソポーラスシリカ 担持 含浸 二酸化炭素

1. 研究開始当初の背景

医薬品は一般的に経口投与や注射などによって体内に投薬されるが、このような手法で薬剤が体全体に送り込まれてしまうため、薬効が低下したり、副作用が生じたりという問題が生じる[1]. そこで近年、薬剤を必要な体内部位に必要な量だけ運ぶ技術であるドラッグデリバリーシステム(DDS)が注目されており、2018年の世界市場規模は2100億米ドルにもなると予想されている[2]. 効果的なDDSの設計に向けては適切な薬剤の担体(キャリア)を選択する必要がある、メソポーラスシリカをキャリアとした方法論が注目されている[3].

これまで研究代表者らはメソポーラスシリカへの担持技術に関連して、その不均一触媒への応用に着目し、低界面張と高拡散性を有し、多孔体細孔内への触媒金属粒子の均一担持が期待できる超臨界CO₂を用いた方法論(超臨界法)に注目してきた[4]. その結果、一般的な液相法(溶媒:水)に比べ、超臨界法(温度:333 K, 圧力:20 MPa)ではシリカ細孔内への高分散担持を達成している様子が確認でき、細孔構造を極めて有効に利用可能な担持方法であることを示した[4]. したがって、本方法論をメソポーラスシリカへの薬剤担持プロセスに発展させることにより、高い徐放性能及びターゲティング性能を有するナノDDSキャリアの創製が期待できるとの着想に至った.

2. 研究の目的

前述の通り、研究代表者は超臨界CO₂に薬剤を溶解させ、これをメソポーラスシリカに担持させることでドラッグデリバリーシステム(DDS)のナノキャリア材料を創製する方法に着目した. 本方法論では、最初に(i)薬剤の超臨界CO₂への溶解、次に(ii)担体への薬剤の吸着を生じさせ、CO₂を減圧することで目的の材料を得る. 本プロセスにおいて、(i)の溶解度に関しては比較的多くの研究事例があるが、実際の薬剤担持状態に大きく影響すると考えられる(ii)の吸着現象に関する定量的知見は極めて僅少である. そこで本研究課題では、超臨界法によるナノDDSキャリア創製プロセスの戦略的設計へ向けて、超臨界CO₂中における薬剤吸着挙動の定量的把握を目的とした.

3. 研究の方法

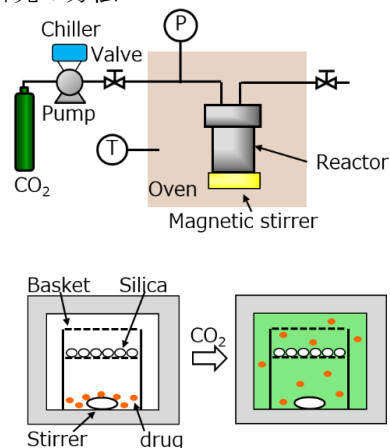


Figure 1. Apparatus for loading of drug onto mesoporous silica using supercritical carbon dioxide.

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 m²/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及びケトプロフェンを用いた. Fig. 1に示す超臨界法による担持・吸着実験装置は、研究代表者らが既に報告している超臨界二酸化炭素中における金属錯体の回分式担持・吸着実験装置 [4]をベースに開発を行なった. 実験では、まずシリカと薬剤を封入したバスケットを高圧セル内に入れ、そこに超臨界CO₂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40~60°C, 圧力15 MPaとした. 薬剤吸着量は、減圧後得られたサンプルに関するTGA(熱重量分析)により定量した.

4. 研究成果 (時間依存性)

温度・圧力依存性の検討を行う前に、薬剤吸着量の飽和を確認するための時間依存性を検討する実験を行った. 温度は60°C, 圧力は15 MPaとし、12, 18, 24, 48 hで実験を行った. その結果をFig. 2に示す. 薬剤導入量は24時間前後で十分に飽和することが確認されたため、以後の実験時間は24 hとした.

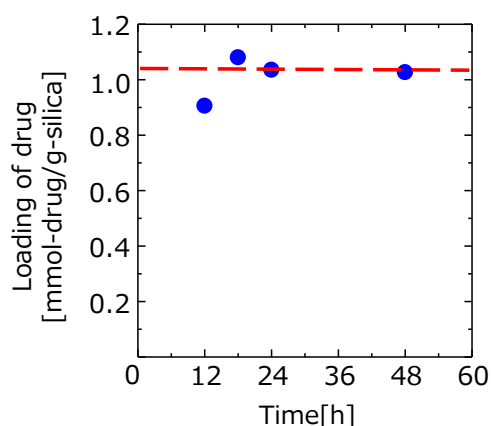


Figure 2. Effects of adsorption time on loading of ibuprofen on MCM-41 by the supercritical carbon dioxide method at 60°C and 15.0 MPa.

(温度依存性)

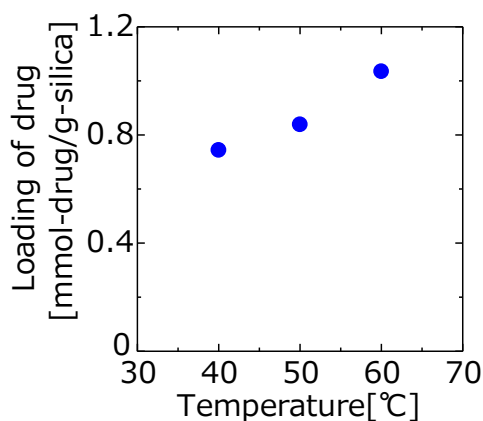


Figure 3. Temperature dependence of loading of ibuprofen onto MCM-41 mesoporous silica using the supercritical carbon dioxide method at 15.0 MPa.

Table 1. Solubility of ibuprofen in supercritical carbon dioxide [5] and density of carbon dioxide [6] at 15.0 MPa.

Temperature[°C]	Solubility×10 ³ [μ mol/L]	Density of CO ₂ [kg-CO ₂ /m ³]
40	1.8	780.2
50	1.6	699.8
60	1.5	604.1

続いて、圧力 15.0 MPa、温度 40°C、50°C、60°Cでイブプロフェンの吸着実験を行った。Fig. 3 に、イブプロフェン導入量の温度依存性を示す。Fig. 3 より、温度の上昇に従って薬剤導入量は増加する傾向にあることがわかった。これは、本系に係る 2つの因子、(i) 超臨界 CO₂ への薬剤の溶解度(Table 1)及び (ii) 超臨界 CO₂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) 温

度上昇に伴い、Table 1 に示すように薬剤の溶解度が減少し、薬剤の平衡吸着量が減少したこと及び、(ii) 温度上昇に伴い、Table 1 に示すように CO₂密度が減少することで CO₂吸着量が減少し、競争吸着する薬剤の量が増加したという 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. 1 から温度上昇に従って薬剤含浸量は増加しているため、(i)の薬剤の溶解度よりも(ii)の CO₂密度の影響の方が薬剤導入量に与える効果が大きかったものと考えられる。

(薬剤種依存性)

Table 2. Effects of drug species of for loading amount of drug on mesoporous silica using supercritical carbon dioxide method at 15.0 MPa.

Temperature [°C]	Loading of drug [mmol-drug/g-silica]	
	Ibuprofen	Ketoprofen
40	0.74	0.93
50	0.84	1.02
60	1.03	-

Table 2 に、温度 40°C~60°C、圧力 15.0 MPa におけるイブプロフェン及びケトプロフェンの MCM-41 に対する薬剤導入量を示す。この結果より、薬剤導入量はイブプロフェンよりもケトプロフェンの方が大きく、また同様の温度依存性を示した。こうした薬剤導入量の差異及び温度依存性についても、超臨界二酸化炭素中における薬剤溶解度、及び薬剤と競争吸着する二酸化炭素の吸着平衡という 2つの因子の影響によるものと考えられる。今後は他の操作条件における検討も含めて詳細に考察した上で、超臨界二酸化炭素中における薬剤の溶解度及び吸着特性をモデル化することにより、本プロセスの定量的な理解及び効率的な設計が可能になると予想される。

<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] 北川進, 宮原稔ら, *ナノサイエンスが作る多孔性材料*, CMC press, Tokyo (2010).
- [4] T. Shimizu *et al.*, *Chem. Eng. Res. Des.*, **95**, 64 (2015).

[5] I.V. Kuznetsova *et al.*, *Russian J. Phys. Chem., B*, **7**, 819 (2013).

[6] R. Span, W. Wagner, *J. Phys. Chem. Ref. Data*, **25**, 1509 (1996).

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)

- ① Ikuro Ushiki, Koichi Kikuchi, Yoshiyuki Sato, Yasuyuki Ito, Shigeki Takishima, Hiroshi Inomata, “Adsorption equilibria of VOCs (n-octane, propylene glycol monomethyl ether, ethanol, and 2-propanol) on activated carbon under supercritical carbon dioxide conditions”, *Fluid Phase Equilibria*, 2018, 462, 査読有, pp. 59-64.
DOI: 10.1016/j.fluid.2018.01.027
- ② Ikuro Ushiki, Naoto Takahashi, Mio Koike, Yoshiyuki Sato, Shigeki Takishima, Hiroshi Inomata, “Adsorption kinetics of rhodium (III) acetylacetonate onto mesoporous silica adsorbents in the presence of supercritical carbon dioxide”, *J. Supercrit. Fluids*, 2018, 135, 査読有, pp. 137-144.
DOI: 10.1016/j.supflu.2018.01.017
- ③ Ikuro Ushiki, Moe Tashiro, Richard L. Smith Jr., “Measurement and modeling of adsorption equilibria of imidazolium-based ionic liquids on activated carbon from aqueous solutions”, *Fluid Phase Equilibria*, 2017, 441, 査読有, pp. 17-23.
DOI: 10.1016/j.fluid.2017.01.021
- ④ Ikuro Ushiki, Koichi Kikuchi, Naoto Takahashi, Yoshiyuki Sato, Yasuyuki Ito, Hiroshi Inomata, “Desorption behavior of various volatile organic compounds from activated carbon in supercritical carbon dioxide: Measurement and kinetic modeling”, *J. Supercrit. Fluids*, 2017, 121, 査読有, pp. 41-51.
DOI: 10.1016/j.supflu.2016.11.007
- ⑤ Ikuro Ushiki, Yoshiyuki Sato, Masaki Ota, Hiroshi Inomata, “Adsorption equilibria of volatile organic compounds on various adsorbents in supercritical carbon dioxide: Measurement and analysis by the Dubinin-Astakhov equation”, *Fluid Phase Equilibria*, 2016, 420, 査読有, pp. 58-67.
DOI: 10.1016/j.fluid.2016.02.007

[学会発表] (計5件)

- ① 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.
- ② 辻 宙夢, 宇敷 育男, 木原 伸一, 滝島 繁樹 “超臨界法による新規高機能化メソポーラスシリカ創製プロセスの検討”, 化学

工学会 第20回学生発表会(東広島大会), 2018.

- ③ 小池 美旺, 宇敷 育男, 大田 昌樹, 佐藤 善之, 猪股 宏 “超臨界含浸法に向けたメソポーラスシリカへの金属前駆体吸着平衡のモデリング”, 化学工学会 第49回秋季大会, 2017.
- ④ 宇敷 育男, 春木 将司, 小池 美旺, 佐藤 善之, 猪股 宏, 木原 伸一, 滝島 繁樹 “超臨界含浸プロセスの効率的設計へ向けたSAFT型状態式による金属前駆体溶解度の熱力学的モデリング”, 化学工学会 第49回秋季大会, 2017.
- ⑤ 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.

[その他]

ホームページ等

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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宇敷 育男 (USHIKI, Ikuro)

広島大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号：30734850