

立教大学学術推進特別重点資金 (立教 S F R)
 プロジェクト研究 (共同研究科プロジェクト研究)
 2007年度研究【経過・**成果**】報告書

研究科名	立教大学大学院 理学部 化学研究科		
共同研究科名等	1. (独) 産業技術総合研究所 ナノテクノロジー研究部門 2. (独) 産業技術総合研究所 環境化学技術研究部門		
研究課題	高強度徐放材料の開発研究: DDS 機能を有した生体内分解性ポリマーアロイ		
研究代表者	所属・職名	氏名	
	理学部化学科・准教授	大山 秀子 印	
研究組織	所属大学名等・職名	氏名	
	研究代表者 立教大学理学部化学科 ・准教授	大山 秀子	
	研究分担者 立教大学理学部化学科 ・教授	枝元 一之	
	研究分担者 産業技術総合研究所 ナノテクノロジー研究部 門・研究員	依田 智	
研究分担者 産業技術総合研究所 環境化学技術研究部 門・グループリーダー	杉山 順一		
研究期間	2006 年度 ~ 2007 年度		
研究経費	2006 年度	2007 年度	総計
	5,760 千円	5,472 千円	11,232 千円

研究の概要 (200~300字で記入、図・グラフ等は使用しないこと。)

本研究は従来の非分解性生体内留置物 (例: 金属) に替わる高機能な生体内分解性/吸収性医療用材料を創出するための学術的知見の構築を行うものである。本研究代表者は 2005 年度に金属のように耐衝撃性、延性、かつ形状セット性を有するポリ乳酸アロイを創出することに成功した。(特許出願済み) そこで本プロジェクトではこのポリマーアロイの生体内分解性の特性を生かして、さらにドラッグデリバリー機能 (DDS) を付加させることに挑戦する。一般に薬剤は体温以上になると生物学的活性度が低下してしまうので、新たに高压の超臨界 CO₂ 状態下でポリ乳酸を 0~40℃ の温度範囲で可塑化させながら薬剤を含浸させる手法を (独) 産業技術総合研究所と共同で研究開発する。

キーワード (研究内容をよく表しているものを3項目以内で記入。)

[生体内分解] [ドラッグデリバリーシステム (DDS)] [超臨界二酸化炭素]

研究【経過・成果】の概要 (図・グラフ等は使用しないこと。)

ポリ乳酸は、生分解性と生体適合性、生体吸収性を併せ持つ数少ないポリマーとして知られている。この特性から金属やセラミックに代わる医療用材料として注目されている。さらに薬剤を含浸させたポリ乳酸は、ポリ乳酸の分解とともに薬剤を放出する、放出制御型ドラッグデリバリーシステム(DDS)の基材として期待されている。しかしポリ乳酸への薬剤の含浸は、有機溶媒を使用したキャスト法や混練法で多く行われており、残存有機溶媒の毒性や、成型加工する際の薬剤の熱分解、変性などの問題がある。

我々は、超臨界 CO₂ と人体への毒性が低いエタノールの混合系を含浸溶媒に用いた DDS 材料の調製法を検討した。超臨界 CO₂ とは、臨界条件 (31.1℃、7.38MPa) 以上にある二酸化炭素のことであり、人体に対して無害である、ポリ乳酸を膨潤し通常のガラス転移点以下で可塑化する、低温での処理が可能である等、含浸溶媒として優れた性質を持つ。また、気体の拡散性と液体の溶媒を合わせ持った性質を示すため、物質への浸透・拡散を得意とすることや、圧力の操作によって容易に気体となる為、溶媒残存の危険性がないことからポリマーへの薬剤の含浸に適した溶媒であるといえる。そこで本研究では天然物由来の代表的な抗がん剤であるパクリタキセルを用い、超臨界 CO₂ 中での DDS 材料調製のモデル実験を行った。

①パクリタキセルの超臨界 CO₂ への溶解度

まず、超臨界 CO₂ 状態下で含浸を行なう場合には、含浸する薬剤の溶解度を測定し、含浸条件を決定する必要がある。パクリタキセルの超臨界 CO₂ に対する溶解度には既報のデータが少なく¹⁾⁴⁾、またそれぞれの値にもばらつきが見られたため含浸条件を決定するためにパクリタキセルの超臨界 CO₂ に対する溶解度測定を試みた。これまでの超臨界 CO₂ に対する物質の溶解度を測定する方法には、分光法¹⁾²⁾、抽出法³⁾、超臨界クロマトグラフィー⁴⁾などがあるが、これらの方法では測定するための試料が比較的多量に必要で方法も煩雑であった。そこで、これまでの方法に比べて微量の試料で測定を行うことができる高速液体クロマトグラフィー(HPLC)にパクリタキセルを含んだ微量の超臨界 CO₂ を直接導入する方法⁵⁾で測定した。その結果、40℃、10~37.5 MPa の範囲で、 $1.2\sim 2.1\times 10^{-6}$ mol/mol (パクリタキセル濃度 /CO₂ 濃度)となり、測定方法は異なるが一部の既報のデータ³⁾⁴⁾に則した結果が得られた。その結果、ポリマーへの薬剤の含浸を効率的に行なうには溶解度が小さいことが判明した。

そこで、超臨界 CO₂ に対し極性物質であるパクリタキセルの溶解度を向上させるために、助溶媒と呼ばれる物質を添加することを検討した。助溶媒とは、超臨界 CO₂ に添加することで超臨界 CO₂ に対する極性物質の溶解度を向上させるための物質である。今回は DDS 材料として用いることを考慮しエタノールを選択、添加し、溶解度の増大を試みた。その結果、40℃、10~15 MPa の CO₂ に対し、5 mol%のエタノールを添加したところ、溶解度が 10 倍程度増大し、 $1.4\sim 1.9\times 10^{-5}$ mol/mol となることが明らかになった。これまでに Vandana らがイチイの葉よりパクリタキセルを抽出する際に、超臨界 CO₂ にエタノールを添加すると、添加前に比べ効率が向上することを報告している⁶⁾。

以上より、パクリタキセルの超臨界 CO₂ に対する溶解度はエタノールの添加によって大幅に増大することが確認された。また、従来の方法では助溶媒と試料の分離が困難であることから、助溶媒を用いた系での溶解度測定は

研究【経過・成果】の概要 つづき

煩雑な操作を要した。しかし今回用いた溶解度測定装置では、パクリタキセルとエタノールの HPLC による検出時間が異なることを確認し、これまで困難であった助溶媒添加系においても微量の試料で溶解度の測定が可能であることが確認された。

②超臨界 CO₂ 下での薬剤の含浸

溶解度測定の結果を踏まえ、超臨界 CO₂ および超臨界 CO₂/ エタノール混合系でのポリ乳酸への薬剤の含浸実験を行い含浸量の変化を観察した。含浸条件は、40 °C、20 MPa、エタノールの添加量は、CO₂ に対して 0~75 mol% とした。超臨界 CO₂ のみで含浸を行った場合、ポリ乳酸 1 mg に対しパクリタキセルの含浸量は 0.1 µg であった。これに対し、25~75 mol% のエタノールを添加した系では 0.4~1.1 µg/mg (パクリタキセル/ポリ乳酸) となり、超臨界 CO₂ のみの系での含浸にくらべ最大で 10 倍程度の含浸量が得られた。これによってエタノールの添加が含浸量増大に効果があることが確認された。

さらにこの含浸実験では興味深い結果が得られた。それはエタノールを添加した際に、最大の含浸量となったのはエタノールを 25 mol% 添加した系であったことである。パクリタキセルはエタノールに対し良溶媒であり、エタノール溶液に対しての溶解度は大きい。また、上記の溶解度測定の結果より、エタノールの添加量の増大に伴って、パクリタキセルの溶解度も増大すると考えられる。しかしながら、ポリ乳酸に対してエタノールは貧溶媒であることから、このことがポリ乳酸に対する超臨界 CO₂ の膨潤を抑制しているのではないかと考えられる。実際、パクリタキセルの溶解度の大きなエタノール溶液中でポリ乳酸に含浸実験を行ったところ、含浸量は検出限界以下であった。この結果より、エタノールがポリ乳酸に対する超臨界 CO₂ の膨潤を抑制していることが示唆された。これらのことから、エタノールの添加によってパクリタキセルの溶解度の向上と、ポリ乳酸の膨潤の抑制が競争的に作用することで含浸量の増大に極大点が発生し、エタノールの添加量に最適値があることが示唆された。エタノール添加量が 0~25 mol% の範囲に極大点があると見られるため、エタノールの添加量を制御し含浸量変化を確認する予定である。超臨界 CO₂ という特殊場の利点を生かした本研究を通して、超臨界 CO₂ が溶解度やポリマー構造に及ぼす影響を明らかにした今回の成果は学問的に大きな意義があると考えられる。

③今後の展望

以上の結果より含浸量を制御するためには、パクリタキセルの溶解度とポリ乳酸の膨潤という二つの観点から研究を進めていく必要があることがわかった。そこで今後は、ポリ乳酸の膨潤挙動を高速度カメラを用いて観察する方法で定量的に観察し、含浸条件の最適化を行った上で、ポリ乳酸アロイへの含浸実験に応用していく予定である。

参考文献

- 1) 松野巧, 下山裕介, 岩井芳夫, 荒井康彦, 化学工学会第 38 回秋季年会, 予稿集, L306(2006).
- 2) C. A. Nalesnik, B. N. Hansen, J. T. Hsu, *Fluid Phase Equilibria*, 146, 315-323(1998).
- 3) V. Vandana, A. S. Teja, *Fluid Phase Equilibria*, 135, 83-37(1997).
- 4) D. Suleiman, L. A. Esteves, J. C. Pulido, J. E. Garcia, C. Mojica, *J. Chem. Eng. Data*, 50, 1234-1241(2005).
- 5) Yoda, S., Y. Mizuno, et al. *The Journal of Supercritical Fluids* 44(2): 139-147(2008).
- 6) V. Vandana, A. S. Teja, *Innovations in supercritical fluids*, Am. Chem. Soc. Chapter 29, pp.429(1995).

※ この(様式 2) に記入の、経過・成果の公表を見合わせる必要がある場合は、その理由及び差し控え期間等を記入した調書(A 4 縦型横書き 1 枚・自由様式)を添付すること。

研究発表 (研究によって得られた研究経過・成果を発表した①～④について、該当するものを記入してください。該当するものが多い場合は主要なものを抜粋してください。)

- ①雑誌論文 (著者名、論文標題、雑誌名、巻号、発行年、ページ)
- ②図書 (著者名、出版社、書名、発行年、総ページ数)
- ③シンポジウム・公開講演会等の開催 (会名、開催日、開催場所)
- ④その他 (学会発表、研究報告書の印刷等)

③シンポジウム、公開講演会等の開催

- ・ナノバイオ EXPO2007 にポスターを出展 (ナノテクノロジービジネス推進協議会主催、東京ビッグサイト 2007年2月21日～23日、立教大学理学部ブース)
「ドラッグデリバリーシステム機能を有するポリ乳酸アロイ」(立教大学理学部化学科 佐藤圭祐、大山秀子、(独)産業技術総合研究所 依田智)
- ・超臨界流体部会 サマースクール, 「超臨界二酸化炭素への物質の溶解度測定の新展開」、依田 智, 化学工学会 静岡県熱海市、2007/07/31

④その他

学会発表

- ・「超臨界二酸化炭素を用いた医療用生分解性高分子への抗がん剤の含浸」、佐藤 圭祐、依田 智、大山 秀子, 化学工学会第39秋季大会, 札幌(北海道大学)、2007/09/13
- ・「超臨界二酸化炭素を用いた医療用生分解性高分子への抗がん剤の含浸」、佐藤圭祐, 高分子学会関東支部 第22回茨城地区「若手の会」交流会, 茨城県銚田市, 2007/10/25
- ・「超臨界二酸化炭素を用いた生分解性高分子への薬剤の含浸」、佐藤圭祐, 大山秀子, 依田智, 日本化学会第88春季年会, 東京(立教大学), 2008/03/27

特許出願

- ・特願2006-352051 (出願日: 2006年12月27日)
「生理活性物質を含む樹脂組成物とその製造方法」 (発明者: 立教大学 大山秀子・産業技術総合研究所 依田智)
- ・特願2007-327660 (出願日: 2007年12月19日)
「生理活性物質を含む樹脂組成物とその製造方法」 (発明者: 立教大学 大山秀子・産業技術総合研究所 依田智)

新聞掲載

- ・日経産業新聞 2007年1月15日(朝刊)
「薬剤含み生分解性 立教大学、新材料 患部治療応用も」

