

多孔性粉体のドラッグデリバリーシステムへの応用

Application of Porous Powders to Drug Delivery System

千葉大学薬学部・助手

米持悦生

Assistant Professor, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

Etsuo YONEMOCHI

Effect of mixing with porous materials (porous crystalline cellulose (PCC), methylated silica (ODS) and controlled pore glass (CPG)) and drugs (pyrene, naphthalene and 1-naphthol) was studied under conditions of various concentrations of drugs. The crystallinity changes of drugs in the mixtures with porous materials were studied using powder X-ray diffraction method and differential scanning calorimetry (DSC). In the low mixing concentration of drugs below 10%, drugs were almost transformed to amorphous state after mixing. In the pyrene and naphthalene systems (drug content was less than 1%), fluorescence monomer emission peak was observed at 345 and 398 nm, respectively. But in both systems, the excimer emission peak intensity was increased with increasing storage time. It was suggested that the dimer structure of these drugs was formed on the pore surface. The lifetime values of 1-naphthol crystals, CPG75-1-naphthol and CPG1000-1-naphthol physical mixtures were determined. In case of 1-naphthol crystals, it exhibited the lifetime values at 4.7 ns and 8.4 ns and each component presented relative quantum yield for 29% and 71%, respectively. However, 1-naphthol carried by CPG75 and CPG1000 systems showed the equal lifetime values at 4.5 ns and 8.0 ns. Interestingly, it was found that the relative quantum yield of the lifetime at 4.5 ns tended to increase with the increase of 1-naphthol content (from 10% to 0.10%) in physical mixture. The component represented by the lifetime at 4.5 ns has also been found in the 1-naphthol and triethylamine system with known hydrogen bond existence between them. Hence, this study may suggest the formation of hydrogen bond between a molecule of 1-naphthol and surface of CPG.

研究目的

固形製剤の研究分野においてドラッグデリバリーシステムへの応用を目的として、医薬品の放出制御など製剤特性を向上させるために、固体分散系の調製や高分子との複合化が頻繁に行われるようになってきている。著者らは活性炭などの多孔性であり比表面積の大きい粉体と薬物結晶を混合することにより、常温においても短時間に薬物の結晶性が失われ非晶質となることを報告している。さらに、多孔性粉体の1つである多孔性ガラス粉体(CPG)は表面がシラノール基で覆われており、このシラノール基に薬物を物理的・化

学的に結合させ、CPG-薬物複合体が形成可能である。このような、細孔構造を持った粉体からの薬物の放出は徐放性であることが報告されている。さらに、多孔性粉体の一種である活性炭には組織移行性に特異性があることも報告されており、薬物担体としてドラッグデリバリーシステムへの応用が期待される。本研究では、多孔性粉体としてCPG、多孔性結晶セルロースなどを用い、最適な多孔性粉体-薬物複合体の調製条件の決定、さらに、複合体中の薬物の分子状態、安定性について検討を行なう。

研究経過

我々は今までに、多孔性ガラス粉体 (CPG) や多孔性結晶セルロース (PCC) などの多孔性粉体と薬品結晶の混合時に、薬品が細孔内に取り込まれて非晶質となる現象を粉末X線回折測定・熱分析などにより検討してきた。しかし、これらの測定手段では、薬品濃度10%以下の低濃度系において、薬品の分子状態の変化が十分に検討できなかった。そこで今回、モデル薬物としてピレンやナフタレン、ナフトールなどの蛍光プローブを用いて、より高感度な測定が可能と考えられる固体状態蛍光スペクトル測定を行ない、多孔性粉体への薬品の吸着及び吸着状態の変化について検討した。

蛍光性薬品としてナフタレン、ナフトールおよびピレンを用いた。また、多孔性粉体として、多孔性結晶セルロース (Porous Crystalline Cellulose: PCC、逆相クロマトグラフィー用充填剤であるODS80TM (ODS) および多孔性ガラス粉体 (CPG) を、予め120℃で3時間減圧乾燥し、減圧下デシケーター中に保存して用いた。薬品-多孔性粉体混合試料は、バイアル瓶中でミキサーにて混合して調製した。これら混合試料を相対湿度0%条件下で恒温室内で20℃に保存し経時的に試料を取り出して固体状態で蛍光スペクトル測定(日本分光FP-770E)を行なった。さらに時間分解蛍光分光光度計(堀場 NAES-1100)を用いて蛍光性薬品の蛍光寿命成分についての解析を行なった。なお、PCCの物性は、平均粒径9.9 μ m、粗比容積4.7ml/g、気孔率51.8%、細孔分布80~8000 \AA 、比表面積87.2m²/gである。ODSは、粒子径5 μ m、細孔径80 \AA に設計されたシリカゲル、CPG75、CPG1000はそれぞれ細孔径75、1000 \AA のシリカガラスである。

研究成果

1. 薬品分子の多孔性添加剤への吸着機構

ピレン-PCC混合系： Fig. 1に示すように蛍光スペクトル測定では、ピレンは結晶状態ではエキサイマー発光(477nm)のみが認められるが、Fig. 2に示すように、PCCとの混合系ではモノマー発光(398nm)が観測された。このモノマー発光によるピーク強度は、保存時間の増加に伴って保存3日後までは増大してい

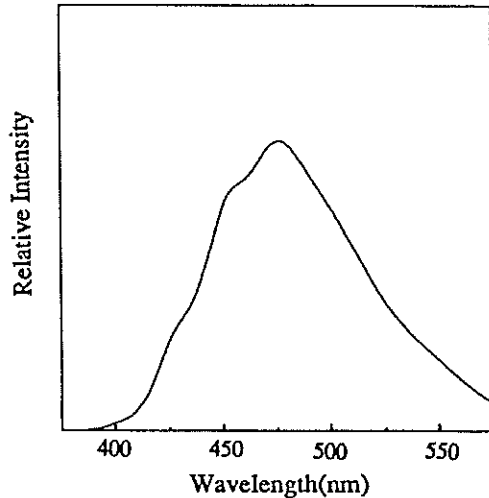


Fig.1 Solid State Fluorescence Spectrum of Pyrene Crystal ($\lambda_{ex}=300.0\text{nm}$)

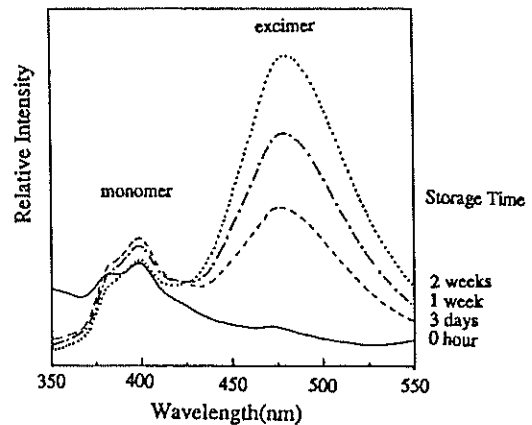


Fig.2 Changes in Solid State Fluorescence Spectrum of Pyrene-PCC Mixture by Storage at 20 $^{\circ}$ C ($\lambda_{ex}=300.0\text{nm}$, Pyrene Concentration =1.0%)

くが、より長く保存すると減少する傾向を示した。一方、このモノマー発光ピーク強度の減少に伴って、保存時間の増加と共にエキサイマー発光ピーク強度(477nm)の増大が見られるようになった。新しく増大するエキサイマー発光は、結晶のエキサイマー発光に認められた肩ピークは見られず、励起スペクトルも結晶とは異なっている。また、粉末X線回折測定の結果で

も結晶由来のピークは認められない。混合直後と保存2週間後の発光スペクトルの違いから、吸着後のピレンの分子状態が二種類あることが推定され、細孔内に単分子吸着したピレン分子が、保存中に分子が会合し、引き続いて細孔内でエキサイマー形成をしていく可能性が推察された。

ピレン-O DS80TM混合系： O DS80TMはシリカの表面にオクタデシル基が結合しており、細孔表面は疎水的環境にあると考えられる。多孔性物質の表面状態の違いが、吸着後の分子状態変化に及ぼす影響について検討するため、O DS80TMの系でも同様な実験を行なった。その結果、この固体分散系においてもピレン-PCC混合系と同様なスペクトル変化が観察された。しかし、本系においては、Fig.3に示すように、モノマー発光ピーク強度が減少しそれに伴いエキサイマー発光ピーク強度の増大が起こるといふ現象

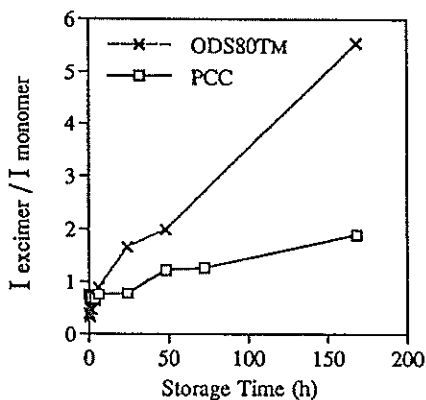


Fig.3 Change in Relative Intensity ($I_{excimer}/I_{monomer}$) of Pyrene by Mixing with Porous Materials
 $\lambda_{obs(monomer)}=398.0nm$, $\lambda_{obs(excimer)}=477.0nm$
 $\lambda_{ex}=300.0nm$, Pyrene Concentration =1.0%
 Storage Temperature=20°C

が、より短い保存時間にて発現した。PCCに比べO DS80TMの細孔内のほうが、単分子吸着状態からエキサイマー形成過程への変化の起こりやすいものと考えられ、細孔の表面状態の疎水性がエキサイマー形成のしやすさに関連していると推察された。
 ナフタレン-PCC混合系： ピレンとPCCの混合系においては、結晶のエキサイマー発光と吸着後のエ

キサイマー発光を発光スペクトルだけで区別することは難しい。そこで、ピレンと同様な多環芳香族化合物であり、結晶状態ではモノマー発光(345nm)しか観測されないナフタレンを用いて、同様な実験を行なった。Fig.4に示すように、ナフタレンとPCCとの混合系においては、エキサイマー発光由来のピーク(398nm)が現れ、このピークは保存時間の増加に伴い、強度が増加することが観察された。ナフタレンは結晶状態ではモノマーで存在するため、このエキサイマー発光は吸着したナフタレン分子のエキサイマー形成によるものと考えられた。ナフタレン分子は結晶状態からまず単分子でPCCへ吸着し、その後細孔表面で分子の移動が生じエキサイマーを形成してエキサイマー発光が起こるものと考えられた。

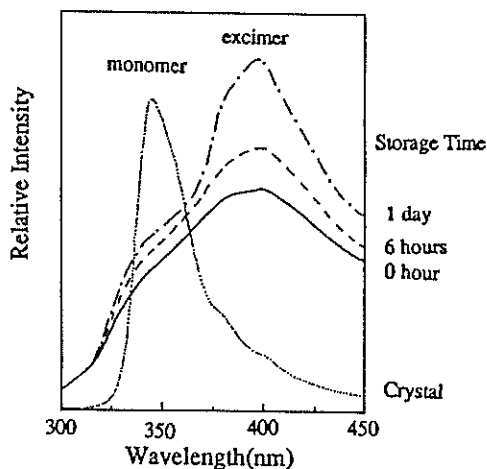


Fig.4 Solid State Fluorescence Spectra of Naphthalene-PCC Systems by Storage at 20°C ($\lambda_{ex}=262.7nm$, Naphthalene Concentration=10.0%)

2. 1-ナフトール分子の多孔性添加剤への吸着

蛍光発光スペクトル測定により、1-ナフトール結晶の発光ピークは370nmに観察された。これに対し、1-ナフトールをCPG75に10%混合した試料では、混合直後1-ナフトールの発光ピークは372nmに認められたが、時間の経過に従い長波長側にピークがシフトしていることが観察され、12時間後には発光ピークは390nmとなった。Fig.5に示すように、薬品含量10%以

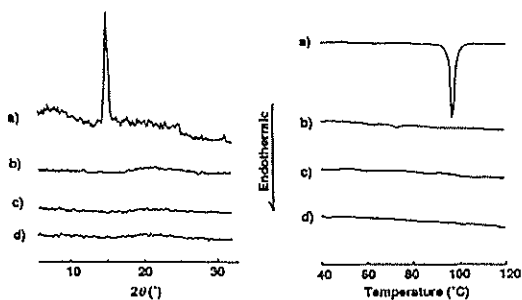


Fig. 5 Powder X-Ray Diffraction patterns and DSC Curves of the Mixtures of CPG75 and 1-Naphthol at Various Naphthol Content
a): 100%, b): 10%, c): 1.0%, d): 0.1%

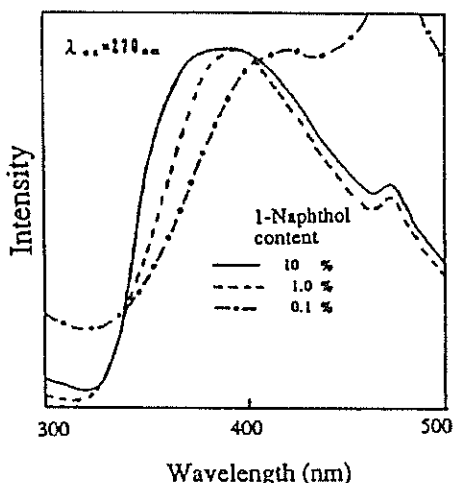


Fig. 6 Solid State Emission Spectra of 1-Naphthol - CPG75 Mixtures

下の試料では、粉末X線回折測定ではハローパターンを示し、DSC測定においても結晶融解に基づく吸熱ピークが認められない非晶質状態であった。さらに、Fig.6に示したように1-ナフトールの蛍光スペクトルのピーク極大は薬品含量の低下(10%→0.1%)に従って、より長波長側(420nm)へシフトする傾向が認められ、非晶質の試料間で1-ナフトールの分子状態に違いがあることが確認された。1-ナフトールの極性溶媒(水、メタノール)中における。光ピークは410nmであることより、CPC75混合系中では、1-ナフトールは低濃度(0.1%)において極性溶媒中と類似な状態で存

在していることが推察された。さらに、1-ナフトール結晶の蛍光減衰曲線より算出した蛍光寿命は7.1nsであった。これに対し、CPG75との混合試料(0.1%)中では蛍光寿命は3.3ns、相対量子収率が90%となり、薬品由来の7.1nsの成分は系中には認められなかった。1-ナフトールは溶媒分子との間に水素結合の存在が知られているトリエチルアミン溶媒(薬品濃度0.7%)中で、蛍光寿命が3.8nsであることから、0.1%CPG75混合試料中では1-ナフトールとCPG表面との間に水素結合が生じている可能性が示唆された。

今後の課題と発展

本研究では、多孔性粉体としてCPG、PCC、ODSなどを用い、最適な多孔性粉体-薬物複合体の調製条件の決定、さらに、複合体中の薬物の分子状態について明らかにした。一方、シクロデキストリンについては、著者らがこれまで固体状態における薬物の包接について検討しており、シクロデキストリンの空洞径、導入置換基を変化させることにより、非常に多くの薬物との包接化のコントロールが可能であることを報告している。本研究はこれらの実験結果をふまえ、多孔性粉体-薬物複合体の開発を一步進め、前述の多孔性担体表面に、薬物包接化能を持つシクロデキストリンを化学的に結合する段階になると考えられる。この方法は、担体の細孔構造・シクロデキストリンの薬物包接能を利用し、標的部位において能動的に薬物を放出・作用させるものであり、従来の受動的薬物放出制御ではなく、能動的な薬物放出コントロールが期待されるものである。

発表論文リスト

- 1) Etsuo Yonemochi, Kaoru Oda, Seiji Saeki, Toshio Oguchi, Yoshinobu Nakai, and Keiji Yamamoto, "Physicochemical Properties of Amorphous Ursodeoxycholic Acid Obtained by Grinding", *Chem. Pharm. Bull.*, 42, 1948 (1994)
- 2) Etsuo Yonemochi, Masazumi Kojima, Akiko Nakatsuji, Siriporn Okonogi, Toshio Oguchi, Yoshinobu Nakai, and Keiji Yamamoto, "Thermal Behavior of Methyl *p*-hydroxybenzoate in Controlled-Pore Glass Solid Dispersion", *J. Colloid Interface Sci.*, 173, 186 (1995)