

## ハイドロタルサイト様化合物の結晶子サイズに及ぼす

### アルコール添加の影響

日大生産工(院) ○山口 洋平

日大生産工 田中 智, 町長 治

#### 【緒言】

近年、医薬品開発分野において、薬物の治療効果を最大限に発揮させる薬物送達システム (Drug Delivery System ; 以下, DDSと記す) が注目されている。DDSには体内の疾患部位で薬剤を放出し、標的指向する働きが求められる。薬剤が目的の部位で、集中的に且つ効率的に作用した場合、患者の身体的、経済的負担の軽減が期待できる。この際、生体親和性が高く、薬剤の取り込みと放出が可能な包接基盤物質の候補として、層状複水酸化物の一種であるハイドロタルサイト様化合物 (Hydrotalcite like Compound; 以下, HTLCと記す) が挙げられる。HTLCをDDSのキャリアとして用いる際、HTLCの粒子径を100~300nm程度に制御しなければならない。これは、このサイズ以外の大きさのキャリアが、免疫反応により体外へ排出されることに起因する。このことに加え、DDSを抗がん剤に適用すると、EPR (Enhanced Permeation Retention) 効果による標的指向が可能になる。通常、がん組織は急激に増加するため、血管新生が速く、血管壁が粗雑に形成され、正常な血管よりも200~300nmの隙間があいている。さらに、がん組織はリンパ管が未発達なことから、薬剤の排除が不完全なために薬剤が長期残存する。そのため、薬剤を取り込んだHTLCが溶解せずに、体内を長い時間循環した場合、粗雑な血管壁の隙間から疾患部位に薬剤が到達する確率の向上に加え、疾患部位で長期にわたり薬剤の徐放が期待できる。一般に無機結晶の溶解速度は結晶粒子径の減少に伴い、増

加することから、溶解速度が遅いHTLCの生成には、比表面積に影響を及ぼすHTLCの粒子径を変化させることが有効である。以上のことから、HTLCをDDS用キャリアとするためには、粒子径の異なるHTLCの溶解速度の調査が必須である。本実験では、粒子径が制御されたHTLCの溶解速度を調査する基準物質として、CI型HTLCを選択した。また、HTLCが生成する際にアルコール系溶媒を共存させることで、結晶化に影響を及ぼすことが予想される。HTLCの結晶子サイズに及ぼすアルコール添加の影響について検討し、HTLCの粒子径を制御する基礎的知見を得ることを目的とした。

#### 【実験方法】

CI型HTLCの合成は共沈法<sup>1)</sup>により行った。出発原料として、特級試薬 $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ ,  $AlCl_3 \cdot 6H_2O$ , 一級試薬メタノール, 特級試薬NaOHを用いた。Mg : Alの配合比 (物質質量比) が2:1, 0.15Mの金属塩混合溶液を調製し、この混合溶液中の純水を0~100mol%の割合でメタノールと置換して、100cm<sup>3</sup>の出発溶液を調製した。空容器中に5cm<sup>3</sup>・min<sup>-1</sup>で出発溶液をカクハンしながら滴下し、この溶液のpHを10に調整するために、1.0M NaOH溶液を同時に滴下した。懸濁液を吸引ろ過後、純水、メタノール、アセトンの順番で洗浄し、真空デシケーター中で一昼夜静置、乾燥して固相生成物を得た。固相生成物は粉末X線回折法 (XRD法) による結晶相の同定、Scherrer (1) 式) によるHTLCの結晶子サイズの評価を行った。

---

Influence of Alcohol Addition on Crystallite size of Hydrotalcite Like Compound

Yohei YAMAGUCHI, Satoshi TANAKA and Osamu MACHINAGA

HTLCの格子定数 $a, c$  (六方晶系) は Si外部標準法を用いて測定を行い, (003), (006), (009), (110)面の面間隔値を2) 式に代入してHTLCの格子定数を算出した.

$$L = \frac{K\lambda}{(\beta\cos\theta)} \quad 1) \text{ 式}$$

$L$ : 結晶子サイズ,  $K$ : Scherrer定数,  
 $\lambda$ : CuK $\alpha$ の波長,  $\beta$ : 回折線幅,  
 $\theta$ : 回折角

$$\frac{1}{d^2} = \frac{4}{3} \times \frac{h^2+hk+k^2}{a^2} + \frac{l^2}{c^2} \quad 2) \text{ 式}$$

$d$ : 面間隔値,  $hkl$ : ミラー指数,  
 $a, c$ : 格子定数

### 【結果および考察】

本実験で得られた生成物は, すべてHTLC特有の底面配向型回折線が確認された. 本実験で得られたHTLCの格子定数 $a$ は0.3064nm~0.3077nm, 格子定数 $c$ は2.364nm~2.371nmであり, Cavaniら<sup>2)</sup>が報告したCO<sub>3</sub>型HTLC (Mg:Al=2:1)の格子定数 $a$ は0.3043nm, 宮田ら<sup>1)</sup>が報告したCl型HTLCの格子定数 $c$ は2.358nmに近い値を示した. このことから, 本実験で得た生成物はCl型HTLCであることが示唆された.

メタノール濃度に対するCl型HTLCの(003)面と(110)面の結晶子サイズの変化をそれぞれ, Fig. 1, Fig. 2 に示す. Fig.1 中, (003)面の結晶子サイズ (以下, CS<sub>003</sub>と記す) は反応時間ごとで, メタノール濃度には依存せず一定の値を示した. また, これらCS<sub>003</sub>の値は反応時間ごとで減少する傾向を示した. Fig. 2 中, (110)面の結晶子サイズ (以下, CS<sub>110</sub>と記す) はメタノール濃度の増加に伴い, 減少する傾向を示した. 以上の結果を総合すると, Cl型HTLCを合成する際, アルコール添加をすることで, Cl型HTLCの各結晶面の結晶子サイズに影響をおよぼす因子は異なることが明らかとなった. すなわち, Cl型HTLCのCS<sub>003</sub>に対して反応時間の因子, CS<sub>110</sub>に対してメタノール濃度の因子が影響をおよぼし, それらの因子の増加に伴い, それぞれの結晶面の結晶子サイズは減少することが示された.

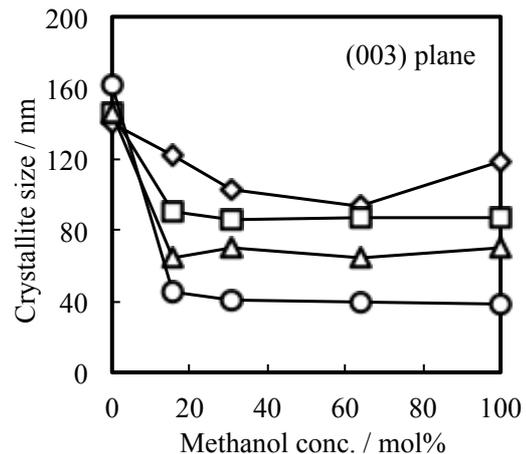


Fig.1 Change in crystallite size for (003) plane of HTLC at various methanol concentrations.  
 Aging time ;  
 ◇: 0h □: 0.5h △: 1h ○: 2h

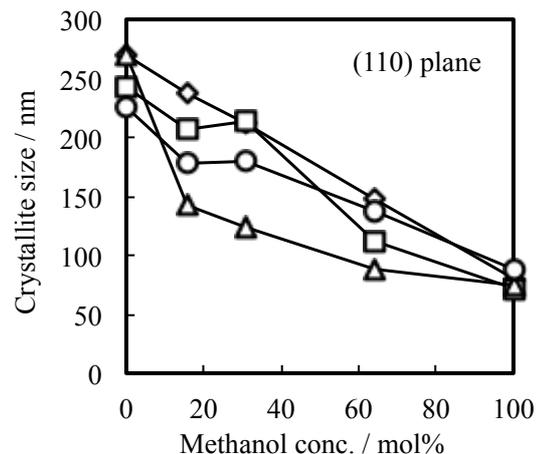


Fig.2 Change in crystallite size for (110) plane of HTLC at various methanol concentrations.  
 Aging time ;  
 ◇: 0h □: 0.5h △: 1h ○: 2h

### 【参考文献】

- 1) S. Miyata, *Clays and Clay Minerals*, **32** (1983) p. 305-311.
- 2) F. Cavani, F. Trifirò, A. Vaccari, *Catalysis Today*, **11** (1991) p. 173-301.