

## ハイドロタルサイト様化合物の溶解性に及ぼすかくはん時間の影響

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, ガン治療法開発分野において, 薬物の体内動態を制御し, 疾患部位へ望ましい薬物濃度および放出時間で薬物を送達させることにより, 治療の最適化する Drug Delivery System (以下, DDS と記す) が注目されている. 実用可能な DDS には体内の疾患部位で薬剤を放出する標的指向が求められる. この際, 生体為害性が低く, 薬剤分子の取り込みと放出が可能なドラッグ・デリバリー材料 (以下, DD 材料) の候補のひとつとして, 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 (Hydrotaalcite like Compound ; 以下, HTLC と記す) が挙げられる. HTLC を DD 材料として用いる場合, HTLC の粒子径を免疫反応により DD 材料が体外へ排出されない 100~300nm 程度のサイズにしなければならぬ. 粒径制御された HTLC (DD 材料) を身体的負担が大きい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. すなわち, 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, がん組織のまわりに生成した粗雑な血管の隙間から疾患部位に薬剤が到達する確率が増加することに加え, 疾患部位で長期にわたり薬剤の除放が期待できる. このことから, 長期にわたる必要最小限の薬物投与による副作用の軽減が期待できる. 現在, 進行がん

として診断された難治性の膵臓がんや卵巣がんを外科手術で治療することは困難であり, このような場合, DDS を用いた抗がん剤治療は有用な治療法となりうる. 有用な治療法を確立するためには DD 材料の候補に挙げている HTLC の生体内における溶解速度を遅延させる必要がある. 本研究では, HTLC の溶解速度の基礎的知見を得るために, 純水中における HTLC の溶解挙動の調査を行った.

### 【実験方法】

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  $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ ,  $AlCl_3 \cdot 6H_2O$ , 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純水 (25°C) で調製し,  $100cm^3$  の出発溶液を調製した. 空容器中に出発溶液を  $5cm^3 \cdot min^{-1}$  で滴下し, この溶液の pH を 10 に調整するために, 1.0M NaOH 溶液も同時に滴下して, 固相生成物を得た. 得られた固相生成物 0.1g を 25~40°C の  $100cm^3$  純水中で, 300rpm で 5min~96h かくはんし, HTLC の溶解量を求めた. 各時間において残存した HTLC の質量から純水中に溶解した HTLC 濃度が算出可能となる. 純水中における HTLC の溶解機構を反応物濃度から評価するため, (1) 式に代入し, Solver を用いて反応速度定数  $k$  の算出, 粉末 X 線回折法

---

Influence of Stirring time on Dissolution of Hydrotaalcite Like Compound

Yohei YAMAGUCHI, Satoshi TANAKA and Osamu MACHINAGA

(XRD 法) により結晶相の同定, HTLC の結晶子径の評価, SEM により結晶形態の観察を行った.

$$(C/C_0) = \{1 + (n-1) kC_0^{n-1}t\}^{1/n+1} \dots (1)$$

【結果および考察】

共沈法で得られた生成物はHTLC特有の底面配向型回折線が確認された. 反応溶液の温度を変化した時のHTLCの溶解量の変化をFig.1に示す. Fig.1中, かくはん時間の増加に伴い, 純水に対するHTLCの溶解量は対数関数的に増加した. (1) 式より $k$ を算出した. その結果,  $k=5.29 \times 10^{-2} (\text{mol}^{1-2.31}/\text{s}) \sim 8.81 \times 10^{-1} (\text{mol}^{1-3.65}/\text{s})$  へと増加し. 反応次数も変化した. このことから, HTLCは純水中で化学量論的に反応が進行しないことが示唆された. 溶解実験後のHTLC残渣のSEM写真をFig.2に示す. 溶解実験前後において不定形の結晶形態に変化はなく, かくはん時間の増加に伴い, 結晶粒子径が $15 \sim 2\mu\text{m}$ へ減少する傾向を示した. XRDパターンより, かくはん時間の変化に伴うHTLCの(003)面と(110)面の結晶子径を算出した. (003)面の結晶子径(以後,  $CS_{003}$ と記す)はかくはん時間の増加に伴い溶解実験前後で $158.2 \sim 96.9\text{nm}$ へ減少し, (110)面の結晶子径(以後,  $CS_{110}$ と記す)もかくはん時間の増加に伴い溶解実験前後で $243 \sim 163.0\text{nm}$ と減少する傾向を示した. 以上の結果を総合すると, 一次粒子である結晶子径の値と二次粒子である結晶粒子径の値はかくはん時間の増加に伴い, 減少する傾向を示したが, 前者と後者の値は一致しない. すなわち, HTLCの結晶形態や結晶状態に依存して溶解性に影響を及ぼすことが示唆された.

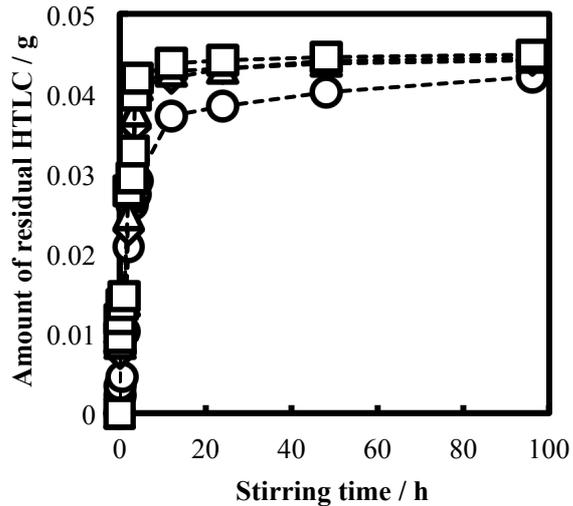


Fig.1 Change in solubility of HTLC at various pure water temperature.

Solution temperature

○ …25°C    ◇ …30°C    △ …35°C    □ …40°C

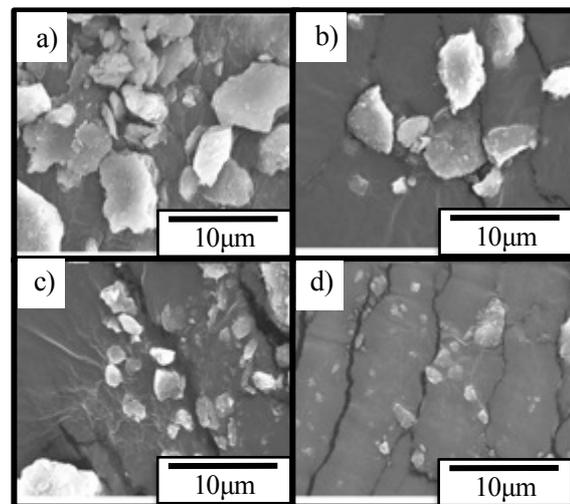


Fig.2 SEM photographs of HTLC obtained at various stirring time.

Stirring time

a) …1h    b) …2h    c) …12h    d) …96h

【参考文献】

- 1) S. Miyata, *Clays and Clay Minerals*, **32**(1983) p.305-311.
- 2) M. Jobbagy, A. Regazzoni, *Applied Clay Science*, **51**(2011) p.366-369.