

ハイドロタルサイト様化合物の結晶性に及ぼす合成 pH の影響

日大生産工 (院) ○仲川 光希
日大生産工 田中 智

【緒言】

近年, 生産年齢人口におけるがん罹患者数が増加傾向にあり, 抗がん剤を用いたがん治療を行いながら就労を継続できない就労者の依願退職や解雇などといった問題が起きている。抗がん剤はがん細胞だけでなく, 正常細胞にも作用するために副作用が現れる。この問題を解決するために, 抗がん剤の作用量, 作用部位, 作用時間などの体内動態を制御できる薬物送達システム (以下, DDSと記す) を用い, 必要最小量の薬剤投与で最大の治療効果が得られるシステムの構築が必要となる。作用量, 作用時間を制御することにより血中薬剤濃度の急上昇, 急低下を抑制できる。さらに作用部位を制御することにより薬剤の局所濃度の維持ができ, 血中薬剤濃度の変動を抑えることが可能となる。DDS用キャリア (以下, キャリアと記す) の候補の一つとして, ハイドロタルサイト様化合物 (以下, HTLCと記す) がある。HTLCは一般式 $[M^{2+}_{(1-x)}M^{3+}_x(OH)_2]^{x+}[A^{n-}_{(x/n)}mH_2O]^{x-}$ で表され, M^{2+} , M^{3+} は2価, 3価金属イオン, A^{n-} はn価のアニオン, xはモル比 $M^{2+}/(M^{2+}+M^{3+})$ を示す。ホスト層である水酸化物層は2価金属イオンの一部を3価金属イオンが置換することで正電荷を帯び, その電荷をゲスト層のアニオンが補うことで電気的中性を保っている。DDS用キャリアの特性としては, 標的指向性と患部で薬剤を放出するといったキャリアに必要とされる性能を持つ。さらに, 生体為害性が低くキャリアへの薬剤の導入や薬剤の徐放性に優れる。一方で, HTLCがpH6.5~7.4の血液中で溶解しない特性を持ち, 人体が拒絶反応を起こさない数nm~400nmの粒子サイズに整粒する必要がある。現在, HTLCへの薬剤の出し入れ, 反応熟成温度変化によるHTLCの結晶構造の研究²⁾がなされている中で, 体内におけるHTLCの溶解性が注目されている。そこで, 結晶粒径が制御されており, 中性条件で溶解しないキャリアとなるHTLCの開発を研究の目標とする。

金属水酸化物の生成するpHは金属イオン種によって異なることが知られている。より低いpHで沈殿する水酸化物の金属イオンをHTLCの構成イオンとすることで, 中性でも溶解しないHTLCができることが予想される。本研究で

は, HTLCを構成する金属イオンの種類やその比率に伴い, 中性条件におけるHTLCの溶解度を制御できるという仮説をもとに, HTLCの結晶性に及ぼす合成pHの影響について検討した。

【実験方法】

HTLCの合成は共沈法³⁾により行った。使用した試薬はすべて特級試薬で, 塩化マグネシウム六水和物, 塩化アルミニウム六水和物, 炭酸ナトリウム, 水酸化ナトリウムである。0.2Mの $MgCl_2$ と $AlCl_3$ の混合溶液を $Mg/(Mg+Al)$ 比 (以下, Mg配合比と記す) が0.55~0.85となるように混合し, かくはんした。この混合溶液を0.1Mの Na_2CO_3 水溶液に滴下し, pHが10になるよう0.5Mの $NaOH$ 水溶液で調整した。なお, HTLCを構成する金属イオンの組み合わせがHTLCの結晶性に及ぼすpHの影響を確認するため, 原料試薬として塩化ニッケル六水和物, 塩化アルミニウム六水和物を使用した系についても実験を行った。

混合溶液を40°Cで1時間かくはんしながら熟成させた後, 吸引ろ過し, 純水, アセトンで洗浄し, 得られた固相生成物をシリカゲル入りデシケーター内で乾燥した。乾燥した固相生成物は粉末X線回折 (以下, XRDと記す) で結晶相の同定を行った。使用したXRD装置はBruker AXS社製のD2 PHASERであり, XRD測定条件は, 対陰極 Cu ($CuK\alpha$), 管電圧 30kV, 管電流 10mA, スキャンステップは 0.020deg (2θ), 2θ 走査範囲は 5~70degである。

得られた固相生成物のXRDパターンの中で最大の強度を示したMg配合比の条件において, pHを6~11に変化させて同様の操作を行った。

HTLCの格子定数aとcはHTLCの(003), (006), (110)の面間隔値を(1)式に代入して求めた。

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

ここで, dは面間隔, h, k, l, はミラー指数, a, cは格子定数を表す。

【結果および考察】

配合比を変化させて得られた生成物のXRDパターンを図1に示す。図1中、全ての条件においてHTLCと相似形の底面配向型の回折線⁴⁾が確認された。得られたXRDパターンからMg配合比が0.85の条件において、 $Mg(OH)_2$ の回折線が確認された。これはMgの比率が増加したことにより副生成物として $Mg(OH)_2$ が生成したと考えられる。また、ほぼ純粋なHTLCの単一相の生成条件はMg配合比が0.65~0.775であり、XRD強度が最大であったのは0.75の条件であった。XRD強度が最大であったMg配合比が0.75の条件で合成pHを変化させて得られた生成物のXRDパターンを図2に示す。図2中、pH8~11の条件においてHTLCと相似形の底面配向型の回折線が確認された。一方、pH6, 7の条件においては底面配向型の回折線が確認されなかったことから得られた生成物は非晶質物質であることが考えられる。HTLCの格子定数 a , c を求めた結果、pHの増加に伴い、格子定数 a は0.3028nmから0.3073nmへと増加する傾向を示した。格子定数 c はほぼ一定であり、平均2.331nmであった。Mg配合比が0.75の条件で、合成pHを変化させて得られたHTLCのXRD最大強度を図3に示す。図3中、pH10の条件でXRD強度値を示した。また、合成pHがHTLCの結晶性に影響を及ぼすことが明らかになった。以上の結果から、合成pHはHTLC結晶の格子定数 a とHTLCの結晶性に影響を及ぼすことが明らかとなった。

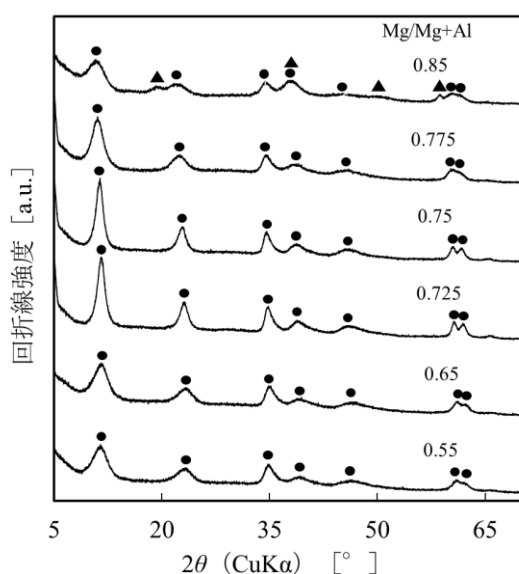


図1 Mg-Al系において、配合比を変化させて得られた生成物のXRDパターン

● : HTLC ▲ : $Mg(OH)_2$

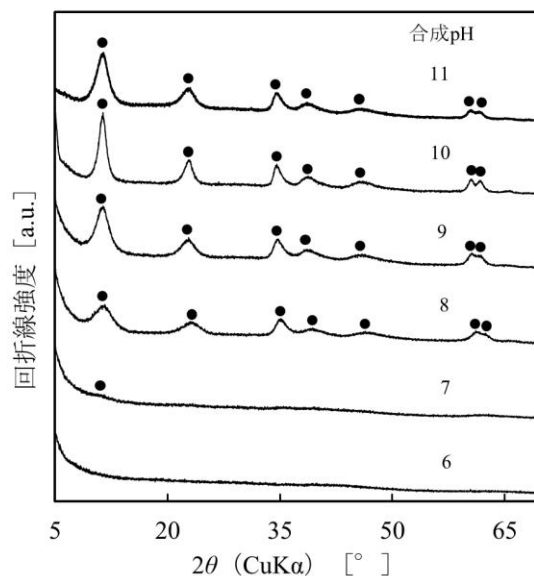


図2 Mg-Al系において、合成pHを変化させて得られた生成物のXRDパターン

● : HTLC

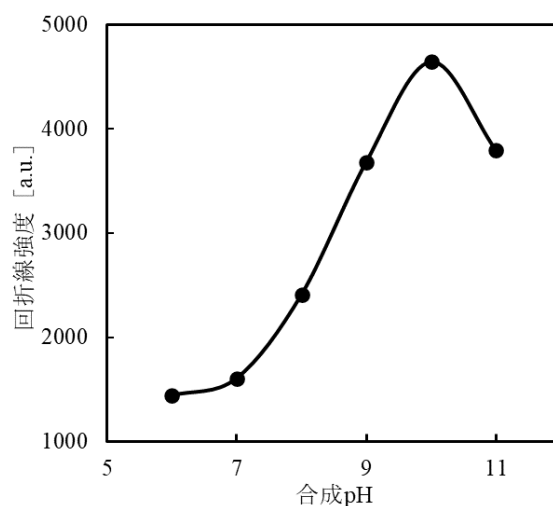


図3 Mg-Al系において、合成pHを変化させて得られたHTLCのXRD最大強度

【参考文献】

- 1) 国立がん研究センター, 最新がん統計, https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html. (2023.10.10)
- 2) 日比野俊行, 綱島群, Journal of the Society of Inorganic Materials Japan, **7**, p.227-234 (2000).
- 3) Shigeo Miyata, Clays and Clay Minerals, **28**, No.1, p.50-56 (1980).
- 4) JCPDS No.41-1428, $Mg_6Al_2(CO_3)(OH)_{16} \cdot 4H_2O$.