

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	眼科薬物放出システムの作製における超臨界溶媒含浸プロセスに関する研究
Title(English)	
著者(和文)	横崎祐太
Author(English)	Yuta Yokozaki
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第10459号, 授与年月日:2017年3月26日, 学位の種類:課程博士, 審査員:下山 裕介,伊東 章,久保内 昌敏,多湖 輝興,森 伸介,青木 才子
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10459号, Conferred date:2017/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Type(English)	Doctoral Thesis

博士論文

眼科薬物放出システムの作製における超臨界溶
媒含浸プロセスに関する研究

横崎 祐太

東京工業大学 大学院理工学研究科 化学工学専攻

指導教員: 下山 裕介 准教授

目次

第1章 緒言.....	1
1.1 研究背景.....	1
1.2 研究目的.....	2
1.3 本論文の構成.....	3
第2章 既往の研究.....	4
2.1 ソフトコンタクトレンズを用いた眼科薬物放出システムの作製.....	4
2.1.1 ソフトコンタクトレンズの構成ポリマーの検討.....	4
2.1.2 界面活性剤の添加.....	9
2.1.3 ナノ粒子の添加.....	9
2.1.4 拡散抑制剤の導入.....	9
2.2 眼科薬物放出システム作製における超臨界溶媒含浸法の利用.....	13
2.2.1 超臨界溶媒含浸法の概要.....	13
2.2.2 超臨界溶媒含浸法を用いた眼科薬物放出システムの作製.....	24
2.3 超臨界二酸化炭素に対する vitamin E および水溶性薬物の溶解度.....	24
2.3.1 超臨界二酸化炭素に対する vitamin E の溶解度.....	24
2.3.2 超臨界二酸化炭素に対する水溶性薬物の溶解度.....	24
第3章 超臨界溶媒含浸法によるソフトコンタクトレンズ薬物放出システムの作製.....	31
3.1 本章の目的.....	31
3.2 試料.....	31
3.3 超臨界溶媒含浸法による salicylic acid の含浸プロセス.....	31
3.3.1 装置概要.....	31
3.3.2 装置部品.....	32
3.3.3 操作手順.....	35
3.3.4 実験条件.....	37
3.4 水溶液含浸法による salicylic acid の含浸プロセス.....	37
3.5 Salicylic acid の放出試験.....	38
3.6 Salicylic acid の放出速度評価.....	38
3.7 結果および考察.....	39
3.7.1 水溶液含浸法により含浸した salicylic acid の放出挙動.....	39
3.7.2 超臨界溶媒含浸法により含浸した salicylic acid の放出挙動.....	41
3.7.2.1 操作温度の影響.....	41
3.7.2.2 操作圧力の影響.....	41
3.7.2.3 減圧速度の影響.....	49

3.7.2.4	高压セル内の水溶液量の影響.....	52
3.7.3	Salicylic acid の放出量と放出速度の関係.....	58
3.8	本章のまとめ.....	60
第4章	超臨界溶媒含浸法によるシリコンハイドロゲルに対する vitamin E の含浸.....	61
4.1	本章の目的.....	61
4.2	試料.....	61
4.3	シリコンハイドロゲルの合成.....	62
4.4	エタノール溶液による vitamin E の含浸プロセス.....	62
4.5	超臨界溶媒含浸法による vitamin E の含浸プロセス.....	65
4.5.1	装置概要.....	65
4.5.2	装置部品.....	65
4.5.3	操作手順.....	68
4.5.4	乾燥条件での含浸プロセス.....	70
4.5.5	水和条件での含浸プロセス.....	71
4.6	シリコンハイドロゲルの分析.....	71
4.6.1	含水率測定.....	71
4.6.2	示差走査熱量測定.....	71
4.6.3	熱重量分析.....	72
4.6.4	赤外分光測定.....	72
4.7	Timolol maleate salt の放出試験.....	72
4.8	結果および考察.....	73
4.8.1	超臨界溶媒含浸プロセスにおける回分操作時間と二酸化炭素の置換操作の影響.....	73
4.8.2	含浸溶媒中の vitamin E 濃度とハイドロゲルに対する vitamin E 含浸量の関係.....	73
4.8.3	含水率測定.....	84
4.8.4	示差走査熱量測定.....	84
4.8.5	熱重量測定.....	84
4.8.6	赤外分光測定.....	87
4.8.7	シリコンハイドロゲルからの timolol maleate salt の放出挙動.....	91
4.8.7.1	エタノール溶液により vitamin E を含浸させたシリコンハイドロゲルからの放出挙動.....	91
4.8.7.2	超臨界溶媒含浸プロセスにより vitamin E を含浸させたシリコンハイドロゲルの放出挙動.....	94
4.8.8	Vitamin E および timolol maleate salt の含浸放出機構.....	99

4.9	本章のまとめ	105
第5章	超臨界二酸化炭素に対する timolol maleate salt の溶解度測定	107
5.1	本章の目的	107
5.2	試薬	107
5.3	二酸化炭素に対する timolol maleate salt の溶解度の測定	107
5.3.1	装置概要	107
5.3.2	装置部品	109
5.3.3	操作手順	111
5.3.4	実験条件	112
5.4	水を飽和した二酸化炭素に対する timolol maleate salt の溶解度の測定	112
5.4.1	装置概要	112
5.4.2	装置部品	114
5.4.3	操作手順	114
5.4.4	実験条件	114
5.5	二酸化炭素 - 水相間における timolol maleate salt の分配測定	115
5.5.1	装置概要	115
5.5.2	装置部品	115
5.5.3	操作手順	115
5.5.4	実験条件	117
5.6	Chrastil 式による解析	117
5.7	結果および考察	117
5.7.1	二酸化炭素に対する timolol maleate salt の溶解度	117
5.7.2	水を飽和した二酸化炭素に対する timolol maleate salt の溶解度	118
5.7.3	二酸化炭素 - 水相間における timolol maleate salt の分配	118
5.8	本章のまとめ	128
第6章	Timolol maleate salt 放出システムにおける含浸量と拡散係数の予測モデル	129
6.1	本章の目的	129
6.2	超臨界溶媒含浸プロセス後のシリコンハイドロゲルの薬物放出挙動のモデル化	129
6.2.1	薬物放出速度の推算モデル	129
6.2.2	薬物抽出量の推算モデル	130
6.3	超臨界溶媒含浸プロセスの装置および操作手順の改良	134
6.3.1	試薬	136
6.3.2	1段階供給法	136
6.3.2.1	装置概要	136

6.3.2.2	装置部品	136
6.3.2.3	操作手順	139
6.3.2.4	実験条件	140
6.3.3	2段階供給法	140
6.3.3.1	装置概要	140
6.3.3.2	装置部品	140
6.3.3.3	操作手順	140
6.3.3.4	実験条件	142
6.3.4	薬物放出実験	142
6.3.5	結果および考察	143
6.4	本章のまとめ	146
第7章	結言	147
	引用文献	151
	使用記号	156
	Appendix	157
Appendix I	検量線の作製	158
Appendix II	Fick の非定常拡散方程式の解法	160
	謝辞	163

第1章 緒言

1.1 研究背景

眼内への薬物の投与は、結膜炎や麦粒腫のような眼球外の感染症や、緑内障のような眼球内の疾患など、様々な病気の治療を目的として行われる。これらの眼内治療において、最も広く用いられている薬物の投与法は点眼薬の滴下である。点眼薬は製造工程が単純で安価であり、患者が取り扱いやすいという利点を持つ[1]。しかしながら、眼内に滴下された点眼薬の大半は、涙液の代謝機能により速やかに排出されてしまう。そのため、眼内に投与された薬物の生体内利用率は5%にも満たず[2-5]、患部における薬物濃度を治療にとって有効な範囲で保つためには、高濃度の薬物溶液を短時間のうちに複数回にわたって投与する必要がある。このような投与は血中における薬物濃度の上昇を招き、全身や局部における副作用を生じさせることが懸念される[6-7]。

こうした点眼薬治療の問題点を解決するために、ゲルや軟膏、コラーゲンなどを薬物の担体として用いた眼科薬物放出システムの研究開発が進められている。このような薬物放出システムでは、薬物の担体を眼球の表面や瞼の裏に付着させることで、生体から分泌される涙液中に薬物が徐々に放出され、患部における薬物濃度を長時間にわたって保つことを可能とする。このような眼科薬物放出システムの担体として近年盛んに研究が行われているのが、ハイドロゲルによって構成されるソフトコンタクトレンズ(SCL)である。SCLに薬物を担持させ眼球表面において放出させることにより、投与した薬物の生体内利用率を50%以上に引き上げることが可能となる[8]。さらに、患者がSCLを夜間も装着することにより、寝ている間も治療効果が持続されることも期待できる。

SCLを利用した眼科薬物放出システムの作製法は、主に次の2種類に大別される。1つは、SCLを合成する段階で薬物を担持させる手法である。この手法では、用いることが可能な薬物やポリマー、添加物の自由度が高いことが特徴である。例えば、SCLの合成時に界面活性剤やナノ粒子を添加するなど、様々な手法が研究されており、薬物の放出挙動を制御することが可能である。しかしながら、これらの作製法では薬物やポリマー、添加物の組み合わせごとに合成プロセスの再設計や最適化が必要となり、実用化に向けた障壁となっている。さらに、ハイドロゲルから未反応のモノマーを取り除く煮沸操作の際に、担持させた薬物が流出することも懸念される。そこで、眼科薬物放出システムの作製におけるもう1つの手法として、合成後のハイドロゲルに対して薬物を担持させる含浸技

術が挙げられる。特に、既に製品として市場に出ている SCL は、生体適合性や酸素透過性に優れ、人体に対する安全性も担保されていることから、眼科薬物放出システムにおいて優れた薬物の担持体である。

SCL を用いた眼科薬物放出システムの作製において、超臨界流体を含浸媒体として利用する技術が近年報告されている[9-11]。このような超臨界溶媒含浸法 (SSI, Supercritical Solvent Impregnation) では、SCL に対する薬物の含浸溶媒として超臨界二酸化炭素(SCCO₂)が用いられる。二酸化炭素(CO₂)は人体に無害であることから、作製した薬物放出システム中の残留溶媒の問題を回避することが可能となる。また、SCCO₂は液体に匹敵する密度を有するため、気体状態の CO₂ では不可能であった固体溶質を溶解することも可能となる。SSI は、眼科薬物放出システムの新たな作製法手法として期待される一方、従来に関連する研究では SCCO₂ を含浸溶媒として利用するのみの研究アプローチとなっており、作製条件の最適化や含浸プロセスの設計に関する知見は蓄積されていない。そのため、薬物放出システムの設計指針が確立されていないのが現状である。

他方で、SSI プロセスは SCL に対する薬物の拡散抑制剤の導入にも利用することが可能である。既往の研究では SCL に vitamin E を担持させることにより、SCL からの薬物の放出速度を抑制した報告がなされている[29-33]。しかしながら、vitamin E を含浸させた後の SCL に対する薬物の含浸操作には長時間を要することや、vitamin E の含浸溶媒として用いた ethanol が SCL の内部に残留することなどが問題となっている。そこで、SCCO₂ が vitamin E を溶かしやすく、水溶性の薬物を溶かしにくいという性質を利用することで、薬物を短時間で担持させた SCL に対して SSI を用いて vitamin E を含浸させ、薬物の含浸に要する時間を短縮したプロセスを考案した。前述したように、CO₂ は人体に無害であり、vitamin E の含浸プロセス後は SCL から完全に除去されることから、従来法と比較して優れたプロセスとなることが期待される。

1.2 研究目的

本研究では、SSI を利用した眼科薬物輸送システムの作製において、以下の 2 点を達成することを目的とした。

- (1) SCL に対する難水溶性薬物の含浸操作において、SSI の操作条件が SCL の薬物放出挙動に与える影響を把握し定量化することにより、含浸プロセスの設計に関する知見を蓄積する。
- (2) SCL の薬物放出速度の制御を目的としたハイドロゲルに対する薬物拡散抑制剤の導入において SSI を利用することで、従来法に比べて薬物の含浸時間

を短時間化したプロセスを提案する.

1.3 本論文の構成

本論文は全7章で構成される.

第1章では, 本研究の背景ならびに目的について述べた.

第2章では, 眼科薬物放出システム の概念や作製法, SCCO_2 の特徴や SSI の原理と応用例について述べ, さらに SCCO_2 に対する vitamin E および水溶性薬物の溶解度について述べた.

第3章では, SCL を用いた salicylic acid の放出システムの作製において SSI を適用し, 含浸プロセスにおける操作温度, 圧力, 減圧速度, 水の添加が, SCL の薬物放出挙動に与える影響について検討した.

第4章では, vitamin E を薬物拡散抑制剤として用いた薬物放出システムの構築において, SSI を利用したシリコンハイドロゲルに対する vitamin E の含浸プロセスを提案した. 眼科薬物として用いた timolol maleate salt のハイドロゲル中における含有量や拡散係数について, vitamin E 含浸プロセスの操作因子との関連性について検討した.

第5章では, SSI を用いた vitamin E の含浸プロセスにおいて, ハイドロゲルに担持させた timolol maleate salt の CO_2 中への流出が, CO_2 に水を飽和させることで抑制されたことに着目し, 水の存在下における CO_2 に対する timolol maleate salt の溶解度測定を行った.

第6章では, 薬物放出実験で得られたデータを基に, SSI プロセスにより vitamin E を含浸させたシリコンハイドロゲルの薬物放出速度について推算モデルを構築した. また, SCCO_2 に対する timolol maleate salt の溶解度データを基に, SSI プロセス後のハイドロゲルの薬物放出量について推算し, さらに, vitamin E 含浸操作における timolol maleate salt の含有量低下を抑制する含浸プロセスを提案した.

第7章では, 本研究で得られた結果と考察をまとめ, 本論文の結言とした.

第2章 既往の研究

2.1 ソフトコンタクトレンズを用いた眼科薬物放出システムの作製

眼内治療において一般的に用いられる点眼薬投与を行う際の、患部における薬物の濃度変化の模式図を Fig. 2.1 に示す。眼内に投与された点眼薬は、涙液の代謝によって速やかに排出され、薬物の生体内利用率は5%以下となる[2-5]。そのため、患部における薬物の濃度を最小効用濃度以上に保つためには、点眼薬の投与を短時間に複数回行う必要がある。しかしながら、点眼薬中の薬物濃度は高濃度であるため、投与の直後は眼内に刺激を与え、血中に取り込まれた後は全身や局部における副作用を招く恐れがある[6-7]。そこで、点眼薬のこのような問題を解消するために、Fig. 2.2 のようなソフトコンタクトレンズ(SCL)を用いた眼科薬物放出システムが提案されている。SCL に担持された薬物は眼球表面において涙液中に放出され、とりわけ角膜表面における薬物濃度は長超時間にわたり高濃度に保たれる[12-13]。さらに、SCL の薬物放出量と薬物放出速度を制御することにより、Fig. 2.3 のように治療に適した濃度の薬物投与を行うことが可能となり、眼内に投与された薬物の生体内利用率は50%以上に改善される[8]。

SCL を薬物の担体として利用した眼科薬物放出システムの研究に関する歴史は長く、1965年に Sedlacek[14]によって SCL の有用性が述べられて以来、多くの研究者によって様々なアプローチが行われてきた。特に近年では、薬物の放出量制御や放出速度制御に関する研究が盛んに行われており、SCL の構成ポリマーの検討や、SCL の合成時における界面活性剤やナノ粒子の添加、さらには市販の SCL に対する薬物の拡散抑制剤の導入などが行われている。以下では、眼科薬物放出システム作製に関する研究例について紹介する。

2.1.1 ソフトコンタクトレンズの構成ポリマーの検討

SCL に担持させた薬物の放出量や放出速度は、使用する SCL や薬物の組み合わせによって異なり、患者に対する治療効果に影響することが知られている[15]。近年市販されている SCL は主に poly-hexamethylmethacrylate(p-HEMA)系とシリコン系に大別されており、Mahomed ら[16]は p-HEMA ハイドロゲルの合成において共重合させるポリマー種が、担持させた色素の放出量に影響することを明らかにした。また、Kim ら[17]はシリコンハイドロゲルの合成において、疎水性モノマー、親水性モノマー、マクロマーの構成比率を変化させ、緑内障薬である timolol maleate salt の放出挙動に与える影響を検討した。その結果、Fig. 2.4 に示

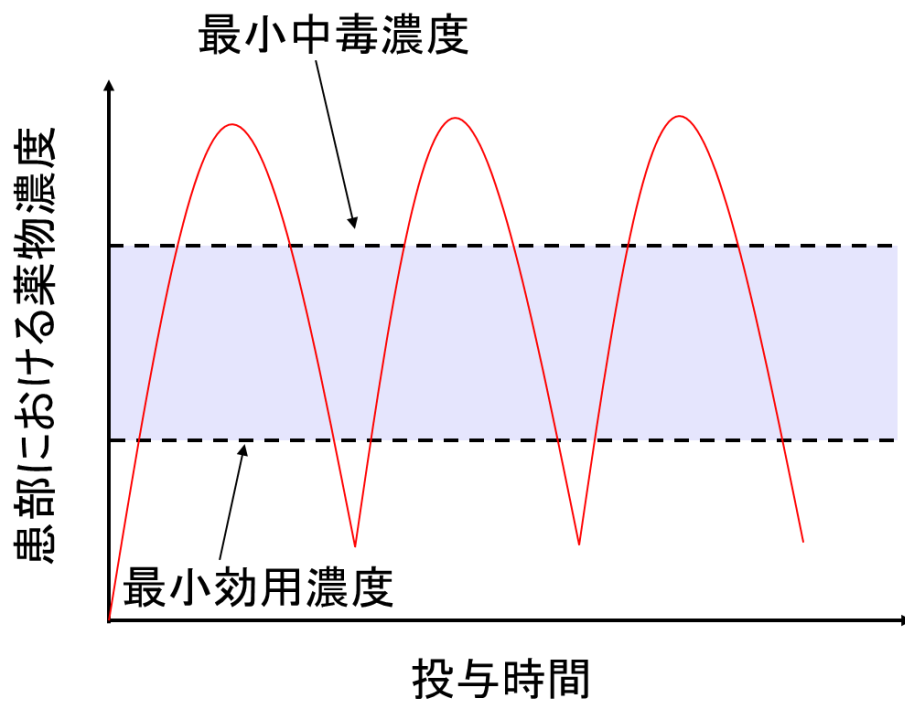


Fig. 2.1 Drug concentration in eye administrated by eye

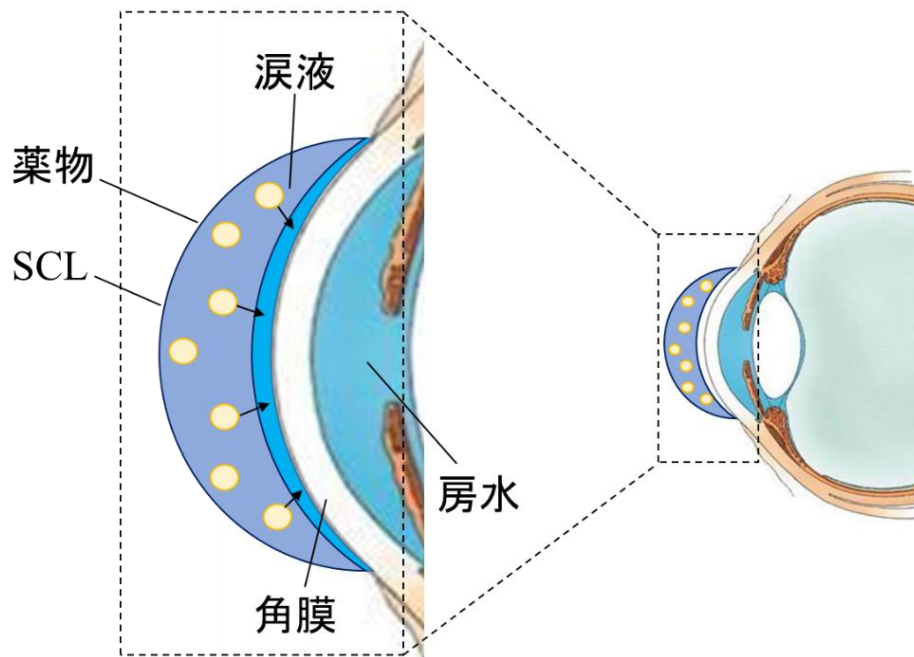


Fig. 2.2 Ophthalmic Drug Delivery System using SCL

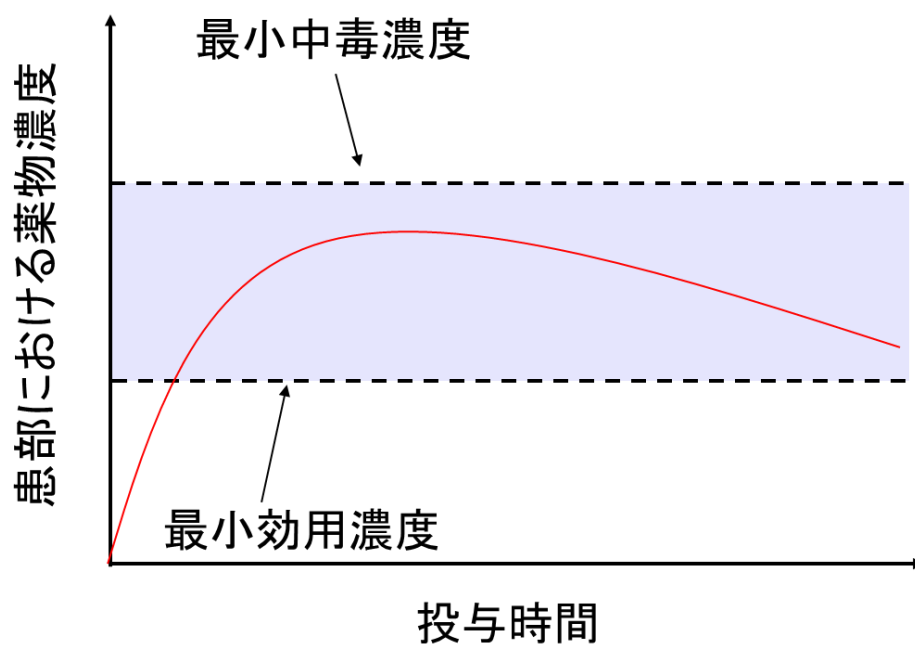
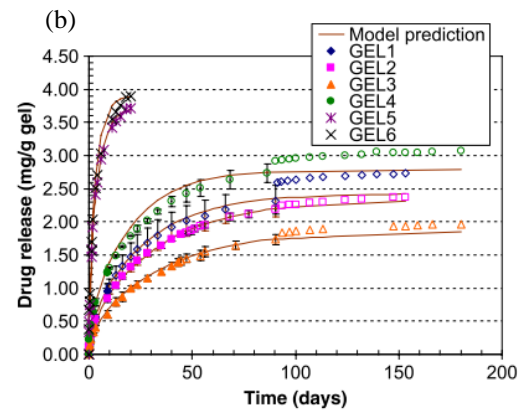


Fig. 2.3 Drug concentration in eye administrated by ophthalmic drug delivery system

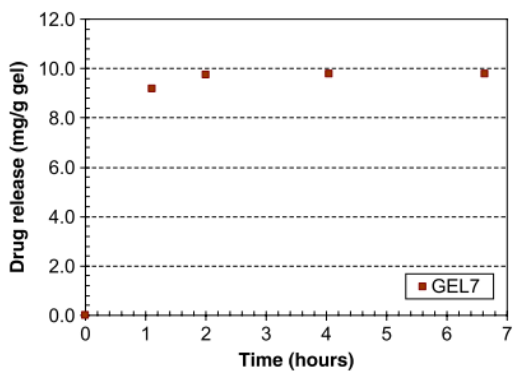
(a)

Compositions of the monomer mixtures (in ml) for various gels (0.18 ml of NVP and 15 μ l of EGDMA were added to each composition before preparing the gels)

	TRIS	Macromer	DMA	Ethanol
GEL1	2.00	0.50	0.50	—
GEL2	2.14	0.43	0.43	—
GEL3	2.40	0.30	0.30	—
GEL4	1.71	0.86	0.43	—
GEL5	1.72	0.42	0.86	0.3
GEL6	1.72	0.42	0.86	0.6
GEL7	—	—	3.00	—
GEL8	—	3.00	—	—



(c)



(d)

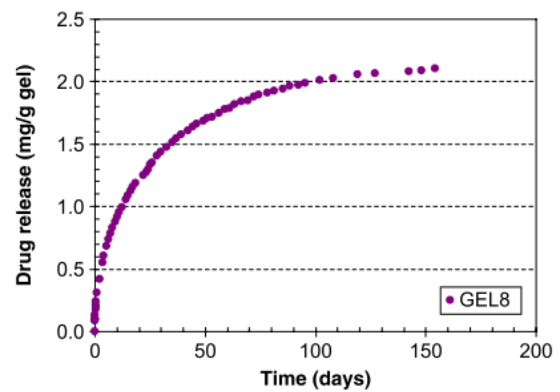


Fig. 2.4 Drug release profiles of hydrogels prepared by various compound ratio; (a) compound ratio of hydrogels, (b) drug release profiles of GEL 1 - 6, (c) drug release profile of GEL 7, (d) drug release profile of GEL 8. [17]

すように、ハイドロゲルの薬物放出挙動はモノマーやマクロマーの構成比率によって変化することが示され、特に、親水性モノマーは薬物の放出量の増加に影響し、マクロマーは薬物の放出速度の抑制に寄与していることが示された。

2.1.2 界面活性剤の添加

Kapoor ら[18-20]は p-HEMA ハイドロゲルの合成時において、薬物と非イオン性の界面活性剤を添加することにより、薬物の放出速度を制御しようと試みた。Fig. 2.5 に示すように、ハイドロゲルに添加された界面活性剤はハイドロゲルの内部でミセルを構成し、薬物はミセルの内部に取り込まれる。薬物の放出過程においては、濃度勾配によって界面活性剤が外部へ放出されることでミセルが崩壊し、それに伴い薬物が放出されるという機構を明らかにした。また Bengani ら[21]は、p-HEMA ハイドロゲルの合成においてカチオン性の界面活性剤とアニオン性の薬物を導入し、ポリマー / 薬物間の分子間相互作用を間接的に強化することにより、薬物の放出量と放出速度が変化することを報告した。

2.1.3 ナノ粒子の添加

Nasr ら[22]は p-HEMA ハイドロゲルの合成時に、Fig. 2.6 のように薬物を担持させた多重構造のポリマーナノ粒子を添加することにより、ハイドロゲルからの薬物の放出期間を、ナノ粒子を加えない場合に比べて 6 倍以上に延ばすことに成功した。また Jung ら[23]は、温度応答性のポリマーに薬物を担持させたナノ粒子を作製し、それをシリコンハイドロゲルの合成時に添加することにより、外部溶液の温度に応じて薬物の放出量と放出速度の制御することを可能とするハイドロゲルを作製した。Jung らが合成したハイドロゲルでは 4°C の低温条件下において、薬物がハイドロゲルの内部に 1 ヶ月以上にわたって保持されることが示されている。

2.1.4 拡散抑制剤の導入

1.1 節でも述べたように、ハイドロゲルの合成時に薬物や添加物を加えて眼科薬物放出システムを作製する手法では、薬物やポリマー、添加物の組み合わせごとに合成プロセスの再設計や最適化が必要となり、実用化に向けた障壁となっている。この問題を解消するために、合成後のハイドロゲルや市販の SCL を薬物水溶液に浸すことにより薬物を導入する研究も報告されているが[24-28]、薬物を単純に含浸させるだけでは、薬物の放出速度の制御は困難であった。

そこで Peng ら[29-33]は、合成後のハイドロゲルや市販されている様々なシリコン系の SCL に対して、Fig. 2.7 に示すように薬物の拡散抑制剤として vitamin E を担持させることにより、SCL からの薬物放出速度を制御することを試みた。

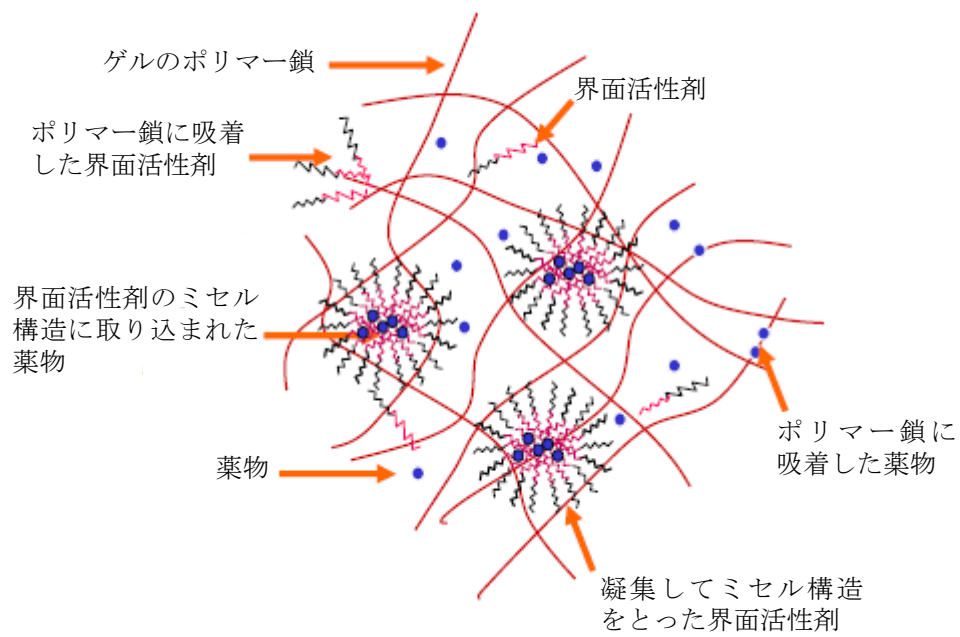


Fig. 2.5 Schematic of microstructure of surfactants loaded in hydrogels [20]

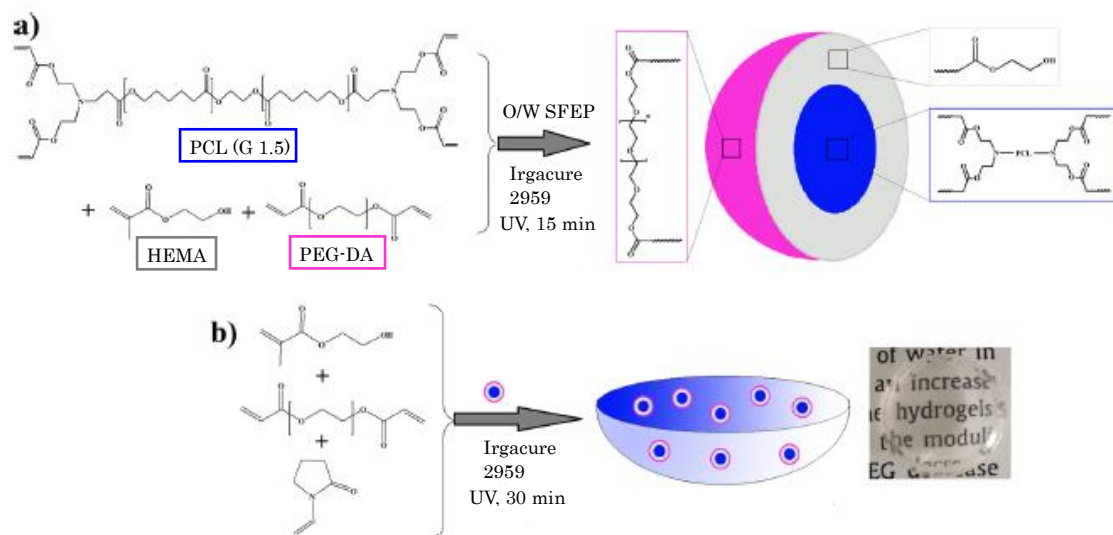


Fig. 2.6 Preparation scheme of nanoparticle laden hydrogels; (a) nanoparticle preparation, (b) nanoparticle inprinting in hydrogel [22]

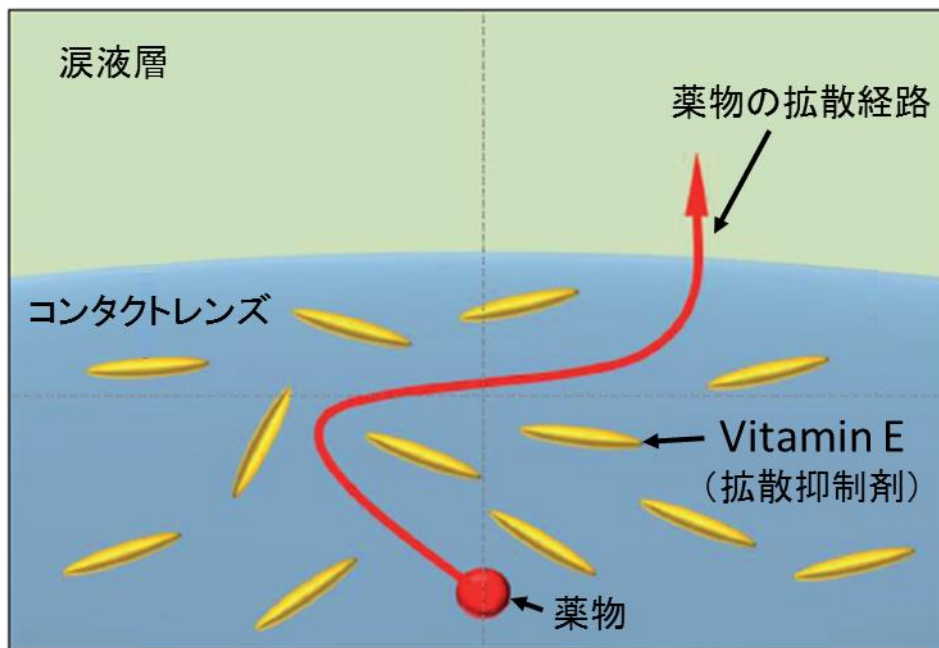


Fig. 2.7 The microstructure of vitamin E loaded contact lens and the mechanism of drug transport [13]

Peng らは vitamin E を溶解させた ethanol 溶液に SCL を浸すことで vitamin E を導入し、Fig. 2.8 に示すように ethanol 溶液中の濃度に比例した量の vitamin E が SCL に担持されることを明らかにした[29]。さらに Peng らは、vitamin E を担持させた SCL を薬物の水溶液に浸すことで薬物導入を行った。この SCL について薬物放出実験を行った結果、Fig. 2.9 に示すように SCL からの薬物放出速度は vitamin E の担持量に応じて減少し、3 週間以上にわたる薬物放出を達成した[33]。しかしながら、この手法では SCL に対する薬物の導入において、放出期間と同程度以上の含浸時間が必要であり、プロセスの長時間化が実用化に向けた課題となっている。

他方で、Peng らは SCL に vitamin E を含浸させる際の ethanol 溶液に薬物を加えることにより、SCL に対して vitamin E と薬物の導入を同時に行った[31]。その結果、含浸操作を 1 日間行った SCL は 3 週間以上にわたる薬物放出を達成した。さらにこの手法では、Fig. 2.10 に示すように SCL に担持された薬物が vitamin E によって覆われることにより、薬物の放出速度がより減少することが示された。しかしながら、この手法では vitamin E および薬物を含浸した SCL から ethanol を取り除くために、薬物を溶解させた水溶液に SCL を長時間浸す必要があり、SCL 内部における ethanol の残留や ethanol の除去プロセスの長期化、さらに除去プロセスに伴う薬物の損失が実用化に向けた課題となっている。

2.2 眼科薬物放出システム作製における超臨界溶媒含浸法の利用

2.1 節で述べたように、これまでの眼科薬物放出システム作製における様々なアプローチでは、薬物はハイドロゲルの合成時にモノマーやマクロマーと混合させるか、あるいは SCL やハイドロゲルを薬物の水溶液に長時間浸すことにより担持させており、特に後者においては難水溶性の薬物の導入が困難とされてきた。また、Peng ら[29-33]が提案した SCL に対する vitamin E の導入は、SCL の薬物放出速度を制御する手法としては有用であるが、プロセスの長期化や溶媒残留の問題が未解決課題であることは 2.1.4 項で述べた通りである。このような問題を解決する上で、超臨界流体を含浸溶媒した含浸技術を利用することが検討されている。以下では、超臨界二酸化炭素(SCCO₂)の特徴および超臨界溶媒含浸法(SSI)の概要について述べ、さらに、SSI を用いた眼科薬物放出システムの作製に関する既往の研究について紹介する。

2.2.1 超臨界溶媒含浸法の概要

SSI プロセスは臨界温度、臨界圧力以上の高揮発性流体を溶媒とし、担体内部

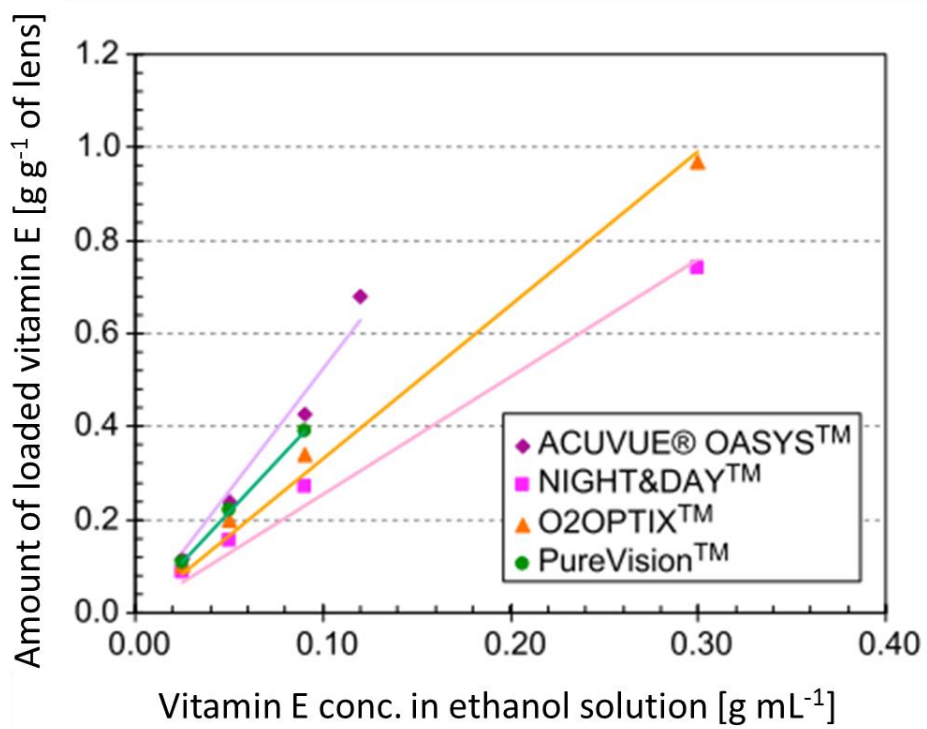


Fig. 2.8 Relationship between amount of loaded vitamin E and vitamin E concentration in ethanol soaking solution for different soft contact lenses [29]

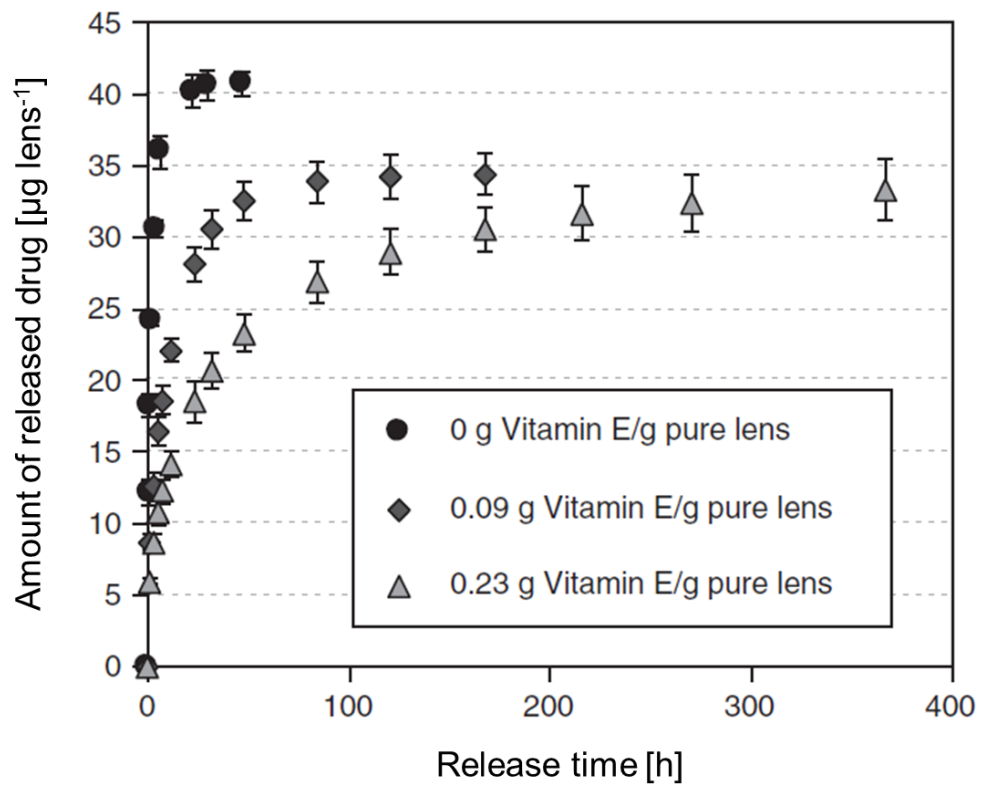


Fig. 2.9 Drug release by ACUVUE® TruEye™ with various vitamin E loadings. Drug was loaded by soaking the lens in a 3.5 mL of 1.5 mg mL⁻¹ timolol maleate salt / PBS solution. [33]

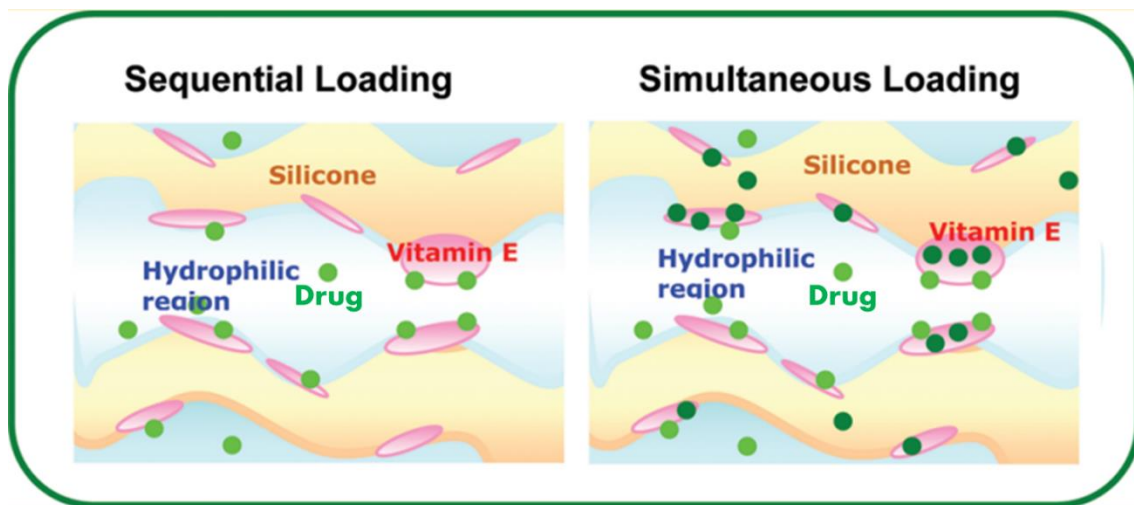


Fig. 2.10 The microstructure of vitamin E loaded contact lens: in the case that drug is loaded after vitamin E loading (left figure), and drug and vitamin E are loaded simultaneous (right figure) [31]

に溶質を溶解, 拡散させた後に減圧を行うことで, 溶質のみを担持させる含浸技術である. 特に二酸化炭素(CO_2)は不燃性であり, 人体に対する毒性や他の物質に対する活性が低いことから, SSI プロセスにおける溶媒として最も一般的に用いられている[34]. Fig. 2.11 に示すように, CO_2 は臨界温度が 304.3 K と温和なため, 含浸操作を比較的低い温度域で行うことができ, 熱に対して不安定な物質に対しても用いることができる. このような理由から, 人体に対する薬物投与を目的とする眼科薬物放出システムの作製において, SCCO_2 を含浸溶媒として用いた SSI プロセスは有用な含浸手法であると言える.

Table. 2.1 に示すように, SCCO_2 は液体に近い密度を有しながら, 粘度は同温の水に比べて低いため, 水溶液では含浸が困難であった多孔質体やポリマー内部への溶質の含浸が可能であり, こうした系を対象とした含浸手法として広く用いられている[38-43]. また SCCO_2 を用いる利点として, 溶質の溶解度が CO_2 の操作温度や圧力によって大きく変化することも挙げられる. 例として 328 K における CO_2 に対する安息香酸の溶解度曲線を Fig. 2.12 に示す. CO_2 に対する安息香酸の溶解度は, CO_2 の臨界点である 7.18 MPa より上の圧力域において連続的に増加していることがわかる. すなわち, SSI プロセスでは CO_2 の減圧操作のみによって溶質の溶解度を連続的に下げることが可能であり, 多孔質体やポリマーに含浸させた溶質のみを担体内部に担持させることができる.

SSI を用いた多孔質体やポリマーに対する薬物の含浸においては, Fig. 2.13 に示したような 2 つの異なる含浸メカニズムが報告されている[48]. CO_2 に対する溶質の溶解度が高い場合には, 溶質の担持量は CO_2 中の溶質濃度に依存し, 上図に示した含浸メカニズムとなる. 一方, CO_2 に対する溶質の溶解度が低く, 担体と溶質の親和性が高い場合には, 下図のような含浸メカニズムとなる. 下図のような含浸においては, 担体に担持される溶質の量は CO_2 - 担体間における溶質の分配に依存するため, SSI プロセスの操作温度や圧力によっても変化する. Hussain ら[42]は SSI を用いた poly-methyl methacrylate(PMMA) に対する ibuprofen の含浸プロセスにおいて, Fig. 2.14 に示すように PMMA に担持された ibuprofen の量が CO_2 の密度に依存することから, ibuprofen が後者のメカニズムによって PMMA に含浸したことを示した.

また, ポリマーを対象とした SSI プロセスにおいては, CO_2 の減圧速度に留意する必要があることが報告されている. Masmoudi ら[41]は, SSI を用いた PMMA ゲルに対する cefuroxime sodium の含浸操作において, CO_2 が高压の状態や助溶媒として ethanol を含んだ状態で急速な減圧操作を行うことにより, CO_2 や ethanol によって可塑化した PMMA が Fig. 2.15 の d - f のように発泡することを明らかにした. さらに Masmoudi らは, この系における CO_2 の減圧速度は 0.2 MPa min^{-1} 以下であることが望ましいということを報告した.

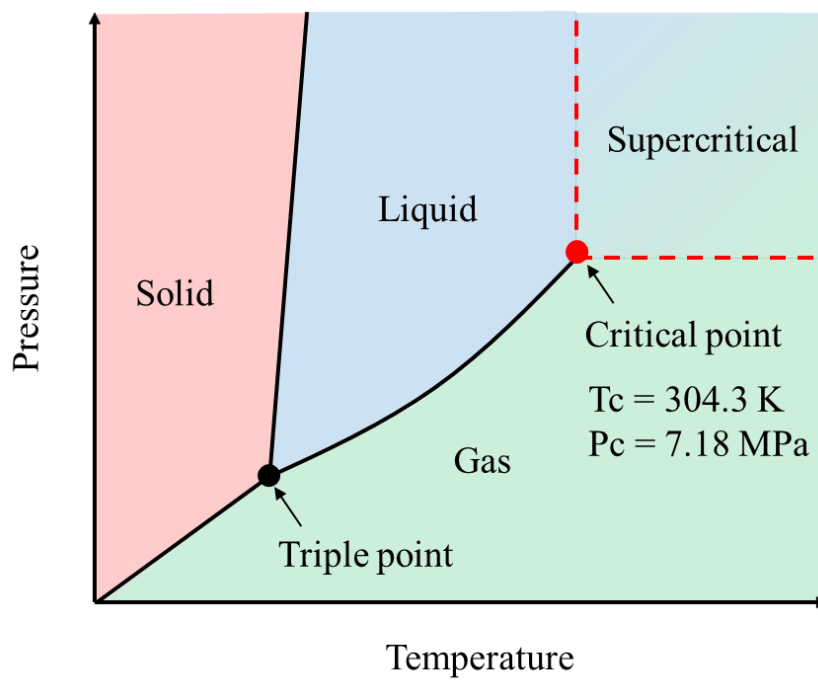


Fig. 2.11 Phase diagram of carbon dioxide

Table. 2.1 Density and viscosity of water and supercritical carbon dioxide

Properties of water		
Temperature [K]	Density [g cm ³] [35]	Viscosity [μ Pa \cdot s] [35]
313	0.9922	653.2
323	0.9880	547.0

Properties of supercritical carbon dioxide at 320 K		
Pressure [MPa]	Density [kg m ³] [36]	Viscosity [μ Pa \cdot s] [37]
7.5	0.2030	19.78
10.0	0.4483	32.58
12.5	0.6547	51.13
15.0	0.7268	60.11
17.5	0.7705	66.51
20.0	0.8023	71.74

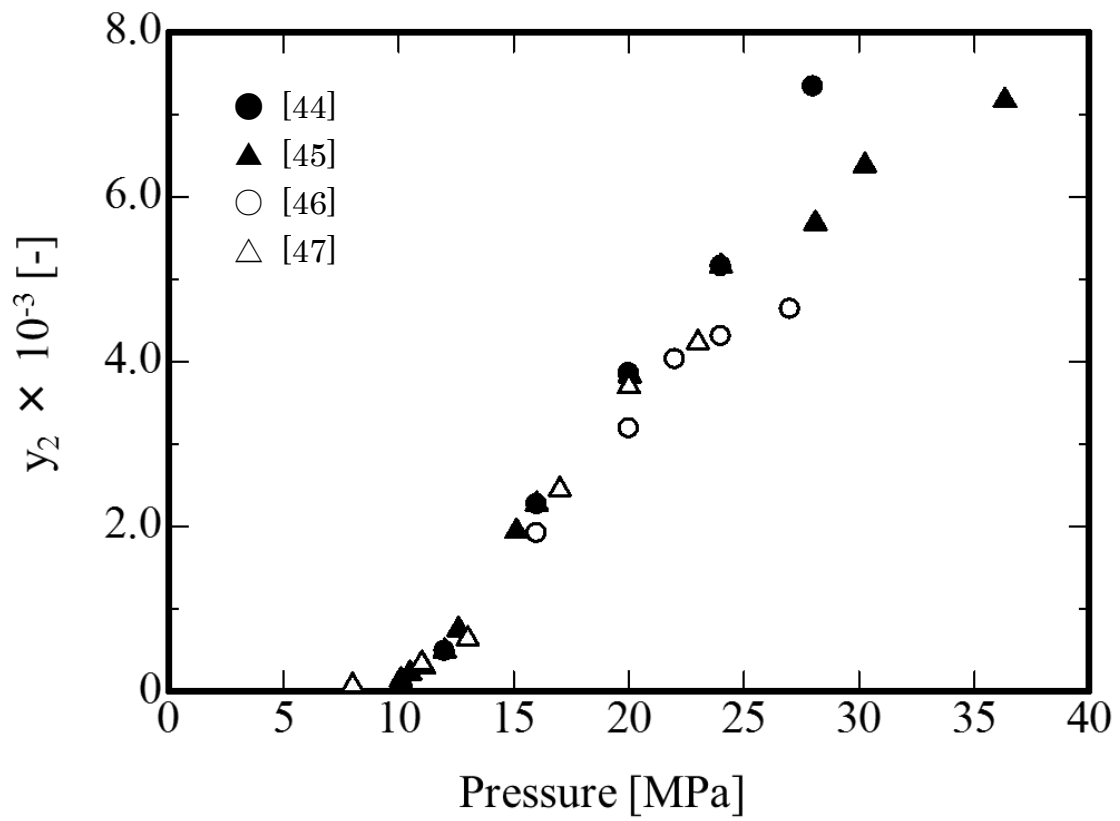


Fig. 2.12 Solubility of benzoic acid in carbon dioxide

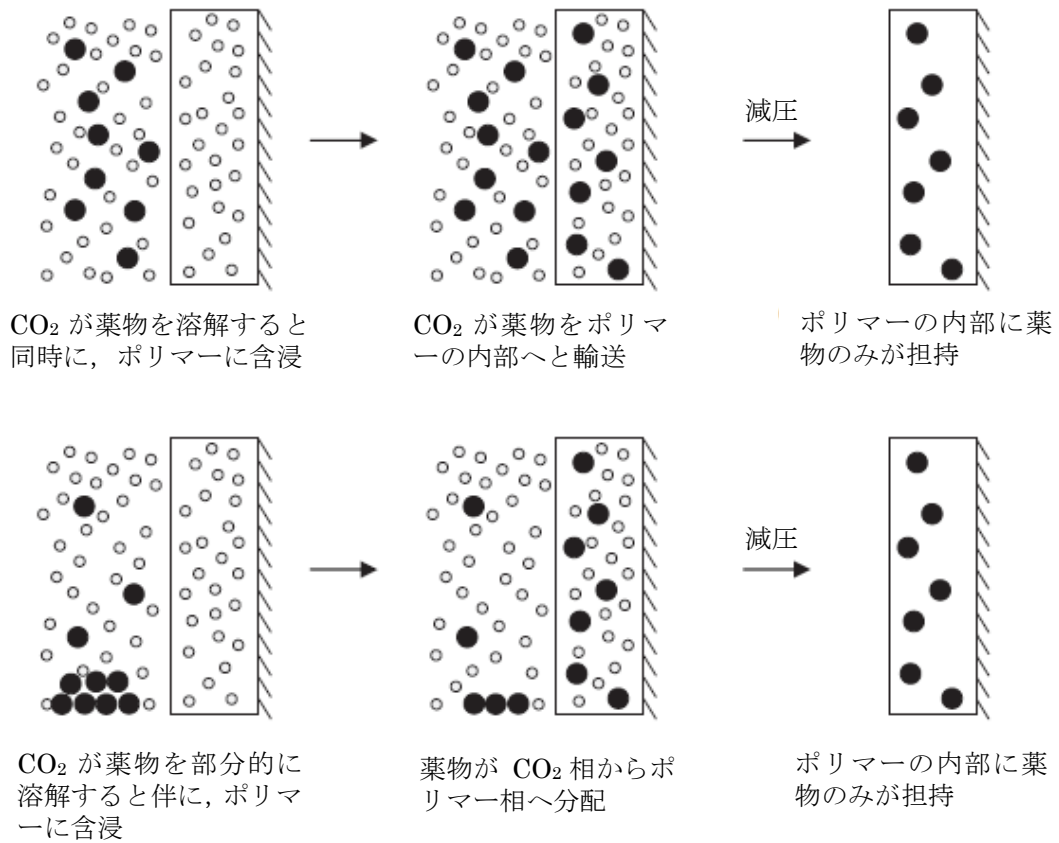


Fig. 2.13 Schematic demonstration of the two mechanisms of supercritical solvent impregnation; CO₂ (○) and solutes (●) [48]

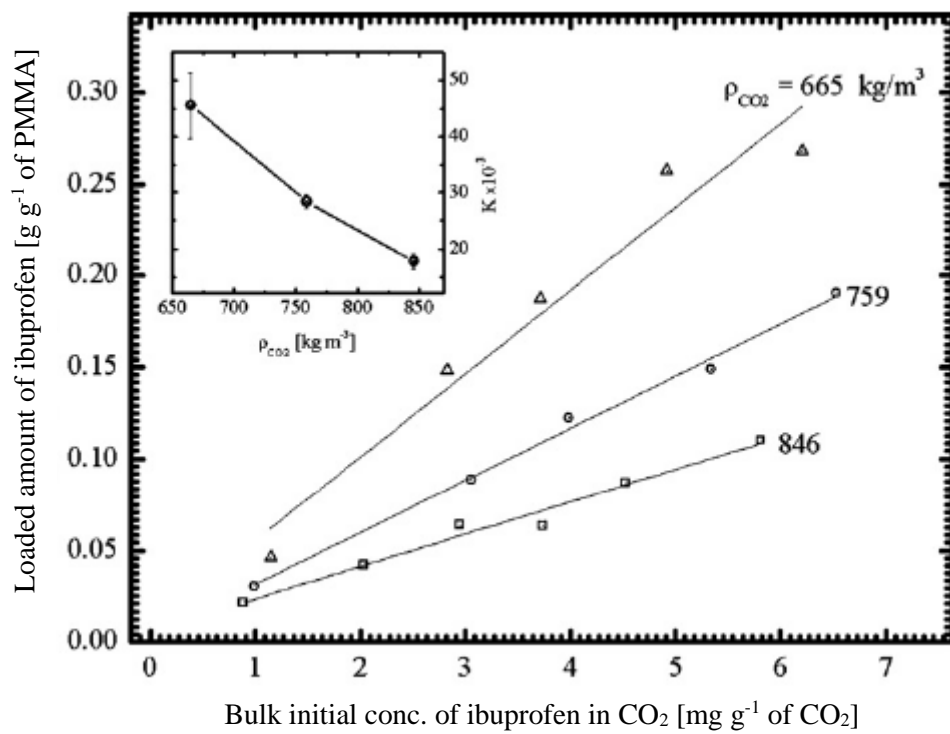


Fig. 2.14 Relationships between amounts of impregnated ibuprofen in PMMA and bulk initial concentration of ibuprofen in CO₂ with different densities [42]

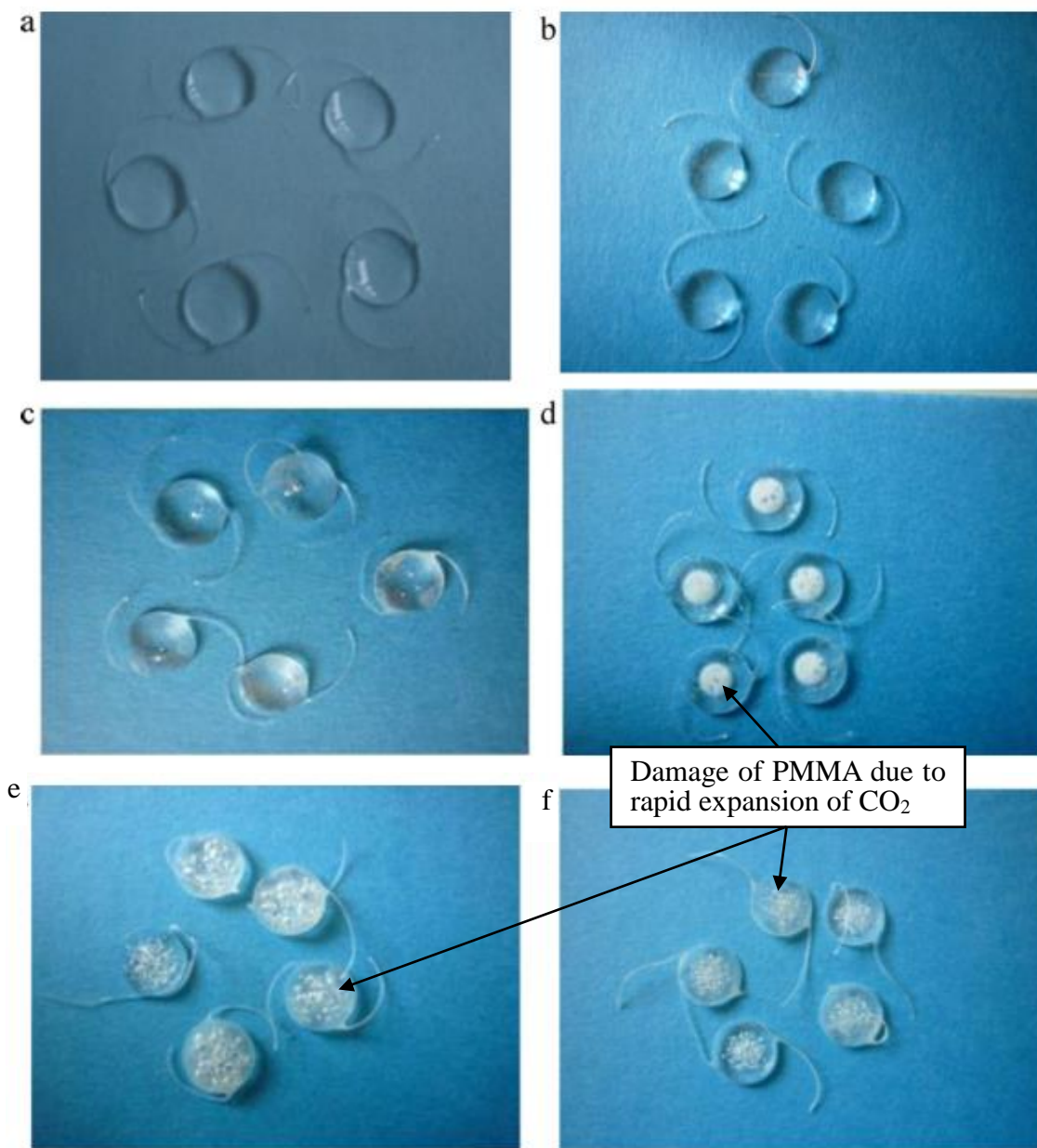


Fig. 2.15 PMMA gel with cefuroxime sodium: (a) non impregnated; (b) impregnated at 8 MP and 308 K for 2 h; (c) impregnated at 8 MPa and 333 K for 5 h; (d) impregnated at 20 MPa and 333 K for 2 h; impregnated in presence of ethanol (e) at 8 MPa and 308 K for 2 h; (e) at 20 MPa and 333 K for 2 h [41]

2.2.2 超臨界溶媒含浸を用いた眼科薬物放出システムの作製

Costa ら[9-11]は様々な p-HEMA 系およびシリコン系の SCL に対し, Fig. 2.16 の装置を用いた SSI プロセスにより, flurbiprofen, timolol maleate salt, acetazolamide の含浸を行った. これらの SCL について薬物の放出実験を行ったところ, Fig. 2.17 に示すように薬物の水溶液に長時間浸した SCL よりも多くの薬物を放出することが示された. しかしながら, Costa らは SSI プロセスにおいて, 操作温度や圧力, 水や ethanol の添加が SCL の薬物放出量に及ぼす影響について検討を行っているが, それらの定量性に関する考察は行われていない.

2.3 超臨界二酸化炭素に対する vitamin E および水溶性薬物の溶解度

2.3.1 超臨界二酸化炭素に対する vitamin E の溶解度

SCCO₂ に対する vitamin E の溶解度測定では, ヤシ油等の油分から SCCO₂ を用いて vitamin E を抽出することを目的として, 純成分の SCCO₂ に対する溶解度 [49-52] や, 助溶媒を含んだ SCCO₂ に対する溶解度 [53] が測定されている.

1 例として, 313.15 K における純成分の SCCO₂ に対する vitamin E の溶解度データを Table. 2.2 に示す. 高压域において, vitamin E は SCCO₂ に対して 10⁻⁴ から 10⁻³ オーダーという高い溶解性を示しており, SCCO₂ が vitamin E の含浸溶媒として用いることが可能であることが示されている.

2.3.2 超臨界二酸化炭素に対する水溶性薬物の溶解度

緑内障治療薬である timolol maleate salt のように, 塩の形態をとる水溶性の薬物の SCCO₂ に対する溶解度の測定データは数例のみ報告されている. Wang ら [54] は, Fig. 2.18 に示す装置を用いた流通法により, SCCO₂ に対する sodium 1-ascorbate および sodium erythorbate monohydrate の溶解度を測定した. 流通法は, 溶質を詰めた容器内に溶媒を流通させ, 出口で回収された溶媒と溶質の量から溶解度を測定する手法であり, SCCO₂ に対する溶質の溶解度測定においては最も簡便な手法である. Wang らはこの測定により, それぞれの溶質について, 308.15 - 318.15 K, 12 - 24 MPa の SCCO₂ に対し, 10⁻⁸ から 10⁻⁷ の溶解度を得た.

また Sousa ら [55] は, Fig. 2.19 に示す装置を用いた装置を用いた循環法により, SCCO₂ に対する meloxicam sodium salt の溶解度を測定した. 循環法は溶質を詰めた容器に循環させた溶媒の一部を抜き取り, 溶媒中の溶質濃度を測定する手法である. この手法は SCCO₂ に対する溶質の溶解度測定で広く用いられるが, 装置や操作は流通法に比べて複雑となる. Sousa らはこの測定により, 305

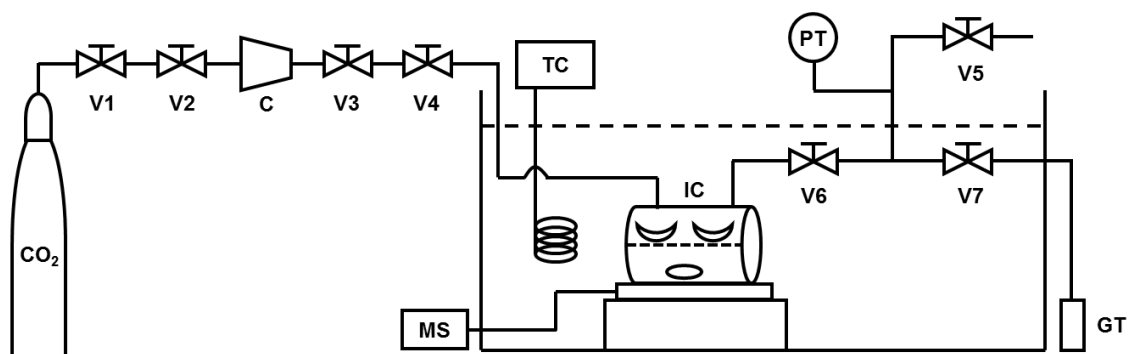


Fig. 2.16 Schematic diagram of the experimental supercritical solvent impregnation apparatus. C, CO₂ liquid pump; TC, temperature controller; PT, high pressure transducer; V, valves; IC, high pressure impregnation cell; MS, magnetic stirrer; GT, glass trap [9]

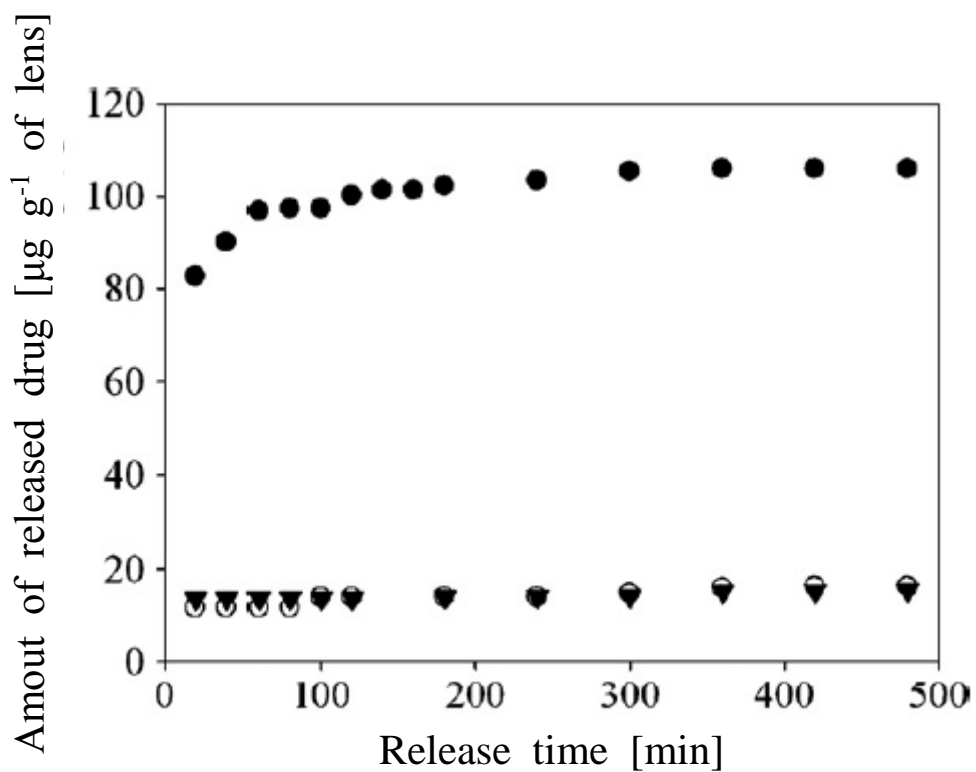
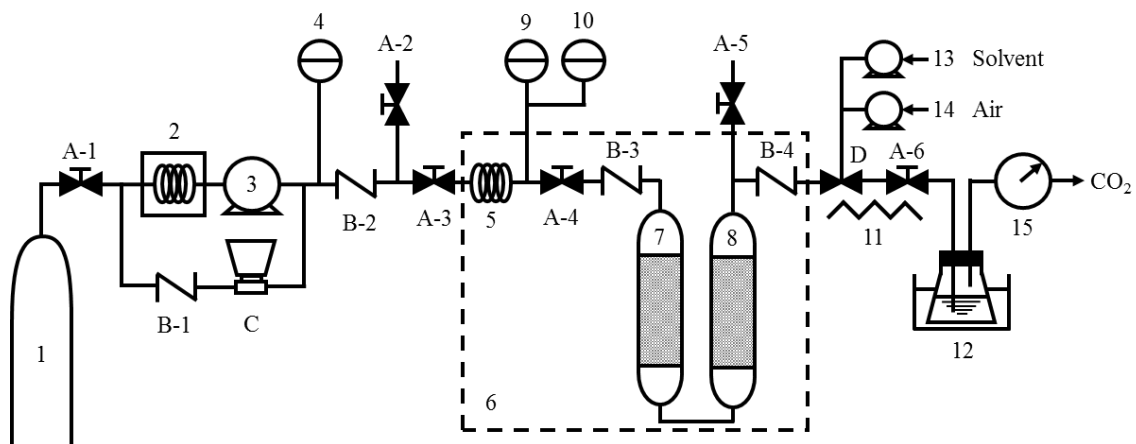


Fig. 2.17 Flurbiprofen release profiles for Methafilcon A contact lenses. Lenses were impregnated by SSI (at 9 MPa and 313 K, for 120 min, without cosolvent) (\bullet); and by conventional “soaking” from an aqueous flurbiprofen concentrated solution for 48 h (\circ) and for 168 h (\blacktriangledown). [9]

Table. 2.2 Solubility of vitamin E in CO₂ at 313.15 K [52]

P [MPa]	$y_2 \times 10^3$ [-]
6.74	0
8.60	0
11.16	0.17
12.32	0.44
15.42	0.74
18.78	0.93
21.42	1.18
24.71	1.85
29.11	2.33



Unit device

- | | | | |
|-----------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|
| 1: CO ₂ cylinder | 5: Pre-heater | 9: Pressure transducer | 13: Solvent delivery |
| 2: Cooler | 6: Water bath | 10: Thermocouple | 14: Air delivery |
| 3: CO ₂ pump | 7: Pre-equilibrium cell | 11: Heating tape | 15: Wet test meter |
| 4: Pressure transducer | 8: Equilibrium cell | 12: Solvent cool trap | |

Valve description

- | | |
|-------------------------|----------------------------|
| A: Two-way needle valve | C: Back pressure regulator |
| B: Check valve | D: Three-way needle valve |

Fig. 2.18 Schematic diagram of the experimental apparatus for flow method [54]

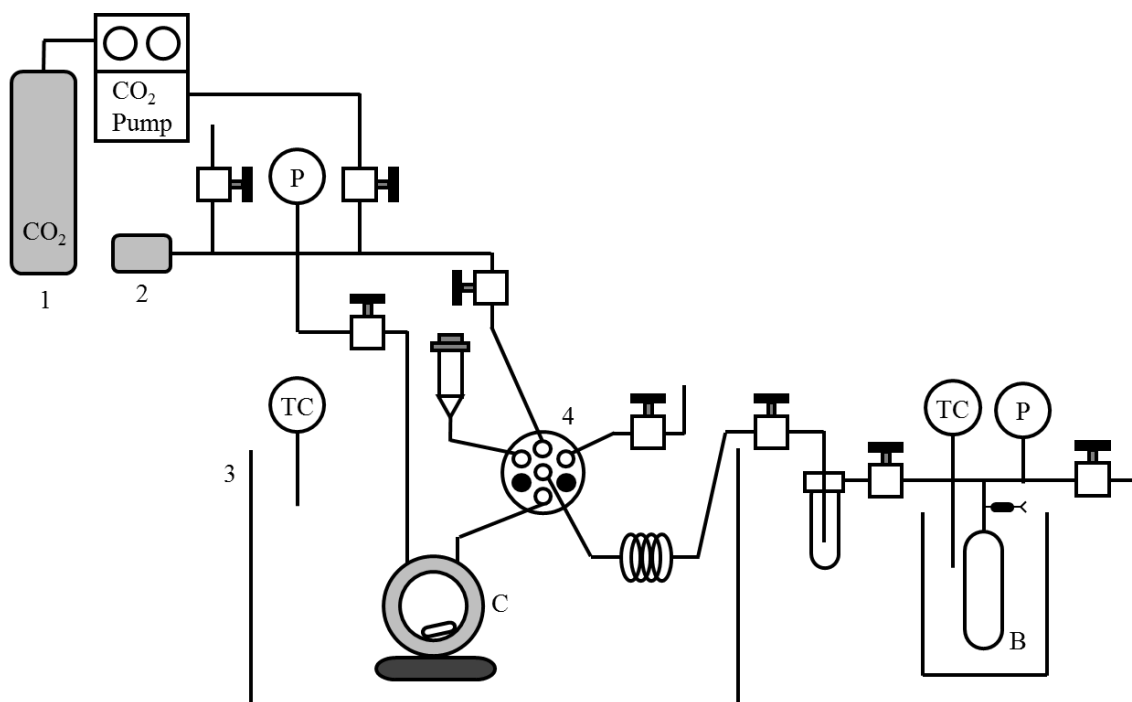


Fig. 2.19 Schematic diagram of the experimental apparatus for circulation method: (1) CO₂ compressor; (2) rupture disk; (3) thermostated water bath; (4) six port sampling HPLC-valve; (P) pressure transducer; (TC) temperature controller; (C) equilibrium cell with sapphire windows; (T) glass trap; (CL) expansion calibrated cylinder. [56]

- 323 K, 11.6 - 26.2 MPa の SCCO₂ に対し, 10⁻⁶ から 10⁻⁵ オーダーの溶解度を得た.

Sodium 1-ascorbate や sodium erythorbate monohydrate, meloxicam sodium salt などの塩の形態をもつ水溶性の薬物の SCCO₂ に対する溶解度は, vitamin E の溶解度に比べて極めて小さい. このような溶解度差を利用することにより, 薬物導入後のハイドロゲルに対して vitamin E を含浸させる新規の SSI プロセスを構築することが可能となる.

第3章 超臨界溶媒含浸法によるソフトコンタクトレンズ

薬物放出システムの作製

3.1 本章の目的

超臨界溶媒含浸法(SSI)は、ポリマーに対する溶質の含浸手法として広く用いられ、さらに超臨界二酸化炭素(SCCO₂)は眼科薬物放出システムの作製に適した含浸溶媒である一方、ソフトコンタクトレンズ(SCL)を対象とした SSI プロセスの設計、操作条件の最適化に関する知見は十分に報告されていない。そこで本研究では、眼科薬物放出システム作製における SSI プロセスの基礎的知見として、salicylic acid を難水溶性の薬物のモデル物質として用い、市販の SCL に対する salicylic acid の含浸プロセスにおいて、SSI プロセスの操作条件(温度、圧力、減圧速度、水の添加)が SCL の薬物放出挙動に与える影響を明らかにすることを目的とした。

3.2 試料

本研究で用いる SCL には、Bausch & Lomb[®]社製の poly 2-hydroxyethyl methacrylate 系の SCL であるメダリストワンデープラス[®](Hilafilcon B, 含水率 59 wt.%, ベースカーブ 8.6 mm, 度数 -2.5 D, 直径 14.2 mm, 中心厚さ 80 μm, 乾燥時質量 0.013 g)を用いた。難水溶性薬物のモデル物質には和光純薬株式会社製の salicylic acid(純度 99.5 %以上)を用いた。Fig. 3.1 には salicylic acid の分子構造を示す。SCL の水和操作や、salicylic acid の放出実験には、和光純薬株式会社製のリン酸緩衝液(pH 6.86 at 298 K, pH 6.84 at 310 K)を用いた。

3.3 超臨界溶媒含浸法による salicylic acid の含浸プロセス

3.3.1 装置概要

SCL に対する salicylic acid の含浸操作で用いた SSI のプロセス装置の概略図を Fig.3.2 に示す。液化炭酸ガスボンベ(1)から供給された CO₂ は、冷却器(4)により液化された後、供給ポンプ(5)により加圧され、高压セル(6)へと供給される。

高圧セルには SCL と salicylic acid が入れられており，CO₂ に溶解した salicylic acid が SCL へと含浸する．所定の温度，圧力において回分操作を行った後，減圧操作を行うことにより，salicylic acid が含浸した SCL が得られる．

3.3.2 装置部品

1. CO₂ cylinder

藤井物産株式会社製の液化炭酸ガス 7 kg を使用した．純度は 99.5% 以上である．

2. Dryer

容器には GL science 社製の A 型分取カラムを使用した．材質は SUS316，最高使用圧力は 29.4 MPa である．充填する乾燥剤には AS ONE 社が取り扱うシリカゲル A 型球状を使用した．

3. Back pressure

TESCOM 社製のピストンセンサー式背圧弁を使用した．最高使用圧力は 41.3 MPa である．

4. Cooler

冷却器には東京理化学機器株式会社製の CCA-1111 型を使用した．冷却液には和光純薬工業株式会社製の ethylene glyconl(和光一級，純度 99.0% 以上)を用いた．

5. Pump

GL Science 社製の APL-5L を使用した．流量設定範囲は 0.5 - 5.2 mL min⁻¹，最大吐出圧力は 58.8 MPa である．

6. High-pressure vessel

耐圧硝子工業株式会社製の高圧セルを使用した．材質は SUS316，最大使用圧力は 25 MPa，最大使用温度は 353 K，内容積は 0.17 L である．

7. Heater

耐圧硝子工業株式会社製の高圧セル用付属ヒーターを使用した．

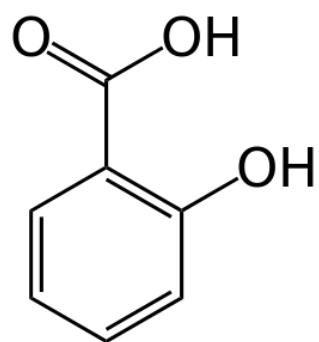
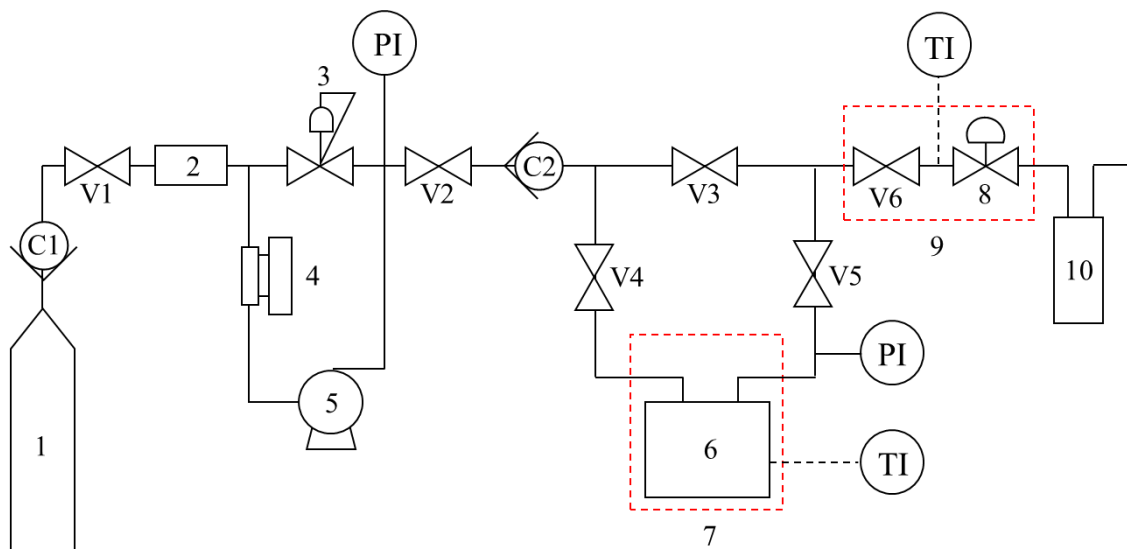


Fig. 3.1 Molecular structure of salicylic acid.



1.	CO ₂ cylinder	7.	Heater
2.	Drier	8.	Control valve
3.	Back pressure	9.	Ribbon heater
4.	Cooler	10.	Ethanol trap
5.	Pump	V1-V6.	Stop valve
6.	High-pressure vessel	C1-C2.	Check valve

Fig. 3.2 Schematic drawings of apparatus for SSI process

8. Control valve

HOKE 社製の 1315G2Y を使用した。最高使用圧力は 34.5 MPa, 最大使用温度は 505 K である。

9. Ribbon heater

AS ONE 社が取り扱うリボンヒーターを使用した。材質はガラスクロス, 最高使用温度は 623 K である。

10. Ethanol trap

容器には IWAKI 社製の 300 mL フラスコを使用した。トラップ溶液には和光純薬工業株式会社製の ethanol(試薬特級, 純度 99.5 %以上)を使用した。

C1-C2. Check valve

HOKE 社製の 613G4Y を使用した。最高使用圧力は 41.3 MPa である。

V1-V6. Stop valve

BuTech 社製の SLPV21R を使用した。最高使用圧力は 103 MPa である。

3.3.3 操作手順

高圧セル(6)内部の概略図を Fig. 3.3 に示す。はじめに, 高圧セルに 3 枚の SCL と salicylic acid を入れ密閉した。その際, salicylic acid は CO₂ 対して常に飽和状態となるよう, 飽和量[57-58]の 2 - 6 倍の量を設置した。また, SCL は上部をステンレス製の金網で覆ったシャーレ皿の内側に配置し, その外側に salicylic acid を配置することにより, SCL に未溶解の salicylic acid が接触しないようにした。また, シャーレ皿の上部はステンレス製の金網で覆うことにより, SCL が加圧操作および減圧操作においてシャーレ皿の外へ出ないようにした。

冷却器(4), 高圧セル付属のヒーター(7), リボンヒーター(9)の電源を入れ, それぞれの設定温度で安定するまで待機した。

各部の温度が安定した後, 全てのバルブが閉まっていることを確認し, CO₂ シリンダー(1)及び V1 を開け, 供給ポンプを稼働させ CO₂ の加圧を開始した。ポンプ直後の圧力計が所定の圧力を示すよう背圧弁で調整し, 圧力が安定した後に V2, V4 の順にバルブを開け, 高圧セル内への CO₂ の供給を開始した。高圧セル内の圧力が所定の値に達したところで V4, V2 の順にバルブを閉め, 続いて供給ポンプ, 冷却器の電源を切り, V1 及び CO₂ シリンダーを閉じた。その後, 所定の温度, 圧力で回分操作を 2 h 行った後, V5, V6, コントロールバルブ(8)の順にバルブを開け, 減圧操作を開始した。その際, 減圧部のリボンヒーターは

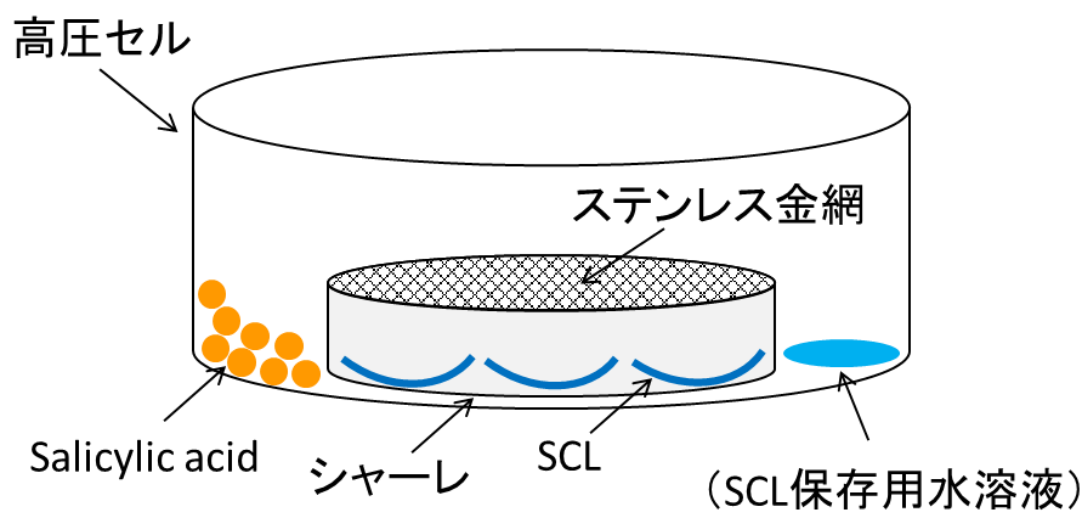


Fig. 3.3 Schematic drawings in high pressure-vessel

333 K に調整した。高压セル内部の圧力を大気圧まで下げた後、V5, V6, コントロールバルブ(8)を閉め、ヒーターの電源を切ってから高压セルを開き、コンタクトレンズを取り出した。高压セルは純水と ethanol で十分に洗浄を行い、次の実験に備えた。V1, V2, V3, V6 およびコントロールバルブを開けて系内全体の減圧を行った後、リボンヒーターの電源を切り、全てのバルブを閉じ含浸操作を終了した。

3.3.4 実験条件

SSI プロセスを利用した SCL への salicylic acid の含浸操作における操作因子の影響について検討するために、以下に示す種々の条件において含浸操作を行った。

はじめに、操作温度の影響について検討するために、NaCl, 界面活性剤等から構成されるメダリストワンデー®の保存用水溶液を $0.017 \text{ g lnes}^{-1}$ 含んだ SCL について、回分操作圧力(11 MPa), 減圧操作速度($0.06 \text{ MPa min}^{-1}$)の条件下で回分操作温度を 308 - 318 K で変化させ、SCL に対する salicylic acid の含浸操作を行った。含浸操作の際、高压セル内に存在する保存用水溶液の量は 0.34 g L^{-1} であった。

次に、操作圧力の影響について検討するために、保存用水溶液を $0.017 \text{ g lens}^{-1}$ 含んだ SCL について、回分操作温度(313 K), 減圧操作速度($0.06 \text{ MPa min}^{-1}$)の条件下で回分操作圧力を 9 - 15 MPa で変化させ、salicylic acid の含浸操作を行った。

続いて、減圧速度の影響を検討するために、保存用水溶液を $0.017 \text{ g lens}^{-1}$ 含んだ SCL について、回分操作温度(313 K), 操作圧力(11 MPa)の条件下で減圧速度を $0.06\text{-}0.18 \text{ MPa}$ で変化させ、salicylic acid の含浸操作を行った。

さらに、含浸操作の際に高压セル内に存在する水溶液量の影響について検討するために、回分操作温度(313 K), 操作圧力(11 MPa), 減圧操作速度(0.1 MPa min^{-1})の条件下で、高压セル内における水溶液量を $0\text{-}2.16 \text{ g L}^{-1}$ で変化させ、salicylic acid の含浸操作を行った。その際、水溶液量が 0 g L^{-1} の条件では、大気圧下において 313 K で 1 h 乾燥させた SCL を使用した。また、水溶液量が 0.34 g L^{-1} 以上の条件では、保存用水溶液を含水した SCL を使用し、さらに、不足分の保存用水溶液を加えることにより、高压セル内の水溶液量を調整した。また、CO₂ 中の salicylic acid 濃度について、salicylic acid の飽和濃度条件での含浸操作に加え、 0.18 g L^{-1} に調整した濃度条件においても同様の含浸操作を行った。

3.4 水溶液含浸法による salicylic acid の含浸プロセス

SSI を用いて salicylic acid の含浸操作を行った SCL との比較を目的とし、従来

法である水溶液含浸法を用いて salicylic acid の含浸操作を行った。その際、含浸溶液の溶媒には、SCL の保存用水溶液、ならびにリン酸緩衝液を用いた。

保存用水溶液を用いた含浸操作では、メダリストワンデー®の保存用水溶液に salicylic acid を 2.0 mg L^{-1} で溶解させた 2 mL の薬物溶液に SCL を入れ、298 K で 2 h 静置した。

リン酸緩衝液中での含浸操作では、リン酸緩衝液に salicylic acid を 2.2 mg L^{-1} で溶解させた 10 mL の薬物溶液に SCL を入れ、298 K で 15 min もしくは 2 h 静置した。

3.5 Salicylic acid の放出試験

SSI による salicylic acid の含浸プロセス後の SCL は乾燥した状態で得られる。そこで薬物放出試験に用いる SCL 中の水分量の影響を排除するために、薬物含浸操作後の SCL は 313 K の大気圧下に 1 h 静置し乾燥させた後、salicylic acid を飽和溶解 (2.2 mg mL^{-1}) させた 298 K のリン酸緩衝液に 15 min 静置し水和させた。また、保存用水溶液を用いて salicylic acid の含浸操作を行った SCL についても、同様の乾燥および水和操作を行った。

水和操作後の SCL は、表面に付着した水溶液を十分に拭き取った後、10 mL のリン酸緩衝液中において salicylic acid の放出操作を行った。その際、リン酸緩衝液はスターラーにより緩やかに攪拌した。また、緩衝液の温度は体温を想定し、恒温水槽により 310 K に調節した。放出操作中は一定時間ごとに溶液サンプルを 0.3 mL 採取し、同量のリン酸緩衝液で置換した。採取したサンプルはリン酸緩衝液で 2 倍に希釈した後に紫外分光測定を行うことにより、SCL からの salicylic acid の放出量を算出した。その際、紫外光検出器には JASCO の V-630 model を使用し、測定波長には 296 nm を使用した。また、溶液中の salicylic acid の濃度は、Appendix I に示す検量線を用いて決定した。

3.6 Salicylic acid の放出速度評価

本研究では、SCL に含有された salicylic acid の物質移動について、Fick の非定常拡散方程式を用いることにより、SCL 内部における salicylic acid の拡散係数を算出した。SCL 内部における salicylic acid の拡散係数は、3.5 節で得られた放出挙動データを次式でフィッティングすることにより決定した。

$$\frac{M_t}{M_\infty} = \frac{C_0 - \bar{C}(t)}{C_0} = 1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{(2n-1)^2} \exp\left\{-\frac{(2n-1)^2 \pi^2 D t}{4h^2}\right\} \quad (3.1)$$

M_t および M_∞ はそれぞれ任意の時間 t までに放出された salicylic acid の量, および放出実験終了時までに放出された salicylic acid の量である. なお, 式(3.1)の導出課程については, Appendix IIに示す. また, SCL から放出された salicylic acid の量については以下のように定義する.

$$M^{\text{tot}} = M^{\text{ads}} + M^{\text{dep}} \quad (3.2)$$

ここで, M^{tot} , M^{ads} , M^{dep} はそれぞれ, SCL から放出された salicylic acid の総量, 水和操作で SCL に担持された salicylic acid の放出量, 水溶液含浸および SSI プロセスで SCL に担持された salicylic acid の放出量である. 本研究では, 水溶液含浸および SSI プロセスで担持された salicylic acid の放出量 M^{dep} について, 式(3.1)を用いた放出挙動の解析を行い, SCL 内部における salicylic acid の拡散係数 D を決定した. またその際, SCL の厚さには Bausch & Lomb®社の提供値である $2h = 80 \mu\text{m}$ を用い, 計算の加算回数は $n = 100$ とした.

3.7 結果および考察

3.7.1 水溶液含浸法により含浸した salicylic acid の放出挙動

超純水および保存用水溶液を溶媒とした水溶液含浸法により salicylic acid を含浸させた SCL からの salicylic acid の放出挙動を Fig. 3.4 に示す. 溶媒として超純水を用いて含浸操作を行った SCL では, 含浸時間が 15 min, 2 h いずれの場合でも, 担持された salicylic acid は 10 分以内にすべて放出され, 放出量はいずれも 13.5 mg g^{-1} of lens であった. 一方, 溶媒として保存用水溶液を用いた場合には, salicylic acid の放出は 180 min 以上続き, 24 h までの放出量は 38.5 mg g^{-1} of lens であった. この結果から, SCL の保存用水溶液に含まれる成分が, salicylic acid の含浸量および放出速度に影響を与えていることが確認された. 本実験で用いた SCL の保存用水溶液に含まれている主な成分は NaCl と非イオン性界面活性剤の poloxamine である. 既往の研究において, 界面活性剤は SCL の薬物放出挙動に影響することが報告されており[18-21], 本実験においても界面活性剤の影響によって SCL からの salicylic acid の放出量が増加し, 放出速度が低下したと考えられる.

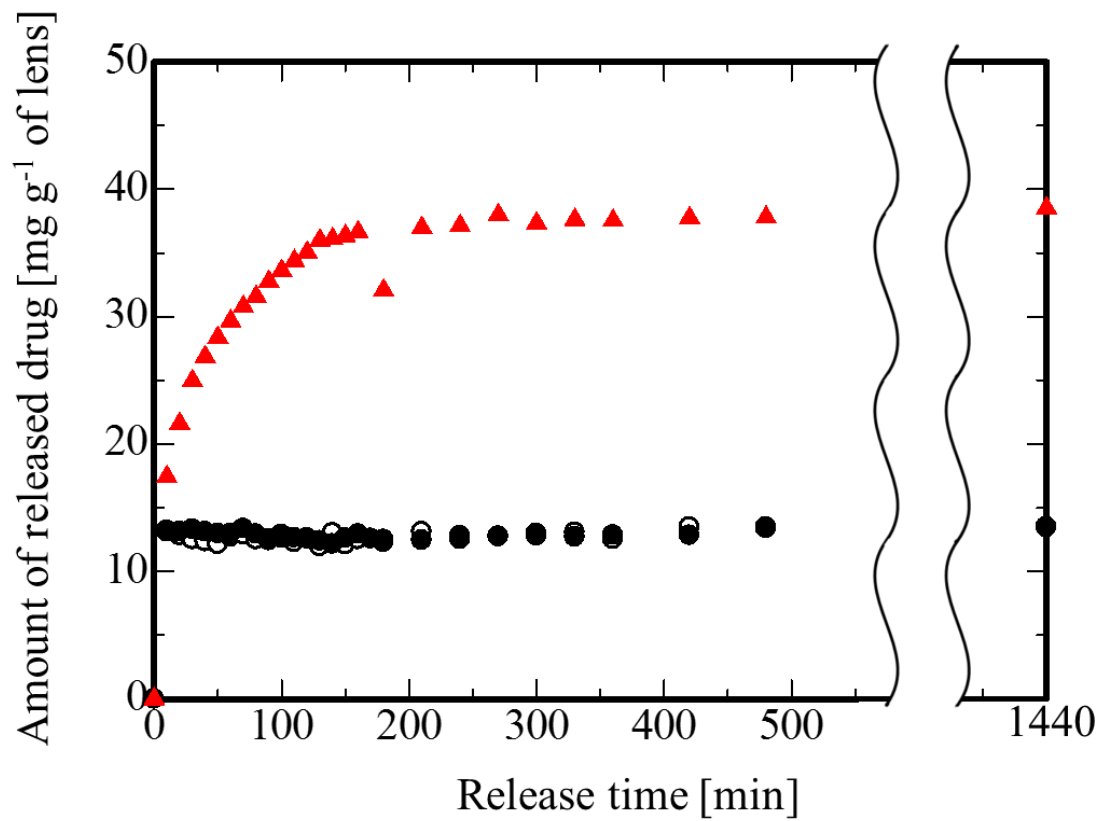


Fig. 3.4 Drug release profiles of SCLs prepared by conventional water impregnation method; soaked with ultra pure water for 15 min (○), ultra pure water for 2 h (●) and SCL soaking solution for 2 h (▲)

続いて、超純水を溶媒として 15 min の含浸操作を行った SCL の薬物放出の結果から、SCL の水和操作で含浸した salicylic acid 量 M^{abs} が 13.5 mg g^{-1} of lens であると仮定し、3.5.2 項の式(3.18)を用いて、SCL 内部における salicylic acid の拡散係数を算出した。その結果、保存用水溶液を溶媒として水溶液含浸を行った SCL 内部における salicylic acid の拡散係数は $8.60 \times 10^{-6} \text{ mm}^2 \text{ min}^{-1}$ となった。各 SCL の salicylic acid の放出量と、SCL 内部における salicylic acid の拡散係数は Table. 3.1 にまとめた。

3.7.2 超臨界溶媒含浸法により含浸した salicylic acid の放出挙動

3.7.2.1 操作温度の影響

回分操作圧力 11 MPa, 減圧操作速度 $0.06 \text{ MPa min}^{-1}$, 高压セル内の水溶液量 0.34 g L^{-1} の条件において、回分操作温度 308 - 318 K での SSI により salicylic acid を含浸させた SCL からの salicylic acid の放出挙動を Fig. 3.5 に示す。SCL からの salicylic acid の放出量は、SSI プロセスの操作温度が 308, 313, 318 K の場合にそれぞれ 37.2, 28.8, 22.8 mg g^{-1} of lens となり、SSI の操作温度が低い程、SCL に対する salicylic acid の含浸量が増加することが示された。また、SCL 内部における salicylic acid の拡散係数はそれぞれ 6.53×10^{-6} , 4.59×10^{-6} , 4.05×10^{-6} であった。各 SCL の salicylic acid の放出量と、SCL 内部における salicylic acid の拡散係数は Table. 3.2 にまとめた。

3.7.2.2 操作圧力の影響

回分操作温度 313 K, 減圧操作速度 $0.06 \text{ MPa min}^{-1}$, 高压セル内の水溶液量 0.34 g L^{-1} の条件において、回分操作圧力を 9 - 15 MPa での SSI により salicylic acid を含浸させた SCL からの salicylic acid の放出挙動を Fig. 3.6 に示す。SCL からの salicylic acid の放出量は、SSI プロセスの操作圧力が 9, 11, 15 MPa の場合にそれぞれ 20.1, 28.8, 41.9 mg g^{-1} of lens となり、SSI の操作圧力が高い程、SCL に対する salicylic acid の含浸量が増加することが示された。また、SCL 内部における salicylic acid の拡散係数はそれぞれ 3.73×10^{-6} , 4.59×10^{-6} , $7.66 \times 10^{-6} \text{ mm}^2 \text{ min}^{-1}$ であった。各 SCL の salicylic acid の放出量と、SCL 内部における salicylic acid の拡散係数は Table. 3.3 にまとめた。

ここで、温度 308 - 318 K, 圧力 9 - 15 MPa における CO_2 に対する salicylic acid の溶解度[57-58]と、各温度、圧力条件の SSI プロセスによって SCL に含浸した salicylic acid の量の関係を Fig. 3.7 および Table. 3.4 に示す。Fig. 3.7 において、SSI プロセスによって SCL に担持された salicylic acid の量は、 CO_2 中の salicylic acid の濃度に対して比例関係にあり、その関係式は以下のとおりである。

Table. 3.1 Drug release behaviors of SCLs prepared by conventional solution impregnations

Impregnation solution	Impregnation time [min]	Released drug [mg g ⁻¹ of lens]	Diffusion coefficient ($\times 10^6$) [mm ² min ⁻¹]
Ultra pure water	15	13.5	-
	120	13.5	-
SCL soaking solution	120	38.5	8.60

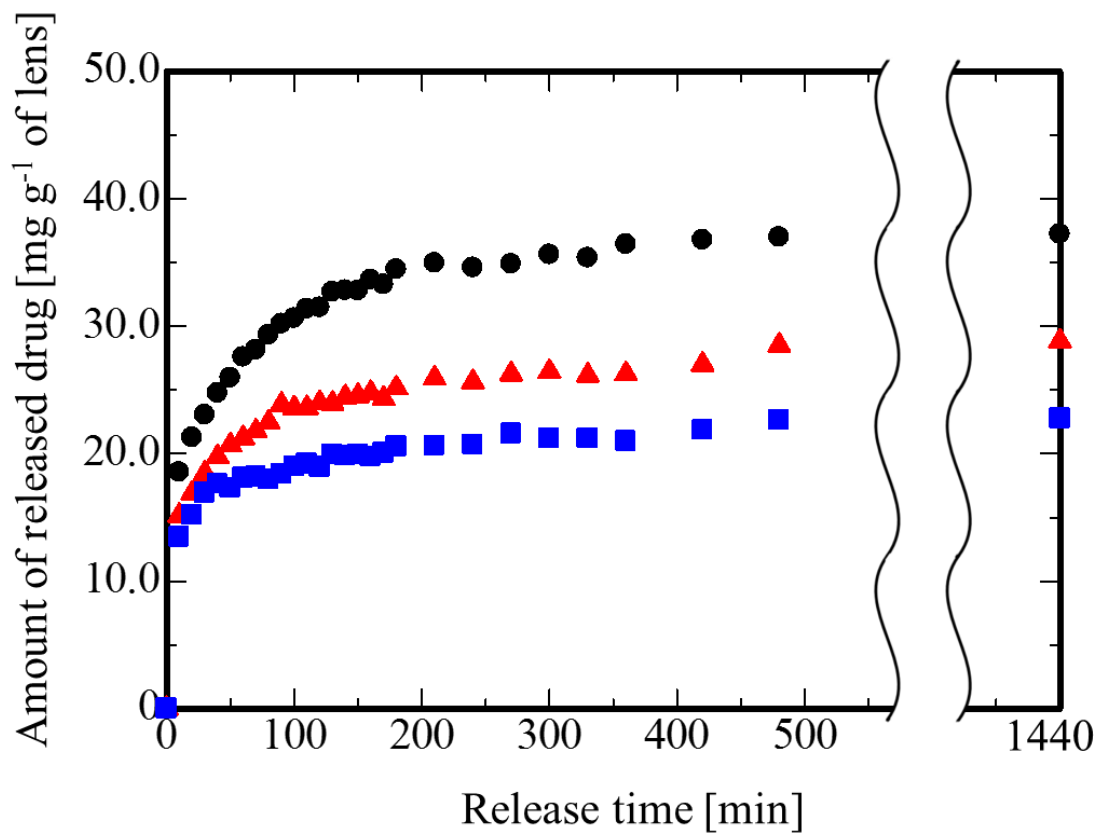


Fig. 3.5 Drug release profiles of SCLs prepared by SSI process with different temperatures; 308 K (●), 313 K (▲) and 318 K (■)

Table. 3.2 Drug release behaviors of SCLs prepared by SSI processes at 11 MPa and 0.06 MPa min⁻¹ with different temperatures

Temperature [K]	Released drug [mg g ⁻¹ of lens]	Diffusion coefficient (×10 ⁶) [mm ² min ⁻¹]
308	37.2	6.53
313	28.8	4.59
318	22.8	4.05

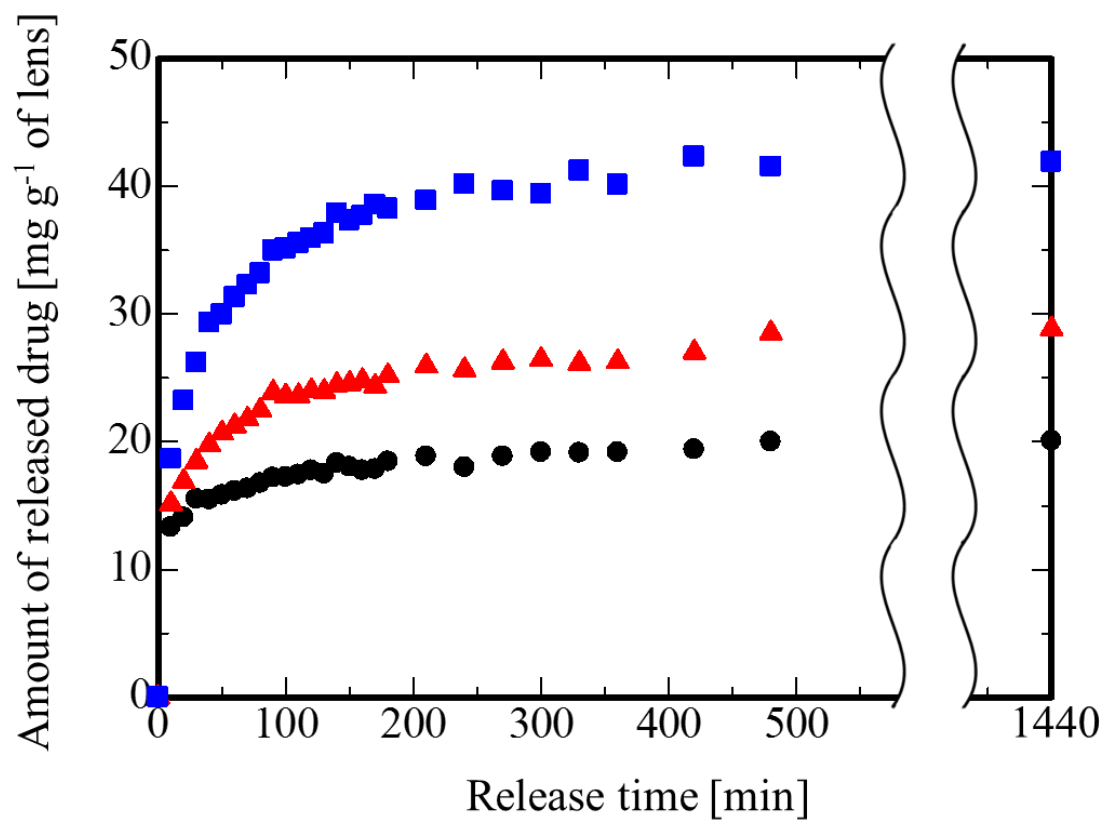


Fig. 3.6 Drug release profiles of SCLs prepared by SSI process with different pressures; 9 MPa (●), 11 MPa (▲) and 15 MPa (■)

Table. 3.3 Drug release behaviors of SCLs prepared by SSI processes at 313 K and 0.06 MPa min⁻¹ with different pressures

Pressure [MPa]	Released drug [mg g ⁻¹ of lens]	Diffusion coefficient (×10 ⁶) [mm ² min ⁻¹]
9	20.1	3.73
11	28.8	4.59
15	41.9	7.66

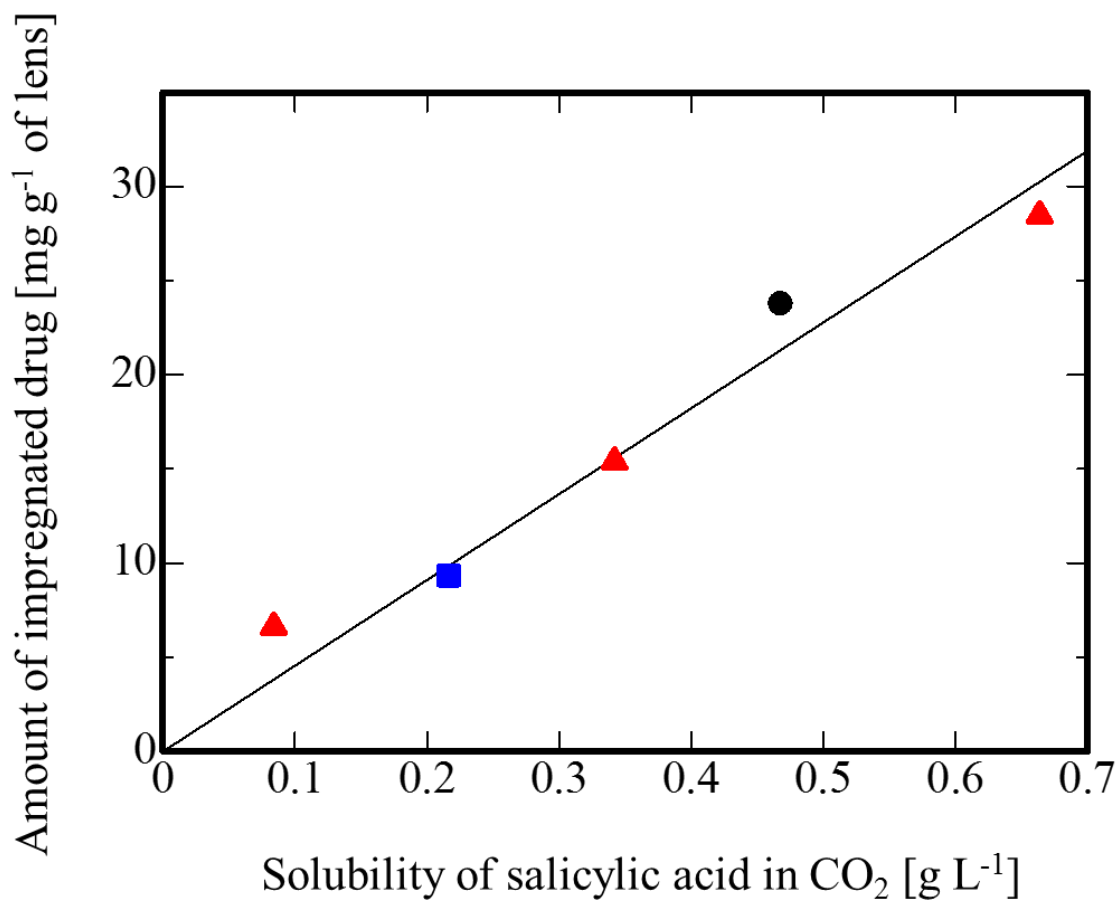


Fig. 3.7 Relationship between amount of impregnated drug and solubility of salicylic acid in CO₂ at 308 K (●), 313 K (▲) and 318 K (■)

Table. 3.4 Relationship between amount of impregnated salicylic acid and solubility of salicylic acid in CO₂ with different conditions

Temperature [K]	Pressure [MPa]	Solubility of salicylic acid in CO ₂ [g L ⁻¹]	Impregnated amount of salicylic acid [mg g ⁻¹ of lens]
308	11	0.468	23.8
313	9	0.084	6.6
313	11	0.342	15.4
313	15	0.664	28.5
318	11	0.217	9.3

$$M_{\infty}^{\text{dep}} = 45.6 y_2 \quad (3.3)$$

ここで、 M_{∞}^{dep} はSSIプロセスによりSCLに担持されたsalicylic acidの量であり、単位は[mg g^{-1} of lens]である。また、 y_2 はSSIプロセスにおける CO_2 中のsalicylic acidの濃度であり、単位は[g L^{-1}]である。このことから、SSIプロセスにおける操作温度や圧力を制御し、 CO_2 に対するsalicylic acidの溶解度を変化させることにより、SCLのsalicylic acidの放出量を制御することが可能であることが示された。

続いて、SCLに対するsalicylic acidの含浸メカニズムについて、 CO_2 中のsalicylic acidの濃度とSSIプロセス後のSCL中のsalicylic acidの濃度の関係から考察した。Table. 3.4から313 K, 11 MPaでSSIを行ったSCLについて見てみると、 CO_2 に対するsalicylic acidの溶解度は 0.34 g L^{-1} (= 0.34 mg cm^{-3})であり、SSIプロセスによるSCLへのsalicylic acidの含浸量は 15.4 mg g^{-1} of lensである。ここで、本実験で用いたSCLは直径が1.4 cm, 厚さが80 μm , 乾燥時の質量が0.013 gであるから、乾燥状態における密度の概算値は $0.95 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$ であり、SSIプロセス後のSCL中のsalicylic acidの濃度は 16.2 mg cm^{-3} となる。したがって、SSIプロセス後のSCL中のsalicylic acidの濃度は、SSIプロセスにおける CO_2 中のsalicylic acidの濃度に比べて40倍以上も高く、 CO_2 -SCL相間における分配によってsalicylic acidがSCLに担持されていることが示めされた。この含浸メカニズムは2.2.1項で述べたFig. 2.13の下図と同様の含浸メカニズムであると考えられる。またFig. 3.7の結果から、本研究の CO_2 -SCL相間におけるsalicylic acidの分配においては、温度や圧力の影響は小さいことが示唆された。

3.7.2.3 減圧速度の影響

回分操作温度313 K, 操作圧力11 MPa, 高压セル内の水溶液量 0.34 g L^{-1} の条件において、減圧速度 $0.06 - 0.18 \text{ MPa min}^{-1}$ でのSSIによりsalicylic acidを含浸させたSCLからのsalicylic acidの放出挙動をFig. 3.8に示す。SCLからのsalicylic acidの放出量は減圧操作速度が0.06, 0.10, 0.12, 0.18 MPa min^{-1} の場合にそれぞれ28.8, 27.8, 22.8, 22.7 mg g^{-1} of lensとなり、減圧操作速度が速い程、SCLに対するsalicylic acidの含浸量が減少することが示された。減圧速度が速い場合には、SCLに入り込んだ CO_2 は急激に気相へと放出される。これにより、SCLに担持されていたsalicylic acidの気相への移動が促進され、含浸量が減少したのではないかと思われる。また、SCL内部におけるsalicylic acidの拡散係数はそれぞれ 4.59×10^{-6} , 7.56×10^{-6} , 5.36×10^{-6} , $4.53 \times 10^{-6} \text{ mm}^2 \text{ min}^{-1}$ であった。各SCLのsalicylic acidの放出量と、SCL内部におけるsalicylic acidの拡散係数はTable. 3.5にまとめた。

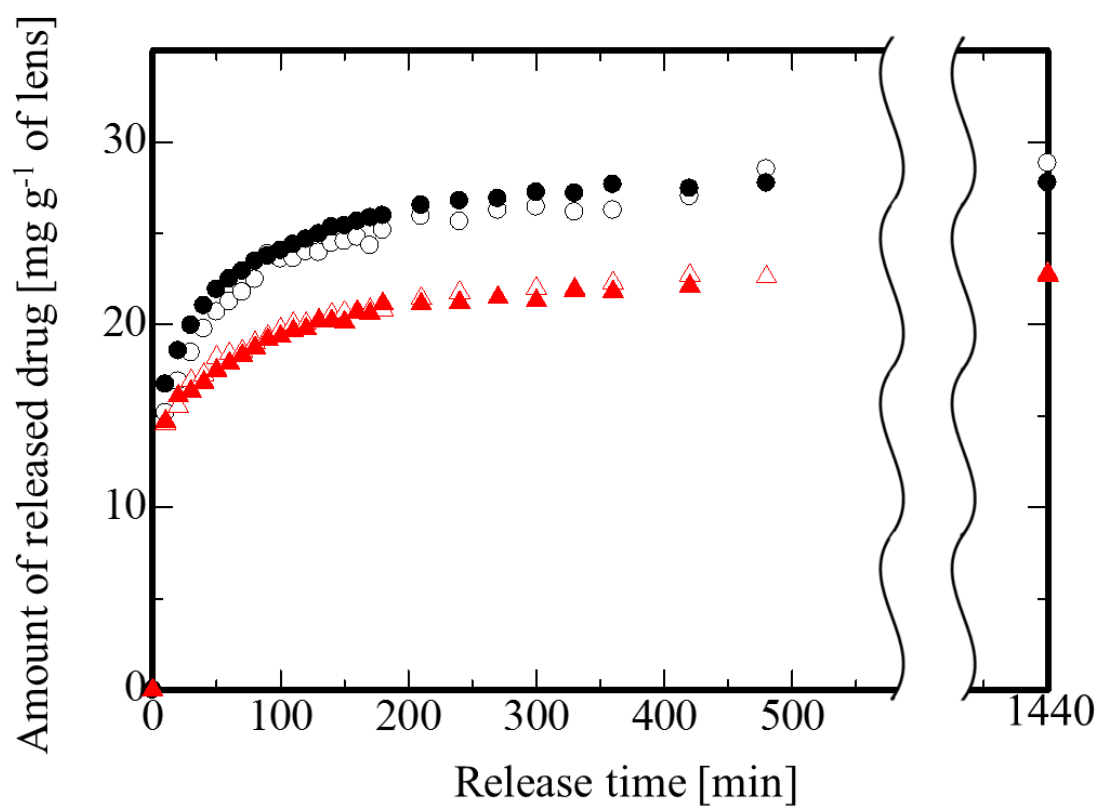


Fig. 3.8 Drug release profiles of SCLs prepared by SSI process with different depressurization rates; 0.06 MPa min⁻¹ (○), 0.10 MPa min⁻¹ (●), 0.12 MPa min⁻¹ (△), 0.18 MPa min⁻¹ (▲)

Table. 3.5 Drug release behaviors of SCLs prepared by SSI processes at 313 K and 11 MPa with different depressurization rates

Depressurization rate [MPa min ⁻¹]	Released drug [mg g ⁻¹ of lens]	Diffusion coefficient (×10 ⁶) [mm ² min ⁻¹]
0.06	28.8	4.59
0.10	27.8	7.56
0.12	22.8	5.36
0.18	22.7	4.53

3.7.2.4 高圧セル内の水溶液量の影響

はじめに、CO₂に対して飽和溶解量以上の salicylic acid を高圧セル内に設置した場合について、回分操作温度 313 K, 操作圧力 11 MPa, 減圧操作速度 0.10 MPa min⁻¹ の条件で、高圧セル内の水溶液量を 0 - 2.16 g L⁻¹ に調整した SSI により salicylic acid の含浸させた SCL からの salicylic acid の放出挙動を Fig. 3.9 に示す. SCL からの salicylic acid の放出量は水溶液量が 0, 0.34, 0.76, 1.22, 2.16 g L⁻¹ の場合にそれぞれ 15.9, 27.8, 37.2, 46.6, 46.8 mg g⁻¹ of lens であり、高圧セル内に存在する水溶液量が多い程、SCL に対する salicylic acid の含浸量が増加することが示された. また、SCL 内部における salicylic acid の拡散係数は、高圧セル内の水溶液量が 0 g L⁻¹ の場合には、放出時間が短時間であったため算出できず、0.34 - 2.16 g L⁻¹ の条件ではそれぞれ 7.56×10^{-6} , 7.54×10^{-6} , 9.83×10^{-6} , 8.66×10^{-6} mm² min⁻¹ であった. 各 SCL の salicylic acid の放出量と、SCL 内部における salicylic acid の拡散係数は Table. 3.6 にまとめた.

次に、CO₂ 中の salicylic acid の濃度を 0.18 g L⁻¹ に調製した場合について、回分操作温度 313 K, 操作圧力 11 MPa, 減圧操作速度 0.10 MPa min⁻¹ の条件で、高圧セル内の水溶液量を 0.34 - 2.16 g L⁻¹ に調整した SSI により salicylic acid を含浸させた SCL からの salicylic acid の放出挙動を Fig. 3.10 に示す. SCL からの salicylic acid の放出量は、SSI を行う際の高圧セル内部の水溶液量が 0.34, 0.76, 2.16 g L⁻¹ の場合にそれぞれ 20.9, 28.9, 34.5 mg g⁻¹ of lens であり、CO₂ に対する飽和溶解量以上の salicylic acid を高圧セル内に設置した場合と同様に、高圧セル内に存在する水溶液量が多い程、SCL に対する salicylic acid の含浸量が増加することが示された. また、SCL 内部における薬物の拡散係数はそれぞれ 7.73×10^{-6} , 5.85×10^{-6} , 7.74×10^{-6} mm² min⁻¹ であった. 各 SCL の salicylic acid の放出量と、SCL 内部における salicylic acid の拡散係数は Table. 3.7 にまとめた.

続いて、CO₂ に対して飽和溶解量以上の salicylic acid を高圧セル内に設置した場合について、SSI を行う際の高圧セル内の水溶液量と SCL に含浸した salicylic acid の量との関係について Fig. 3.11 に示す. SCL に含浸した salicylic acid の量は、高圧セル内の水溶液量が 0 - 0.76 g L⁻¹ の範囲では水溶液量の増加とともに上昇し、水溶液量が 1.22 - 2.16 g L⁻¹ の範囲では一定となった. ここで、それぞれの直線の交点から、SCL に含浸した salicylic acid の量が一定となる際の高圧セル内における水溶液量を予測すると、その値はおおよそ 1.1 g L⁻¹ となり、SSI を行った 313 K, 11 MPa における CO₂ に対する水の溶解量(1.1 g L⁻¹)[59]と一致した. このことから、SSI において CO₂ に水が溶解することで、SCL に対する salicylic acid の含浸量が増加したことが示された.

ここで、SSI を用いた SCL に対する salicylic acid の含浸プロセスにおける水的作用について考察した. 仮に、CO₂ に水が溶解することで CO₂ に対する salicylic

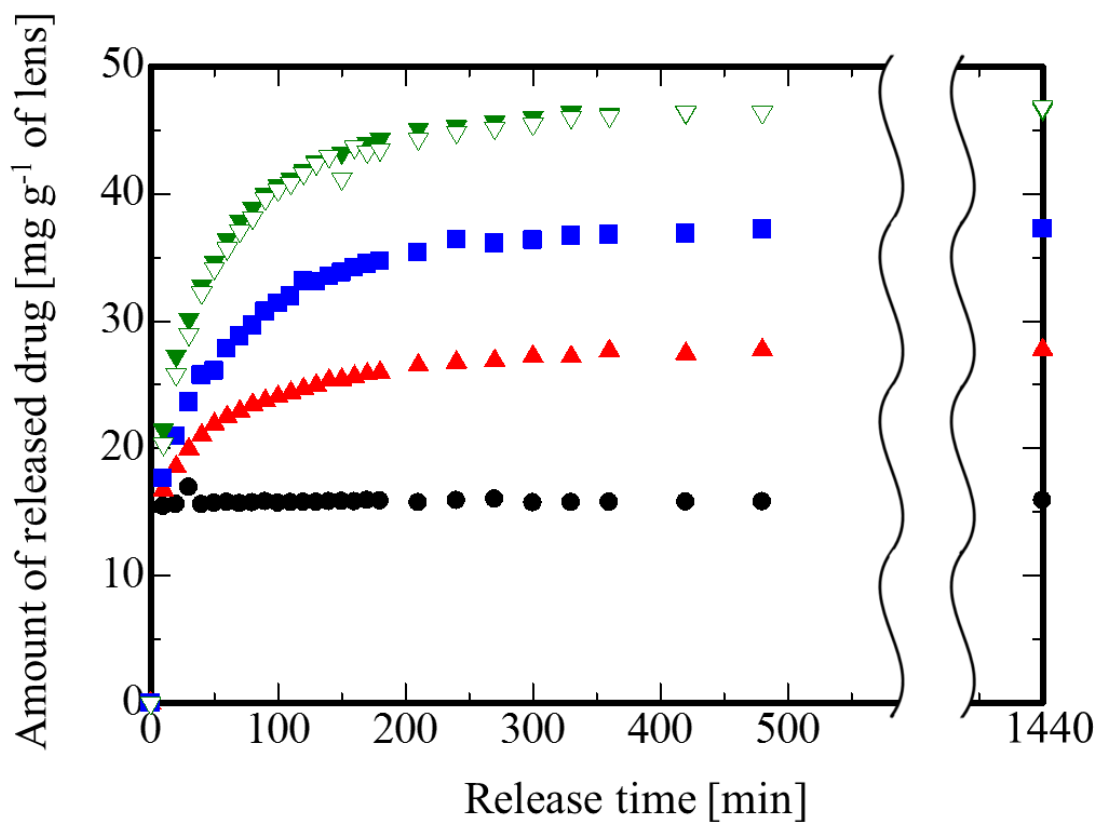


Fig. 3.9 Drug release profiles of SCLs prepared by SSI process in drug saturation condition with different amounts of solution exist in the high-pressure vessel; 0.00 g L⁻¹ (●), 0.34 g L⁻¹ (▲), 0.76 g L⁻¹ (■), 1.22 g L⁻¹ (▼) and 2.16 g L⁻¹ (▽)

Table. 3.6 Drug release behaviors of SCLs prepared by SSI processes at 313 K, 11 MPa and 0.10 MPa min⁻¹ in drug saturation condition with different water amounts in the high-pressure vessel

Water amount in the high-pressure vessel [g L ⁻¹]	Released drug [mg g ⁻¹ of lens]	Diffusion coefficient (×10 ⁶) [mm ² min ⁻¹]
0	15.9	-
0.34	27.8	7.56
0.76	37.2	7.54
1.22	46.6	9.83
2.16	46.8	8.66

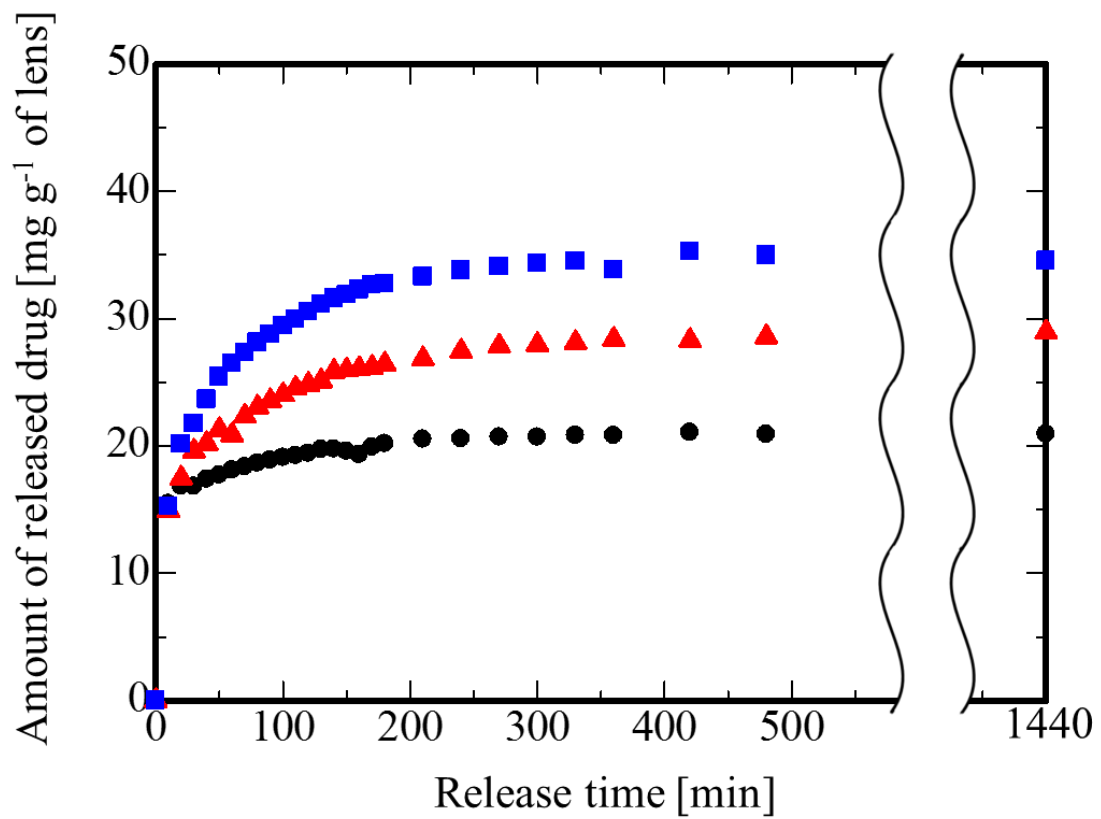


Fig. 3.10 Drug release profiles of SCLs prepared by SSI process in drug unsaturation condition with different amounts of solution exist in the high-pressure vessel; 0.34 g L⁻¹ (●), 0.76 g L⁻¹ (▲), 2.16 g L⁻¹ (■)

Table. 3.7 Drug release behaviors of SCLs prepared by SSI processes at 313 K, 11 MPa and 0.10 MPa min⁻¹ in drug unsaturation condition with different water amounts in the high-pressure vessel

Water amount in the high-pressure vessel [g L ⁻¹]	Released drug [mg g ⁻¹ of lens]	Diffusion coefficient (×10 ⁶) [mm ² min ⁻¹]
0.34	20.9	7.73
0.76	28.9	5.85
2.16	34.5	7.74

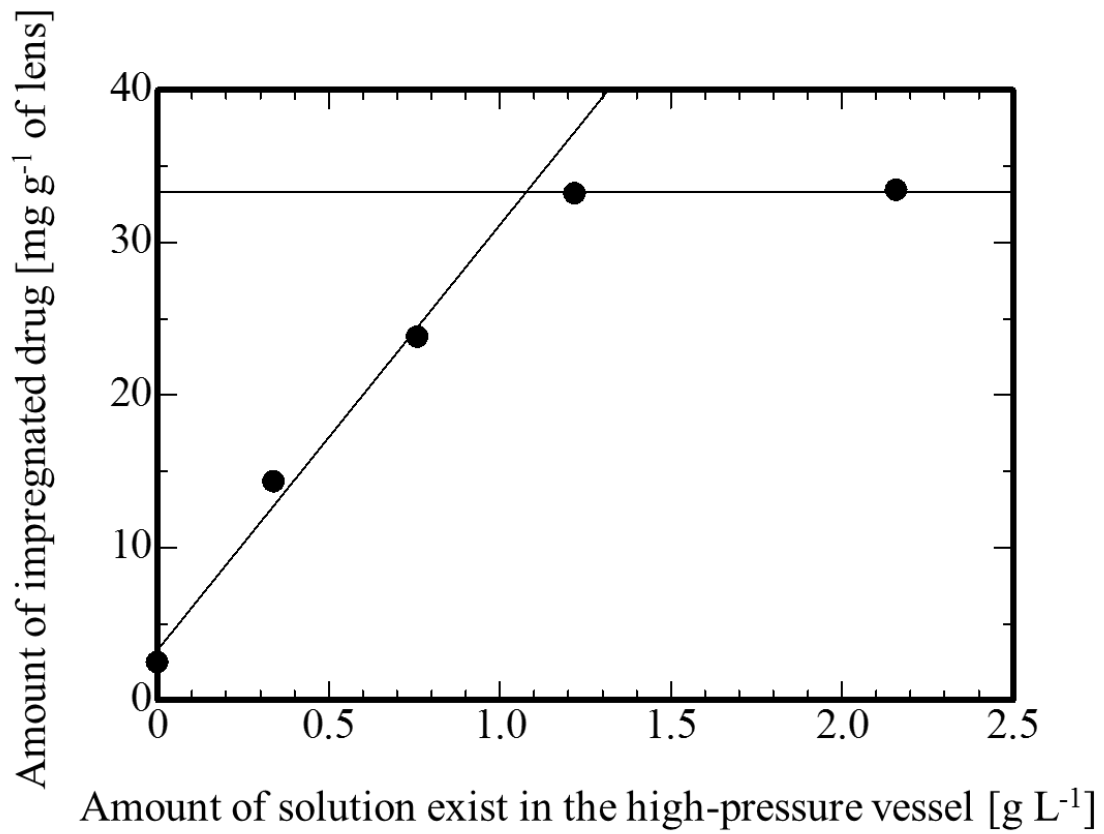


Fig. 3.11 Relationship between amount of impregnated drug and amount of solution exist in the high-pressure vessel

acid の溶解度が変化したとすれば, Fig. 3.7 でも示したように SCL に対する salicylic acid の含浸量は増加すると考えられる. しかしながら, salicylic acid と同様に酸解離性を示す pentachlorophenol においては, CO₂ に水が溶解していても CO₂ に対する pentachlorophenol の溶解度は変化しないことが報告されている[60-61]. また, CO₂ 中の salicylic acid の濃度を 0.18 g L⁻¹ に調整した場合の含浸操作においても高压セル内の水溶液量の増加によって SCL に対する salicylic acid の含浸量が増えていることから, 水を溶解した CO₂ に対する salicylic acid の溶解度の変化が SCL に対する salicylic acid の含浸量の増加に与える影響は小さいと考えられる. そこで次に, CO₂ に水が溶解することにより CO₂ と接触している SCL の含水状態が変化し, その結果, salicylic acid の含浸量が増えたのではないかと考えた. この場合, SSI における高压セル内の水溶液量の増加に伴う salicylic acid の含浸量の増加について, 次の2つのメカニズムが考えられる. 一方は SCL に含まれた水に salicylic acid が溶解することによる含浸量の増加. もう一方は SCL が含水することでポリマー構造が軟化し, CO₂ が SCL の内部に入り込みやすくなることで起きる含浸量の増加である. 前者のメカニズムは CO₂-水相間における salicylic acid の分配が影響するため, CO₂ に salicylic acid が飽和溶解している条件下では水相も salicylic acid で飽和される. このとき, 水相に対する salicylic acid の溶解度は温度によって変化するため[62], SSI の操作温度の上昇に伴い含浸量は増加するはずである. しかしながら 3.6.2.2 項でも述べたように, SCL に含浸する salicylic acid の量は SSI における CO₂ 中の salicylic acid の濃度と比例関係にあり, 温度の影響は小さいことが示されている. したがって, SSI プロセスにおける高压セル内に存在する水溶液量の増加に伴う salicylic acid の含浸量増加は, CO₂ に溶解した水によって SCL が含水されることでポリマー構造が軟化し, CO₂ および salicylic acid が SCL のポリマー構造の内部に入り込みやすくなることによって引き起こされたのではないかと考えられる.

3.7.3 Salicylic acid の放出量と放出速度の関係

水溶液含浸ならびに SSI プロセスによって SCL に含浸した salicylic acid の量と, 放出過程における SCL 内部での salicylic acid の拡散係数の関係を Fig. 3.12 に示す. SCL 内部における salicylic acid の拡散係数は, 含浸手法に依らず SCL に含浸した salicylic acid の量に対して増加傾向にあることが示された. SCL に含浸した salicylic acid は, SCL の構成ポリマーや SCL に担持された界面活性剤に吸着し, 放出過程においては SCL に含まれる水中に脱離して外部へと拡散していくと考えられる. SCL の salicylic acid の含有量が多い場合には, ポリマーや界面活性剤の吸着点に対する salicylic acid の量が増えるため, salicylic acid の水中への脱離が促進され, 放出過程における salicylic acid の拡散係数が増加したと考

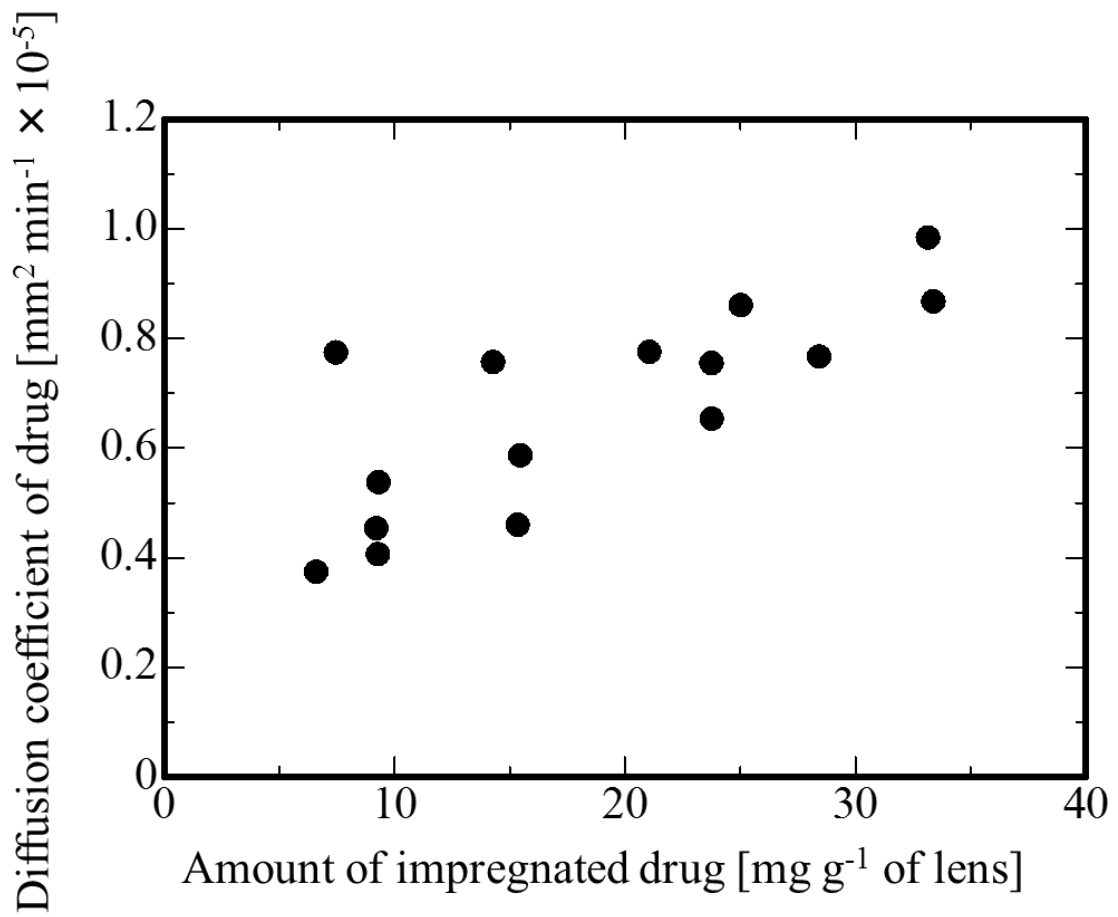


Fig. 3.12 Relationship between diffusion coefficient of drug in SCL and amount of impregnated drug

えられる。この結果から、本実験で行った水溶液含浸および SSI を用いた salicylic acid の含浸プロセスにおいては、SCL の salicylic acid の含有量が増加することで、salicylic acid の放出速度も増大することが示された。

3.8 本章のまとめ

SSI を用いた SCL に対する salicylic acid の含浸操作において、SSI の操作温度および圧力を制御することで、CO₂ に対する salicylic acid の溶解度を変化させ、SCL に含有する salicylic acid の量を制御できることが示された。また、CO₂ の減圧操作を低速に設定することで、SCL に対する salicylic acid の含有量が増大することも示された。さらに、SSI において高压セル内に存在する水溶液量を増加させることにより、含浸プロセス中の SCL が含水・軟化することで CO₂ が入り込みやすくなり、SCL の salicylic acid の含有量が増加することが示された。

一方で、本実験で用いた SCL の salicylic acid の放出速度には SCL 用保存液に含まれている界面活性剤が影響していることが示唆され、さらに、salicylic acid の含有量の増加に伴って放出速度が増加する傾向が示された。以上から、SSI を用いた salicylic acid の含浸操作では、操作条件によって含浸量を制御することは可能であるが、放出速度の制御には界面活性剤の添加等、SSI の操作条件以外の因子を含めた検討が必要であることが示された。

第4章 超臨界溶媒含浸法によるシリコンハイドロゲルに 対する vitamin E の含浸

4.1 本章の目的

本章では、シリコンハイドロゲルからの薬物放出速度の抑制を目的とし、薬物の拡散抑制剤として vitamin E を用いた超臨界溶媒含浸(SSI)プロセスを構築した。既往の研究[29-33]では、ethanol 溶液を用いたシリコンハイドロゲルへの vitamin E の導入技術が報告されており、3週間以上にわたる薬物の放出が達成されている。しかしながら、既往の研究における薬物の含浸プロセスでは放出期間と同等以上の含浸時間を要することや、vitamin E 含浸後のハイドロゲル中の ethanol の残留が懸念されることなど、実用化に向けた課題は多い。

そこで本研究では、油性成分である vitamin E が CO₂ に溶けやすく[49-52]、イオン性の強い水溶性薬物が CO₂ に溶解しにくい[54-55]性質に着目し、薬物導入後の SCL に対して SSI を用いて vitamin E を含浸させることにより、従来法に比べてより短時間の含浸プロセスの構築が可能であると考えた。本研究においては、シリコン成分を主としたハイドロゲルを合成し、SSI を利用した vitamin E の含浸を行うことにより、SSI のプロセス条件がシリコンハイドロゲルの薬物放出挙動に与える影響について把握することを目的とした。

4.2 試料

本研究で用いたシリコンハイドロゲルの合成には、以下の試薬を用いた。N,N-dimethylacrylamide(DMAA, 純度 98.0 % 以上), Ethylene glycol(EGDMA, 純度 97.0 % 以上), 2,4,6-trimethylbenzoyl diphenylphosphine oxide(Darocur TPO)は和光純薬工業株式会社製のものを用いた。3-Methacryloxypropyltris(trimethylsiloxy)silane(TRIS, 純度 98 % 以上)は Alfa Aesar 社製のものを用いた。Acryloxy Terminated Ethyleneoxide Dimethylsiloxane-Ethyleneoxide ABA Block Copolymer(DBE-U12, 80-120 cSt)は Gelest 社製のものを用いた。

ハイドロハイドロゲルに対する vitamin E の含浸操作では以下の試薬を用いた。D- α -tocopherol(vitamin E, 純度 97.0 % 以上)は東京化成工業製のものを用いた。ethanol(純度 99.5 % 以上)は和光純薬工業株式会社製のものを使用した。

また、水溶性眼科薬物として、和光純薬工業株式会社製の Timolol maleate salt(純度 97 % 以上)を使用し、薬物放出実験に用いる溶液には、同社製のリン酸緩衝液(pH 7.4 at 310 K)を使用した。

Fig. 4.1 には DMAA, TRIS, DBE-U12, EGDMA, Darocur TPO, Fig. 4.2 には timolol maleate salt および vitamin E の構造式を示す。

4.3 シリコンハイドロゲルの合成

本研究で用いたシリコンハイドロゲルの合成手法を以下に示す。なお、用いた試薬や作製手法は既往の研究[17]を参考にした。

シリコンハイドロゲルの合成試薬には、疎水性モノマーとしてシリコン成分を含む TRIS, 親水性モノマーとして DMAA, マクロマーとしてシリコン成分を含む DBE-U12, 架橋剤として EGDMA, そして架橋開始剤として Darocur TPO を用いた。はじめに、アルミ箔で覆った試験管で TRIS, DMAA, DBE-U12, EGDMA を重量比 2.00 : 2.35 : 0.741 : 0.188 で入れた混合溶液を作製し、窒素ガスによるバブリングにより 15 分間の脱酸素操作を行った。その後、Darocur TPO を重量比で 0.0217 加え、攪拌機(VORTEX-GENIE 2, M&S Instruments Inc.)を用いて 5 分間の攪拌操作を行った。続いて、2 枚のスライドガラスの間に厚さ 0.13 mm のカバーガラスを挟んだ型の中に混合溶液を入れ、紫外光照射装置(HLR100T-2, ミズカプランニング)を用いて、波長 365 nm の紫外光を 50 分間照射することにより、混合溶液の架橋反応を進行させた。紫外光照射操作後は、合成したハイドロゲルを沸騰した超純水中に入れ、ハイドロゲルとスライドガラスを分離した。含水状態のハイドロゲルをコルク栓カッターによって直径 1.4 cm に成型し、含浸操作に用いるまでの間は、室温の超純水中で保存した。なお、成型したハイドロゲルの乾燥時の重さは 0.015 - 0.018 g gel⁻¹であった。

4.4 Ethanol 溶液による vitamin E の含浸プロセス

既往の研究[29-33]では、vitamin E と水溶性薬物を含浸させた SCL を作製するにあたり、はじめに ethanol 溶液を用いて vitamin E を SCL へ担持させた後、水溶液含浸により薬物を含浸させている。そこで、本研究においても同様の手法を用いることにより、シリコンハイドロゲルに対する vitamin E および timolol maleate salt の含浸操作を行った。

はじめに、任意の濃度で vitamin E を溶解させた ethanol 溶液を調製し、2 mL

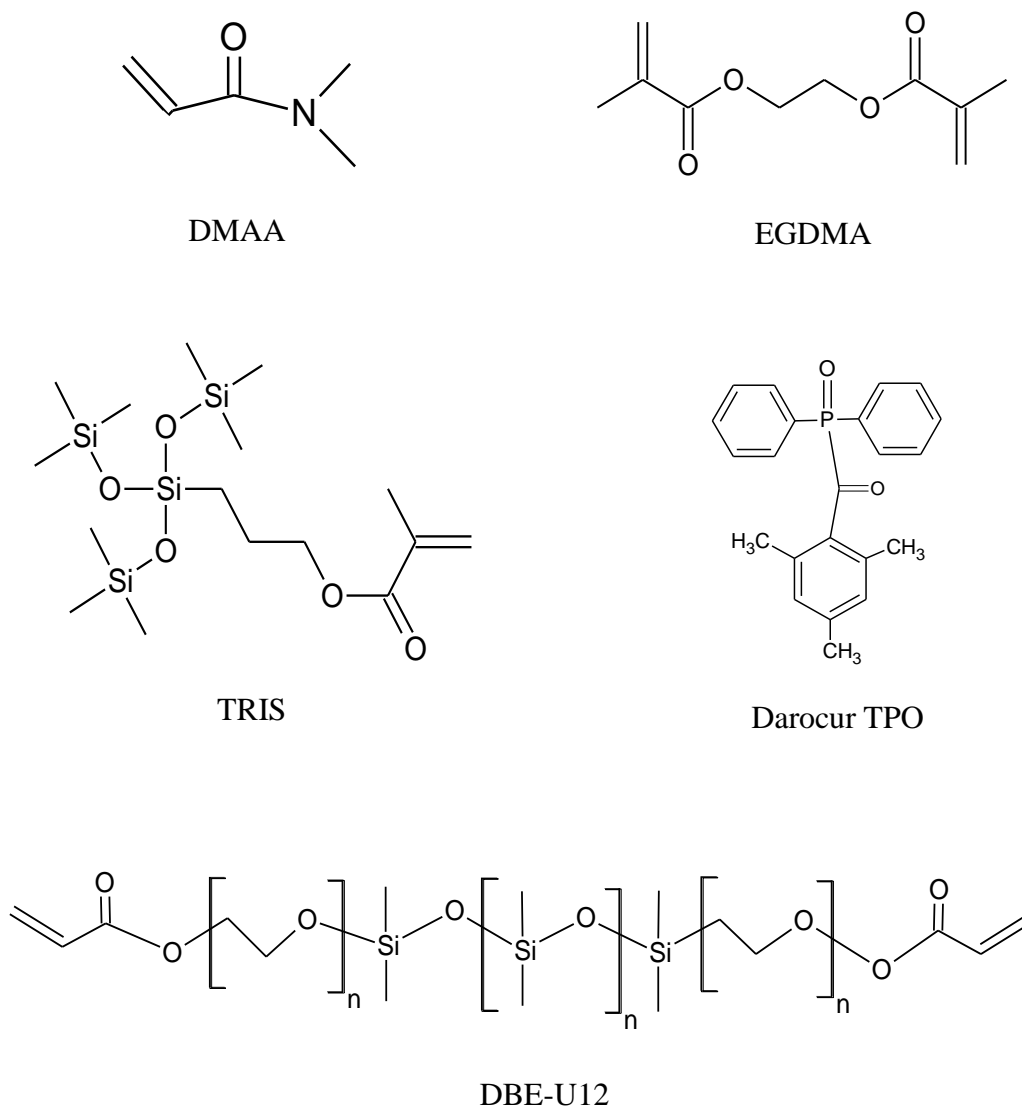
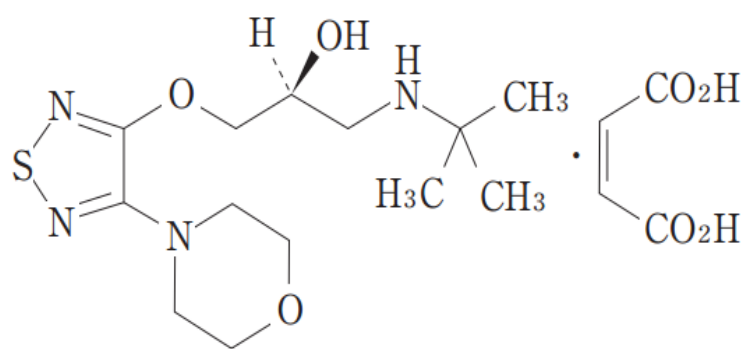
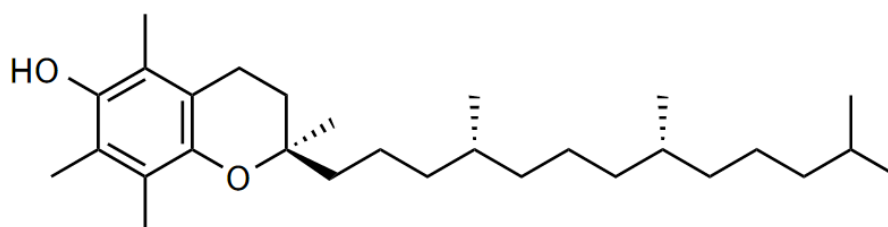


Fig. 4.1 Molecular structures of chemicals used for silicone-type hydrogel synthesis in this work



Timolol maleate salt



α -tocopherol (Vitamin E)

Fig. 4.2 Molecular structures of Timolol maleate salt and Vitamin E

の ethanol 溶液中に、313 K で 1 h の乾燥操作を行ったハイドロゲルを入れ、室温で 24 h 静置した。vitamin E 含浸操作後のハイドロゲルは 313 K で 1 h の乾燥操作を行い、ethanol を完全に取り除いた後、vitamin E の含有量を測定した。続いて、timolol maleate salt をリン酸緩衝液に 5.0 mg L^{-1} で溶解させた溶液を調製し、2 mL の溶液に vitamin E を含んだハイドロゲルを室温で 7 日間静置することにより、timolol maleate salt の含浸を行った。

4.5 超臨界溶媒含浸法による vitamin E の含浸プロセス

4.5.1 装置概要

シリコンハイドロゲルに対する vitamin E の含浸操作に用いた SSI の装置の概略図を Fig. 4.3 に示す。主な機構や操作方法は 3 章で行った SSI プロセスと同様である。

液化炭酸ガスポンプ(1)から供給された二酸化炭素は、冷却器(4)により液化した後、供給ポンプ(5)により加圧され、高压セル(6)へと供給される。高压セルには timolol maleate salt を含んだハイドロゲルと Vitamin E が入れられており、CO₂ に溶解した Vitamin E がハイドロゲルへと含浸する。所定の温度、圧力において回分操作を行い、CO₂ の置換操作を行った後に減圧操作を行うことにより、timolol maleate salt と Vitamin E を含んだハイドロゲルが得られる。

4.5.2 装置部品

1. CO₂ cylinder

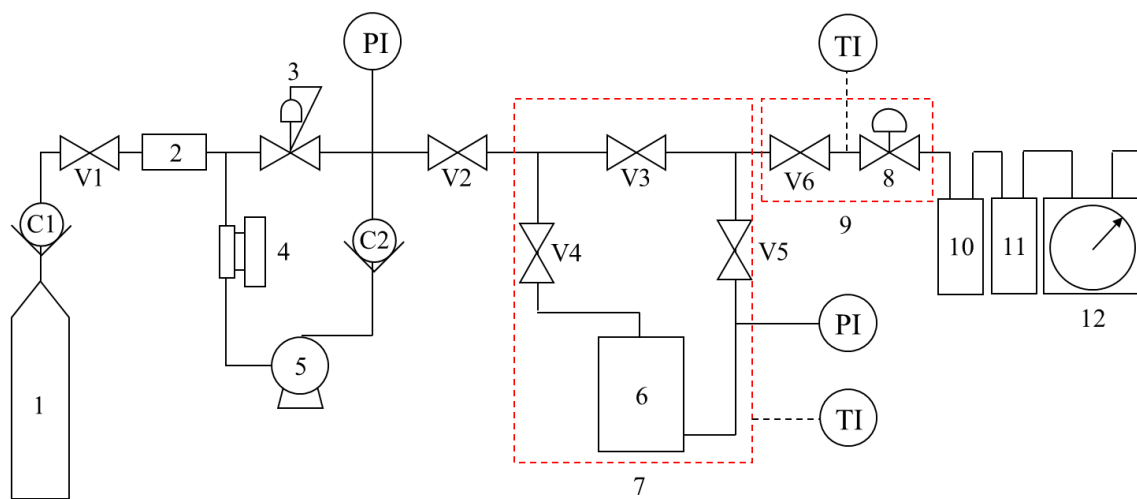
藤井物産株式会社製の液化炭酸ガス 7 kg を使用した。純度は 99.5 % 以上である。

2. Dryer

容器には GL science 社製の A 型分取カラムを使用した。材質は SUS316、最高使用圧力は 29.4 MPa である。充填する乾燥剤には AS ONE 社が取り扱うシリカゲル A 型球状を使用した。

3. Back pressure

TESCOM 社製のピストンセンサー式背圧弁を使用した。最高使用圧力は 41.3 MPa である。



- | | | | |
|----|--------------------------|--------|------------------|
| 1. | CO ₂ cylinder | 8. | Control valve |
| 2. | Drier | 9. | Ribbon heater |
| 3. | Back pressure | 10. | Ethanol trap |
| 4. | Cooler | 11. | Water saturation |
| 5. | Pump | 12. | Gas flow meter |
| 6. | High-pressure vessel | V1-V6. | Stop valve |
| 7. | Heater | C1-C2 | Check valve |

Fig. 4.3 Schematic drawings of apparatus for SSI process

4. Cooler

冷却器には東京理化学機器株式会社製の CCA-1111 型を使用した。冷却液には和光純薬工業株式会社製の ethylene glycole(和光一級, 純度 99.0 %以上)を用いた。

5. Pump

GL Science 社製の APL-5L を使用した。流量設定範囲は 0.5 - 5.2 mL min⁻¹, 最大吐出圧力は 58.8 MPa である。

6. High-pressure vessel

耐圧硝子工業株式会社製の高压セルを使用した。材質は SUS316, 最大使用圧力は 25 MPa, 最大使用温度は 373 K, 内容積は 0.08 L である。

7. Heater

AS ONE 社が取り扱う自然対流方式の空気恒温槽 EO-300B を使用した。最高使用温度は 573 K である。

8. Control valve

HOKE 社製の 1315G2Y を使用した。最高使用圧力は 34.5 MPa, 最大使用温度は 505 K である。

9. Ribbon heater

AS ONE 社が取り扱うリボンヒーターを使用した。材質はガラスクロス, 最高使用温度は 673 K である。

10. Ethanol trap

容器には IWAKI 社製の 300 mL フラスコを使用した。トラップ溶液には和光純薬工業株式会社製の ethanol(試薬特級, 純度 99.5 %以上)を使用した。

11. Water saturation

容器には AS ONE 社が取り扱う 35 mL 試験管を使用し, 溶液には超純水を用いた。

12. Gas flow meter

シナガワ株式会社製の WS-1A 型湿式ガスメータを使用した。

C1-C2. Check valve

HOKE 社製の 613G4Y を使用した。最高使用圧力は 41.3 MPa である。

V1-V6. Stop valve

BuTech 社製の SLPV21R を使用した。最高使用圧力は 103 MPa である。

4.5.3 操作手順

本実験で用いる高圧セルの内部は Fig. 4.4 に示すようにステンレスの台によって上下 2 段に分けられており、下段にはスターラーチップとアルミ箔皿、上段にはシャーレ皿が置かれている。vitamin E の含浸操作において、vitamin E はアルミ箔皿の上に、シリコンハイドロゲルはシャーレ皿の中に入れることにより、CO₂ に溶解する前の vitamin E とハイドロゲルが接触しないようにした。また、シャーレ皿は上部をステンレス製の金網で覆うことにより、加圧、減圧操作中にハイドロゲルがシャーレ皿の外に出ないようにした。また、高圧セル内に水を添加する水和条件においては、超純水は高圧セルの下段に設置した。

実験開始前の高圧セル(6)は操作温度に調整された空気恒温槽(7)で予熱されており、vitamin E やハイドロゲルを入れ密閉した後は恒温槽内で 30 分間静置することにより、高圧セル内の温度が空気恒温槽の設定温度と等しくなるようにした。

続いて、冷却器(4)、リボンヒーター(9)の電源を入れ、それぞれの設定温度で安定するまで待機した。各部の温度が安定した後、全てのバルブが閉まっていることを確認し、CO₂ シリンダー(1)及び V1 を開け、供給ポンプを稼働させ CO₂ の加圧を開始した。ポンプ直後の圧力計が所定の圧力を示すよう背圧弁(3)で調整し、圧力が安定した後に V2, V4 の順にバルブを開け、高圧セル内への CO₂ の供給を開始した。高圧セル内の圧力が所定の値に達したところで V4, V2 の順にバルブを閉め、続いて供給ポンプの電源を切り、V1 及び CO₂ シリンダーを閉じた。所定の温度、圧力で回分操作を行った後、供給ポンプの電源を入れ、V2, V4, V5, V6, コントロールバルブ(8)の順にバルブを開け、CO₂ の置換操作を開始した。その際、減圧部のリボンヒーターは 333 K に調整した。所定の流速および流量で置換操作を行った後、V6, V4, V2 の順にバルブを閉め、V6 とコントロールバルブの間の流路が減圧されたことを確認した後にコントロールバルブを閉めた。続いて、V6, コントロールバルブの順にバルブを開き、高圧セルの減圧操作を行った。

高圧セル内部の圧力を大気圧まで下げた後、V5, V6, コントロールバルブ(8)を閉め高圧セルを開き、ハイドロゲルを取り出した。高圧セルやステンレス台、シャーレ皿等は ethanol とアセトンで十分に洗浄を行い、次の実験に備えた。V1, V2, V3, V6 およびコントロールバルブを開けて系内全体の減圧を行った後、リボンヒーターの電源を切り、全てのバルブを閉じ含浸操作を終了した。

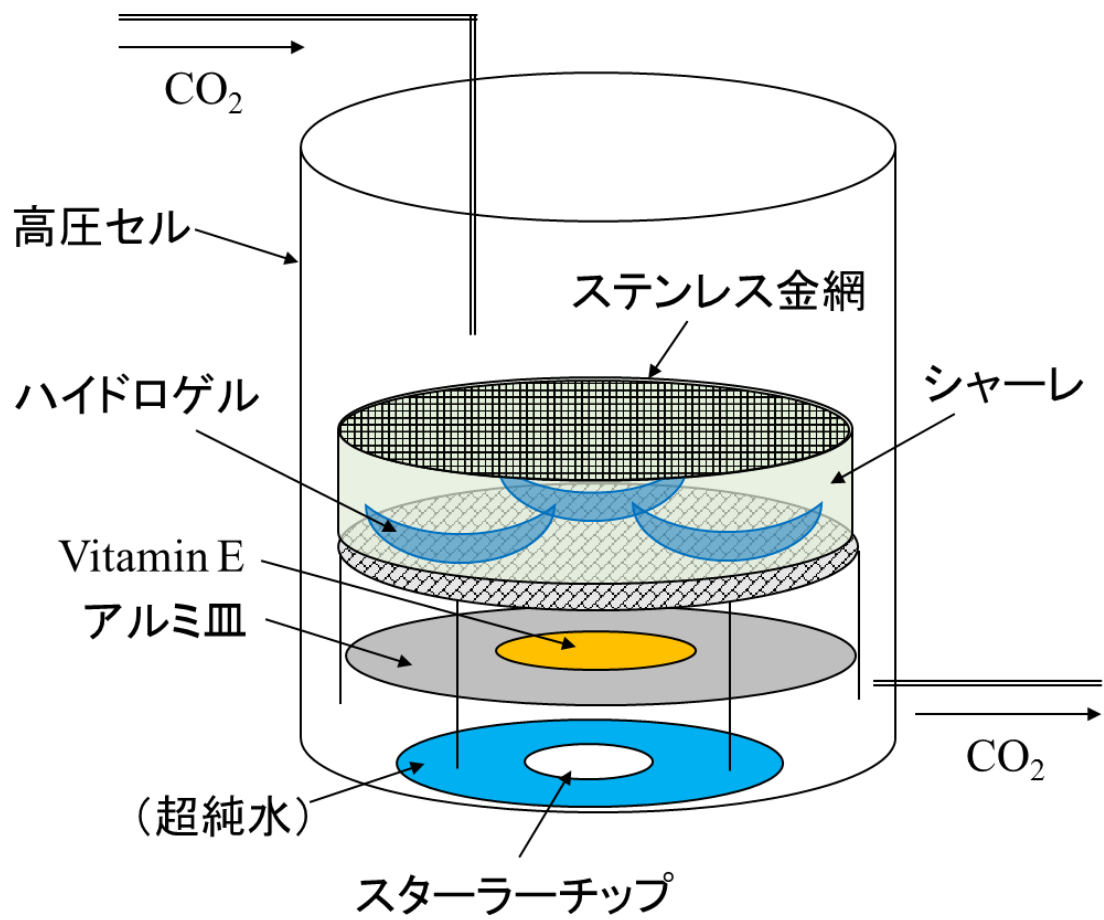


Fig. 4.4 Schematic drawings of inside of the high pressure-vessel

4.5.4 乾燥条件での含浸プロセス

はじめに、シリコンハイドロゲル内の vitamin E 濃度が平衡に達するまでの回分操作時間と、減圧操作において vitamin E の析出量を抑制するための CO₂ の置換操作が、vitamin E の含浸量に与える影響を検討するために、313 K で 1 h の乾燥操作を行ったハイドロゲルについて、CO₂ 中の vitamin E 濃度が 0.613 - 0.725 g L⁻¹ の含浸条件において、回分操作を 0.5 - 13 h、CO₂ の置換操作を 0.12 L min⁻¹ で 0 - 46 L STP で行い、プロセスの前後におの重量変化からハイドロゲルに対する Vitamin E の含浸量を算出し、その後の実験における回分操作時間と CO₂ の置換量を決定した。

次に、CO₂ に対する vitamin E と timolol maleate salt の溶解度差を利用したプロセスとして、timolol maleate salt を導入した後のハイドロゲルに対し、SSI による vitamin E の含浸操作を行った。超純水中から取り出したハイドロゲルは、含水状態での重量を測定した後、313 K で 1 h の乾燥操作を行い、乾燥状態における重量を測定した。続いて、timolol maleate salt をリン酸緩衝液に 5.0 mg L⁻¹ で溶解させた溶液を調製し、2 mL の溶液にハイドロゲルを室温で 12 h 静置することにより、timolol maleate salt の含浸を行った。timolol maleate salt 導入後のハイドロゲルは 313 K で 1 h の乾燥操作を行った後に、SSI により vitamin E を含浸させた。その際、SSI の操作温度は 313 K、圧力は 12 MPa とし、回分操作は 3 h とした。また、CO₂ の置換操作は 0.12 L min⁻¹ において 23 L 行った。SSI プロセス後のハイドロゲルは 313 K で 1 時間の乾燥操作を行い、vitamin E の含有量を測定した。

続いて、vitamin E の含浸溶媒種の影響について、従来法である ethanol 溶液を用いた含浸手法との比較を目的として、SSI を用いて vitamin E を導入した後のハイドロゲルに対し、水溶液含浸法による timolol maleate salt の含浸操作を行った。超純水中から取り出したハイドロゲルは、含水状態での重量を測定した後、313 K で 1 h の乾燥操作を行い、乾燥状態における重量を測定した。続いて、ハイドロゲルに対し SSI による vitamin E の含浸操作を行った。その際、SSI の操作温度は 313 K、圧力は 12 MPa、回分操作時間は 3 h とし、置換操作は 0.12 L min⁻¹ で 23 L 行った。SSI プロセス後のハイドロゲルは 313 K で 1 h の乾燥操作を行った後、vitamin E の含有量を測定した。次に、timolol maleate salt をリン酸緩衝液に 5.0 mg L⁻¹ で溶解させた溶液を調製し、2 mL の溶液に vitamin E を含んだハイドロゲルを室温で 7 日間静置することにより、timolol maleate salt の含浸を行った。

4.5.5 水和条件での含浸プロセス

Timolol maleate salt を 5.0 mg mL⁻¹ で溶解させたリン酸緩衝液 2 mL に 12 h 静置

することにより timolol maleate salt を含浸させたハイドロゲルについて、水和条件の SSI による Vitamin E 含浸操作を行った。その際、SSI の操作温度は 313 K、圧力は 12 MPa、回分操作時間は 3 h とし、CO₂ の置換操作は 0.12 L min⁻¹ で 23 L 行った。また、SSI において高圧セル内に超純水を 0.3 mL 添加することにより、プロセス中の CO₂ に対して常に水が飽和溶解し、ハイドロゲルが含水状態となるようにした。SSI プロセス後のハイドロゲルは 313 K で 1 h の乾燥操作を行い、vitamin E の含有量を測定した。

4.6 シリコンハイドロゲルの分析

4.6.1 含水率測定

Vitamin E を含有していないハイドロゲルと、SSI プロセスにより vitamin E を 0.094 g g⁻¹ of gel および 0.167 g g⁻¹ of gel 含有したハイドロゲルにおいて、各ハイドロゲルについて乾燥状態での重量を測定した後、室温の超純水中に 24 h 浸すことで十分に含水させ、含水状態における重量を測定した。続いて、乾燥状態および含水状態におけるハイドロゲルの質量、およびハイドロゲルに担持された vitamin E の質量の関係から、以下の式を用いてハイドロゲルの含水率を算出した。

$$\text{Water content} = \frac{\text{Wet gel [g]} - \text{Dry gel [g]}}{\text{Wet gel [g]} - \text{Vitamin E [g]}} \times 100 [\%] \quad (4.1)$$

4.6.2 示差走査熱量測定

Vitamin E の含浸手法の違いがハイドロゲルのポリマー状態に及ぼす影響を見るために、従来法および乾燥条件、水和条件の SSI それぞれの含浸手法を用いて vitamin E を導入したハイドロゲルについて、株式会社島津製作所の DSC-60A を用いた示差走査熱量測定を行った。また比較試料として、vitamin E を含有していないハイドロゲルについても同様の測定を行った。その際、熱量測定の標準試料には Al₂O₃ を使用し、測定温度の上昇速度は 10 K min⁻¹ とした。

4.6.3 熱重量分析

Vitmain E の含浸手法の違いがハイドロゲルに担持された vitamin E の状態に及ぼす影響を見るために、従来法および乾燥条件、水和条件の SSI それぞれの含浸手法を用いて vitamin E を導入したハイドロゲルについて、株式会社島津製作

所の TGA-50 を用いた熱重量分析を行った。また比較試料として、vitamin E のみについても同様の分析を行った。熱重量分析は 10 mL min^{-1} の N_2 ガス雰囲気下で行い、測定温度の上昇速度は 5 K min^{-1} とした。

4.6.4 赤外分光測定

ハイドロゲルと vitamin E, もしくはハイドロゲルと timolol maleate salt の間の分子間相互作用を見るために、ハイドロゲルの合成に用いた DMAA, TRIS, DBU-12 と vitamin E もしくは timolol maleate salt の混合溶液を作製し、日本分光株式会社製の全反射型赤外分光測定器である FT/IR-4100 を用いて赤外分光測定を行った。

ハイドロゲルと vitamin E の分子間相互作用測定では、DMAA, TRIS, DBU-12 に対して vitamin E を 10 wt. % 混合した溶液をそれぞれ調整し、これらの昆陽溶液とそれぞれの純物質について、赤外分光測定を行った。

ハイドロゲルと timolol maleate salt の分子間相互作用測定では、DMAA に対して timolol maleate salt を 10 mol % で混合した溶液と、TRIS に対して timolol maleate salt を 1 mol % で混合した溶液をそれぞれ調整し、これらの混合溶液とそれぞれの純物質について、赤外分光測定を行った。

4.7 Timolol maleate salt の放出試験

timolol maleate salt を含有したハイドロゲルについて、5 mL のリン酸緩衝液を入れた試験瓶中で timolol maleate salt の放出操作を行った。その際、緩衝液はスターラーにより緩やかに攪拌し、溶液温度は空気恒温槽により 310 K に調節した。放出操作中は一定時間ごとに溶液サンプルを 2 mL 採取し、紫外分光測定を行うことにより、ハイドロゲルの timolol maleate salt 放出量を算出した。その際、紫外光検出器には JASCO の V-630 model を使用し、測定波長には 294 nm を使用した。また、溶液中の timolol maleate salt の濃度は、Appendix I に示す検量線を持ちて決定した。濃度測定後の溶液サンプルは再び試験瓶中に戻し、一定量の溶液中で放出実験を行うようにした。

ハイドロゲル内における timolol maleate salt の拡散速度は、Fick の非定常拡散式を基に 3.5.3 項で導出した以下の式を用いて評価した。

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{(2n-1)^2} \exp\left\{-\frac{(2n-1)^2 \pi^2 D t}{4h^2}\right\} \quad (4.2)$$

その際、ハイドロゲルの厚さは作製で用いた型の間隙から $2h = 130 \mu\text{m}$ とし、計算の加算回数は $n = 100$ とした。

4.8 結果および考察

4.8.1 超臨界溶媒含浸プロセスにおける回分操作時間と二酸化炭素の置換操作の影響

はじめに、乾燥条件の SSI による vitamin E 含浸プロセスにおいて、回分操作時間を $0.5 - 13 \text{ h}$ とした際の、ハイドロゲルに対する vitamin E の含浸量の関係を Fig. 4.5 および Table. 4.1 に示す。またその際、減圧操作前の CO_2 の置換操作は 0.12 L min^{-1} で 23 L STP 行った。実験結果から、ハイドロゲルに対する Vitamin E の含浸量は、回分操作時間が 1 h 以下の場合には一定値を示さず、 2 h 以上の場合には CO_2 中の vitamin E 濃度に対してほぼ一定の値をとることが示された。以上から、以降の実験における SSI の回分操作時間は 3 h とすることにした。

次に、減圧操作前の CO_2 の置換操作を 0.12 L min^{-1} の速度で $0 - 46 \text{ L STP}$ 行った際の、ハイドロゲルに対する vitamin E 含浸量の関係を Fig. 4.6 および Table. 4.2 に示す。その際、回分操作時間は 3 h で一定とした。 CO_2 の置換を行わなかった場合には、vitamin E の含浸量は増加するものの、サンプル誤差が大きくなる結果となった。これは、減圧操作時に CO_2 中に溶解していた vitamin E が析出し、ハイドロゲルの表面に堆積したためであると考えられる。一方で、 CO_2 の置換量を 46 L STP とした場合には、vitamin E 含浸量のサンプル誤差は小さくなったものの、vitamin E の含浸量自体が低下することが示された。これは、回分操作においてハイドロゲルに含浸した vitamin E が、置換操作において供給された CO_2 に溶解したためであると考えられる。以上の結果から、SSI プロセスにおいてハイドロゲルに対する Vitamin E の含浸量とサンプル誤差は、 CO_2 の置換操作に対してトレードオフの関係にあり、本研究の以降の実験では、 CO_2 の置換操作は 0.12 L min^{-1} の速度で 23 L STP 行うことにした。

4.8.2 含浸溶液中の vitamin E 濃度とハイドロゲルに対する vitamin E 含浸量の関係

Vitamin E を溶解した ethanol 溶液を用いた vitamin E 含浸プロセスにおける、含浸溶媒中の vitamin E 濃度とハイドロゲルに対する Vitamin E 含浸量の関係を Fig. 4.7 および Table. 4.3 に示す。従来法で含浸操作を行ったハイドロゲルに対する Vitamin E の含浸量は、ethanol 溶液中の vitamin E 濃度と比例関係にあり、既

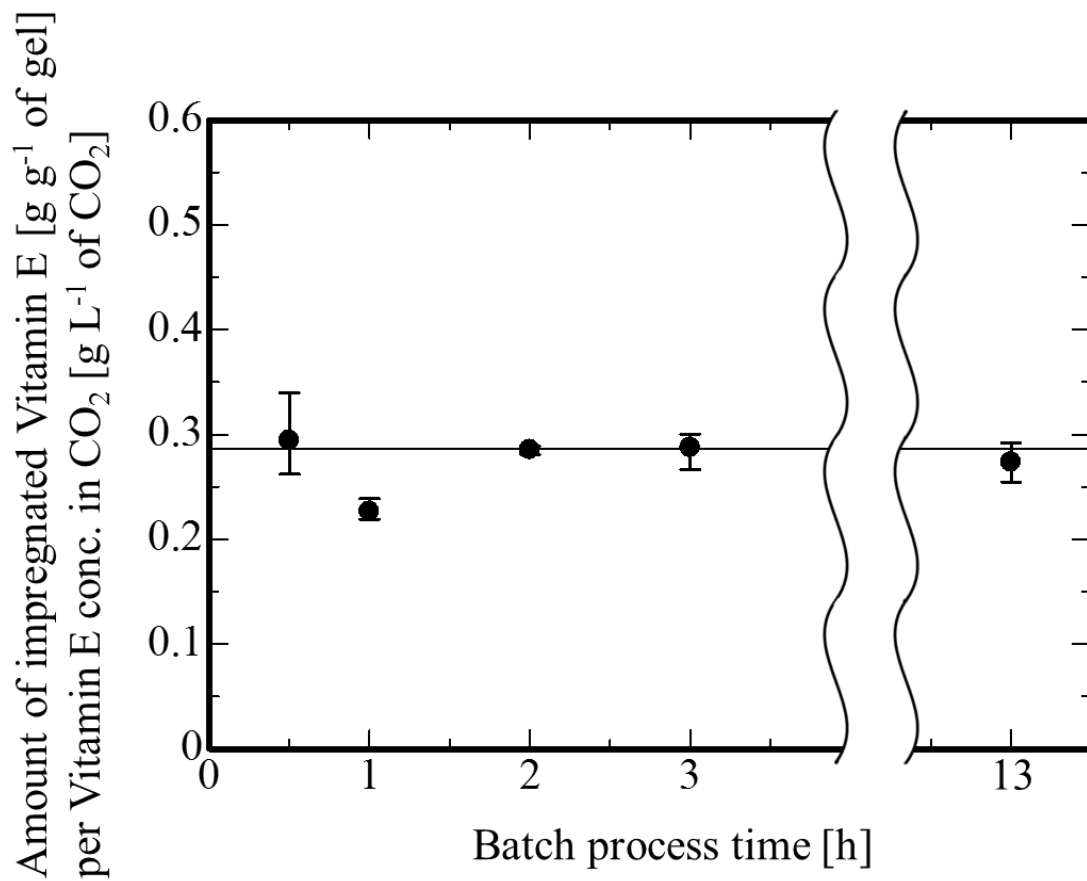


Fig. 4.5 Relationship between amount of impregnated vitamin E and batch process time in SSI process

Table. 4.1 Relationship between amount of impregnated vitamin E and batch process time in SSI process

Batch process time [h]	Vitamin E conc. in CO ₂ [g L ⁻¹] ①	Amount of impregnated vitamin E [g g ⁻¹ of gel] ②	① / ②
0.5	0.628	0.185 ± 0.029	0.294 ± 0.045
1	0.613	0.139 ± 0.007	0.227 ± 0.012
2	0.629	0.180 ± 0.003	0.286 ± 0.004
3	0.616	0.177 ± 0.013	0.288 ± 0.021
13	0.725	0.198 ± 0.014	0.274 ± 0.019

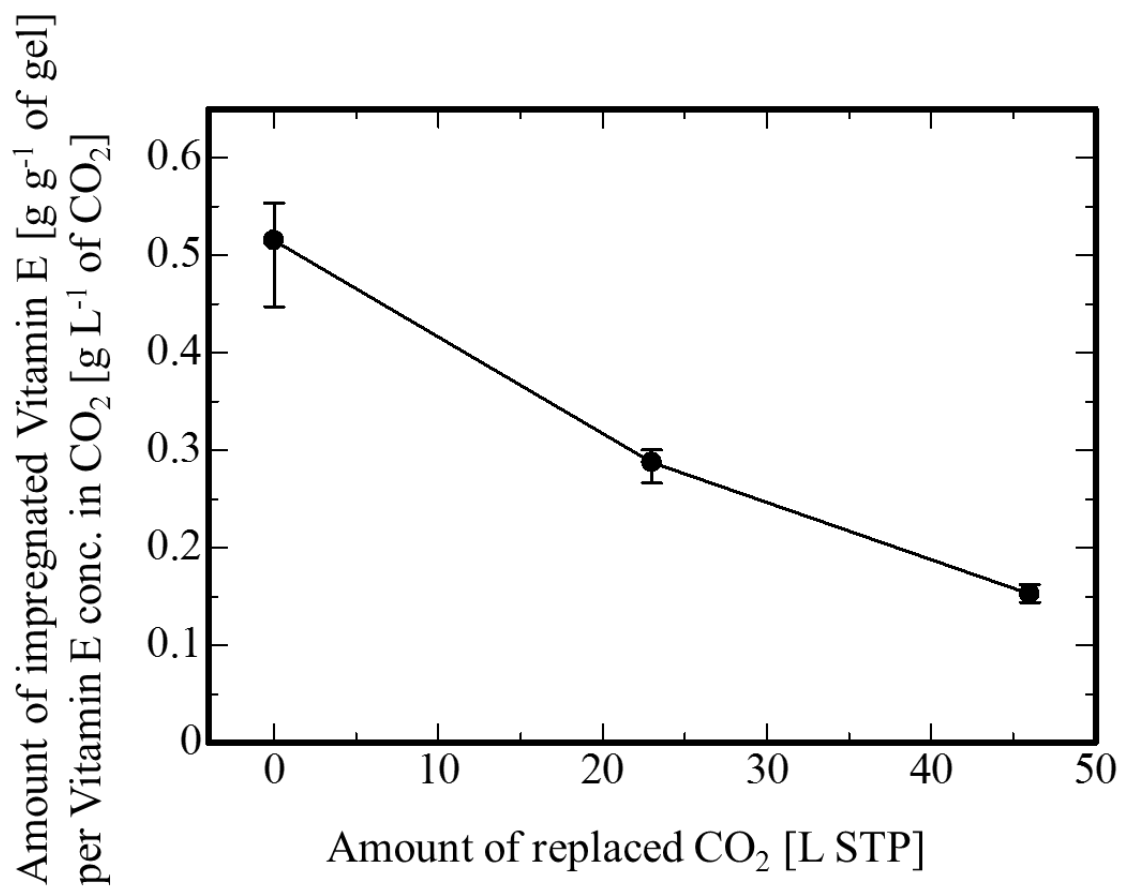


Fig. 4.6 Relationship between amount of impregnated Vitamin E and amount of replaced CO₂ in replacement process

Table.4.2 Relationship between amount of impregnated vitamin E and amount of replaced CO₂ in replacement process

Amount of replaced CO ₂ [L STP]	Vitamin E conc. in CO ₂ [g L ⁻¹] ①	Amount of impregnated vitamin E [g g ⁻¹ of gel] ②	① / ②
0	0.624	0.321 ± 0.042	0.515 ± 0.068
23	0.616	0.177 ± 0.013	0.288 ± 0.021
46	0.616	0.094 ± 0.006	0.153 ± 0.010

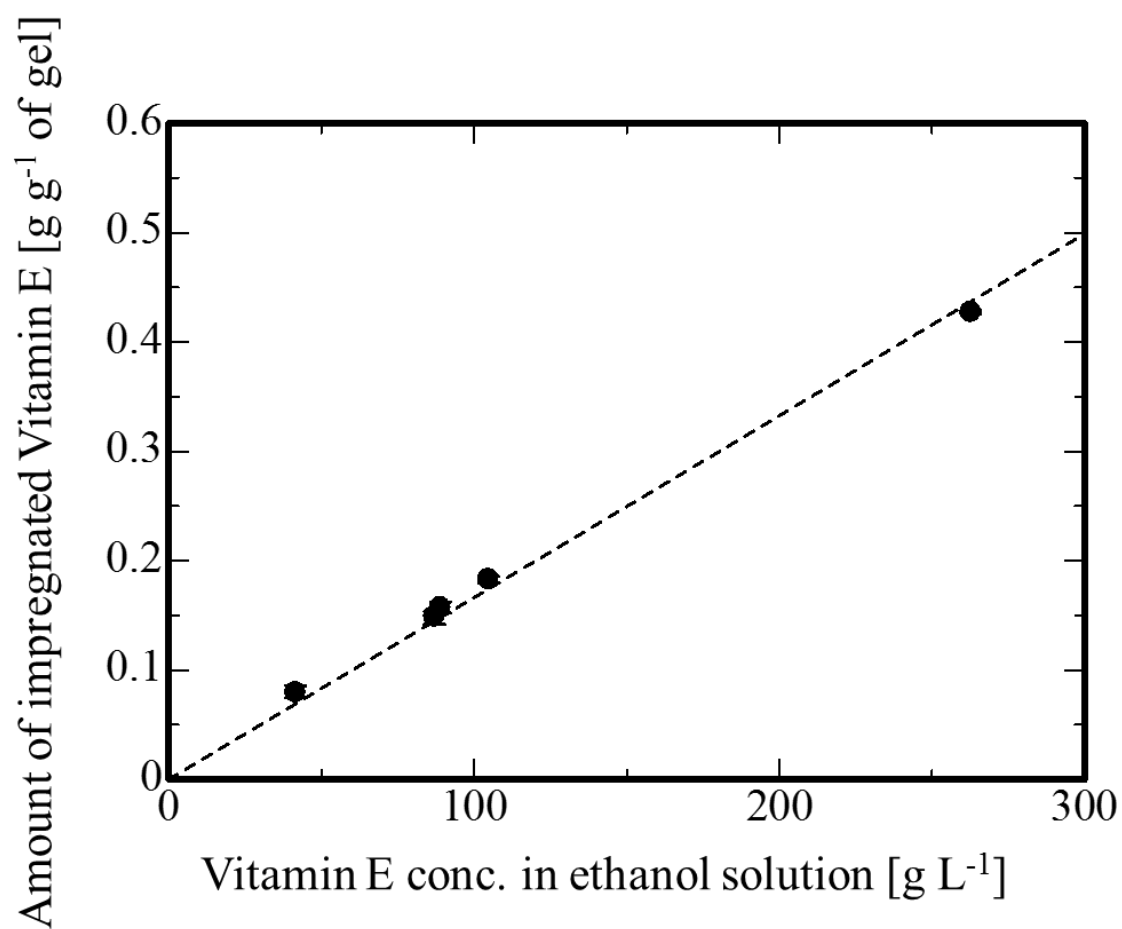


Fig. 4.7 Relationship between amount of impregnated vitamin E and vitamin E concentration in ethanol solution

Fig. 4.3 Relationship between amount of impregnated vitamin E and vitamin E concentration in ethanol solution

Vitamin E conc. in ethanol solution [g L ⁻¹]	Amount of impregnated vitamin E [g g ⁻¹ of gel]
41.5	0.079 ± 0.006
87.0	0.149 ± 0.007
89.0	0.157 ± 0.005
104.7	0.183 ± 0.003
262.7	0.427 ± 0.001

往の研究[29-33]と同様の傾向が得られた。また，ethanol 溶液中の Vitamin E 濃度とハイドロゲルに対する Vitamin E 含浸量の関係式は以下のとおりである。

$$M_{VE} = 0.00166 x_{VE} \quad (4.3)$$

ここで， M_{VE} はハイドロゲルの vitamin E 含有量であり，単位は[g g⁻¹ of gel]である。また， x_{VE} は ethanol 溶液中の vitamin E 濃度であり，単位は[g L⁻¹]である。

続いて，乾燥条件および水和条件での SSI による Vitamin E 含浸プロセスにおける，CO₂ 中の Vitamin E 濃度とハイドロゲルに対する Vitamin E 含浸量の関係を Fig. 4.8 および Table. 4.4 に示す。SSI を用いて含浸操作を行ったハイドロゲルに対する vitamin E の含浸量は，CO₂ 中の vitamin E 濃度に対して二次関数的に増加することが示された。また，水和条件で SSI を行ったハイドロゲルは，乾燥条件で SSI を行ったものに比べ，vitamin E の含浸量が低くなることが示された。その要因としては，vitamin E が疎水性の物質であるために，CO₂ が水を飽和することにより，CO₂ に対する vitamin E の溶解度が低下したことや，ハイドロゲルが含水状態であることで vitamin E の含浸が妨げられたことが挙げられる。また，乾燥条件と水和条件での SSI プロセスにおける CO₂ 中の vitamin E 濃度とハイドロゲルに対する Vitamin E の含浸量の関係式はそれぞれ以下ようになった。

$$M_{VE} = 0.139y_{VE}^2 + 0.197y_{VE} \quad (4.4)$$

$$M_{VE} = 0.0569y_{VE}^2 + 0.0428y_{VE} \quad (4.5)$$

ここで， y_{VE} は CO₂ 中の vitamin E 濃度であり，単位は[g L⁻¹]である。さらにここで，従来法および SSI プロセスにおいて同量の vitamin E 含浸量を得るために必要な各溶媒中の vitamin E 濃度を比較すると，乾燥条件の SSI では 200 分の 1，水和条件の SSI では 100 分の 1 の vitamin E 濃度において，ethanol 溶液を用いた従来法と同量の vitamin E をハイドロゲルに含浸することができている。このことから，vitamin E の含浸溶媒として CO₂ を用いることで，ハイドロゲルに対する vitamin E の含浸効率が大幅に向上することが示された。

続いて，SSI による vitamin E 含浸プロセスにおいて，ハイドロゲルに対する vitamin E の含浸量が CO₂ 中の vitamin E 濃度に対して二次関数的に増加する理由について考察した。Vitamin E が CO₂ に対して高い溶解性を示すことは 2.3.1 項でも述べた通りであるが，Fig. 4.9 に示すように CO₂ が vitamin E に対して高い溶解性を示すこともまた報告されている[51]。SSI プロセスにおいては，vitamin

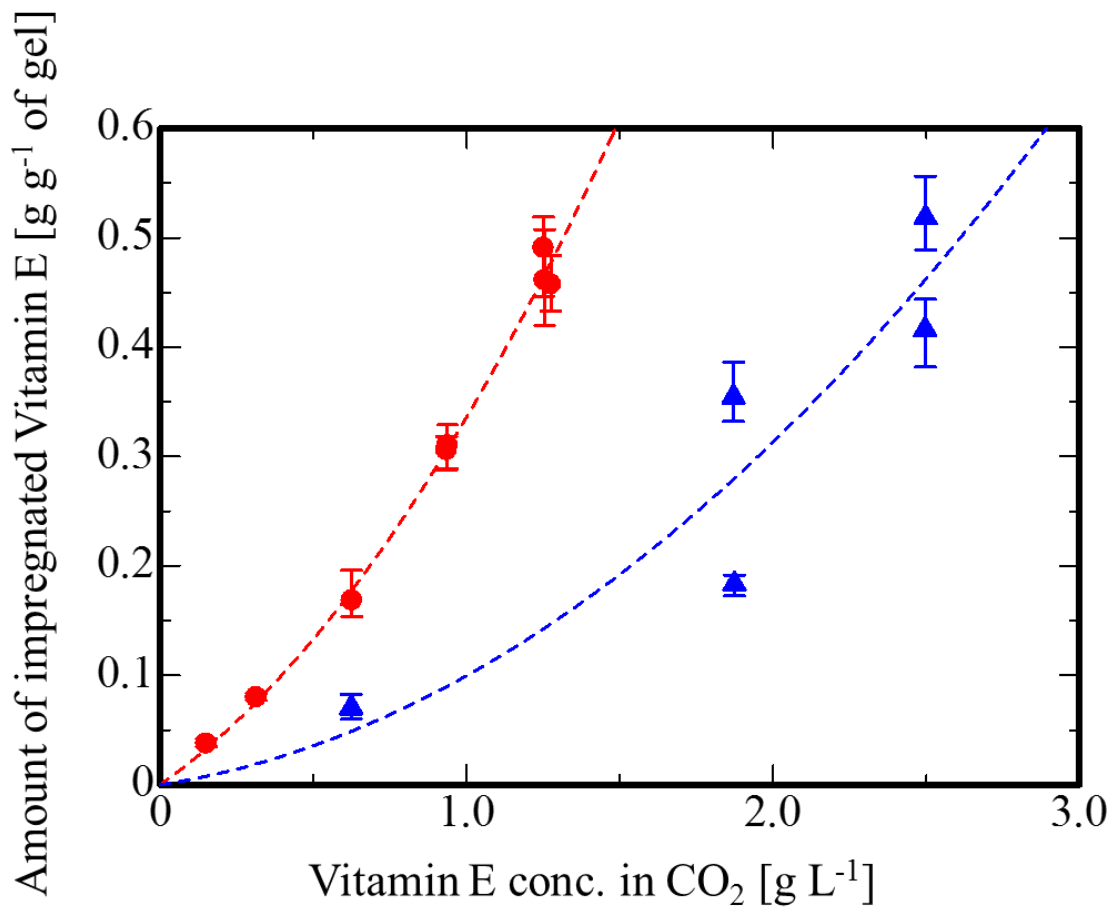


Fig. 4.8 Relationship between amount of impregnated vitamin E and vitamin E concentration in CO₂ in SSI processes with dry condition (●) and wet condition (▲).

Table. 4.4 Relationship between amount of impregnated vitamin E and vitamin E concentration in CO₂ and CO₂ saturated with water

Vitamin E conc. in CO ₂ [g L ⁻¹]	Amount of impregnated vitamin E [g g ⁻¹ of gel]
0.151	0.037 ± 0.004
0.314	0.080 ± 0.004
0.626	0.169 ± 0.027
0.935	0.306 ± 0.018
0.938	0.310 ± 0.021
1.252	0.491 ± 0.044
1.255	0.461 ± 0.046
1.275	0.457 ± 0.026

Vitamin E conc. in CO ₂ saturated with water [g L ⁻¹]	Amount of impregnated vitamin E [g g ⁻¹ of gel]
0.626	0.070 ± 0.012
1.871	0.354 ± 0.032
1.874	0.183 ± 0.011
2.496	0.416 ± 0.034
2.498	0.518 ± 0.038

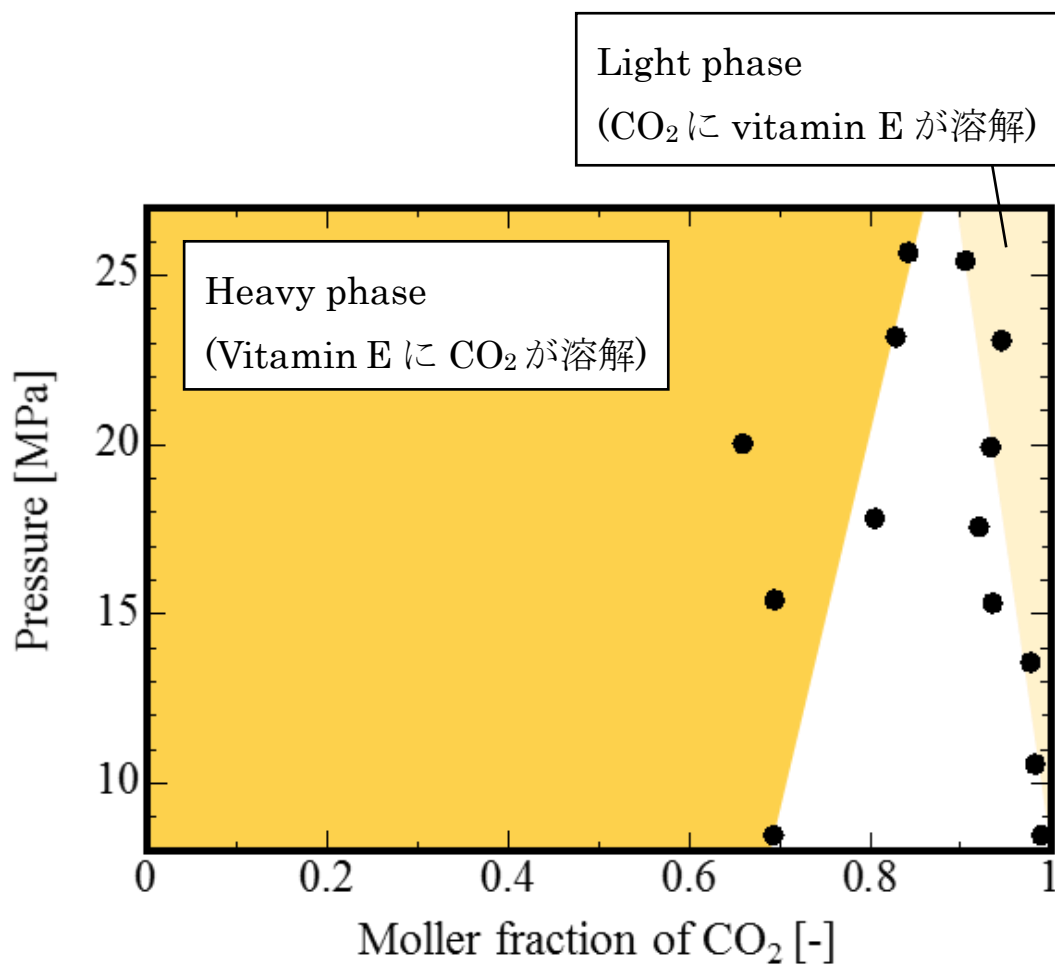


Fig. 4.9 Phase equilibrium of CO₂ - vitamin E system [51].

E が CO₂ 相からハイドロゲル相へと分配され、ハイドロゲルは vitamin E を高濃度で含有した状態となる。ここで、ハイドロゲルに担持された vitamin E に CO₂ が溶解することでハイドロゲルが膨潤し、vitamin E の含浸が促進されたのではないかと考えられる。この場合、CO₂ 中の vitamin E の濃度が高いほど、ハイドロゲル相に分配される vitamin E の量は増加し、ハイドロゲル中の vitamin E に溶解する CO₂ の量も増大する。これにより、ハイドロゲルの膨潤および vitamin E の含浸がより促進され、Fig. 4.8 のように CO₂ 中の vitamin E 濃度に対して二次関数的な含浸量の増加傾向を示したのではないかと考えられる。

4.8.3 含水率測定

Vitamin E を含有していないハイドロゲルと、乾燥条件の SSI により Vitamin E を 0.094 g g⁻¹ of gel および 0.167 g g⁻¹ of gel 含有した各ハイドロゲルの含水率はそれぞれ 28.7 ± 0.9 %, 28.6 ± 0.8 %, 27.8 ± 2.0 % となった。このことから、ハイドロゲルの含水率は vitamin E の含有量に関わらずほぼ一定であることが示された。

4.8.4 示差走査熱量測定

Vitamin E を含有していないハイドロゲルと、ethanol 溶液含浸プロセスおよび乾燥条件、水和条件の SSI プロセスにより Vitamin E を含浸させたハイドロゲルの示差走査熱量測定の結果を Fig. 4.10 に示す。その際、vitamin E の含浸操作を行った各ハイドロゲルの vitamin E 含有量はそれぞれ 0.149 g g⁻¹ of gel, 0.242 g g⁻¹ of gel, 0.183 g g⁻¹ of gel であった。はじめに、vitamin E を含有していないハイドロゲルでは、208.5 °C においてポリマーの熱硬化に伴う発熱ピークが確認された。一方、vitamin E を含有したハイドロゲルでは、同様の発熱ピークが 240 - 250 °C で確認された。このことから、ハイドロゲルが vitamin E を含有することにより、ハイドロゲルを構成するポリマーの熱硬化が妨げられていることが示唆された。一方で、vitamin E の含浸手法や含浸量の違いによる熱硬化温度に大きな違いは見られなかった。

4.8.5 熱重量測定

ethanol 溶液含浸プロセスおよび乾燥条件、水和条件の SSI プロセスにより Vitamin E を含浸させたハイドロゲルの熱重量測定の結果を Fig. 4.11 に示す。その際、各ハイドロゲルの vitamin E の含有量はそれぞれ 0.149 g g⁻¹ of gel, 0.242 g g⁻¹ of gel, 0.183 g g⁻¹ of gel であった。また比較として、vitamin E の熱重量分析の結果も示す。はじめに、ハイドロゲルに含有されていない vitamin E の沸点は 275.9 °C であり、東京化成工業株式会社の提供データである 253 °C よりわずかに高い値を示した。一方で、vitamin E を含有したハイドロゲルではそれぞれ

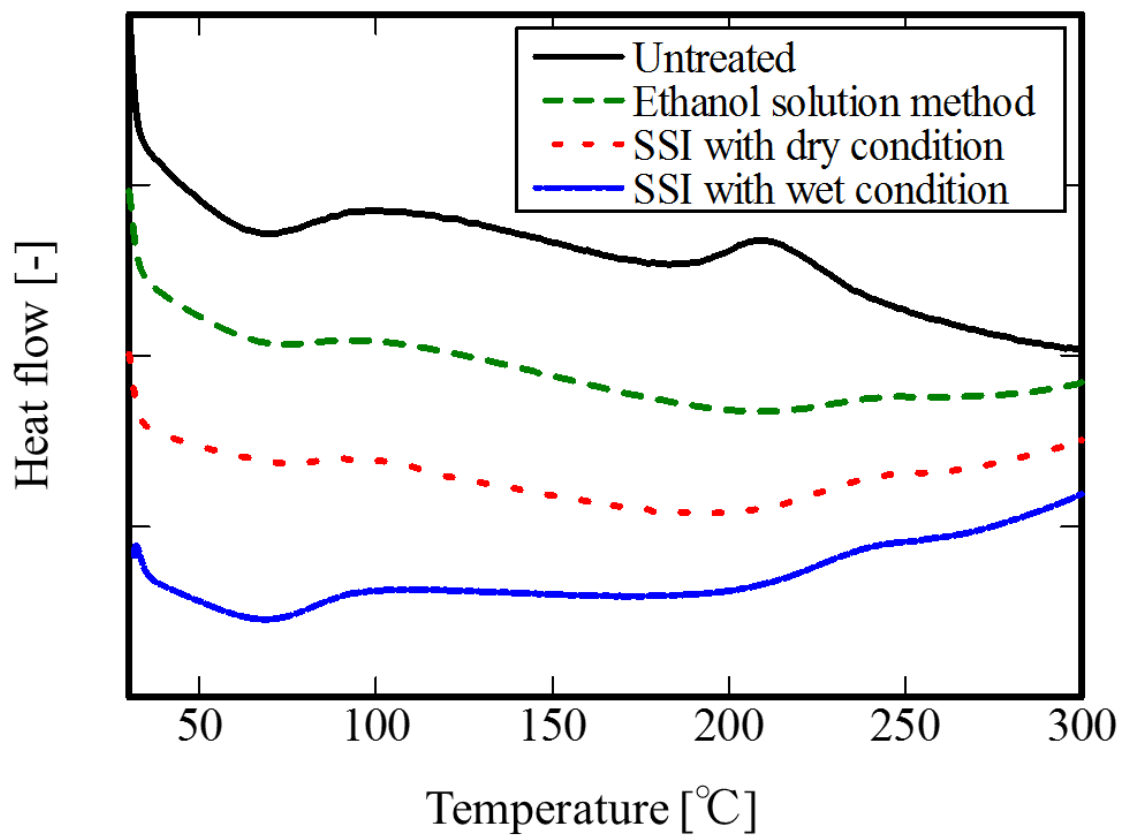


Fig. 4.10 DSC results of pure hydrogel and hydrogels containing Vitamin E impregnated by the different methods

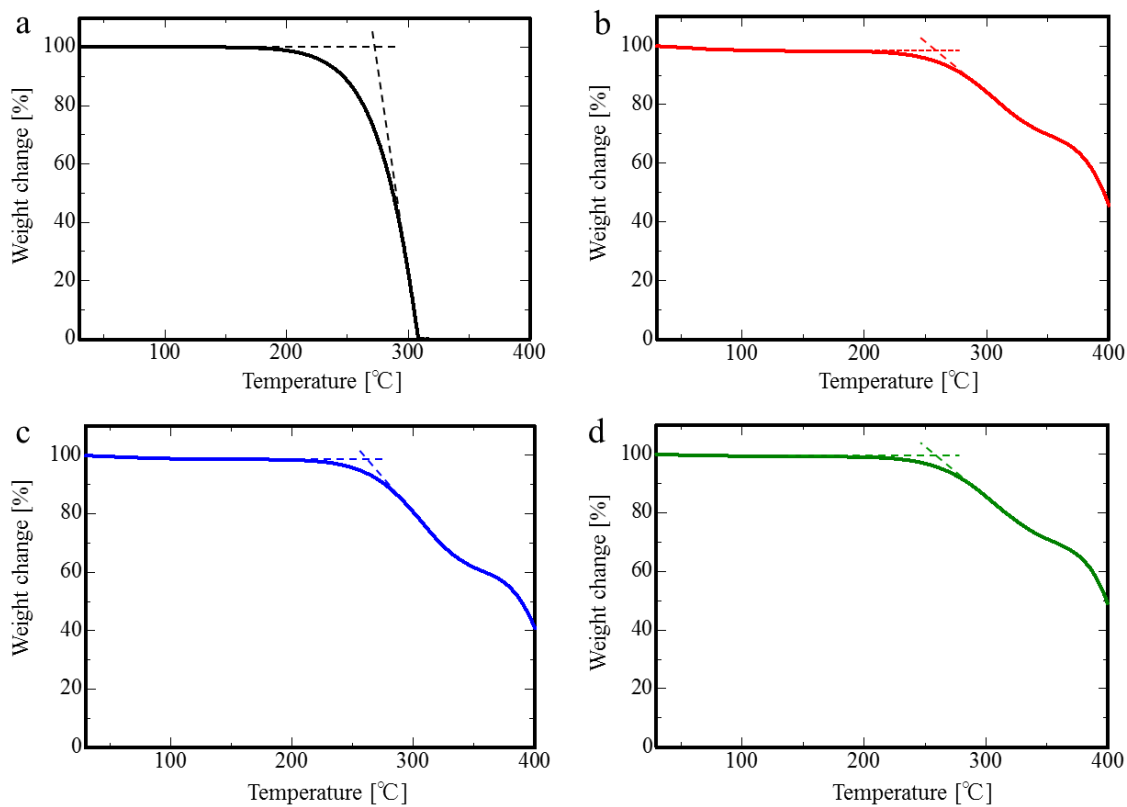


Fig. 4.11 TGA results of pure vitamin E and hydrogels containing vitamin E impregnated by the different methods; a) pure vitamin E, b) hydrogel containing vitamin E impregnated by SSI with dry condition, c) hydrogel containing vitamin E impregnated by SSI with wet condition and d) hydrogel containing vitamin E impregnated by ethanol solution method.

268.5 °C, 272.6 °C, 270.1 °Cに, vitamin E の蒸発に由来すると思われる質量減少が確認された. この結果から, 含浸手法の違いによる vitamin E の沸点の大きな違いは確認されず, また, ハイドロゲルに含有されていない vitamin E に比べて低い温度域で沸点を示していることから, ハイドロゲルを構成するポリマーと vitamin E の間には強い分子間相互作用は働いていないことが示唆された.

4.8.6 赤外分光測定

Vitamin E - DMAA 混合溶液, vitamin E - TRIS 混合溶液, vitamin E - DBE-U12 混合溶液と, それぞれの純物質の赤外分光測定の結果を Fig. 4.12 - 14 に示す. はじめに, 各々の混合溶液を調製するにあたり, vitamin E は DMAA, TRIS, DBE-U12 に対して完全に混合した. このことから, vitamin E はハイドロゲルを構成するモノマーおよびマクロマーと良好な親和性を持つことが示された. 続いて, Fig. 4.12 から vitamin E と DMAA の分子間相互作用について見てみると, Vitamin E - DMAA 混合溶液では DMAA 由来の 1612 cm^{-1} , 1649 cm^{-1} のピークについてシフトが確認された. DMAA 分子において, 1612 cm^{-1} と 1649 cm^{-1} のピークはそれぞれ C=O 結合と C=C 結合の伸縮振動を示している[63]. Vitamin E - DMAA 混合溶液において, 1612 cm^{-1} のピークは 1608 cm^{-1} にシフトした. これは Vitamin E のカルボキシル基が DMAA のカルボニル基(C=O)と水素結合により分子間相互作用を起こしていることを示唆している. また, DMAA のカルボニル基が他の分子と相互作用を起こすことにより, カルボニル基の C 原子と O 原子間の結合力が弱くなり, C 原子周りの電荷が強くなる. その結果, DMAA の C=C 結合における結合電荷が強くなり, 1649 cm^{-1} のピークが 1646 cm^{-1} にシフトしたと考えられる. 続いて, Fig. 4.13 および Fig. 4.14 から Vitamin E と TRIS, Vitamin E と DBE-U12 の分子間相互作用について見てみると, Vitamin E - TRIS 混合溶液, Vitamin E - DBE-U12 混合溶液では, それぞれの純物質からのピークのシフトは確認されなかった. このことから, Vitamin E は TRIS および DBE-U12 に対して単純なエントロピー則に従って溶解していることが示された. 以上の結果から, ハイドロゲルに含浸した Vitamin E は, DMAA に由来するポリマー鎖のみと分子間相互作用を起こしていることが示された. ただし, Vitamin E - DMAA 混合溶液において確認されたピークのシフトが $3\text{ - }4\text{ cm}^{-1}$ と小さく, さらに 4.8.4 項の熱重量測定で得られた結果および考察と合わせて考えると, ハイドロゲル内における Vitamin E とポリマーの分子間相互作用の影響は限定的であり, ハイドロゲルに含浸した Vitamin E の大部分はエントロピー則に従ってハイドロゲルを構成するポリマー分子と混合しているものと考えられる. さらにこの結果は 4.8.2 項の含水率測定の結果とも関連しており, ハイドロゲル中の水が水素結合を形成する DMAA のカルボニル基が Vitamin E によって占有されないために, 疎水

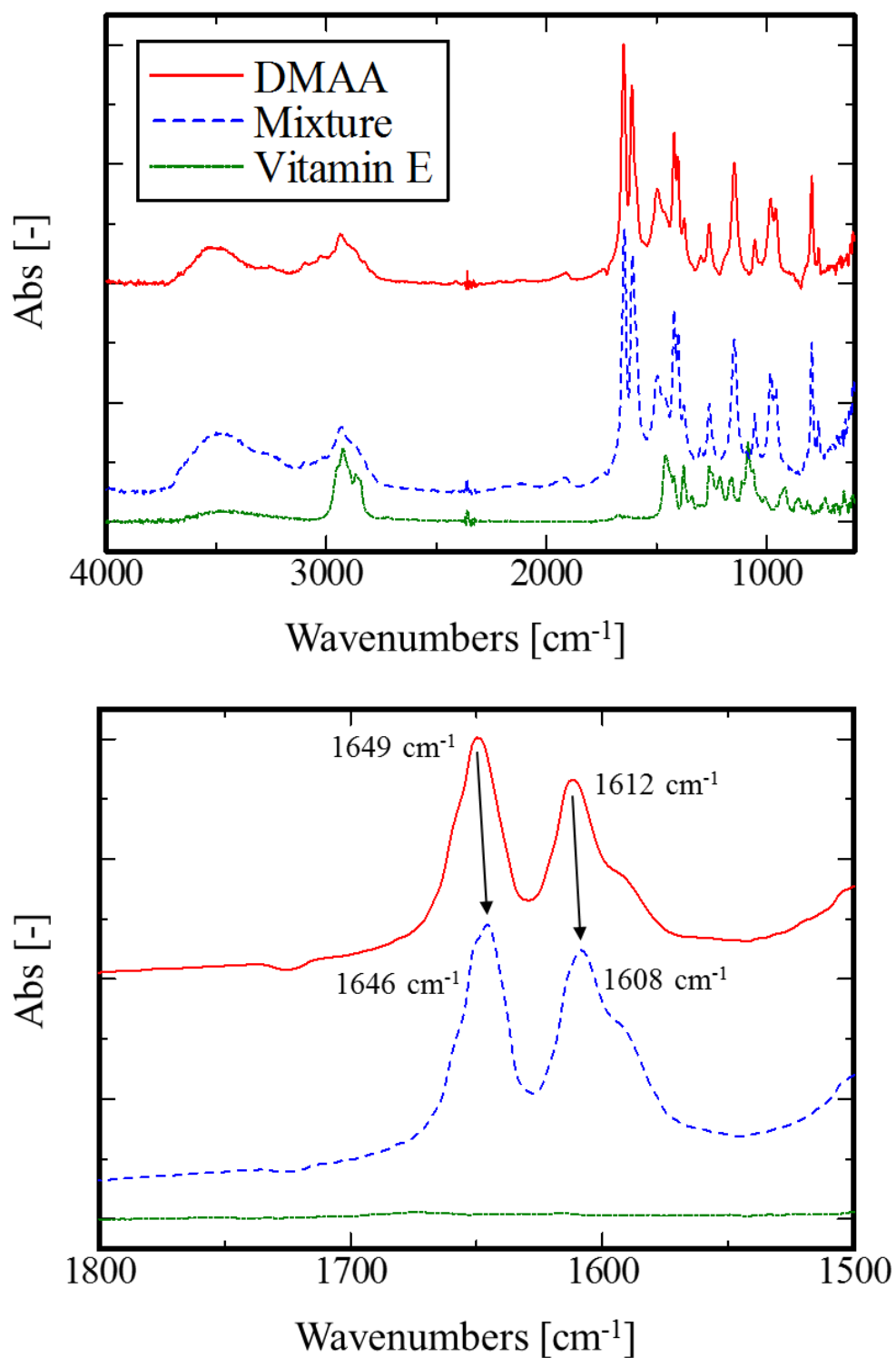


Fig. 4.12 FTIR spectrum of DMAA, Vitamin E and these mixture. In the mixture, stretching frequency of C=O in DMAA shifted from 1612 cm^{-1} to 1608 cm^{-1} and stretching frequency of C=C in DMAA shifted from 1649 cm^{-1} to 1646 cm^{-1} .

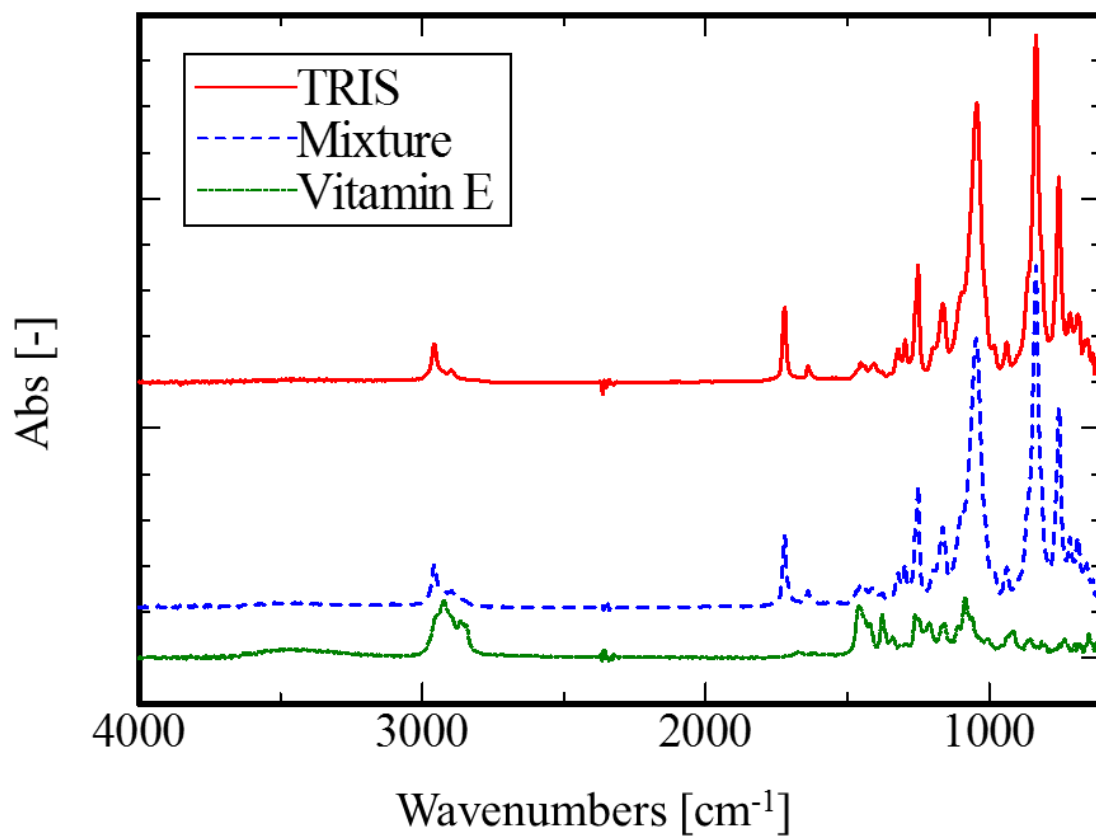


Fig. 4.13 FTIR spectrum of TRIS, Vitamin E and these mixture.

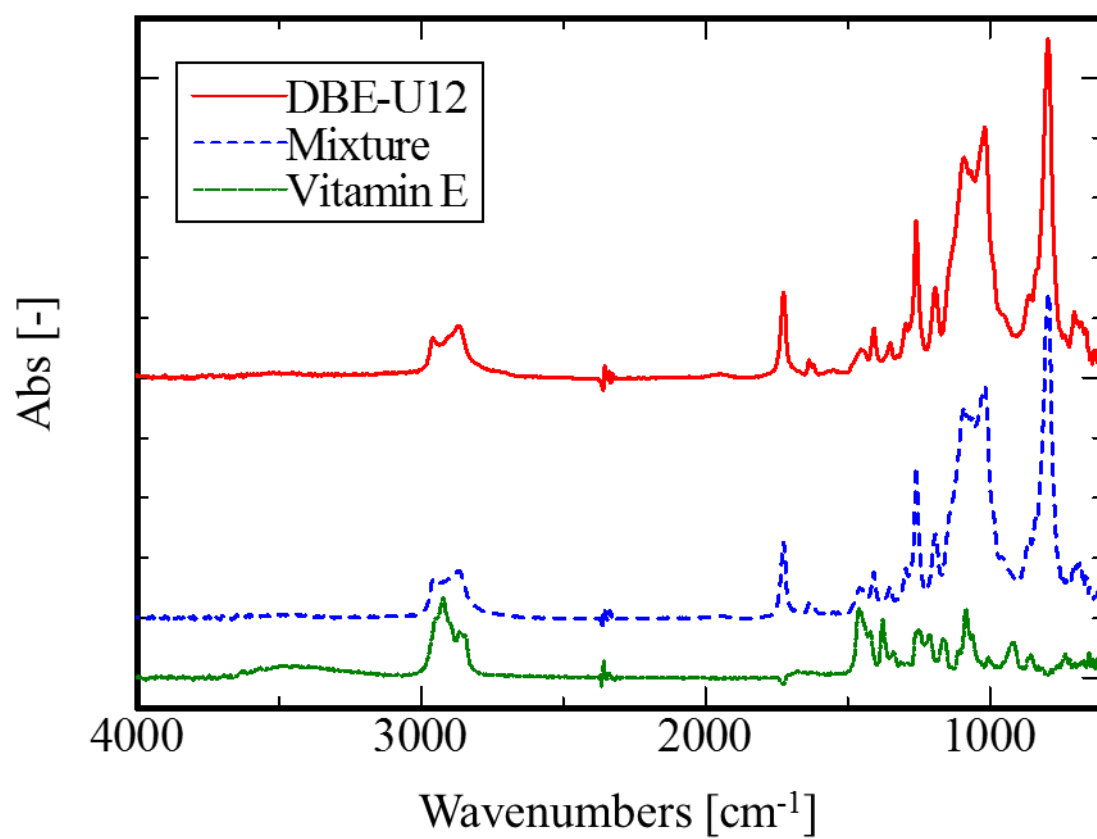


Fig. 4.14 FTIR spectrum of DBE-U12, Vitamin E and these mixture.

性物質である Vitamin E が含浸してもハイドロゲルの含水率が変化しなかったのではないかと考えられる。

続いて、timolol maleate salt, DMAA, timolol maleate salt - DMAA 混合溶液の赤外分光測定の結果を Fig. 4.15 に示す。Timolol maleate salt と DMAA を混合することにより、timolol maleate salt 由来の 1530 cm^{-1} , 1585 cm^{-1} と、DMAA 由来の 1143 cm^{-1} , 1149 cm^{-1} にピークのシフトがそれぞれ確認された。Timolol maleate salt 由来の 1530 cm^{-1} のピークは NH-H^+ の変角振動、 1585 cm^{-1} のピークはカルボキシレートアニオンの伸縮振動であると考えられ、それぞれ 1527 cm^{-1} , 1590 cm^{-1} にシフトした。また、DMAA 由来の 1143 cm^{-1} のピークは C-H_3 の変角振動、 1418 cm^{-1} のピークは C-H_2 の変角振動であり [63], それぞれ 1149 cm^{-1} , 1423 cm^{-1} にシフトした。これらの結果から、timolol maleate salt と DMAA の混合において以下のような機構が予想される。Timolol maleate salt の NH 部分にはマレイン酸由来のカルボキシル基から H^+ が供与され、それぞれ NH-H^+ とカルボキシレートアニオンを形成している。ここに DMAA が加わることにより、NH およびカルボキシレートアニオンと相互作用をもっていた H^+ が DMAA の $\text{H}_3\text{C-N-CH}_3$ に供与される。これにより、 NH-H^+ の変角振動は抑制され吸光波長は低波長側へシフトし、反対にカルボキシレートアニオンの伸縮振動は増幅され吸光波長は高波長側へシフトした。一方、DMAA ではカルボニル基あるいはアミン基に H^+ が供与されることにより分子内に電荷の偏りが生じ C-H_3 および C-H_2 の変角振動が増幅され、それぞれの吸光波長が高波長側へシフトしたと考えられる。一方、timolol maleate salt - TRIS 溶液では大部分の timolol maleate salt が溶解残り、その上澄みに溶液について赤外分光測定を行った結果、ピークのシフトは確認されなかった。以上の結果から、ハイドロゲル内に含浸した timolol maleate salt は、DMAA のカルボニル基あるいはアミン基に供与された H^+ を介した微弱な分子間相互作用によって担持されていることが示唆された。

4.8.7 シリコンハイドロゲルからの timolol maleate salt の放出挙動

4.8.7.1 Ethanol 溶液により vitamin E を含浸させたシリコンハイドロゲルからの放出挙動

Vitamin E を溶解させた ethanol 溶液を用いて vitamin E を導入した後に timolol maleate salt を含浸させたハイドロゲルの薬物放出挙動を Fig. 4.16 に示す。Vitamin E の濃度を $104.7 - 262.7\text{ g L}^{-1}$ に調整した ethanol 溶液により含浸操作を行ったハイドロゲル vitamin E 含浸量は $0.183, 0.457\text{ g g}^{-1}$ of gel であった。また比較のため、timolol maleate salt のみを含浸させたハイドロゲルの薬物放出挙動も同時に示す。はじめに、timolol maleate salt の放出量について比較すると、vitamin E を

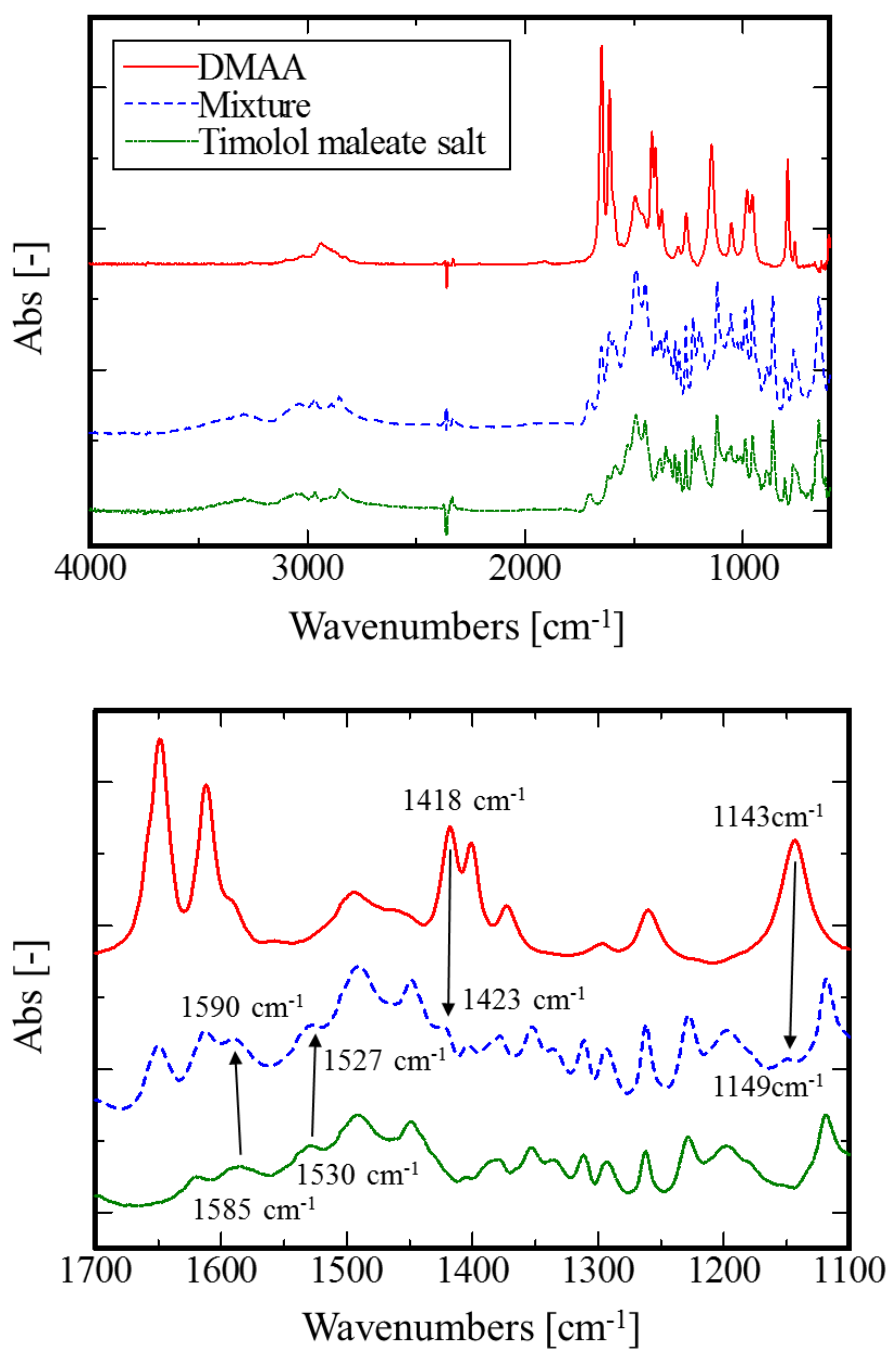


Fig. 4.15 FTIR spectrum of DMAA, Timolol maleate salt and these mixture. In the mixture, vending frequency of C-H_3 in DMAA shifted from 1143 cm^{-1} to 1148 cm^{-1} , vending frequency of C-H_2 of DMAA shifted from 1418 cm^{-1} to 1423 cm^{-1} , vending frequency of NH-H^+ in timolol maleate salt shifted from 1530 cm^{-1} to 1527 cm^{-1} and stretching frequency of COO^{-1} in timolol maleate salt shifted from 1585 cm^{-1} to 1590 cm^{-1} .

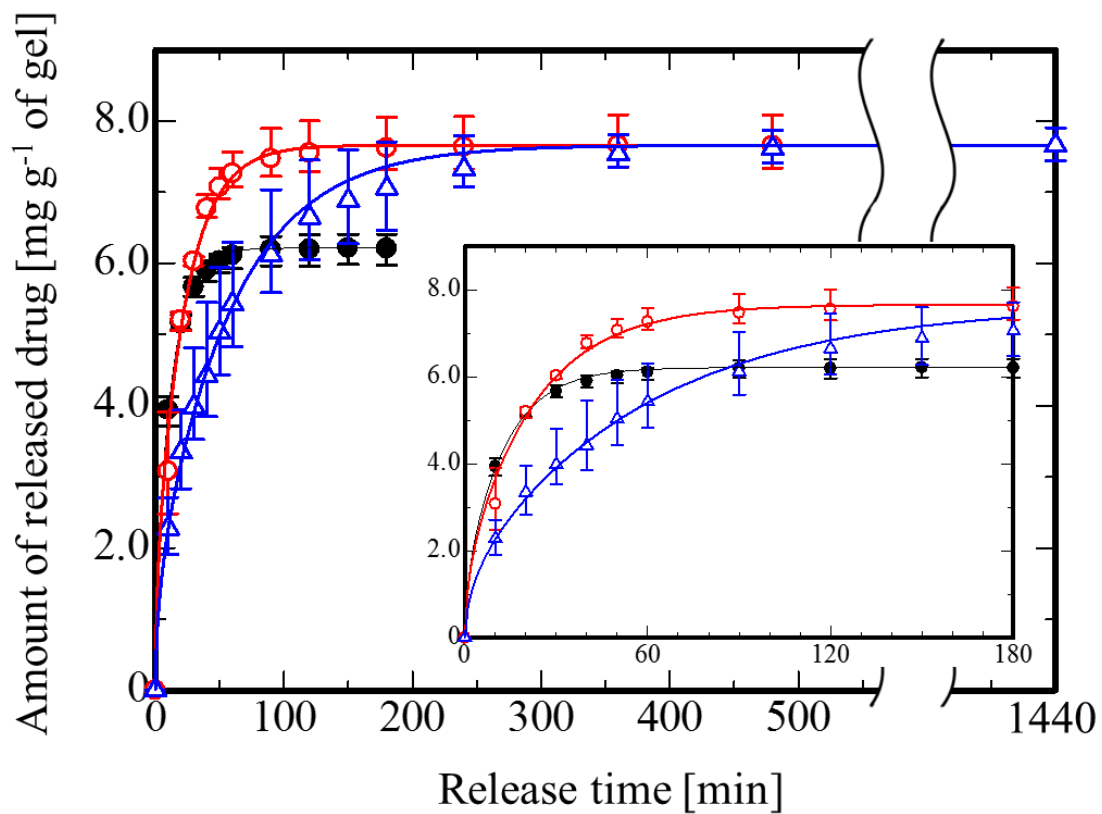


Fig. 4.16 Drug release profiles of silicone hydrogel without Vitamin E (●) and hydrogels containing Vitamin E impregnated by conventional method; 0.183 g g⁻¹ of gel (○) and 0.457 g g⁻¹ of gel (△)

含んでいないハイドロゲルの放出量は 6.028 g g^{-1} of gel であり, vitamin E を含有したハイドロゲルの放出量はそれぞれ $7.659, 7.660 \text{ mg g}^{-1}$ of gel であった. このことから, vitamin E を含有したハイドロゲルでは, timolol maleate salt の含浸操作において, より多くの timolol maleate salt を含有することが示された. これは, timolol maleate salt がハイドロゲル中の vitamin E に溶解あるいは吸着したためではないかと考えられる. 次に, ハイドロゲル内における timolol maleate salt の拡散係数を比較すると, timolol maleate salt を含有していないハイドロゲル内での拡散係数と, vitamin E を $0.183, 0.457 \text{ g g}^{-1}$ of gel 含んだハイドロゲル内での timolol maleate salt の拡散係数はそれぞれ $13.28 \times 10^{-5}, 7.57 \times 10^{-5}, 2.89 \times 10^{-5} \text{ mm}^2 \text{ min}^{-1}$ であり, 既往の研究[29-33]でも報告されているように, ハイドロゲルの vitamin E の含有量の増加に応じて薬物の拡散係数が低下し, 薬物放出速度が遅くなる傾向を示した. 各ハイドロゲルの timolol maleate salt の放出量と, ハイドロゲル内部における timolol maleate salt の拡散係数は Table. 4.5 にまとめた.

4.8.7.2 超臨界溶媒含浸プロセスにより vitamin E を含浸させたシリコンハイドロゲルからの放出挙動

はじめに, CO_2 中の vitamin E 濃度を 1.275 g L^{-1} に調整した乾燥条件の SSI により vitamin E を導入し, その後に timolol maleate salt を含浸させたハイドロゲルの薬物放出挙動を Fig. 4.17 に示す. このとき, ハイドロゲルに対する Vitamin E の含浸量は 0.457 g g^{-1} of gel であり, timolol maleate salt の放出量およびハイドロゲル内における拡散係数はそれぞれ 7.610 mg g^{-1} of gel および $3.02 \times 10^{-5} \text{ mm}^2 \text{ min}^{-1}$ であった. これらの結果は, 従来法として ethanol 溶液含浸により vitamin E を 0.457 g g^{-1} of gel 含浸させたハイドロゲルの放出量および拡散係数と概ね一致している. この結果と 4.8.3 項における示差走査熱量測定, 4.8.4 項における熱重量測定の結果を合わせて考えれば, vitamin E の含浸プロセスにおける溶媒種の違いは, ハイドロゲルや vitamin E の性質に影響を及ぼしていないと考えられる. ハイドロゲルの timolol maleate salt の放出量と, ハイドロゲル内部における timolol maleate salt の拡散係数は Table. 4.6 に示す.

次に, 水溶液含浸で timolol maleate salt を導入した後に乾燥条件の SSI により vitamin E を含浸させたハイドロゲルの薬物放出挙動を Fig. 4.18 に示す. CO_2 に対する vitamin E の濃度を $0.000 - 1.252 \text{ g L}^{-1}$ に調整して SSI を行ったハイドロゲルの vitamin E 含有量は $0.000, 0.080, 0.169, 0.310, 0.491 \text{ g g}^{-1}$ of gel であった. これらのハイドロゲル内における timolol maleate salt の拡散係数はそれぞれ $12.1 \times 10^{-5}, 4.59 \times 10^{-5}, 3.16 \times 10^{-5}, 2.46 \times 10^{-5}, 1.40 \times 10^{-5} \text{ mm}^2 \text{ min}^{-1}$ であり, ethanol 溶液含浸を用いた従来法と同様に, vitamin E の含浸量の増加に伴って薬物の拡散係数は減少した. この結果から, このプロセスにおいてはハイドロゲル内にお

Table. 4.5 Drug release behaviors of silicone hydrogels containing vitamin E impregnated by ethanol solution method before drug loading

Run	Vitamin E conc. in ethanol solution [g L ⁻¹]	Amount of impregnated vitamin E [g g ⁻¹ of gel]	Released drug [mg g ⁻¹ of gel]	Diffusion coefficient (×10 ⁵) [mm ² min ⁻¹]
4.1	-	0.000	6.028 ± 0.227	13.28 ± 1.70
4.2	104.7	0.183 ± 0.003	7.659 ± 0.431	7.57 ± 0.95
4.3	262.7	0.457 ± 0.013	7.660 ± 0.246	2.89 ± 1.12

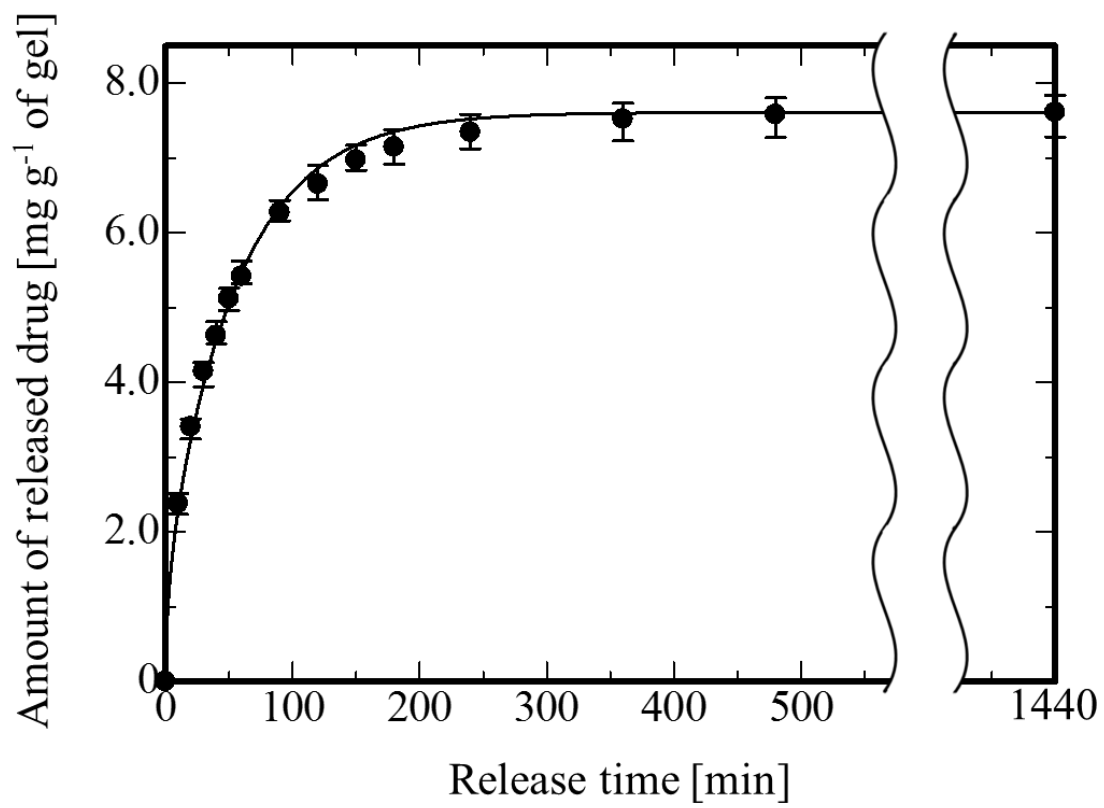


Fig. 4.17 Drug release profile of silicone hydrogel containing Vitamin E impregnated by SSI at dry state before drug loading

Table. 4.6 Drug release behaviors of silicone hydrogels containing vitamin E impregnated by SSI process with dry condition before drug loading

Run	Vitamin E conc. in CO ₂ [g L ⁻¹]	Amount of impregnated vitamin E [g g ⁻¹ of gel]	Released drug [mg g ⁻¹ of gel]	Diffusion coefficient (×10 ⁵) [mm ² min ⁻¹]
4.4	1.275	0.457 ± 0.026	7.610 ± 0.332	3.02 ± 0.39

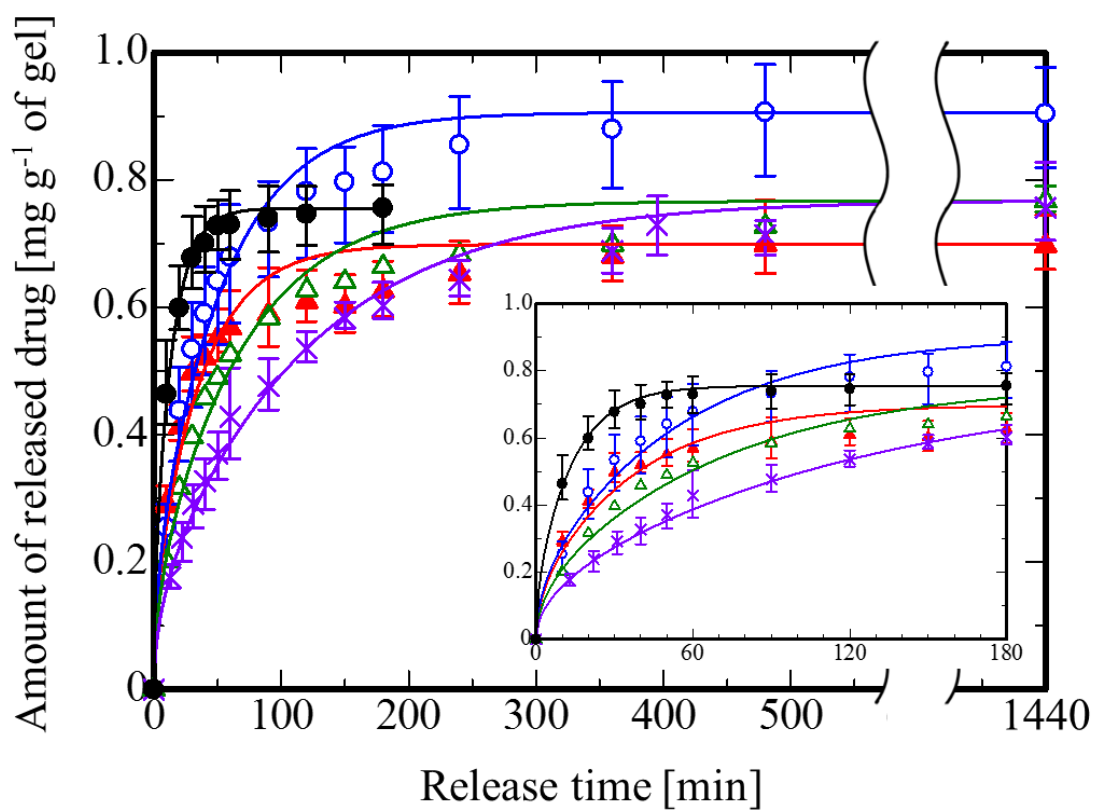


Fig. 4.18 Drug release profile of silicone hydrogel containing Vitamin E impregnated by SSI at dry state after drug loading; 0.000 g g⁻¹ of gel (●), 0.080 g g⁻¹ of gel (▲), 0.169 g g⁻¹ of gel (○), 0.310 g g⁻¹ of gel (△) and 0.491 g g⁻¹ of gel (×),

ける薬物の拡散係数が高い状態で薬物の含浸を行い、低い状態で放出操作を行うことができおり、ハイドロゲル膜内における薬物の拡散係数が低い状態で薬物の含浸操作を行う従来法[29-33]に比べて短時間のプロセスとなることがわかる。一方、timolol maleate salt の放出量はそれぞれ 0.756, 0.697, 0.904, 0.754, 0.769 mg g⁻¹ of gel であり、timolol maleate salt の含浸操作のみを行ったハイドロゲルの放出量 6.208 mg g⁻¹ of gel と比較して大きく低下した。これは、ハイドロゲルに担持されていた timolol maleate salt が SSI プロセスの過程で CO₂ に溶解したためであると考えられる。本実験で用いた timolol maleate salt は水溶性の薬物であり、CO₂ への溶解度は低いと考えられるが、SSI プロセス前のハイドロゲルに担持されていた timolol maleate salt が微量であること、さらに 4.8.5 項において赤外分光測定の結果から示されているように、timolol maleate salt とハイドロゲル間の分子間相互作用が小さいことから、ハイドロゲルに担持されていた timolol maleate salt の大半が CO₂ 中に溶解し、流出したのだと考えられる。各ハイドロゲルの timolol maleate salt の放出量と、ハイドロゲル内部における timolol maleate salt の拡散係数は Table. 4.7 にまとめた。

続いて、水溶液含浸で timolol maleate salt を導入した後に水和条件の SSI により vitamin E を含浸させたハイドロゲルの薬物放出挙動を Fig. 4.19 に示す。CO₂ 中の vitamin E の濃度を 0.000 - 2.496 g L⁻¹ に調整して SSI を行ったハイドロゲルの vitamin E 含有量は 0.000, 0.354, 0.416 g g⁻¹ of gel であった。これらのハイドロゲル内における薬物の拡散係数はそれぞれ 14.1 × 10⁻⁵, 4.75 × 10⁻⁵, 3.61 × 10⁻⁵ mm² min⁻¹ であり、他の vitamin E 含浸プロセスを行った場合と同様に、vitamin E の含浸量の増加に伴って薬物の拡散係数は減少した。また、ハイドロゲルからの timolol maleate salt の放出量はそれぞれ 2.27, 1.68, 2.87 mg g⁻¹ of gel であり、timolol maleate salt の含浸操作のみを行ったハイドロゲルの放出量 6.028 g g⁻¹ of gel に比べて減少したものの、乾燥条件で SSI を行ったハイドロゲルに比べて大きく改善した。水和条件の SSI においては、プロセス中のハイドロゲルが含水状態であることにより、水溶性薬物である timolol maleate salt がハイドロゲル中の水に溶解し、CO₂ 中に溶解し難くなったためではないかと考えられる。また、ハイドロゲルからの timolol maleate salt の放出量には大きなばらつきが見られるが、含浸実験時において SSI プロセス直後のハイドロゲルには水滴の付着が確認されており、ハイドロゲルに担持された timolol maleate salt の一部がこの水滴中に放出されたものと考えられる。各ハイドロゲルの timolol maleate salt の放出量と、ハイドロゲル内部における timolol maleate salt の拡散係数は Table. 4.8 にまとめた。

4.8.8 Vitamin E および timolol maleate salt の含浸放出機構

Table. 4.7 Drug release behaviors of silicone hydrogels containing vitamin E impregnated by SSI process with dry condition after drug loading

Run	Vitamin E conc. in CO ₂ [g L ⁻¹]	Amount of impregnated vitamin E [g g ⁻¹ of gel]	Released drug [mg g ⁻¹ of gel]	Diffusion coefficient (×10 ⁵) [mm ² min ⁻¹]
4.5	0.000	0.000	0.756 ± 0.056	12.10 ± 3.03
4.6	0.314	0.080 ± 0.004	0.697 ± 0.047	4.59 ± 0.17
4.7	0.626	0.169 ± 0.027	0.904 ± 0.100	3.16 ± 0.50
4.8	0.938	0.310 ± 0.021	0.754 ± 0.023	2.46 ± 0.18
4.9	1.252	0.491 ± 0.044	0.769 ± 0.067	1.40 ± 0.20

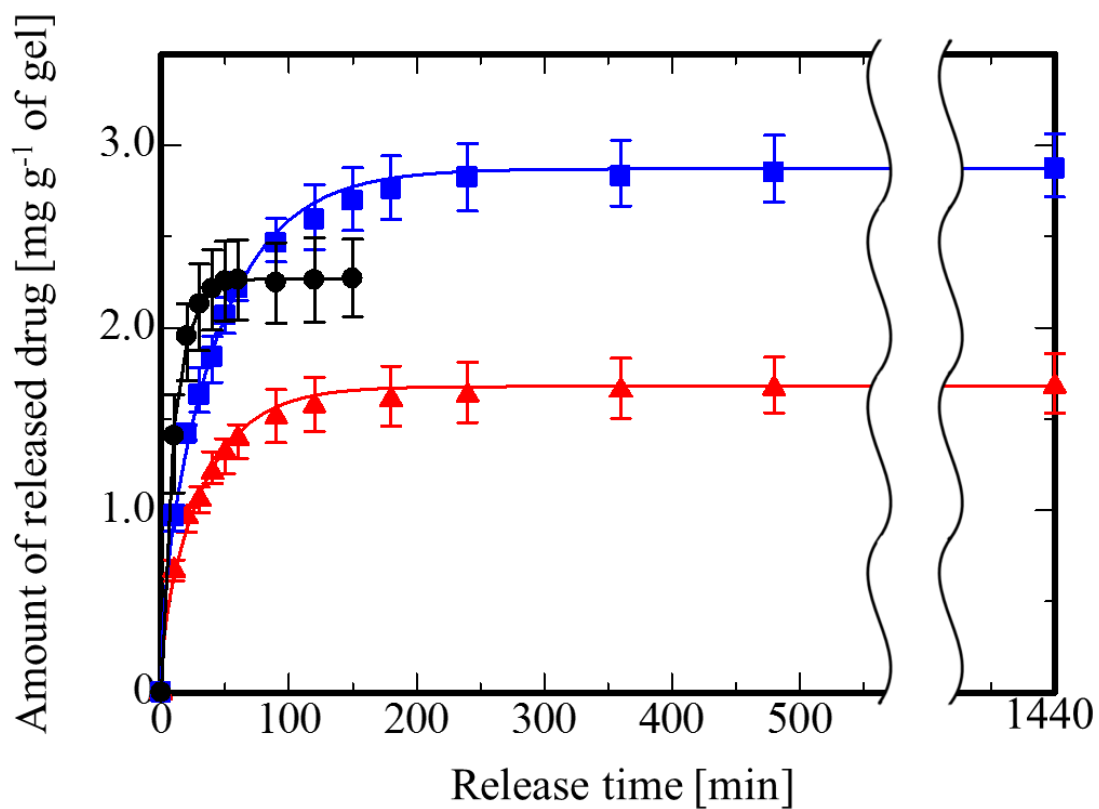


Fig. 4.19 Drug release profile of silicone hydrogel containing Vitamin E impregnated by SSI at wet state after drug loading; 0.000 g g⁻¹ of gel (●), 0.354 g g⁻¹ of gel (▲), and 0.416 g g⁻¹ of gel (■)

Table. 4.8 Drug release behaviors of silicone hydrogels containing vitamin E impregnated by SSI process with wet condition after drug loading

Run	Vitamin E conc. in CO ₂ [g L ⁻¹]	Amount of impregnated vitamin E [g g ⁻¹ of gel]	Released drug [mg g ⁻¹ of gel]	Diffusion coefficient (×10 ⁵) [mm ² min ⁻¹]
4.10	0.000	0.000	2.269 ± 0.215	14.11 ± 2.39
4.11	1.871	0.354 ± 0.032	1.678 ± 0.179	4.75 ± 0.97
4.12	2.496	0.416 ± 0.034	2.871 ± 0.193	3.61 ± 0.66

各 vitamin E 含浸プロセスおよび含浸順序において vitamin E と timolol maleate salt を導入したハイドロゲルについて、 vitamin E 含有量と timolol maleate salt の拡散係数の関係を Fig. 4.20 に示す。いずれの vitamin E 含浸プロセスを行ったハイドロゲルについても、 vitamin E の含有量の増加に応じて、ハイドロゲル内における timolol maleate salt の拡散係数は減少した。特に、 timolol maleate salt の導入後に乾燥条件の SSI を用いて vitamin E を含浸させたハイドロゲルでは、他の作製条件に比べて明らかに低い拡散係数を示した。ここで 3.6.3 項において、 SCL 内における salicylic acid の拡散係数が、ハイドロゲル内の salicylic acid の含有量の増加に応じて上昇していたことを思い出すと、 timolol maleate salt の導入後に乾燥条件の SSI で vitamin E を含浸させたハイドロゲルでは、他の含浸手法に比べて放出量が著しく低いことから、 timolol maleate salt の拡散係数は 3.6.3 項と同様の理由で減少しているように思われる。しかし、 CO₂ 中の vitamin E 濃度を 0.000 g L⁻¹ に調整して乾燥状態の SSI を行ったハイドロゲルでは、 timolol maleate salt の放出量は大きく減少しているにも関わらず、ハイドロゲル内における timolol maleate salt の拡散係数はほとんど変化していない。また、実験で用いているハイドロゲルの組成や性質、薬物の水溶性などが第 3 章で用いたものとは異なることから、ここでの timolol maleate salt の拡散係数の減少には異なる要因が影響している可能性が高い。次に、 ethanol 溶液含浸や乾燥条件の SSI により vitamin E を導入した後に timolol maleate salt を含浸させたハイドロゲルと、 timolol maleate salt の導入後に水和条件の SSI を用いて vitamin E を含浸させたハイドロゲルについて、 vitamin E の含有量と timolol maleate salt の拡散係数の関係を見ると、ハイドロゲル内における timolol maleate salt の拡散係数は vitamin E の含有量の増加に対してほぼ同様の減少傾向を示した。ここで、 timolol maleate salt の導入後に乾燥条件の SSI を用いて vitamin E を含浸させたハイドロゲル内における timolol maleate salt の拡散係数と vitamin E 含有量の関係式を式(4.6)に示し、従来法や乾燥条件の SSI により Vitamin E を含浸させた後に timolol maleate salt を導入したハイドロゲルと、 timolol maleate salt の導入後に水和条件の SSI を用いて vitamin E を含浸させたハイドロゲル内における、 timolol maleate salt の拡散係数と vitamin E 含有量の関係式を式(4.7)に示す。

$$D = \exp(-2.745M_{VE} - 9.814) \quad (4.6)$$

$$D = \exp(-3.428M_{VE} - 8.826) \quad (4.7)$$

ここで、 D はハイドロゲル内における timolol maleate salt の拡散係数であり、単位は [mm² min⁻¹] である。また、 M_{VE} はハイドロゲルの vitamin E 含有量であり、

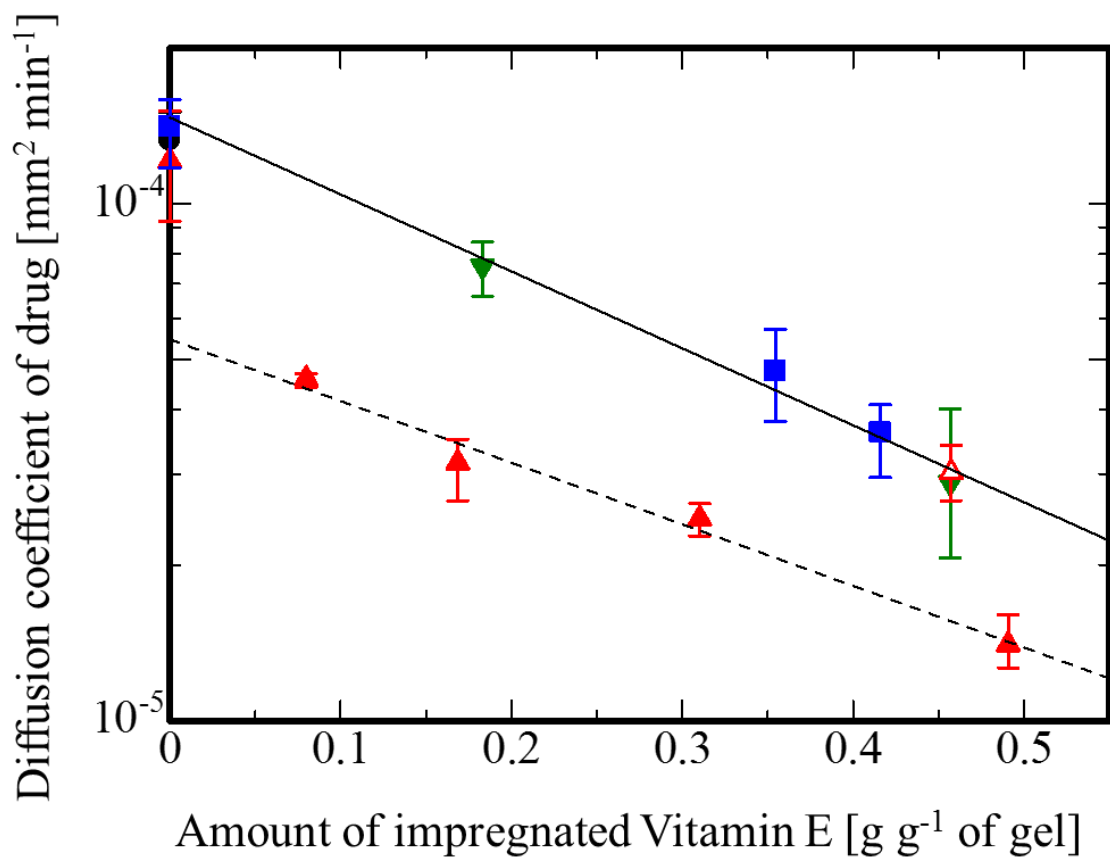


Fig. 4.20 Relationship between diffusion coefficient of drug in silicone hydrogel and amount of impregnated Vitamin E; non-processed (●), SSI with dry condition after drug loading (▲), SSI with wet condition (■), ethanol solution method (▼), SSI with dry condition before drug loading (△)

単位は $[g\ g^{-1}\ of\ gel]$ である。さらにここで、式(4.6)、式(4.7)において、ハイドロゲルの Vitamin E 含有量 M_{VE} が $0\ g\ g^{-1}\ of\ gel$ のときの拡散係数 D を求めると、式(4.7)では $D = 1.469 \times 10^{-4}\ mm^2\ min^{-1}$ となり、実験値に近い値を示した。しかしその一方で、式(4.6)では $D = 5.468 \times 10^{-5}\ mm^2\ min^{-1}$ となり、実験値とは大きく離れた値となった。

これまでに得られた結果から、vitamin E および timolol maleate salt の含浸放出機構について考察した。はじめに、ethanol 溶液含浸および乾燥条件の SSI により vitamin E を含浸させた後に timolol maleate salt を導入したハイドロゲルでは、導入された timolol maleate salt はハイドロゲルのポリマー鎖や vitamin E の表面に吸着した状態で担持される。次に、timolol maleate salt の導入後に乾燥条件の SSI で vitamin E を含浸させたハイドロゲルでは、timolol maleate salt がハイドロゲルのポリマー鎖に吸着した状態で vitamin E の含浸操作が行われるため、既往の研究[33]で報告されているように、ポリマー鎖上の timolol maleate salt が vitamin E によって覆われた状態となり、その結果としてハイドロゲル内における拡散が妨げられたのではないかと考えられる。また、式(4.6)がハイドロゲルの vitamin E 含浸量 $M_{VE} = 0\ g\ g^{-1}\ of\ gel$ において実験値と離れた値を示したことも、そのような理由からではないかと推察される。一方で、水和条件における SSI プロセスでは、ハイドロゲルに担持された timolol maleate salt はハイドロゲルに含水した水に溶解するために、後から含浸してきた vitamin E によって覆われず、その結果、ハイドロゲル内における timolol maleate salt の拡散係数は、vitamin E 含浸操作後に timolol maleate salt を導入したハイドロゲルと同様の値を示したのだと考えられる。

4.9 本章のまとめ

シリコンハイドロゲルに対する vitamin E の含浸プロセスにおいて、乾燥条件の SSI および水和条件の SSI では、含浸溶媒として ethanol を用いた従来法に比べて 100 倍以上も高い vitamin E の含浸濃度効率を示した。示差走査熱量測定および熱重量分析では、ハイドロゲルに担持された vitamin E や、vitamin E を含んだハイドロゲルの熱的性質が、vitamin E の含浸手法に依らずほぼ同様の傾向を示すことを明らかにした。また、赤外分光測定による分析では、ハイドロゲルに担持された vitamin E の大部分はエントロピー則に従ってハイドロゲルのポリマー内に分散し、一部はポリマーの親水基と微弱な水素結合を構成していることがわかった。さらに、ハイドロゲルに担持された timolol maleate salt においても、ポリマーの親水基との水素結合を示すピークシフトが確認された。

Vitamin E を導入した後のハイドロゲルの薬物放出挙動については、vitamin E の含浸手法によって異なる結果が示された。Timolol maleate salt の導入後に乾燥条件の SSI により vitamin E を含浸させたハイドロゲルでは、ハイドロゲルに担持されていた timolol maleate salt が SSI プロセスにおいて CO₂ に溶解し抽出されることで、ハイドロゲルの薬物放出量は大きく減少した。その一方で、ハイドロゲルの内部に残った timolol maleate salt は、導入された vitamin E によって覆われることにより、ハイドロゲルの薬物放出速度の抑制効果は上昇した。また、timolol maleate salt の導入後に水和条件の SSI により vitamin E を含浸させたハイドロゲルでは、SSI プロセス中のハイドロゲルが含水することにより、timolol maleate salt の CO₂ への溶解が妨げられ、プロセス後の薬物放出量の減少は改善された。一方で、ハイドロゲルの vitamin E 含有量に対する timolol maleate salt の拡散係数の減少傾向は、vitamin E の含浸操作後に timolol maleate salt を導入したハイドロゲルと同程度となった。

Timolol maleate salt の導入後に SSI プロセスにより vitamin E を含浸させたハイドロゲルでは、放出時におけるハイドロゲル内の timolol maleate salt の拡散係数は含浸時に比べて低くなっており、目的とする薬物放出時間に対してプロセス時間を短縮できることが示された。このことから、本研究で考案した新規プロセスは、従来まで行われてきた vitamin E 含浸後の薬物導入に比べて、ハイドロゲルへの薬物導入に要する時間が短く、特に、既往の研究[29]で報告されているような数週間にわたって薬物を放出する眼科薬物放出システムの作製においては、この利点はより顕著に現れると考えられる。一方で、眼科薬物放出システムにおいては薬物の放出量と放出速度を両立する必要があるため、薬物導入後のハイドロゲルに対する SSI による vitamin E 含浸プロセスにおいては、CO₂ に対するハイドロゲル中の薬物の溶解量を把握し、プロセス後のハイドロゲルの薬物放出量を制御する必要がある。

第5章 超臨界二酸化炭素に対する timolol maleate salt の

溶解度測定

5.1 本章の目的

第4章では、薬物放出速度制御を目的としたシリコンハイドロゲルに対する vitamin E 含浸プロセスにおいて SSI を利用することにより、ハイドロゲルに vitamin E を効率良く含浸させることができ、薬物の含浸に要する時間も短時間化できることを示した。その中で、乾燥条件の SSI ではハイドロゲル中の薬物が CO₂ に溶解することで、SSI プロセス後のハイドロゲルの薬物放出量が大きく減少することが示された。一方で、水和条件の SSI ではこの薬物放出量の減少が抑えられることが示されている。これは、ハイドロゲルに含まれた水に水溶性の薬物である timolol maleate salt が溶解し、CO₂ に対して溶解し難くなったためであると考えられる。しかしながら、timolol maleate salt の CO₂ に対する溶解度や水相間との分配に関する実験的なデータは報告されていない。そこで本研究では、水の存在下における CO₂ に対する timolol maleate salt の溶解度の把握を目的とし、timolol maleate salt の CO₂ に対する溶解度、水を飽和した CO₂ に対する溶解度、そして CO₂ - 水相間における分配係数の測定を行った。

5.2 試薬

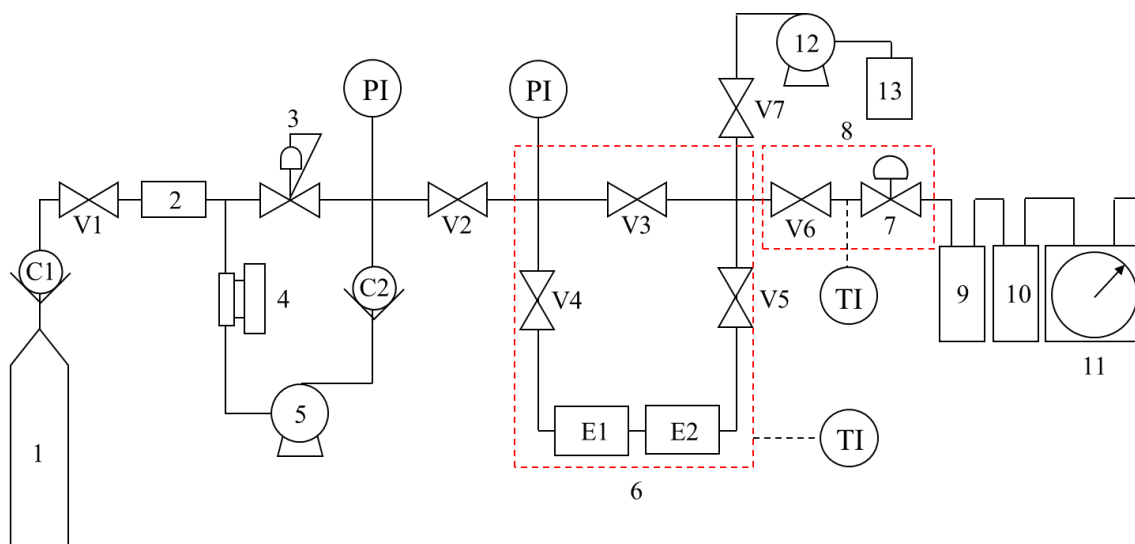
本研究では溶質として、第4章でも用いた和光純薬工業株式会社製の Timolol maleate salt(純度 97%以上)を用いた。

5.3 二酸化炭素に対する timolol maleate salt の溶解度の測定

5.3.1 装置概要

本研究において、CO₂ に対する timolol maleate salt の溶解度測定に用いた装置の概略図を Fig. 5.1 に示す。溶解度の測定は、既往の研究[54]を参考とした流通法により行った。

炭酸ガスポンプ(1)から供給された CO₂ は冷却器(4)により液化した後、供給ポ



- | | | | |
|----|--------------------------|--------|--------------------|
| 1. | CO ₂ cylinder | 9. | Water trap |
| 2. | Dryer | 10. | Water saturation |
| 3. | Back pressure | 11. | Gas Flow meter |
| 4. | Cooler | 12. | Feed pump |
| 5. | Pump | 13. | Water supplier |
| 6. | Heater | V1-V7. | Stop valve |
| 7. | Control valve | C1-C2. | Check valve |
| 8. | Ribbon heater | E1-E2. | Equilibrium vessel |

Fig. 5.1 Schematic drawings of apparatus for measuring solubility of Timolol maleate salt in CO₂

ンプ(5)により加圧され、平衡セル(E1, E2)へと供給される。平衡セルには timolol maleate salt とガラスビーズが詰められており、ここに CO₂ を流通させることで timolol maleate salt が飽和溶解する。CO₂ に溶解した timolol maleate salt は超純水(8)にトラップすることにより回収し、timolol maleate salt の回収量と CO₂ の流通量から、CO₂ に対する timolol maleate salt の溶解度を算出する。

5.3.2 装置部品

1. CO₂ cylinder

藤井物産株式会社製の液化炭酸ガス 7 kg を使用した。純度は 99.5 % 以上である。

2. Dryer

容器には GL science 社製の A 型分取カラムを使用した。材質は SUS316, 最高使用圧力は 29.4 MPa である。また、内容積は 4.5 cm³ であり、両端には孔径 2 μm のフィルターが付いている。充填する乾燥剤には AS ONE 社が取り扱うシリカゲル A 型球状を使用した。

3. Back pressure

TESCOM 社製のピストンセンサー式背圧弁を使用した。最高使用圧力は 41.3 MPa である。

4. Cooler

冷却器には東京理化学機器株式会社製の CCA-1111 型を使用した。冷却液には和光純薬工業株式会社製の ethylene glycole(和光一級, 純度 99.0 % 以上)を用いた。

5. Pump

GL Science 社製の APL-5L を使用した。流量設定範囲は 0.5 - 5.2 mL min⁻¹, 最大吐出圧力は 58.8 MPa である。

6. Heater

AS ONE 社が取り扱う自然対流方式の空気恒温槽 EO-300B を使用した。最高使用温度は 573 K である。

7. Control valve

HOKE 社製の 1315G2Y を使用した。最高使用圧力は 34.5 MPa, 最大使用温度

は 505 K である.

8. Ribbon heater

AS ONE 社が取り扱うリボンヒーターを使用した. 材質はガラスクロス, 最高使用温度は 673 K である.

9. Water trap

容器には AS ONE 社が取り扱う 35 mL 試験管を使用し, トラップ溶液には超純水を用いた.

10. Water saturation

容器には AS ONE 社が取り扱う 35 mL 試験管を使用し, 溶液には超純水を用いた.

11. Gas flow meter

シナガワ株式会社製の WS-1A 型湿式ガスメータを使用した.

12. Feed pump

サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社製のバリアブルフローペリスタルティックポンプを使用した. 流速の設定範囲は $0.4 - 1.7 \text{ mL min}^{-1}$ である.

13. Water supplier

容器には AS ONE 社が取り扱う 20 mL バイアル瓶を使用し, 溶液には超純水を用いた.

C1-C2. Check valve

HOKE 社製の 613G4Y を使用した. 最高使用圧力は 41.3 MPa である.

V1-V7. Stop valve

BuTech 社製の SLPV21R を使用した. 最高使用圧力は 103 MPa である.

E1-E2. Equilibrium vessel

容器には GLscience 社製の A 型分取カラムを使用した. 材質は SUS316, 最高使用圧力は 29.4 MPa である. また, 内容積は 4.5 cm^3 であり, 両端には孔径 $2 \mu\text{m}$ のフィルターが付いている. 充填するガラスビーズには AS ONE 社が取り扱う

BZ-06 を使用した。直径は 0.500 - 0.710 mm, 比重は 2.5 g cm^{-3} である。

5.3.3 操作手順

2つの平衡セル(E1, E2)それぞれに 20 mg の timolol maleate salt と 6.25 g のガラスビーズを十分に攪拌した混合物を入れて密閉した。

実験開始前の平衡セルは操作温度に調整された空気恒温槽(6)で予熱されており, timolol maleate salt およびガラスビーズを入れ密閉した後は恒温槽内で 30 分間静置することにより, 平衡セル内の温度が空気恒温槽の温度と等しくなるようにした。

続いて, 冷却器(4), リボンヒーター(8)の電源を入れ, それぞれの設定温度で安定するまで待機した。各部の温度が安定した後, 全てのバルブが閉まっていることを確認し, CO_2 シリンダー(1)及び V1 を開け, 供給ポンプを稼働させ CO_2 の加圧を開始した。ポンプ直後の圧力計が所定の圧力を示すよう背圧弁で調整し, 圧力が安定した後に V2, V4 の順にバルブを開け, 平衡セル内への CO_2 の供給を開始した。平衡セル内の圧力が所定の値に達したところで V4, V2 の順にバルブを閉め, 続いて供給ポンプの電源を切ってから V1 及び CO_2 シリンダーを閉じ, 所定の温度, 圧力で回分操作を 30 分間行った。次に CO_2 シリンダー及び V1, V2, V3, V6 を開けてから供給ポンプを再稼働させ, 平衡セルの下流における圧力を平衡セルの内部と等しくした。

続いて, バルブ V3 を閉じた後 V4, V5, 流量調節バルブを開け, 二酸化炭素の流通操作を開始した。その際, 操作開始前のリボンヒーターは空気恒温槽内と同じ温度に設定し, 開始後は 373 K まで昇温した。また, 流量調節バルブの後方には超純水を 5 mL 入れたトラップ(9)を設置し, CO_2 に溶解した timolol maleate salt を回収した。流通させた CO_2 の総流量は湿式流量計(11)により測定し, 総流量が 10 L 前後に達した時点で, V5, V4 および CO_2 シリンダーを閉めてから供給ポンプを停止させた。その後, V5 より後ろの系内が大気圧まで減圧された時点までの二酸化炭素の総流量を記録し流通操作を終了した。

続いて V7 を開けてから送液ポンプ(12)を稼働させ超純水を流すことにより, 配管内に析出した timolol maleate salt の回収操作を行った。その際, 送液速度は 1.0 mL min^{-1} に設定し, 回収操作 1 回あたりの送液量は 10 mL とした。また送液中のリボンヒーター(8)の温度は 323 K に設定した。さらに, 回収後の溶液について質量を測定した後, UV-vis 測定により溶液中の timolol maleate salt 濃度を測定することにより, timolol maleate salt の回収量を算出した。超純水中の timolol maleate salt の濃度の決定には, Appendix III に示した検量線を使用した。なおこの操作は, 1 回あたりに回収される timolol maleate salt が, 積算量の 1 %を下回るまで繰り返して行った。

流通操作において流した CO₂ の体積と、回収操作から得られた timolol maleate salt の質量から、以下の関係式を用いて CO₂ に対する timolol maleate salt の溶解度を算出した。

$$y_{\text{TM}} = \frac{W_{\text{TM}} \div m_{\text{TM}}}{(V_{\text{CO}_2} \times \rho_{\text{CO}_2} \div m_{\text{CO}_2}) + (W_{\text{TM}} \div m_{\text{TM}})} \quad [-] \quad (5.1)$$

ここで、 W_{TM} は回収操作で得られた timolol maleate salt の総量である。また、 V_{CO_2} は流通操作における CO₂ の総流量であり、 ρ_{CO_2} は大気圧下における CO₂ の密度である。 m_{TM} 、 m_{CO_2} は timolol maleate salt と CO₂ の分子量であり、それぞれ $m_{\text{TM}} = 432.49$ 、 $m_{\text{CO}_2} = 44.02$ である。

回収操作を終えた後、平衡セル内の減圧を行うために V7 を閉じてから V5 を開けた。平衡セル内が大気圧まで下がったことを確認し、V5 を閉じ V7 を開けてから送液ポンプを稼働させ、100 mL の超純水を 1.7 mL min^{-1} で流すことにより、配管内の洗浄を行った。洗浄後は V7 を閉めてから V2、V3 を開け、装置全体の減圧を行った。減圧後は全てのバルブを閉じ、リボンヒーターの電源を切ってから実験を終了した。

5.3.4 実験条件

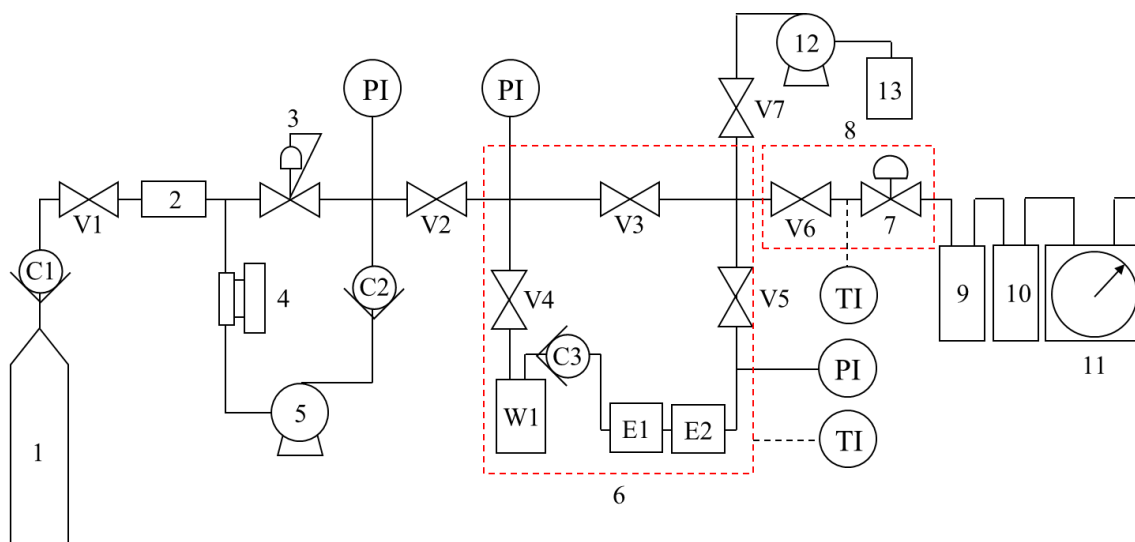
CO₂ に対する timolol maleate salt の溶解度測定は、温度 313 - 323 K、圧力 8 - 18 MPa、流通速度 $120 - 180 \text{ mL min}^{-1}$ で行った。

5.4 水を飽和した二酸化炭素に対する timolol maleate salt の溶解度の測定

5.4.1 装置概要

本研究において、水を飽和した CO₂ に対する timolol maleate salt の溶解度測定に用いた装置の概略図を Fig. 5.2 に示す。主な部品や機構は 5.3 節で用いたものと同様である。

炭酸ガスポンプ(1)から供給された CO₂ は冷却器(4)により液化した後、供給ポンプ(5)により加圧され、水和セル(W1)で水を飽和した後に平衡セル(E1, E2)へと供給される。平衡セルには timolol maleate salt とガラスビーズが詰められており、CO₂ を流通させることで timolol maleate salt が CO₂ に飽和溶解する。CO₂ に



- | | | | |
|----|--------------------------|--------|-------------------------|
| 1. | CO ₂ cylinder | 10. | Water saturation |
| 2. | Dryer | 11. | Gas Flow meter |
| 3. | Back pressure | 12. | Feed pump |
| 4. | Cooler | 13. | Water supplier |
| 5. | Pump | V1-V7. | Stop valve |
| 6. | Heater | C1-C3. | Check valve |
| 7. | Control valve | E1-E2. | Equilibrium vessel |
| 8. | Ribbon heater | W1. | Water saturation vessel |
| 9. | Water trap | | |

Fig. 5.2 Schematic drawings of apparatus for measuring solubility of Timolol maleate salt in CO₂ saturated with water

溶解した timolol maleate salt は超純水(8)にトラップすることにより回収し、timolol maleate salt の回収量と CO₂ の流通量から、CO₂ に対する timolol maleate salt の溶解度を算出する。

5.4.2 装置部品

1-13, C1-C2, V1-V7 は 5.3 節で用いたものと同じであり、詳細は 5.3.2 項で述べた通りである。加えて本実験では以下の部品を使用した。

W1. Water saturation vessel

圧硝子工業株式会社製の高压セルを使用した。材質は SUS316、最大使用圧力は 25 MPa、最大使用温度は 100 °C、内容積は 0.08 L である。

C3. Check valve

HOKE 社製の 613G4Y を使用した。最高使用圧力は 41.3 MPa である。

5.4.3 操作手順

はじめに、水和セル(W1)の内部に 10 mL の超純水を入れたバイアル瓶を設置した。その際、水和セルの入り口側の配管が超純水に浸かるようにし、CO₂ を供給した際に超純水が CO₂ でバブリングされるようにした。次に、平衡セル(E1, E2)それぞれに 20 mg の timolol maleate salt と 6.25 g のガラスビーズを十分に攪拌した混合物を入れ密閉した。

実験開始前の水和セルおよび平衡セルは操作温度に調整された空気恒温槽(6)で予熱されており、それぞれの内容物を入れた後も恒温槽内で 30 分間静置することにより、平衡セル内の温度が空気恒温槽の温度と等しくなるようにした。

装置の加圧操作、CO₂ の流通操作、timolol maleate salt の回収操作、装置の洗浄および減圧操作は 5.3.3 項で述べた通りである。

流通操作で流した CO₂ の流量と、回収操作で得られた timolol maleate salt の質量から式(5.1)を用いることにより、水を飽和した CO₂ に対する timolol maleate salt の溶解度を算出した。

5.4.4 実験条件

水を飽和した CO₂ に対する timolol maleate salt の溶解度測定は、温度 313 K、圧力 12 - 18 MPa、流通速度 120 mL min⁻¹で行った。

5.5 二酸化炭素－水相間における timolol maleate salt の分配測定

5.5.1 装置概要

本研究において、CO₂－水相間における timolol maleate salt の分配測定に用いた装置の概略図を Fig. 5.3 に示す。主な部品や機構は 5.3 節で用いたものと同様である。

炭酸ガスポンプ(1)から供給された CO₂ は冷却器(4)により液化した後、供給ポンプ(5)により加圧され、水和セル(W1)で水を飽和した後に平衡セル(E1)へと供給する。平衡セルには 1 wt. % に調整した timolol maleate salt 水溶液が 5 mL 入れであり、CO₂ を流通させることで timolol maleate salt が水相から CO₂ 相へと分配する。

CO₂ に溶解した timolol maleate salt は超純水(8)にトラップすることにより回収し、timolol maleate salt の回収量と CO₂ の流通量から、CO₂ に対する timolol maleate salt の溶解量および CO₂－水相間の分配係数を算出した。

5.5.2 装置部品

1-13, C1-C2, V1-V7 は 5.3 章で用いたものと同じであり、詳細は 5.3.2 項で述べた通りである。また、W1, C3 は 5.4 章で用いたものと同じであり、詳細は 5.4.2 項で述べた通りである。加えて本実験では以下の備品を使用した。

E1. Equilibrium vessel

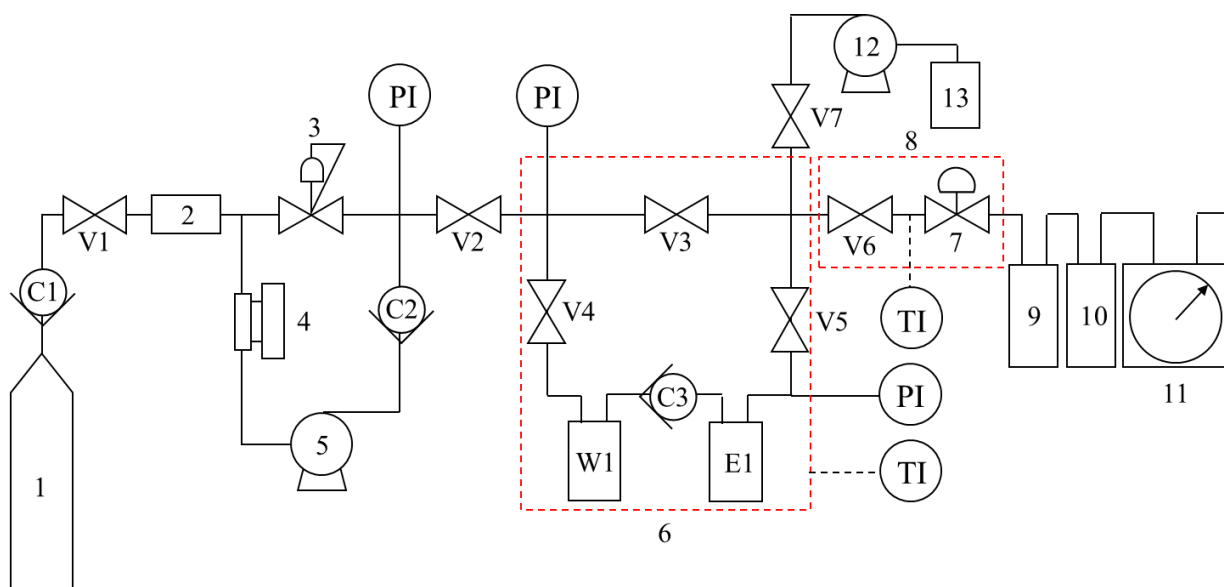
圧硝子工業株式会社製の高压セルを使用した。材質は SUS316、最大使用圧力は 25 MPa、最大使用温度は 373 K、内容積は 0.08 L である。

5.5.3 操作手順

はじめに、水和セル(W1)の内部に 10 mL の超純水を入れたバイアル瓶を設置した。その際、水和セルの入り口側の配管が超純水に浸かるようにし、CO₂ 供給した際に超純水が CO₂ でバブリングされるようにした。また、平衡セル(E1)には 1 wt. % の timolol maleate salt 水溶液が 5 mL 入ったバイアル瓶を設置した。その際、平衡セルの入り口側の配管が水溶液に浸かるようにし、CO₂ を供給した際に水溶液が CO₂ でバブリングされるようにした。

実験開始前の水和セルと平衡セルは操作温度に調整された空気恒温槽(6)で予熱されており、それぞれの内容物を入れた後は恒温槽内で 30 分間静置することにより、各セル内の温度が空気恒温槽の温度と等しくなるようにした。

装置の加圧操作、二酸化炭素の流通操作、timolol maleate salt の回収操作、装



- | | | | |
|----|--------------------------|--------|-------------------------|
| 1. | CO ₂ cylinder | 10. | Water saturation |
| 2. | Dryer | 11. | Gas Flow meter |
| 3. | Back pressure | 12. | Feed pump |
| 4. | Cooler | 13. | Water supplier |
| 5. | Pump | V1-V7. | Stop valve |
| 6. | Heater | C1-C3. | Check valve |
| 7. | Control valve | E1. | Equilibrium vessel |
| 8. | Ribbon heater | W1. | Water saturation vessel |
| 9. | Water trap | | |

Fig. 5.3 Schematic drawings of apparatus for measuring solubility of Timolol maleate salt in CO₂ from water phase

置の洗浄および減圧操作は 5.3.3 項で述べた通りである。ただし、加圧後の回分操作時間は 2 h とした。

流通操作で流した CO₂ の流量と、回収操作で得られた timolol maleate salt の質量から式(5.1)を用いることにより、CO₂ に対する 1 wt. % 水溶液中の timolol maleate salt の溶解度を算出した。さらに、CO₂ - 水相間における timolol maleate salt の分配係数を以下の関係式で表した。

$$K_{\text{TM}} = \frac{y_{\text{TM}}}{x_{\text{TM}}} \quad [-] \quad (5.2)$$

ここで、 y_{TM} は CO₂ 中における timolol maleate salt のモル濃度であり、 x_{TM} は水中における timolol maleate salt のモル濃度である。

5.5.4 実験条件

CO₂ - 水相間における timolol maleate salt の分配測定は、温度 313 - 323 K、圧力 9 - 18 MPa、流通速度 120 mL min⁻¹ で行った。

5.6 Chrastil 式による解析

CO₂ に対する timolol maleate salt の溶解度について、高圧流体に対する溶解度の相関式である Chrastil 式[64]を用いた解析を行った。Chrastil 式を以下に示す。

$$\ln c = k \ln \rho - \frac{a}{T} + b \quad (5.3)$$

ここで、 c は溶媒中の溶質濃度であり、 ρ は溶媒の密度である。また、 k 、 a 、 b は Chrastil 式におけるパラメータである。特に、 k は溶媒に溶解した溶質分子周りに配位する溶媒分子の個数を表しており、 a は溶質の蒸発と溶解に由来するエンタルピーの変化を表している。

5.7 結果および考察

5.7.1 二酸化炭素に対する timolol maleate salt の溶解度

はじめに、313 K、12 MPa において、CO₂ の流通速度を 120 - 180 mL min⁻¹ で変

化させたときの溶解度の測定結果を Fig. 5.4 および Table. 5.1 に示す. CO_2 に対する timolol maleate salt の溶解度は, 流通速度が $120 - 180 \text{ mL min}^{-1}$ の範囲において一定の値をとり, 平衡セル内における CO_2 の滞留時間が十分であることが示された.

続いて, CO_2 の流通速度を 120 mL min^{-1} に固定し, 温度を $313 - 323 \text{ K}$, 圧力を $8 - 18 \text{ MPa}$ で変化させたときの溶解度の測定結果を Fig. 5.5 および Table. 5.2 に示す. また, Chrastil 式により相関を行った際の Chrastil パラメータ k , a , b の値と計算誤差を Table. 5.3 に示す. 溶解度の測定結果を見てみると, 313 K での溶解度は圧力の上昇に対してあまり変化していないのに対し, 323 K では圧力の上昇に伴い大きく増加した. また, Chrastil 式により相関を行った結果, 323 K での溶解度は良好に相関された一方で, 313 K での相関結果はあまり良好であるとは言えない. これは, 313 K における溶解度が小さいために, 測定誤差が大きくなったためであると考えられる. ただし, Chrastil 式による計算結果を見ても, 313 K では溶解度の圧力依存性が小さいことが分かり, CO_2 に対する timolol maleate salt の溶解機構においては, timolol maleate salt の蒸発および溶解に伴うエンタルピー変化の影響が強いことが示唆された.

5.7.2 水を飽和した二酸化炭素に対する timolol maleate salt の溶解度

温度 313 K , 圧力 $12 - 18$ における水を飽和した CO_2 に対する timolol maleate salt の溶解度の測定結果を Fig. 5.6 および Table. 5.4 に示す. ここで, 5.7.1 節で示した水を溶解していない二酸化炭素に対する溶解度と比較すると, 水を溶解していない CO_2 に対する溶解度が 313 K , 12 MPa で 1.62×10^{-6} , 18 MPa で 1.501×10^{-6} であるのに対し, 水を飽和した CO_2 に対する溶解度は 12 MPa で 2.191×10^{-6} , 18 MPa で 2.320×10^{-6} であり, CO_2 に水が飽和することにより, timolol maleate salt の溶解度は上昇することが示された. これは, CO_2 中の timolol maleate salt が CO_2 に溶解した水によって解離したためではないかと考えられる. しかしながら, 測定を行った 313 K , 12 MPa , 18 MPa における二酸化炭素に対する水の溶解度はそれぞれ 4.57×10^{-3} , 6.07×10^{-3} [59] と小さいことから, timolol maleate salt の溶解に与える影響は限定的であり, 溶解度はあまり大きく変化しなかったものと考えられる.

5.7.3 二酸化炭素-水相間における timolol maleate salt の分配

温度 $313 - 323 \text{ K}$, 圧力 $9 - 18 \text{ MPa}$ での CO_2 - 水相間の timolol maleate salt における分配測定の結果を Fig. 5.7 および Table. 5.5 に示す. CO_2 に溶解した timolol maleate salt の濃度は, CO_2 に対する timolol maleate salt の溶解度と比較して 2 桁小さくなり, 温度による溶解量の違いも見られなくなった. これは, timolol

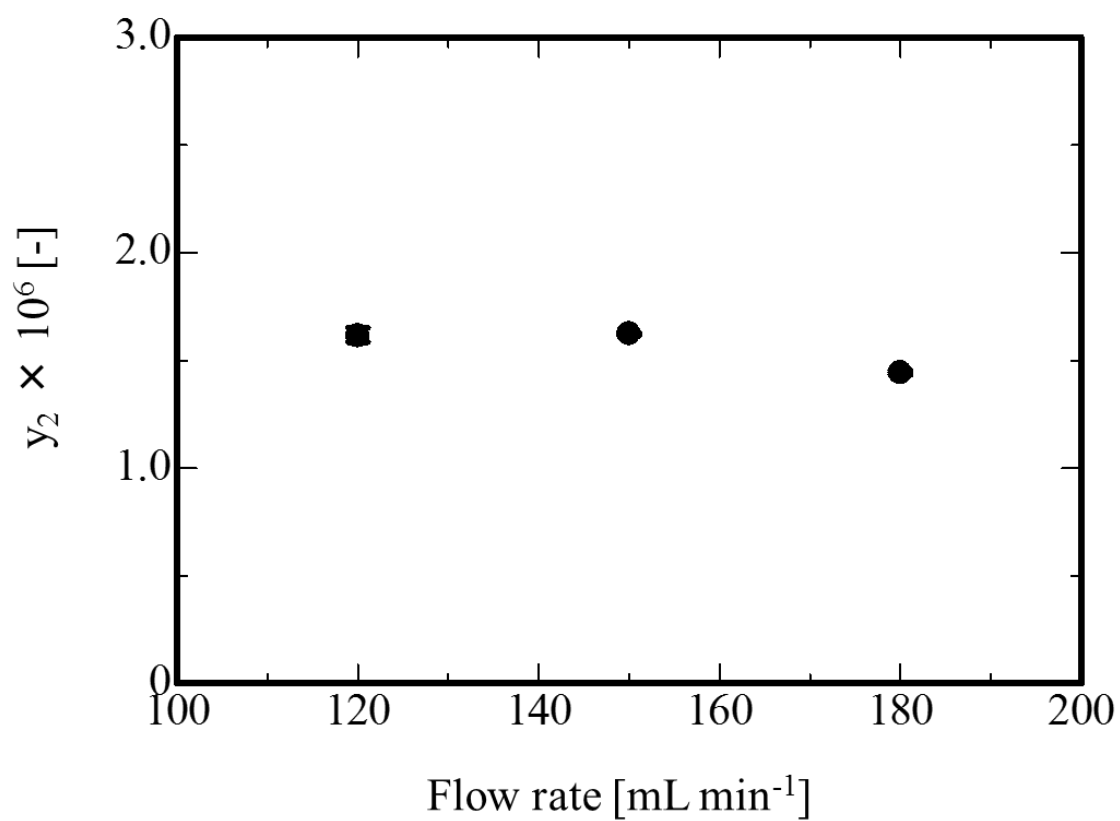


Fig. 5.4 Solubilities of Timolol maleate salt in CO₂ at 313 K, 12 MPa with different flow rates

Table. 5.1 Solubilities of Timolol maleate salt in CO₂ at 313 K, 12 MPa with different flow rates

Flow rate [mL min ⁻¹]	Solubility × 10 ⁶ [-]
120	1.62 ± 0.04
150	1.624 ± 0.007
180	1.44 ± 0.01

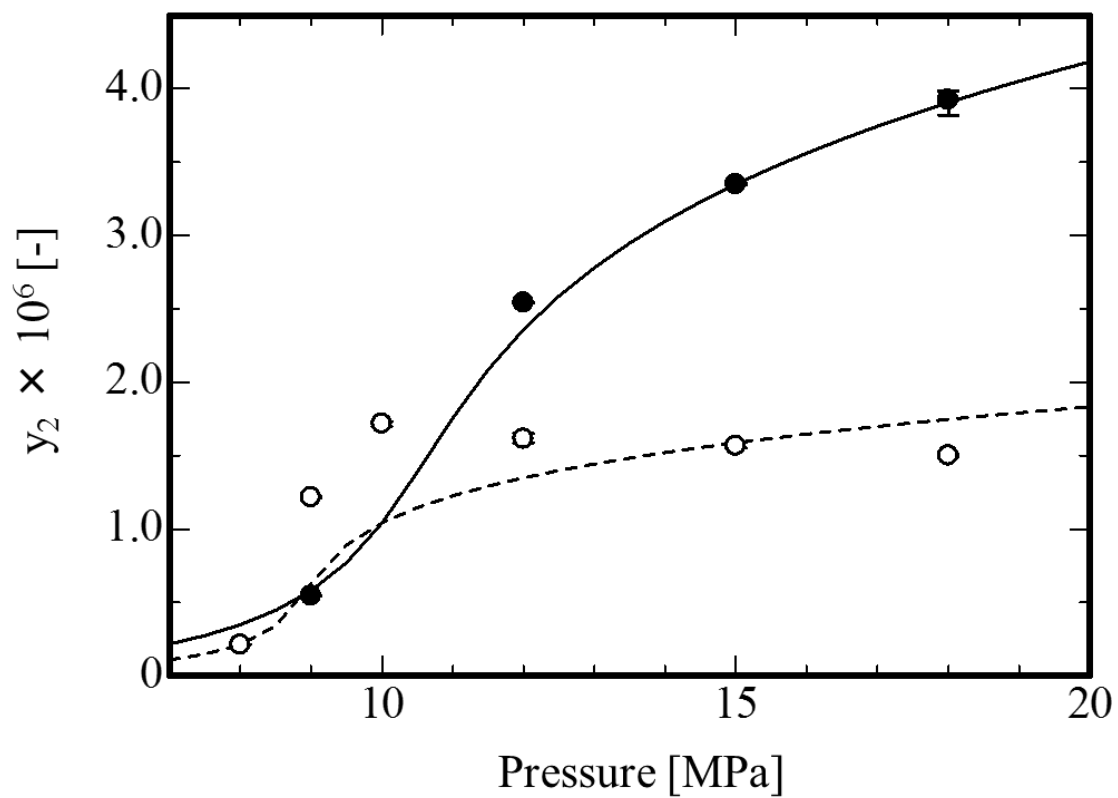


Fig. 5.5 Solubilities of Timolol maleate salt in CO₂ at different temperatures; 313 K (○) and 323 K (●). Correlation line with chrastil equation at 313 K (---) and 323 K (—).

Table. 5.2 Solubilities of Timolol maleate salt in CO₂ at different temperatures

T = 313 K	
Pressure [MPa]	Solubility × 10 ⁶ [-]
8	0.212 ± 0.002
9	1.216 ± 0.004
10	1.72 ± 0.02
12	1.62 ± 0.04
15	1.57 ± 0.02
18	1.501 ± 0.007

T= 323 K	
Pressure [MPa]	Solubility × 10 ⁶ [-]
9	0.546 ± 0.002
12	2.543 ± 0.004
15	3.349 ± 0.008
18	3.9 ± 0.1

Table. 5.3 Chrastil parameters for solubility of timiolol maleate salt in CO₂

<i>k</i>	<i>a</i>	<i>b</i>	AARD [%]
2.950	-9691	6.960	14.29

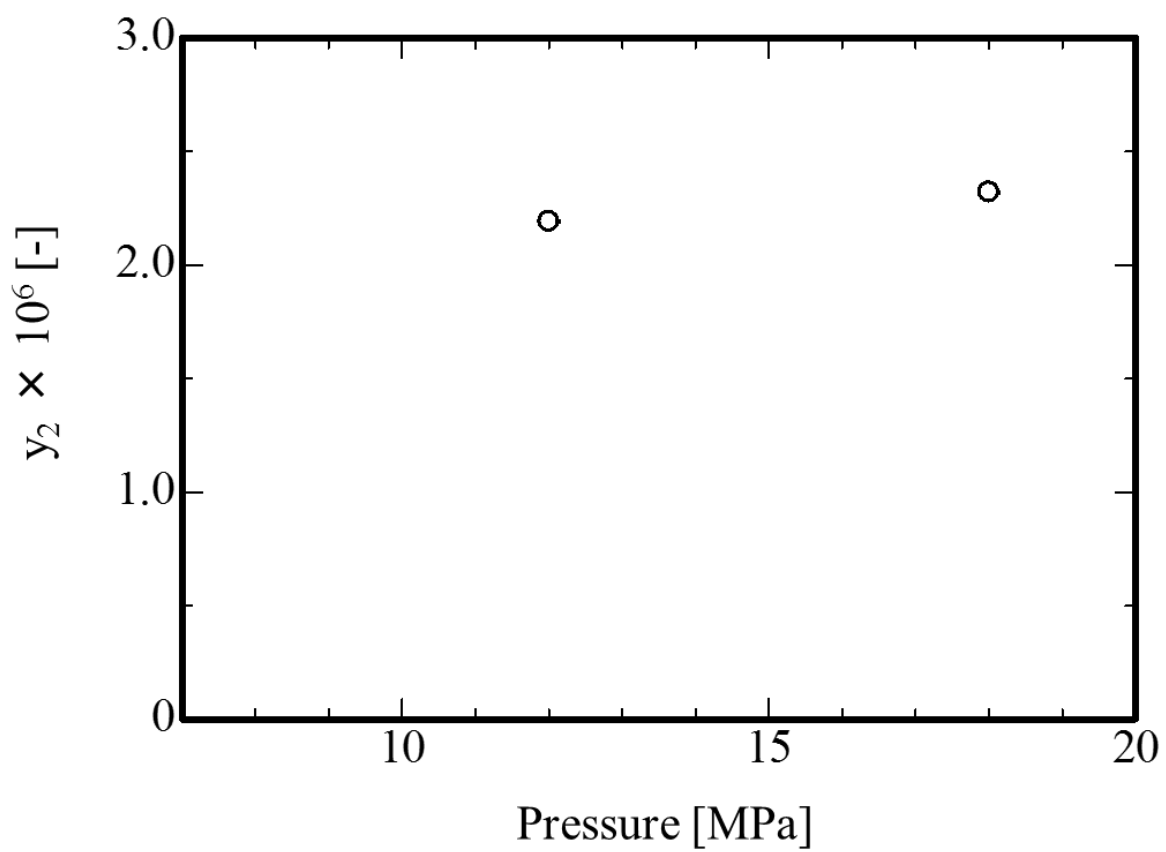


Fig. 5.6 Solubilities of Timolol maleate salt in CO₂ saturated with water at 313 K

Table. 5.4 Solubilities of Timolol maleate salt in CO₂ saturated with water at 313 K

Pressure [MPa]	Solubility $\times 10^6$ [-]
12	2.191 \pm 0.004
18	2.320 \pm 0.003

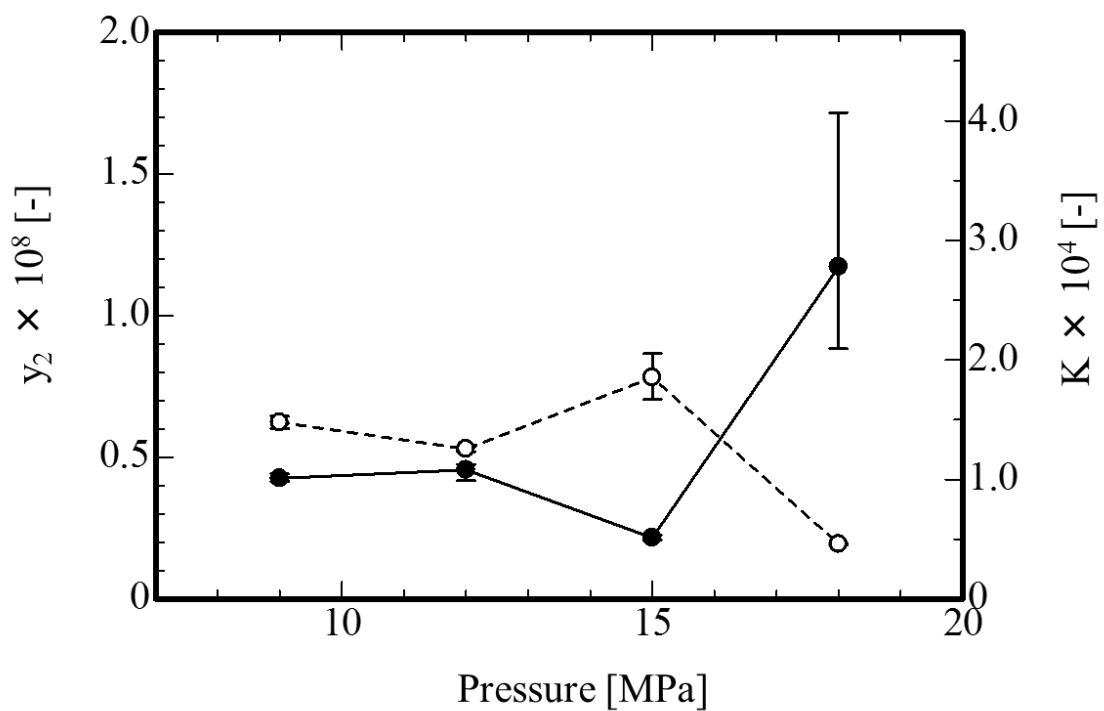


Fig. 5.7 Solubilities of Timolol maleate salt in CO₂ from water phase, and partition coefficients of Timolol maleate salt between CO₂ and water phase at different temperatures; 313 K (○) and 323 K (●)

Table. 5.5 Solubilities of Timolol maleate salt in CO₂ from water phase, and partition coefficients of Timolol maleate salt between CO₂ and water phase at different temperatures

T = 313 K		
Pressure [MPa]	Solubility $\times 10^8$ [-]	$K \times 10^4$ [-]
9	6.2 \pm 0.2	1.45 \pm 0.05
12	5.4 \pm 0.1	1.36 \pm 0.02
15	7.8 \pm 0.8	1.9 \pm 0.2
18	1.94 \pm 0.04	0.46 \pm 0.01

T= 323 K		
Pressure [MPa]	Solubility $\times 10^8$ [-]	$K \times 10^4$ [-]
9	4.3 \pm 0.2	1.01 \pm 0.04
12	4.6 \pm 0.4	1.08 \pm 0.09
15	2.16 \pm 0.09	0.51 \pm 0.02
18	11 \pm 5	3 \pm 1

maleate salt が水に溶解し解離することにより、timolol maleate salt の CO₂ に対する蒸発エンタルピーと溶解エンタルピーが大きくなったためであると考えられる。また、CO₂ - 水相間における timolol maleate salt の分配係数は 10⁻⁴ オーダーと非常に小さな値をとり、CO₂ - 水相間において大半の timolol maleate salt が水相中に分配されることが示された。

5.8 本章のまとめ

CO₂ に対する timolol maleate salt の溶解度測定では、313 - 323 K, 8 - 18 MPa において測定を行い、特に 323 K における溶解度は Chrastil 式によって良好に相関された。水を飽和した CO₂ に対する timolol maleate salt の溶解度測定では、313 K, 12 - 18 MPa において測定を行い、同じ温度、圧力条件における水を含まない CO₂ に対する溶解度と比べて増加することが示された。ただし、同条件下における CO₂ に対する水の溶解度は低いため、timolol maleate salt の溶解度の増加は限定的であった。CO₂ - 水相間における timolol maleate salt の分配は、313 - 323 K, 9 - 18 MPa において測定した。1 wt. % の水溶液から CO₂ に溶解した timolol maleate salt 量は、純物質の溶解度に比べて 2 桁小さく、その際の分配係数の値から timolol maleate salt のほとんどが水相に分配されることが示された。

以上の結果から、第 4 章の SSI による Vitamin E 含浸プロセスにおいて、SSI を乾燥条件で行ったハイドロゲルよりも水和条件で行ったハイドロゲルで薬物放出量が多くなった理由として、水和条件ではハイドロゲルに含まれた水に timolol maleate salt が溶解し CO₂ 中に流出し難くなったためであることが示された。

第6章 Timolol maleate salt 放出システムにおける

薬物含有量と拡散係数の予測モデル

6.1 本章の目的

本章では、第4章、第5章で得られた実験結果をもとに、薬物導入後に SSI を用いて vitamin E 含浸を行ったハイドロゲルの薬物放出挙動を予測することを目的とした、推算モデルを構築した。さらに、薬物導入後に水和条件の SSI プロセスを行ったハイドロゲルの薬物放出量について、実験値と推算値が大きく異なることに注目し、水和条件の SSI プロセスにおけるハイドロゲル中の薬物抽出の抑制を目的としたプロセス装置の改良を行った。

6.2 SSI プロセス後のシリコンハイドロゲルの薬物放出挙動のモデル化

6.2.1 薬物放出速度の推算モデル

はじめに、4.8.2 項において示したように、乾燥条件と水和条件の SSI を用いた vitamin E 含浸プロセスにおいて、313 K、12 MPa の CO₂ 中の vitamin E 濃度とハイドロゲルに対する vitamin E 含浸量の関係はそれぞれ以下の式で表される。

$$M_{VE} = 0.139y_{VE}^2 + 0.197y_{VE} \quad (6.1)$$

$$M_{VE} = 0.0569y_{VE}^2 + 0.0428y_{VE} \quad (6.2)$$

ここで、 M_{VE} はハイドロゲルの vitamin E 含有量であり、単位は [g g⁻¹ of gel] である。また、 y_{VE} は SSI プロセスにおける CO₂ 中の vitamin E 濃度であり、単位は [g L⁻¹] である。式(6.1)は乾燥条件の SSI における関係式、式(6.2)は水和条件の SSI における関係式である。

次に、4.8.8 項で示したように、薬物の導入後に乾燥条件と水和条件の SSI を用いて vitamin E の含浸操作を行ったハイドロゲル内における薬物の拡散係数と vitamin E 含浸量の関係式は以下の通りである。

$$D = \exp(-2.745M_{VE} - 9.814) \quad (6.3)$$

$$D = \exp(-3.428M_{VE} - 8.826) \quad (6.4)$$

ここで、 D はハイドロゲル内における薬物の拡散係数であり、単位は $[\text{mm}^2 \text{min}^{-1}]$ である。また、 M_{VE} はハイドロゲルの vitamin E 含浸量であり、単位は $[\text{g L}^{-1}]$ である。式(6.3)は乾燥条件の SSI における関係式、式(6.4)は水和条件の SSI における関係式である。

さらに、ハイドロゲルから放出される薬物量の経時変化は Fick の非定常拡散式から導出した次式によって表される。

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{(2n-1)^2} \exp\left\{-\frac{(2n-1)^2 \pi^2 Dt}{4h^2}\right\} \quad (6.5)$$

以上の関係式から、薬物導入後のハイドロゲルに対して乾燥条件あるいは水和条件の SSI を用いて vitamin E を含浸させた場合には、SSI プロセスにおける CO_2 中の vitamin E 濃度から、ハイドロゲルからの薬物放出速度の予測が可能であることが示された。

続いて、式(6.1) - 式(6.4)を用いることにより、乾燥条件および水和条件での SSI プロセスにおける CO_2 中の vitamin E 濃度から、vitamin E 含浸後のハイドロゲル内における薬物の拡散係数を計算し、さらに、第4章で得られている Table. 4.7 の Run. 4.6 - 4.9 および Table. 4.8 の Run. 4.11 - 4.12 の結果と比較した。SSI プロセスにおける CO_2 中の vitamin E 濃度と、プロセス後のハイドロゲル内における timolol maleate salt の拡散係数の関係について、実験値と計算値の比較結果を Fig. 6.1 および Table. 6.1 に示す。乾燥条件での SSI プロセスにおいては、計算値は実験値を 10 %以内の誤差で表すことができ、水和条件での SSI プロセスにおいては、20 %以内の誤差で表すことができた。

6.2.2 薬物抽出量の推算モデル

ハイドロゲルが含有した timolol maleate salt の SSI プロセスにおける CO_2 中への流出量が、 CO_2 に対する timolol maleate salt の溶解度に依存していると仮定し、SSI プロセスにおいてハイドロゲルから CO_2 へと抽出される timolol maleate salt の量を推算するためのモデルを構築した。

はじめに乾燥条件での SSI プロセスでは、 CO_2 に対する timolol maleate salt の溶解度を $y_{TM} [-]$ とし、SSI プロセスの加圧操作および置換操作で供給された CO_2 の総量を $n_{\text{CO}_2} [\text{mol}]$ とすれば、ハイドロゲルから抽出される timolol maleate salt の

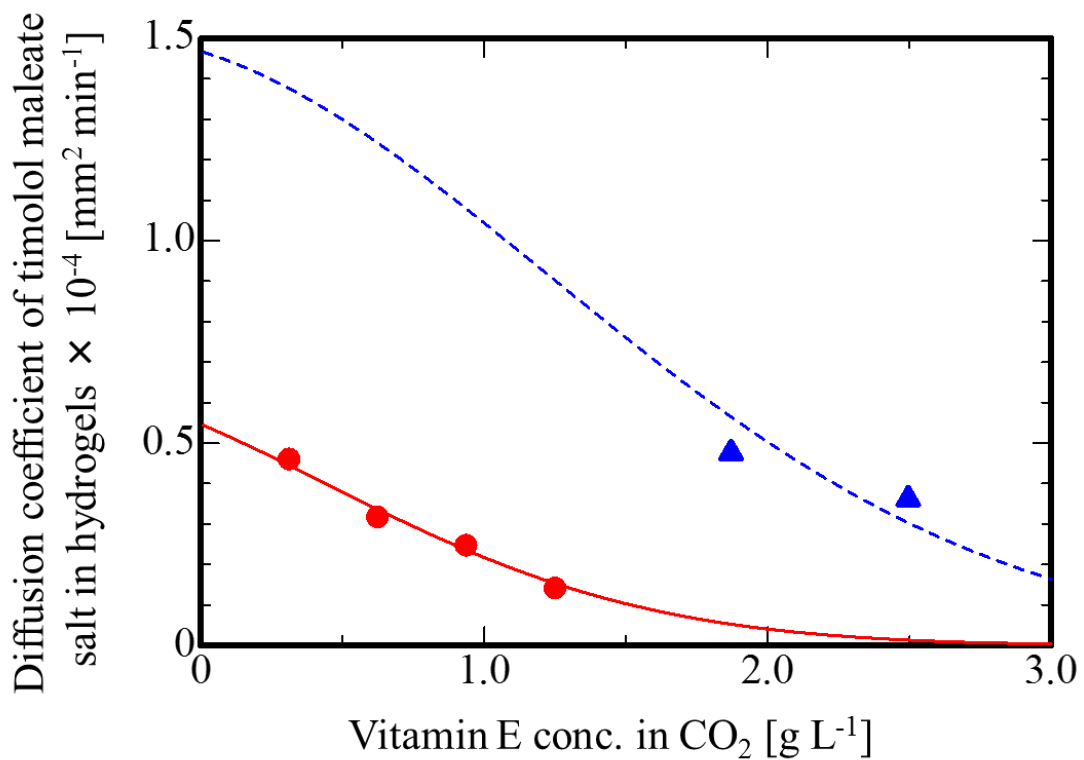


Fig. 6.1 Relationships between vitamin E concentration in CO₂ in SSI processes and diffusion coefficient of timolol maleate salt in hydrogels after the processes; SSI with drug condition (●) and SSI with wet condition (▲). Correlation line obtained from combination of eq. 6.1 and eq. 6.3 (—) and combination of eq. 6.2 and eq. 6.4 (---)..

Table. 6.1 Relationships between vitamin E concentration in CO₂ in SSI processes and diffusion coefficient of timolol maleate salt in hydrogels after the processes

SSI process with dry condition			
y_{VE} [g L ⁻¹]	$D_{exp.} \times 10^{-5}$ [mm ² min ⁻¹]	$D_{calc.} \times 10^{-5}$ [mm ² min]	ARD [%]
0.314	4.59 (Run. 4.6)	4.44	3.19
0.626	3.16 (Run. 4.7)	3.36	6.22
0.938	2.46 (Run. 4.8)	2.35	4.32
1.252	1.40 (Run. 4.9)	1.53	9.13

SSI process with wet condition			
y_{VE} [g L ⁻¹]	$D_{exp.} \times 10^{-4}$ [mm ² min ⁻¹]	$D_{calc.} \times 10^{-4}$ [mm ² min]	ARD [%]
1.871	4.75 (Run. 4.11)	5.65	18.9
2.496	3.61 (Run. 4.12)	3.03	16.1

$$AD = \left| \frac{D_{exp.} - D_{calc.}}{D_{exp.}} \right| \times 100 [\%]$$

量 E_{TM} [g]は以下のように表される.

$$E_{TM} = \frac{y_{TM}}{1 - y_{TM}} \times n_{CO_2} \times m_{TM} \quad (6.6)$$

ここで, m_{TM} は timolol maleate salt の分子量である.

次に, 水和条件での SSI プロセスでは, CO_2 - 水相間における timolol maleate salt の分配係数を K_{TM} [-], ハイドロゲルに含まれている水の量を M_{Water} [$g\ g^{-1}$ of gel], SSI プロセス前のハイドロゲルの timolol maleate salt の含有量を M_{TM} [$g\ g^{-1}$ of gel] とし, 抽出される timolol maleate salt の量が少量であると仮定すれば, CO_2 に対する timolol maleate salt の溶解度 y_{TM} [-]は以下のように表される.

$$y_{TM} = \frac{M_{TM}/m_{TM}}{M_{TM}/m_{TM} + M_{water}/m_{water}} \times K_{TM} \quad (6.7)$$

ここで, m_{TM} , m_{water} は timolol maleate salt および水の分子量である. 式(6.7)を式(6.6)に代入することにより, SSI プロセスで供給された CO_2 の総量 n_{CO_2} [mol]に対する timolol maleate salt の抽出量 E_{TM} [g]が計算できる.

続いて, 式(6.6), (6.7)を用いることにより, 313 K, 12 MPa において, 乾燥条件および水和条件での SSI プロセスを行ったハイドロゲルの timolol maleate salt の放出量を推算した. 推算を行うにあたり, 以下の仮定をおいた. 乾燥状態のハイドロゲルの重さは 4.3 節で述べた 0.015 - 0.018 g の平均値から 0.0165 g とし, ハイドロゲルの含水率は 4.8.3 項の結果から 29%とした. SSI プロセス前のハイドロゲルの timolol maleate salt の含有量は Table. 4.6 の Run. 4.4 の結果から 6.028 mg g^{-1} gel とした. このとき, 1 回のプロセスで処理される 3 枚のハイドロゲルに含まれる timolol maleate salt の総量は 0.297 mg である. 313 K, 12 MPa における timolol maleate salt の CO_2 に対する溶解度は, Table. 5.2 より $y_{TM} = 1.62 \times 10^{-6}$ [-]とし, CO_2 - 水相間の分配係数は Table. 5.4 より $K_{TM} = 1.36 \times 10^{-4}$ [-]とした. また, SSI プロセスにおける加圧操作および置換操作で供給された CO_2 の総量は $n_{CO_2} = 2.246$ [mol]である.

以上の仮定に基づき計算を行うと, 乾燥条件での SSI プロセスにより抽出される timolol maleate salt の量は $E_{TM} = 1.569$ mg となる. この値は, SSI プロセス前のハイドロゲル 3 枚に含まれる timolol maleate salt の量 0.297 mg を上回っているため, 乾燥条件での SSI プロセスを行ったハイドロゲルの timolol maleate salt の放出量の推算値は 0.000 mg g^{-1} of gel となる. 一方で, 水和条件での SSI により抽出される timolol maleate salt の量は $E_{TM} = 0.081$ mg となる. この結果から,

水和条件の SSI プロセス後のハイドロゲルの timolol maleate salt の含有量は $(0.297 - 0.081) / 3 = 0.072 \text{ mg gel}^{-1}$ となるため、水和条件での SSI プロセスを行ったハイドロゲルの重量あたりの timolol maleate salt の放出量の推算値は 4.364 mg g^{-1} of gel となる。

次に、計算から得られた推算値について、第 4 章で得られた実験値と比較した。はじめに、乾燥条件の SSI を行ったハイドロゲルについて、Table. 4.7 の Run. 4.5 の結果と比較すると、Run. 4.5 のハイドロゲルは 0.756 mg g^{-1} of gel の timolol maleate salt を放出しており、推算値の 0.000 mg g^{-1} of gel とは大きく異なる値であった。これは、ハイドロゲルと timolol maleate salt の間に分子間相互作用が存在し、CO₂ とハイドロゲルの間に timolol maleate salt の分配が生じたためではないかと考えられる。続いて、水和条件の SSI を行ったハイドロゲルについて、Table. 4.8 の Run. 4.10 の結果と比較すると、Run. 4.10 のハイドロゲルは 2.269 mg g^{-1} of gel の timolol maleate salt を放出しており、推算値の 4.364 mg g^{-1} of gel に比べて大きく下回ることが示された。このことから、第 4 章で行った水和条件の SSI プロセスにおいて、ハイドロゲル中の timolol maleate salt の流出が促進されていることが示唆された。乾燥条件および水和条件での SSI プロセスを行った後のハイドロゲルの timolol maleate salt の放出量の実験値と予測値は Table. 6.2 に示した。

6.3 超臨界溶媒含浸プロセスの装置および操作手順の改良

6.2 節で述べたように、第 4 章で行った水和条件の SSI プロセスでは、ハイドロゲル中の timolol maleate salt の過剰な流出がプロセス上の問題として起きた可能性が高い。その 1 つの要因としては、回分操作および減圧操作時に高压セルの天井部で析出した水がハイドロゲルに付着することによる薬物流出が挙げられる。これは高压セル内の水分量が CO₂ に対して常に過飽和になることで起きるものと考えられる。また他の要因として、CO₂ に水を飽和させるために高压セルに添加した水に対して CO₂ 中に溶解した timolol maleate salt が分配し、ハイドロゲル内からの薬物流出が促進された可能性が挙げられる。そこで、CO₂ に水を飽和させる上で、高压セル内に水を添加せず、水を飽和させた CO₂ を高压セルに供給することで、ハイドロゲルからの薬物流出を促進させるこれらの要因を取り除くことができると考えた。そこで本実験では CO₂ に対する水の供給方法として、高压セル内に水を直接添加する 1 段階供給法と、水を飽和させた CO₂ を高压セルに供給する 2 段階供給法を用いて水和条件の SSI を行い、プロセス後のハイドロゲルの薬物放出量について比較した。

Table. 6.2 Experimental and predicted amount of released drug from hydrogels after SSI processes with dry and wet conditions

SSI processes	Released drug exp. [mg g ⁻¹ of gel]	Released drug calc. [mg g ⁻¹ of gel]	ARD [%]
Dry condition	0.756 (Run. 4.5)	0.000	100
Wet condition	2.269 (Run. 4.10)	4.364	92

$$AD = \left| \frac{\text{Released drug exp.} - \text{Released drug calc.}}{\text{Released drug exp.}} \right| \times 100 [\%]$$

6.3.1 試薬

本研究で用いた試料は第 4 章と同様であり，シリコン系 hidrohidroゲルの合成には以下の試薬を用いた．N,N-dimethylacrylamide(DMAA, 純度 98.0%), Ethylene glycol(EGDMA, 純度 97.0 % 以上), 2,4,6-trimethylbenzoyl diphenylphosphine oxide(Darocur TPO)は和光純薬工業株式会社製のものを用いた．3-Methacryloxypropyltris(trimethylsiloxy)silane(TRIS, 純度 98 %以上)は Alfa Aesar 社製のものを用いた．Acryloxy Terminated Ethyleneoxide Dimethylsiloxane-Ethyleneoxide ABA Block Copolymer(DBE-U12, 80-120 cSt)は Gelest 社製のものを用いた．また，hidrohidroゲルの作製手法は 4.3 節に示した通りである．

hidrohidroゲルに担持させる水溶性薬物には和光純薬工業株式会社製の timolol maleate salt(純度 97 %以上)を使用し，薬物放出実験に用いる溶液には同社製のリン酸塩緩衝液(pH 7.4 at 310 K)を使用した．

6.3.2 1 段階供給法

6.3.2.1 装置概要

本実験では 4.5 節と同様の装置，操作手順を用いて水和条件の SSI を行った．

実験に用いた装置の概略図を Fig. 6.2 に示す．液化炭酸ガスボンベ(1)から供給された CO₂ は，冷却器(4)により液化された後，供給ポンプ(5)により加圧され，高圧セル(6)へと供給される．高圧セルには timolol maleate salt を含んだ hidrohidroゲルが入れておられ，CO₂ よって hidrohidroゲル中の薬物が抽出される．所定の温度，圧力において回分操作を行った後，減圧操作を行うことにより，SSI で Vitamin E 含浸を行った後と同等量の timolol maleate salt を担持した hidrohidroゲルが得られる．

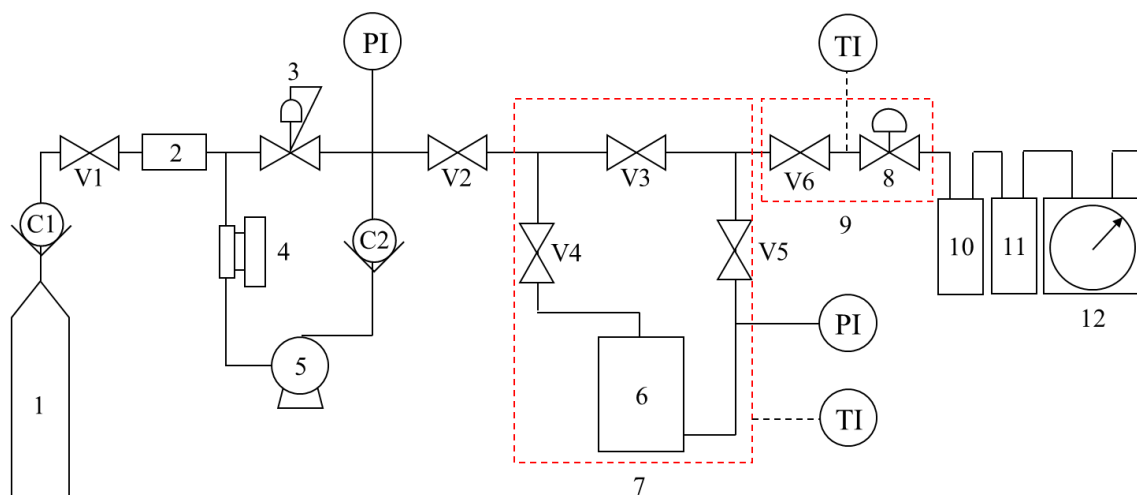
6.3.2.2 装置部品

1. CO₂ cylinder

藤井物産株式会社製の液化炭酸ガス 7 kg を使用した．純度は 99.5 %以上である．

2. Dryer

容器には GL science 社製の A 型分取カラムを使用した．材質は SUS316, 最高使用圧力は 29.4 MPa である．充填する乾燥剤には AS ONE 社が取り扱うシリカゲル A 型球状を使用した．



- | | | | |
|----|--------------------------|--------|------------------|
| 1. | CO ₂ cylinder | 8. | Control valve |
| 2. | Drier | 9. | Ribbon heater |
| 3. | Back pressure | 10. | Ethanol trap |
| 4. | Cooler | 11. | Water saturation |
| 5. | Pump | 12. | Gas flow meter |
| 6. | High-pressure vessel | V1-V6. | Stop valve |
| 7. | Heater | C1-C2 | Check valve |

Fig. 6.2 Schematic drawings of apparatus for SSI process with 1 step water supply method

3. Back pressure

TESCOM 社製のピストンセンサー式背圧弁を使用した。最高使用圧力は 41.3 MPa である。

4. Cooler

冷却器には東京理化学機器株式会社製の CCA-1111 型を使用した。冷却液には和光純薬工業株式会社製の ethylene glycole(和光一級, 純度 99.0 %以上)を用いた。

5. Pump

GL Science 社製の APL-5L をを使用した。流量設定範囲は 0.5 - 5.2 mL min⁻¹, 最大吐出圧力は 58.8 MPa である。

6. High-pressure vessel

耐圧硝子工業株式会社製の高压セルを使用した。材質は SUS316, 最大使用圧力は 25 MPa, 最大使用温度は 373 K, 内容積は 0.08 L である。

7. Heater

AS ONE 社が取り扱う自然対流方式の空気恒温槽 EO-300B をを使用した。最高使用温度は 573 K である。

8. Control valve

HOKE 社製の 1315G2Y をを使用した。最高使用圧力は 34.5 MPa, 最大使用温度は 505 K である。

9. Ribbon heater

AS ONE 社が取り扱うリボンヒーターを使用した。材質はガラスクロス, 最高使用温度は 673 K である。

10. Ethanol trap

容器には IWAKI 社製の 300 mL フラスコを使用した。トラップ溶液には和光純薬工業株式会社製の ethanol(試薬特級, 純度 99.5 %以上)を使用した。

11. Water saturation

容器には AS ONE 社が取り扱う 35 mL 試験管を使用し, 溶液には超純水を用いた。

12. Gas flow meter

シナガワ株式会社製の WS-1A 型湿式ガスメータを使用した。

C1-C2

HOKE 社製の 613G4Y を使用した。最高使用圧力は 41.3 MPa である。

V1-V6

BuTech 社製の SLPV21R を使用した。最高使用圧力は 103 MPa である。

6.3.2.3 操作手順

SSI プロセスの操作手順は 4.5.3 項に合わせて行った。

高圧セル(6)はステンレスの台によって上下 2 段に分けられており、下段にはスターラーチップ、上段にはシャーレ皿が置かれている。ハイドロゲルをシャーレ皿の中に入れ、上部をステンレス製の金網で覆うことにより、加圧、減圧プロセス中にハイドロゲルがシャーレ皿の外に出ないようにした。また、超純水は高圧セルの下段に添加した。

実験開始前の高圧セルは操作温度に調整された空気恒温槽(7)で予熱されており、ハイドロゲルおよび超純水を入れ密閉した後は恒温槽内で 30 分間静置することにより、容器内の温度が空気恒温槽の温度と等しくなるようにした。

続いて、冷却器(4)、リボンヒーター(9)の電源を入れ、それぞれの設定温度で安定するまで待機した。各部の温度が安定した後、全てのバルブが閉まっていることを確認し、CO₂ シリンダー(1)及び V1 を開け、供給ポンプを稼働させ CO₂ の加圧を開始した。ポンプ直後の圧力計が所定の圧力を示すよう背圧弁で調整し、圧力が安定した後に V2, V4 の順にバルブを開け、高圧セル内への CO₂ の供給を開始した。高圧セル直後の圧力が所定の圧力に達したところで V4, V2 の順にバルブを閉め、続いて供給ポンプの電源を切り、V1 及び CO₂ シリンダーを閉じた。所定の温度、圧力で回分操作を行った後、供給ポンプの電源を入れ、V2, V4, V5, V6, コントロールバルブ(8)の順にバルブを開け、CO₂ の置換操作を開始した。その際、減圧部のリボンヒーターは 333 K に調整した。所定の流速および流量で置換操作を行った後、V6, V4, V2 の順にバルブを閉め、V6 とコントロールバルブの間の流路が減圧されたことを確認した後にコントロールバルブを閉めた。続いて、V6, コントロールバルブの順にバルブを開き、高圧セルの減圧操作を行った。

高圧セル内部の圧力を大気圧まで下げた後、V5, V6, コントロールバルブ(8)を閉め高圧セルを開き、ハイドロゲルを取り出した。高圧セルやステンレス台、シャーレ等は ethanol とアセトンで十分に洗浄を行い、次の実験に備えた。V1,

V2, V3, V6 およびコントロールバルブを開けて系内全体の減圧を行った後, リボンヒーターの電源を切り, 全てのバルブを閉じ実験を終了した.

6.3.2.4 実験条件

Timolol maleate salt を 5.0 mg mL^{-1} で溶解させたリン酸塩緩衝液中に 12 h 静置したハイドロゲルについて, 操作温度 313 K, 圧力 12 MPa, 回分操作時間 3 h の SSI プロセスを行った. また, CO_2 の置換操作は 120 mL min^{-1} で 23 L STP 行い, その後 0.1 MPa min^{-1} で減圧操作を行った. 高压セルには超純水を 0.3 mL 添加することにより, CO_2 が常に水を飽和し, プロセス中のハイドロゲルが含水状態を保つようにした. SSI プロセス後のハイドロゲルは 313 K で 1 h 乾燥させた.

6.3.3 2 段階供給法

6.3.3.1 装置概要

実験に用いた装置の概略図を Fig. 6.3 に示す. 液化炭酸ガスボンベ(1)から供給された二酸化炭素は, 冷却器(4)により液化した後, 供給ポンプ(5)により加圧し, 水和セル(W1)で水を飽和溶解した後に高压セル(6)へと供給される. 高压セルには timolol maleate salt を含んだハイドロゲルが入れられており, CO_2 によってハイドロゲル中の薬物が抽出される. 所定の温度, 圧力において回分操作を行った後, 減圧操作を行うことにより, SSI により vitamin E 含浸を行った後と同等量の timolol maleate salt を含有したハイドロゲルが得られる.

6.3.3.2 装置部品

1-12, C1-C2, V1-V6 は 6.2.2.2 項で示したものと同様である. 加えて, 本実験では以下の部品を使用した.

W1. Water saturation vessel

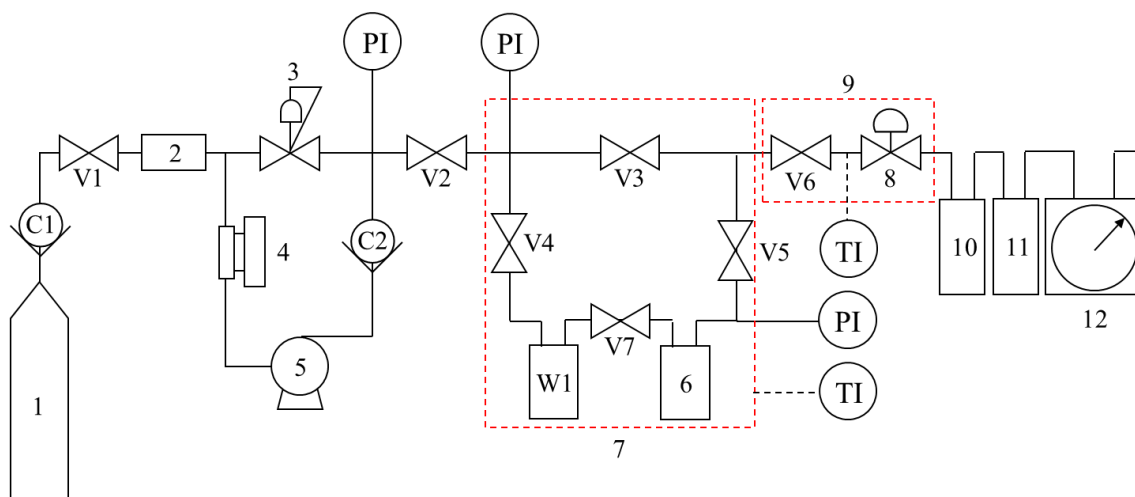
耐圧硝子工業株式会社製の高压セルを使用した. 材質は SUS316, 最大使用圧力は 25 MPa, 最大使用温度は $100 \text{ }^\circ\text{C}$, 内容積は 0.08 L である.

V7. Stop valve

BuTech 社製の SLPV21R を使用した. 最高使用圧力は 103 MPa である.

6.3.3.3 操作手順

高压セル(6)はステンレスの台によって上下 2 段に分けられており, 下段にはスターラーチップ, 上段にはハイドロゲルが入ったシャーレ皿が置かれている. シャーレ皿の上部は金網で覆うことにより, 加圧操作や流通操作においてハ



- | | | | |
|----|--------------------------|--------|-------------------------|
| 1. | CO ₂ cylinder | 9. | Ribbon heater |
| 2. | Drier | 10. | Ethanol trap |
| 3. | Back pressure | 11. | Water saturation |
| 4. | Cooler | 12. | Gas flow meter |
| 5. | Pump | V1-V7. | Stop valve |
| 6. | High-pressure vessel | C1-C2 | Check valve |
| 7. | Heater | W1. | Water saturation vessel |
| 8. | Control valve | | |

Fig. 6.3 Schematic drawings of apparatus for SSI process with 2 step water supply method

イドロゲルがシャーレ皿の外へ出ないようにした。また、水和セル(W1)には 10 mL の超純水が入ったバイアル瓶が入れられており、CO₂ 供給側の配管が超純水に浸かるように設置されている。

実験開始前の高圧セルと水和セルは操作温度に調整された空気恒温槽(7)で予熱されており、それぞれにハイドロゲルと超純水を入れて密閉した後は、恒温槽内で 30 分間静置することにより、各セル内の温度が空気恒温槽の温度と等しくなるようにした。

続いて、冷却器(4)、リボンヒーター(9)の電源を入れ、それぞれの設定温度で安定するまで待機した。各部の温度が安定した後、全てのバルブが閉まっていることを確認し、CO₂ シリンダー(1)及び V1 を開け、供給ポンプを稼働させ CO₂ の加圧を開始した。ポンプ直後の圧力計が所定の圧力を示すよう背圧弁で調整し、圧力が安定した後に V7, V2, V4 の順にバルブを開け、水和セルおよび高圧セル内への CO₂ の供給を開始した。高圧セル直後の圧力が所定の圧力に達したところで V7, V4, V2 の順にバルブを閉め、続いて供給ポンプの電源を切り、V1 及び CO₂ シリンダーを閉じた。所定の温度、圧力で回分操作を行った後、供給ポンプの電源を入れ、V2, V4, V7, V5, V6, コントロールバルブ(8)の順にバルブを開け、CO₂ の置換操作を開始した。その際、減圧部のリボンヒーターは 333 K に調整した。所定の流速および流量で置換操作を行った後、V6, V7, V4, V2 の順にバルブを閉め、V6 とコントロールバルブの間の流路が減圧されたことを確認した後にコントロールバルブを閉めた。続いて、V6, コントロールバルブの順にバルブを開き、高圧セルの減圧操作を行った。

高圧セル内部の圧力を大気圧まで下げた後、V5, V6, コントロールバルブ(8)を閉め高圧セルを開き、ハイドロゲルを取り出した。高圧セルやステンレス台、シャーレ等は ethanol とアセトンで十分に洗浄を行い、次の実験に備えた。V5 と V7 を配管でつなぎ、V1, V2, V7, V5, V6 およびコントロールバルブを開けて系内全体の減圧を行った後、リボンヒーターの電源を切り、全てのバルブを閉じ実験を終了した。

6.3.3.4 実験条件

Timolol maleate salt を 5.0 mg mL^{-1} で溶解させたリン酸塩緩衝液中に 12 h 静置したハイドロゲルについて、操作温度 313 K, 圧力 12 MPa, 回分操作時間 3 h の SSI プロセスを行った。また、CO₂ の置換操作は 120 mL min^{-1} で 23 L 行い、その後 0.1 MPa min^{-1} で減圧した。SSI プロセス後のハイドロゲルは 313 K で 1 h 乾燥させた。

6.3.4 薬物放出実験

timolol maleate salt を含んだハイドロゲルについて、5 mL のリン酸塩緩衝液を入れた試験瓶中で timolol maleate salt の放出操作を行った。その際、緩衝液はスターラーにより緩やかに攪拌し、溶液温度は空気恒温槽により 310 K に調節した。放出操作中は一定時間ごとに溶液サンプルを 2 mL 採取し、紫外分光測定を行うことによりハイドロゲルの timolol maleate salt 放出量を算出した。その際、紫外光検出器には JASCO の V-630 model を使用し、測定波長には 294 nm を使用した。濃度測定後の溶液サンプルは再び試験瓶中に戻し、一定の溶液量で放出操作を行った。

6.3.5 結果および考察

timolol maleate salt の導入後に 1 段階供給法もしくは 2 段階供給法による水和条件で SSI を行ったハイドロゲルの薬物放出挙動を Fig. 6.4 に示す。また、各ハイドロゲルの timolol maleate salt の放出量およびハイドロゲル内における timolol maleate salt の拡散係数は Table. 6.3 にまとめて示す。1 段階供給法で SSI を行ったハイドロゲルでは、薬物放出量は $3.204 \text{ mg g}^{-1} \text{ of gel}$ となり、4.8.7 項で得られた Run. 4.12 の放出結果と近い値を示した。一方、2 段階供給で SSI を行ったハイドロゲルの薬物放出量は $4.174 \text{ mg g}^{-1} \text{ of gel}$ であり、1 段階供給法に比べて薬物放出量が改善することが示され、さらに、6.1 節で推算した予測値($4.364 \text{ mg g}^{-1} \text{ of gel}$)に近い値となった。次に、1 段階供給法において高压セルに添加した超純水について分析を行った。本実験の SSI の操作条件(313 K, 12 MPa)における CO_2 に対する水の溶解度は 4.44×10^{-3} [59]であり、SSI の加圧操作および置換操作で供給される CO_2 (2.246 mol)に対する溶解量は 0.018 g である。したがって、1 段階供給法による SSI プロセスが終了後の高压セル内には、添加した超純水の大半が残存している。この残余の超純水について、紫外分光法により timolol maleate salt の濃度測定を行った。その結果、1 段階供給法による SSI において添加した超純水には、SSI プロセス終了後、0.1161 mg の timolol maleate salt が溶解していることが分かった。この値を 1 回の SSI で処理したハイドロゲルの質量基準に直せば $2.333 \text{ mg g}^{-1} \text{ of gel}$ となり、1 段階供給法においてハイドロゲルから CO_2 に溶解した timolol maleate salt の多くが、高压セルに添加した超純水に分配していることが示された。

以上の結果から、1 段階供給法と 2 段階供給法による水和条件の SSI について以下の考察を行った。1 段階供給法においては、高压セル内には CO_2 、含水したハイドロゲル、添加した超純水の 3 相が存在している。含水したハイドロゲル中の timolol maleate salt の CO_2 に対する溶解度はわずかであるが、 CO_2 に溶解した timolol maleate salt は高压セルに添加された超純水に分配され、ハイドロゲルからの timolol maleate salt の流出が促進された。一方、2 段階供給法では、高压

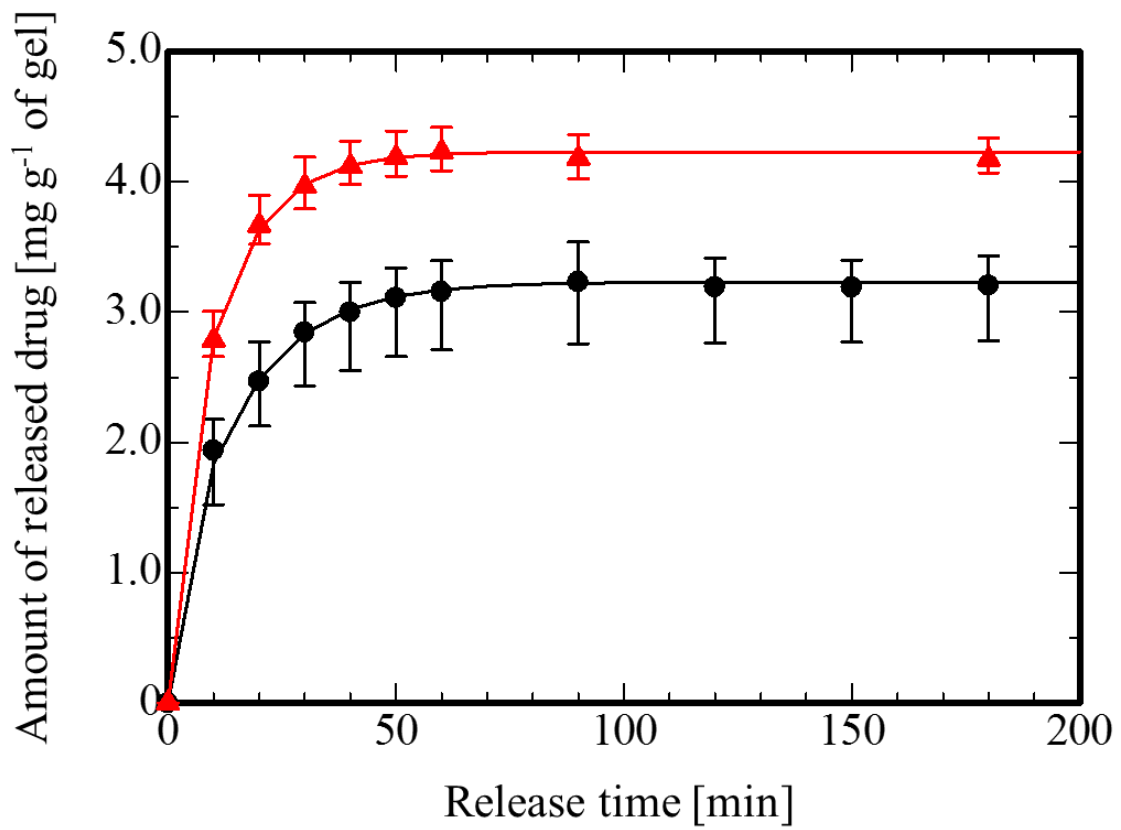


Fig. 6.4 Drug release profiles of silicone hydrogels prepared by using SSI process with 1 step water supply method (●) and 2 step water supply method (▲)

Table. 6.3 Drug release behaviors of silicone hydrogels after SSI processes with wet conditions

Run	SSI processes with wet conditions	Released drug [mg g ⁻¹ of gel]	Diffusion coefficient [mm ² min ⁻¹] ($\times 10^{-5}$)
6.1	1 step water supply method	3.204 \pm 0.427	10.81 \pm 0.47
6.2	2 step water supply method	4.174 \pm 0.161	15.02 \pm 1.06

セル内には CO_2 と含水したハイドロゲルの 2 相のみが存在する。そのため、1 段階供給法で生じたような超純水への **timolol maleate salt** の分配は起こらず、ハイドロゲルから流出する **timolol maleate salt** の量が最小限に抑えられたのだと考えられる。

6.4 本章のまとめ

第 4 章で得られた実験結果をもとに、**SSI** プロセスにより **vitamin E** を含有したハイドロゲルの **timolol maleate salt** の放出速度を予測するための推算式を構築した。この式を用いることにより、**SSI** プロセスにおける CO_2 中の **vitmain E** 濃度から、ハイドロゲル内における **timolol maleate salt** の拡散係数を推算することができる。推算の結果、乾燥条件の **SSI** を行ったハイドロゲル内における拡散係数は実験値を 10 % 以内の誤差で表すことができ、水和条件の **SSI** を行ったハイドロゲルについては 20 % 以内の誤差で表すことができた。

第 5 章で得られた相平衡データをもとに、**SSI** プロセス後のハイドロゲルの **timolol maleate salt** の放出量を予測するための推算式を構築した。しかし、乾燥条件の **SSI** を行ったハイドロゲルについては、実験値は推算値を大きく上回り、水和条件の **SSI** を行ったハイドロゲルについては、実験値は推算値を大きく下回った。この結果から、第 4 章で行った水和条件の **SSI** プロセスにおいて、ハイドロゲルからの **timolol maleate salt** の流出を促進する要因があると考え、水和条件の **SSI** プロセスの改良を行った。その結果、 CO_2 に水を飽和させるためのセルと **SSI** を行うセルを別けることにより、**SSI** プロセス後のハイドロゲルの **timolol maleate salt** の放出量は改善され、推算で得られた値に近づくことが示された。

第7章 結言

本研究では、超臨界溶媒含浸法を用いた眼科薬物放出システムの製造プロセスに関する研究を行った。以下では、本研究で得られた成果について示す。

SCL に対する難水溶性薬物の含浸プロセスにおいて、SSI の操作条件が SCL の薬物放出挙動に与える影響について検討した

- SCL に対する salicylic acid の含浸操作において、salicylic acid の含浸量は CO₂ 中の salicylic acid の濃度と比例関係にあり、SSI プロセスにおいて CO₂ の温度および圧力を操作することにより、容易に制御できることが示された。
- SSI プロセスにおいて、CO₂ の減圧速度が SCL の薬物含有量に影響することが示された。このことから、減圧操作が SSI プロセスにおける重要な操作因子の1つであることがわかった。
- SSI プロセスにおいて、CO₂ に水を溶解させることにより、ハイドロゲルが含水・軟化し、CO₂ が SCL の内部に入り込みやすくなることで、salicylic acid の含浸量が増加することが示された。
- SCL の薬物放出速度に関して SSI の操作条件が及ぼす影響は確認されず、SCL の salicylic acid の含有量が多い程、放出速度は増加する傾向が示された。また、SCL 用保存液に含まれる界面活性剤が、薬物の放出速度に影響している可能性が示唆された。このことから、SCL の薬物放出速度制御においては、SSI の操作温度、圧力、減圧速度以外の因子について検討する必要があることがわかった。

SCL の薬物放出速度制御を目的として、シリコン系ハイドロハイドロゲルに対する vitamin E 含浸プロセスにおいて SSI を用い、CO₂ に対する水溶性薬物と vitamin E の溶解度差を利用した短時間プロセスの構築を試みた。

- 含浸溶媒中の vitamin E 濃度に対するハイドロゲルへの vitamin E 含浸量について比較した。乾燥条件および水和条件の SSI プロセスを行ったハイドロゲルでは、ethanol 溶液を用いた従来法に比べて 100 倍以上も高い vitamin E の含浸濃度効率を示した。
- ハイドロゲルに担持された vitamin E や、vitamin E を含有したハイドロゲルの熱的性質は、vitamin E の含浸手法に依らないことが示された。
- Timolol maleate salt の導入後に乾燥条件の SSI プロセスにより vitamin E を含浸させたハイドロゲルでは、vitamin E がポリマーに吸着した timolol maleate salt を上から覆うことにより、timolol maleate salt の放出速度がより抑えられ

ることが示唆された。

- Timolol maleate salt の導入後に水和条件の SSI プロセスにより vitamin E を含浸させたハイドロゲルでは, timolol maleate salt はハイドロゲルに含まれた水に溶解することにより vitamin E によって覆われず, vitamin E 含浸後に timolol maleate salt を導入したハイドロゲルと同等の放出速度を示した。
- 薬物の導入後に乾燥条件の SSI プロセスを行ったハイドロゲルでは, ハイドロゲルに担持されていた timolol maleate salt が CO₂ に溶解し, プロセス後の薬物放出量が大きく低下することが示された。水和条件の SSI プロセスでは, ハイドロゲルに含まれた水に timolol maleate salt が溶解することにより CO₂ への溶解が抑えられ, プロセス後の放出量の減少が抑制された。

薬物導入後に SSI を行ったハイドロゲルの薬物放出量変化について考察するために, 水の存在下における CO₂ に対する timolol maleate salt の溶解度の把握を目的とし, timolol maleate salt の CO₂ に対する溶解度, 水を飽和した CO₂ に対する溶解度, CO₂ - 水相間における分配係数の測定を行った。

- 水を飽和した CO₂ に対する timolol maleate salt の溶解度測定では, 同じ温度, 圧力条件における水を含まない CO₂ と比べて, 溶解度がわずかに増加することが示された。
- CO₂ - 水相間における timolol maleate salt の分配測定では, 1 wt. % の水溶液から CO₂ に溶解する timolol maleate salt が, 固体時の溶解度に比べて 2 桁小さくなることが示された。さらに分配係数の値は 10⁻⁴ オーダーと小さく, 系内に存在する timolol maleate salt の大半が水相に分配されることが示された。

実験で得られた結果をもとに, 薬物導入後に SSI を用いて vitamin E を含浸させたハイドロゲルの薬物放出挙動を予測するための推算モデルを構築した。

- ハイドロゲルの薬物放出速度の推算モデルでは, 乾燥条件および水和条件の SSI プロセスにおける CO₂ 中の vitamin E の濃度から, ハイドロゲル内における timolol maleate salt の拡散係数を算出することを可能とした。乾燥条件の SSI プロセスを行ったハイドロゲルについては, 実験で得られた拡散係数を 10 % 以内の誤差で表すことができ, 水和条件の SSI プロセスを行ったハイドロゲルについては 20 % 以内の誤差で表すことができた。
- ハイドロゲルの薬物放出量の推算では, 相平衡データからハイドロゲルに担持された timolol maleate salt の CO₂ に対する抽出モデルを構築し, ハイドロゲルの timolol maleate salt の含有量との差分から, プロセス後のハイドロゲルの薬物放出量を予測した。第 4 章で得られた実験結果と比較したところ, 乾燥条件の SSI プロセスを行ったハイドロゲルでは予測値が実験値を上回

り、水和条件の SSI プロセスを行ったハイドロゲルでは予測値が実験値を下回った。

- 水和条件の SSI プロセスを行ったハイドロゲルの薬物放出量について、予測値と実験値の差異に着目し、水和条件の SSI プロセスにおいてハイドロゲルからの薬物流出を抑制することを目的としてプロセスの改良を行った。その結果、CO₂ に対する水の供給方法が、プロセス後のハイドロゲルの薬物放出量に影響することを示した。さらに、改良後のプロセスで得られたハイドロゲルの薬物放出量は、推算モデルを用いて算出した予測値に近い値を示した。

以上から Fig. 7.1 に示すように、本研究では SSI を用いた眼科薬物放出システム作製プロセスにおいて、第 3 章では SSI を用いた難水溶性薬物の含浸において SSI の操作条件が SCL の薬物放出量に与える影響を示した。また、第 4 章ではハイドロゲルの薬物放出速度を制御することを目的として、SSI を用いた新規の vitamin E 含浸プロセスを提案した。第 5 章では vitamin E 含浸プロセスにおける CO₂ による薬物抽出について検討するために、水を含む系における CO₂ に対する timolol maleate salt の溶解度を測定した。さらに、第 6 章では第 4 章、第 5 章で得られた実験結果をもとに推算モデルを構築し、特定の含浸条件下において SSI の操作条件から薬物放出システムの薬物放出挙動を予測することを可能にした。以上から本研究では、眼科薬物放出システムの作製において SSI を用いたプロセス構築の道筋を示した。

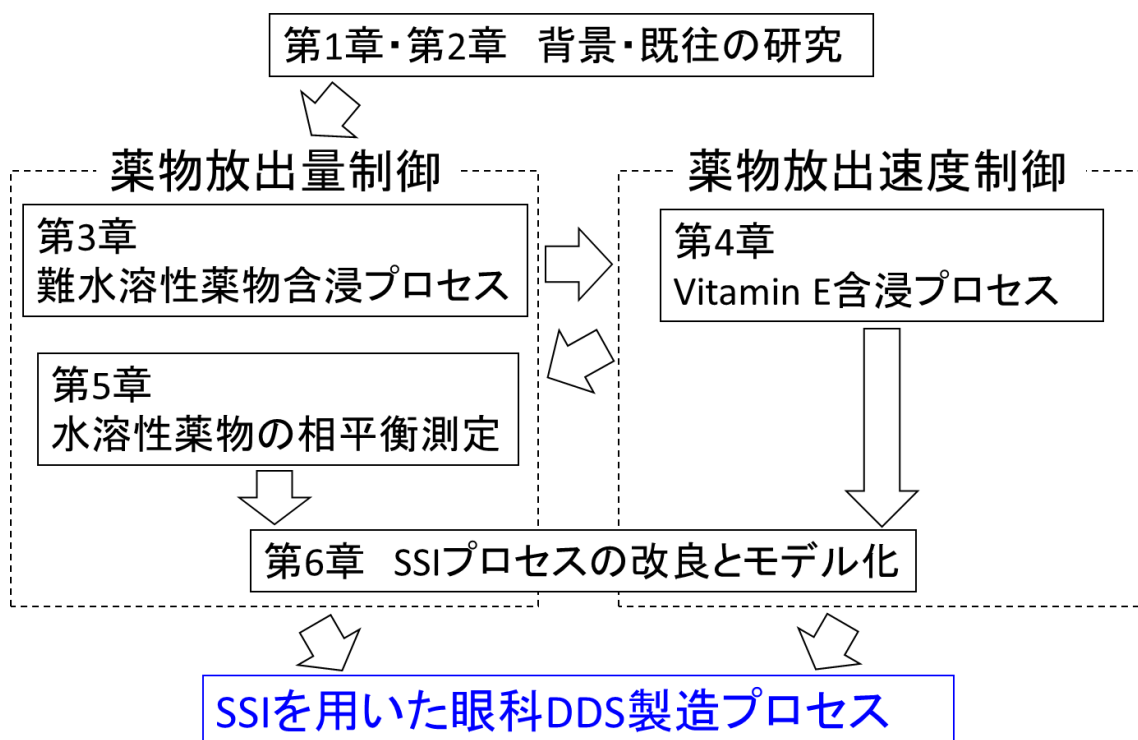


Fig. 7.1 Summary of this work

引用文献

1. J.C. Lang, Ocular drug delivery conventional ocular formulations, *Advanced Drug Delivery Reviews* 16 (1995) 39-43.
2. C.L. Bourlais, L. Acar, H. Zia, P.A. Sado, T. Needham, R. Leverage, *Ophthalmic Drug Delivery System – Recent Advances*, *Progress in Retinal and Eye Research* 17 (1) (1998) 33-58.
3. S. Ding, Recent developments in ophthalmic drug delivery, *Pharmaceutical Science & Technology Today* 1 (8) (1998) 328-335.
4. A. Urtti, Challenges and obstacles of ocular pharmacokinetics and drug delivery, *Advanced Drug Delivery Rev.* 58 (2006) 1131-1135.
5. E.M. del Amo, A. Urtti, Current and future ophthalmic drug delivery system A shift to the posterior segment, *Drug Discovery Today* 13 (3) (2008) 135-143.
6. I. Ahmed, T.F. Patton, Disposition of timolol and inulin in the rabbit eye following corneal versus non-corneal adsorption, *Internal J. of Pharmaceutics* 38 (1987) 9-21.
7. J.C. Lang, Ocular drug delivery conventional ocular formulations, *Advanced Drug Delivery Rev.* 16 (1995) 39-43.
8. C.C. Li, A. Chauhan, Modeling Ophthalmic Drug Delivery by Soaked Contact Lenses, *Ind. Eng. Chem. Res.* 45 (1996) 3718-3734
9. V.P. Costa, M.E.M. Braga, J.P. Guerra, A.R.C. Duarte, C.M.M. Duarte, E.O.B. Leite M.H. Gil, H.C. de Sousa, Development of therapeutic contact lenses using a supercritical solvent impregnation method, *The Journal of Supercritical Fluids* 52 (2010) 306-316.
10. V.P. Costa, M.E.M. Braga, C.M.M. Duarte, C. Alvarez-Lorenzo, A. Concheiro, M.H. Gil, H.C. de Sousa, Anti-glaucoma drug-loaded contact lenses prepared using supercritical solvent impregnation, *The Journal of Supercritical Fluids* 53 (2010) 165–173.
11. M.E.M. Braga, V.P. Costa, M.J.T. Pereira, P.T. Fiadeiro, A.P.A.R. Gomes, C.M.M. Duarte, H.C. de Sousa, Effects of operational conditions on the supercritical solvent impregnation of acetazolamide in Balafilcon A commercial contact lenses, *International Journal of Pharmaceutics* 420 (2011) 231-243.
12. K.H. Hsu, R.C. Fentzke, A. Chauhan, Feasibility of corneal drug delivery of cysteamine using Vitamin E modified silicone hydrogel contact lenses, *European J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 85 (2013) 531-540
13. K.H. Hsu, S. Gause, A. Chauhan, Review of ophthalmic drug delivery by contact lenses, *J. DRUG. DEL. SCI. TECH.* 24(2) (2014) 123-135.
14. J. Sedlacek, Possibility of application of eye drugs with the aid of gel-contact lenses, *Ceskoslovenská Oftalmologie* 21 (1965) 509–512.

15. M.R. Jain, Drug delivery through soft contact lenses, *British Journal of Ophthalmology*, 72 (1988) 150-154.
16. A. Mahomed, J.S. Wolffsohn, B.J. Tighe, Structural design of contact lens-based drug delivery systems; in vitro and in vivo studies of ocular triggering mechanisms, *Contact Lens and Anterior Eye* 39 (2016) 97-105.
17. J. Kim, A. Conway, A. Chauhan, Extended delivery of ophthalmic drugs by silicone hydrogel contact lenses, *Biomaterials* 29 (2008) 2259-2269.
18. Y. Kapoor, A. Chauhan, Ophthalmic delivery of cyclosporine A from Brij-97 microemulsion and surfactant-laden p-HEMA hydrogels, *Internal Journal of Pharmaceutics* 361 (2008) 222-229.
19. Y. Kapoor, A. Chauhan, Drug and surfactant transport in Cyclosporine A and Brij 98 laden p-HEMA hydrogels, *J. of Colloid and Interface Sci.* 322 (2008) 624-633.
20. Y. Kapoor, J.C. Thomas, G. Tan, V.T. John, A. Chauhan, Surfactant-laden soft contact lenses for extended delivery of ophthalmic drugs, *Biomaterials* 30 (2009) 867-878.
21. L.C. Bengani, A. Chauhan, Extended delivery of an antionic drug by contact lens loaded with a cationic surfactant, 34 (2013) 2814-2821
22. F.H. Nasr, S. Khoei, M.M. Dehghan, S.S. Chaleshtori, A. Shafiee, Preparation and Evaluation of Contact Lenses Embedded with Polycaprolactone-Based Nanoparticles for Ocular Drug Delivery, *Biomacromolecules* 17 (2016) 485-495.
23. H.J. Jung, M.A. Jaoude, B.E. Carbia, C. Plummer, A. Chauhan, Glaucoma therapy by extended release of timolol from nanoparticle loaded silicone-hydrogel contact lenses, *J of Controlled Release* 165 (2013) 82-89.
24. C.M. Phan, L.N. Subbaraman, L. Jones, In vitro drug release of natamycin from β -cyclodextrin and 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin-functionalized contact lens materials, *J. of Biomaterials Science, Polymer Ed.* 25 (17) (2014) 1907-1919.
25. A. Tieppo, A.C. Boggs, P. Pourjavad, M.E. Byrne, Analysis of release kinetics of ocular therapeutics from drug releasing contact lenses: Best methods and practices to advance the field, *Contact Lens & Anterior Eye* 37 (2014) 305-313.
26. M.R. Jain, Drug delivery through soft contact lenses, *British J. of Ophthalmology* 72 (1988) 150-154.
27. C.C.S. Karlgard, N.S. Wong, L.W.Jones, C. Moresoli, In vitro up take and release studies of ocular pharmaceutical agents by silicon-containing p-HEMA hydrogel contact lens materials, *Internal J. of Pharmaceutics* 257 (2003) 141-151
28. S. Mohammadi, L. Jones, M. Gorbet, Extended Latanoprost Release from Commercial Contact Lenses: In Vitro Studies Using Corneal Models, *PLOS ONE* 9 (9) (2014) 1-10
29. C.C. Peng, J. Kim, A. Chauhan, Extended delivery of hydrophilic drugs from silicone-hydrogel contact lenses containing Vitamin E diffusion barriers, *Biomaterials* 31 (2010) 4032-4047.

30. C.C. Peng, A. Chauhan, Extended cyclosporine delivery by silicone-hydrogel contact lenses, *Journal of Controlled Release* 154 (2011) 267-274.
31. C.C. Peng, M.T. Burke, A. Chauhan, Transport of Topical Anesthetics in Vitamin E Loaded Silicone Hydrogel Contact Lenses, *Langmuir* 28 (2012) 1478-1487.
32. J. Kim, C.C. Peng, A. Chauhan, Extended release of dexamethasone from silicone-hydrogel contact lenses containing Vitamin E, *J. of Controlled Release* 148 (2010) 110-116.
33. C.C. Peng, M.T. Burke, B.E. Carbia, C. Plummer, A. Chauhan, Extended drug delivery by contact lenses for glaucoma therapy, *J. of Controlled Release* 162 (2012) 152-158
34. E.J. Beckman, Supercritical and near-critical CO₂ in green chemical synthesis and processing, *The Journal of Supercritical Fluids* 28 (2004) 121–191.
35. D.R. Lide, G. Baysinger, L.I. Berger, R.N. Goldberg, H.V. Kehiaian, K. Kuchitsu, G. Rosenblatt, D.L. Roth, D. Zwillinger (Eds.), *HANDBOOK OF CHEMISTRY and PHYSICS* 88th ed., CRC Press, Florida, (2008).
36. R. Span, W. wagner, A New Equation of State for Carbon Dioxide Covering the Fluid Region from the Triple-Point Temperature to 1100 K at Pressures up to 800 MPa, *J. Phys. Chem. Ref. Data*, 25(6) (1996) 1509-1596.
37. A. Fenghour, W.A. Wakeham, V. Vesovic, The Viscosity of Carbon Dioxide, *J. Phys. Chem. Ref. Data*, 27(1) (1998) 31-44.
38. S.G. Kazarian, G.G. Martirosyan, Spectroscopy of polymer / drug formulations processed with supercritical fluids: in situ ATR-IR and Raman study of impregnation of ibuprofen into PVP, *International Journal of Pharmaceutics* 232 (2002) 81-90.
39. F.B. Ahmed, E. Badens, P. Llewellyn, R. Denoyel, G. Charbit, Impregnation of vitamin E acetate on silica mesoporous phases using supercritical carbon dioxide, *J. of Supercritical Fluids* 51 (2009) 278-286.
40. S. Cardea, M. Sessa, E. Reverchon, Supercritical CO₂ Processing of Drug Loaded Membranes Based on Nanoporous PVDF-HFP Aerogels, *Soft Materials*, 9(2-3) (2011) 264-279.
41. Y. Masmoudi, L.B. Azzouk, O. Forzano, J.M. Andre, E. Badens, Supercritical impregnation of intraocular lenses, *J. of Supercritical Fluids* 60 (2011) 98-105.
42. Y.A. Hussain, C.S. Grant, Ibuprofen impregnation into submicron polymeric films in supercritical carbon dioxide, *J. of Supercritical Fluids* 71 (2012) 127-135.
43. Z. Zhang, G. Quan, Q. Wu, C. Zhou, F. Li, X. Bai, G. Li, X. Pan, C. Wu, Loading amorphous Asarone in mesoporous silica SBA-15 thorough supercritical carbon dioxide technology to enhance dissolution and bioavailability, *European Journal Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 92 (2015) 28-31
44. R.T. Kurnlk, S.J. Holla, R.C. Reid, Solubility of Solids in Supercritical Carbon Dioxide and Ethylene, *J. Chem. Eng. Data* 26 (1981) 47-51.

45. W.J. Schmitt, R. C. Reid, Solubility of Monofunctional Organic Solids in Chemically Diverse Supercritical Fluids, *J. Chem. Eng. Data* 31 (1986) 204-212.
46. L. Lee, J. Huang, O. Zhu, Solubilities of Solid Benzoic Acid, Phenanthrene, and 2,3-Dimethylhexane in Supercritical Carbon Dioxide, *J. Chem. Eng. Data* 46 (2001) 1156-1159.
47. J. Jin, C. Zhong, Z. Zhang, Y. Li, Solubilities of benzoic acid in supercritical CO₂ with mixed cosolvent, *Fluid Phase Equilibria* 226 (2004) 9-13.
48. S.G. Kazarian, Supercritical fluid impregnation of polymers for drug delivery, in: P. York, U.B. Kompella, B. Shekunov (Eds.), *Supercritical Fluid Technology for Drug Product Development*, Marcel Dekker, Inc., New York, (2004) 343-366.
49. U. Meier, F. Gross, C. Trepp, High pressure phase equilibrium studies for the carbon dioxide / α -tocopherol (vitamin E) system, *Fluid Phase Equilibria*, 92 (1994) 289-302.
50. M. Johannsen, G. Brunner, Solubilities of the Fat-Soluble Vitamins A,D,E, and K in Supercritical Carbon Dioxide, *J. Chem. Eng. Data*, 42 (1997) 106-111.
51. M. Škerget, P. Kotnik, Ž. Knez, Phase equilibria in systems containing α -tocopherol and dense gas, *J. of Supercritical Fluids* 26 (2003) 181-191.
52. T. Fang, M. Goto, Z. Yun, X.L. Ding, T. Hirose, Phase equilibria for binary systems of methyl oleate-supercritical CO₂ and α -tocopherol-supercritical CO₂, *J. of Supercritical Fluids* 30 (2004) 1-16.
53. Z. Quancheng, S. Guihua, J. Hong, W. Moucheng, Concentration of tocopherols by supercritical carbon dioxide with cosolvents, *Eur. Food Res. Technol.*, 219 (2004) 398-402.
54. H.C. de Sausa, M.S. Costa, P. Coimbra, A.A. Matias, C.M.M. Duarte, Experimental determination and correlation of meloxicam sodium salt solubility in supercritical carbon dioxide, *J. of Supercritical Fluids* 63 (2012) 40-45.
55. T.C. Wang, P.C. Chang, Measurement and Correlation for the Solid Solubility of Antioxidants Sodium L-Ascorbate and Sodium Erythorbate Monohydrate in Supercritical Carbon Dioxide, *J. Chem. Eng. Data* 60 (2015) 790-794.
56. A.A. Matias, A.V.M. Nunes, T. Casimiro, C.M.M. Duarte, Solubility of coenzyme Q10 in supercritical carbon dioxide, *J. of Supercritical Fluids* 28 (2004) 201-206.
57. G.S. Gurdial, N.R. Foster, Solubility of o-Hydroxybenzoic Acid in Supercritical Carbon Dioxide, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 30 (1991) 575-580.
58. J. Ke, C. Mao, M. Zhong, B. Han, H. Yan, Solubilities of Salicylic Acid in Supercritical Carbon Dioxide with Ethanol Cosolvent, *J. of Supercritical Fluids*, 9 (1996) 82-87.
59. A.N. Sabirzyanov, A.P. Il'in, A.R. Akhunov, F.M. Gumerov, Solubility of Water in Supercritical Carbon Dioxide, High temperature, 40 (2002) 231-234.
60. M.S. Curren, R.C. Burk, Supercritical Fluid Extraction of Acidic, Polar Solutes from Aqueous Matrices: Partitioning Data for Pentachlorophenol between Carbon Dioxide and Water, *J. Chem.*

Eng. Data, 43 (1998) 978-982.

61. M.S. Curren, R.C. Burk, Partitioning of Acidic Solutes between Water and Supercritical Carbon Dioxide. Effect of pH and Ionic Strength, J. Chem. Eng. Data, 45 (2000) 746-750.
62. F.L. Nordström, A.C. Rasmuson, Solubility and Melting Properties of Salicylic Acid, J. Chem. Eng. Data 51 (2006) 1668-1671.
63. H.G.M. Edwards, A.F. Johnson, E.E. Lawson, A Raman spectroscopic study of N,N-dimethylacrylamide, Spectrochimica Acta 50A (2) (1994) 255-261.
64. J. Chrastil, Solubility of Solids and Liquids in Supercritical Gases, J. Phys. Chem. 86 (1982) 3016-3012.

使用記号

a	: chrastil parameter	[-]
b	: chrastil parameter	[-]
c	: concentration	[g L ⁻¹]
D	: diffusion coefficient	[mm ² min ⁻¹]
E_{TM}	: extracted timolol maleate salt	[mol]
h	: tickness of soft contct lens or hydrogel	[μm]
k	: chrastil parameter	[-]
K_{TM}	: partition coefficient of timolol maleate salt	[-]
m_{CO_2}	: molecular weight of carbon dioxide	[g mol ⁻¹]
m_{TM}	: molecular weight of timolol maleate salt	[g mol ⁻¹]
m_{water}	: molecular weight of water	[g mol ⁻¹]
M_t	: released drug until time t	[mg g ⁻¹ of lens (gel)]
M_{∞}	: released drug eventually	[mg g ⁻¹ of lens (gel)]
M^{ads}	: released adsorbed drug	[mg g ⁻¹ of lens (gel)]
M^{dep}	: released deposited drug	[mg g ⁻¹ of lens (gel)]
M^{tot}	: released total drug	[mg g ⁻¹ of lens (gel)]
M_{TM}	: timolol maleate salt in hydrogel	[g g ⁻¹ of gel]
M_{VE}	: vitamin E in hydrogel	[g g ⁻¹ of gel]
M_{water}	: water in hydrogel	[g g ⁻¹ of gel]
n_{CO_2}	: molar amount of carbon dioxide	[mol]
T	: temperature	[K]
V_{CO_2}	: volume of carbon dioxide	[L]
W_{TM}	: weight of timolol maleate salt	[g]
x_{TM}	: solubility of timolol maleate salt in water	[-]
x_{VE}	: concentration of vitamin E in ethanol	[g L ⁻¹]
y_{TM}	: solubility of timolol maleate salt in carbon dioxide	[-]
y_{VE}	: Concentration ov vitamin E in carbon dioxide	[g L ⁻¹]
ρ	: density	[kg m ³]

Appendix

Appendix I Salicylic acid と timolol maleate salt の検量線の作製

Appendix II 薬物放出挙動のフィッティングに用いる Fick の非定常
拡散方程式の解法

Appendix I Salicylic acid と timolol maleate salt の検量線の作製

薬物放出実験において SCL やハイドロゲルからリン酸緩衝液中に放出された薬物の濃度や、溶解度測定において超純水中に回収された薬物の濃度は、紫外分光法により溶液の吸光度を測定し、式(A1.1)に示すランベルトベール則に当てはめることにより、溶液中の薬物濃度に変換した。

$$-\log \frac{I}{I_0} = \varepsilon cl \quad (\text{A1.1})$$

ここで、左辺は吸光度であり、 I_0 は溶液透過前の光強度、 I は溶液透過後の光強度である。また、 c は溶液中の溶質濃度、 l は光の透過距離、 ε は定数である。 l は測定装置の固定値であるため、 ε の値が既知であれば、測定された吸光度から溶液中の溶質濃度 c が算出できる。本研究では、salicylic acid と timolol maleate salt についてそれぞれ水溶液を調製し、溶液濃度と吸光度の関係について検量線を作成した。

Salicylic acid の検量線を Fig. A1.1、timolol maleate salt の検量線を Fig. A1.2 に示す。本研究では検量線作成において使用したデータの内挿領域で、検量線を使用した。

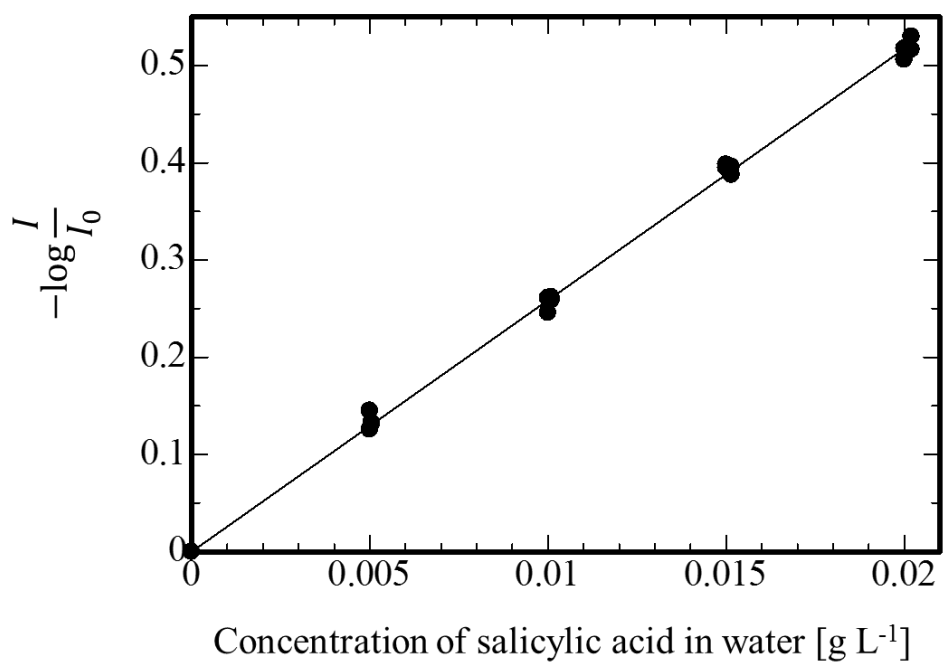


Fig. A1.1 Calibration line of salicylic acid

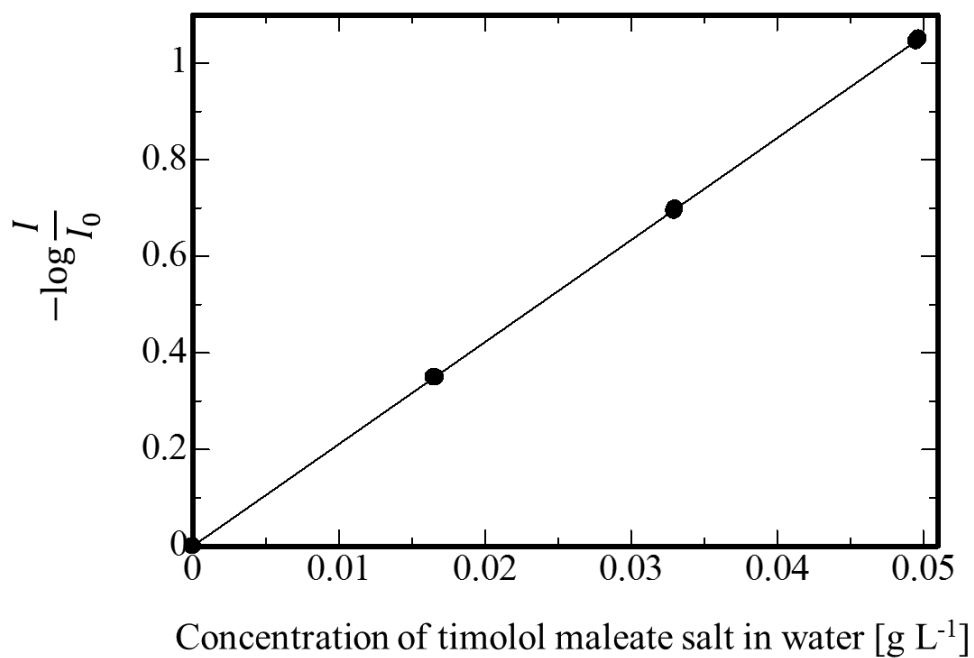


Fig. A1.2 Calibration line of timolol maleate salt

Appendix II 薬物放出挙動のフィッティングに用いる Fick の非定常 拡散方程式の解法

Fick の非定常拡散方程式は以下のように定義される.

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \quad (\text{A2.1})$$

ここで, t は放出時間, x は SCL の厚み方向の座標, C は任意の時間 t , 座標 x における薬物濃度である. 濃度 C は時間 t , 座標 x の関数なので, 変数分離により以下のように表される.

$$C(t, x) = T(t)X(x) \quad (\text{A2.2})$$

式(A2.2)を式(A2.1)に代入して変形することにより, 次式が得られる.

$$\frac{1}{D} \frac{T'}{T} = \frac{X''}{X} \quad (\text{A2.3})$$

式(A2.3)の両辺を $-\lambda^2$ と置くことにより, 以下の関係式が得られる.

$$T' = -\lambda^2 D T \quad (\text{A2.4})$$

$$T = \exp(-\lambda^2 D t) \quad (\text{A2.5})$$

$$X'' = -\lambda^2 X \quad (\text{A2.6})$$

$$X = A \sin \lambda x + B \cos \lambda x \quad (\text{A2.7})$$

ここで, A , B は定数である. 式(A2.5), 式(A2.7)を式(A2.2)に代入し次式が得られる.

$$C(t, x) = (A \sin \lambda x + B \cos \lambda x) \exp(-\lambda^2 D t) \quad (\text{A2.8})$$

次に、SCL およびハイドロゲルの薬物放出について以下のような系を仮定する。SCL およびハイドロゲルは薄膜平面であり、放出開始時($t = 0$)において薬物は SCL およびハイドロゲルの内部に均一に担持されている。また、外部の溶液は常に無限希釈状態である。さらにここで、SCL およびハイドロゲルの厚さを $2h$ とし、厚み方向の中心座標を $x = h$ 、両端の座標を $x = 0$, $x = 2h$ と置くことにより、以下の境界条件が得られる。

$$C(t, x = 0) = 0 \quad (\text{A2.9})$$

$$-D \frac{\partial c}{\partial x}(t, x = h) = 0 \quad (\text{A2.10})$$

式(A2.9)では外部の溶液中の薬物濃度が常に 0 であることを表しており、式(A2.10)では薬物の拡散が SCL およびハイドロゲルの中心座標 $x = h$ を境として一方向のみに進行することを表している。式(A2.8)に式(A2.9)を代入すれば、 $B \exp(-\lambda^2 Dt) = 0$ が得られ、 $B = 0$ であることがわかる。また、式(A2.8)と式(A2.10)の関係から $A \cos \lambda h \exp(-Dt) = 0$ が得られるため、 λ は次式のように表される。

$$\lambda = \frac{(2n - 1)\pi x}{2h} \quad (\text{A2.11})$$

ここで、 n は任意の整数である。さらに、式(A2.8)に式(A2.11)を代入し、 n について線形結合を行うことにより、次式が得られる。

$$C(t, x) = \sum_{n=1}^{\infty} A \sin \frac{(2n - 1)\pi x}{2h} \exp \left\{ \frac{(2n - 1)^2 \pi^2 Dt}{4h^2} \right\} \quad (\text{A2.12})$$

続いて、SCL およびハイドロゲル内部の薬物濃度が $t = 0$ において均一であることから、初期濃度を C_0 と置くことにより次式が得られる。

$$\sum_{n=1}^{\infty} A \sin \frac{(2n - 1)\pi x}{2h} = C_0 \quad (\text{A2.13})$$

さらに、式(A2.13)を変形した式(A2.14)を解くことにより、定数 A が求まる。

$$\int_0^h \sum_{n=1}^{\infty} A \sin \frac{(2n-1)\pi x}{2h} \sin \frac{(2m-1)\pi}{2h} = \int_0^h C_0 \sin \frac{(2m-1)\pi}{2h} \quad (\text{A2.14})$$

$$A = \frac{4C_0}{(2n-1)\pi} \quad (\text{A2.15})$$

ここで、 m は任意の整数である。式(A2.12)に式(A2.15)を代入すれば、任意の時間 t 、座標 x における SCL 内部の薬物濃度 C を求めることができる。

$$C(t, x) = \frac{4C_0}{\pi} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{(2n-1)} \sin \frac{(2n-1)\pi x}{2h} \exp \left\{ -\frac{(2n-1)^2 \pi^2 D t}{4h^2} \right\} \quad (\text{A2.16})$$

また、SCL 内部における薬物の平均濃度 \bar{C} は次のように表される。

$$\bar{C}(t) = \frac{1}{h} \int_0^h C(t, x) dx = \frac{8C_0}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{(2n-1)^2} \exp \left\{ -\frac{(2n-1)^2 \pi^2 D t}{4h^2} \right\} \quad (\text{A2.17})$$

さらに、薬物の放出挙動は以下の式で表される。

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = \frac{C_0 - \bar{C}(t)}{C_0} = 1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{(2n-1)^2} \exp \left\{ -\frac{(2n-1)^2 \pi^2 D t}{4h^2} \right\} \quad (\text{A2.18})$$

M_t および M_{∞} はそれぞれ任意の時間 t までに放出された薬物量および放出実験終了時までに放出された薬物量である。本研究では式(A2.18)を用いて、SCL およびハイドロゲル内部における薬物の拡散係数を算出した。

謝辞

本研究を遂行するにあたり，終始適切なご指導ご鞭撻を賜りました東京工業大学物質理工学院 下山裕介准教授に，深い感謝の意を表します．

本論文の審査にあたり，数多くの有益なご助言ご指導を賜りました東京工業大学物質理工学院 青木才子准教授，伊東章教授，久保内昌敏教授，多湖輝興教授，森伸介准教授に，厚く御礼申し上げます．

本研究を遂行するにあたり，独立行政法人 日本学術振興会より特別研究員奨励費(課題番号：15J11857)を頂きましたことを記し，ここに謝意を表します．

東京工業大学物質理工学院下山研究室の各位には，研究の遂行にあたり日頃より有益なご討論ご助言を頂いたことに，ここに感謝の意を表します．

平成 29 年 3 月