T2R2 東京科学大学 リサーチリポジトリ
Science Tokyo Research Repository

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, 学位の種別: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
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	論文要旨
Type(English)	Summary

Powered by T2R2 (Science Tokyo Research Repository)

（博士課程）
Doctoral Program

論 文 要 旨

THESIS SUMMARY

専攻： Department of	化学工学　　専攻	申請学位（専攻分野）： Academic Degree Requested	博士　（工学） Doctor of
学生氏名： Student's Name	横崎 祐太	指導教員（主）： Academic Advisor(main)	下山 裕介
		指導教員（副）： Academic Advisor(sub)	

要旨（和文 2000 字程度）
Thesis Summary（approx.2000 Japanese Characters ）

本論文では，ハイドロゲルを用いた眼科薬物放出システムの作製において，難水溶性薬物や拡散抑制剤の含浸溶媒として超臨界二酸化炭素($SCCO_2$)を用いた超臨界溶媒含浸法(SSI)を利用したプロセス構築を目的とした研究を行った．

第 3 章では，ソフトコンタクトレンズ(SCL)を用いた salicylic acid の放出システム作製において SSI 用い，含浸操作における温度，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．その結果，SCL への salicylic acid の含浸操作において，salicylic acid の含浸量は CO_2 中の salicylic acid の濃度と比例関係にあり，SSI において CO_2 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．また，SSI における CO_2 の減圧速度が SCL への薬物含有量に影響することが示され，減圧操作が SSI における重要な操作因子の 1 つであることが示された．さらに，SSI において CO_2 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，CO_2 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．その一方，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，水の添加以外の因子について検討する必要があることが示された．

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作製において，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，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．その結果，SSI により vitamin E の含浸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．Timolol maleate salt の導入後に乾燥条件の SSI により vitamin E を含浸したハイドロゲルでは，vitamin E がポリマーに吸着した timolol maleate salt を覆うことにより，放出速度をより抑制することが示された．また，timolol maleate salt の導入後に水和条件の SSI により vitamin E を含浸し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 の含浸後に 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．また，薬物の導入後に乾燥条件の SSI を行ったハイドロゲルでは，ハイドロゲルに担持された timolol maleate salt が CO_2 に溶解し，プロセス後の薬物放出量が大きく低下したが，水和条件の SSI ではハイドロゲル中の水に timolol maleate salt が溶解することにより CO_2 への溶解が抑えられ，プロセス後の放出量の減少が大きく抑制された．

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，水の存在下での CO_2 に対する timolol maleate salt の溶解度測定を行った．その結果，水を飽和した CO_2 に対する timolol maleate salt の溶解度は，同じ温度，圧力条件における水を含まない CO_2 と比べてわずかに増加することが示された．また，CO_2 - 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 CO_2 に溶解する timolol maleate salt が，通常の溶解度に比べて 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} オーダーと極めて小さく，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．

第 6 章では，薬物放出実験で得られたデータを基に，SSI 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，CO_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プロセスを提案した．その結果，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での SSI における CO_2 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．乾燥条件で SSI 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 6 %以内の誤差で，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 18 %以内の誤差で表すことができた．また，ハイドロゲルの薬物放出量の推算では，相平衡の実験値からハイドロゲルに担持された timolol maleate salt の CO_2 に対する抽出モデルを構築し，SSI 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，乾燥条件で SSI を行ったハイドロゲルでは

予測値が実験値を上回り，水和条件で SSI を行ったハイドロゲルでは予測値が実験値を下回った．そこで，水和条件で SSI 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，水和条件での SSI におけるハイドロゲルからの薬物流出の抑制を目的としてプロセスの改良を行った．その結果，CO_2に対する水の供給方法が，SSI プロセスにおけるハイドロゲルからの薬物流出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と近い値が示された．

以上のように本論文では，眼科薬物放出システムの作製において SSI を用いた新規プロセスの提案を行った．

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note：Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ（T2R2）にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).

（博士課程）
Doctoral Program

論 文 要 旨

THESIS SUMMARY

専攻： Department of	化学工学　専攻	申請学位（専攻分野）： Academic Degree Requested	博士　（工学） Doctor of
学生氏名： Student's Name	横崎 祐太	指導教員（主）： Academic Advisor(main)	下山 裕介
		指導教員（副）： Academic Advisor(sub)	

要旨（英文 300 語程度）
Thesis Summary（approx.300 English Words ）

Supercritical carbon dioxide impregnation was applied to fabricate drug release systems with hydrogels. Salicylic acid a hydrophobic model drug was loaded into a commercial soft contact lens by using this impregnation method. The loaded amount of salicylic acid was correlated with the solubility in supercritical carbon dioxide which can be controlled by temperature and pressure. The amount of water dissolved in carbon dioxide affected to the amount of loaded salicylic acid because of polymer relaxation of the soft contact lens due to swelling of water. Supercritical carbon dioxide impregnation was also applied to loading of vitamin E into silicone hydrogel for development of controlled release system of timolol maleate salt a hydrophilic ocular drug for glaucoma. The supercritical impregnation accomplished the large amount of loaded vitamin E into the silicone hydrogel at the low concentration in carbon dioxide compared with that by ethanol liquid solution. Vitamin E was loaded in the silicone hydrogel containing timolol maleate salt in advance by using the supercritical impregnation. While the loading of vitamin E results in the significant reduction of the diffusivity of timolol maleate salt, the amount of released timolol maleate salt was reduced compared with non-processed hydrogel because of extraction by supercritical carbon dioxide during the vitamin E impregnation process. In addition, it was also found that this extraction could be reduced by dissolving water in carbon dioxide. To investigate the effect of water to the extraction, the solubility of timolol maleate salt in supercritical carbon dioxide from aqueous solution was measured. The solubility was quite small compared with that in the condition without water phase and seemed to be the cause of the reduction of the extraction. Correlation models of the release rate and amount of timolol maleate salt from the hydrogel after the vitamin E impregnation process were established and could calculate experimental results in good accuracy.

備考 ： 論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。
Note : Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ（T2R2）にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。
Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).