3B12

メソ多孔性シリカ MCM-41 中に閉じ込められた 1,4-ジオキサン-水 二成分溶液の熱挙動、構造、およびダイナミクス

(福岡大理¹,岡山理大理²,ポール・シェラー研³,レオン・ブリルアン研⁴)
 浦部俊雄¹,吉田亨次¹,橘高茂治²,Juranyi Fanni³,Bellissent-Funel Marie-Claire⁴
 〇山口敏男¹

Thermal behavior, structure and dynamics of 1,4-dioxane-water binary solutions confined in mesoporous silica MCM-41

(Fukuoka Univ.¹, Okayama Univ. Sci.², Paul Sherrer Inst.³, Lab. Léon Brillouin⁴) Toshio Urabe¹, Koji Yoshida¹, Shigeharu Kittaka², Fanni Juranyi³, Marie-Claire Bellissent-Funel⁴, OToshio Yamaguchi¹

【序】メソ細孔中に閉じ込められた水などの分子液体の熱挙動、構造やダイナミクスは、閉じ込め効果や界面との相互作用によりバルクとは大きく異なる。我々は、これまで細孔径 21 Åのメソ多孔性シリカ MCM-41 C10 中に毛管凝縮状態で吸着した水で 180 K まで凍結せずに、220 K 付近で非 Arrhenius 型から Arrhenius 型への dynamical crossover が観測され、高密度水低密度水の構造転移に対応することを報告した[1-3]。一方、有機溶媒-水二成分溶液はクロマトグラフィーや溶媒抽出などで重要な溶媒である。1,4-ジオキサン-水二成分溶液のバルク状態ではジオキサンモル分率 0.3 付近で水の四面体類似構造からジオキサン本来の構造へミクロ構造転移が起こることを報告した[4]。本研究では、メソ多孔性シリカ(MCM-41 C18)中に閉じ込めた 1,4-ジオキサン-水二成分溶液について、示差走査熱量測定(DSC)、X 線回折(XRD)、および準弾性中性子散乱(QENS)測定により、293 K-90 K における熱挙動、構造、ダイナミクスを種々のジオキサンモル分率で明らかにした。また、対応するバルク溶液の性質と比較することにより、閉じ込め効果を考察した。

【実験】MCM-41 C18 粉末試料(比表面積 837 m²/g、細孔体積 0.838 cm³/g、細孔径 36 Å)は実 験室で合成した。1,4-ジオキサン-水二成分溶液はモル分率 $x_{dio}=$ 0~1 の範囲で調製した。二成 分溶液は細孔内へボルテックミキサー(LMS TUBE MIXER TM-2000)を用いて導入した。DSC 測定は、TA Instrument 10Q を用いて、90–293 K で行なった。XRD 測定は、R-AXIS RAPID II (Rigaku)で Mo Ka 線を使用し、190–298 K で行った。測定した試料の x_{dio} は 0.18、0.5、0.7 で ある。QENS 測定は Paul Scherrer Institut (Swiss Spallation Neutron Source) 飛行時間型分光器 FOCUS を用いて、310–263 K で行った。測定した試料は重水素化(d₈) 1,4-ジオキサン水溶液 $x_{dio}= 0.18$ 、0.7 である。

【結果および考察】 DSC測定: Fig. 1にバルクおよびMCM-41 C18中の1,4-ジオキサン-水二成 分溶液のDSC曲線(昇温方向)を示す。バルクの純1,4-ジオキサンでは284 Kと276 Kにピークが 観測され、それぞれ融点と結晶相が II から I への構造転移点に帰属された。一方、細孔内で は200 Kにブロードなピークが観測された。バルクの二成分溶液では x_{dio} =0.18を境に、 x_{dio} ≥0.18 では水の方が、 x_{dio} <0.18では1,4-ジオキサンが高温側で融解するピークを観測した。一方、細 孔内では210 Kと200 Kに融解ピークが観測され、x_{dio}にあまり依存しない結果が得られた。

QENS測定: Fig. 2は、MCM-41 C18 中の1,4-ジオキサン-水二成分溶液 中の水のQENSデータについて、並 進運動のみを考慮した跳躍拡散モ デルにより解析した結果を示す。得 られた値からArrheniusプロットを 行い、活性化エネルギーEaを求めた。 x_{dio}= 0.71、0.18の各水溶液、バルク 水について、それぞれ(8.5±2.0)、 (14.2±1.6)、(17.9±0.9) kJ/molであり、 ジオキサン濃度が増すにつれて、活 性化エネルギーは減少した。ジオキ サン低濃度側では多くの水分子は 細孔壁のシラノール (Si-OH) 基と水 素結合を形成するために水分子の運 動は抑えられるが、ジオキサン高濃度 側ではジオキサン分子により水分子と Si-OH基との水素結合が阻害されるため

と解釈した。 <u>XRD測定</u>:純1,4-ジオキサンでは、温度を 下げていくと、バルクでは I 相と II 相へ の結晶化を確認した。一方、細孔中では 低温でも結晶化に伴うBraggピークは現 れず、ガラスに転移したと考えられる。 細孔中の二成分溶液(x_{dio}=0.18)では氷結 (氷I_c)に伴うBraggピークが210 K以下で 観測された。したがって、細孔中では水 のみが凍結し、ジオキサンはガラス状態 になると結論できる。MCM-41 C18細孔中 では、水の四面体構造からジオキサン構



Fig. 1. DSC curves of 1,4-dioxane-water binary solutions in bulk (left) and MCM-41 C18 (right).



Fig. 2. QENS spectrum of H₂O in 1,4-dioxane (d₈)-water binary solutions confined in MCM-41 C18 (x_{dio} =0.18) at 310 K with broad quasi-elastic peak and resolution function.

造へのミクロ構造転移はx_{dio}=0.5付近で観測され、バルクの値x_{dio}=0.3よりジオキサン高濃度側 で起こることが確認された。この結果は、細孔中では、水分子はシラノール基に水素結合を することにより細孔壁近傍で水クラスターが形成されるためと考えられる。

[1] 山口敏男ら、分析化学, 60, 115 (2011). [2] S. Kittaka, et al. J. Chem. Phys. 138, 204714 (2013). [3]
K. Yoshida, et al. J. Phys.: Condens. Matter 24, 064101 (2012). [4] T. Takamuku, et al. J. Mol. Liq. 83, 163-177 (1999).

3B13

熱力学分析におけるニフェジピンやニカルジピンの 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロ デキストリン包接物構造の解析

(東京理大院・薬¹、東京理大・薬²、東京理大・DDS研セ³、東京理大・総研戦略的物理製剤学研セ⁴、東 邦大・薬⁵、日本薬学会⁶、新潟薬大⁷)

〇李 英鵬¹、平井 絢子²、島田 洋輔^{2,3,4}、横山 祐作^{5,6}、寺田 弘^{2,4,7}、牧野 公子^{2,3,4}、後藤 了^{2,3,4}

Thermodynamics analysis of (2-hydroxypropyl)-β-cyclodextrin complex with nifedipine/ nicardipine

(Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tokyo Univ. Sci.¹, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo Univ. Sci.², Center for Drug Delivery Research, Tokyo Univ. Sci.³, Center for Physical Pharmaceutics, Tokyo Univ. Sci.⁴, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho Univ.⁵, The Pharmaceutical Society of Japan⁶, Niigata Univ. of Pharm. Appl. Life Sci.⁷)

OLi Yingpeng¹, Hirai Ayako², Shimada Yohsuke^{2,3,4}, Yokoyama Yuusaku^{5,6}, Terada Hiroshi^{2,4,7}, Makino Kimiko^{2,3,4}, Goto Satoru^{2,3,4}

【実験目的】

近年、効果は明らかだが水に難溶のため、人体に吸収されにくい化合物が多数用いられている。例えば、消炎鎮痛薬インドメタシン、抗高血圧薬ニフェジピン、抗老化薬コエンザイムQ10などはどれも水に溶けにくい化合物であり、体内への吸収が微量であるため、生物学的利用率が低い。このような問題点を解決するために、水に難溶な化合物の水溶性をより高め、薬効を向上できる製剤の開発が望まれている。

難水溶性の薬物をポリマーに溶け込ませてアモルフ アスを得る。固体分散体は水への溶解度を高めること ができるので、体内への吸収を向上させることが期待 される。一方、Cyclodextrin(CD)は環状オリゴ糖の一種 で、環内部の疎水空間に物質を包接し、徐放させるこ とができる特徴を有する。Hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HP-β-CD)は水酸基がhydroxypropylに置換されたβ-CD であり、β-CD(溶解度: 18.5 mg/ml)よりも親水性が30 倍以上になることが報告されている。(Figure 1.)



Figure 1. Molecular Formula of HP-β-CD

本研究では、HP-β-CDの溶解補助作用を利用し、難水溶性薬物を疎水性溶質として 結晶型から非晶質に転化することで、難水溶性薬物の生物学的利用率を向上すること を目的に実験を行った。我々は、難水溶性1,4-ジヒドロピリジン類抗高血圧薬(1,4-DHP) ニフェジピン(NIF)とニカルジピン塩酸塩(NIC)のHP-β-CD包接化合物を調製し、示差 走査熱量測定(DSC)、X線回折(XRD)と赤外分光法(FTIR)を用いて、その結合様式を解 析した。さらに、HP-β-CDに固体分散したNIFとNICの溶解度を検討するため、NIF/NIC とHP-β-CD混合物の過飽和、並びに過飽和溶液からの再結晶化を測定した。

【実験結果】

試薬(NIF or NIC)とHP- β -CDを乳鉢で混合し、物理混合物(PM)を調整した。また、 試薬(NIF or NIC)とHP- β -CDをそれぞれ溶媒に溶かしたものを混合、撹拌、蒸発し、溶 媒混合物(SM)を調製した。各モル分率のNIF/NICとHP- β -CDの混合物はDSCで融解エ ンタルピーを測定し、クラウジウス不等式より融解エントロピー(Δ S)を計算した。 (Figure 2, 3.) NIF/HP- β -CD (PM)の Δ SはどのNIFモル分率でも一定で、74.83±4.14 J· mol⁻¹·K⁻¹であった。NIF/HP- β -CD (PM)は熱力学的に安定であり、NIF結晶とHP- β -CD に分子間相互作用がないと考えられた。NIF/HP- β -CD (SM)では Δ SがNIF濃度50%まで 直線的に減少したことから、NIFはHP- β -CD (PM)は Δ SがNIC濃度10%まで減少し、PM ではNIC結晶がHP- β -CDと相互作用したことが分かった。NIC/HP- β -CD (SM)はどの NICモル分率でも融解の熱吸収がないため、いずれの混合物もアモルファスと考えら れた。FT-IRの結果では、NIF、NICはHP- β -CDとの混合物でN-H (3331cm⁻¹)やC=O (1680cm⁻¹)などの振動スペクトルの変化により、分子間水素結合の位置が推測された。

また、37℃、pH 1.0の塩酸溶液では、NIFとNICのHP-β-CD混合物において溶解度の 向上が見られた。NIF/NICのHP-β-CD混合物は迅速に塩酸溶液へ溶解し、2日目に過飽 和濃度の最大値を示し、4日目以降は薬物濃度が定常状態となった。NICの再結晶化速 度はNIFの10倍と顕著に大きいことを見出した。



Figure 2. The phase diagrams of the fusion entropies of the nifedipine (NIF) crystal contained in a pure NIF reference (100% of NIF), in NIF/HP- β -CD mixtures (90-10% of NIF), and in a pure HP- β -CD reference (0% of NIF). The mixtures and references were prepared by the physical mixture (PM) method (square), and by the solvent mixture (SM) method (circle).



Figure 3. The phase diagrams of the fusion entropies of the nicardipine (NIC) crystal contained in a pure NIC reference (100% of NIC), in NIC/HP- β -CD mixtures (90-10% of NIC), and in a pure HP- β -CD reference (0% of NIC). The mixtures and references were prepared by the physical mixture (PM) method. Endothermic signals were not obtained for the solvent mixtures and references.

3B14

局所麻酔薬存在下におけるインドメタシンの溶解性向上と熱力学特性

(東京理大・薬¹,東京理大薬DDSセ²、東京理大総研³) ○建内 遼¹,佐川 直樹¹,片岡 洸¹,塩野 香菜 子¹,島田 洋輔^{1,2,3},後藤 了^{1,2,3}

Solubility improvement and thermodynamics of indomethacin under the existence of a local anesthetics

(Faculty of Pharmacy, Tokyo Univ. Sci.¹, Center for Drug Delivery Research, Fac. Pharm. Sci., Tokyo Univ. Sci.², Res. Inst. Sci. Tech., Tokyo Univ. Sci.³) ○Ryo Tateuchi¹, Naoki
Caractel Hilbergy Katashal, Kanaha Shianal, Yahanka Shianadal², and Satam Catal²

Sagawa¹, Hikaru Kataoka¹, Kanako Shiono¹, Yohsuke Shimada^{1,2,3}, and Satoru Goto^{1,2,3} 【背景・目的】

現在、睡眠導入薬やうつ病の治療として同系統の医薬品の重複した処方が多剤大量処方と呼ば れ社会問題となっている。薬を複数併用することは、予期しない薬物間相互作用による重篤な副 作用や作用過度といったリスクが伴う。こうした問題に対し、薬物代謝酵素の競合(抗がん剤の ソリブジン事件)や薬物輸送タンパク質の競合(抗凝血薬などで起こる)が誘発するリスクにつ いては研究や情報提供が盛んである。しかし、併用される薬物分子同士の物理化学的な相互作用 による影響が論じられることが少ない。

これまで我々は、非ステロイド性抗炎症薬インドメタシン(IND)が局所麻酔薬(LA)リドカ イン(LID)と混合することにより、非晶質複合体を形成し、溶解度を向上させることを明らかに してきた。¹さらに、INDに対して LID を加えると IND の見かけの疎水性を増大させる。²こう した溶解度や疎水性に対する影響は薬の患部への送達性に対して決定的な影響を及ぼす。このこ とから我々は、IND と LA にみられる反応が上述の薬物の物理化学的な相互作用による薬効変動 のモデルとなると考えている。そこで、本研究では種々の LA を用い、IND の分配係数、溶解度 の測定、及び示差走査熱量測定(DSC)による熱力学的解析から、両者間の相互作用を検討する。

【方法】

水相にリン酸緩衝液 (0.1 M Pi、pH = 6.45) を用い、様々な局所麻酔薬を添加して IND の 1 -オクタノール/水分配係数をフラスコ振盪法 (6 hr 振盪、16 hr 静置) にて測定した。DSC 測定は 窒素気流 30 mL/min とし、昇温速度 10 K/min で加熱した。融点、融解エンタルピーはエネル ギーフローを解析して求めた。融解エントロピーは *Clausius* の定義式より計算した。³各種濃度 の LA のリン酸緩衝液 (0.1 M Pi、pH = 6.45) に過剰量の粉末 IND を加え、IND 濃度を HPLC で定量することで溶解度を測定した。

【結果・考察】

IND のみかけの分配係数の測定

IND 分配係数は添加する LA の濃度に依存して直線的に増大した。添加した LA の単位濃度あたりの IND 分配係数の増大値は LA の疎水性と直線的な正の相関が得られた。LA の疎水性と相関することから、IND と LA は複合体を形成することで、IND のみかけの疎水性を上昇しているということが示唆された。

IND の水溶性の測定

Figure 1 に IND 分配係数を最も増大させた LA のジブカイン (DIB)または LID を IND に対

し、添加して水溶解度を測定した結果を示した。濃度依存的に DIB は IND 溶解度を減少させ、 LID は IND 溶解度を増大させた。このことから LID は IND の油に対する溶解度だけでなく、水 に対する溶解度を上昇させることが明らかとなった。

<u>DSC</u>による IND-LA 混合物の熱分析

さらに、IND-LID、IND-DIB 混合物について DSC 測定を行った結果を Table I に示した。 IND-DIB、IND-LID の等モル混合物及び単体の IND、DIB、LID の融解エンタルピー及び融点 を観測し、その値から IND のモル分率理想溶解度(X) を計算した。IND 単独においては Xi は 0.146 であったのに対して、IND-LID、IND-DIB はそれぞれ 0.859, 0.683 であり、IND 単独時よ り増大したことが分かった。理想溶解度は、溶媒の性質に依らない固体の分散性を表す。このこ とから、LID は IND 分配係数の増大が小さく、かつ IND の理想溶解度を大きく上昇させること から水に対する溶解度を増大させたと考えられた。

【結論】

こうした水や油に対する溶解度を増大させるような相互作用は、薬の吸収性が高くなることが 予想される。そのため、多剤併用に伴う作用増強や副作用の発生などの弊害に対する新たな問題 提起に繋がると考えられる。



Figure 1. IND 溶解度の LID、 DIB 濃度依存性

Table I. IND-LA 混合物の融解エンタルピー、融点、理想溶解度

| | $\Delta_{\rm fus} H / {\rm kJ} \cdot { m mol}^{-1}$ | <i>T</i> _m / K | Xi |
|----------------|--|---------------------------|-------|
| IND | 35 | 431 | 0.146 |
| DIB | 28 | 336 | 0.576 |
| LID | 15 | 341 | 0.715 |
| IND:DIB = 1:1 | 30 | 322 | 0.683 |
| IND: LID = 1:1 | 11 | 324 | 0.859 |

【参考文献】

- (1) Shimada, Y.; Goto, S.; Uchiro, H.; Hirabayashi, H.; Yamaguchi, K.; Hirota, K.; Terada, H. *Colloids Surf.*, *B* **2013**, *102*, 590-596; **2013**, *103*, 664-665.
- (2) Tateuchi, R.; Sagawa, N.; Shimada, Y.; Goto, S. J. Phys. Chem B. 2015, 119, 9868-9873.
- (3) Goto, S. QSAR study for transdermal delivery of drugs and chemicals. In *Colloid and Interface Science in Pharmaceutical Research and Development*; Ohshima, H., Makino, K., Eds.; Elsevier: Amsterdam, 2014; pp 121-129.

セルロースのイオン液体 1-ethyl-3-methylimidazolium acetate への 溶解過程の観察

(金沢大学) 〇遠藤 太佳嗣、細見 昭太、仁宮 一章、高橋 憲司

Observation on dissolution process of cellulose into an ionic liquid 1-ethyl-3-methylimidazolium acetate

(Kanazawa University) o Takatsugu Endo, Shota Hosomi, Kazuaki Ninomiya and Kenji Takahashi

<u>1. 緒言</u>

セルロースは地球上で最も豊富に存在する生体高分子である。一方で、セルロースは分子内/分子間 水素結合に代表されるような複雑強固な相互作用から、汎用有機溶媒に溶解せず、その反応性も極め て低く、これがセルロース利用の大きな妨げとなっている。2002年にRogersらのグループによって、 イオン液体と呼ばれる室温付近で液体状態の塩が、セルロースを温和な条件下で高濃度に溶解すると いう報告がされた¹。イオン液体は、イオンのみから構成されており、(カチオンとアニオンから成る ものの)単一溶媒系であり、また安全性の高い液体であることから、その後、加速度的にセルロース 溶剤としての研究が進められてきている。その中で、アニオンの水素結合受容能がセルロース溶解に 対して支配的な役割を果たしていることが明らかとなり、それに基づいてセルロースを溶解させる 様々なイオン液体が開発された。

しかしながら、「セルロースが何故、どのようにイオン液体に溶解するのか」という根本的な疑問に 対する解答は未だ得られていない。近年の計算機の発展から、分子動力学を用いた研究が精力的に行 われており、アニオンがセルロースの水酸基と、カチオンがグルコース環と疎水性相互作用をしなが ら、セルロース鎖を溶解する過程が観察されている²。一方で実験面からは、知見は多く得られている ものの、計算結果をサポートするような統一した結果はまだ得られていない。これは、ほとんどが、 完全に溶解した溶液状態、或いは、その溶液からイオン液体を取り除いた再生セルロースの状態を観 察しているためであり、溶解過程、特にその分子論的な変化における研究は極めて少ないことによる。

本研究では、セルロースがイオン液体に溶解していく過程を実験的に明らかにすることを目的としている。我々は、セルロースに加えるイオン液体量を変えることで、溶解過程を擬似的に作り出し、 それぞれの状態に対して、X線散乱及び固体 NMR を用いて、セルロース及びイオン液体の分子状態の変化を追跡した。

2. 実験

セルロースとして、結晶性セルロースである Avicel PH-101 を、イオン液体として、セルロースを溶解させるイオン液体として最も一般的な 1-ethyl-3-methylimidazolium acetate (EmimOAc)を選択した。加える EmimOAc の量を変えた、セルロースとの混合物に対して、X 線散乱(Rigaku NANO-Viewer)及び固体 NMR(JEOL ECA-300)の測定を行った。

<u>3. 結果と考察</u>

図1に、異なるイオン液体量を加えたセルロースの広角 X 線散乱結果を示す。30 wt%程度イオン液体を加えても、ほとんど変化はないが、50 wt%では、劇的にセルロースの結晶構造由来のピークが小さくなり、60 wt%以上では、ほとんどピークが見られなくなった。50 wt%~70 wt%では、粘土或いはゲルに近い固体状態であり、完全には溶解していない。にも関わらず、広角 X 線散乱の結果は、結晶構造は(ほとんど)完全に崩壊していることを示している。これは、溶解、即ちセルロース鎖がバラ

バラになるよりも先に、セルロース鎖の非晶化が起きうることを示唆している。

図2(a)には、同実験を固体 NMR の¹³C Cross-Polarization/Magic Angle Spinning 法(CP/MAS)で行った実験結果である。80~90 ppm に見える2つピークは、セルロースの4位の¹³C 由来であり、コンフォメーションの違いによって2つに分かれることが知られている。高磁場側が非晶状態(もしくは結晶の表面)の炭素であり、低磁場側が結晶状態の炭素である。広角 X 線散乱の結果と同様、50 wt%付近で、大きく結晶状態にある¹³C が減り、60 wt%以上では、非晶状態の¹³C のみが観察されている。 CP 測定の定量性は高くはないものの、その面積比から、おおよその結晶化度を見積もることができ

る。結果が図2(b)である。加えるイオ ン液体量に比例してセルロースが非 晶化するわけではなく、結晶化度は、 50 wt%を境に大きく変化しているこ とが見て取れる。

セルロース中のグルコース単位と イオン液体の分子量がほぼ同じであ るため、50 wt%は、グルコース単位: イオン液体=1:1 であることを示して いる。ほぼ完全に非晶化する 60 wt% では、約 1:1.5 となる。グルコース単 位当たり、水酸基は3 つ存在し、その 内2 つが分子内、残りが分子間水素結



図1.イオン液体/セルロース混合物の広角 X線散乱。上から、イオン液体量が0wt%, 30wt%,40wt%,50wt%,60wt%,70wt%。



合に寄与していると言われている。アニオンが水酸基と相互作用して、セルロースを溶解させるという、これまでの報告から考えれば、本実験の結果は、セルロースを非晶化するのに、セルロース全体の半分程度の水酸基とアニオンが水素結合すればよいことを示している。OAc アニオンは、2 つ以上の水素結合も可能だが、シミュレーションの結果から、それでも OAc 当たり、平均 1.5 程度の水素結合数である³。以上の考察から、セルロースを非晶化するのに、全ての水素結合と相互作用する必要はないことが推察できる。即ち、OAc アニオンが、ある程度選択的に、結晶性に関与する分子間水素結合を切断していることが示唆される。

<u>4. 文献</u>

(1) Swatloski, R. P.; Spear, S. K.; Holbrey, J. D.; Rogers, R. D. Dissolution of Cellose with Ionic Liquids. **2002**, 4974-4975.

(2) Rabideau, B. D.; Agarwal, A.; Ismail, A. E. Observed Mechanism for the Breakup of Small Bundles of Cellulose Ia and I6 in Ionic Liquids from Molecular Dynamics Simulations. *J. Phys. Chem. B* 2013, 117, 3469-3479.

(3) Rabideau, B. D.; Ismail, A. E. Mechanisms of hydrogen bond formation between ionic liquids and cellulose and the influence of water content. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, 17, 5767-5775.