

課題番号	Q19E-08
課題名（和文）	外部刺激応答性カプセルを用いた流通式管型反応プロセスの開発
課題名（英文）	Development of Flow Type Tubular Reactor using External Stimuli Responsive Capsules
研究代表者	所属（学部、学科・学系・系列、職位） 工学部 応用化学科 准教授 氏名 小林 大祐
共同研究者	所属（学部、学科・学系・系列、職位） 氏名
	所属（学部、学科・学系・系列、職位） 氏名
	所属（学部、学科・学系・系列、職位） 氏名
	所属（学部、学科・学系・系列、職位） 氏名
	所属（学部、学科・学系・系列、職位） 氏名
	所属（学部、学科・学系・系列、職位） 氏名

研究成果の概要（和文）

本研究では、高次機能が付加された薬物運搬体である高分子ナノミセルなどのカプセルを反応物質キャリアへ応用し、超音波などの外部刺激とキャリアを適切に選択することにより内包物質を自在に外環境から隔離、放出を可能とし、外部刺激の種類、場所、タイミングの適切な設計により人為的に多種類の反応を時空間的に制御することが可能なシステムを構築し、操作設計指針を得ることが出来た。

研究成果の概要（英文）

In this study, we propose a novel chemical reaction process using Pluronic micelles as reactant carries, and appropriate design of external stimulation enables controlling not only the amount of effluence but also the release rate of the internal dye from the micelle.

1. 研究開始当初の背景

2000 年以降、プロセス強化やグリーンプロセス工学の観点から、複数の単位操作の統合化、変動操作などの非定常操作、各種エネルギー場(プラズマ、光、超音波など)の利用などによる、化学装置やプロセスの生産性、操作性、安全性などの性能を従来に比べ飛躍的に向上させるためのプロセス技術の設計・開発戦略の確立が求められている。マイクロリアクターなどが新規反応装置として着目されている。反応空間が非常に小さいため、精密な温度制御が可能、混合性能が良いという利点があり、精密な反応場の制御が可能となり、ナンバリングアップにより高付加価値のファインケミカル分野への応用は期待されるが、大量生産には不向きである。このように、化学装置やプロセスの生産性、操作性、安全性などの性能を従来に比べ飛躍的に向上させたプロセス技術の設計・開発戦略の確立までいたっているケースは多くない。

一方、医薬品分野では、薬物の体内分布を時間的・空間的に制御することを目的として DDS への関心が高まり、さまざまな角度から研究が行われている。特に、ナノスケールで精密設計された高機能化薬物運搬体の開発において、生体適合性のあるキャリアの開発だけでなく、患部で超音波などの外部刺激による急激なキャリア崩壊にともなう薬剤の一斉放出を目的とするターゲティング製剤や、内包薬剤を長時間かけて放出させるコントロールドリリース製剤などの放出性能の高機能化が求められている。これらの研究は DDS という限られた分野において多くの研究がなされているが、化学工業などの工学分野にも応用できる技術であるにもかかわらず、そのような研究はほとんど行われていない。

2. 研究の目的

本研究では、ミセルなどのドラッグキャリアを反応物質キャリアとして用い、複数の原料成分をそれぞれ異なる外部刺激に応答するミセルに内包し、外部刺激の種類、場所、タイミングの適切

な設計により、人為的に多種類の反応を時空間的に制御することが可能な新規化学プロセスの開発を目的とする。

3. 研究の方法

プルロニック(0.5 wt%)、疎水性色素(2.1×10^{-5} wt%)を溶解させた N,N-ジメチルアセトアミド溶液を透析膜によりイオン交換水で透析し、色素を内包させたミセル溶液を調製した。Figure 1 に示した実験装置を用いて、ミセル溶液(10 mL)に超音波を 10 分間間照射し、ミセルからの内包色素の放出を UV-vis を用いて測定した。比較のために、熱刺激を与え、外部刺激の違いが内包物質の放出におよぼす影響を調べた。

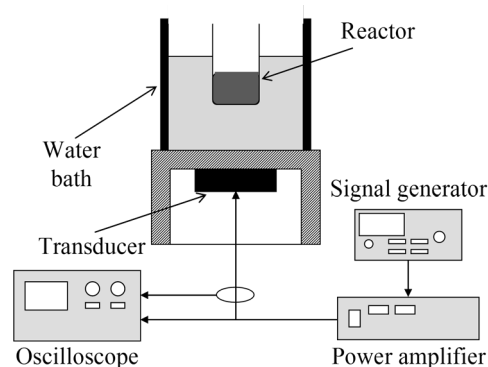


Fig. 1 実験装置図

実験条件としてプルロニックの種類、超音波周波数(20 kHz - 1.6 MHz)、出力(0 - 20 W)、照射時間(0 - 30 min)を変化させ、Eq. (1)より放出度 DDR を算出した。 I_0 、および I は照射前後での吸光度を表す。Table 1 に本研究で用いたプルロニックの分子量などを示す。

$$DDR = \frac{I_0 - I}{I_0} \times 100 \quad (1)$$

Table 1 プルロニックの物性

Pluronic	EO units (x)	PO units (y)	Molecular weight	CMC [M]	R [nm]	D [nm]	Aggregation number (g)
F-68	153	29	8400	4.8×10^{-4}	2.13	5.10	15
P-84	38	43	4200	7.1×10^{-5}	4.22	2.25	75
P-85	52	40	4600	6.5×10^{-5}	3.63	2.83	53
F-88	207	39	11400	2.5×10^{-4}	2.50	6.39	17
F-108	265	50	14600	2.2×10^{-5}	2.83	7.66	20

一方、熱刺激では、外部環境温度(3.5 - 40℃)、処理時間(0 - 24 h)が放出度におよぼす影響を調べた。その後、各種外部刺激による内包物質の放出のモデル化を行った。

4. 研究成果

疎水性色素を内包させたプルロニックミセル

に超音波を照射すると、内包色素が急激に放出され、10 分程度で放出が停止した。超音波出力が高くなるにつれて放出度はあがった。また、22.8 kHz では内包色素を放出しやすいのに対し、周波数が高くなると一部のプルロニックをのぞき放出しにくくなった。超音波の物理的効果は 20 kHz 程度の低周波数のほうが効果は高く、周波数が高くなると低下する。プルロニックミセルからの内包色素の放出は、周波数が低いほうが効果的であったため、衝撃波などの物理的効果により放出が促進されることが示唆された。一方、プルロニックの種類の違いが放出度に影響をおよぼすこともわかった。Figure 2 にミセルコア粒子の単位表面積あたりの親水基の数が放出度におよぼす影響を示す。この値が大きくなると、高周波数では放出が促進されないことが明らかとなった。

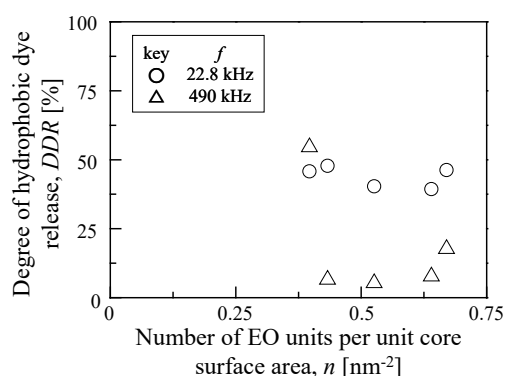


Figure 2 ミセル構造が放出度におよぼす影響

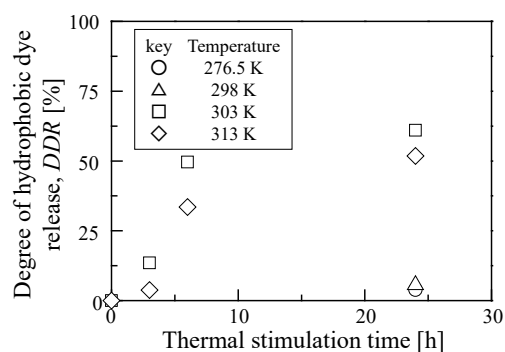


Figure 3 熱刺激による放出挙動

一方、熱刺激における温度がおよぼす影響を Figure 3 に示す。内包色素は 24 時間程度かけて徐々に放出され、温度が高くなると放出度はあが

り、一定温度以上になると急激に放出度が増大し、その温度はプルロニックの種類によって異なった。

Table 2 に各種刺激による内包物質の放出度を示す。低周波数の超音波(20 kHz)では急激に内包色素を放出し、室温以下の低温では内包物質の保持能が高く、外部刺激に対する徐放特性はプルロニックの種類が影響をおよぼすことを明らかにした。

Table 2 各種刺激による放出度

Pluronic	超音波		熱			
	22.8 kHz 10 min	490 kHz 10 min	276.5 K 24 h	298 K 24 h	303 K 24 h	313 K 24 h
F-68	40.4	5.32	2.69	2.18	4.54	27.8
F-88	47.8	6.57	3.73	6.59	10.8	63.4
F-108	45.8	54.6	3.89	5.58	61.0	51.8

刺激応答性キャリア内に反応物質を内包し、外部刺激を適切に選択することで、Figure 4 に示す流通式反応器を用いた人為的に多種類の反応を時空間的に制御可能な新規化学反応プロセスの可能性を見出した。

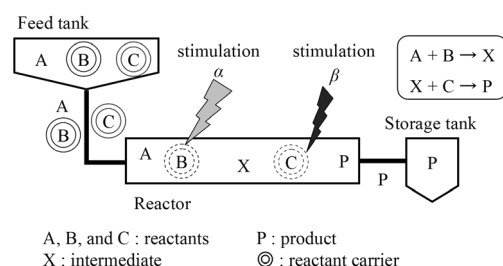


Figure 4 新規プロセスのイメージ

5. 主な発表論文等

(研究代表者、共同研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 1 件)

- ① D. Kobayashi, D. Takemi, A. Shono, "Development of Concept of Innovative Chemical Reaction System using External Stimuli Responsive Capsules," GEET 19, Paris, France, July, 2019

[図書] (計 0 件)