

## SANS 測定による poloxamer407 ミセル中の薬物封入場所の評価

Evaluation of drug-loaded site in poloxamer 407 micelle by SANS measurement

植田 圭祐<sup>1)</sup>、東 顕二郎<sup>1)</sup>、森部 久仁一<sup>1)</sup>

Kenjiro HIGASHI, Keisuke UEDA, Kunikazu MORIBE

<sup>1)</sup>千葉大院薬

（概要）本研究では、薬物封入が poloxamer 407(P407)ミセルの構造に与える影響の解明を目的として、モデル薬物をアセトアミノフェン(ACE)として実験を行った。ACE の添加濃度を複数設定し、各 P407 溶液に対して SANS 測定を実施した。ACE 添加、及びその濃度の変化に伴い得られるプロファイルに変化が認められ、ミセル全体のサイズに及ぼす影響について評価が可能となったが、コアの半径、シェルの厚み等詳細な解析には、更なる解析が必要であると考えられる。

## キーワード：

SANS、ミセル、ハイドロゲル、ドラッグデリバリーシステム

## 1. 目的

薬物の放出制御担体として、温度応答性ハイドロゲルが広く研究されている。温度に応じてハイドロゲルを形成することが知られている製剤材料として、親水性の poly(ethylene oxide) (PEO)、及び疎水性の poly(propylene oxide) (PPO)からなる両親媒性トリブロックコポリマーである poloxamer がある。Poloxamer は低温では水溶液中にユニマーとして存在するが、臨界ミセル温度 (critical micelle temperature: CMT)以上の温度では会合してミセルを形成し、内部に薬物を可溶化できる。また、さらなる昇温によりミセル同士が集合し規則的に配列することで、ミセル結晶相からなるゲルを形成する。これにより poloxamer は温度応答性の sol-gel 転移を示す。また、poloxamer は低毒性かつ高い生体適合性を有することから、低温の溶液状態で投与し体温でゲル化するインジェクタブルゲルや点眼剤等の温度応答性放出制御担体としての応用が検討されている。しかし、薬物添加が poloxamer ミセル、及びゲルの物性や構造、薬物放出性や安定性に及ぼす影響については未だ不明な点が残されている。SANS や SAXS による P407 溶液の構造解析に関しても、医薬品分野で用いられる実際の薬物を入れた際の構造解析は限られている<sup>1-2)</sup>。

そこで本研究では、SANS 測定により、ACE 添加濃度の変化に伴う P407 ミセルの構造変化を明らかにし、添加された ACE の封入場所を解明することを目的としている。本研究課題では、P407 濃度 1%のポリマー溶液に対して、ACE 濃度を 12.5–100 mM とし 40℃において SANS 測定を実施した。

## 2. 方法

ポリマーとして poloxamer 407 (P407)、モデル薬物として acetaminophen (ACE)を用いた。P407 を 1 wt%となるようにリン酸緩衝液(d-PBS, pH 7.4)に加え、攪拌することで P407 溶液を調製した。続いて、P407 溶液に ACE を 12.5–100 mM となるように添加し、ACE 添加 P407 溶液を調製した。得

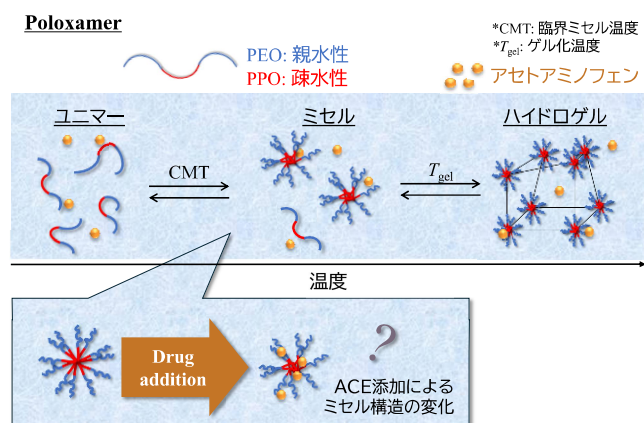


Fig. 1 ACE の添加が P407 の温度応答性 sol-gel 転移に及ぼす影響の模式図

られた各サンプルを、厚さ 2 mm 溶液試料用石英セルに封入し、37 °C で SANS 測定を行った。カメラ長は 10 m, 4 m, 2 m を用いて、十分な SN 比が得られるまで露光した（露光時間:15 分～1 時間）。SANS プロファイルの解析には Igor を用いた。

### 3. 結果及び考察

Fig.2 には、調製した各 ACE 添加濃度の 1% P407 溶液の SANS プロファイルを示す。いずれの溶液においても  $q=0.9 \text{ nm}^{-1}$  付近にピークが認められ、P407 ミセルの存在が示唆された。

一方、各 ACE 濃度間の SANS プロファイルの差はわずかであり、本結果のみでは詳細な議論は困難であった。

現在、剛体球とガウス鎖を組み合わせたフィッティングを行っており、ミセルの会合数及びコア、シェルそれぞれの厚みの算出を試みている。

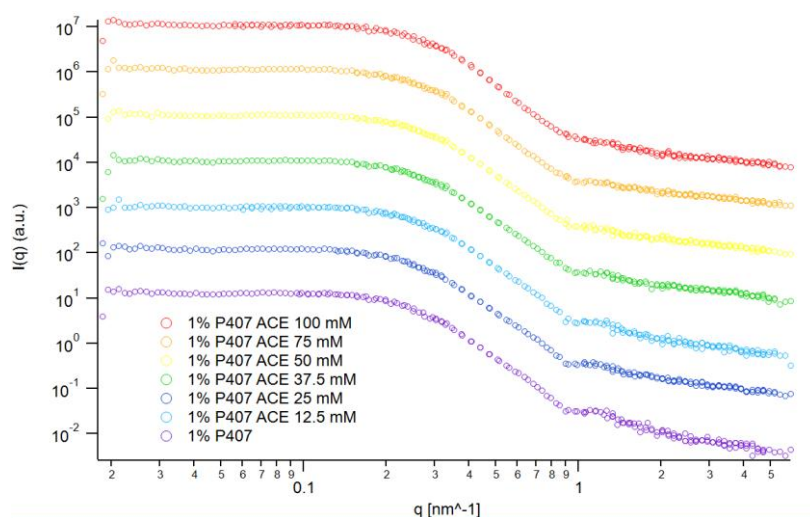


Fig.2 各 ACE 添加濃度の 1% P407 溶液の 40°Cにおける  
SANS プロファイル

### 4. 引用(参照)文献等

- 1) Grillo, I.; Morfin, I.; Prevost, S, *Langmuir*, 2018, 34, 13395–13408.
- 2) Sanada, Y.; Akiba, I.; Sakurai, K.; Shiraishi, K.; Yokoyama, M.; Mylonas, E.; Ohta, N.; Yagi, N.; Shinohara, Y.; Amemiya, Y, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, 135, 2574–2582.