

総 説

## 包接体を用いたフリーラジカル含有 カプセルの TG-DTA 測定 —新規ドラッグデリバリーシステムに向けて—

小林 広和*	本多 英彦	山本 雅人
萩原 康夫	松永 雅美	長谷川真紀子
剣持 幸代	猪俣 瞳子	小 倉 浩
倉田 知光	平井 康昭	大幡 久之
	稲垣 昌博	

キーワード：包接体, フリーラジカル, 分子カプセル, 磁性マーカー付与薬剤, TG-DTA

### 緒 言

人体に投薬を行う際、適量の薬剤を適時に適切な患部に作用させることにより、治療を効果的に行うことができる。薬剤をカプセル剤の形で経口服用する際、水溶性もしくは脂溶性のカプセルに薬剤を封入する。通常、カプセルの大きさは0.1-1.5 ml程度の薬剤を充填できるくらいのサイズである。このカプセルをナノスケールにまで縮小していくと、薬剤は1つの分子になり、それを包むカプセルも分子数個、すなわち数 nm から数十  $\mu\text{m}$  程度の大きさとなる。このような物質を薬剤含有カプセルとして用いることが可能ならば、微小な患部に対する投薬治療や、ナノグラムスケールでの投薬量の制御が可能になるかもしれない。例えば、抗がん剤はがん細胞にももちろん作用するが、正常な細胞にも影響を与えるため、常に副作用の懸念がある。こういった場合に、上記のような薬剤が効果を発揮する可能性がある<sup>1-10)</sup>。カプセルとしてはシクロデキストリンや、糖とポリプロピレングリコールを組み合わせるなどした高分子化合物が用いられることが多い。

また、薬剤の一部を磁性マーカーにすることにより、磁石を用いて患部での薬剤の分布や機能を追跡

することができるため、薬剤の効果を検証する上で大きな期待が持たれている<sup>11-20)</sup>。このような場合、磁性マーカーとして酸化鉄ナノ粒子 (NP) を用い、その表面に薬剤を吸着させ、外部からの電波や pH 変化などの刺激を通して薬剤を放出する方法がとられている。近年では、その酸化鉄 NP を有機金属構造体 (MOF) でさらに覆い、そこに生じるナノ空間に多量の薬剤を付加する方法なども試みられている。

本総説では、これらを組み合わせた、包接化合物を用いたナノサイズの磁性マーカー付与薬剤研究の現状について、物理化学的な基礎研究<sup>21-30)</sup>の観点からさまざま述べたい。また、こういった薬剤の研究で力を発揮する熱測定の手法についても紹介しながら、今後の新規ドラッグデリバリーシステム開発の布石となれればと考えている。

### 包接化合物

ナノサイズの薬剤含有カプセルをつくるための一つの方向性として挙げられるのが、包接化合物の利用である。包接化合物とは、「カプセル」に対応する「ホスト物質」と、「薬剤」に対応する「ゲスト物質」が、分子間相互作用によって一つの物質のよ

うになっているものである。代表的なホスト物質として、環状オリゴ糖からなり人工酵素への応用が期待されるシクロデキストリンや、クラウンエーテルなどが知られている<sup>21, 31-34)</sup>。包接化合物は、シリカゲルのように元々細孔をもっている物質（細孔物質）にゲスト物質の分子が吸着してできる場合や、ホスト物質単体では細孔をもたないがゲスト分子と分子錯体をつくることで包接化合物となる場合などがある<sup>21, 31-34)</sup>。ホスト物質のもつ細孔は、その形状によって「 $n$ 次元の細孔（もしくは $nD$ 細孔）」とよばれる（図1参照）。例えば、一つの方に伸びるトンネル型の細孔は「1次元（1D）」であり、分子シートに挟まれてできる細孔は「2次元（2D）」である。また格子型の構造をもつホスト物質の細孔は「3次元（3D）」とよばれる。3Dの細孔は、ジャングルジムのように同じ大きさの空間が積み重なったものを思い浮かべていただくのがよいだろう。なお便宜上、シクロデキストリンなどの環状のホスト物質にゲスト分子が包接される場合は、「0次元（0D）」の細孔とよばれる。

#### フリーラジカル型磁気マーカー付与薬剤

ところで、不対電子をもつ分子のことをフリーラジカルとよぶ。薬剤分子に不対電子が存在する場合、どのようなことが起こるだろうか。不対電子とは、原子や分子において化学結合に参加せず、孤立している電子のことである。この孤立した電子は磁気モーメントをもち、微小な磁石のようにふるまう。磁気モーメントがたくさんある場合、磁気モーメントの向きを同じ向きに揃える力（交換相互作用）が絶えずはたらく時、物質は磁石になる<sup>35-38)</sup>。フリーラジカルは不対電子をもつため、磁石に応答する性質をもつものも存在する<sup>39)</sup>。この性質を利用し、一部のフリーラジカルは磁石に対するマーカーとして用いることができる。

もし薬剤分子が不対電子をもつ場合、（分子の反応性は考えないとすると）患部付近に強力な磁石を置き、磁気マーカー付与薬剤を投与すると、薬剤分子は患部に集められる。そのため、患部に対して集中的に作用することが期待できる（図2）<sup>11-18)</sup>。これまで用いられてきた磁気マーカーは、主として酸化鉄NPに代表される金属化合物を含んでいた。磁気マーカーとしてフリーラジカルを付与した分子

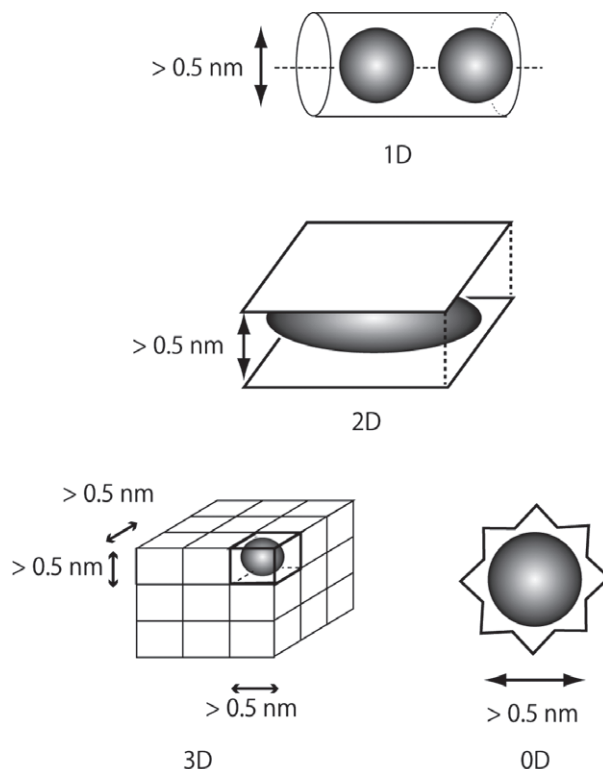


図1 0から3次元（0-3D）のナノ空間と、そこに包接された分子の模式図。白黒の球体はゲスト分子を表す<sup>21, 31-34)</sup>。

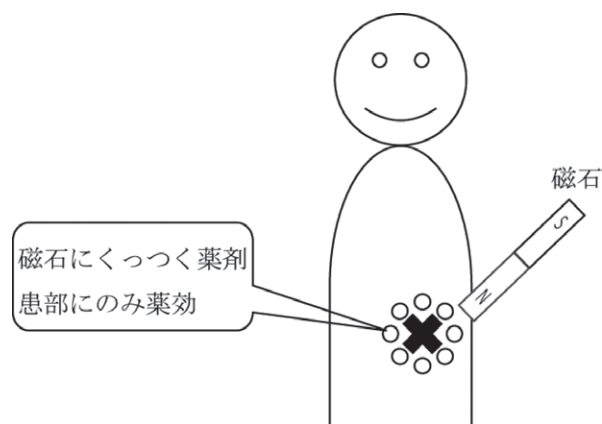


図2 体内で磁石に引き寄せられる薬剤の概念図<sup>11-20)</sup>

を用いる場合、これは有機物のみからなる磁気マーカーであるため、あらたな応用や発展が期待できる。また、電子スピン共鳴イメージング法（Electron Spin Resonance Imaging; ESRI）<sup>40, 41)</sup>を用い、患部付近におけるフリーラジカル型薬剤の局所的な濃度分布を調べることで、磁気共鳴画像診断法（Magnetic Resonance imaging; MRI）のように可

視化することも可能になる。同じ技術を用いることで、体内における薬剤分子の輸送経路を調べることもできる。一般にフリーラジカルは不安定（短寿命）と思われる方も多いと思うが、置換基の配置を工夫して立体障害を生じさせ、反応させづらくすることで、常温でも一定期間安定なフリーラジカルが多数存在することが知られている（例えば図 3c, d, e など）<sup>21-30)</sup>。

薬剤に不対電子を導入するための一つ的手段としては、有機合成の手法で不対電子をもつ官能基（ニトロキシド（NO・）基など）を薬剤分子に導入する方法が挙げられる。もちろん、フリーラジカルの導入により薬効が変わったり、分子が不安定になったりする可能性があるため、その点は今後の課題である。一方で、ビタミン B の誘導体やビタミン E ラジカルなど、もともと不対電子を有している生体

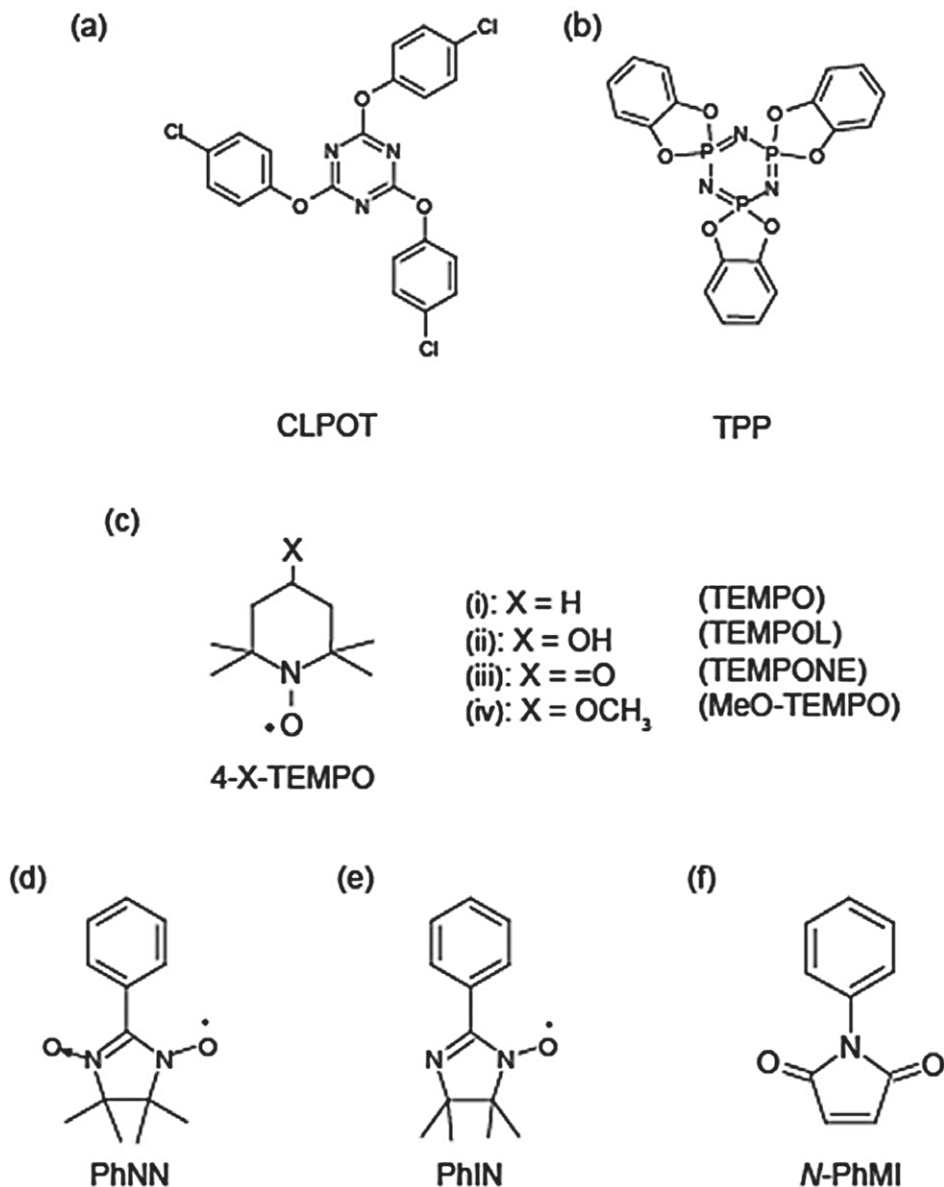


図 3 本総説で取り扱う分子

(a) 2,4,6-chlorophenoxy-1,3,5-triazine (CLPOT), (b) (*o*-phenylenedioxy) cyclotriphosphazene (TPP), (c) 4 位置換 -2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy (4-X-TEMPO) ラジカル (i) TEMPO (X = H), (ii) TEMPOL (X = OH), (iii) TEMPONE (X = =O), (iv) MeO-TEMPO (X = OCH<sub>3</sub>), (d) phenylnitronitroxide ラジカル, (e) phenyliminonitroxide ラジカル, (f) *N*-phenylenemaleimide (N-PhMI).

寄与分子も多数存在する<sup>42)</sup>。こういった分子も利用可能である。

前述の、包接体を用いたナノサイズのカプセル<sup>21, 31-34)</sup>にフリーラジカル型薬剤をゲスト分子として包接させた場合、これを磁性マーカー付与薬剤含有カプセルとして利用できる可能性がある<sup>21, 25)</sup>。分子サイズのカプセルにゲスト分子を包接させた場合、ホスト物質のもつ細孔壁をしきりとするので、ゲスト薬剤分子同士、および薬剤分子と酸素や水などの接触を避けることができる。このため、薬剤分子を安定な状態で長期間保存することができる。こうして得られた薬剤含有カプセルを生体に投与した際、磁石で患部に薬剤を集中させたのち、外部から加熱や pH の変化などの影響を加えることにより、薬剤含有カプセルから薬剤分子が放出されるようにしむければ、フリーラジカル型薬剤分子が放出され、患部に薬効を発揮していくと予想される。このストーリーの実現の可否は今後の研究の進展によるが、もし実現すれば従来にない DDS の機構となりうる。

#### TG-DTA による熱安定性の測定

このような研究の準備として、得られた包接体の熱的安定性や、ホスト物質の細孔におけるゲスト物質の包接量を調べることは非常に重要である。それらの知見を得るために力を発揮するのが、「熱重量分析および示差熱分析 (Thermogravimetric analysis-Differential thermal analysis ; TG-DTA)」法である。TG-DTA は 10 mg 程度の試料を天秤に載せ、室温から徐々に加熱し、それに伴う重量変化を測定する (TG)。また、TG と同時に参照試料 (アルミナなど、測定試料よりはるかに融点が高いもの) と測定試料に一定の熱量を加え続け、ある時間が経過した際の両者の温度差を測定する (DTA)。

例えばある温度で物質が融解する場合、参照試料と測定試料を同一の昇温速度で同時に加熱すると、測定試料の融点付近では測定試料の温度上昇が滞る。これは熱エネルギーの一部が融解に費やされるためである。一方、参照試料はその温度付近でも融解しないため、温度上昇を続ける。そのため、参照試料と測定試料の間に温度差が生じ、DTA のピークが観測される (後述の図 4, 5 および 6 を参照)。近年はこれにデジタルカメラを併設し、温度上昇に

伴う融解や分解などの状態変化を肉眼で観測できる試料観察機能が組み込まれている装置も存在する。

これらの TG-DTA によって得られる情報を組み合わせることにより、加熱に伴う物質の融解、蒸発のほか、分解、燃焼およびホスト物質におけるゲスト物質の包接量などに関する知見が得られる。扱う材料としては、各種有機物や高分子材料のほか、セラミックス、土壌ならびに歯科材料<sup>43-45)</sup>など多岐にわたり、加熱に対する安定性や (脱水などによる) 重量変化を調べることができる。

包接化合物においては、通常、ホスト物質はゲスト物質が脱離する温度よりも融点が高い。このことより、ホスト物質がつくる安定な細孔の中に包接されたゲスト分子が、温度上昇と共に熱運動を活発化させ、徐々に細孔から脱離していくというモデルを描くことができる。そのため、特に包接体に対しては、TG-DTA はたくさんの有益な知見をもたらすことが期待される<sup>43, 44)</sup>。

本総説では、フリーラジカル含有薬剤カプセルによる DDS を目指し、そのための基礎研究として行われている、有機ラジカル含有 1 次元有機包接化合物 (1D OIC-OR) とよばれる物質群について概説する。また、それらの物質に対して行われた TG-DTA 測定の結果を概説する。1D OIC-OR は、新たな有機磁性体への発展が期待される他、高感度 MRI 測定や、新たな電子スピン共鳴 (Electron Spin Resonance ; ESR) スピンプローブ法の開発に必要な物質として注目を集めている<sup>21-30)</sup>。

#### 試料の合成と測定手段

1D OIC-OR の合成においては、ホスト物質とゲスト物質が必要である。1 次元細孔をもち、実験室での合成が容易であるホスト物質としては 2,4,6-chlorophenoxy-1,3,5-triazine (CLPOT ; 図 3a)<sup>46)</sup> や (*o*-phenylenedioxy) cyclotriphosphazene (TPP ; 図 3b)<sup>32, 47)</sup> が有名である。これらの有機物の結晶は、1 nm 前後の細孔径の 1 次元細孔 (図 1 の 1D) をもつ。ゲスト物質となる安定有機ラジカルとしては、4 位置換 -2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy (4-X-TEMPO ; 図 3c) や nitronyl nitroxide ラジカル (図 3d), iminonitroxide ラジカル (図 3e) などが有名である。この他、細孔内のフリーラジカル濃度を希釈したり、包接が難しいフリーラジカルを



フリーラジカル含有カプセルの TG-DTA 測定

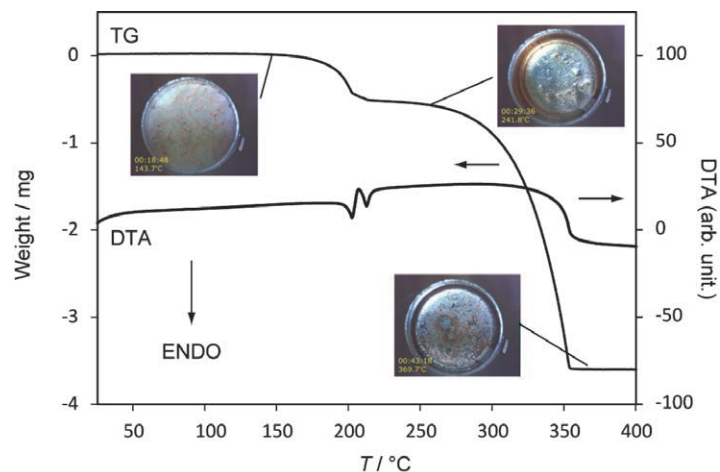


図 4 [CLPOT-TEMPOL] の TG-DTA と各状態の試料観察の結果<sup>21, 24)</sup>  
左縦軸は TG によって観測された測定試料の重量減少を重量%で示し、右縦軸  
には測定試料の DTA を任意単位で示す。

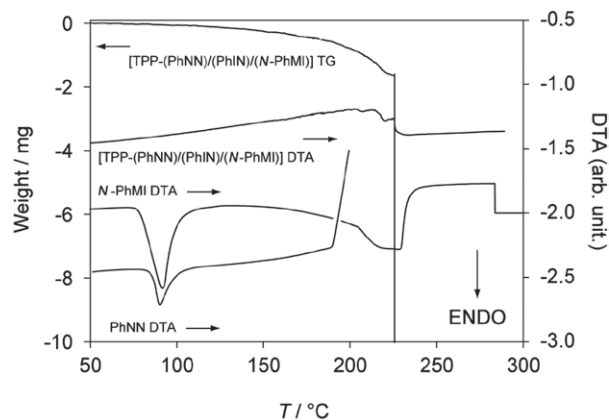


図 5 バルク PhNN および N-PhMI の TG-DTA, ならびに  
[TPP-(PhNN)/(PhIN)/(N-PhMI)] の TG-DTA<sup>21, 25)</sup>

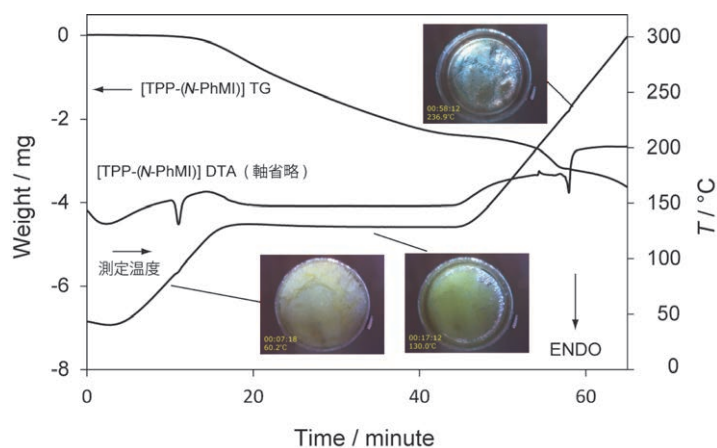


図 6 [TPP-(N-PhMI)] の TG-DTA と測定温度の時間依存性<sup>21, 25)</sup>  
左縦軸は試料減少量、横軸は測定時間、右縦軸は試料温度を表す。

共包接させたりするために適当なスペーサーを用いることがある（例えば *N*-phenylenemaleimide (*N*-PhMI)；図 3f)<sup>21, 23, 25)</sup>。

CLPOT 包接体は、沸騰した CLPOT エタノール溶液に、ゲスト物質として用いるフリーラジカルのエタノール溶液を加え、再結晶させることで得られる<sup>21, 23, 24)</sup>。TPP 包接体は、手順は同様だが、溶媒として 1,3,5-trimethylbenzene (mesitylene) を用いる。いずれの場合も、包接可能性を調べる場合は、合成の際にスペーサーに対するフリーラジカルのモル比が 0.01 以下になるようにする。また、フリーラジカルの包接量の上限を調べる場合は、フリーラジカル溶液の濃度を過剰にする。本総説では、便宜上、用いた包接体のホスト-ゲストの組成比の記述は一部を除いて省略する。

本総説では株式会社リガク製試料観察ユニット付 TG-DTA (TG-DTA8122) を用いて行った TG-DTA の例を示す<sup>21, 24, 25)</sup>。文献 24 の実験では参照試料 (アルミナ) の温度を 1 分で 10 °C ずつ上昇させた。測定試料も同じ昇温速度で測定しているが、結晶表面の物質を除去する時などは、130°C までは 1 分で 10 °C ずつ加熱し、130°C で 30 分保ち、その後、再び 1 分で 10 °C ずつ加熱するなどしている。測定中の試料は窒素雰囲気下に置き、窒素ガスの流量は 0.9 L/min である。

#### [CLPOT- (4-X-TEMPO)] 包接体の TG-DTA

2,4,6-chlorophenoxy-1,3,5-triazine (CLPOT)<sup>46)</sup> の結晶は、細孔径 1.1-1.2 nm 程度の 1 次元細孔 (図 1 の 1D) をもつ。そのため、CLPOT は円筒型の脂溶性分子カプセルとなる。CLPOT 1 次元細孔に安定有機ラジカルである 4-X-TEMPO (図 3c) を包接させた物質 ([CLPOT- (4-X-TEMPO)]) では、CLPOT 細孔内に 4-X-TEMPO ラジカル分子の 1 次元鎖が形成される<sup>21, 24)</sup>。この物質に対しては ESR を用いた詳細な研究がなされているが、この物質を同定する過程で、TG-DTA により、CLPOT 細孔内の 4-X-TEMPO ラジカルの包接可能性と包接量、および温度変化に対する挙動を調べた。

図 4 は [CLPOT-TEMPOL] 包接体 (TEMPOL = 4-hydroxy-TEMPO；図 3c (ii)) の TG-DTA の結果である<sup>24)</sup>。横軸は測定試料の温度であり、左縦軸は TG によって観測された測定試料の重量減少を重

量%で示した。また、右縦軸には測定試料の DTA を任意単位で示した (これは参照試料と測定試料の温度差を電流値に換算したものである)。図中にある下向き矢印と ENDO の表示は、下向きの DTA ピークが、ある温度での吸熱反応を表すことを意味する。また、図 4 にはその温度での試料観察の結果を合わせて示した。加熱前の試料は薄ピンク色の粉末であった (図 4 左上の写真)。開始からしばらくは TG にも DTA にも目立った変化は見られなかった。加熱を続けると、170°C 付近から徐々に試料重量が減少し、同時に DTA のピークが観測された。これはこの温度付近で、CLPOT 細孔から TEMPOL 分子が脱離し、試料の重量が徐々に減少したためと考えられる。200°C 以降では、TG と DTA の値は再びほぼ一定となった。これは、200°C 付近で CLPOT 細孔内の TEMPOL がすべて脱離したと考えられる。よって、室温と 200°C 付近の間の重量減少から、ゲストの包接量を見積ることができる。230°C ぐらいからは試料重量が再び減少し始め、試料は固体から液体に状態変化した (図 4 右上の写真)。CLPOT の融点が 223°C 程度<sup>46)</sup>であることから、これは TEMPOL 脱離後の CLPOT 結晶が昇華、分解したことによるものと考えられる。その後、さらに温度を上げていくと、300°C 付近から試料重量は急激に減少した。これは CLPOT の気化や、分解などの現象が複合的に起こっていると考えられる (図 4 右下の写真)。TEMPOL 以外の 4-X-TEMPO をゲスト物質とした場合も、ほぼ同様の結果が得られた<sup>21, 24)</sup>。バルクの TEMPOL は 80°C 付近で分解されるにも関わらず、CLPOT 細孔中の TEMPOL はそれよりもはるかに高温まで安定であった。このことから、CLPOT 細孔に包接させることによって TEMPO 誘導体のようなフリーラジカルの安定性が大幅に向上することが分かった。また、CLPOT を用いた分子カプセルは、生命が普通に活動する温度範囲 (< 40°C) では十分安定であることが分かった。

#### [TPP- (PhNN/PhIN/*N*-PhMI)] および [TPP- (*N*-PhMI)] の TG-DTA

次に、前節の CLPOT と同じ脂溶性の有機一次元細孔物質である tris(*o*-phenylenedioxy) cyclotriphosphazene (TPP；図 3b) に、安定有機ラジカルである phenylnitronyl nitroxide (PhNN；

図 3d) ラジカルを包接させた物質を新たに合成した際の結果を示す<sup>21, 25)</sup>。TPP 細孔に PhNN ラジカルを単独で包接させることは難しく、非ラジカルである *N*-phenylmaleimide (*N*-PhMI; 図 3f) との共包接によってごく少量 (*N*-PhMI : PhNN = 1 : 5 × 10<sup>-4</sup>) の PhNN を包接させることに初めて成功した。この際、合成時の加熱により、PhNN が還元され、phenyliminonitroxide ラジカル (図 3e) が微量 (*N*-PhMI : PhIN = 1 : 2 × 10<sup>-4</sup>) 生成することが分かった。このため、生成した包接化合物は [TPP-(PhNN)/(PhIN)/(*N*-PhMI)] と同定された。

この試料に対して TG-DTA 測定を行った結果を図 5 に示す<sup>25)</sup>。まず個々のゲスト物質の TG-DTA の結果について、図 5 の一番下の線は、バルク PhNN の DTA の結果を示す。これを見ると、まず 90℃ 付近でピークが観測される。これは PhNN 結晶の構造相転移を表す<sup>23, 48)</sup>。続いて 200℃ 付近で急激な発熱反応を示すピークが観測されているが、これはこの温度におけるバルク PhNN の分解を表す。下から 2 番目の線はバルク *N*-PhMI の DTA を表す。これもたまたま 90℃ 付近でピークが観測されているが、こちらはバルク *N*-PhMI の融解を表し、バルク PhNN とは無関係である<sup>23)</sup>。200℃ から 230℃ 付近の幅広いピークは *N*-PhMI の気化と、そして 280℃ 付近の急激なピークの落ち込みは残渣の分解と関わりがあると考えられる。

続いて、[TPP-(PhNN)/(PhIN)/(*N*-PhMI)] 包接体の TG と DTA の結果を、それぞれ図 5 の上部に表す。[TPP-(PhNN)/(PhIN)/(*N*-PhMI)] 包接体の DTA を見ると、前述したような 90℃ 付近のバルク PhNN やバルク *N*-PhMI の DTA ピークに対応するピークは見られなかった。これは、PhNN や *N*-PhMI が結晶表面にはほとんど存在せず、TPP 細孔内に存在していることを示す。また、TG を見ていくと、150℃ 付近から試料重量が少しずつ減少している。これは、TPP 細孔内のゲスト分子が少しずつ脱離していることを表す。さらに試料を加熱した際、200℃ 付近から複雑な DTA ピークが観測され始め、230℃ 付近で急激に試料重量が減少した。これは、TPP 結晶の構造相転移と融点がこの付近である<sup>47)</sup> ことから、TPP 結晶が融解したことにより放出された PhNN が分解されたためと考えられる。この分解温度はバルク PhNN の結

果と比べ、30℃ ほど高い。この結果より、やや不安定な安定有機ラジカルでも、TPP に包接させることでより高温まで安定化されることが分かった。

一方、スパーサーとして用いられる *N*-PhMI のみを TPP に包接させ、フリーラジカルを包接させていない試料 ([TPP-(*N*-PhMI)]) も合わせて合成し、フリーラジカルを共包接させた場合との熱的挙動の違いを調べた。図 6 は [TPP-(*N*-PhMI)] の TG-DTA 測定の結果と測定温度の時間依存性を示す<sup>25)</sup>。ここで、図 6 の左軸は図 4 および 5 と同じく試料の重量変化を表すが、横軸には測定時間の変化をとり、右軸に測定温度をとっている。これは、途中で 30 分間 130℃ で保つ操作をしたことを示すためである。また、この総説ではピーク面積については議論しないことから、DTA の強度を表す軸は省略した。

TG の結果を図 5 と図 6 とで比較した場合、図 5 で見られる 230℃ 付近の急激な重量減少は、図 6 では見られない。これは図 5 で観測された重量減少が [TPP-(PhNN)/(PhIN)/(*N*-PhMI)] 中の PhNN または PhIN に起因することを裏付ける結果である。また、[TPP-(*N*-PhMI)] については、合成時に過剰の *N*-PhMI を調製溶液に加えたため、バルク *N*-PhMI の一部が TPP に包接しきれず、TPP 包接化合物の結晶の表面に析出する可能性が示唆されていた。そこで、*N*-PhMI の融点 (図 5 参照) よりも高い 130℃ で 30 分加熱し、結晶表面の *N*-PhMI を除去したのちに TPP 細孔内の *N*-PhMI を脱着させることを試みた。図 6 の TG の結果では二段階のプラトーが見てとれるが、最初のプラトー (図 6 左下の写真参照) の後の重量減少 (測定時間 15-45 分付近) は TPP 包接化合物の結晶の表面に付着したバルク *N*-PhMI の脱離を表すと考えられる (図 6 右下の写真参照)。また、二回目の重量減少 (測定時間 53-58 分付近) は TPP 細孔内の *N*-PhMI 分子の脱離を表すと考えられる。それ以降の重量減少はホスト物質である TPP の重量減少であろう (図 6 右上の写真参照)。このように包接化合物に対して試料観察ユニット付 TG-DTA を用いることにより、さまざまな角度から情報が得られることが明らかになった。

#### TG-DTA の歯科材料などへの応用

これまでは新規 DDS を目指したフリーラジカル



含有包接体の TG-DTA の研究例を紹介してきた。先述の通り、TG-DTA はさまざまな材料に対する情報を与える。本編とは直接関係しないが、その一つとして、本多らによる歯科材料の研究例がある<sup>43)</sup>。歯科治療で用いられる光重合型コンポジットレジン原料としてよく用いられる bisphenol A glycidylmethacrylate (bis-GMA) と triethyleneglycoldimethacrylate (TEGDMA) を混合した試料に歯科用 LED 照射器 (照射光波長 420–480 nm) を照射し、重合させた試料に対し、試料観察型 TG-DTA を測定した。すると、ある温度範囲において残留応力による試料の収縮が観測された。このように、歯科材料の安定性を調べる上で、試料観察型 TG-DTA が重要な知見をもたらすことが明らかになっている。今後も bis-GMA や TEGDMA の重合比を変えたさまざまな試料に対し、TG-DTA 測定が行われ、組成比に依存した安定性の傾向などを調べる提案されている。このように試料観察型 TG-DTA は、さまざまな試料の熱的变化を詳細に解き明かす手法として期待が大きい。

## 結 語

フリーラジカル含有カプセルの研究における TG-DTA の重要性がいくつかの結果から示された。もちろん生体試料ではせいぜい 40℃ ぐらいまでの温度での安定性と詳細な情報が求められるため、実際に DDS と結びつけるためには本総説で紹介した事例よりも低い温度領域で試料の安定性を精密に測定する必要がある。また、人体に対する宿主物質の親和性も、実際に DDS を行う上では大きな課題である。さらに本研究で用いたフリーラジカル含有カプセルは、通常の薬剤における薬剤 / カプセルの質量比に対し、薬剤の占める割合が小さい。このことが薬剤としてはたらく分子の薬効にどんな影響を与えるのか、今後研究が必要である。このように、まだ課題は山積みであるが、新たな一歩を踏み出そうとしているこの研究分野に関心と期待を寄せていただければ幸いである。

謝辞 本研究は昭和大学富士吉田教育部共通研究費 (17FY02) の助成を受けたものです。

## 利益相反

本研究に関し開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) Huang J, Luo C, Li W, *et al.* Eccentric magnetic microcapsules for orientation-specific and dual stimuli-responsive drug release. *J Mater Chem B*. 2015;3:4530–4538.
- 2) 西村智貴, 秋吉一成. 糖鎖高分子ベシクルの設計と DDS ナノファクトリーとしての機能. *Drug Delivery Syst*. 2019;34:154–162.
- 3) 中山正道. 温度応答性高分子材料. *Drug Delivery Syst*. 2008;23:627–636.
- 4) 中山正道. 温度応答性薬物キャリア. *Drug Delivery Syst*. 2010;25:483–492.
- 5) 藤原 隆二. 包接化合物の構造と反応性—シクロデキストリン包接化合物を中心にして—. 日本結晶学会誌. 1982;24:54–64.
- 6) 有馬英俊. シクロデキストリンの薬学的新展開. 薬剤学. 2017;77:54–60.
- 7) 上釜兼人. シクロデキストリンを基盤にした新規製剤設計へのアプローチ. 薬誌. 2012;132:85–105.
- 8) Lu CS, Ren XM, Hu CJ, *et al.* The inclusion compound of a new ionizable derivative of beta-cyclodextrin with ferrocenium drug. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2001;49:818–821.
- 9) Gidwani B, Vyas A. A Comprehensive review on cyclodextrin-based carriers for delivery of chemotherapeutic cytotoxic anticancer drugs. *BioMed Res Int*. 2015;2015:198268. (accessed 2020 Jan 17) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4637021/pdf/BMRI2015-198268.pdf>
- 10) Challa R, Ahuja A, Ali J, *et al.* Cyclodextrins in drug delivery: an updated review. *AAPS Pharm Sci Tech*. 2005;6:E329–E357.
- 11) Voronin DV, Sindeeva OA, Kurochkin MA, *et al.* In vitro and in vivo visualization and trapping of fluorescent magnetic microcapsules in a bloodstream. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2017;9:6885–6893.
- 12) Bhuyan T, Singh AK, Dutta D, *et al.* Bandyopadhyay D. Magnetic field guided chemotaxis of iMushbots for targeted anticancer therapeutics. *ACS Biomater Sci Eng*. 2017;3:1627–1640.
- 13) Price PM, Mahmoud WE, Al-Ghamdi AA, *et al.* Magnetic drug delivery: where the field is going. *Front Chem*. 2018;6:619. (accessed 2020 Jan 17) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6297194/pdf/fchem-06-00619.pdf>
- 14) IHI 基礎技術研究所応用理学研究部. 解析技術



- が生んだ「磁石にくっつく抗がん剤」. IHI 技報. 2010;50:16-17.
- 15) Lee K, David, AE, Zhang J, *et al.* Enhanced accumulation of theranostic nanoparticles in brain tumor by external magnetic field mediated in situ clustering of magnetic nanoparticles. *J Ind Eng Chem.* 2017;54:389-397.
  - 16) Luong D, Sau S, Kesharwani P, *et al.* Polyvalent folate-dendrimer-coated iron oxide theranostic nanoparticles for simultaneous magnetic resonance imaging and precise cancer cell targeting. *Biomacromolecules.* 2017;18:1197-1209.
  - 17) Wei J, Shuai X, Wang R, *et al.* Clickable and imageable multiblock polymer micelles with magnetically guided and PEG-switched targeting and release property for precise tumor theranosis. *Biomaterials.* 2017;145:138-153.
  - 18) Widder KJ, Senyei AE, Ranney DF. In vitro release of biologically active adriamycin by magnetically responsive albumin microspheres. *Cancer Res.* 1980;40: 3512-3517.
  - 19) 松村保広. 深部がん血管内治療用セラミック微小球. 秋吉一成, 石原一彦, 山岡哲二監. 先端バイオマテリアルハンドブック. 東京: エヌ・ティー・エス; 2012. pp395-407.
  - 20) Chen J, Liu J, Hu Y, *et al.* Metal-organic framework-coated magnetite nanoparticles for synergistic magnetic hyperthermia and chemotherapy with pH-triggered drug release. *Sci Tech Adv Mater.* 2019;20:1043-1054.
  - 21) Kobayashi H. Inter-spin interactions of organic radical chains in organic 1D nanochannels: an ESR study of the molecular orientations and dynamics of guest radicals. In *Onishi T, ed. Theoretical chemistry for advanced nanomaterials -functional analysis by computation and experiment-*. Singapore: Springer; 2020. pp423-467.
  - 22) 小林広和. CLPOT 有機 1 次元細孔を用いた NN ラジカル包接体の TG-DTA 測定. 熱測定. 2015;42:25-29.
  - 23) Kobayashi H, Morinaga Y, Fujimori E, *et al.* ESR study of molecular orientation and dynamics of nitronyl nitroxide radicals in CLPOT 1D nanochannels. *J Phys Chem A.* 2014;118:4907-4917.
  - 24) Kobayashi H, Takamisawa H, Furuhashi Y, *et al.* Inter-spin interaction of CLPOT inclusion compounds with 1D molecular chains of 4-X-TEMPO radicals in the temperature range of 4.2-300 K. *Bull Chem Soc Jpn.* 2018;91:375-382.
  - 25) Kobayashi H, Mori T, Morinaga Y, *et al.* ESR study of molecular orientation and dynamics of phenyl imino and nitronyl nitroxide radicals in organic 1D nanochannels of tris (ortho-phenylenedioxy)cyclotriphosphazene. *J Phys Chem A.* 2018;122:5493-5502.
  - 26) Kobayashi H, Ueda T, Miyakubo, *et al.* Spin-spin interaction of TEMPO molecular chains formed in an organic one-dimensional nanochannel as studied by electron spin resonance (ESR). *Bull Chem Soc Jpn.* 2007;80:711-720.
  - 27) Kobayashi H, Asaji T, Tani A. Preparation and characterization of new inclusion compounds using stable nitroxide radicals and an organic 1-D nanochannel as a template. *Materials (Basel).* 2010;3:3625-3641.
  - 28) Birrell GB, Van SP, Griffith OH. Electron spin resonance of spin labels in organic inclusion crystals. Models for anisotropic motion in biological membranes. *J Am Chem Soc.* 1973;95:2451-2458.
  - 29) Suss HI, Wuest T, Sieber A, *et al.* Alignment of radicals into chains by a Markov mechanism for polarity formation. *Cryst Eng Comm.* 2002;4:432-439.
  - 30) Barbon A, Zoleo A, Brustolon M, *et al.* One-dimensional clusters of 16-doxyl-stearate radicals in organic nanochannels as studied by electron paramagnetic resonance (EPR). *Inorganica Chim Acta.* 2008;361:4122-4128.
  - 31) Morrison RT, Boyd RN. Study guide to organic chemistry. 6th ed. Engelwood Cliffs, N. J: Prentice Hall; 1992.
  - 32) Couderc G, Hulliger J. Channel forming organic crystals: guest alignment and properties. *Chem Soc Rev.* 2010;39:1545-1554.
  - 33) Allcock HR. Cyclophosphazene clathrates-exploring the adjustable tunnel. *Acc Chem Res.* 1978;11:81-87.
  - 34) Fanina M, di Silvestro G, Sozzani P. Perhydrotriphenylene: D3 symmetric host. Comprehensive supramolecular chemistry. In *MacNicol DD, Toda F, Bishop R, eds. Solid-state supramolecular chemistry: crystal engineering. vol 6.* Oxford: Pergamon; 1996, pp371-419.
  - 35) 金森順次郎. 磁性. 東京: 培風館; 1969.
  - 36) Levitt HM. Spin dynamics: basics of nuclear magnetic resonance. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2008.
  - 37) Slichter CP. Principles of magnetic resonance. 3rd ed. Berlin: Springer; 1996.
  - 38) Abragam A. The principles of nuclear magnetism. Oxford: Clarendon Press; 1961.
  - 39) Kinoshita M, Turek P, Tamura M, *et al.* An Organic Radical Ferromagnet. *Chem Lett.*

- 1991;20:1225-1228.
- 40) Sato-Akaba H, Abe H, Fujii H, *et al.* Slice-selective images of free radicals in mice with modulated field gradient electron paramagnetic resonance (EPR) imaging. *Magn Reson Med.* 2008;27:885-890.
  - 41) Yasukawa K, Shigemi R, Kanbe T, *et al.* In vivo imaging of the intra- and extracellular redox status in rat stomach with indomethacin-induced gastric ulcers using Overhauser-enhanced magnetic resonance imaging. *Antioxid Redox Signal.* 2019;30:1147-1161.
  - 42) 吉川敏一. 脂溶性ビタミンその生理作用と臨床的意義 ビタミン E. 臨栄. 1988;73:266-271.
  - 43) 本多英彦, 小林広和, 山本雅人ほか, 熱重量・示差熱同時測定による光重合型レジンの熱収縮挙動. 昭和学会誌. 2018;78:656-662.
  - 44) 小林広和. 有機一次元細孔物質 / 有機ラジカル包接体の TG-DTA 測定. 熱測定. 2012;39:94-98.
  - 45) Cavalheiro ETG, Bannach G, Cavalheiro CCS, *et al.* Thermoanalytical study of monomers: BisGMA, BisEMA, TEGDMA, UDMA and their mixture. *Braz J Therm. Anal.* 2015;4:28-34.
  - 46) Jetti RKR, Thallapally PK, Xue F, *et al.* Hexagonal nanoporous host structures based on 2,4,6-tris-4-(halo-phenoxy)-1,3,5-triazines (halo = chloro, bromo). *Tetrahedron.* 2000;56:6707-6719.
  - 47) Allcock HR, Siegel LA. Phosphonitrilic compounds. III Molecular inclusion compounds of tris (ortho-phenylenedioxy) phosphonitrile trimer. *J Am Chem Soc.* 1964;86: 5140-5144.
  - 48) Osiecki JH, Ullman EF. Studies of free radicals. I. alpha-Nitronyl nitroxides, a new class of stable radicals. *J Am Chem Soc.* 1968;90:1078-1079.

## THERMAL ANALYSIS OF [(MOLECULAR CAPSULE)-(MEDICAL AGENT WITH A MAGNETIC MARKER)] INCLUSION COMPOUNDS AIMING FOR AN INNOVATIVE DRUG DELIVERY SYSTEM

Hirokazu KOBAYASHI\*, Hidehiko HONDA, Masato YAMAMOTO,  
Yasuo HAGIWARA, Masami MATSUNAGA, Makiko HASEGAWA,  
Sachiyo KENMOTSU, Toko INOMATA, Hiroshi OGURA,  
Norimitsu KURATA, Yasuaki HIRAI, Hisayuki OHATA  
and Masahiro INAGAKI

**Key words:** inclusion compound, free radical, molecular capsule, medical agent with magnetic markers, TG-DTA

[Received November 28, 2019 : Accepted January 17, 2020]