

C. 研究結果

湿式法により合成したアパタイト微結晶は、TEM 観察の結果、 $20 \times 5 \text{ nm}$ 程度の大きさであった。XRD 測定の結果 (図 1)、焼成温度を高くすることで結晶性が向上することが分かった。特に 800°C 以上で焼成した場合、急激な粒成長が観測された。 1200°C で焼成した粒子にはリン酸三カルシウムや酸化カルシウムなどの他の結晶相が観測されないことから、合成した粒子は HAp 単相であると考えられる。また IR 測定結果 (図 2) から、 800°C 以下で焼成した HAp 粒子は、部分的に炭酸基がリン酸基を置換 (3%程度) している炭酸含有水酸アパタイトであることが分かった。この炭酸基は合成中に大気中から混入していると考えられる。 800°C 以上で焼成することで、炭酸基が脱離することが明らかになった。粒子径は $1 \sim 20 \mu\text{m}$ で分布しており、焼成温度を高くすると平均粒子径が $8.4 \mu\text{m}$ から $5.9 \mu\text{m}$ と小さくなった。図 3 に各温度で焼成した試料の SEM 像を示す。 800°C 以下で焼成した粒子は、多孔質であることが確認できる。 800°C 以上で焼成した粒子は、XRD 測定結果による粒成長が観測されたことと一致し、その粒子径が大きくなっていることが観測された。

BET 法で評価した比表面積・細孔容積・気孔率を表 1 に示す。気孔率はアパタイトの理論密度 (3.15 g/cm^3) から計算した。焼成温度が高くなると、比表面積・細孔容積が少なくなることが分かる。また、比表面積・細孔容積ともに 800°C までは直線的に減少し、 800°C 以上では急激に減少していることが分かった。これは、XRD 測定結果において観測された HAp 粒子の粒成長過程とほぼ同じ傾向を示していた。最頻度細孔径は 60 nm であった。

ゼータ電位測定の結果 (図 4)、スプレイドライ処理した HAp 粒子は $+8 \text{ mV}$ の電位を示し、焼成温度を高くすることで負に帯電していることが分かった。 1200°C で焼成した粒子のゼータ電位は -32 mV であった。

図 5 に透過型電子顕微鏡で観察したスプレイドライヤー粉末の断面構造と電子線回折像を示す。大きさ $20 \times 5 \text{ nm}$ のアパタイト微結晶が凝集した多孔質体であることが分かる。

栓塞した炭酸カルシウムは、 800°C 以下で処理した HAp 粒子の場合、カルサイト・バテライトの二相であり、 1200°C で焼成した場合、カルサイト相のみが観測された (図 6 ; XRD 測定結果)。このことは、HAp の微細孔ではバテライト相が成長することを示している。

D. 考察

今回作製したリン酸カルシウム多孔質体は、最大粒子径 $20 \mu\text{m}$ で気孔率 58% であった。また炭酸基を含有しているため生体内では約 3 週間で完全に溶解したが、焼成温度により生体内の分解速度を制御できると考えられる。リン酸カルシウム多孔質の微細孔中では、熱力学的に不安定なバテライトが成長した。これは微細孔が 60 nm であり炭酸基の拡散速度が影響していると考えられる。

E. 結論

得られた材料は薬剤の吸着特性が優れており、炭酸カルシウム (バテライト) で栓塞す

ることにより薬物の超徐放性が期待された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Chemistry letters へ投稿中。

2. 学会発表

つくばバイオマテリアル学会 10月

H. 知的財産権の出願・登録（予定を含む。）

1. 特許所得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

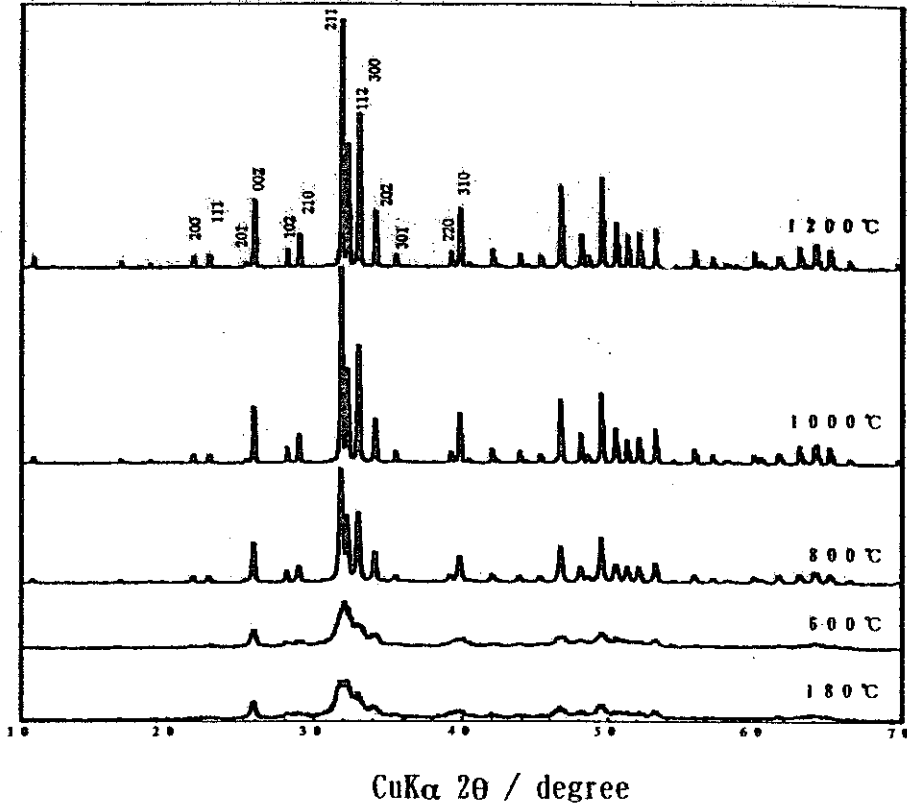


図1 各焼成温度におけるHAp粒子のXRD測定結果

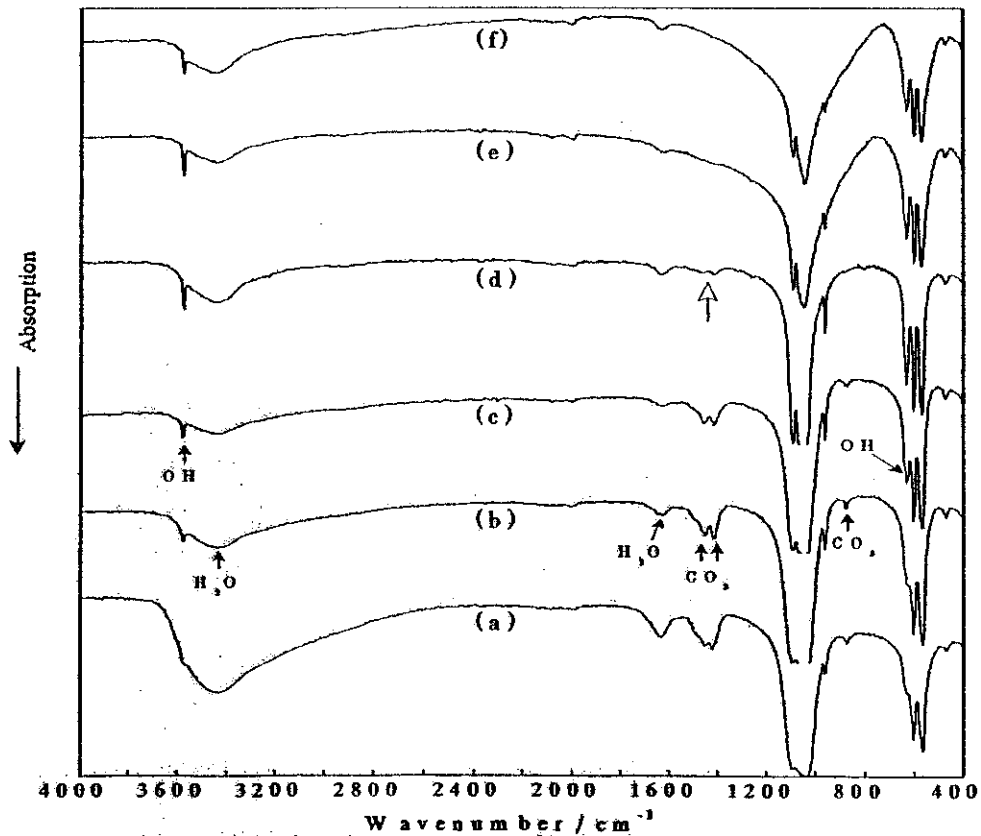


図2 各焼成温度におけるHAp粒子のIR測定結果

(a) スプレイドライ粉末、(b) 400℃焼成、(c) 600℃焼成
 (d) 800℃焼成、(e) 1000℃焼成、(f) 1200℃焼成

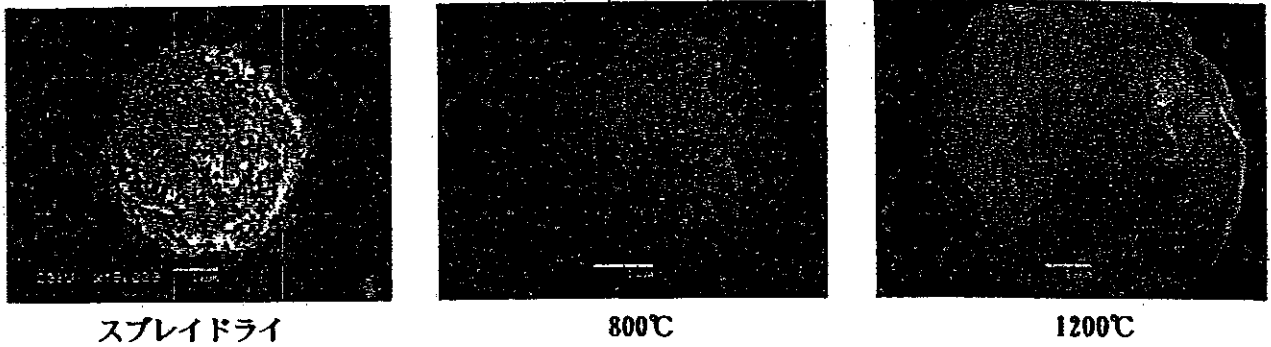


図3 各焼成温度におけるSEM像

表1 BET測定における比表面積・総容積・気孔率

焼成温度 (°C)	180	400	600	800	1000	1200
比表面積 (m ² /g)	87.851	77.426	55.892	44.916	4.789	0.572
総容積 (ml/g)	0.4353	0.4129	0.2384	0.1300	0.0151	0.0021
気孔率(%)	57.8	57.5	42.9	29.1	4.53	0.66

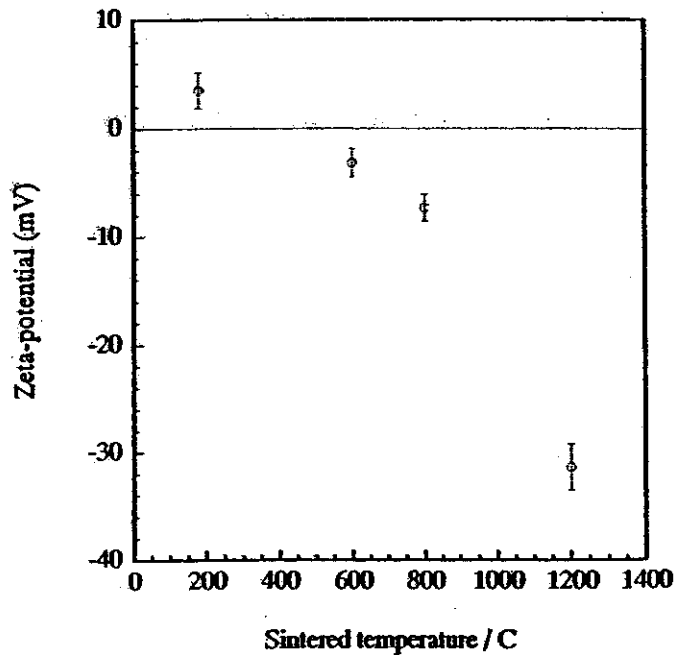


図4 ゼータ電位測定結果

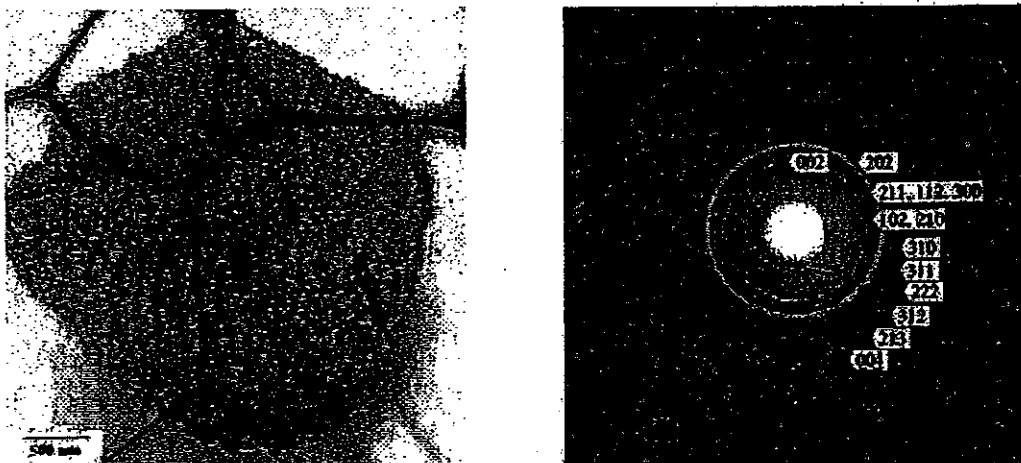


図5 スプレイドライ処理したHAP粒子の断面TEM像と電子線回折結果

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社	出版地	出版年	ページ
水島 裕	DDSの実際と将来、日本の医薬品展望	高久史麿	日本医学	共立出版	東京	2002	68-92
水島 裕	第13章 今後の日本の医薬品開発と臨床試験	加藤隆一 水島 裕	岩波講座現代医学の基礎 13 薬物動態と薬効	岩波書店	東京	2002	229-247

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takenaga M., Yamaguchi Y., Kitagawa A., Ogawa Y., Mizushima Y., and Igarashi R.	A novel insulin formation can keep providing steady levels insulin for much longer periods	J. Pharmac. Pharmacol	54	1189-1194	2002
Yamaguchi Y., Takenaga M., Kitagawa A., Ogawa Y., Mizushima Y., ans Igarashi R.	Insulin-loaded biodegradable PLGA microcapsules: initial burst release controlles by hydrophilic additives	J. Controlled Release	81 (3)	235-250	2002
Takenaga M., Yamaguchi Y., Kitagawa A., Ogawa Y., Mizushima Y., and Igarashi R.	A novel sustained release formulation of insulin with dramatic reduction in initial rapid release.	J. Controlled Release	79	81-91	2002

Shoji Y., Shimada J., Mizushima Y.	Drug delivery system to control infectious diseases	Curr. Pharm. Design	8	455- 465	2002
水島 裕	ナノテクノロジー・再 生医療・DDS	Drug Delivery System	17 (6)	459	2002
水島 裕	新しいDDS製剤の展 望について	応用医薬品	181 (3)-	12-39	2002
Kanazawa H., Tsubayashi A., Nagata Y., Matsushima Y., Mori C., Kizu J., and Higaki M	Stereospecific analysis of loxoprofen in plasma by chiral column liquid chromatography with a circular dichroism- based detector	J Chromato.	948	303 -308,	2002
Fukuya Y., Higaki M., Higaki Y., and Kawashima M	Effect of vitamin D3 on the increased expression of Bcl-xL in psoriasis	Arch Dermatol Res	293,	620- 625	2002
檜垣 恵、 峰 リサ	関節リウマチにおける Toll-likeレセプターの 発現	臨床免疫	38 (6)	606- 611	2002
Kanazawa H., Okada A., Higaki M., Yokota H., Mashige F., and Nakahara K.	Stereospecific analysis of omeprazole in human plasma as a probe for CYP2C19 Phenotype	J Pharm Biomed Anal	30 (6)	1817- 1824	2002

20020760

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P.45- P.46の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。