多孔性金属錯体による化粧品成分の経皮 DDS 製剤の開発

大阪医科薬科大学薬学部

門田 和紀

A spray-dried cyclodextrin-based metal-organic framework (CD-MOF) with tunable physicochemical properties, such as crystallinity, porosity, and dissolution properties, was fabricated. The spray-drying precursor properties, including ethanol volume ratio, incubation time, and precursor concentration, were optimized for controlled crystallization. The spray-dried CD-MOF products exhibited various physicochemical properties in terms of morphology, X-ray diffraction (XRD) peak intensity, and specific surface area. Thus, amorphous, partially crystalline, and highly crystalline spray-dried CD-MOFs were identified. By introducing ketoconazole (KCZ) to the precursor, the surface area of the CD-MOF product was enhanced compared with that of the plain CD-MOF prepared using the same parameters. The presence of KCZ in the hydrophobic cavity between the two γ -CD molecules may facilitate CD-MOF crystal growth. As determined by the dissolution test, the CD-MOF particles exhibited different dissolution behaviors, which is attributed to the position of KCZ. Regarding flexibility, the design of tunable spray-dried CD-MOFs may contribute to various research fields. The spray-dried CD-MOF including drugs could be applied to the transdermal drug delivery systems of cosmetic ingredients.

1. 緒 言

近年、皮膚から薬物を吸収させる経皮薬物送達システム (TDDS) が、低侵襲な薬物投与法として注目されている¹⁾。 一方、化粧品開発においては、経皮吸収ではなく、皮膚の 角層へ適切な量の有効成分を適切な濃度で保つことが求め られている。つまり、角層で留めておくような製剤開発 が、有効性及び安全性において重要である。そこで、新た な化粧品製剤の素材となりうる、多孔性金属錯体 (metalorganic frameworks: MOF) に注目した。多孔質材料につ いては、ナノスケールの細孔が規則正しく配列した構造を もつことから、薬物送達システムへの適用が期待されてい る²⁾。中でも、MOFは細孔の大きさや形を制御できるこ とに加えて、有機と無機のハイブリッド化が織りなす特性 を示すことから、従来の多孔質材料では成し得ない新奇物 性・機能の創出が盛んに研究されている 3-5)。構成する金 属と有機配位子の組み合わせによっては、数万種類にも及 ぶMOFを作製することが理論上において可能とされてい る。特に、製剤設計を考慮してMOFの中でも環状のオリ ゴ糖である γ-cyclodextrin (γ-CD) とカリウムから構成さ れ、生体適合性や生分解性に優れるCD-MOF⁶⁾に着目した。 CD-MOFは、6個のγ-CDから構成される立方体状の(γ-CD)₆ユニットが体心立方格子の結晶構造をとる。γ-CDの 環状分子構造の外部は親水的であるのに対して、内部は疎



Development of transdermal drug delivery systems of cosmetic ingredients using metal-organic framework

Kazunori Kadota

Osaka Medical and Pharmaceutical University

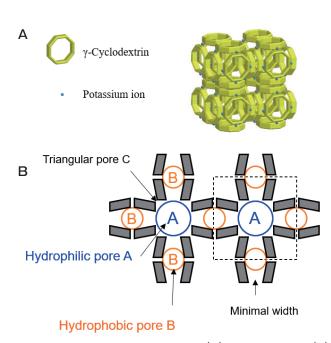


Fig. 1 Schematic illustrations of (A) CD-MOF and (B) detailed structure of CD-MOF

水的であるため、 $(\gamma-CD)_6$ ユニットの中央部には親水性細孔、ユニット間の接合部には疎水性細孔が形成され、それらが交互に連結している (Fig. 1)。この構造を利用することで、親水性及び疎水性の薬物を効率的に含有することが期待できる 70 。本研究では、CD-MOFへの有効成分の高含量含む製剤作製方法およびその製剤化についての検討を実施した。

2. 方 法

2.1. 試 料

γ-Cyclodextrin (以下γ-CD)、水酸化ナトリウム (以下 KOH) をCD-MOFの原料として用いた。疎水性薬物とし

てKetoconazole (以下KTZ) を用いた。KTZ については抗 真菌薬のクリーム剤として使用されており、皮膚への適用 を想定したモデル化合物として使用した。Fig. $2 \, \text{Cy-CD}$ 及びKTZ の構造式を示す。

2.2. 調製方法及び評価方法

空間分解プロセスであるバッチ合成に対して、噴霧乾燥 法は連続フロー式の時間分解プロセスであり、合成規模は 流量及び操作時間で決定される。Garzón-Tovarらは噴霧 乾燥法を初めてMOF合成に適用し、有機系の液体原料(ス ラリー)を粉末化して結晶性MOFの凝集体が得られるこ とを報告した⁸⁾。そこで、我々はCD-MOFについて、固 体濃度 (solid concentration, 以下SC) を 3-27 mg/mL、溶 媒組成としてエタノール(以下 EtOH)を 0-40%、及び浸 とう時間 (以下 Time)を 0-48h と設定し噴霧乾燥法によ り粒子を作製した。精製水にγ-CD及びKOHを溶解させ た後、溶液を 400 rpm で撹拌してエタノールを加えて各溶 媒組成に調整し、各浸とう時間を経てスプレードライヤー (Büchi mini Spray Dryer B-290)を用いて噴霧乾燥粒子 (Spray-dried particles: SDPs)を調製した。モデル化合物 として使用したKTZは、水への溶解性が非常に低いため、 固体濃度が4mg/mL(以下KTZ=4)となるようにエタノー ルに溶解させ、溶液に加えた後にSDPsを調製した。噴霧 乾燥条件は入口温度130℃、出口温度57-67℃、噴霧液 速度 5.5 mL/min、噴霧空気量 473 L/h とした。得られた 粒子の粒子形態については走査型電子顕微鏡 (Miniscope® TM3030)、結晶性については粉末X線回折測定(Powder X-ray diffraction patterns: PXRD) を用いて評価した。ま た、Brunauer-Emmett-Teller (BET) 法により比表面積測 定を行った。さらに、KTZを封入したSDPsの薬物含有量 を測定し、KTZ濃度として1mg/mLとなるSDPsを用い て溶出試験を行い、溶出性についても評価した。

3. 結果

3.1. 噴霧乾燥法によるCD-MOFの結晶性評価

従来のCD-MOFの合成法には、蒸気拡散法が利用され ている⁹⁾。蒸気拡散法ではγ-CDとKOHを[K]/[γ-CD] =8で調製した強塩基性水溶液に対してメタノールまたは エタノールを蒸気で供給することによって白色の結晶が得 られる。しかし、この方法では結晶が析出するまでに数 日から数週間に及ぶ比較的長い時間を要する。また、CD-MOF内への薬物含量についても非常に低い。γ-CDと KOHの強塩基性水溶液にCD-MOFが不溶な溶媒としてエ タノールを直接添加する貧溶媒晶析法を用いれば、合成時 間を相当短縮できるが、それでもなお1日程度かかり、薬 物含量についても比較的小さい。そこで、筆者らはCD-MOFの合成に噴霧乾燥法を適用し、シングルミクロンの 低密度で球形の微粒子を調製した70。この方法で合成した CD-MOF は薬物含量も高く、製剤設計への展開が期待で きる。一方で、噴霧乾燥法により粒子を作製するために、 他のCD-MOFに比べると結晶性が低くなる。CD-MOFの 結晶性向上を目的として、噴霧溶液にエタノールを添加し て金属錯体の自己組織化促進を図ったところ、CD-MOF が結晶化することが確認された(Fig. 3)。結晶化はCD-MOFの比表面積と細孔容積の増加をもたらし、それに伴 い薬物含有量も増加する。

そこで、Fig. 4 に各パラメータを変化させたときのCD-MOFの粉末 X 線回折測定の結果を示す。調製した SDPs では固体濃度 $27\,\mathrm{mg/mL}$ において、エタノール 40%のみ、浸とう時間 0、6、48 時間の各時間でCD-MOF特有のピークがみられ、CD-MOF結晶が形成されていることが確認された。KTZを封入した SDPs ではエタノール 40%で CD-MOF結晶が形成できていることが確認された。固体濃度 $15\,\mathrm{mg/mL}$ 以下、エタノール 20% 以下の粒子は CD-

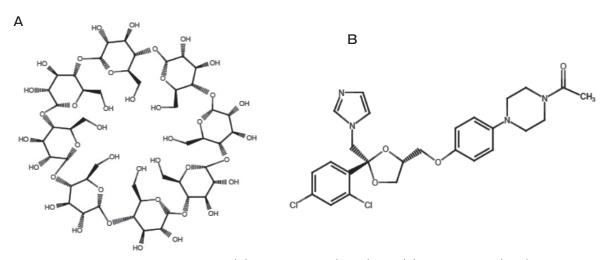


Fig. 2 Chemical structures of (A) γ -Cyclodextrin (γ -CD) and (B) Ketoconazole (KTZ).

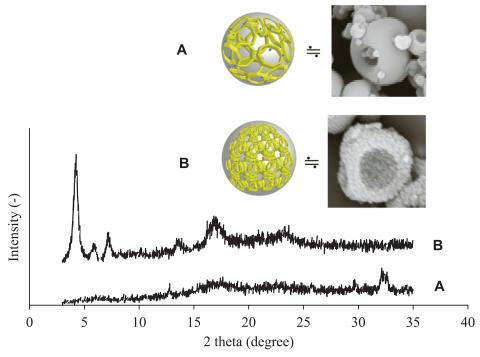


Fig. 3 Comparison between amorphous CD-MOF and crystallized CD-MOF.

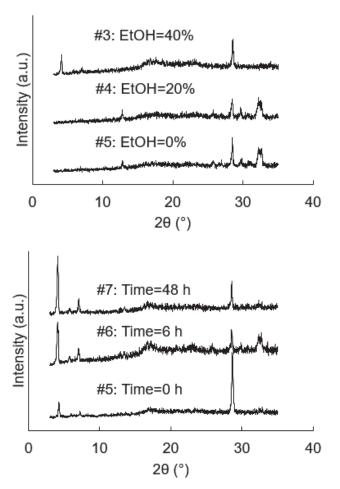


Fig. 4 PXRD patterns of CD-MOF powders prepared by varying CD-MOF precursor concentration (3, 15, 27mg/mL), ethanol volume ratio (0%, 20%, 40%), and incubation time (0h, 6h, 48h).

MOF特有のピークが認められず、アモルファス CD-MOF であることが示唆される。これは、固体濃度及び貧溶媒 割合を上昇させることで、CD-MOF 結晶の核生成が促進 されると考えられる。さらに浸とう時間を増やすことで、CD-MOF 結晶の成長が進行し、CD-MOF 由来の特徴的 なピークが確認できた。以上から、各パラメータが CD-MOF の結晶化に重要であることがわかる。

Fig. 5 に各パラメータを変化させたときのSEM写真により確認された粒子形態の違いについて示す。固体濃度及びエタノール割合を変化させることで、各 SDPs は粒子表面が滑らかな球体をとっているが、浸とう時間を長くすると、SDPs は時間経過とともに粒子表面にひび割れが確認でき、CD-MOFの結晶化が進んでいることが推測できる。さらに、薬物のKTZを封入した SDPsではエタノール 40%で粒子表面に凹凸があり、時間経過とともに凹凸が増加したことが確認された。このことから、時間経過や薬物封入によって結晶化が促進されていることが示唆された。

3.2. 噴霧乾燥 CD-MOF に含有した薬物の放出挙動

Fig. 6にKTZを封入したSDPsの溶出試験の結果を示す。 KTZ原末と比較して噴霧乾燥法により作製した粒子からのKTZは溶出性が向上していることが確認された。ただし、アモルファスCD-MOFからのKTZについては溶出性は、結晶化したCD-MOFからのKTZの溶出率に比べて低くなっている。さらに、噴霧乾燥前の振とう時間が長くなることでCD-MOFの結晶化が進むと、KTZのCD-MOF

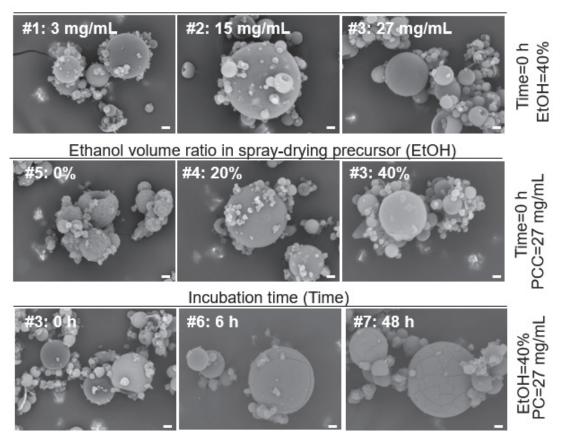


Fig. 5 SEM images of CD-MOF powders prepared by varying CD-MOF precursor concentration (3, 15, 27mg/mL), ethanol volume ratio (0%, 20%, 40%), and incubation time (0h, 6h, 48h).

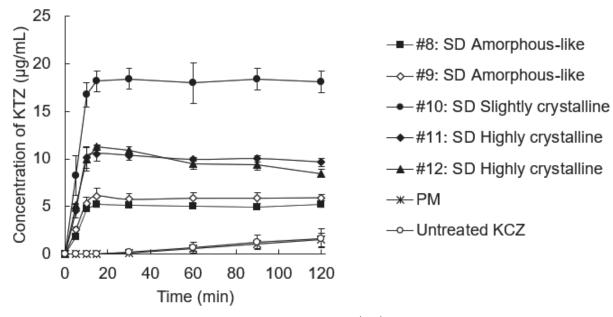


Fig. 6 Dissolution behavior of untreated KCZ, physical mixture (PM) of KCZ/γ-CD, and spray-dried KCZ/CD-MOF powders.

からの放出が遅くなり溶出速度が低下していることがわかる。つまり、CD-MOFの結晶化度の進行に伴い、薬物の放出速度及び溶出率を制御することが期待できる。

4. 考察

噴霧乾燥法で粒子を作製する場合、液滴からの溶媒の蒸 発速度が速いため、非晶質状態になることが多い。今回作 製したγ-CDとKOHとにおいては、噴霧乾燥法で作製す ることで、当初非晶質構造であった。しかし、エタノー ルによる貧溶媒効果を利用して噴霧乾燥することで、CD-MOFの結晶構造を形成させることに成功した。さらに、 この方法でモデル化合物であり、経皮への適用も考えられ るKTZを使って粒子を作製すると、より結晶化が進むこ とも明らかとなった。特に、CD-MOFの結晶構造化の違 いにより、薬物の放出挙動が異なることが本研究で初めて 明らかにすることができた。今後、このCD-MOFを使う ことで、当初予定していた、水溶性であるビタミンCや脂 溶性のビタミンEあるいはフラボノイド類など多数の成分 を配合することが可能であると考えられる。さらに、結晶 化を制御することで、pH応答性等の違いにも影響を与え ることが考えられる。

5. 総 括

噴霧乾燥時のパラメータを変更することで結晶構造の異なるCD-MOFを形成することができ、結晶とアモルファスのCD-MOFを調製可能である。結晶化を促進させてKTZをCD-MOF粒子内に取り込むことで、CD-MOFの結晶性がさらに進行した。この結果により、噴霧乾燥パラメータを変更し、CD-MOFの結晶化及び結晶成長を制御することで、溶出特性を制御可能な製剤の調製が可能であることを示した。本研究成果によって、CD-MOFを化粧品での新たな素材として利用することで、新規商品開発の一助となりうる可能性を示すことができた。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、ご援助を賜りました公益財団法人コーセーコスメトロジー研究財団に深く感謝申し上げます。

(引用文献)

- M. Hasan, A. Khatun, T. Fukuta, K. Kogure, Noninvasive Transdermal Delivery of Liposomes by Weak Electric Current. Adv. Drug Deliv. Rev., 154-155, 227-235, 2020.
- H. D. Lawson, S. P. Walton, C. Chan, Metal-Organic Frameworks for Drug Delivery: A Design Perspective. ACS Appl. Mater. Interfaces, 13, 7004-7020, 2021.
- 3) D. De, P. Sahoo, The Impact of MOFs in pH-dependent Drug Delivery Systems: Progress in the Last Decade. *Dalton Trans.*, **51**, 9950-9965, 2022.
- 4) X. Gao, M. Zhai, W. Guan, J. Liu, Z. Liu, A. Damirin, Controllable Synthesis of a Smart Multifunctional Nanoscale Metal-Organic Framework for Magnetic Resonance/Optical Imaging and Targeted Drug Delivery. ACS Appl. Mater. Interfaces, 9, 3455-3462, 2017.
- 5) X. G. Wang, Z. Y. Dong, H. Cheng, S. S. Wan, W. H. Chen, M. Z. Zou, J. W. Huo, H. X. Deng, X. Z. Zhang, A multifunctional metal-organic framework based tumor targeting drug delivery system for cancer therapy. *Nanoscale*, 7, 16061, 2015.
- 6) R. A. Smaldone, R. S. Forgan, H. Furukawa, J. J. Gassensmith, A. M. Z. Slawin, O. M. Yaghi, J. F. Stoddart, Metal-Organic Frameworks from Edible Natural Products. *Angew. Chem.*, Int. Ed., 49, 8630–8634, 2010.
- 7) J. Y. Tse, K. Kadota, T. Nakajima, H. Uchiyama, S. Tanaka, Y. Tozuka, Crystalline Rearranged CD-MOF Particles Obtained via Spray-Drying Synthesis Applied to Inhalable Formulations with High Drug Loading. *Cryst. Growth Des.*, **22**, 1143–1154, 2022.
- 8) L. Garzón-Tovar, M. Cano-Sarabia, A. Carné-Sánchez, C. Carbonell, I. Imaz, D. Maspoch, A Spray-Drying Continuous Flow Method for Simultaneous Synthesis and Shaping of Microspherical High Nuclearity MOF Beads. *React. Chem. Eng.*, 1, 533–539, 2016.
- 9) H. A. Patel, T. Islamoglu, Z. Liu, S. K. M. Nalluri, A. Samanta, O. Anamimoghadam, C. D. Malliakas, O. K. Farha, J. F. Stoddart, Noninvasive Substitution of K⁺ Sites in Cyclodextrin Metal Organic Frameworks by Li⁺ Ions. J. Am. Chem. Soc. 139, 11020-11023, 2017.