

- 総説 -

低温プラズマ技術による DDS の薬物放出制御の 設計と開発に関する研究

伊藤 幸祐、葛谷 昌之*

要約: 今日、薬物療法の最適化を目指してドラッグデリバリーシステム(DDS)の研究が多方面にわたり活発に展開されている。なかでも、経口製剤における薬物放出制御技術は、投与の簡便さや適用範囲の広さなどの面から重要な位置付けをもつ分野の一つである。さらに最近では、より合理的な経口治療を可能にするための高度な放出技術に関する研究開発が進んでいる。また、我々の教室ではプラズマ表面処理の分子機構の解明とともに、その医薬学的応用を意図した研究を行ってきており、その応用研究の一つとして完全ドライプロセスによる新規 DDS について報告している。本研究では、これらの応用研究の一環として、核錠にテオフィリンを用い、実際に医薬品添加物などに用いられている高分子を外層に用いた二重錠剤へのアルゴンプラズマ照射により、長いラグタイムの後速やかに薬物を放出する遅延型速放錠をはじめとする様々な薬物放出挙動を持つ二重錠剤の構築に成功した。また、プラズマ照射による効果はプラズマ反応装置をはじめとする様々なファクターにより影響を受けることが知られている。そこで、プラズマ照射イノシトールの表面ラジカルの ESR スペクトル解析による簡便な化学的プラズマ診断法を検討した。その結果、プラズマ診断法の一つとしての“スピンプローブ法”の有効性が確認された。

索引用語: ドラッグデリバリーシステム(DDS)、薬物放出制御、二重錠剤、アルゴンプラズマ照射、電子スピン共鳴(ESR)、プラズマ診断

Design and Development of Controlled-Release Using Plasma Technology

Kousuke ITO, Masayuki KUZUYA *

Abstract: For the most suitable therapy, a wide variety of approaches of a controlled-release system have been thus far investigated for oral application. Of these approaches, preparations of controlled-release systems have been noted as orally applicable delivery systems. On the basis of findings from a series of fundamental studies on elucidation of the structures of plasma-induced radicals formed on a variety of polymers by electron spin resonance (ESR) with the aid of systematic computer simulations, we have reported that sustained-release tablets applicable for drug delivery system (DDS) can be prepared by oxygen plasma-irradiation on the outermost layer of a double-compressed tablet which consists of a drug as the core material and various types of polymers as the wall material. In this contribution, we report on the study of the possibility of a rapid-release tablet being converted into a time controlled-release tablet in an experiment using argon plasma-irradiation on multilayered tablets composed of theophylline as the core model drug and various polymeric pharmaceutical aids as the wall material. We must consider various operational and system-dependent parameters for plasma treatment. We examined developing a method to deduce the plasma power useful for experimental and practical design of plasma treatment.

Keyphrases: drug delivery system (DDS), controlled-release, double-compressed tablet, argon plasma-irradiation, electron spin resonance (ESR), plasma diagnosis

1. 緒言

今日、薬物治療の最適化を目指して DDS の開発が多方面にわたり活発に展開されている。なかでも、経口投与製剤における薬物放出制御は適用範囲が広いこと、投与が簡便であることなどから活発に研究がなされている分野である。従来、薬物放出制御は薬効の持続化を目的とした放出速度の制御技術を中心に研究が進められ、長時間に渡って一定の速度で薬物を放出し、一定の血中濃度を維持するためのシステムが開発されてきた。そして現在では有効性と安全性に優れたいくつかの製品が治療の場で用いられるようになっている。しかしながら最近ではこのような徐放システムに加えて、気管支喘息や高血圧症のような生体の日周リズムに影響を受けるような疾患治療を目的とし、薬物放出開始時間を制御するシステムや、潰瘍性大腸炎や大腸癌などの疾患治療を目的として消化管の特定部位に選択的に薬物を放出させるシステムのような、さらに合理的な経口治療を可能にするための高度な放出技術に関する研究が進んでいる¹⁻⁴⁾。このようなシステムの開発にあたり重要な課題は、薬物を放出しない時間（ラグタイム）とその後の薬物放出速度をどのように制御するかという点である。

一方、著者らの教室では、プラズマ表面処理の分子機構の解明とともに、その医薬学的応用を意図した研究を行ってきており、その応用研究の一つとして完全ドライプロセスによる新規 DDS について報告している⁵⁻¹³⁾。図 1A に示すようにプラズマ分解性高分子と架橋性高分子の混合粉末を外層に用いた二重錠剤への酸素プラズマ照射により分解性高分子の選択的分解飛散を効果的に引き起こし、その外層を多孔性外層に変換させることで薬物放出制御を行うリザーバー型錠剤の構築とその有用性について明らかにしている。また、高分子主鎖内に分解性部位と架橋性部位を持つ二官能基性高分子を外層に用いても同様な成果を得てきた。

本方法は、プラズマ照射が純粋に表面反応であるため医薬品添加物としての高分子バルク特性が保持される利点のみならず、薬物に対する照射プラズマの直接被曝を回避し、しかもプラズマ照射条件および二重錠剤成形条件の選択による薬物放出速度の制御も可能であることから、きわめて有用な乾式 DDS の構築法であると考えられる。したがって、様々な外層高分子とプラズマ照射条件を選択することによって、徐放化のみならず様々な薬物放出特性をもった二重錠剤の構築が期待される。しかしながら、これらの二重錠剤は、薬物放出後も外層高分子が溶解せず残存するタイプのものであった。

そこで今回、アルゴンプラズマ照射の特性を利用し、図 1B に示すように様々な架橋性水溶性高分子を単一外層とした二重錠剤を調製し、薬物放出後外層高分子が溶解する

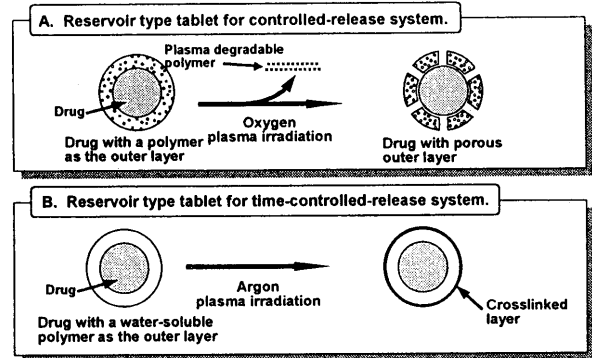


Fig. 1. Conceptual illustration for preparation of functionalized composed polymer.

タイプの DDS について検討した。アルゴンプラズマ照射は酸化分解反応が起こりにくいという特徴をもつことから、二重錠剤の外層表面に架橋反応が進行することを利用して、様々な薬物放出パターンを持つ二重錠剤の設計と開発を行った。

また、プラズマ表面処理の効力は装置依存性であることから、プラズマ照射効果の反応装置依存性を考慮し、装置による効力の違いを補正・換算することによって反応装置間での互換性を確保することは、プラズマ技術の実用面においてきわめて重要であり、長年にわたり望まれてきたことである。さらに、プラズマ表面処理はプラズマ照射によるラジカルの生成によって開始されることから、先にも述べた様々なファクターによって、プラズマ照射によるラジカル生成効率は強く影響を受ける。したがって、我々の教室ですでにプラズマ照射により生成するラジカルについて、詳細な解析が終了しているミオ-イノシトール粉末を用いてプラズマ照射により生成するラジカル量の測定によるプラズマ診断法、即ち“スピンプローブ法”の構築を行った。

2. セルロース誘導体を外層に用いた二重錠剤からの薬物放出制御について

メチルセルロース(MC: 結合剤、フィルムコーティング剤)やヒドロキシプロピルセルロース(HPC: 結合剤、フィルムコーティング剤)など数多くのセルロース誘導体が、置換基の種類や置換度により様々な機能や物性が付与されており、その物理化学的な性質を利用して様々な用途で医薬品添加物として使われている。したがって、著者の教室においてもセルロース誘導体に着目し、プラズマ照射により生成するラジカルの特性を、セルロースおよびアミロースのメカノラジカルも含め、詳細に研究を行ってきており¹⁴⁻¹⁷⁾、その結果、プラズマ表面処理は高分子の機能性を高め、セルロース誘導体に新たな表面特性を付与できることが可能であることが報告されている。

このような背景を基に、図 2 に示した二種のセルロース誘導体、すなわちヒドロキシプロピルメチルセルロース

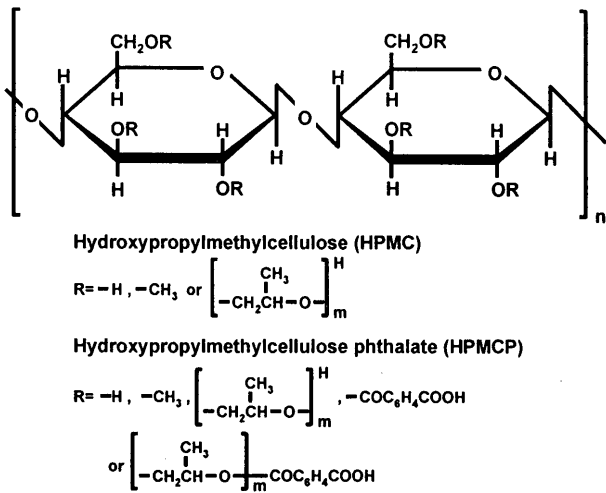


Fig. 2. Structures of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) and hydroxypropylmethylcellulose phthalate (HPMCP).

(HPMC)およびヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP)を外層高分子に選び、プラズマ照射を用いた二重錠剤からの薬物放出制御について検討した。今回用いた、HPMCは結合剤として汎用されている医薬品添加物であり、HPCとMCの構造上の特徴を併せ持つことからプラズマ照射による効果として両者の特性を持つことが期待される。また、HPMCPは腸溶性製剤のコーティング剤として汎用されている高分子であり、フタル酸を置換基の1つとして有することからHPMCの持つ特性に加え、芳香環による強いプラズマ架橋反応の進行が期待でき、より大きな薬物放出性の制御が可能であると考えられる。

そこで、はじめにHPMCとHPMCPのプラズマ照射反応性を調べるため、両高分子粉末へのプラズマ照射により生成するラジカル解析を行った。図3はHPMCとHPMCPのプラズマ照射時間によるESRスペクトルの経時変化を示したものである。また、比較のため、著者らの教室ですでにラジカル解析が終了している、エチルセルロース(EC)

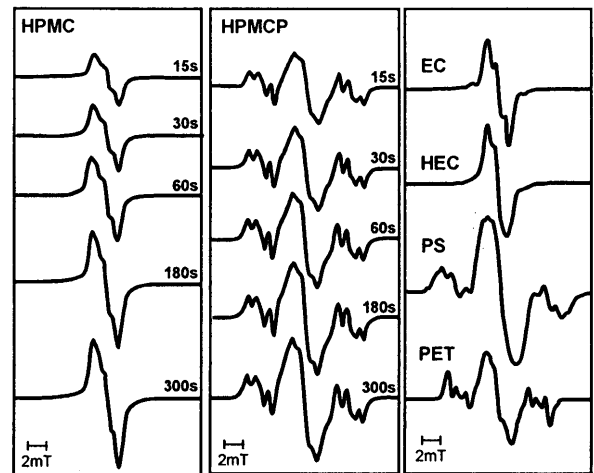


Fig. 3. ESR spectra of plasma-induced radical of HPMC and HPMCP with various plasma duration together with those of EC, HEC, PS and PET.

とヒドロキシエチルセルロース(HEC)並びに、構造中に芳香環を有する、ポリスチレン(PS)¹⁸⁾とポリエチレンテレフタレート(PET)¹⁹⁾への短時間プラズマ照射により観測されるESRスペクトルも示した。HPMCのスペクトル外形はEC、HECと類似であった。プラズマ照射ECおよびHECでは、表面架橋層内に存在する多構造のラジカル(ダングリングボンドサイト)が主成分ラジカルであり、スペクトル外形が類似であることからHPMCについても同様に大量のダングリングボンドサイトの形成が明らかとなった。一方、HPMCPのスペクトルは、PSやPETと類似のスペクトル外形であった。このようなスペクトル外形は、架橋反応に大きく寄与するシクロヘキサジエニル型ラジカルに特有のものである。以上のESR解析結果から、HPMCとHPMCPはともにプラズマ架橋性の高分子であることが強く示唆された。

図4に、種々の出力にて所定時間プラズマ照射したHPMCを外層とする二重錠剤からの薬物溶出挙動を示した。グラフ中のこの数値はプラズマ照射時間であり、カッ

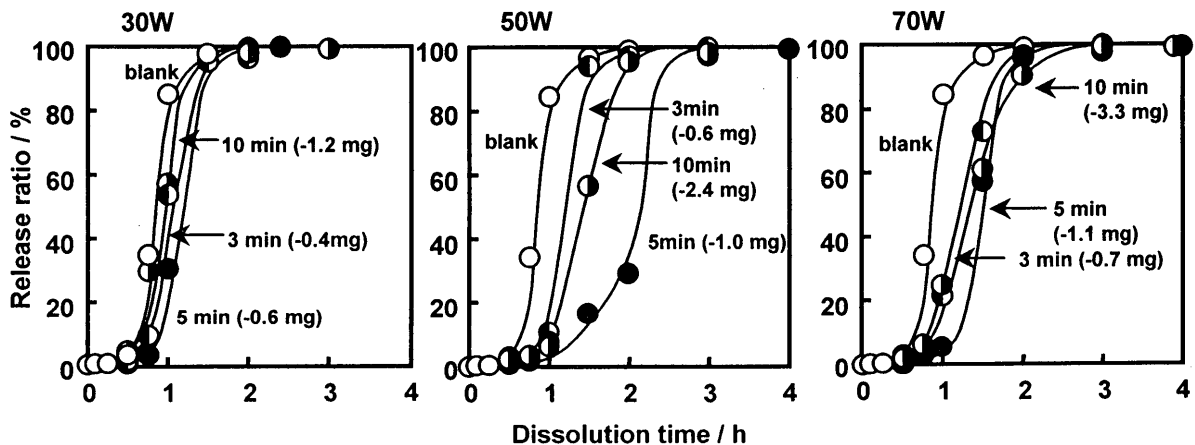


Fig. 4. Effect of plasma-duration on release properties of theophylline from plasma-irradiated double-compressed tablets of HPMC in distilled water at plasma-supplied power of 30W, 50W and 70W. Plasma conditions : 0.5 Torr, Ar 50 mL/min. Outer layer HPMC (100 mg)

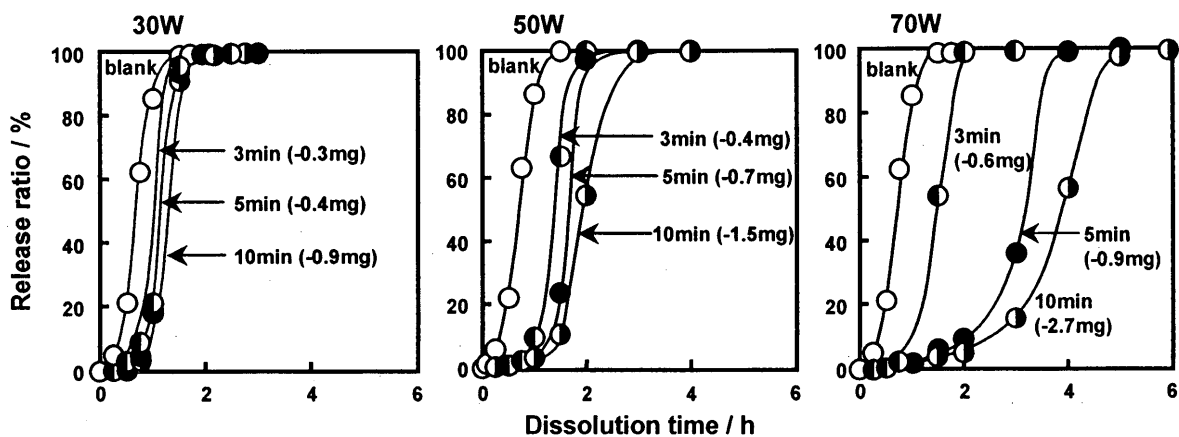


Fig. 5. Effect of plasma-duration on release properties of theophylline from plasma-irradiated double-compressed tablets of HPMCP in pH6.8 buffer solution at plasma supplied power of 30 W, 50 W and 70 W. Plasma conditions : 0.5 Torr , Ar 50 mL/min. Outer layer HPMCP (100 mg)

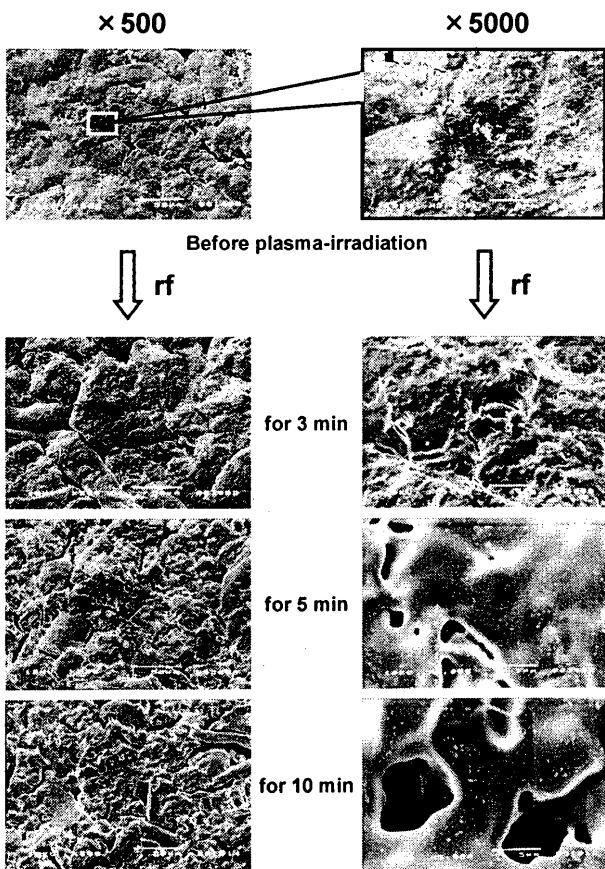


Fig. 6. SEM photos of double-compressed tablet before and after Argon plasma-irradiation for various duration. Plasma conditions : 50 W, 0.5Torr, Ar 50mL/min.

コ内の値はプラズマ照射による重量減少量である。なお、以下の溶出試験結果についても同様の表記をした。ブランクと比較して、50W5分間プラズマ照射した二重錠剤は薬物放出がわずかに遅延しているものの、期待するような薬物放出制御は得られなかった。一方、図5に示した HPMCP を外層に用いた二重錠剤からの薬物放出性は、HPMCの場合と異なり、プラズマ出力と照射時間に依存した徐放化を示した。この結果は、芳香環を含有する側鎖を介したプラ

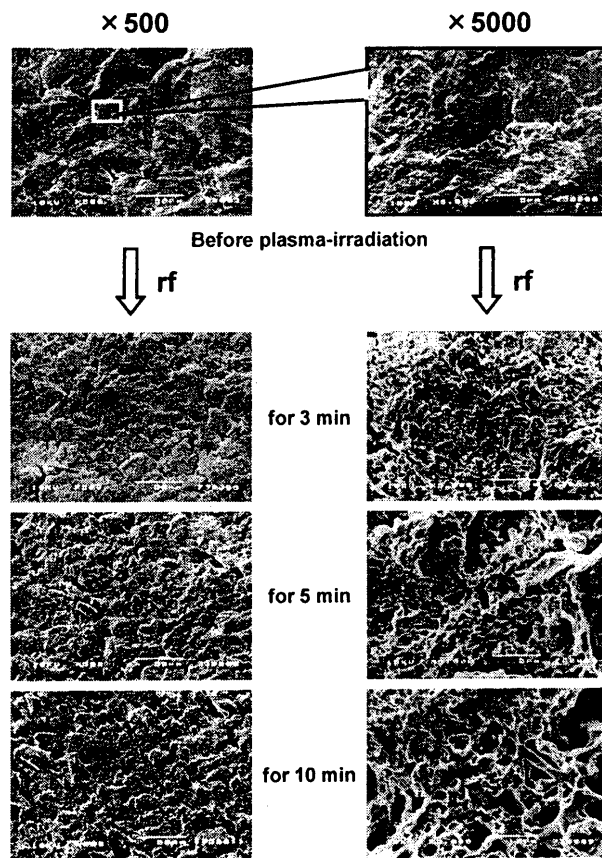


Fig. 7. SEM photos of double-compressed tablet before and after Argon plasma-irradiation for various duration. Plasma conditions : 50 W, 0.5Torr, Ar 50mL/min.

ズマ架橋反応の進行によるものと考えられる。また、HPMC を外層にもつ二重錠剤からの薬物放出制御は、最も効果的な出力が 50W であったのに対し、強いプラズマ照射条件にするほど効果的に薬物放出性が抑制され、シグモイド型に近い溶出挙動を示した。そこで、両高分子のプラズマ照射による効果の違いを視的に確認する目的で、錠剤表面を走査電子顕微鏡(SEM)観察を行った。

図6は HPMC を外層に用いた二重錠剤の SEM 写真であ

る。SEM 写真より照射出力 50W における錠剤表面では 500 倍の写真からは、プラズマ照射後に粒子表面の軟化が認められるが、さらに高倍率の観察から、プラズマ照射時間を延長するにつれ、粒子表面の明らかな溶融の進行と同時に、より大きな細孔が形成されるため 5 分間照射したときにくらべ、10 分照射した錠剤のほうが速やかに薬物を放出したものと考えられる。また、70W でプラズマ照射した場合に、効果的に薬物放出が制御できなかったのも同様の理由であると考えられる。

同様に、HPMCP を外層に用いた二重錠剤において最も効果的な薬物放出制御を達成したプラズマ照射条件 70W の錠剤表面を SEM により観察した(図 7)。500 倍の写真から先の HPMC と異なり、表面が粗くなっているのが明らかである。更に、拡大すると、プラズマ照射の延長に伴い、錠剤表面は数 μm の細孔からなる多孔性外層に変化した。したがって、このように表面が多孔性となるため、薬物の溶出が徐放化したものと考えられる。

本結果から、セルロース誘導体は、プラズマ架橋性の強い側鎖を持つものを選択した場合、錠剤表面における架橋層の形成が可能であり、特に側鎖に芳香環を含むセルロース誘導体では、プラズマ照射により効果的に薬物放出制御が可能であることがわかった。

3. スチレン - 無水マレイン酸共重合体とその加水分解物を外層に用いた二重錠剤からの薬物放出制御について

セルロース誘導体の知見より、本 DDS 構築においては、外層高分子として芳香環などのプラズマ架橋性の強い官能基を持つものが有利であることが明らかとなった。そこで、芳香環を有する医用高分子であり、図 8 のような構造を持つスチレン - 無水マレイン酸共重合体(SMAAn)、およびその加水分解体であるスチレン - マレイン酸共重合体(SMA)を選択し、その二重錠剤からの薬物放出制御を検討した。

SMAAn は酸不溶性であることから腸溶性コーティング基材としての利用も期待でき、各種薬物との相互作用により、薬物の安定化剤や矯味剤としての報告がある¹⁹⁻²³⁾。また一部をエステル化した SMA とネオカルチノスタチンが結合した高分子プロドラッグはスマンクスと呼ばれており、高分子化制癌剤としてよく知られている^{24,25)}。また、医薬学的に大変利用価値の高い高分子である。

まず、SMAAn と SMA のプラズマ表面反応性について検討した。この図 9 は、SMAAn および SMA 直打錠剤の酸素またはアルゴンプラズマ照射による重量損失の結果を、両高分子の構成モノマーの重合体であり、代表的な架橋性高分子であるポリスチレン(PS)と比較したものである。いずれの高分子も、酸素プラズマの場合は、酸化分解が進行するため照射時間に対して直線的に重量が減少しているも

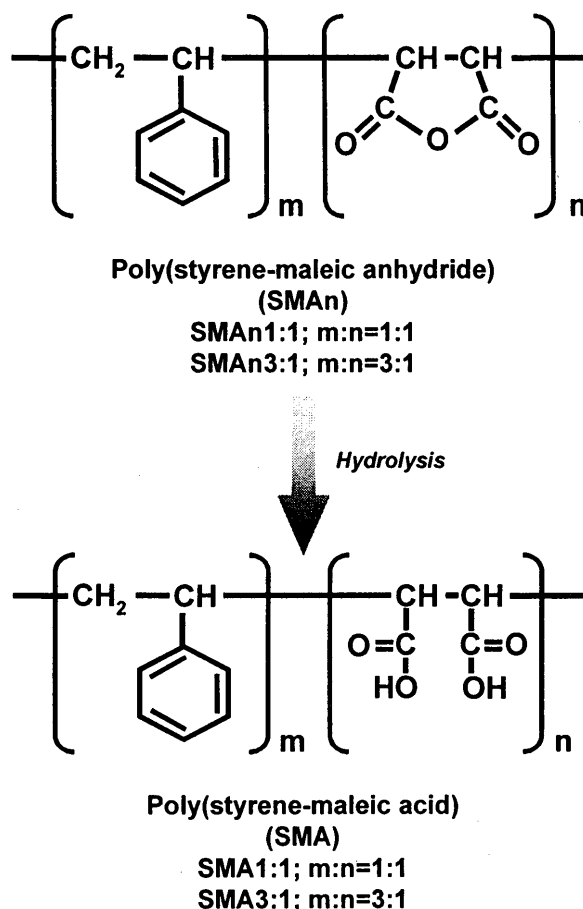


Fig. 8. Structures of poly(styrene-maleic anhydride) and poly(styrene-maleic acid).

の、アルゴンプラズマの場合は、照射時間の延長に伴い重量損失速度が減少している。この結果は、アルゴンプラズマでは、持続的な照射により、架橋構造が密になり分解反応の進行が困難になったためと考えられる。また、紙面の都合上、割愛するがプラズマ照射 SMAAn と SMA の ESR スペクトルが PS と類似の特徴を有していたことから、架橋反応の進行を強く支持している。これらの高分子の中で、SMA が最も大きい分解性を示したが、その理由として、SMA ではプラズマ照射により脱炭酸や脱水反応が進行するためと考えられる。以上の結果から、SMAAn と SMA へのプラズマ照射では、架橋反応進行による高度な表面改質が示唆された。そこで、両者を二重錠剤の外層に用い、

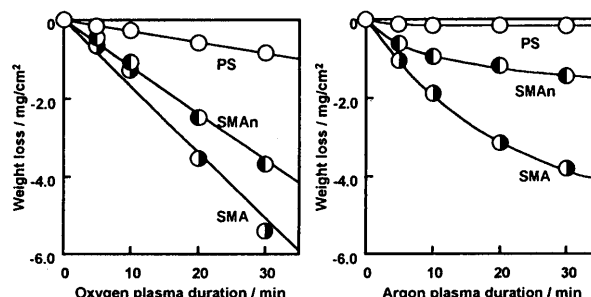


Fig. 9. Effect of plasma irradiation on polymer degradation. Plasma conditions: 30 W, 0.5 Torr, O₂ 50 mL/min. : 30 W, 0.5 Torr, Ar 50 mL/min.

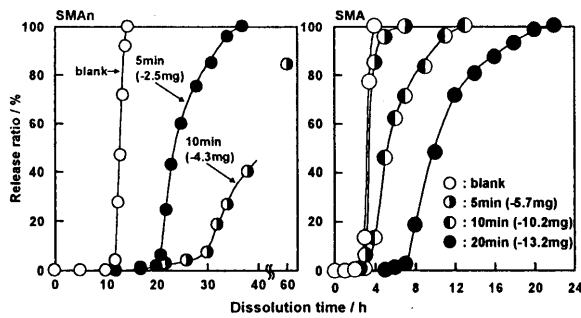


Fig. 10. Effect of plasma duration on dissolution properties of theophylline in pH 6.8 buffer solution from plasma-irradiated double-compressed tablets using SMAn or SMA as outer layer.

Plasma conditions: 30 W, 0.5 Torr, Ar 50 mL/min

薬物放出性を評価した。

図 10 は SMAn または SMA を外層とする二重錠剤からの薬物溶出挙動を示したものである。両者ともに、プラズマ未照射の錠剤では、ラグタイムの後速やかに薬物を放出した。特に SMAn を外層とした場合は、プラズマ未照射においても長時間のラグタイムが認められた。一方、プラズマ照射したものからは、照射時間が長いほど、ラグタイムの延長と、長時間にわたる薬物放出が認められた。したがって、錠剤調製条件やプラズマ照射条件の設定により、さらに薬物の放出パターンをコントロールできると考えられる。次に、プラズマ照射による錠剤表面の変化を SEM により観察した。

図 11 および図 12 はプラズマ照射前後の SEM 写真を示したものである。図 11 に示した SMAn に関しては、7500 倍の高倍率で観察することにより、プラズマ照射後は未照射に認められる粒子間隙が消失し、錠剤表面の軟化およびナノスケールの細孔形成が認められた。これらは、プラズマ照射により、粒子表面の軟化による粒子間の癒着と、表面における架橋反応の進行によるものと考えられる。一方、

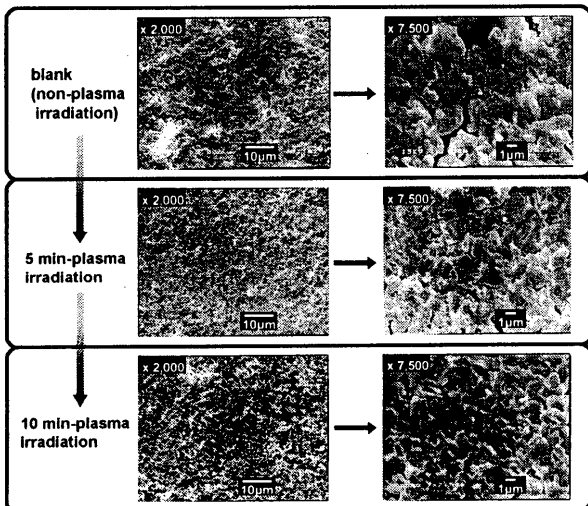


Fig. 11. SEM images of the double-compressed tablets using SMAn as outer layer before and after plasma irradiation.

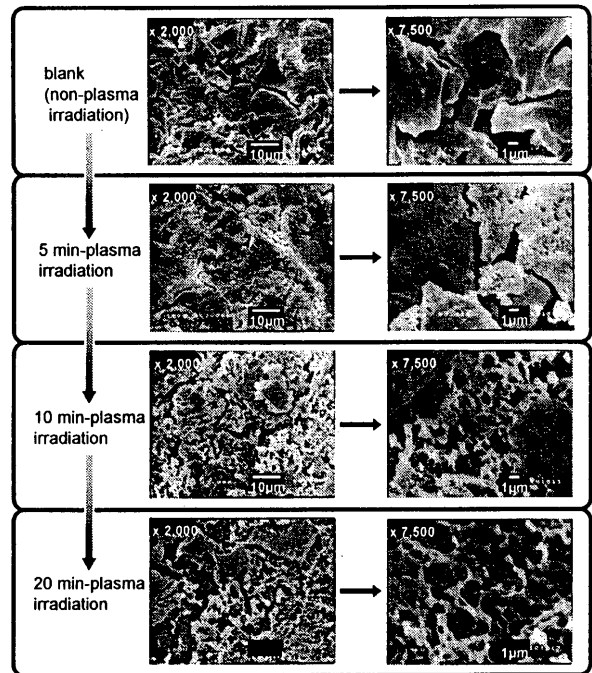


Fig. 12. SEM images of the double-compressed tablets using SMA as outer layer before and after plasma irradiation.

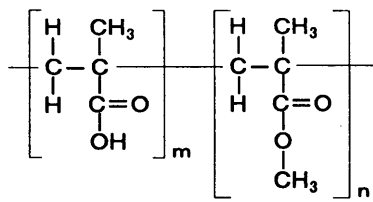
図 12 に示した SMA については、SMAn よりも変化が明らかであり、未照射錠剤については打錠された粒子の輪郭をはっきり確認できるものの、持続的なプラズマ照射により表面の溶融にもとより粒子間隙の消失、そして表面が多孔質に変換している。この結果は、架橋反応の進行とともに、先に示した、プラズマ分解性試験の結果の通り、脱炭酸、脱水反応などの分解が激しいためと考えられる。

以上の結果より SMAn または SMA を外層高分子とした場合、プラズマ照射により遅延型徐放性製剤の調製が可能となった。また、そのラグタイムと薬物放出速度はプラズマ照射の条件設定で制御可能であることが示唆された。そして、両高分子はともに酸不溶性であることから、プラズマ照射の条件設定により、腸管下部の標的部位に、薬物を送達させるためのデバイスとして適用可能な DDS の構築が可能となった。

4. オイドラギットを外層に用いた二重錠剤からの薬物放出制御について

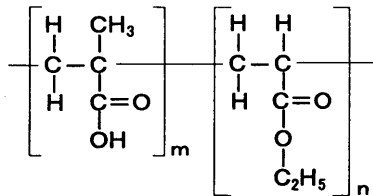
このように SMA や HPMCP のように薬物放出性が抑制された外層高分子の特徴としては芳香環の様に強い架橋性を持つ官能基を持つことと、pH 依存性の溶解性を持つことであった。

そこで、弱酸性から弱アルカリ性の範囲において pH 依存性の溶解性を示す高分子であり、腸溶性コーティング基材として医薬品添加物に汎用されているオイドラギット系高分子を外層とした二重錠剤について同様に検討した。今回用いたオイドラギットは図 13 に示すような、モノマ



Eudragit L100 (m:n=4:6, soluble at pH>6.0, Tg>160°C)

Eudragit S100 (m:n=3:7, soluble at pH>7.0, Tg=160°C)



Eudragit L100-55 (m:n=4:6, soluble at pH>5.5, Tg=110°C)

Fig. 13. Structure of Eudragit L100, S100 and L100-55 and their dissolution pH values.

一種類とその組成比により、種々の溶解 pH 値を示すが、メタクリル酸(MAA)とメタクリル酸メチル(MMA)の組成比がそれぞれ 4:6 および 3:7 のオイドラギット L100(L100) とオイドラギット S100(S100)並びに、MAA とアクリル酸エチル(EA)の組成比が 4:6 のオイドラギット L100-55 (L100-55)を外層高分子に用いて、これらを外層とする二重錠剤からの薬物放出制御について検討した。これらの構成モノマーのうちメタクリル酸とアクリル酸エチルは架橋性を持つ高分子の構成モノマーでもある。なお、これらの高分子は図 13 に示すようなガラス転移点(Tg)を持ち、L100-55 が最も低い Tg である。また、著者らの教室ではオイドラギットの構成モノマーでもある MAA の重合体であるポリメタクリル酸(PMAA)は、プラズマ分解性高分子に分類されるものの、PMAA 粉末の表面に DBS が生成されるため、一部架橋反応が進行することを報告している²⁶⁾。従って、これら 3 種のオイドラギットを外層に用いた二重錠剤はプラズマ照射により薬物放出制御が可能であることが期待できる。

まず、これら三種のオイドラギットのうち溶解性が大きい L100 を外層に用いた二重錠剤は期待するような薬物放

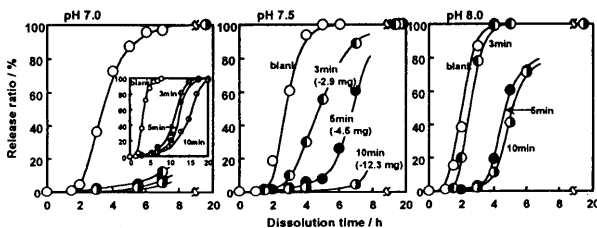


Fig. 14. Effect of plasma-duration on theophylline release properties in various buffer solution from plasma-irradiated double-compressed tablet using S100 as outer layer. Values shown in parentheses present the weight loss of the tablet after plasma-irradiation. Plasma condition : 50 W, 0.5 Torr, Ar 50 mL/min. Outer layer : S100 (100 mg)

出制御が得られなかったため、紙面の都合上割愛するが、図 14 に示すように S100 を外層に用いた二重錠剤からの薬物放出挙動はラグタイムを持ち、照射時間の延長とともにラグタイムも延長している。加えて、溶出試験液の pH が及ぼす薬物放出への影響をみても高い pH ではラグタイムも短くなり、薬物放出速度も速くなっていることがわかる。この結果からプラズマ照射後も高分子のバルク特性が保持されていることが確認できる。また、L100 に比べ S100 を外層に用いた二重錠剤からの薬物放出性が効果的に抑制されたのは親水性モノマーである MAA の含有量が少ないため、S100 の溶解性が小さかったことに由来すると考えられる。このことからプラズマ表面処理の特徴であるバルク特性の保持が確認された。

次に、L100-55 を外層に用いた二重錠剤からの薬物放出性について検討した。強い架橋性を持つアクリル酸エチル(EA)を構成モノマーに持つ L100-55 は S100 や L100 と比較して強い架橋性を持つことが期待できる。図 15 はその溶出試験結果である。期待通り、L100-55 を外層に用いた二重錠剤は、プラズマ照射により長いラグタイムの後、速やかに薬物を放出する遅延型速放錠に変換されていることがわかる。また、照射出力による影響をみると出力 30W が最も効果的であることがわかる。しかしながら、10W で照射した二重錠剤からの薬物放出制御は照射出力が小さいため期待するような薬物放出制御は達成されず、さらに照射出力 30W および 50W における二重錠剤からの薬物放出も 10 分間照射錠剤からの薬物放出ははっきりとしたラグタイムを持たず徐々に薬物を放出していることがわかる。そこで、これらの錠剤の SEM 観察から 10 分間照射錠剤がはっきりとしたラグタイムを持たない理由を考察した。

図 16 の SEM 写真からわかるように、照射出力 30W および 50W の高出力でプラズマ照射された二重錠剤の表面は照射時間の延長とともに熱溶解が進行していることがわかる。このような熱溶解による粒子-粒子間の隙間が埋まり、フィルム状の表面に変換されたことが錠剤内部への

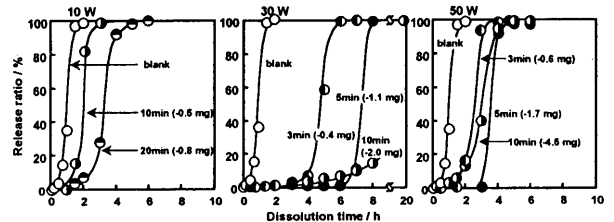


Fig. 15. Effect of plasma-duration on theophylline release properties in pH 6.5 buffer solution from plasma-irradiated double-compressed tablet using L100-55 as outer layer with various output of plasma powers. Values shown in parentheses present the weight loss of the tablet after plasma-irradiation. Plasma condition : 0.5 Torr, Ar 50 mL/min. Outer layer : L100-55 (100 mg)

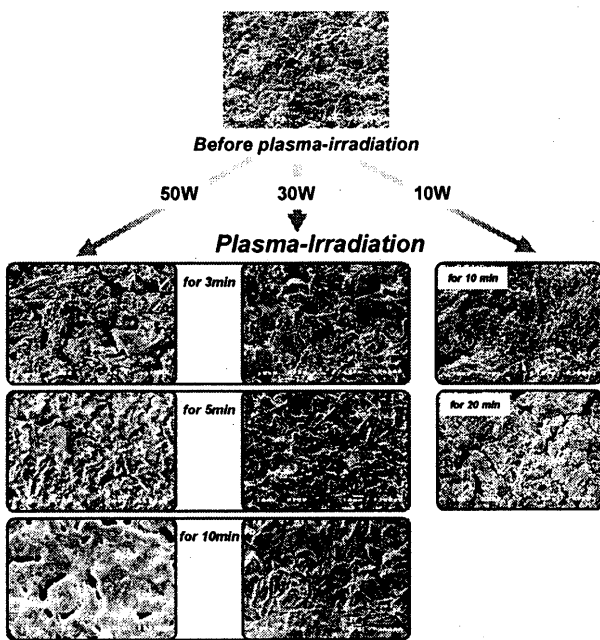


Fig. 16. SEM photos of double-compressed tablet before and after Argon plasma-irradiation for 3, 5, and 10 min various plasma powers.
Plasma conditions : 0.5 Torr, Ar 50 mL/min.
SEM magnification : x 750.

溶出試験液の浸透を遅らせる要因であると考えられる。しかしながら、照射時間が10分の二重錠剤表面は、特に50Wに置いて顕著であるが細孔が形成されている。このような細孔形成が10分間照射錠剤からの薬物放出がはっきりとしたラグタイムを持たない要因であると考えられる。さらに、照射出力10Wにおける錠剤表面を見てみると、熱効果による溶融はほとんど進行していないことがわかる。従って、L100-55を外層に用いた二重錠剤が持つ独特の薬物放出挙動は、熱効果によるフィルム状の表面が大きく影響していると考えられる。

そこで熱による効果を確認する目的で、常圧の条件下150℃で5分間加温した錠剤の溶出試験を行った。今回、150℃を選択した理由はプラズマ照射時の錠剤表面温度を測定した結果、錠剤表面の温度は30Wで約150℃に到達していたためである。図17に示した溶出試験結果から明

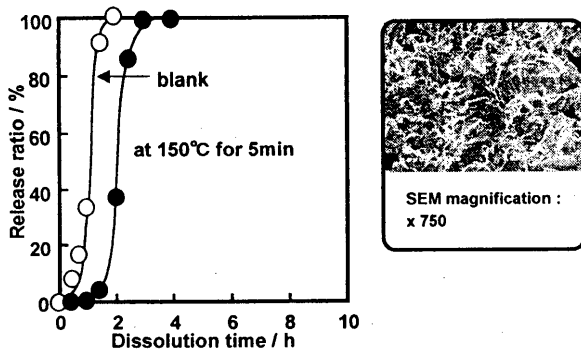


Fig. 17. Effect of heat treatment of double-compressed tablet of L100-55 on theophylline release, and SEM photo of the tablet surface after heat-treatment at 150°C for 5 min.

らかなように、加温によってわずかに薬物放出が抑制されているものの、プラズマ照射出力30Wおよび50Wの錠剤からの薬物放出と比較して薬物放出制御が達成されていないことがわかる。したがって、L100-55の独特の薬物放出挙動はプラズマ照射の及ぼす影響が極めて大きいことが明らかとなった。

そこで、L100-55を外層に用いた二重錠剤からの薬物放出機序をさらに詳細に確かめる目的で、錠剤表面をX線光電子分光法(XPS)により分析を行った。図18に示した測定結果から、プラズマ照射により明らかに酸素の組成が減少した。また、C1sナロウスキャンを見るとプラズマ未照射錠剤において認められた289eV付近のピークが消失していることからカルボニル基の炭素の消失が示された。この結果は親水性基であるカルボン酸がプラズマ照射時の脱炭酸反応により、大きく減少したことによって、錠剤表面に難溶性薄膜が形成されたことを示唆している。

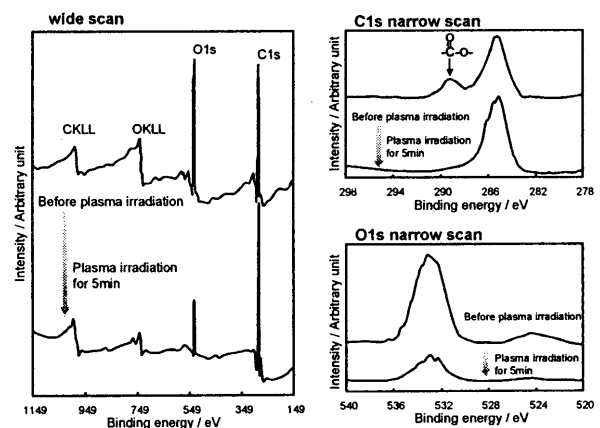


Fig. 18. XPS spectra of double-compressed tablet of L100-55 before and after Argon plasma-irradiation.
Plasma condition: Ar 0.5Torr, 50mL/min, 50W, for 5min.

以上の結果より、オイドラギットでも、構成モノマーにプラズマ架橋性の強いアクリル酸を含むL100-55を外層とする二重錠剤は、プラズマ照射条件によっては、遅延型速放錠の調製が可能となった。また、プラズマ照射による架橋反応とともに、脱炭酸反応の進行による表面親水性の低下が薬物放出の遅延に寄与していることが明らかとなった。ラグタイムの形成には架橋反応進行とともに、錠剤表面の溶融も必要であり、外層高分子の選択には、そのTgなど物理化学的性質も考慮することが重要であることが明らかとなった。

5. ミオ - イノシトール粉末を用いたプラズマ診断法(スピンプローブ法)の開発について

種々の高分子医薬品添加物を外層とする二重錠剤へのアルゴンプラズマ照射を利用したDDSについて有益な結果が得られた。しかしながら、プラズマ照射による通常の

化学反応とは異なり、濃度、温度、圧力のようなファクターのみならず、反応装置の形状やサイズ、電源装置のタイプなど様々なファクターによっても影響をうけることが知られている。したがって、ここまで述べてきた DDS において高い再現性を得るためには、プラズマ反応装置間での補正・換算が不可欠であると考えられる。

また、プラズマ処理の表面反応は処理された高分子表面に形成される生成ラジカルによって開始される。したがってプラズマ照射により生成するラジカルの反応性、構造、量を系統的に研究することは、プラズマ処理の表面反応を知るうえで極めて重要である。さらに、著者らの教室ではミオ-イノシトールへのプラズマ照射により生成するラジカルについて詳細に報告している²⁷⁾。この結果から、ミオ-イノシトールの独特な性質を利用し、プラズマ照射条件と生成ラジカル量との関係を基に新規なプラズマ診断法すなわちスピンプローブ法の開発を試みた。

はじめに、任意の圧力(P)でのプラズマ状態が維持される最小の出力(W₀)の関係を検討した。図 19 に示した結果から明らかなように、W₀ と P の間には良好な直線関係が

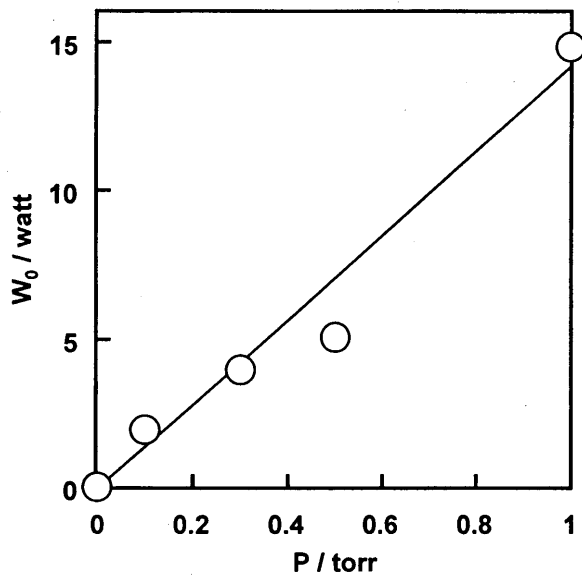


Fig. 19. Relationship between the minimum power to sustain glow discharge (W₀) and system pressure (p).

認められた。

ところで、気体がプラズマ状態に達するためのエネルギーは、装置のシステムに依存するものである。しかしながら、放電の際、ある圧力のもとで実際の放電出力(W)をW₀で割った値“W/W₀”は、プラズマ強度を比較する際の良い指標となることが報告されている²⁸⁾。そこで先ほど示した、W₀の値を用い、種々のプラズマ出力 W/W₀において、所定時間プラズマ照射したミオイノシトールラジカルの生成量を図 20 に示した。いずれの照射時間に対しても、良好な直線関係が認められ、各直線の傾きを S としたとき、ラジカル量 R と W/W₀との関係式は

$$R=S(W/W_0+55.6)$$

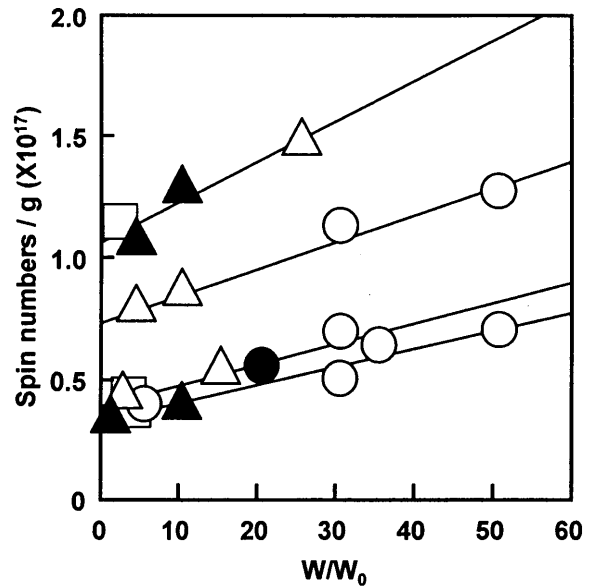


Fig. 20. Plots of the radical concentration (R) of plasma-irradiated myo-inositol against the plasma power (W/W₀) at a given plasma duration. W: actual power used in plasma-irradiation, W₀: minimum power required to sustain a glow discharge at a given pressure. (●); 0.05, (○); 0.1, (△); 0.3, (▲); 0.5, (□); 1.0 Torr.

と表すことができる。また、図 21 は、図 20 に示した結果について、プラズマ照射時間に対し、各直線の傾きをプロットしたものであり、プラズマ照射時間を t としたとき、 $S=1.61t^{1/2}$ で表せる曲線に対して良好な相関を示した。

これらの結果から、ラジカル量は

$$R=1.61t^{1/2} \cdot (W/W_0+55.6)$$

と表すことができ、本式を用いることにより、プラズマ装置や操作条件が変化したとしても、その実験条件においてミオ-イノシトールに生成するラジカル量を測定することにより、プラズマ強度を算出することが可能になると期待

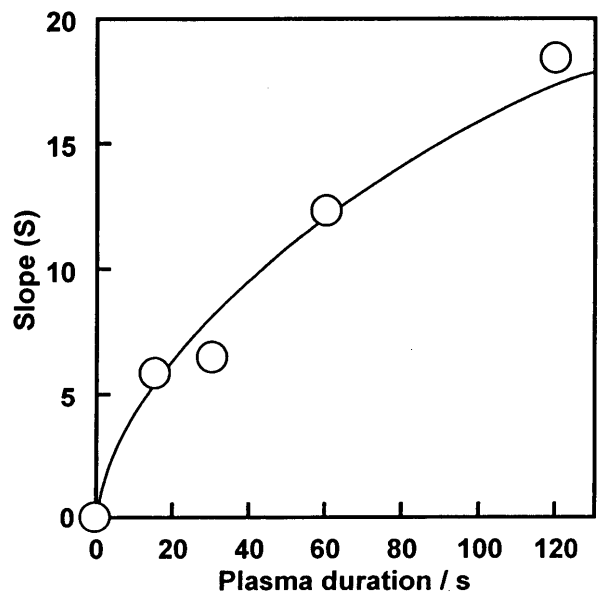


Fig. 21. Plots of the slope (S) in each line of Fig. 20 as a function of plasma duration (s).

される。

6. 総括

以上本研究では、実用されている医薬品添加物あるいは医用高分子を外層とする二重錠剤へのプラズマ照射により新規遅延型 DDS を開発した。また、時間依存的な薬物放出機能を得るために必要な条件として、用いる高分子のバルク特性(溶解性と pH 依存性であるかどうか)、プラズマ照射特性(分解性・架橋性)、プラズマの熱効果によって受ける影響(高分子の Tg)などを考慮する必要がある。また、薬物放出パターンはプラズマ強度や処理時間に依存するとは限らないため、プラズマ照射後の錠剤表面における変化を調べる必要があることが明らかとなった。

また、一般にプラズマ強度は、装置や実験操作などの影響を受けるため、異なる実験条件下における正確なプラズマ表面処理の再現性を得ることは困難であった。しかしながら、本研究で得られたスピンプローブ法の適用により再現性の高いプラズマ表面処理が可能になると考えられ、プラズマ表面処理の医薬品工学への応用においても実用面においてきわめて有効である。

7. 謝辞

本研究は、岐阜薬科大学薬品物理化学教室で行われたものであり、教室員の方々をはじめ多くの大学院修了生、学部卒業生、研究生を含むすべての共同研究者と研究協力者の諸氏に深甚なる謝意を表します。

8. 引用文献

- 1) H. Yoshino, *Maku*, **19**, 392 (1994).
- 2) S. Ueda, T. Hata, S. Asakura, H. Yamaguchi, M. Kotani, Y. Ueda, *J. Drug Targeting*, **2**, 133 (1994).
- 3) M. Matsuo, C. Kawamura, K. Arimori, M. Nakano, *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 311 (1995).
- 4) H. N. E. Stevens, *Progress in Drug Delivery System II 1993*, pp 31-45, Biomedical Research Foundation, Tokyo (1993).
- 5) M. Kuzuya, A. Noguchi, H. Ito, M. Ishikawa, *DDS*, **6**, 119 (1991).
- 6) M. Kuzuya, H. Ito, N. Noda, I. Yamakawa, S. Watanabe, *DDS*, **6**, 437 (1991).
- 7) I. Yamakawa, S. Watanabe, Y. Matsuno, M. Kuzuya, *Biol. Pharm. Bull.*, **16**, 182 (1993).
- 8) M. Ishikawa, Y. Matsuno, A. Noguchi, M. Kuzuya, *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 1626 (1993).
- 9) M. Kuzuya, Y. Matsuno, *DDS*, **8**, 149 (1993).
- 10) 葛谷昌之, *FARUAW*, **30**, 511 (1994).
- 11) M. Ishikawa, T. Noguchi, J. Niwa, M. Kuzuya, *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 2215 (1995).
- 12) M. Ishikawa, K. Hattori, S. Kondo, M. Kuzuya, *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 1232 (1996).
- 13) M. Kuzuya, *Yakugaku Zasshi*, **116**, 266 (1996).
- 14) M. Kuzuya, K. Morisaki, J. Niwa, Y. Yamauchi, K. XU, *J. Phys. Chem.*, **98**, 11301 (1994).
- 15) M. Kuzuya, Y. Yamauchi, J. Niwa, S. Kondo, Y. Sakai, *Chem. Pharm. Bull.*, **43**: 2037 (1995).
- 16) M. Kuzuya, Y. Yamauchi, J. Niwa, S. Kondo, *Proc. Symp. Plasma Sci. Mater.*, **9**: 55 (1996).
- 17) M. Kuzuya, Y. Sasai, S. Kondo, *J. Photopolym. Sci. Technol.*, **12**, 75 (1999).
- 18) M. Kuzuya, A. Noguchi, H. Ito, S. Kondo, N. Noda, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **29**, 1 (1991).
- 19) M. Kuzuya, H. Ito, M. Sugito, S. Kondo, *J. Photopolym. Sci. Technol.*, **11**, 329 (1998).
- 20) 島和弘・溝尻頭爾・森田節子・山本隆一, *薬学雑誌*, **89**, 1587 (1969).
- 21) 島和弘・溝尻頭爾・森田節子・山本隆一, *薬学雑誌*, **90**, 774 (1970).
- 22) M.M. Muratov, Sh.N. Savinkova and S.N. Vareschagina, *Gig. Sanit.*, **9**, 54 (1975).
- 23) C.L. Winek and J.J. Burgun, *Clin. Toxicol.*, **10**, 255 (1977).
- 24) H. Maeda, M. Ueda, T. Morinaga, T. Matsumoto, *J. Med. Chem.*, **28**, 455 (1985).
- 25) Y. Matsumura, H. Maeda, *Cancer Res.*, **46**, 6387 (1986).
- 26) M. Kuzuya, S. Kondo, H. Ito, A. Noguchi, *Appl. Suf. Sci.*, **60**, 416 (1992).
- 27) M. Kuzuya, N. Noda, S. Kondo, K. Washino, A. Noguchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 6505 (1992).
- 28) M. Duval, A. Theoret, *J. Appl. Polym. Sci.*, **17**, 527 (1973).

*本総説は岐阜薬科大学博士論文(甲第 84 号)の内容を中心にまとめたものである。