

—総説—

低温プラズマ技術の新規医薬学的応用

葛谷昌之

要約: プラズマ照射高分子粉末の電子スピン共鳴 (ESR) スペクトル測定とその系統的なコンピューター・シミュレーション解析により、各種高分子に生成するプラズマ誘起表面ラジカルの詳細な研究が行われた。そして、各種高分子ラジカルの生成特性やその反応性に関する知見を基に、プラズマ表面処理を利用した医薬品工学や医工学分野における様々な新規応用が可能となった。本稿では、かかるプラズマ照射した高分子を利用する医薬学的応用のいくつかについて概説する。すなわち、(1) 二重錠剤へのプラズマ照射を利用するリザーバー型の薬物送達システム (DDS) として、薬物徐放型や放出時間制御型 DDS、および胃内滞留性を有する経口投与型の薬物放出制御製剤である胃内浮遊型 DDS の開発、そしてプラズマ照射高分子粉末のメカノ処理による薬物放出制御のための機能性複合粉末の創製、さらに (2) それらプラズマ照射を利用した各種 DDS の開発に関する知見を基に、個人の消化管内 pH や経口投与された製剤の消化管内移動時間を考慮して各患者に最適な薬物放出制御機能をプラズマ照射により製剤に付与する“テーラーメイド型 DDS”の構築について述べる。また、(3) 硬い種皮を有するため発芽が困難となっている薬用植物種子へのプラズマ照射による催芽処理、および (4) 耐久性のある親水性・潤滑性を有する医用高分子表面の構築法とその方法を利用し DNA 診断システム開発への応用が期待される *oligo-nucleotides* 固定化高分子表面の構築などについても述べる。

索引用語: プラズマ表面処理、高分子表面ラジカル、電子スピン共鳴 (ESR)、ドラッグデリバリーシステム (DDS)

Novel Pharmaceutical and Biomedical Applications of Plasma Techniques

Masayuki KUZUYA

Abstract: The plasma-induced surface radicals formed on a variety of organic polymers have been studied in detail by electron spin resonance (ESR) coupled with systematic computer simulations. On the basis of the findings from these studies on the nature of radical formation and radical reactivity, we were able to open up several novel pharmaceutical and biomedical applications in plasma treatment. In this review, applications using plasma-irradiated organic polymers are described, which include: (1) Preparation of double-compressed tablets applicable for reservoir-type DDS of sustained- and delayed-release, intragastric floating DDS (FDDS) for oral controlled-release dosage form possessing gastric retention capabilities, and fabrication of functionalized composite powders applicable for controlled drug release by a mechanical application of plasma-irradiated polymer powder. (2) Approach to “patient-tailored DDS”, administered under consideration of the fact that the environment (pH and transit time, etc.) in the gastrointestinal (GI) tract varies with each patient, based on the combination of the above mentioned DDS devices. (3) Plasma-assisted promotion of seed germination of herbal medicine having a hard coat. (4) Fabrication of a polymer surface with durable hydrophilicity and lubricity by plasma techniques, and the immobilization of *oligo-nucleotides* onto hydrophilic polymer surfaces, which made them applicable to constructing a DNA diagnosis system.

Keyphrases: Plasma Treatment, Polymer Surface Radicals, Electron Spin Resonance (ESR), Drug Delivery System (DDS)

本論文は、薬学雑誌 126 巻 7 号 439-454 頁 (2006 年) に掲載の総説を転載したものである。
本論文に伴う著作権等一切の権益は社団法人日本薬学会に帰属する。

岐阜薬科大学薬品物理化学教室 (〒502-8585 岐阜市三田洞東 5 丁目 6-1)

Laboratory of Pharmaceutical Physical Chemistry, Gifu Pharmaceutical University
(5-6-1, Mitahora-higashi, Gifu 502-8585, JAPAN)

1. はじめに

プラズマ（等離子）とは一種の電離気体のことである。高エネルギー状態の完全電離気体は熱プラズマと呼ばれ、化学とはほとんど無縁の世界である。一方、ネオンサインや蛍光灯内のような弱電離気体は低温プラズマと呼ばれる。一般にプラズマ化学はこのような低温プラズマに関連した化学反応を扱う化学を言う。また、導電性である金属は固体内に自由電子に近い電子が存在することになぞらえて“固体プラズマ”と称されている。

近年、低温プラズマ技術は各種の機能性新材料創製や固体表面加工（プラズマ表面処理）の基盤技術として素材産業、加工産業、エレクトロニクス産業などの多くの産業分野で応用展開される様になった。その中で、プラズマ重合、高分子の表面処理、エッチングなどの材料加工技術を利用した薬学分野への応用としては、医薬品助剤の加工・改質・新機能性付与などを指向した医薬品工学への応用が考えられる。

一方、有機・無機を問わず、固体材料の粉碎は多くの産業分野で古くから行われているが、粉碎時における化合物の分子物性変化（化学構造変化）にはほとんど関心が払われてきていない。

固体表面に、高速で運動する第二の固体が衝突した瞬間には、運動エネルギーの一部はほとんど断熱的に固体の極狭い領域にエネルギーバブルの形で蓄積される。その結果、結晶格子を形成する原子、イオンおよび光子や電子の放射を伴う極めて高いエネルギー状態（マグマプラズマ状態）が出現し、高分子等の主鎖切断が惹起され、いわゆるメカノラジカルが生成する。さらに、金属が固体プラズマであることに着目する時、固体高分子、固体有機化合物（低分子量）を問わず、金属製容器（ステンレスなど）で粉碎・圧縮・高速振動などの機械的エネルギーを加えると、金属から固体分子への固相一電子移動反応が惹起され、逐次的な化学反応（メカノケミカル重合反応など）が進行する¹⁻³⁾。

今日、我が国では、急速な高齢化社会が到来し、疾病構造も慢性疾患型への大きな変化とともに医療費の高騰を背景に、医療のあり方も大きな転換期を迎えている。そのような中、疾病の原因や生体維持機構が分子レベルで解明され、多くの内因性物質が明らかになった結果、医療における薬物治療の重要性は益々増大している。薬物治療を有効かつ安全に行うためには、薬物を出来るだけ選択的かつ望ましい濃度・時間パターンのもとに、作用発現部位に送り込まなくてはならない。こうした考えのもとに、薬物治療の最適化を目指したドラッグデリバリーシステム（DDS）に代表される医薬品工学は将来の薬物治療を支える最も重要な基盤技術の一つと位置づけられている。今後、時代のニーズにふさわしい DDS 開発の発展を図っていく

ためには、より高次の高分子開発や素材加工の技術革新が求められている。その意味で、低温プラズマ化学の特性を利用した新しい発想による乾式 DDS の開発は、まさに新領域の魅力ある研究課題である。筆者らはかねてより、図 1 に示すように「プラズマ材料加工の基礎と医薬学的应用研究」を行ってきた。

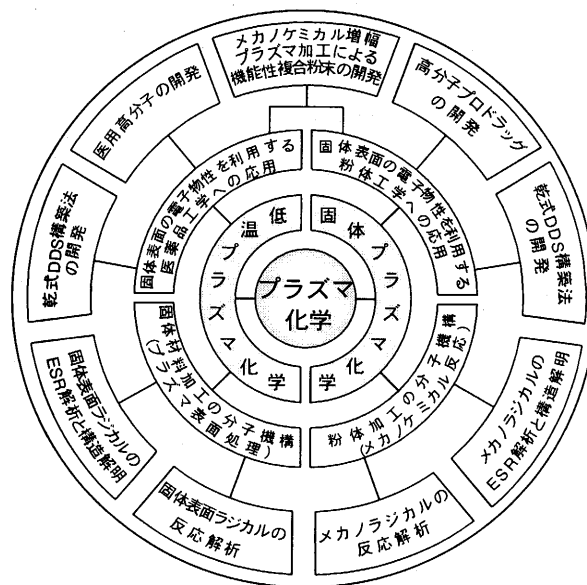


Fig. 1 Fundamentals of plasma chemistry and its application to biomedical and drug engineering.

本稿では、プラズマによる DDS の開発を中心とした医薬品工学の応用展開について、高分子のプラズマ表面化学の知見とともに、その現状と展望を紹介する。

2. プラズマ高分子表面化学

今日、多くの産業分野で薄膜形成技術や固体表面処理加工技術として定着しているプラズマ表面処理においては、プラズマ照射によって効率よく固体表面にラジカルが生成する。その表面ラジカルの反応性を利用して、図 2 に示す様に、表面架橋層の形成、表面グラフト化や官能基導入等の表面改質・修飾が行われており、機能性材料開発のための基礎研究も広く学際的に続けられている。

これらのプラズマ表面処理は、固体のバルク特性を損なう事なく種々の機能性表面の構築が可能である。その飛躍的進展を遂げるには、プラズマ表面反応の分子機構の解明、すなわち反応に直接関与する生成ラジカル種自身の物理化学特性に関する詳細な研究が不可欠である。しかしながら、生成する表面ラジカルの研究は、その ESR スペクトルの測定例が散見されるのみで、ラジカル種自身の直接的定量や構造決定及び反応特性等が解明されていなかった。

筆者らはこのような観点から、高分子構造間の差異を含めたプラズマ表面処理の分子機構の確立とその体系化を

目指し、種々の分子構造をもつ高分子へのプラズマ照射によって生成するラジカル種の定量、構造および反応特性を ESR スペクトル測定とその組織的なシミュレーションを駆使した詳細な速度論的解析によって明らかにした⁴⁻²⁷⁾。

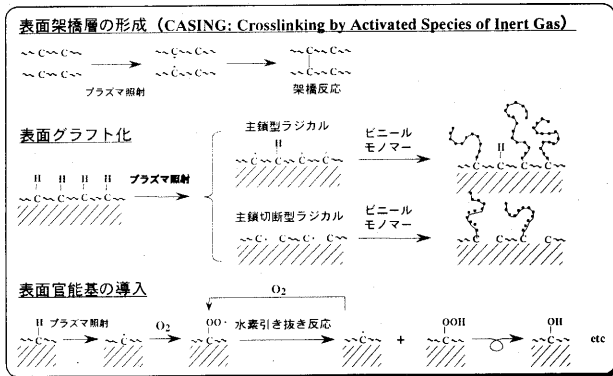


Fig. 2 Plasma surface treatment.

図3はアルゴンプラズマ照射 (0.5 Torr, 3 min) 直後の代表的な高分子の表面に生成するラジカルの室温 ESR スペクトルである。そのスペクトル外形よりいずれも複数のラジカル種から成り立っている事が解る。したがって、生成ラジカルの構造的知見を得るにはコンピューター・シミュレーションによるスペクトル解析が不可欠であり、筆者らは独自に開発した粉末ラジカル用シミュレーション・プログラムを用い、組織的なシミュレーション解析を実施し

た。その結果、それらの高分子における成分ラジカル構造とその構成比が明らかになり、高分子構造と主生成ラジカル構造との間の一般的相関関係を確立した。

- A. プラズマ分解型高分子 — 1,1-二置換ビニルモノマーから合成される高分子であり、主鎖切断型ラジカルが主生成ラジカルとなるだけでなく、ジッピング(解重合)によりモノマーを再生しながら分解する。
- B. プラズマ架橋型高分子 — 1-置換ビニルモノマーから合成される高分子であり、主鎖上のアルキルラジカルが主生成ラジカルとなり、転位反応を含めて高分子内と高分子間の架橋反応が容易に進行する。
- C. プラズマ側鎖架橋型高分子 — 一般に側鎖置換基に生成するラジカルは熱的にも不安定のため室温 ESR スペクトルでは観測されず、それらのラジカルカップリング反応が容易に進行するので、観測されるラジカルは側鎖由来の未結合手 (DBS; Dangling Bond Sites) である。
- D. 分解架橋両性高分子 — 一般に芳香族ポリエステルやポリアミドなどのような縮重合反応によって合成される高分子であり、高分子主鎖内のエステルやアミド基の分解による主鎖の切断と同時に、主鎖上の芳香環部位でのラジカル生成と架橋反応が進行する。したがって、室温で観測されるラジカルは主鎖由来の DBS である。

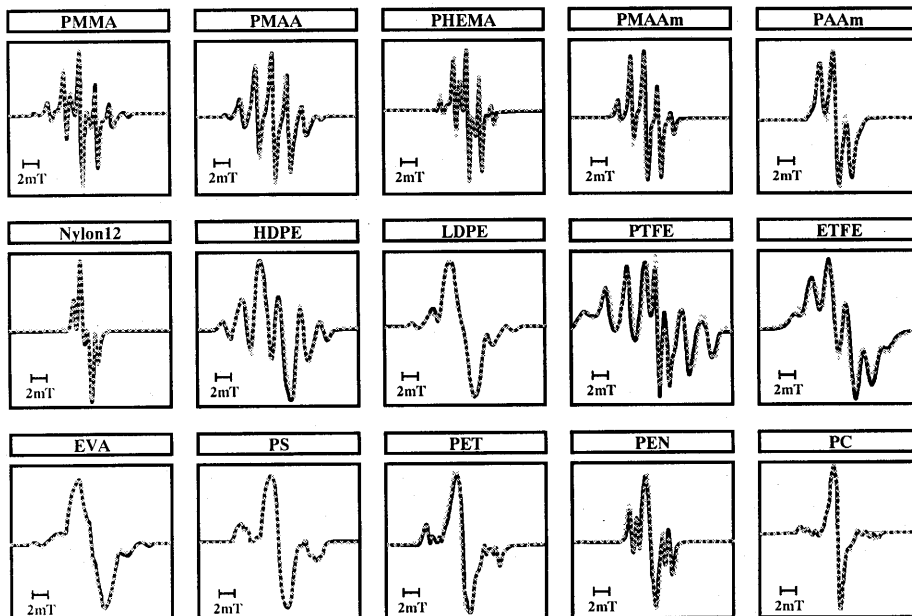


Fig. 3 Room temperature ESR spectra of plasma-induced radicals in organic polymers, together with the simulated spectra shown as dotted lines.

Plasma conditions: 40W, Ar 0.5 Torr, 3 min.

PMMA: polymethylmethacrylate, PMAA: polymethacrylic acid, PHEMA: poly-(2-hydroxyethyl) methacrylate, PMAAm: polymethacrylamide, PAAm: polyacrylamide, HDPE: high density polyethylene, LDPE: low density polyethylene, PTFE: polytetrafluoroethylene, ETFE: (ethylene-tetrafluoroethylene) copolymer, EVA: (ethylene-vinylacetate) copolymer, PS: polystyrene, PET: polyethyleneterephthalate, PEN: polyethylenenaphthalate, PC: polycarbonate.

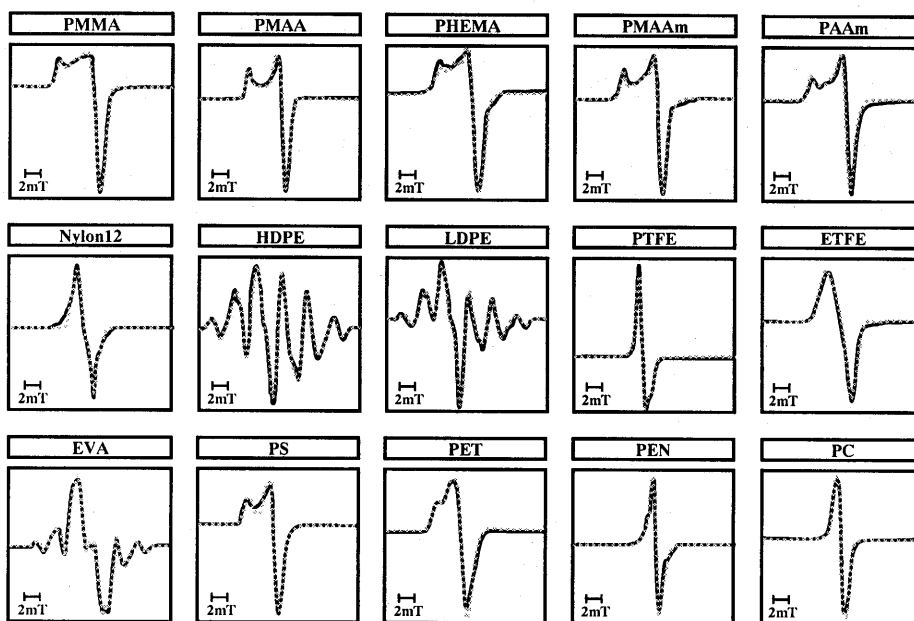


Fig. 4 Room temperature ESR spectra of plasma-irradiated organic polymers after exposure to air, together with the simulated spectra shown as dotted lines.

以上のような高分子構造とそのラジカル生成の関係では、一つの反応のみが排他的に進行するのではなく、主反応によって分類されたものである。しかしながら、このような基礎的知見は目的のプラズマ表面処理の設計に大変重要な指針となるものであり、固体表面ラジカルの電子物性を利用した新しい発想による DDS の開発を含む医薬学領域への応用研究が可能となった^{16, 28-39)}。

一方、プラズマ表面処理した高分子材料を実際に用いるのは空気中であるので、生成ラジカルの酸素酸化反応を理解することも重要である。それには、生成ラジカルと酸素との反応により発生するパーオキシラジカル ($R\cdot + O_2 \rightarrow ROO\cdot$) の解析が鍵となる。

図4は、代表的なプラズマ照射高分子(図3)を空気に曝した直後の ESR スペクトル外形を示している。図4から明らかなように、多くの高分子において、典型的な g -異方性を持つスペクトルが得られるが、一部の高分子においては、スペクトル外形がほとんど変化することなく、その強度が減少するものや、スペクトルが急速に消失するものが認められる。このように、高分子ラジカルと酸素との反応性は高分子構造とプラズマ照射によって生成するラジカルの構造に大きく依存する。

3. プラズマ表面処理による DDS の乾式構築法

筆者らは、図5に示すように、上述のプラズマ誘起高分子ラジカルに関する基礎知見を基に選定した高分子を外層とする薬物含有二重錠剤を調製し、その表面へのプラズマ照射によりさまざまなリザーバー型 DDS の乾式構築法を開発してきた。

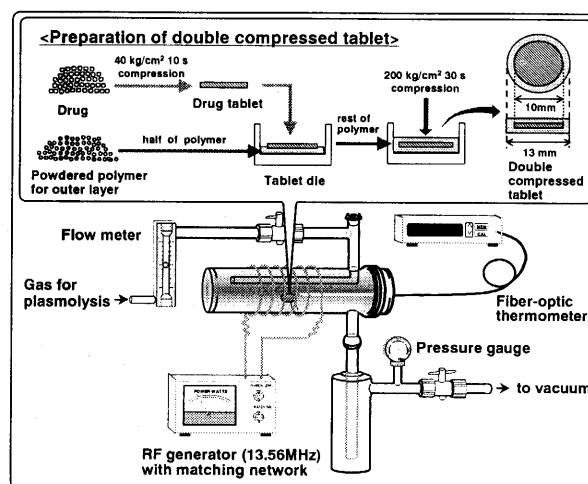


Fig. 5 Schematics for preparation of double-compressed tablets including the experimental setup for plasma irradiation.

例えば、図6のように、プラズマ分解型高分子とプラズマ架橋型高分子の混合粉末を外層とした薬物含有二重錠剤に酸素プラズマを照射すると、外層高分子の分解性(の差異)により、多孔性の外層が形成され、薬物徐放型 DDS が構築される。図7は、プラズマ分解型高分子であるポリオキシメチレン (POM) とプラズマ架橋型高分子であるポリスチレン (PS) との 1:1 混合粉末を外層高分子とした二重錠剤へ酸素プラズマ照射したときの溶出試験結果および錠剤表面の SEM 写真を示している。SEM 写真から明らかなように、酸素プラズマ照射後、外層表面には POM の分解飛散に伴う多数の細孔の形成が認められた。また、溶出試験結果に示すように、プラズマ照射時間の増加に

従って、薬物の放出速度が上昇した。この事実は、図7のグラフ中に記したプラズマ照射時間と錠剤の重量損失量との関係から容易に推測できるように、二重錠剤外層中に含まれるプラズマ分解型高分子 POM の分解がプラズマ照射時間依存的に進行し、それに伴い、細孔の形成が高められるためと考えられる。したがって、本 DDS 構築法では、酸素プラズマ照射条件の選択により容易に薬物の放出パターンが制御可能となる。同様の薬物徐放型 DDS は、例えば、高分子主鎖にフェニルを持つポリカーボネートのようなプラズマ分解架橋両性高分子を単一外層とする二重錠剤への酸素プラズマ照射によっても構築が可能である。⁴⁰⁻⁴³⁾

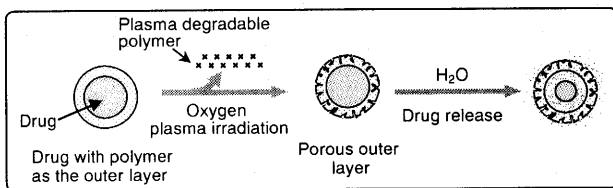


Fig. 6 Preparation of sustained-release tablet by oxygen plasma irradiation onto double-compressed tablet.

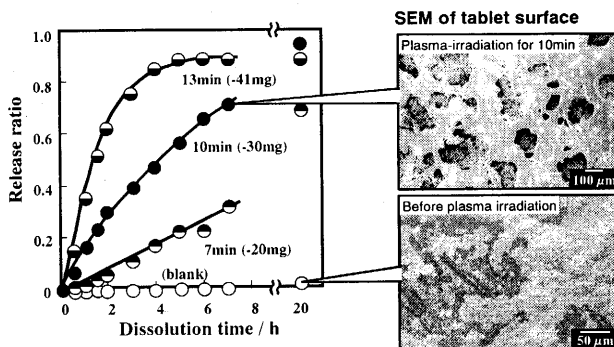


Fig. 7 Effect of oxygen plasma-irradiation on theophylline release from double compressed tablet.

Core tablet: theophylline
 Outer layer: polyoxymethylene:polystyrene=1:1
 Plasma conditions: 50 W, O₂ 0.5 Torr, 50 mL/min.

また、図8のように、プラズマ架橋型水溶性高分子を外層とする薬物含有二重錠剤へのアルゴンあるいはヘリウムプラズマ照射では、表面架橋反応によって難溶性薄膜が形成される。その結果、外層高分子の溶解性が抑制され、一定時間のラグタイムを経過した後に薬物が放出する薬物放出時間制御型 DDS が構築される。⁴⁴⁻⁴⁷⁾ 図9は、外層高分子として Eudragit L100-55 (EL) を用いた二重錠剤へアルゴンプラズマ照射したものの溶出試験結果を示している。SEM 写真より、外層表面では、プラズマ照射時の熱効果によるモルフォロジー変化の進行が明らかである。このような二重錠剤表面の軟化による連続層形成とプラズマ架橋反応が併発し、プラズマ照射条件に依存した薬物放出ラグタイムの設計が可能となる。⁴⁵⁾ しかしながら、

10 分間プラズマ照射した二重錠剤からの薬物放出は、明確なラグタイムを示さず、徐放型のパターンに変化した。これは、プラズマ照射の過剰な熱効果による EL の過度の軟化と外層バルクからの気体成分の発生が併発し、外層が多孔質に変化したためである。⁴⁵⁾ 一方、外層高分子として、EL にガラス転移温度が 60 °C と比較的低いプラズマ架橋型高分子である Eudragit RS を添加した二重錠剤では、比較的弱いプラズマ照射に伴う熱的效果によっても外層成分の部分的な軟化が進行し粒子間架橋が形成され、かかる錠剤表面においてプラズマ架橋反応が進行するため、EL の単一成分外層の二重錠剤よりも、短時間のプラズマ照射でより長時間のラグタイム構築が可能となる。⁴⁸⁾

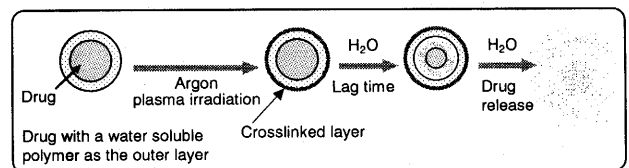


Fig. 8 Preparation of time-controlled-release tablet by argon plasma irradiation onto double-compressed tablet.

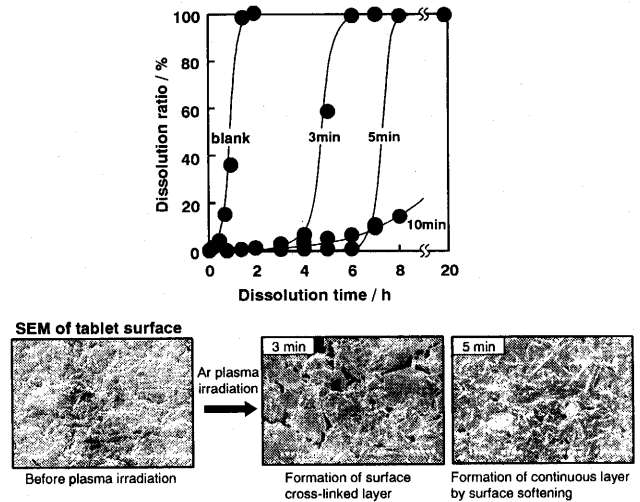


Fig. 9 Effect of plasma duration on Theophylline release from plasma-irradiated double-compressed tablet and the SEM pictures before and after plasma irradiation.

Core tablet: Theophylline
 Outer layer: Eudragit L100-55
 Plasma conditions: 30 W, Ar 0.5 Torr, 50 mL/min.

さらに、図10のように、プラズマ架橋型高分子と炭酸水素ナトリウムからなる混合粉末を外層とする二重錠剤へプラズマ照射すると、プラズマ照射時の熱効果による炭酸水素ナトリウムの分解によって炭酸ガスが発生する。そして、外層バルクにおいて、その発生ガスがトラップされ、錠剤は膨張する。また、それと同時に外層表面においてはプラズマ架橋反応が進行する結果、その溶解性が低下し、得られた二重錠剤は、人工胃液面に長時間浮遊し、かつブ

ラズマ照射条件に依存した薬物放出パターンを示す胃内浮遊型 DDS (FDSD) となる。図 1 1 は、外層成分として、プラズマ架橋型高分子であるポリビニルピロリドンと Eudragit RL、および炭酸水素ナトリウムからなる混合粉末を用いた二重錠剤のアルゴンプラズマ照射時間による比重の変化、ならびに、経口投与された製剤が胃内で受ける物理的衝撃を想定したパドルビーズ法による溶出試験結果を示している。10 分間以上プラズマ照射した二重錠剤の比重は、胃液の比重である 1 よりも小さくなった。この時、SEM 写真から明らかなように、二重錠剤の外層バルクでは、炭酸水素ナトリウムの熱分解により発生した気体成分がトラップされたことによる細孔の形成が認められた。本二重錠剤は溶出試験中に試験液に分散させたビーズ

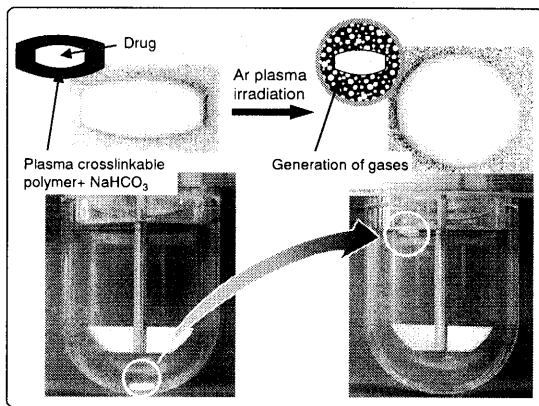


Fig. 10 Preparation of intragastric floating DDS by argon plasma-irradiation onto double-compressed tablet.

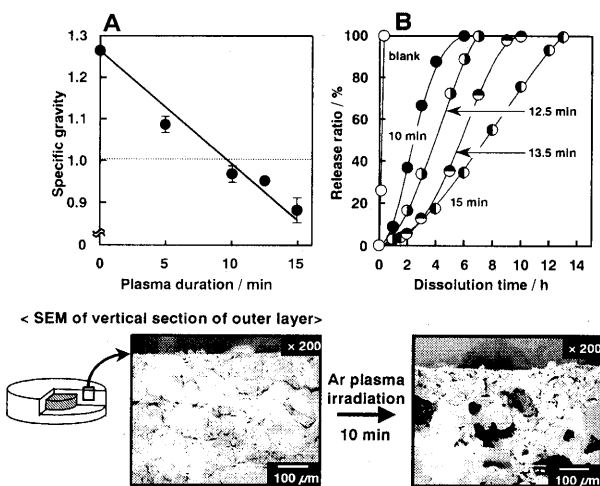


Fig. 11 Effect of argon plasma duration on specific gravity of double-compressed tablet (A) and the 5-FU release property (B), and SEM pictures before and after plasma irradiation.

Core tablet: 5-fluorouracil (5-FU)
 Outer layer (200 mg)
 : Polymers (PVP:Eudragit RL=4:1):NaHCO₃ = 85:15
 Plasma conditions
 : 100 W (pulsed cycle (on/off) = 35 ms / 15 ms),
 Ar 0.5 Torr, 50 mL/min.

から受ける衝撃にも関わらず、薬物を完全に放出した後もその形状を保ち浮遊状態を維持していた。また、二重錠剤表面においては、プラズマ架橋反応が進行するため、溶出試験結果に示すように、プラズマ照射時間による薬物放出速度の制御が可能であった。かかる FDSD 構築法は、プラズマ照射による表面架橋反応とともに熱効果による外層高分子表面の軟化とバルク層での脱炭酸反応の併発により実現したものであり、熱的に気泡発生が起こるメチルビニルエーテル-マレイン酸共重合体を外層高分子として用いても、適切な外層強度をもつ FDSD が得られる。

FDSD の特徴は、製剤を胃内に滞留させ、薬物を持続的に小腸へ送り込むことを可能にしたり、胃粘膜ターゲティングにも有効なことである。通常、複雑な製剤的工夫が施されている FDSD デバイスに比べ、本方法は単純処方と簡便調製によって実現可能などの利点がある。⁴⁹⁻⁵¹⁾

一方、プラズマ照射高分子表面に生成する表面フリーラジカルを巧みに利用する簡便かつ乾式の新しいモノリティック (マトリックス) 型 DDS の構築が考えられる。筆者らは、プラズマ誘起表面ラジカルを有する多くの高分子粉末を高速振動処理するとメカノケミカル的にラジカル再結合反応が生じ、固体間架橋が進行することを報告している。^{52,53)} したがって、図 1 2 に示すように、表面ラジカル含有高分子粉末を医薬品粉末とともに同様のメカノ処理を行うと高分子の高速振動処理過程において薬物が粉末間にトラップされた薬物徐放性複合粉末が得られる。^{54,55)} 例えば、図 1 3 は、高分子粉末に低密度ポリエチレン (LDPE) 粉末を用いて調製したテオフィリン含有複合粉末の溶出試験結果を示している。複合粉末からの薬物の放出速度は、LDPE 表面ラジカル量の増加に伴い低下した。すなわち、本方法では、高分子表面ラジカル量の調節により容易に薬物の放出制御が可能である。

このような表面フリーラジカルをもつ粉粒体のメカノケミカル反応による機能性複合粉末の調製は先例がなく、固相反応の基礎研究としても極めて意義があり、今後新しいさまざまな展開が期待できる。

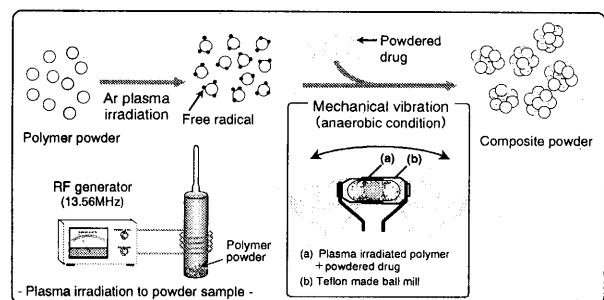


Fig. 12 Preparation of composite powder for sustained drug release by mechanically induced surface radical recombination of plasma-irradiated polymer powders.

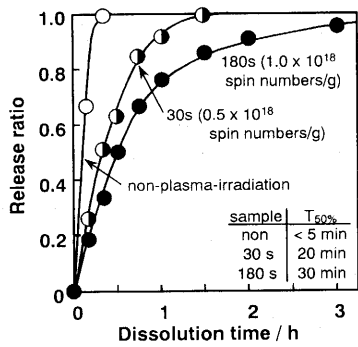


Fig. 13 Drug release profiles from the composite powder composed of Theophylline and Ar plasma irradiated LDPE.

Plasma conditions: 40W, Ar 0.5 Torr, 50ml/min.
Mechanical conditions: 60 Hz, 1h.

ところで、近年、薬物の肝初回通過効果の回避や患者のコンプライアンス改善の観点から、薬物の経皮投与が注目されている。経皮 DDS の一つである粘着剤制御型の貼付剤は、薬物を溶解あるいは分散させた粘着剤が支持体に塗布された単純な構造であり、粘着剤層がマトリックスとなり薬物の拡散を制御している。しかしながら、実際には、粘着剤層で薬物の放出を制御することは難しく、皮膚に貼付後、急速に薬物が放出されてしまう場合もある。筆者らは、プラズマ照射を利用した DDS 開発の一環として、市販貼付剤の粘着剤層に含まれる高分子スチレン-イソプレレン-スチレン共重合体がプラズマ架橋型高分子であることに着目し、図 14 に示すように貼付剤の粘着剤層表面へのアルゴンプラズマ照射を行い、表面架橋層を形成させることにより、貼付剤からの薬物の放出制御が可能であることを明らかにしている。⁵⁶⁾

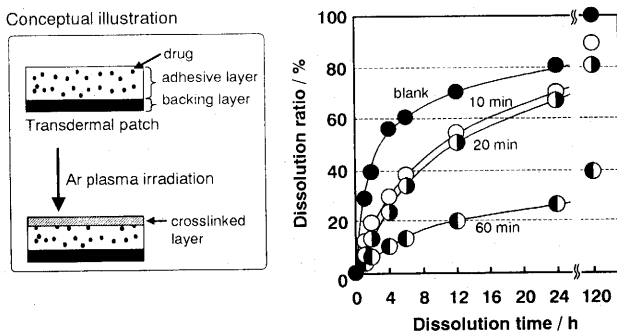


Fig. 14 Controlled drug release from transdermal patches by argon plasma irradiation.

Plasma conditions: 5 W, Ar 0.5 Torr, 50 mL/min.

以上、これらのプラズマ照射を利用した DDS 構築法の特徴と利点は次のようにまとめられる。

1. 完全ドライプロセスのため残留溶媒の危惧がなく、生成ラジカルも完全に消失する。
2. 一回の短時間プラズマ処理によって、目的に応じた薬物放出の速度とパターンが容易に得られる。

3. 既存の DDS 製造に比して、製剤製造工程が簡略化されるので、コストの削減が可能である。
4. ナノスケールの表面反応であるので、医薬品添加物としての高分子バルク特性が保持される。

4. DDS もテーラーメイド型へ

最近の急速なゲノム研究の進展により、遺伝子の個人差に基づいて、治療方針や薬の処方内容を決定する“テーラーメイド医療”の実現に向けた動きが活発化している。

一方、経口投与型製剤は服用の容易さなどの利点から汎用されているが、製剤の胃腸管内通過時間や、消化管内環境 (pH ならびに経口投与製剤の通過時間など) が個人で異なるために、患者によっては、製剤からの薬物放出の時間的・位置的差異が生じることが知られている。その結果、生物学的利用度の低下によって、期待した治療効果が得られない場合がある。さらに、最近では、個人の異なる生体リズムのために、投薬時刻によっても薬の効き方が異なること (時間薬理学) などが知られるようになり、個々の患者の日周リズムを考慮した時間制御型 DDS 製剤にも注目が集まっている。

DDS の最終目標は、“薬物治療の最適化”である。その達成のために、筆者らは、上述のプラズマ照射による薬物放出制御が、外層高分子とプラズマ処理条件の選択により容易に可能であることを利用し、個々の患者に最適な DDS 製剤を提供する“テーラーメイド型 DDS”の開発を進めている。⁴⁸⁾ 図 15 は、その構想を示したものである。すなわち、医師は胃腸管内モニタリングチップを用いた患者の消化管内環境の把握を含めた診断を行い、その処方にしたがって、薬剤師が製剤にプラズマ照射することで、個々の患者に最適な薬物放出制御機能が付与された DDS 製剤を提供するものである。

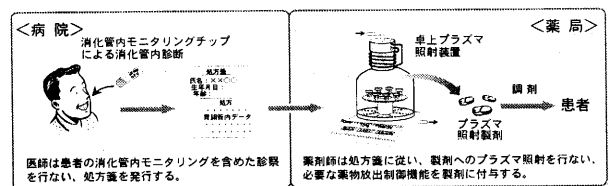


Fig. 15 Conceptual cartoon for patient-tailored DDS.

現在、本プロジェクトの実現に向け、種々の医薬品添加物を外層にした薬物含有二重錠剤について、プラズマ照射条件、溶出試験液の pH および薬物放出パターン (ラグタイムの長さや薬物放出速度) 間での定量的相関関係を明らかにし、多様なニーズに対応可能なプラズマ照射製剤の製造指針の確立に取り組んでいる。

5. プラズマ表面処理による薬用植物種子の催芽処理

植物種子の中には、休眠状態にあり、発芽しにくいものがある。これは、子孫を残すための野生種に特有な性質であるが、栽培化を困難にしている一因でもある。種子の休眠メカニズムは様々であるが、例えば、硬い種皮により吸水が妨げられている硬実種子の場合、種皮に傷をつけることで発芽を促進させることも可能である。実際、濃硫酸処理、研磨処理あるいは凍結処理などにより硬実種子の発芽促進が行われているが、薬品汚染、処理の不均一性、組織内部の障害など様々な問題から、新しい処理方法が望まれている。

筆者らは、植物種皮の主成分が典型的なプラズマ分解型高分子に分類されるセルロースであることに着目し、図16に示すように、植物種子表面への酸素プラズマ照射を行い、種皮に含まれるセルロースを分解飛散させることによる催芽処理方法を開発した。実際、図16には、酸素プラズマ照射前後における *Pharbitis nil* (アサガオ) 種子のSEM写真を示しているが、プラズマ照射により種皮成分が分解し多数の細孔の形成が認められた。また、図17は、種々の薬用植物種子について、それぞれ最適化された条件のもと、酸素プラズマ照射を行い、その発芽試験7日目における発芽率をプラズマ未照射のものと比較した結果を示している。図17に示すように、プラズマ照射を利用した本方法により、種子の種類を問わず、発芽率を有意に向上させることが可能であった。⁵⁷⁾ 特に、*Geranium thunbergii* (ゲンノショウコ) や *Cassia angustifolia* (センナ) のように、未処理の種子では、極端に発芽が抑制されているものについても、プラズマ照射により発芽率を大きく改善することができたことから、プラズマ表面処理による催芽処理の有効性が確認された。

以上の結果より、プラズマ照射を利用した本方法は、完全ドライプロセスであるため薬品汚染の危惧もなく、クリーンかつ効率の良い新しい催芽処理方法として商業的な有用性も具備している。

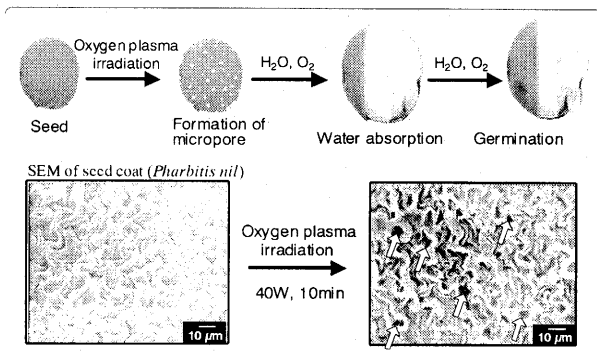


Fig. 16 Surface modification of seed for promotion of germination by oxygen plasma irradiation.

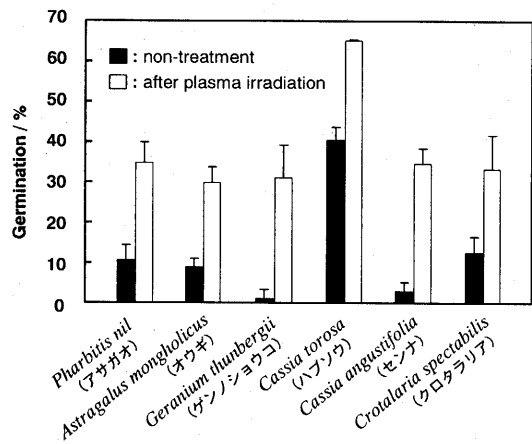


Fig. 17 Effect of plasma irradiation on seed germination.

Aging time: 7 days.

Plasma condition: O₂ 0.5 Torr, 50ml/min.

Pharbitis nil; 80 W, 5min.

Astragalus mongholicus; 80W, 1min.

Geranium thunbergii; 80W, 2min.

Cassia torosa; 80W, 1min.

Cassia angustifolia; 80W, 5min.

Crotalaria spectabilis; 40W 5min.

6. プラズマ表面処理による輸液用プラスチックバッグ表面への薬剤吸着抑制

医療現場においては、プラスチック製バッグ内で輸液に注射薬を混ぜ合わせる混注が日常的に行われている。その際、ある種の薬物については、プラスチック表面へ吸着するため、輸液に含まれる薬物の含量および力価が低下することが報告されている。例えば、エチレン-ビニルアセテート共重合体 (EVA) 製輸液バッグ表面へのインスリンの吸着がある。

筆者らは、EVA 製輸液バッグ表面へのプラズマ表面処理により、インスリンをはじめ数種の薬物の吸着が効果的に抑制できることを明らかにしている。図18は、種々の条件下プラズマ照射した EVA 製輸液バッグ表面へのインスリンの吸着割合を示している。未処理の EVA 表面には約5%のインスリンの吸着が認められたのに対し、EVA 表面に所定条件下 3 分間のアルゴンプラズマ照射を行うことにより、インスリンの吸着はほぼ完全に抑制された。同様の傾向は、ニトログリセリンや硝酸イソソルビドについても確認された。^{58, 59)} これは、プラズマ照射により、EVA 表面のアセトキシ基が脱離飛散するとともに、メチレン鎖部でのプラズマ架橋反応が進行することにより、EVA 表面とインスリンとの相互作用が回避されるためと推察される。

本方法は、短時間のアルゴンプラズマ照射により、EVA のバルク特性を保持したまま、その最表面層を改質し、薬物の吸着を抑制するものであり、薬物の吸着が問題となっている様々な医用高分子の表面への適応も可能であると

期待される。

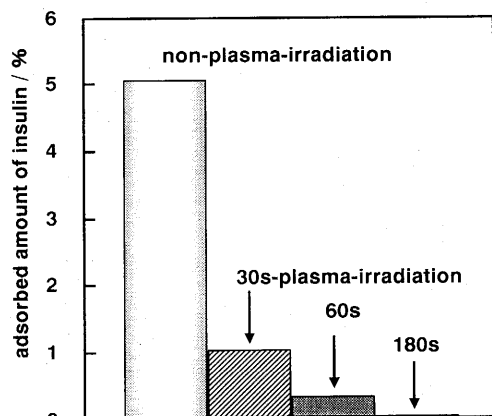


Fig. 18 Effect of argon plasma irradiation on suppression of insulin adsorption on EVA surface.

Plasma conditions: 40W, Ar 0.5 Torr.

7. プラズマ照射を利用した医用高分子表面の持続的親水化と生体分子固定化への応用

生体と接触する医療材料（バイオマテリアル）には、生体内での安定性、機械的強度および成型加工性の観点から、疎水性の高分子が多く用いられている。しかしながら、かかる高分子表面は、生体から異物とみなされるため、その生体適合性を改善する目的で種々の表面加工が必要とされる。

生体適合性表面の重要な特性の一つに表面親水性がある。筆者らは、疎水性高分子表面層に、親水性前駆体高分子メチルビニルエーテル-無水マレイン酸共重合体（VEMA）を取着させ、次いで、アルゴンプラズマ照射により疎水性高分子表面のプラズマ架橋反応を惹起し、VEMAを固定化後、VEMAの無水マレイン酸部位を加水分解し、VEMAをメチルビニルエーテル-マレイン酸共重合体（VEMAC）に変換して、疎水性高分子表面に多量のカルボキシル基を発生させることによる表面親水化法を開発した（図19）。本方法により、これまでに、ポリエチレンフタレート、ナイロン-12およびポリエチレンの各種医療用高分子の持続的な表面親水化に成功している。⁶⁰⁻⁶²⁾

図20は、ポリウレタン製カテーテルに本方法を適用し、その表面潤滑性の耐久性を評価した結果を示している。短時間のプラズマ照射により調製したVEMAC固定化カテーテルは、潤滑性の耐久性の面で市販カテーテルと比較して、極めて優れていた。このように、本方法では、適当なプラズマ照射条件を選択することにより、親水性・潤滑性に優れた機能性表面を構築することが可能である。

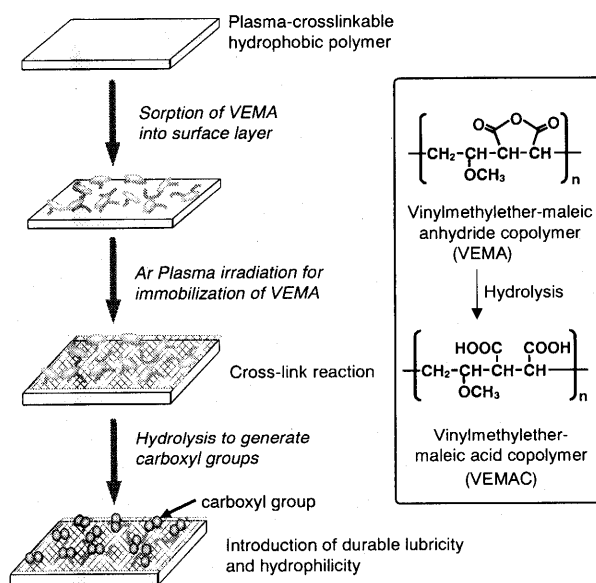


Fig. 19 Conceptual illustration for introduction of long-acting surface hydrophilicity on hydrophobic polymer by plasma techniques.

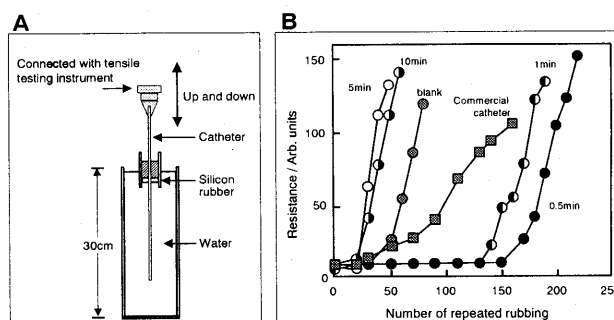


Fig. 20 (A) Experimental setup for measurement of surface lubricity of plasma-irradiated polyurethane-made catheter. (B) Evaluation for durability of the surface lubricity of plasma-irradiated catheter containing VEMAC in comparison with that of commercial catheter.

また、筆者らは、高分子基材にLDPEを用い、図19の方法に従いVEMACを固定化後、その表面カルボキシル基と5'末端アミノリンカーoligo-DNA (5'NH₂-(CH₂)₆-(dT)₁₂)の末端アミノ基間におけるカップリングによりoligo-DNA (チミン12塩基鎖)をLDPE表面に高密度(0.8 nmol/cm²)で固定化することに成功している。⁶³⁾

図21は、LDPE表面に固定化したチミン12塩基鎖と完全相補的な塩基対を形成するアデニン12塩基鎖の蛍光標識したもの(5'FITC-(dA)₁₂)、あるいはそのスニップ体(5'FITC-(dA)₅(dT)(dA)₆)をそれぞれハイブリダイゼーションさせたときの蛍光観察結果を示している。完全相補鎖であるアデニン12塩基鎖をハイブリダイゼーションさせたLDPE表面では、均一な蛍光が認められたのに対し、そのスニップ体をハイブリダイゼーションさせたものでは、

蛍光は認められなかった。このように、本方法により固定化された *oligo*-DNA は、高い分子認識能を有しており、本方法は、DNA チップをはじめ各種バイオセンサー開発のための生体分子固定化技術に応用可能である。

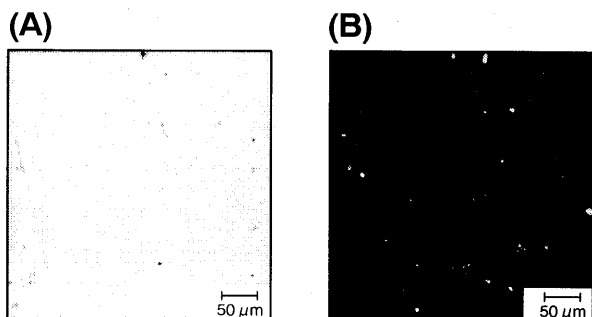


Fig. 21 Scan image of fluorescence intensity on *oligo*-DNA immobilized LDPE sheet after hybridization with FITC-labeled sample *oligo*-DNA.

Immobilized *oligo*-DNA: (dT)₁₂

Sample *oligo*-DNA: A; 5'FITC-(dA)₁₂(PM)

B; 5'FITC-(dA)₅dT(dA)₆(SNP)

8. まとめ

プラズマ表面処理の分子機構の解明を目指した基礎的研究成果を基にした新規乾式 DDS 構築法は、広範な種類の高分子と薬物の組み合わせについても応用が可能であると同時に、高性能生体適合性材料開発などを含む様々なデバイスの開発へと発展が期待できる。また、粉末表面ラジカルのメカノ処理によるラジカル再結合反応は先例がなく、メカノケミカル増幅型プラズマ加工などの複合技術により、さらに機能性複合粉末の構築法としての新しい展開も期待できる。現在、プラズマ材料加工技術を用いる DDS 製造の実用化を目指し、量産化用プラズマ処理装置の開発なども含めて、産学共同のプロジェクトを進めている。

9. 謝辞

本総説は、文部省ならびに文部科学省 科学研究費補助金「一般研究 C (04671327)、基盤研究 C (09672191, 11672147)、基盤研究 B (14370730)」、岐阜県研究開発財団 産官学共同研究促進事業、および日本学術振興会 未来開拓学術研究推進事業 (JSPS-RFTF99R13103) により遂行された研究成果をまとめたものであり、ここに厚く御礼申し上げます。また、共同研究者である岐阜薬科大学 近藤伸一助教授、笹井泰志助手、ならびに石川正直博士、山内行玄博士、伊藤英樹博士、伊藤幸祐博士、澤 崇史博士、保坂昌一博士、古田陽司博士、中川知哉博士、および岐阜薬科大学薬品物理化学教室の大学院生諸氏に深謝致します。

10. 参考文献

- 1) M. Kuzuya, S. Kondo, A. Noguchi and N. Noda ; J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed., **29**, 489 (1991)
- 2) M. Kuzuya, S. Kondo and A. Noguchi ; Macromolecules, **24**, 4047 (1991)
- 3) M. Kuzuya and S. Kondo ; Chem. Pharm. Bull., **39**, 3018 (1991)
- 4) M. Kuzuya, A. Noguchi, M. Ishikawa, A. Koide, K. Sawada, A. Ito and N. Noda ; J. Phys. Chem., **95**, 2398 (1991)
- 5) M. Kuzuya, A. Noguchi, H. Ito, S. Kondo and N. Noda ; J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed., **29**, 1 (1991)
- 6) M. Kuzuya, H. Ito, S. Kondo, N. Noda and A. Noguchi ; Macromolecules, **24**, 6612 (1991)
- 7) M. Kuzuya, S. Kondo, H. Ito and A. Noguchi ; Appl. Sur. Sci., **60/61**, 416 (1992)
- 8) M. Kuzuya, N. Noda, S. Kondo, K. Washino and A. Noguchi ; J. Am. Chem. Soc., **114**, 6505 (1992)
- 9) M. Kuzuya, M. Ishikawa, A. Noguchi, K. Sawada and S. Kondo ; J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem., **30**, 379 (1992)
- 10) M. Kuzuya ; J. Photopolym. Sci. Technol., **5**, 407 (1992)
- 11) M. Kuzuya, K. Kamiya, Y. Yanagihara and Y. Matsuno ; Plasma Sources Sci. Technol., **2**, 51 (1993)
- 12) M. Kuzuya, J. Niwa and H. Ito ; Macromolecules, **26**, 1990 (1993)
- 13) M. Kuzuya, K. Morisaki, J. Niwa, Y. Yamauchi and K. XU ; J. Phys. Chem., **98**, 11301 (1994)
- 14) M. Kuzuya, Y. Yamauchi, J. Niwa, S. Kondo and Y. Sakai ; Chem. Pharm. Bull., **43**, 2037 (1995)
- 15) M. Kuzuya and T. Yamashiro ; J. Photopolym. Sci. Technol., **8**, 381 (1995)
- 16) 葛谷昌之 ; 薬学雑誌, **116**, 266 (1996)
- 17) M. Kuzuya, M. Sugito and S. Kondo ; J. Photopolym. Sci. Technol., **9**, 261 (1996)
- 18) M. Kuzuya, M. Sugito and S. Kondo ; J. Photopolym. Sci. Technol., **10**, 135 (1997)
- 19) M. Kuzuya, Y. Matsuno, T. Yamashiro and M. Tsuiki ; Plasmas and Polymers, **2**, 79 (1997)
- 20) M. Kuzuya, S. Kondo, M. Sugito and T. Yamashiro ; Macromolecules, **31**, 3230 (1998)
- 21) M. Kuzuya, M. Sugito and S. Kondo ; J. Photopolym. Sci. Technol., **11**, 329 (1998)
- 22) M. Kuzuya, T. Yamashiro, S. Kondo, M. Sugito and M. Mouri ; Macromolecules, **31**, 3225 (1998)
- 23) M. Kuzuya and Y. Yamauchi ; Thin Solid Films, **316**, 158 (1998)
- 24) Y. Yamauchi, M. Sugito and M. Kuzuya ; Chem. Pharm. Bull., **47**, 273 (1999)
- 25) M. Kuzuya, Y. Sasai and S. Kondo ; J. Photopolym. Sci. Technol., **12**, 75 (1999)
- 26) M. Kuzuya, Y. Yamauchi and S. Kondo ; J. Phys. Chem. B, **103**, 8051 (1999)

- 27) M. Kuzuya, T. Izumi, Y. Sasai and S. Kondo ; Thin Solid Films, **457**, 12 (2004)
- 28) 葛谷昌之, 野口章公, 伊藤英樹, 石川正直 ; 日本 DDS 学会誌, **6**, 119 (1991)
- 29) 葛谷昌之, 松野陽子 ; 日本 DDS 学会誌, **8**, 149 (1993)
- 30) M. Ishikawa, K. Hattori, S. Kondo and M. Kuzuya ; Chem. Pharm. Bull., **44**, 1232 (1996)
- 31) 葛谷昌之 ; 日病薬誌, **33**, 84 (1997)
- 32) 葛谷昌之 ; 総合臨牀, **47**, 3011 (1998)
- 33) 葛谷昌之, 近藤伸一 ; 応用物理, **69**, 401 (2000)
- 34) M. Kuzuya, S. Kondo and Y. Sasai ; Plasmas and Polymers, **6**, 145 (2001)
- 35) 葛谷昌之 ; ケミカルエンジニアリング, **48**, 18 (2003)
- 36) 伊藤幸祐, 葛谷昌之 ; 岐阜科大学紀要, **52**, 11 (2003)
- 37) 葛谷昌之, 近藤伸一, 笹井泰志 ; 健康創造研究会誌, **2**, 223 (2003)
- 38) 葛谷昌之 ; 静電気学会誌, **28**, 101 (2004)
- 39) M. Kuzuya, S. Kondo and Y. Sasai ; Pure and Applied Chemistry, **77**, 667 (2005)
- 40) 葛谷昌之, 伊藤英樹, 野田菜穂子, 山川一郎, 渡辺純男 ; 日本 DDS 学会誌, **6**, 437 (1991)
- 41) I. Yamakawa, S. Watanabe, Y. Matsuno and M. Kuzuya ; Biol. Pharm. Bull., **16**, 182 (1993)
- 42) M. Ishikawa, Y. Matsuno, A. Noguchi and M. Kuzuya ; Chem. Pharm. Bull., **41**, 1626 (1993)
- 43) M. Ishikawa, T. Noguchi, J. Niwa and M. Kuzuya ; Chem. Pharm. Bull., **43**, 2215 (1995)
- 44) M. Kuzuya, M. Ishikawa, T. Noguchi, J. Niwa and S. Kondo ; Chem. Pharm. Bull., **44**, 192 (1996)
- 45) M. Kuzuya, K. Ito, S. Kondo and Y. Makita ; Chem. Pharm. Bull., **49**, 1586 (2001)
- 46) K. Ito, S. Kondo and M. Kuzuya ; Chem. Pharm. Bull., **49**, 1615 (2001)
- 47) 近藤伸一, 伊藤幸祐, 笹井泰志, 葛谷昌之 ; 日本 DDS 学会誌, **17**, 127 (2002)
- 48) Y. Sasai, Y. Sakai, T. Nakagawa, S. Kondo and M. Kuzuya ; J. Photopolym. Sci. Technol., **17**, 185 (2004)
- 49) M. Kuzuya, T. Nakagawa, S. Kondo, Y. Sasai and Y. Makita ; J. Photopolym. Sci. Technol., **15**, 331 (2002)
- 50) S. Kondo, T. Nakagawa, Y. Sasai and M. Kuzuya ; J. Photopolym. Sci. Technol., **17**, 149 (2004)
- 51) T. Nakagawa, S. Kondo, Y. Sasai and M. Kuzuya ; Chem. Pharm. Bull., **54**, 514 (2006)
- 52) M. Kuzuya, J. Niwa, Y. Yamauchi and S. Kondo ; J. Photopolym. Sci. Technol., **7**, 315 (1994)
- 53) M. Kuzuya, J. Niwa and S. Kondo ; Mol. Cryst. Liq. Cryst., **277**, 343 (1996)
- 54) M. Kuzuya, Y. Sasai, M. Mouri and S. Kondo ; Thin Solid Films, **407**, 144 (2002)
- 55) S. Kondo, Y. Sasai, M. Kosaki and M. Kuzuya ; Chem. Pharm. Bull., **52**, 488 (2004)
- 56) M. Kuzuya, Y. Takue, S. Kondo and Y. Sasai, (unpublished)
- 57) M. Kuzuya, Y. Sugiyama, S. Kondo and Y. Sasai, (unpublished)
- 58) 古田陽司, 西村公一, 葛谷昌之 ; 薬学雑誌, **119**, 929 (1999)
- 59) Y. Furuta, S. Kondo and M. Kuzuya ; J. Photopolym. Sci. Technol., **13**, 79 (2000)
- 60) M. Kuzuya, T. Yamashiro, S. Kondo and M. Tsuiki ; Plasmas and Polymers, **2**, 133 (1997)
- 61) M. Kuzuya, T. Sawa, T. Yamashiro, S. Kondo and O. Takai ; J. Photopolym. Sci. Technol. **14**, 87 (2001)
- 62) M. Kuzuya, T. Sawa, M. Mouri, S. Kondo and O. Takai ; Surf. Coat. Technol., **169-170**, 587 (2003)
- 63) S. Kondo, Y. Sasai and M. Kuzuya ; Thin Solid Films (in press)