

— 総説 —

## プラズマ照射を利用する新規なドラッグデリバリーシステムの設計と開発

石川正直

**要約：**薬物の生体内の動きを厳重に制御することを目的とした薬物治療の理想であるドラッグデリバリーシステム (DDS) は、国内外を問わず、医薬品の開発研究の中でも最も活発な研究分野の一つである。DDS の基本設計には、リザーバー型とモノリティック (マトリックス) 型の徐放性固形製剤があるが、前者の薬物放出の速度定数は外層の網目構造の大きさとその均一性によって定まるため、網目の目の形成方法としてどのような技術を選択し、工夫するかが問題となる。

本研究では、プラズマ照射高分子に生成する表面ラジカルの ESR スペクトル研究から得られた基礎的知見をもとに選定した高分子粉末を外層にする薬物含有二重錠剤、あるいは、高分子コーティング顆粒を調製し、これらの錠剤や顆粒へのプラズマ照射により、多孔性外層に変換させた新規リザーバー型 DDS を構築した。本 DDS 構築法は、完全乾式過程であるために残留溶媒の危惧がない等の特徴に加え、外層高分子の選択およびプラズマ照射条件の制御により、広範な目的・用途に適合する薬物放出制御型 DDS の構築が可能である。

**索引用語：**低温プラズマ、薬物送達システム、プラズマ分解型高分子、プラズマ架橋型高分子、二重錠剤、プラズマ照射高分子コーティング顆粒

## Design and Development of New Drug Delivery System Using Plasma-Irradiated Pharmaceutical Aids

Masanao ISHIKAWA

**Abstract:** A new controlled release drug delivery system (DDS) was established by oxygen plasma irradiation (radio-frequency discharge at 13.56 MHz) on the outermost layer of a doubly compressed tablet consisting of drug as core material and various polymers as wall material. Polymers were selected on the basis of effects of plasma irradiation dependent on polymer structure such as polyoxymethylene (POM), typically a plasma-degradable polymer, polystyrene (PST), a plasma-crosslinkable polymer, polycarbonate (PC), a bifunctional polymer having plasma-degradable and crosslinkable positions in the molecular structure, polybenzylmethacrylate (PBzMA) having a plasma-degradable main chain and plasma-crosslinkable functional group in the side chain and copolymer of methylmethacrylate (MMA) and benzylmethacrylate (BzMA). To expand applications of this DDS in various dosage forms, theophylline release was studied from plasma-irradiated polymer-coated granules.

The present approach is superior to other methods for producing DDS, such as avoidance of direct plasma-exposure to a drug, being a totally dry process to eliminate any work up required in conventional wet processes, and a limited surface so that bulk properties of polymeric pharmaceutical aids are not affected.

**Keyphrases:** low temperature plasma, drug delivery system, plasma-degradable polymer, plasma-crosslinkable polymer, double-compressed tablet, plasma-irradiated polymer-coated granules

ファイザー製薬株式会社中央研究所 薬剤開発研究部 薬剤・分析研究室 (〒470-2393 愛知県知多郡武豊町字 5 号地 2 番地)

Pharmaceutical and Analytical Research Laboratory, Central Research, Pfizer Pharmaceuticals  
(5-2, Taketoyo-cho, Chita gun, Aichi, 470-2393, JAPAN)

## 1. はじめに

最近、新しい反応場の化学の一分野としての興味のみならず、各種の特殊機能を持つ新素材創製や固体表面処理のための革新的方法として“プラズマ化学”の有用性が注目を集めている。プラズマ化学という述語が最初に現れたのは、ここ 30 年余り前 (1967 年) のことに過ぎない。従って、化学者の関心はまだまだ低く、とりわけ薬学の分野ではなおさらのことである。

現在では、低圧気体の放電 (弱電離気体) を利用する低温プラズマ化学が、各種高分子材料の表面処理および機能性新素材開発の基礎技術として、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広く用いられるようになった<sup>1,4)</sup>。また、低温プラズマを利用した薬学分野への応用としては、医薬品添加物の加工・改質・新機能性付与等を指向した医薬品工学への応用が考えられる。事実、プラズマ重合膜のユニークな特性に着目し、プラズマ重合膜を薬物にコーティングする薬物溶出制御・徐放化への応用は、プラズマ化学の研究初期から種々試みられてきており、有効な薬物溶出制御が達成されている<sup>5,7)</sup>。しかしながら、そこでは、薬物が照射プラズマに直接曝されることによる分解損傷の問題があり、より現実的な応用のためには、薬物に対する照射プラズマの直接被曝を回避して目的を達成するなどの工夫が必要である。

薬物の生体内の動きを厳重に制御することを目的とした薬物治療の理想である薬物送達システム (DDS) は、国内外を問わず医薬品の開発研究の中で最も活発な研究分野の一つである。DDS の基本設計には、リザーバー型とモノリシック (マトリックス) 型の徐放性固形製剤がある。前者の薬物放出の速度定数は、外層の網目構造の大きさと均一性によって定まる。従って、網目の形成方法としてどのような技術を選択し、工夫するかが問題となる。

かかる背景より、筆者はプラズマ照射法の利点を活かし、Fig. 1 に示すように二重錠剤の外層高分子のプラズマ照射効果を考慮し、プラズマ照射により多孔性外層へと変換させた新規リザーバー型 DDS の構築に着手した。

## 2. プラズマとは

プラズマ (等離子) とは、一種の電離気体のことであり、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ている。一方、ネオンサインや蛍光灯内のような低圧気体の放電によって得られる弱電離気体は、低温プラズマと呼ばれている。プラズマ化学で利用するプラズマは低温プラズマである。

低温プラズマは、プラズマを発生させる気体の種類によって、非反応性プラズマと反応性プラズマに分類され

る。非反応性プラズマとは、ヘリウム、ネオン、アルゴン等の不活性ガスのプラズマであり、プラズマ自身の化学反応は起らない。従って、プラズマ発光そのものを利用するか、放射される紫外線・遠紫外線や高エネルギー粒子の作用によって、プラズマ中に置かれた固体試料表面のエッチングや生成するラジカルを用いる表面改質等に利用される。一方、反応性プラズマとは分子のプラズマであり、種々の化学反応が惹起される。これは、さらに非重合性プラズマと重合性プラズマに分類される。

非重合性プラズマとは、酸素や窒素等のプラズマを言い、プラズマ照射固体表面に酸素や窒素官能基等の導入による表面改質が可能である。一方、重合性プラズマとは、有機気体のプラズマであり、ほとんどあらゆる有機気体から直接固体表面にユニークなプラズマ重合膜を生成することができる。これは、プラズマ重合あるいは Plasma Chemical Vapor Deposition (PCVD) として知られている<sup>1,8,9,10)</sup>。

### 2.1 プラズマ分解型と架橋型高分子

有機高分子は、プラズマ照射により物理化学的变化の差異によって、プラズマ分解型と架橋型高分子の二つのタイプに分類される<sup>3)</sup>。

プラズマ分解型高分子とは、一般に非反応性プラズマを用いた時に重量損失が大きい高分子を言う。例えば、1,1-二置換ビニルモノマーからの高分子であるポリイソブチレン、ポリ- $\alpha$ -メチルスチレン、ポリメタクリル酸 (PMAA)、ポリメタクリル酸メチル (PMMA)、ポリメタクリルアミド (PMAAm) 等がある。筆者の研究室で行ってきているプラズマ照射高分子のラジカル解明に関する一連の研究により<sup>11-21)</sup>、これらの高分子に共通していることは、プラズマ照射によって主鎖切断型ラジカルの生成が主反応であるという点である。また、プラズマ照射において、高分子中の酸素は非常に脱離しやすいので高分子主鎖上にエーテル結合を含む高分子、例えばポリオキシメチレン (POM) 等も典型的なプラズマ分解型高分子である。

一方、プラズマ架橋型高分子とは、一般にプラズマ照

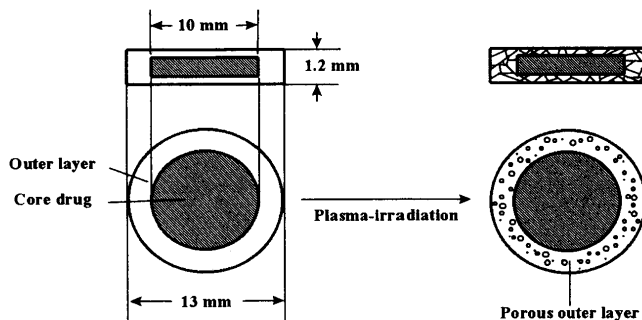


Fig. 1. Schematic representation of doublet-compressed tablet with porous outer layer induced by plasma irradiation.

射した時の重量損失が小さく、表面架橋反応が進行しやすい高分子である。

この種の高分子には、高密度ポリエチレン (HDPE) や 1-置換ビニルモノマーからの高分子、例えば、ポリプロピレン (PP)、ポリスチレン (PST)、ポリアクリル酸 (PAA)、ポリアクリル酸メチル、ポリアクリルアミド等がある。これらの高分子はいずれも、プラズマ照射によって主に主鎖型ラジカルを生成するのが特徴である。

3. プラズマ分解性と架橋性高分子粉末を外層とする二重錠剤からの薬物放出特性

Fig. 1 に示したリザーバー型 DDS を構築する上での重要な点は、プラズマ照射効果を考慮して外層高分子を選択することである。

そこで、二重錠剤の外層高分子として、Fig. 2 に示した代表的なプラズマ分解型高分子の POM と架橋型高分子の PST を選択した。これらの高分子混合粉末を外層として製造した薬物含有二重錠剤は、酸素プラズマ照射によ

り POM 部の選択的分解飛散を効果的に惹き起こし、かつ、PST 部の架橋反応により外層を多孔性に変換することが可能であると期待されるからである<sup>22)</sup>。

3.1. POM と PST のプラズマ分解性

プラズマ照射による高分子の分解性は、プラズマ反応装置および試料の形状などに依存することが知られている<sup>18)</sup>。二重錠剤からの薬物の溶出速度は、外層の網目構造、すなわち、外層高分子の分解性と強く関連していると考えられる。そこで、POM および PST 錠剤のプラズマ分解性に対する酸素プラズマ照射出力・酸素流量・圧力の効果について検討した。Fig. 3 に、本研究に用いたプラズマ反応装置の概略を示した。試料の二重錠剤をコイル中央部のガラス製の三脚上に設置し、所定の条件下、13.56MHz の高周波電源装置を用いた誘導結合方式によりプラズマ照射した。種々の条件化での酸素プラズマ照射効果による POM の分解性を Fig. 4 に示した。POM は高分子主鎖内に酸素を持つために、その主鎖切断が非常

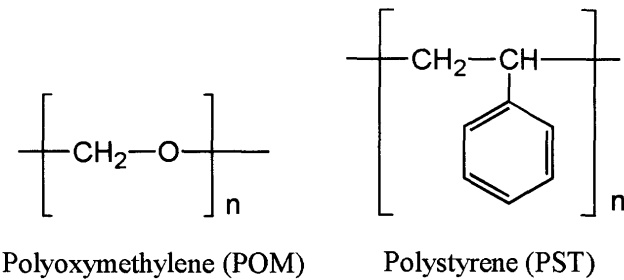


Fig. 2. Structures of polyoxymethylene (POM) and polystyrene (PST).

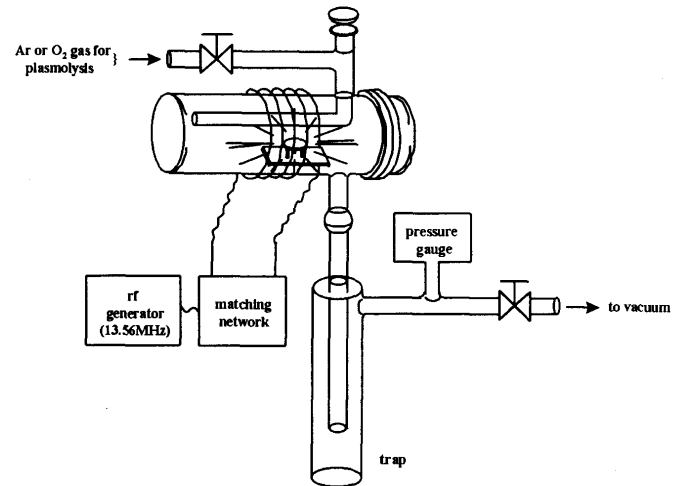


Fig. 3. Schematic representation for preparation of plasma-irradiated tablet.

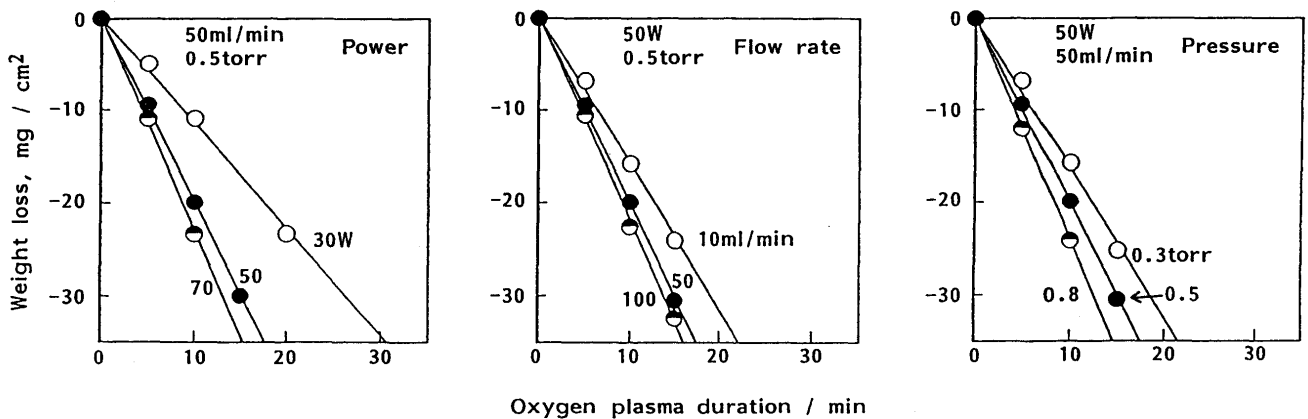


Fig. 4. Effect of oxygen plasma-irradiation on POM degradation.

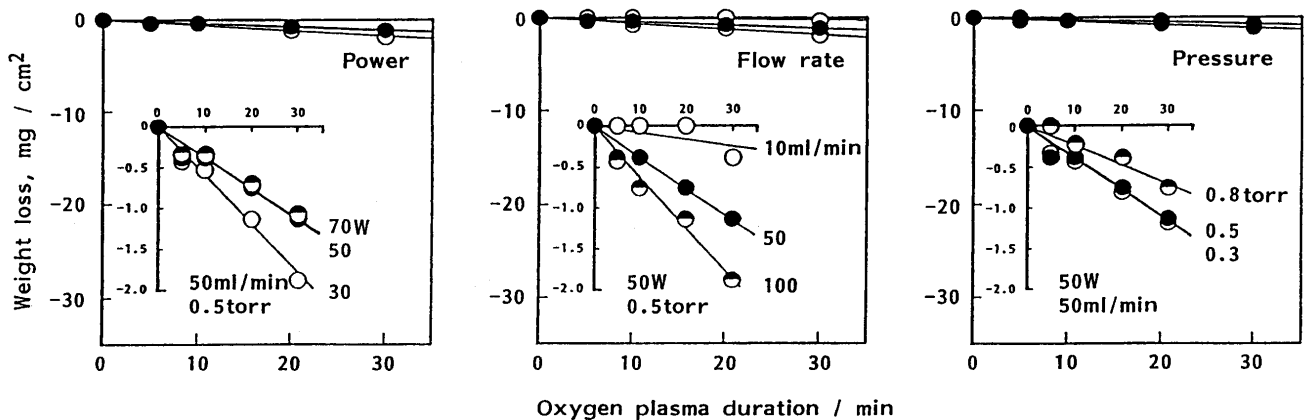


Fig. 5. Effect of oxygen plasma-irradiation on PST degradation.

に容易で、Fig. 4 に示したように、大きな重量損失速度を持ち、いずれの条件においてもプラズマ照射時間と重量損失とは単純な直線関係を示すことから、プラズマ照射条件の選択により POM の分解量の制御は容易である。

一方、Fig. 5 から分かるように、PST 錠剤への酸素プラズマ照射による重量損失速度は、極めて小さな値を示しており、種々の条件下においても重量損失速度に大差が見られなかった。この結果は、PST の ESR スペクトル解析の結果と合わせて考えると、PST はプラズマ照射により高分子主鎖上にラジカルが生成し、かつ、ベンゼン環も参加する高度な架橋反応が速やかに進行するためである<sup>14)</sup>。

### 3.2. プラズマ照射二重錠剤からの薬物放出性

次に、二重錠剤からの薬物放出性を、プラズマ照射時間、外層高分子の配合割合、外層厚並びに高分子粉末の粒子径について検討した。なお、本研究では、モデル薬物としてテオフィリンを用いた。Fig. 6 から明らかなように、プラズマ照射時間の増加に従ってテオフィリンの溶出速度が上昇した。この事実は、プラズマ照射時間と POM の重量損失量との関係から明らかなように、プラズマ照射時間の増加は POM の分解量、すなわち、細孔の形成を高めた結果と考えられる。また、種々の二重錠剤成形条件の選択によるテオフィリンの溶出性について検討した。

外層高分子の配合比による溶出性への影響を Fig. 7 に示した。POM の配合比率が増すとテオフィリンの溶出速度は上昇することが示され、その配合比の影響はかなり鋭敏であることが分かる。

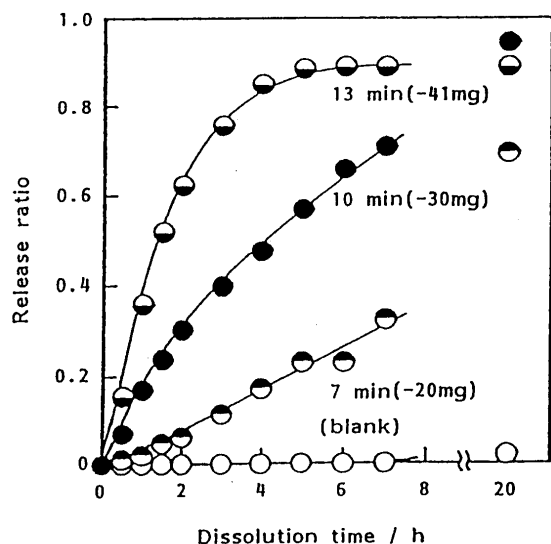
さらに、二重錠剤の外層厚の効果は、予想通り外層厚の増大とともに細孔の形成が不完全となるために、テオフィリンの溶出性が抑制されることが示された。一方、

用いる外層高分子の粒子径の影響は、プラズマ分解性高分子である POM の粒子径の増大と共にテオフィリンの溶出速度は上昇することが示された。

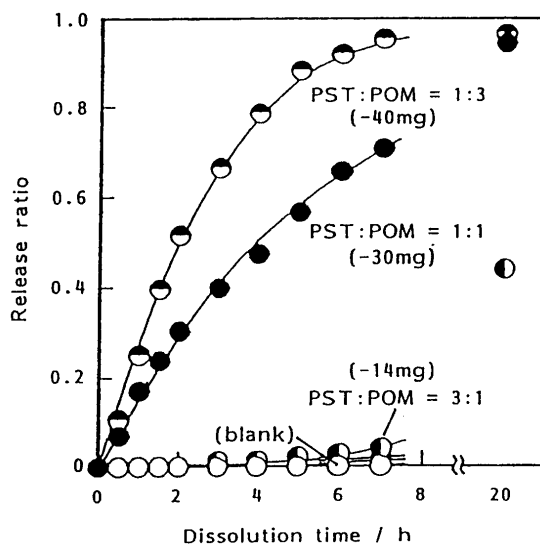
### 3.3. 走査型電子顕微鏡 (SEM)

プラズマ照射条件および二重錠剤成型条件がテオフィリンの溶出性に及ぼす影響について示したが、いずれの場合においても、プラズマ未照射二重錠剤からのテオフィリンの溶出は、ほとんど認められなかった。しかし、プラズマ照射によってテオフィリンが溶出し始める事実は、二重錠剤の外層がプラズマ照射により多孔性外層に変化し、その細孔を通してテオフィリンが放出されたことを強く示唆している。そこで、プラズマ照射による二重錠剤表面の変化について、走査型電子顕微鏡 (SEM) によって目視的に観察した (Fig. 8)。

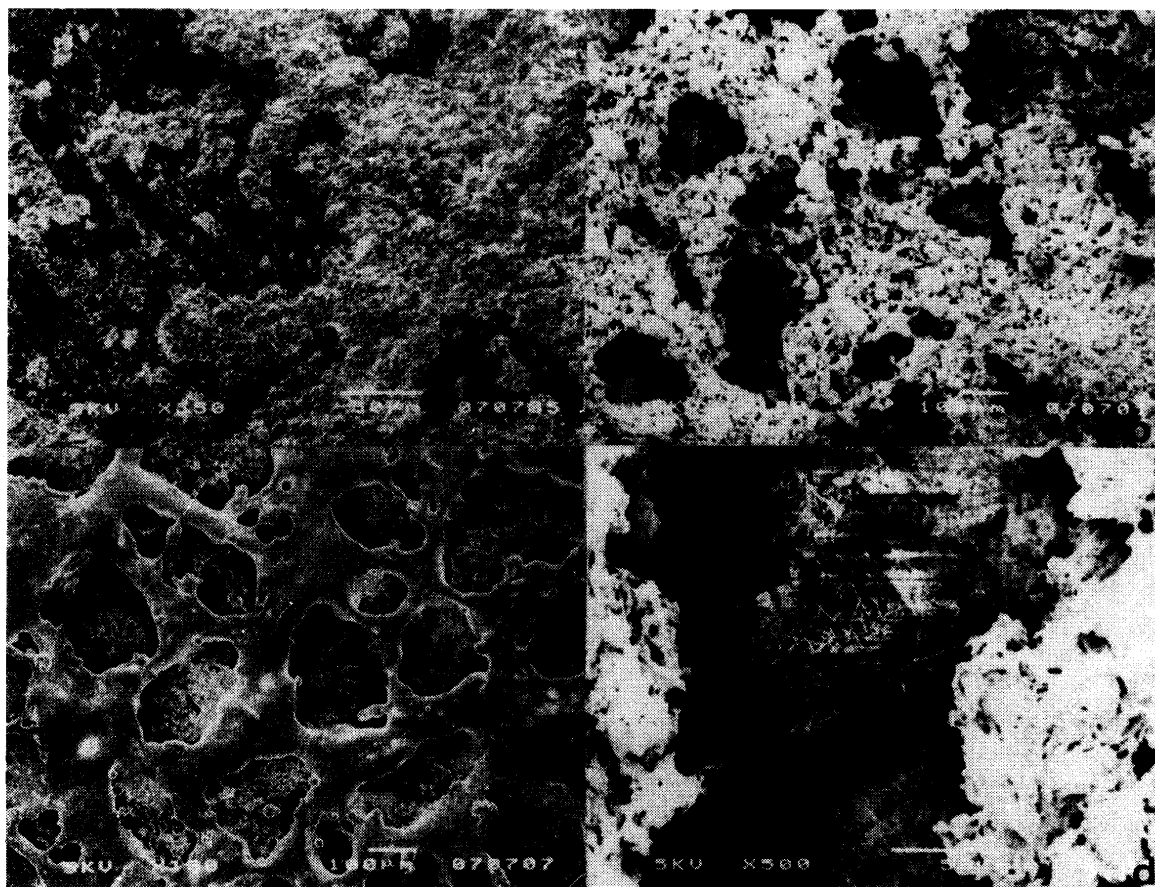
プラズマ未照射二重錠剤表面 (写真 a) との比較から明らかなように、酸素プラズマ照射出力 50W における二重錠剤の表面 (写真 c) には、POM の分解飛散による細孔の形成がはっきりと認められた。しかし、PST の軟化温度が比較的低い (約 80~100°C) ため、本プラズマ条件においては、表面 PST 部位の溶融が同時に進行していることも示された。一方、写真 b は、照射出力 6W でプラズマ照射した二重錠剤の外層表面について観察したものである。本条件下においては、長時間のプラズマ照射によっても、表面 PST 部位が溶融することなく細孔を形成していることが分かる。また、生じた細孔の奥には、テオフィリンの針状結晶が現れているものもあり (写真 d)、芯物質のテオフィリン錠剤にまで達する細孔の存在が認められるなど、プラズマ照射条件を慎重に設定することが重要であることを強く示唆している。



**Fig. 6.** Effect of plasma-duration on dissolution property of theophylline.  
Outer layer: 80 mg (PST : POM = 1 : 1), PST (>200 mesh), POM (60 - 80 mesh).  
Plasma conditions: 50 W, 0.5 torr, O<sub>2</sub> 50 ml/min. The values in parentheses show the tablet weight loss due to plasma irradiation.



**Fig. 7.** Effect of blending ratio between crosslinkable and degradable polymers in the outer layer (80 mg) on dissolution property of theophylline.  
Plasma conditions: 10 min, 50 W, 0.5 torr, O<sub>2</sub> 50 ml/min. The values in parentheses show the tablet weight loss due to plasma irradiation.



**Fig. 8.** Scanning electron microscopy of double-compressed tablet before and after plasma-irradiation.  
Outer layer: 80 mg (PST:POM=1:1), PST (> 200 mesh), POM (60-80 mesh).  
a: blank (x 350), b: 6W, 50 ml/min, 0.5 torr, plasma duration for 3 h (x 100), c: 50 W, 50 ml/min, 0.5 torr, plasma duration for 10 min (x 100), d: 6 W, 50 ml/min, 0.5 torr, plasma duration for 3 h (x 500).

#### 4. 単一高分子を外層とする二重錠剤からの薬物放出特性

プラズマ分解性と架橋性の2種類の高分子を配合した外層に代え、分子内に両部位を持つ重縮合型高分子のポリカーボネート (PC) を単一外層高分子として用いて、

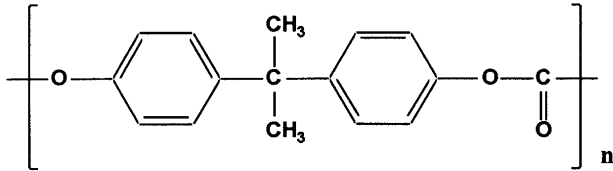


Fig. 9. Structure of polycarbonate (PC) derived from bisphenol A

本方法によるリザーバー型 DDS 構築について検討した<sup>23)</sup>。PC の構造式を Fig. 9 に示した。

##### 4.1. PC のプラズマ分解性

Fig. 10 に、PC の分解挙動をプラズマ架橋型高分子である PST と分解型高分子である PMMA の結果と共に示した。PC の分解挙動は、PMMA と PST との間にあり、高分子主鎖中にプラズマ架橋性部位と分解性部位とを有していることに起因していると考えられる。

プラズマ照射によって惹き起こされる PC の分解の本質を、さらに解明するために、アルゴンプラズマ照射によって生成した PC ラジカルの ESR スペクトル測定を行った。

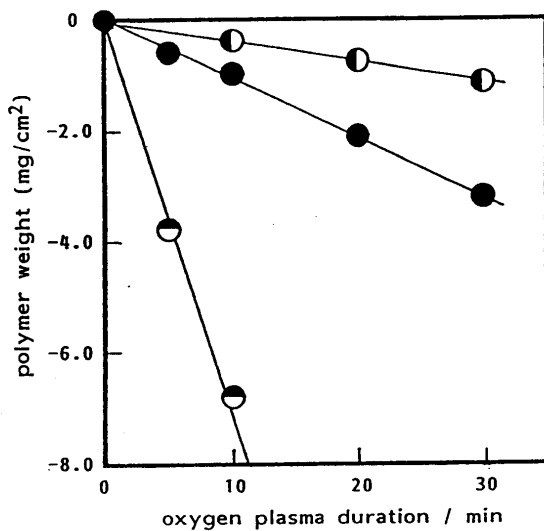


Fig. 10. Effect of oxygen plasma irradiation on polymer degradation.

○ : polystyrene (PST); ● : polycarbonate (PC); ◐ : polymethylmethacrylate (PMMA); Plasma conditions: supplied power, 50 W; pressure, 0.5 torr; flow rate of oxygen gas, 50 ml/min.

Fig. 11 は、室温にてアルゴンプラズマ照射した時の PC ラジカルの ESR スペクトルの経時変化を示したものである。比較として、PST ラジカルの ESR スペクトルの経時変化も示した。スペクトル全体の形状は互いによく似ており、見かけ上、三重線から主に成り立っていることが分かる。観測された ESR スペクトルは、点線で示したシミュレーションスペクトルにより良く再現された。

シミュレーションスペクトルの結果より、主要成分は PC の芳香環に一つの水素原子がランダムに付加したシクロヘキサジエニル型ラジカルであることが明らかになった。プラズマ照射した PST に生成するシクロヘキサジエニル型ラジカルは、ラジカル再結合による架橋表面層を形成する傾向が強いことが、すでに明らかにされており<sup>16)</sup>、従って、PC においても、ベンゼン環部位における速やかな架橋反応を起こすことが推測された。

##### 4.2. PC を外層に持つプラズマ照射二重錠剤からのテオフィリンの溶出性

出力 40W および 50W でプラズマ処理した二重錠剤からの溶出挙動の結果を Fig. 12 に示した。

プラズマ未照射錠剤 (blank) からテオフィリンの溶出は認められなかったのに対し、プラズマ照射二重錠剤からは明らかにテオフィリンが溶出しており、PC の分解と架橋による細孔の形成が強く示唆された<sup>24,25)</sup>。また、テオフィリンの溶出速度は、プラズマ出力 40W の時はプラズマ照射時間の増大と共に速くなったが、50W の場合は 5 分間プラズマ照射した時が最も速く、7 分間の時が最も遅いという特徴が示された。

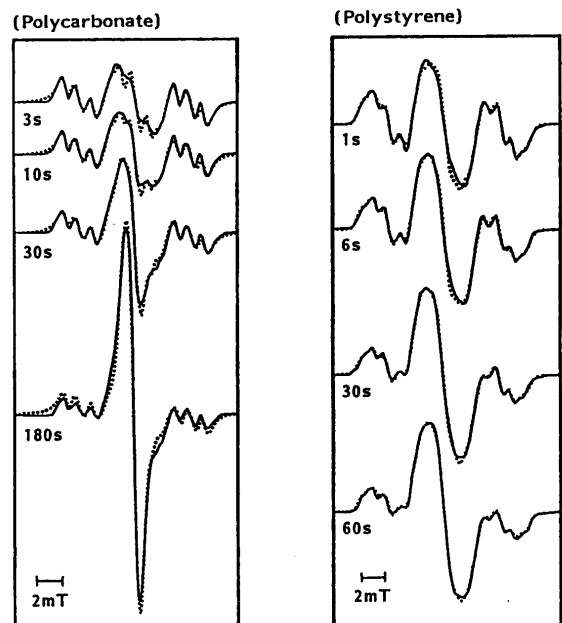
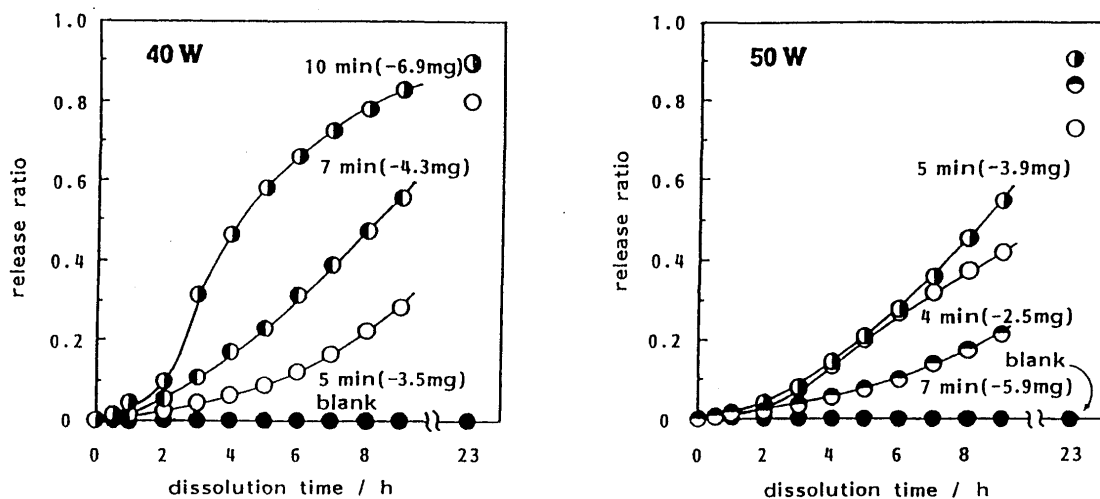
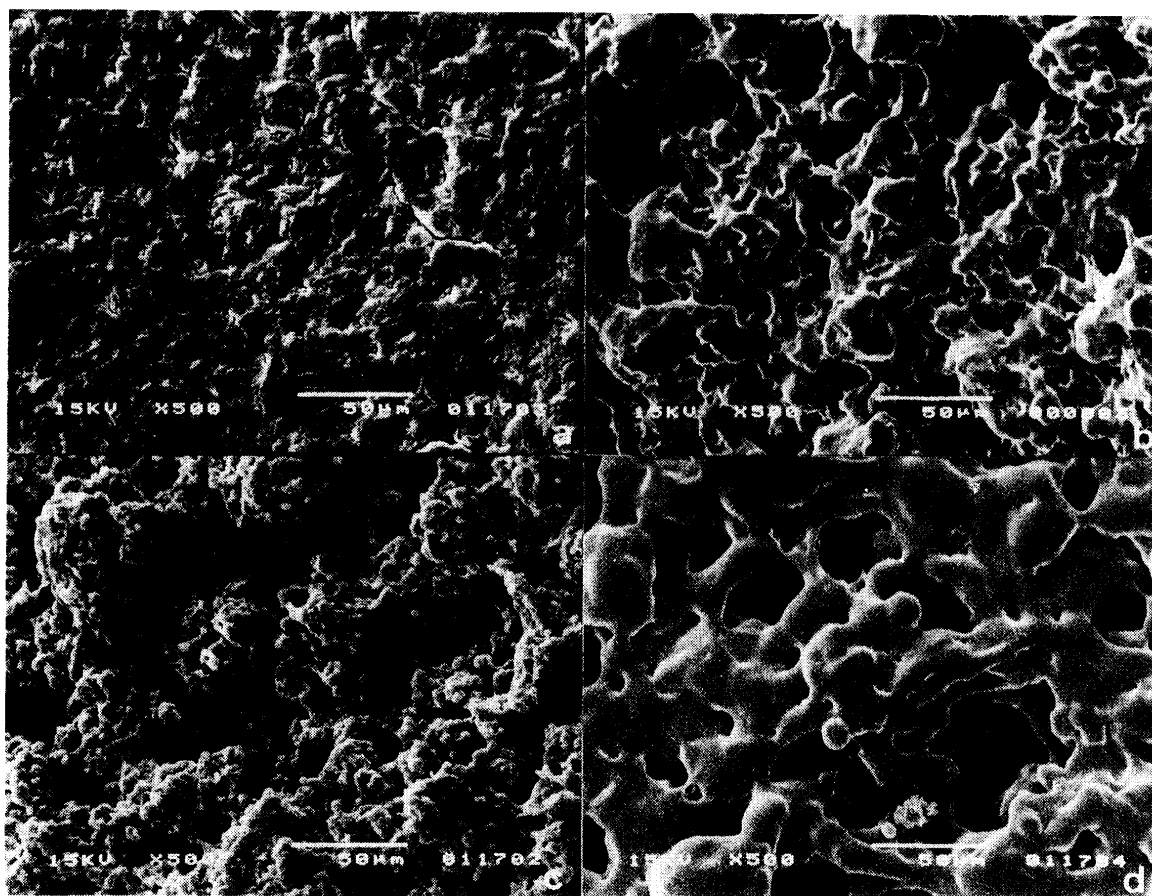


Fig. 11. Observed and simulated spectra of argon plasma-induced radicals of PC and PST with various plasma duration. The simulated spectra are shown as dotted lines.



**Fig. 12.** Effect of plasma-duration on dissolution properties of theophylline from the double-compressed tablets (100 mg of PC powder < 200 mesh sieves) under plasma-supplied power of 40 W and 50 W. Plasma operational conditions: pressure, 0.5 torr, flow rate of oxygen gas, 50 ml/min. The values in parentheses show the tablet weight loss due to plasma irradiation.



**Fig. 13.** Scanning electron microscopy of polycarbonate (PC) tablet before and after plasma-irradiation. a: blank 100 kg/cm<sup>2</sup>, 30 s (x 500), b: 40W, 0.5 torr, O<sub>2</sub> 50 ml/min, plasma duration for 10 min (x 500), c: 40 W, 0.5 torr, O<sub>2</sub> 50 ml/min, plasma duration for 5 min (x 500), d: 50 W, 0.5 torr, O<sub>2</sub> 50 ml/min, plasma duration for 5 min (x 500). PC in outer layer: 100 mg (< 200 mesh).

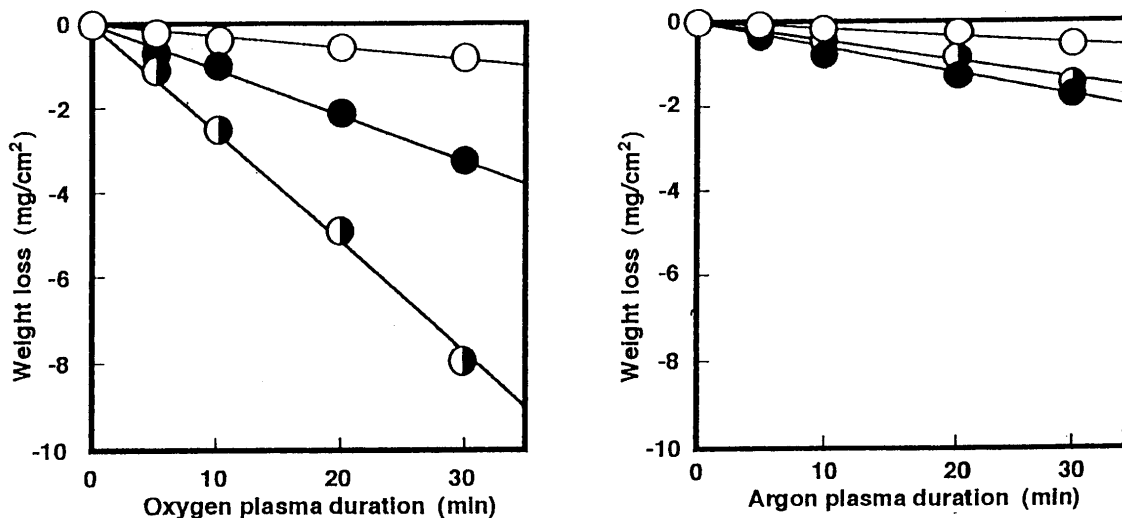


Fig. 14. Effect of plasma-irradiation on polymer degradation.  
Plasma conditions: 50 W, 0.5 torr, O<sub>2</sub> or Ar 50 ml/min.  
○, PBzMA; ●, PC; ◐, PET

4.3. プラズマ照射前後の二重錠剤表面のSEM写真  
テオフィリン溶出挙動は、プラズマ照射により形成された細孔の特徴と密接に関係していると考えられることから、さらなる知見を得るために、SEMにより錠剤表面の観察を行なった。

Fig. 13 は、酸素プラズマ照射前後の二重錠剤表面のSEM写真である。左上の写真 a に示したブランク錠剤の表面と比較すると、40W、5分間のプラズマ照射（写真 c）によりかなり粗い表面になり、10分間のプラズマ照射（写真 b）では多くの細孔が錠剤の表面に形成されていることが分かる。一方、50W、10分間でプラズマ照射（写真 d）した時、細孔が形成されるが、PCの錠剤表面はプラズマの熱効果のために、軟化または溶融化し、細孔がふさがっていることが分かる。このような表面の特徴から、細孔がふさがったことが、テオフィリンの溶出性を遅延させた原因であることが明らかになった。

#### 5. 共重合体を外層に持つ二重錠剤からの薬物放出特性

次に、新しいタイプの外層高分子の本 DDS 構築法への適用を目的として、プラズマ分解性主鎖にプラズマ架橋性官能基を側鎖に持つポリベンジルメタクリレート (PBzMA) および PBzMA とプラズマ分解性高分子の PMMA との共重合体を、テオフィリン含有二重錠剤の外層に用い、そのプラズマ照射二重錠剤からのテオフィリン放出挙動における高分子主鎖とベンジル側鎖の影響について検討した<sup>26)</sup>。

#### 5.1. 酸素およびアルゴンプラズマ照射による PBzMA のプラズマ分解性

PBzMA のプラズマ照射時間による重量損失変化を二

官能性高分子である PC とポリエチレンテレフタレート (PET) の結果と比較して検討した (Fig. 14)。EC と PET の構造式を Fig. 15 に示した。側鎖に架橋性部位を有する

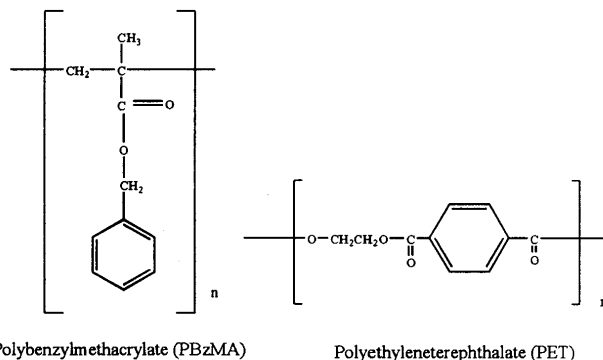


Fig. 15. Structure of polybenzylmethacrylate (PBzMA) and polyethyleneterephthalate (PET).

PBzMA の分解性は、主鎖に架橋性部位を有する PC や PET と比較して小さく、かつ PBzMA の酸素プラズマ照射とアルゴンプラズマ照射による分解性の差異が、PC や PET に比較して小さいことより架橋反応がより進行しやすいことが示唆された。

#### 5.2. プラズマ照射により生成した PBzMA のラジカルの ESR スペクトル解析

Fig. 16 は、アルゴンプラズマ照射 PBzMA に生成するラジカルの ESR スペクトルの経時変化をプラズマ架橋性高分子の PST と分解性高分子の PMMA の結果と共に示した。Fig. 16 から分かるように、PBzMA の ESR スペクトルは、短時間のプラズマ照射ではプラズマ照射 PST に類似したスペクトルを示したが、プラズマ照射時間が長くなるにつれ、徐々にプラズマ照射 PMMA のスペクトル



に近づいた。このことから、PBzMA は生成ラジカル構造の観点から期待どおり、プラズマ架橋性部位と分解性部位とを有する二官能性高分子であることが示された。

以上のラジカルの解析結果より、PBzMA は強いプラズマ架橋反応性を示すが<sup>27,28)</sup>、同時に、高分子主鎖の分解も進行している事実より、二重錠剤外層に用いた時プラズマ照射によって多孔性外層へ変換することが期待される。

### 5.3. PBzMA を外層とするテオフィリン含有二重錠剤からのテオフィリンの放出性

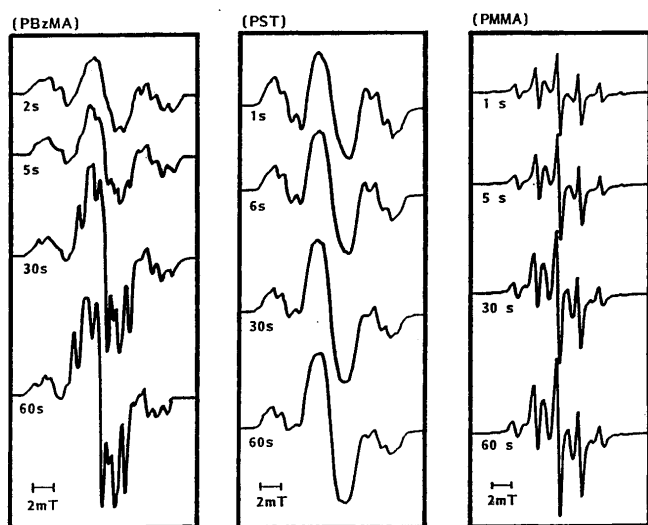


Fig. 16. ESR spectra of argon plasma-induced radicals of PBzMA, PST, and PMMA of various plasma duration. Plasma conditions: 40 W, 0.5 torr.

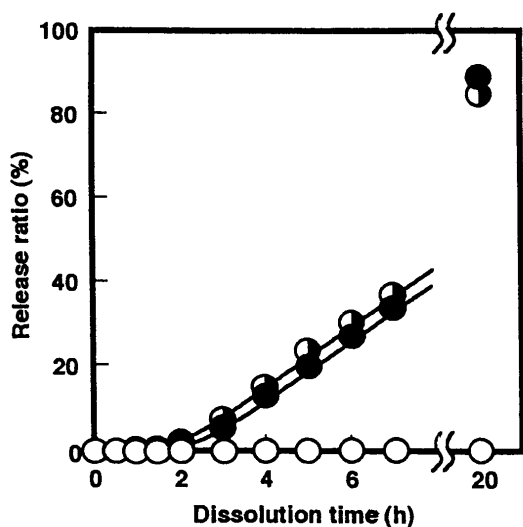


Fig. 17. Effect of polymer structure on dissolution property of theophylline from plasma-irradiated double-compressed tablets. Outer layer: 100 mg Plasma conditions: 50 W, 0.5 torr, O<sub>2</sub> 50 ml.min, 5 min. ○: PBzMA; ●: PC; ◐: PET

上述の結果より、PBzMA を外層とするテオフィリン含有二重錠剤からのテオフィリンの放出性について検討した (Fig. 17)。同じ二官能性高分子である PC および PET を外層に用いたプラズマ照射二重錠剤からはテオフィリンが溶出するのに対し、PBzMA を用いた場合には溶出が認められなかった。このことから、PBzMA においては、強いプラズマ架橋反応性のために、有効な細孔の形成が進行しなかったと考えられる。

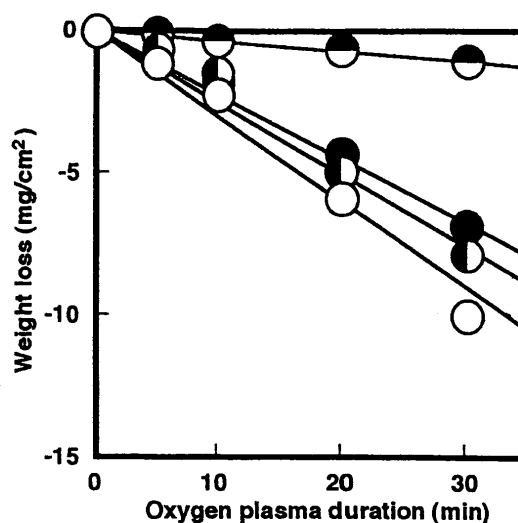


Fig. 18. Effect of BzMA ratio on plasma-induced degradation of MMA-BzMA copolymer. Plasma conditions: 30 W, 0.5 torr, O<sub>2</sub> 50 ml/min ○: PMMA; ◐: MMA:BzMA=9:1; ●: MMA:BzMA=4:1; ◑: PBzMA

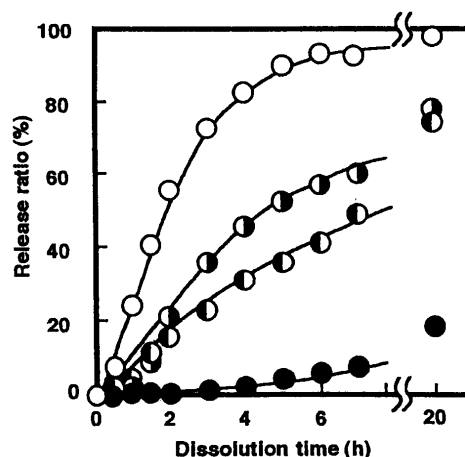


Fig. 19. Effect of BzMA ratio in copolymer on dissolution property of theophylline from plasma-irradiated double-compressed tablets. Outer layer: 100 mg Plasma conditions: 30 W, 0.5 torr, O<sub>2</sub> 50 ml/min, 20 min ○: PMMA; ◐: MMA:BzMA=19:1; ●: MMA:BzMA=9:1; ◑: MMA:BzMA=4:1

#### 5.4. PBzMA と典型的な分解性高分子の一つである PMMA との共重合体のプラズマ分解性

このように、PBzMA を単一外層に用いたプラズマ照射薬物含有二重錠剤からの有効なテオフィリン放出制御は困難であった。従って、PBzMA のプラズマ分解性を向上させるために、典型的な分解性高分子の一つである PMMA との共重合体を合成し、そのプラズマ照射二重錠剤の外層高分子としての適用について検討した。Fig. 18 に PBzMA と PMMA の種々の組成から成り立つ共重合体のプラズマ分解性の結果を示した。PBzMA 含有率の低下すなわち共重合体中のベンジル部位の含有率の減少に伴って、期待通りにプラズマ分解性が向上した。

#### 5.5. PBzMA と典型的な分解性高分子の一つである PMMA との共重合体を外層に持つプラズマ照射二重錠剤からの薬物の放出性

外層に PMMA-PBzMA 共重合体を用いたプラズマ照射テオフィリン含有二重錠剤からの薬物放出性について検討した (Fig. 19)。いずれのプラズマ未照射錠剤からもテオフィリンの放出は認められなかったが、プラズマ照射錠剤からはテオフィリンの放出が認められた。共重合体中の PBzMA の低下に伴って、放出性は大きくなること が明らかとなった。特に、本錠剤成形条件下では、外層高分子中の PBzMA 含有率が 20% 以下でテオフィリンの放出が可能であった。

これらの錠剤からのテオフィリンの放出は有効な細孔形成の結果であることを、SEM 写真によって目視的に確認した。

### 6. プラズマ照射高分子コーティング顆粒剤からの薬物放出制御

これまで、プラズマ照射効果に基づいて選択した高分子粉末を外層に有する薬物含有二重錠剤を用いる新規な放出制御型 DDS の構築について述べた。種々の薬物剤形に対する本 DDS 構築法の適用の拡大を目指し、プロトタイプの高分子コーティング顆粒剤からの薬物放出制御について検討した<sup>29)</sup>。

コーティング用高分子として、PMMA、PST、PC、並びに医薬品のフィルムコーティング基剤・マイクロカプセル壁剤に汎用されている製剤用高分子であるエチルセルロース (EC) の 4 種の高分子を選択した。EC の構造式は Fig. 20 に示した。

#### 6.1. 高分子コーティング顆粒剤へのプラズマ照射用回転式プラズマ反応装置

粉末や顆粒剤などの固形剤へのプラズマ照射における最大の問題点は、その均一照射法の工夫である。今回、高分子コーティング顆粒剤へのプラズマ照射に新たに開発した回転式プラズマ反応装置を用いて実施した (Fig. 21)。

#### 6.2. プラズマ照射高分子コーティング顆粒剤からの各種高分子の重量損失

まず、調製した高分子コーティング顆粒剤の外層高分子膜のプラズマによる分解性を検討した。なお、顆粒剤は、錠剤に比べて表面積が大きく、プラズマ照射効果が高いために、プラズマ放電気体として、酸化分解がないアルゴンを用いた。

Fig. 22 に、各種高分子コーティング顆粒剤の重量損失の結果を示した。Fig. 22 から明らかなように、同一プラズマ照射条件下において、PMMA、PC、EC、PST の順に低い分解性を示し、高分子構造に依存したプラズマ照射効果が顆粒剤においても認められた。そこで、本顆粒剤からの薬物放出性について検討した。なお、紙面の都合上、PC と EC の結果のみについて述べる。

#### 6.3. PC をコーティングしたプラズマ照射顆粒剤からの薬物放出性

Fig. 23 に、生分解性の高分子の一種である PC をコーティングした顆粒剤からの薬物放出の結果を示した。本顆粒剤は膜厚約 25  $\mu\text{m}$  と薄いために、ブランクからの溶出が認められたが、30 秒間のプラズマ処理で既に高い薬物溶出性の上昇が起こり、かつ照射時間の延長に従ってわずかながら溶出速度は増加することが認められた。その顆粒表面を SEM により観察した時、プラズマ照射 PC 顆粒剤は、明確に多孔性膜に変換したことを確認している。従って、プラズマ照射により架橋反応を伴って多孔性膜へと変化する PC は、プラズマ照射後も力学的に強固であり、さらに短時間かつ低出力下でのプラズマ処理により効果的に薬物の溶出性をコントロールすることが可能であるため、本顆粒剤の DDS 構築においてコーティングに適した高分子である。

#### 6.4. プラズマ照射 EC コーティング顆粒剤の薬物放出特性

Fig. 24 は、プラズマ照射 EC コーティング顆粒剤の薬物放出特性の結果である。EC はフィルム形成性に優れ、強度も大きく、水に不溶である等の性質を有しているが、プラズマ照射した EC 顆粒剤からの薬物放出性は Fig. 24 に示したように著しく上昇し、かつ、プラズマ照射時間の延長に伴い、薬物放出速度の増加が示された。そして

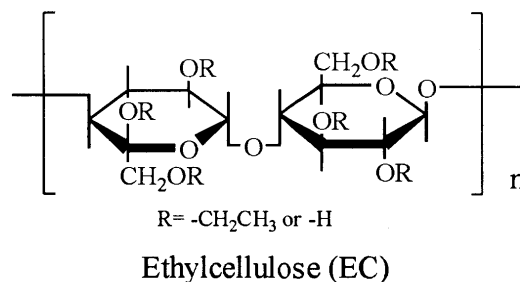


Fig. 20. Structure of ethylcellulose (EC)

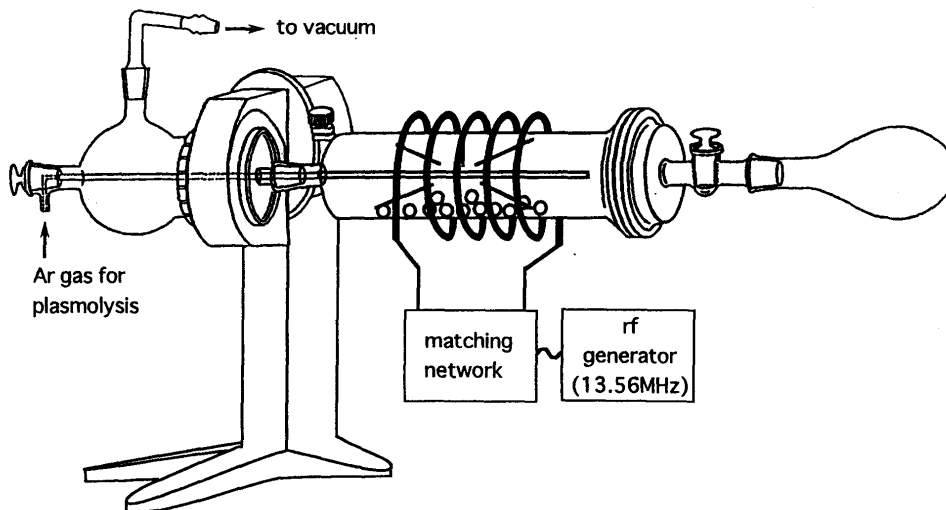


Fig.21. Illustration of the preparation of plasma-exposed sample.

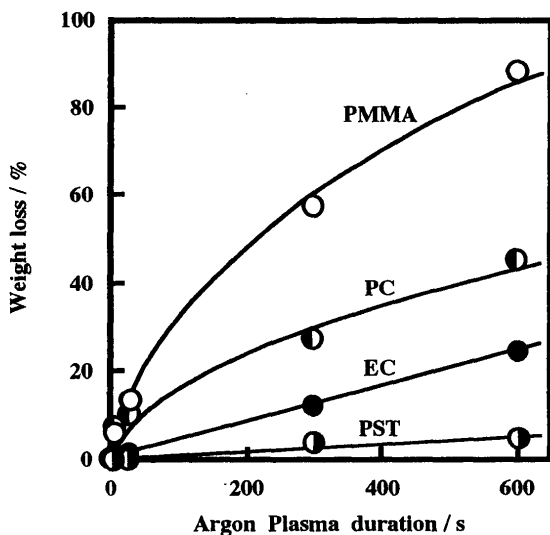


Fig. 22. Effect of argon plasma-duration on polymer degradation of granules-outer layer. Plasma conditions: 30 W, 0.5 torr.

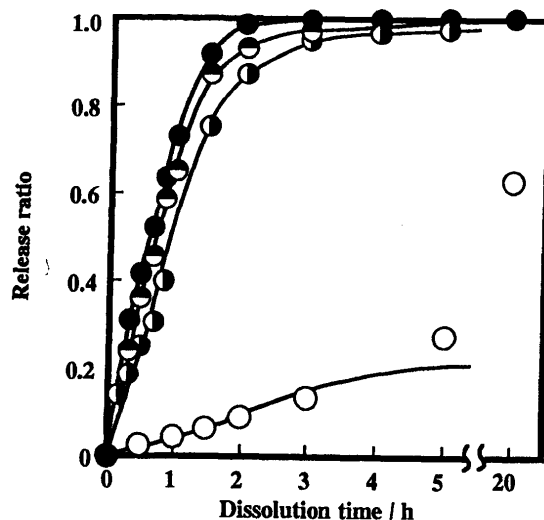


Fig. 23. Effect of argon plasma-duration on the dissolution property of theophylline. Outer layer: polymethacrylate (9.8%) Plasma conditions: 30 W, 0.5 torr. ○, blank; ●, 30 s; ◐, 300 s; ●, 600 s

別途、SEMによりECの顆粒表面は均一で滑らかなコーティング膜を有しているが、プラズマ照射膜には、鮮明な、しかし、PCなどと異なるタイプの細孔の形成が確認された。既に報告されているECのESR解析結果から、ECは強い架橋性を持つことが明らかにされている<sup>30)</sup>。また、ECの軟化点は約140℃と比較的低いが、このようなECの物理化学的特性を考慮する時、プラズマ照射によって形成したECの細孔は、架橋反応と共に、照射プラズマの熱的効果によって表面EC膜が軟化し、それに伴って発生した気泡の飛散などの物理的作用による細孔形成と考えられる。現在まで、医薬品に高分子コーティングした薬物放出制御型DDSに関する多くの研究が報告されている。その中で、散剤、顆粒剤、マイクロカプ

セル等に代表される(微)粒状医薬品においては、それらの剤形表面上への効率的かつ均一な膜厚の徐放性高分子膜コーティングは重要な問題の一つである。

本研究により得られた結果は、今後のコーティング用高分子の選択のための有用な知見であり、回転式プラズマ反応装置を用いた本方法の原理は、高分子コーティング顆粒剤に限らず、多層粒子を含めた種々の剤形に適用可能と考えられる。

7. 総括

各種高分子のプラズマ照射効果に関する基礎的知見をもとに選定した高分子粉末を外層にする薬物含有二重錠剤へのプラズマ照射により、多孔性外層の形成あるいは表面架橋層の形成によって薬物放出挙動を自由に制御で

きる新規な薬物放出制御型DDSの構築法を開発した<sup>31-33)</sup>。本法は、プラズマ照射が純粋に表面反応であるために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、薬物が照射プラズマに曝されないことや

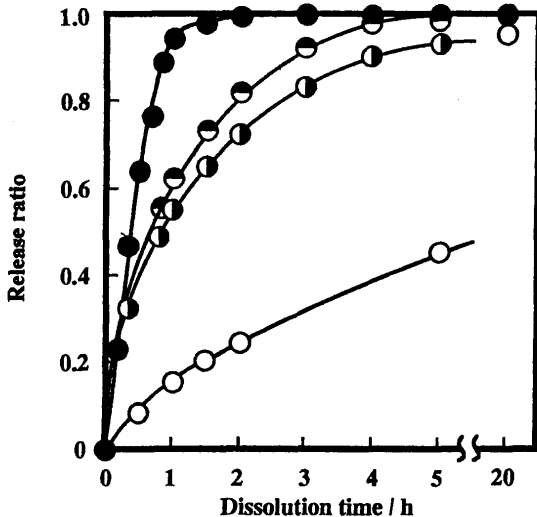


Fig. 24. Effect of argon plasma-duration on the dissolution property of theophylline.

Outer layer: ethylcellulose (2.3%)

Plasma conditions: 30 W, 0.5 torr.

○, blank; ●, 30 s; ●, 300 s; ●, 600 s

完全ドライプロセスである利点を持ち、プラズマ化学反応特性を利用するリザーバー型錠剤の全く新しい乾式DDS構築法と言える。

今後、本方法により広範な目的・用途に適合する薬物放出制御型DDSの構築の展開が期待できる。

#### 謝辞

本研究を実施するにあたり終始、御懇篤なる御指導、御鞭撻を受け賜りました岐阜薬科大学、薬品物理化学教室葛谷昌之教授並びに薬品物理化学教室の皆様へ深甚なる謝意を表します。

#### 引用文献

- 1) M. Huidis, "Techniques and Applications of Plasma Chemistry", ed. J. R. Hpllahan and A. T. Bell, John Wiley, New York (1974).
- 2) 筏義人編著 "高分子表面の基礎と応用 (上) (下)" 化学同人 (1986).
- 3) 長田義人編著 "プラズマ重合" 東京化学同人(1986).
- 4) "プラズマ材料科学ハンドブック"、日本学術振興会プラズマ材料科学第 153 委員会編、オーム社、1992.
- 5) K. D. Colter and A. T. Bell, M. Shen, *Biomater. Med. Devices, Artif. Organs*, **5**, 13 (1997)

- 6) 北出達也, 穂積啓一郎, 北村桂介, 薬誌, **103**, 719 (1983).
- 7) 穂積啓一郎, 北村桂介, 北出達也, 日化, **10**, 1558 (1984).
- 8) H. Yasuda, *Am. Chem. Soc. Symp. Ser.*, **108**, 37 (1979).
- 9) H. Yasuda, "Macromolecular Reviews", John Wiley, New York (1981)
- 10) 野村興雄編著「プラズマ化学」日本工業新聞 (1983).
- 11) M. Kuzuya, A. Koide, A. Ito, and A. Noguchi, *Chem. Lett.*, 555 (1989).
- 12) M. Kuzuya, *Polymer Preprints, Japan.*, **38**, 380 (1989).
- 13) M. Kuzuya, A. Noguchi, A. Koide, and M. Ishikawa, *Symposium Proceedings of ISPC-9*, **3**, Pugnochiuso, Italy, 1589 (1989).
- 14) 葛谷昌之, *ケミカル・エンジニアリング*, **8**, 664 (1989).
- 15) 葛谷昌之, *表面*, **11**, 43 (1989).
- 16) M. Kuzuya, A. Noguchi, H. Ito, S. Kondo, and N. Noda, *J. Polym. Sci.*, **29**, 1 (1991).
- 17) M. Kuzuya, M. Ishikawa, A. Noguchi, H. Ito, K. Kamiya, and T. Kawaguchi, *J. Mater. Chem.*, **1**, 387 (1991).
- 18) M. Kuzuya, M. Ishikawa, A. Noguchi, K. Sawada, and S. Kondo, *J. Polym. Sci., Polym. Chem.*, **30**, 379 (1992).
- 19) M. Kuzuya, K. Kamiya, and T. Kawaguchi. *Proc. Jpn. Symp. Plasma Chem.*, **4**, 317 (1991).
- 20) M. Kuzuya, H. Ito, S. Kondo, N. Noda, and A. Noguchi, *Macromolecules*, **24**, 6612 (1991).
- 21) M. Kuzuya, A. Noguchi, M. Ishikawa, A. Koide, A. Ito, and N. Noda, *J. Phys. Chem.*, **95**, 2398 (1991).
- 22) M. Kuzuya, A. Noguchi, H. Ito, and M. Ishikawa, *DDS*, **6**, 119 (1991).
- 23) M. Ishikawa, Y. Matsuno, A. Noguchi, and M. Kuzuya, *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 1626 (1993).
- 24) M. Kuzuya, H. Ito, N. Noda, I. Yamakawa, and S. Watanabe, *DDS*, **6**, 437 (1991).
- 25) I. Yamakawa, S. Watanabe, Y. Matsuno, and M. Kuzuya, *Biol. Pharm. Bull.*, **16**, 182 (1993).
- 26) M. Ishikawa, T. Noguchi, J. Niwa, and M. Kuzuya, *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 2215 (1995).
- 27) M. Kuzuya, K. Sawada, T. Takai, and A. Noguchi, *Polymer J.*, **25**, 75 (1993).
- 28) M. Kuzuya, J. Niwa, Y. Yamauchi, and S. Kondo., *J. Photopolym. Sci. Technol.*, **7**, 315 (1994).
- 29) M. Ishikawa, K. Hattori, S. Kondo, and M. Kuzuya, *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 1232 (1996).
- 30) M. Kuzuya, Y. Ymauchi, J. Niwa, S. Kondo, and Y. Sakai, *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 2037 (1995).
- 31) M. Kuzuya and Y. Matsuno, *DDS*, **8**, 149 (1993).
- 32) M. Kuzuya, *ファルマシア*, **30**, 511 (1994).
- 33) 葛谷昌之, 薬誌, **116**, 266 (1996).

\* 本総説は岐阜薬科大学博士論文 (乙第 235 号) の内容を中心にとまとめたものである。