プラズマ表面処理による新しい ドラッグデリバリーシステムの開発

葛 谷 昌 之*

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

Development of Novel Drug Delivery System by Plasma Treatment

Masayuki KUZUYA*

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

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

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ようになった。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ととも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、高分子など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、薬物をでき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

図1 プラズマ材料加工技術の基礎と新しい医薬学的応用研究

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応用研究」を行ってきた。

本稿では、プラズマによる DDS の開発を中心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。その表面ラジカル反応性を利用して、図 2 に示すように、表面架橋層の形成、表面グラフト化や官能基導入などの表面改質・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

こと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種の研究は、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およ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)}。

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種の室温 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ことが解る。したがって、生成ラジ

図 2 プラズマ表面処理

図 3 種々のアルゴンプラズマ照射高分子の室温 ESR スペクトル

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。

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合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)~41)}。

3. プラズマ表面処理による DDS の乾式構築法

筆者らは、図 4 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。

図 5 のように、プラズマ分解型高分子(POM:ポリオキシメチレン)とプラズマ架橋型高分子(PS:ポリスチレン)の混合粉末、あるいは、分子内にプラズマ分解架橋両性部位をもつ単一高分子粉末を外層とした薬物含有二重錠剤に酸素プラズマ照射すると、外層高分子の分解特性(の差異)により、SEM 写真からも明らかなように多孔性外層が形成される。その結果、溶出試験結果に示すように、プラズマ照射条件の選択により、薬物放出パターン(の制御)が可能となる^{42)~45)}。

また、図 6 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。図 6 は、外層高分子としてメタクリル酸-アクリル酸エチル共重合体(Eudragit L100-55)粉末を外層とし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^{46)~49)}。

さらに、図 7 のように、プラズマ架橋型高分子(PVP:ポリビニルピロリドン、オイドラギット RL)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

図 4 高分子外層を有する薬物含有二重錠剤の調製と錠剤表面へのプラズマ照射法

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、

溶出試験結果の通り、人工胃液面に長時間浮遊し、かつプ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(FDDS)となる。かかる FDDS 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

図5 プラズマ分解反応を利用した薬物徐放型 DDS の調製とその薬物放出試験結果
PS: polystyrene, POM: polyoxymethylene

図6 プラズマ架橋反応を利用した薬物放出時間制御型 DDS の調製とその薬物放出試験結果
Eudragit L100-55: methacrylic acid-ethylacrylate copolymer

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 FDDS が得られる。FDDS 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 FDDS 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^{50),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シック(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 8 に示すように、表面ラジカル含有高分子粉末(LDPE: 低密度ポリエチレン)を粉末医薬品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

図 7 プラズマ照射を利用した胃内浮遊型 DDS (FDDS) の調製とその薬物放出試験結果
 PVP: poly (N-vinylpyrrolidone), Eudragit RL: ethyl-acrylate-methylmethacrylate-trimethylaminoethyl-methacrylate chloride copolymer

図 8 プラズマ誘起高分子表面ラジカルを利用した薬物含有複合粉末の調製法

図9 プラズマ照射を利用したテーラーメイド型 DDS の概念図

る^{54),55)}。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。

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⁵⁶⁾。図9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。

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. 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な乾式 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さまざま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。

(2005-7-25 受理)

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. Tech.*, **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.*, **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) M. Kuzuya, T. Sawa, M. Mouri, S. Kondo and O. Takai ; *Surface and Coatings Technology*, **169–170**, 587 (2003)
- 36) S. Kondo, T. Sawa and M. Kuzuya ; *J. Photopolym. Sci. Technol.*, **16**, 71 (2003)
- 37) 葛谷昌之 ; ケミカルエンジニアリング, **48**, 18 (2003)
- 38) 伊藤幸祐, 葛谷昌之 ; 岐阜薬科大学紀要, **52**, 11 (2003)
- 39) 葛谷昌之, 近藤伸一, 笹井泰志 ; 健康創造研究会誌, **2**, 223 (2003)
- 40) 葛谷昌之 ; 静電気学会誌, **28**, 101 (2004)
- 41) M. Kuzuya, S. Kondo and Y. Sasai ; *Pure and Applied Chemistry*, **77**, 667 (2005)
- 42) 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)
- 43) I. Yamakawa, S. Watanabe, Y. Matsuno and M. Kuzuya ; *Biol. Pharm. Bull.*, **16**, 182 (1993)
- 44) M. Ishikawa, Y. Matsuno, A. Noguchi and M. Kuzuya ; *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 1626 (1993)
- 45) M. Ishikawa, T. Noguchi, J. Niwa and M. Kuzuya ; *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 2215 (1995)
- 46) M. Kuzuya, M. Ishikawa, T. Noguchi, J. Niwa and S. Kondo ; *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 192 (1996)
- 47) M. Kuzuya, K. Ito, S. Kondo and Y. Makita ; *Chem. Pharm. Bull.*, **49**, 1586 (2001)
- 48) K. Ito, S. Kondo and M. Kuzuya ; *Chem. Pharm. Bull.*, **49**, 1615 (2001)
- 49) 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)
- 50) M. Kuzuya, T. Nakagawa, S. Kondo, Y. Sasai and Y. Makita ; *J. Photopolym. Sci. Technol.*, **15**, 331 (2002)
- 51) S. Kondo, T. Nakagawa, Y. Sasai and M. Kuzuya ; *J. Photopolym. Sci. Technol.*, **17**, 149 (2004)
- 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) Y. Sasai, Y. Sakai, T. Nakagawa, S. Kondo and M. Kuzuya ; *J. Photopolym. Sci. Technol.*, **17**, 185 (2004)