生体内分解性高分子を利用した水溶性ペプチドの マイクロカプセル形放出制御製剤

Controlled Release Microcapsule Dosage Form using Biodegradable Polymers Containing a Water-Soluble Peptide

小 川 泰 亮*
Yasuaki OGAWA

Key Words : Microcapsule, Zero-order Release, LHRH Agonist, Biodegradable Polymer, Copoly (Lactic/Glycolic) Acid, In-Water Drying Method.

1. はじめに

近年、生体内でホメオスタシスをつかさどるペプチドホルモンや、生体制御因子が数多く発見され、他方、バイオテクノロジーが急速に進歩し、従来、極微量しか入手しえなかった生理活性タンパクが大量生産されるようになり、これらペプチドあるいはタンパクを医薬品へ応用する試みが一段と活発になってきた。しかしながら、一般的にこれらの物質は従来の外因性薬理活性物質とは異なり、次のような性質をもっている。(1)微量で強い生理活性をもつ、(2)生物学的半減期が短い、(3)体外からの吸収が小さい、(4)有効性を得るには頻回投与が必要である。このような新しい特性をもつ物質を医薬品として有効に用いるためには従来の投与剤形では不十分で、新たな投与剤形が望ましいと思われる。そこで、強い生理活性をもつわりには生物学的半減期が短いため期待した薬理効果が得られない。また、頻回投与が必要にもかかわらず体外からの吸収が小さいという、薬物としては好ましくない性質を克服した製剤として、生体内分解性高分子を用い

たマイクロカプセル型のゼロ次徐放製剤の設計を試みた¹⁾。

用いた薬物は図1に示す黄体形成ホルモン放出ホルモンすなわちLHRHの高活性アゴニストで、9つのアミノ酸からなるLHRHの約100倍の活性を持っている酢酸リユープロレリン(TAP-144)である²⁾。

TAP-144は次のような生理活性をもっている。TAP-144は生体内に投与されると、下垂体のLHRHレセプターにリガンドとして結合し、この信号で下垂体は黄体形成ホルモン(LH)および卵胞刺激ホルモン(FSH)を分泌する。これらが血液を介して性腺に到達し、そのレセプターに結合すると、性腺から性ステロイドホルモンが分泌する。しかし、TAP-144を連続投与すると下垂体あるいは性腺の反応性の低下、いわゆるdesensitization、また下垂体あるいは性腺のレセプターの減少であるdown regulationが導かれ、血液中LH、FSH濃度の低下、さらには性ステロイドホルモン濃度の低下をもたらす^{3,4)}。その結果、前立腺、精囊等の副性器は縮小し、ホルモン依存性の疾患、たとえば前立腺癌の治療に有効となる⁵⁾。このような作用機作から考えると、ホルモン依存性の疾患の治療にとっては、TAP-144が終始血液中に存在するように工夫された剤形がよいと考えられる。

そこで、より確実な効果と投与の簡便さを目指して1カ月間にわたり一定速度でTAP-144を放出するとともに、1ないし2カ月以内に製剤全体が投与部位から消失する、生体内分解性高分子を用いたマイクロカプセル型持続性注射剤を検討した。

平成2年4月11日受付

第6回製剤と粒子設計シンポジウム(1989年10月、静岡県)にて講演
* 武田薬品(株)製剤研究所(〒532 大阪市淀川区十三本町2-17-85)
TEL 06-300-6147

<著者紹介>

昭和38年東京都立大学理学部化学科卒、同年武田薬品入社製剤研究所勤務、薬学博士。

専門：薬剤学、薬物のもつ能力を最大限に発揮させるには如何なる投与形態が最適か、その評価法は？ 現在は分散系を利用した新しい製剤(Drug Delivery System)の創製・開発を研究している。

(pyro)Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂
LHRH

(pyro)Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NHCH₂CH₃·acetate
D-Leu⁶-des-Gly-NH₂¹⁰-Pro-ethylamide-LHRH·acetate
TAP-144

図1 LHRHおよびTAP-144のアミノ酸配列

2. ポリ乳およびポリ乳酸・グリコール酸の分解・消失性

生体内分解性材料としては生体適合性で、すでに手術用縫合糸として生体に使用経験のあるポリ乳酸(PLA)またはポリ乳酸・グリコール酸(PLGA)に着目し、これを使用することにした。このポリマーは単なる加水分解で水に可溶の低分子成分となり生体内から消失する⁶⁾。そこで、分子量および共重合比の異なるPLAおよびPLGAを合成し、1cm²×1mmの平板に成形した。これをラットの皮下に埋め込んで、経時的に摘出し、その重量変化を測定することによってポリマーの生体内における分解・消失性を検討した⁶⁾。

代表的なポリマーの消失パターンは図2に示すようになり、一定のラグタイムの後、重量は一次速度で減少した。ラグタイム、消失速度は分子量および乳酸とグリコール酸の組成比で異なった。そこで、PLAに関して、ラグタイム、消失の半減期を分子量との関係で整理すると、PLAは重量平均分子量の増加とともにラグタイムも、消失の半減期も増加する関係にあった。PLGAに関して、ラグタイム、消失の半減期を乳酸とグリコール酸の組成比で整理すると図3のような関係が得られ、分子量11,000ではラグタイム、消失の半減期ともグリコール酸含量が多くなるほど小さくなった。分子量5,000では消失の半減期は11,000と同様のパターンを示したが、ラグタイムは組成比に関係なく分子量11,000よりも非常に小さい値となった。この結果か

図2 PLAおよびPLGA平板のラット皮下における消失性

●; 半減期(Mw, ca.11000), ○; ラグタイム(Mw, ca.11000)
■; 半減期(Mw, ca.5000), □; ラグタイム(Mw, ca.5000)

図3 ラット皮下におけるPLGAの消失性のラグタイムと半減期

ら、乳酸とグリコール酸の結合が乳酸-乳酸の結合よりも加水分解を受け易いこと、加水分解は埋め込み初期から生じるが、可溶性成分が多くなるまでは重量は減少しないことが、また、約1カ月で投与部位から消失するPLAまたはPLGAとしては共重合比100/0, 平均分子量6,000(PLA-6000), 共重合比75/25, 平均分子量11,000(PLGA(75/25)-11000), 共重合比55/45, 平均分子量20,000(PLGA(55/45)-20000)の3種が適当であろうと推測された⁷⁾。

3. マイクロカプセルの調製

ポリマーの生体内での消失性がわかったので、薬物の保持体としてのマイクロカプセルの製法を検討した。マイクロカプセルは図4に示すような2種類に分類される。生体内分解性ポリマーを用いた徐放性注射剤の場合、リザーバー型とすると、壁が一度破壊されると薬物の放出が速くなり徐放性が得られ難く、モノリシック型の方が適当である⁸⁾。そこで、効率よく薬物を封入できるモノリシック型マイクロカプセルを得る方法について検討した。

図4 マイクロカプセルの種類

モノリシック型マイクロカプセルを得る一つの方法として、溶媒除去法(液中乾燥法)があり、その一般的な製造工程は、まずポリマーを塩化メチレンに溶解し、薬物水溶液と攪拌混合し、W/Oエマルジョンを調製する。このエマルジョンをポリビニルアルコール(PVA)水溶液中に攪拌しながら添加し、W/O/Wエマルジョンを生成させる。この状態で油相である塩化メチレンを気化させると、油相中に溶解しているポリマーが内水相に相当する薬物水溶液相を保持したまま析出・固化し、マイクロカプセルを得ることができる。これを回収、洗浄してPVAを取り除き、十分乾燥すると水分、残存している塩化メチレンも除去され粉末として得ることができる¹²⁾。この方法は薬物がカプセル中に均一に分布した微粒子を得る利点があるが、W/O/Wエマルジョンの生成工程で、内水相が外水相と合一し、内水相中の薬物が外水相であるPVA溶液中に流失し、マイクロカプセル中の薬物含量が低下し易い欠点がある。いかにカプセル中に薬物を多く保持させる方法を見出すか、がこの方法によるマイクロカプセル製造の鍵となる。我々はこれを内水相の粘度とW/Oエマルジョンの粘度を高くすることで解決した⁹⁾。こうするとTAP-144をマイクロカプセル中にほぼ100%保持できることを見いだした。すなわち、マイクロカプセルの製造方法としてはTAP-144をゼラチン水溶液に溶解し、粘度が5,000cp以上の溶液とし、これを濃厚なPLAまたはPLGAの塩化メチレン溶液に攪拌しつつ加えて、W/Oエマルジョンとした。このときのW/Oエマルジョンの粘度を1,000~10,000cpとし、このエマルジョンを0.5%PVA水溶液中に分散してW/O/Wエマルジョンを形成させた。この後、塩化メチレンを気化させると、ポリマーがTAP-144を溶解している内水相を保持した状態で固化し、外水相に分散したマイクロカプセルを得ることができた。これを分取し、洗浄してPVAを除去し、水に再分散して凍結乾燥した。得られたマイクロカプセルの走査電顕写真を図5に示す。図に見られるように、表面に微細な

図5 PLGA(75/25)-11000マイクロカプセルの走査電顕写真

図6 PLGA(75/25)-11000マイクロカプセルの粒度分布

細孔を有する平均粒子径約20μmの球形であった。しかし、W/Oエマルジョンの粘度を10,000cp以上とすると球形の粒子は得られなかった⁹⁾。上記3種のPLAおよびPLGAを用いてマイクロカプセルを調製したところ、PLGA(55/45)-20000は塩化メチレンへの溶解性が悪く、TAP-144の封入率が低かったので不採用とした。PLGA(75/25)-11000を用いて調製したマイクロカプセルの粒度分布をCoulter Counterを用いて測定すると、図6に示すように粒度分布は対数正規分布にしたがった。

4. マイクロカプセル中への酢酸リユープロレリンの取り込み率に影響する要因

効率良くマイクロカプセルを得る方法が見いだされたので、カプセル中へのTAP-144の取り込み率に影響する因子について検討した。

まず、要因としてマイクロカプセルの粒子径およびポリマーへの薬物の添加濃度を取り上げた。平均分子量22,500のポリ乳酸(PLA-22500)を用い、ポリマーに対してTAP-144を10, 20, 30%添加して、マイクロカプセルを調製し、これをふるいで分級した。分級した各粒についてTAP-144濃度を測定し、理論TAP-144濃度に対する百分率を求めた。その結果を表1に示す。表から明らかのように、ポリマーに対して薬物濃度を高くするほど薬物のマイクロカプセル中への取り込み率は低下した。これは、内水相中の薬物濃度が増大することで内水相の表面状態が変化し、外水相と接触する毎に薬物が外水相へ移行し易くなったためと考えられる。TAP-144をポリマーに対し10%添加した処方では、薬物はカプセル中に定量的に取り込まれたが、20%以上となると定量的な取り込み率は期待できないことが明らかとなった。また、粒子径の大きいほど取り込み率は高く、平均粒子径を20μmとすれば、カプセル中のTAP-144濃度は10%以下としなければ

表1 マイクロカプセル中へのTAP-144の取り込み率に対する薬物仕込量およびマイクロカプセル粒子径の効果

Loading [%] *	Entrapment ratio (total) [%]	Entrapment for each particle size				
		125 μ m< [%]	88-125 μ m [%]	53-88 μ m [%]	37-53 μ m [%]	37 μ m> [%]
10	111	114	114	119	113	101
10	101	105	101	101	103	99
20	96	113	107	96	90	68
20	95	112	117	109	84	63
20	87	115	105	93	80	73
30	71	100	86	65	53	46

* Relative to the amount of polymer.

ならないと判断された⁹⁾。

PLGA(75/25)-11000を用いたマイクロカプセルに関して取り込み率に対するTAP-144の添加濃度の効果を以下に示す。図7に示すようにTAP-144の添加濃度が15%まではほぼ定量的にTAP-144はカプセル中に取り込まれたが、それ以上の濃度を添加するほど取り込み率は低下した。この結果は上記のPLA-22500マイクロカプセルと同様であった。

得られたマイクロカプセル中のTAP-144の取り込み率はカプセルの粒子径によって変化した。この関係を説明するため、次のような仮定をたてた⁹⁾。図8に示すようにW/O/W乳化の際のW/Oエマルジョンの粒子の直径を D とし、その表面の厚み d 内で転相あるいはゆるぎが生じて、その中の薬物が外水相へ移行す

図7 PLGA(75/25)-11000マイクロカプセル中へのTAP-144の取り込み率に対する薬物仕込量の効果

図8 マイクロカプセルのモデル図
 D : 直径, d : 転相の生じる厚み

ると仮定すると、薬物の取り込み率 C は次式で表される。

$$C = (1 - 2d/D)^3 \cdot 100 \text{ [%]} \quad (1)$$

表1の結果についてW/Oエマルジョンの粒子径 D を、分級した粒子範囲の平均値(たとえば88~125 μ mは106.5 μ mとする)のマイクロカプセルの粒子径と仮定した。125 μ m以上の粒子はTAP-144の処方濃度に関係なく100%以上の取り込み率を示したので、125 μ m以上の粒子の取り込み率を基準にし、これに対する百分率として各分級値の取り込み率を表した。このときの粒子径 D と取り込み率との関係を図9に示す。図の実線は、式(1)で $d=0.25, 2.0, 4.0, 8.0\mu$ mとしたときに得られる D と、取り込み率 C の理論曲線である。単純な考え方ではあるが、理論曲線と実測値はよく対応している⁹⁾。この関係は処方中でのTAP-144の仕込み濃度が高いほど、転相の厚み d が大きいことを示している。この d を小さくすれば、取り込み率は上昇する。前述のように、取り込み率を高めるには内水相の粘度を大きくすること、またW/Oエマルシ

図9 マイクロカプセル中へのTAP-144の取り込み率に対する粒子径、仕込量の関係
□: 仕込量10%, ●: 仕込量20%, △: 仕込量30%
実線は式(1)で計算した理論曲線

ンの粘度を高くすることが有効である。これらは d を小さくする具体的な手段と考えられる。

5. マイクロカプセルからの酢酸リュープロレリンの放出性

数種のPLGAを用いてマイクロカプセルを調製し、*in vitro*および*in vivo*における薬物の放出性を調べた¹⁰⁾。*in vitro*法では一定量のマイクロカプセルを1/30M、pH 7.0 リン酸緩衝液中に分散し、経時的にマイクロカプセルを回収し、残存しているTAP-144をHPLCにて定量した。図10は、PLA-6000およびPLGA(75/25)-11000を含む種々のマイクロカプセルからのTAP-144の放出性であるが、分子量、共重合比の違いによって放出性は異なり、PLGA(75/25)-11000を用いたとき最も期待したパターンに近い放出を示した。放出パターンは初期に若干の速い放出があり、その後はほぼ一定の速度で1カ月にわたり薬物を放出した。また、*in vivo*法は一定量のマイクロカプセルをラットの皮下または筋肉内に投与し、経時的にラットを屠殺、投与部位に残存しているマイクロカプセルを取り出し、その中のTAP-144をHPLCにて測定した。この結果(図10)は*in vitro*法で得た結果とよく一致し、PLGA(75/25)-11000が最も期待したパターンに近く、ほぼ4週後、薬物の残存は見られなかった。また、壁物質であるPLGAも投与部位からほとんど消失していた⁹⁾。

6. マイクロカプセルからの酢酸リュープロレリンの放出機構

PLGAマイクロカプセルからのTAP-144の放出のメカニズムは複雑である。上記の結果からはポリマーの分解・消失速度と薬物の放出速度はおおむね対応している。しかし、厳密にはポリマーの加水分解・消失

速度とマイクロカプセルからの薬物放出は一致しなかった。すなわち、PLGA(75/25)-11000の消失の始まるまでには一定のラグタイムがあるが、放出にはラグタイムが存在しなかった。このことはポリマーマトリックスの崩壊の寄与が大きくなるまでは、ポリマーマトリックスの崩壊(消失)とともに薬物が放出される、という機作以外の機作による薬物放出の寄与を考えなければならない¹⁴⁾。ペプチドがポリマーマトリックス中を拡散するとは考えにくく、体液のマトリックス中への浸潤とその体液中をペプチドが拡散する、いわゆる相互拡散メカニズムが妥当な考えであると思われる。この2つの作用(ポリマーの分解・放出および相互拡散)がうまく重なりあい、PLGA(75/25)-11000マイクロカプセルからのTAP-144の放出は見掛け上ゼロ次となったものと考えられる。そこで、次のような放出の機作を推定した。TAP-144とポリマーは相互作用して存在し、この状態ではペプチドは浸入してきた体液には分配しない。ポリマーの加水分解が進行し、ポリマー鎖長が短くなるとTAP-144はポリマーから離れ体液に分配し、カプセルから放出される。ポリマーの消失が速くなるラグタイム以降の相からは、ポリマーの消失に対応してTAP-144は放出されるようになる。ポリマーの消失の始まるまでのラグタイムの間は、ポリマーマトリックスへ浸入してきた体液に、遊離およびポリマーの低分子部分と相互作用しているTAP-144が分配して放出される。すなわち、初期はポリマーマトリックスへの体液の浸入が律速で、ポリマーの消失が始まると、それとともに薬物が放出されるという2つの機構がうまく組み合わさり、見掛け上ゼロ次の放出となったものと推定した。理想的なゼロ次放出を得るには、マイクロカプセルからのペプチドの初期の大きな放出を抑え、PLGAの消失に依存する相にいかにかうまくつなぐかがこのペプチド放出制

図10 マイクロカプセルからのTAP-144の放出性

御製剤の成否のカギであると考えられる。

7. マイクロカプセルをラットに投与後の酢酸リユープロレリンの血清中濃度推移

投与部位からの薬物の消失がすべて全循環への移行であり、しかもマイクロカプセルからの薬物の放出速度が一定ならば、その薬物のクリアランスと薬物の放出速度から、血中薬物濃度を次式で計算することができ、その値は一定値となる。

$$C_{ss} = R / CL \quad (2)$$

$$CL = dose / AUC \quad (3)$$

ここで、 C_{ss} は血中濃度、 R はマイクロカプセルからの薬物の放出速度、 CL はTAP-144のラットにおける全身クリアランスである。TAP-144水溶液を皮下投与したときの投与量とAUC(血中濃度-時間曲線下面積)から上式を用いて CL を計算すると、940 ml/(hr・kg)となった。PLGA(75/25)-11000マイクロカプセルをラットに投与したin vivo放出実験から R は3.5 μ g/(hr・kg)の速度が得られた。これらの数値から投与量が3.0mg/kgの場合、 C_{ss} は3.7ng/mlと計算された。実際にラットに3.0mg/kgの投与量で皮下または筋肉内投与した後の血清中TAP-144濃度をRIA法を用いて測定すると、図11に示すように3週間まで3~6ng/mlの一定の血清中濃度を示し、その後、6週まで漸減した。この結果は計算値とよく一致し、投与部位からの薬物の消失がすべて全循環への移行であることを示している¹¹⁾。

8. マイクロカプセル投与によるラットにおける薬理効果

TAP-144の連続投与によるparadoxical effect(逆説的抑制効果)により、血清LHあるいはテストロン濃度の低下が期待される。PLGA(75/25)-11000

図11 PLGA(75/25)-11000マイクロカプセルをラットに筋肉内投与後の血清中TAP-144濃度推移

マイクロカプセルをTAP-144として3, 10, 30mg/kgの3水準の投与量でラットに投与し、経時的に血清テストステロン濃度をRIA法で測定した。血清テストステロン濃度は投与後2日までLHRH作用による高い値を示したが、3日目以降はparadoxical effectにより正常濃度よりも相当に低い濃度にまで低下し、1回投与で6週までこの濃度を維持した。その後、8週には正常レベルまで回復し、薬物の体内からの排泄とともに作用も消失する一過的な化学的去勢状態となることが明らかとなった。また、同じラットにおける精巣および副性器重量の経時的推移を調べると、テストステロン濃度の低下とともに前立腺、精囊、精巣の萎縮も観察された。

また、雌性ラットを用いた子宮内膜症モデル実験においても、雄性ラットにおける場合と同様の投与量で明らかな有効性が確認された¹⁵⁾。マイクロカプセル投与による作用はTAP-144の水溶液の連日投与による作用に比べ、雄性・雌性の両性ラットにおいて明らかに強く、ヒトへの投与に際しては投与量を相当に小さくできるものと推測された。

9. おわりに

以上のように、通常の注射が可能で1カ月にわたり酢酸リユープロレリンを持続的に放出するとともに製剤自身も投与部位からほぼ同時に消失するDDSを設計し、PLGA(75/25)-11000を壁物質としたマイクロカプセルを調製した。このマイクロカプセルをラットに投与すると1カ月にわたる一定の血液中濃度を、また1カ月にわたる持続的な薬理効果を示し、設計思想を十分に満足するものであった。さらに、患者は毎日注射をしなければならないという煩雑さから解放され、確実にコンプライアンスの上昇は期待できる。また、有効性も高く、このDDSは医学的に有用な剤形であることが確認された。本製剤はさらに工業化検討を行い、国内に先行して米国、次いで欧州、南米で製品化された¹³⁾。用時分散型で長期間の徐放性注射剤は世界的にもほとんど製品化された例はない。この場合、TAP-144の独特の作用機作がこの製剤によく適合した結果成功したものと考えられる。これを契機に他の薬物への適用が研究され、近い将来、長期徐放形マイクロカプセル注射剤が一般的な製剤技術として広く利用されるようになることを期待したい。

引用文献

- 1) 小川 泰亮: 生体材料, **6**, 209 (1988)
- 2) Fujino, M., T. Fukuda, S. Shinagawa, S. Kobayashi, I. Yamazaki, R. Nakayama, J. H. Seely, W. F. White and R. H. Rippel: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **60** 406 (1974)
- 3) 小川 泰亮: ファルマシア, **25**, 915 (1989)
- 4) Okada, H., I. Yamazaki, Y. Sakura, T. Yashiki, T. Shimamoto and H. Mima: *J. Pharm. Dyn.*, **6**, 512 (1983)
- 5) The Leuprolide Study Group: *New Engl. J. Med.*, **311**, 1281 (1984)
- 6) Ogawa, Y., H. Okada, M. Yamamoto and T. Shimamoto: *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 2576 (1988)
- 7) 小川 泰亮: “創薬のための分子設計”, (川田 純, 寺田 弘, 藤田 稔夫 編), 化学増刊, **116**, p. 223 化学同人 (1989)
- 8) Beck, L. R. and D. Cowsar: *Acta Eur. Fertil.*, **11**, 139 (1980)
- 9) Ogawa, Y., M. Yamamoto, H. Okada, T. Yashiki and T. Shimamoto: *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 1095, (1988)
- 10) Ogawa, Y., M. Yamamoto, S. Takada, H. Okada and T. Shimamoto: *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 1502 (1988)
- 11) Ogawa, Y., H. Okada, T. Heya, and T. Shimamoto: *J. Pharm. Pharmacol.*, **41**, 439 (1989)
- 12) 小川 泰亮: クリニカルファーマシー, **13** (4), 40, (1988)
- 13) 小川 泰亮, 富田 義直: *PHARM TECH JAPAN*, **5**, 1121 (1989)
- 14) 小川 泰亮: 医学のあゆみ, **145**, 222 (1988)
- 15) Okada, H., T. Heya, Y. Ogawa and T. Shimamoto: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **244**, 744 (1988)

—— 研究者のプロフィール —— その13 ~~~~~

Eberhard Heidenreich 教授(東独)

1936年に Naumburg で生れ, 42年から54年まで Rossleben upon Unstrut の Goethe Schule に通い, 54年に Probationer となり, 55年から60年まで Dresden 工科大学に学び Dipl. Ing. を取得した。さらに60年から67年まで同大学の熱力学エネルギー研究所とジェット推進エンジン研究所の助手をつとめた。67年には「微粒子の解析への寄与」という論文で機械工学科から工学博士を得た。そして1年間工業実験室長となり,

68年にシリアの Aleppo 大学機械工学科助教授になった。70年に Dresden 工大へ戻り, 機械プロセス工学の講師となり, 「粒子状態を考慮した機械プロセスを例とした状態変化」の論文により Dr. sc. techn. を授与された。そして74年に機械プロセス工学と操作技術講座の正教授となった。75年から81年まで操作及び化学工学部門の部長, 80年以来機械プロセス工学及びシステム工学科の主任である。81年から85年までは副学長(Chancellor)もつとめた。

学会活動としては東独の化学工学 Scientific Advisory Council 委員の他, Granulometry (粒子特性) 特別委員会委員長として, Granulometrie と Mechanical Liquid Separation の会議を数多く主催しておられる。研究分野は粒子物性, 固液及び固気分離, と粉砕で, 200以上の論文を出している。また化学工学高等教育についても関心をもっている。

家庭は Ingrid 夫人(61年結婚)と2人のお嬢さんで, Elke さん(63年生れ)は corn processing の Dipl. Ing. を持ち, Claudia さん(71年生れ)は化学工学へ進学予定である。一人の孫 Patricia さん(88年生れ)もおられる。(K. I.)

住所: Technische Universität Dresden Sektion Verarbeitungs und Verfahrenstechnik
DDR 8027, Dresden, Mommsenstrasse 13, East Germany