粉粒体の表面改質とコーティング

—ミリからマイクロ・ナノへの展開—

川島 嘉明

Yoshiaki KAWASHIMA

粉粒体の表面改質とコーティングは、最も重要な機能性粒子の設計法として、医薬、農薬、食品、各種化学薬品、セラミックスなど、各方面で盛んに研究され、新しい粉体操作や、粉体製品が開発されています。第33回技術討論会では、標記テーマが初めて取り上げられ、その理論、方法、応用や実際について、学際領域の研究者や技術者が相集い討論する事になっています。そのプログラムを概観すると、対象とする粒子のスケールがミリからマイクロへ、更にナノへと微小化している事に気がつきます。

粒子径が小さくなると、たとえばコーティングでは、どのような対応が迫られ、どのような技術が必要になるのかを、我々の研究を紹介しながら考えてみることにします。顆粒 (355 ~ 1400 μm) の腸溶性高分子ラテックスによる流動層水系コーティングでは、十分な耐酸性を得るのに約 10 μm の被膜厚が必要ことが判りました。粒子径が、数十 μm 以下の細粒をこの膜厚でコーティングすることは、膜剤の必要量の急激な上昇、核粒子の物性の維持が困難等からその意味がなくなります。膜厚を 2 ~ 3 μm には仕上げる必要があります。膜の構築法、膜の素材、膜の構造などを見直す必要があります。液中での高分子の相分離、沈析、界面重合などの、いわゆるマイクロカプセル化法等が有効になります。粒子径が、数 μm ~ サブ μm になると、核粒子自身の設計も困難になってきます。膜の厚みは更に小さくなり、分子オーダーになります。我々が開発した球形晶析法では、核粒子の設計とコーティングを同時に行う事ができこれを克服しました。晶析により、核粒子の設計を、晶析溶媒に共存させた高分子の相分離や共沈によりコーティングを施します。粒子構造は、前者ではリザーバー型、後者ではマトリックス型になります。その例として、ペプチドを封入した、乳酸・グリコール酸共重合体 (PLGA) ナノカプセルや、ナノスフェアを開発しました。また、晶析操作の制

御により、核粒子の結晶多形や、アモルファス化が可能になり、分子オーダーの粒子設計も可能となりました。

粒子の表面改質は粒子のコーティングと何が異なるのでしょうか？表面改質は、改質物質が粒子表面に固定化される点ではコーティングと一致しますが、改質物質同士の固定化 (連続相化・ネットワーク化) は必ずしも必要でない点で異なります。従って、改質層の構造は、コーティング膜よりも自由度が増し、素材のバリエーションも広がります。異種粒子による粒子の表面改質はその良い例でしょう。異種粒子が核粒子表面で最密単粒子層を形成 (いわゆるオーダードミックスチャー) した状態が改質、異種粒子同士の固定化 (融着) が起きた状態がコーティングと言えます。この操作は、ハイブリダイゼーションとか、メカノヒュージョンシステムとして知られています。粒子径が 2 ~ 3 μm の微粒子になると、改質粒子はナノオーダーとなり最密単粒子層の形成が難しくなります。しかし、固定化が十分であればその効果が現れる事が粉末吸入剤の飛散性の著しい改善で明らかになりました。先の PLGA ナノスフェア表面をキトサンで表面改質すると、これを経口投与するとき、消化管粘膜層の高分子と相互作用して絡み合い付着機能が現れ、薬効が著しく延長し改善される事も明らかになりました。ポイントは、キトサン分子同士が強固なネットワーク構造を作っているのではなく、環境に応じてその構造が自由に変化するところにあります。

CVD、熱プラズマ、イオン注入などを利用した、超薄膜コーティングや、表面改質なども、討論会では取り上げられることになっています。これらは、より化学的色彩の濃い手法といえます。粒子の物理化学的相互作用や改変を利用したアプローチとは異なりますが、化学工業一般の広い視野に立ったとき、ますます重要な分子レベルでの設計法を切り開くものとして期待されます。

粉粒体の表面改質とコーティングの分野では、粒子のスケールは、ミリから、マイクロ・ナノへとその展開は急であります。分子製剤学、分子化学工学に対応する、分子レベルでの粒子設計学、すなわち分子粒子設計工学の誕生と構築が待たれます。

<著者紹介>

昭和 39 年名古屋大学・薬学部卒、昭和 44 年京都大学大学院薬学研究科博士課程修了、岐阜薬科大学助手、助教授を経て、昭和 58 年より教授、薬学博士。
専門：製剤学、粉体工学を基礎とした DDS のための粒子設計工学