薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
116 (4) 266-285 (1996)

プラズマ化学の基礎と医薬品工学への応用研究

葛谷昌之

岐阜薬科大学, 〒502 岐阜市三田洞東 5-6-1

Fundamentals of Plasma Chemistry and Its Application to Drug Engineering

Masayuki KUZUYA

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

(Received January 9, 1996)

In this review, our novel research works in both low temperature plasma chemistry and solid state plasma chemistry were described. As for low temperature plasma, the ESR study on plasma-induced radicals of several selected conventional polymers was shown including the detailed analyses of the radical structure and the mechanism by which the radicals were formed on typical degradable methacrylic polymers and crosslinkable polystyrene. One of the pharmaceutical applications of the plasma processing for drug delivery system (DDS) was also described, which includes the preparations of double-compressed tablet consisting of drugs as a core material and various types of polymers as a wall material followed by plasma-irradiation on such a tablet. As for solid state plasma, the detailed reaction mechanism of solid state mechanochemical polymerization was shown including the solid state single electron transfer and the special feature of the resulting polymers. The structural criteria for polymerizable monomer derived from the quantum chemical considerations were also established. Based on the above findings, we synthesized various polymeric prodrugs by mechanochemical polymerization and studied the nature of hydrolyses (drug release).

Key words—low temperature plasma; solid state plasma; ESR; free radical; DDS; drug-release

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を言う。

近年、低温プラズマ化学は各種高分子材料の表面処理及び機能性新素材開発の基盤技術として、素材産業、加工産業、エレクトロニクス産業等の多くの産業分野で広く用いられるように

本総説は、平成6年度宮田学術賞の受賞業績を中心に記述したものである。

なった。¹⁻⁴⁾ 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、ユニークな特性をもつ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来ており、有効な薬物溶出制御は達成されている。⁵⁻⁷⁾ しかしながら、そこでは薬物が直接照射プラズマに曝されることによる分解損傷の問題がある。したがって、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工夫が必要である。

一方、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。⁸⁾ 有機・無機を問わず、ステンレスなどの金属製容器を用いる固体材料の粉碎は多くの産業分野で行われているが、粉碎時における化合物の化学構造変化にはほとんど関心が払われてきていない。金属が固体プラズマであることに着目する時、固体化合物に金属製容器で粉碎・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、逐次的な化学反応が進行することが考えられる。

機械的なエネルギーによって引き起こされるメカノケミカル固相重合反応は古くから知られているが、室温で固体のビニルモノマーは数少ないこともあって現在まで反応の詳細は不明のままであり、機能性高分子を得る試みなども行われたことはない。⁹⁻¹²⁾ 本反応は金属表面からの一電子移動により生成するモノマーのアニオンラジカルにより開始されるという機構が提案されているが、¹²⁾ それを積極的に証明した報告例はない。メカノケミカル固相重合はラジカル開始剤を必要としない完全乾式法であり、放射線誘起固相重合法と異なり薬物自身の分解の危惧も完全に回避できることなどから高分子プロドラッグの構築法として極めて興味ある未開拓の重合方法と言える。

今日、薬物送達システム (DDS) に代表される医薬品工学の分野の目覚ましい発展を図るためには、より高次の機能性高分子の開発や高分子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 の構築や固体プラズマ (金属) の特性を用いるメカノケミカル固相重合による高分子プロドラッグの開発はまさに新領域の魅力ある研究課題である。本稿では、このような2種類のプラズマを利用する医薬品工学について、筆者らが行ってきた応用展開の研究経過と現状を紹介する。

2. 低温プラズマ化学：プラズマ照射高分子の表面フリーラジカルの解析

低温プラズマによる応用技術の1つであるプラズマ表面処理においては、固体表面に短時間プラズマ照射すると効率よく表面フリーラジカルが生成するので、その反応性を利用して、表面架橋層の形成、表面グラフト化、表面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 (Fig. 1)。¹⁻⁴⁾ しかしながら、生成する表面フリーラジカル種自身の動力学に関しては全く未検討であり、その分子機構に体系化された透徹理論が確立されていない。筆者らは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 (天然高分子を含む) へプラズマ照射し、生成する表面フリーラジカル種の定量、構造及び反応特性を ESR スペクトルの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解析によって、数多くの高分子における分子機構を明らかにしている。¹³⁻³⁰⁾ ここでは、典型的なプラズマ分解型高分子であるメタクリル系高分子とプラズマ架橋型高分子であるポリスチレンを中心に生成ラジカル特性の詳細について述べる。

Fig. 2 は、我々が考案した簡便で再現性の高いプラズマ照射高分子粉末の ESR スペクトルの

Fig. 1. Representative Examples for Surface Modification of Plasma Treatment

Fig. 2. Schematic Representation for Plasma Irradiation and ESR Spectral Measurement

測定法を示したものである。すなわち、先端が一定の内径の毛管になった 50 ml アンプルに所定量の粉末試料を入れ、プラズマ照射気体を一定圧力で封入する。次いで 13.56 MHz の高周波電源装置を用い、誘導結合方式によって実効出力 50 W で所定時間プラズマ照射を行った後、アンプルを反転させ、試料を毛管部に移して ESR スペクトルを測定した。

Fig. 3 は 4 種のメタクリル系高分子の粉末にアルゴンプラズマ照射した直後 (A) 及びそれらを 24 時間室温放置した後 (B) に測定した ESR スペクトルを示したものである。¹⁴⁾

Fig. 3. Observed ESR Spectra of Ar Plasma-Irradiated Acrylic Resin Powders with Various Plasma Duration (A) and on Standing at Room Temperature for 1 Day (B)

PMAA, polymethacrylic acid; PMMA, polymethylmethacrylate; PHEMA, polyhydroxyethylmethacrylate; PMAAm, polymethacrylamide.

Fig. 4. Representative Spectral Features for Four Component Spectra in Simulated Spectra

ESR スペクトルの外形は高分子間で一見してお互いに異なっており、いずれも明らかに複数のラジカルの存在が示唆される。しかしながら、これらの ESR スペクトルのシミュレーションの解析結果から、メタクリル系高分子においてはいずれも主成分スペクトルとして 5+4 重線

(I) とともに二重線 (II), 七重線 (III) 及び一重線 (IV) を示す成分スペクトルが存在した (Fig. 4).

したがって, メタクリル系高分子, とりわけ, PMMA におけるプラズマ照射直後のスペクトルの異常な外形は多種のラジカルが存在するためであり, 大きな経時的スペクトル変化は, その二重線スペクトル (II) 等の失活速度が 5+4 重線スペクトル (I) に比べて大きいためであることが明らかになった.

メタクリル系高分子へのプラズマ照射によって生成するラジカル構造と生成機構を PMMA を例にとって示すと Fig. 5 のようになる. すなわち, 主反応としてカルボキシル基あるいはカルボキシメチル基の脱離 (前者は後者に優先する) によって開始され, ポリプロピレン型の中間体アルキルラジカル (5) の β -開裂を経て主鎖切断型ラジカル (5+4 重線) (1) を生成する. この 5 から 1 を生成する過程においては同時に解重合も一部進行しモノマーを再生する. また, 副反応として, 高分子主鎖上のメチレン基からの水素脱離の反応によってラジカル (二重線) (2) が生成する. さらに, 副生するモノマーのビニル結合部位に水素ラジカルが付加したラジカル (七重線) (3) を与える. 幅広い一重線ラジカルは二次的に生成する多構造の未結合手 (ダングリングボンド) (4) に帰属される. 以上, これらすべての成分スペクトルを考慮して一定の比率で合成されたシミュレーションスペクトルは観測スペクトルとほぼ完全に一致する. このように, プラズマ分解型高分子であるメタクリル系高分子の表面処理において, 主鎖切断型ラジカルの生成や再生モノマー由来のラジカル生成を伴う事実は表面グラフト化や官能基導入等のプラズマ表面改質における経時的退化現象と強く関連しているものと思われる. PMMA を例にとって詳しく示したが, メタクリル系高分子に代表されるプラズマ分解型高分子 (一般化学構造式 $(-\text{CH}_2-\text{CR}_1\text{R}_2-)$) に共通していることは, いずれも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ことである.

ポリスチレン (PST) は汎用高分子の中でも最もプラズマ分解速度が遅い高分子の 1 つであり, 典型的なプラズマ架橋型高分子である. Fig. 6 はプラズマ照射 PST の ESR スペクトルをシミュレーションスペクトル (点線) とともに示したものである. シミュレーションによるスペクトル解析の結果, 短時間プラズマ照射によって PST に生成する主要ラジカルは, 固相ベンゼンに水素ラジカルが付加したシクロヘキサジエニルラジカルのスペクトルと基本的に類似して

Fig. 5. Radical Structures and Reaction Scheme of Plasma-Irradiated PMMA

いる。しかしながら、プラズマ照射時間の増加とともに中央のピーク強度比が徐々に大きくなっている（さらに、プラズマ照射を続けると幅広い一重線になる）。これは急速な表面架橋反応が進行し、多構造の幅広い一重線を示すダングリングボンドに変化して行くためと解釈される。すなわち、PST へのプラズマ照射はシクロヘキサジエニル型ラジカルの生成によって、極めて架橋しやすく、プラズマ照射による分解速度が小さくなることが理解出来る。¹⁵⁾ このようなシクロヘキサジエニル型のラジカルの生成は PST に限らず、ベンゼン環を有する高分子、例えばポリエチレンテレフタレート (PET) やポリカーボネート (PC) などにも共通である。このように、ポリエチレンやポリプロピレンも含めてプラズマ架橋型高分子（一般化学構造式 $(-\text{CH}_2-\text{CHR}_1-)$ ）に共通していることは、プラズマ照射によって引き起こされる反応は高分子主鎖の切断ではなく、側鎖の反応に由来する主鎖型ラジカルの生成が主反応であることである。

以上のように、多種にわたるプラズマ照射高分子に生成するラジカルの研究結果から、プラズマ表面処理の分子機構、とくに高分子構造に依存したプラズマ照射効果が明らかになり、プラズマ固体表面加工の設計指針や新しい応用研究の展開も可能になった。

3. 低温プラズマ化学：DDS への応用

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 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 1 つである。医薬品 DDS の基本設計に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ので、網目の目

Fig. 6. ESR Spectra of Plasma-Irradiated PST with Various Duration

The simulated spectra were shown as dotted lines.

Fig. 7. Schematic Representation of Doublet-Compressed Tablet with Porous Outer Layer Induced by Plasma Irradiation

Fig. 8. Schematic Representation for Preparation of Plasma-Irradiated Tablet

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。筆者らは、上記の基礎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プラズマ照射して多孔性外層を形成させたり、あるいは表面架橋させることなどによって薬物の放出パターンを自由にコントロール出来る新規な放出制御型 DDS を構築した (Fig. 7).³¹⁻³⁸⁾

Fig. 8 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、13.56 MHz 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を照射した。

3-1. プラズマ架橋性と分解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 ポリメチレンオキサイド (POM) 及び PST はそれぞれ典型的なプラズマ分解型及び架橋型高分子であるので、これら高分子粉末の混合物を外層として製造したテオフィリン含有二重錠剤への酸素プラズマ照射は POM 部の選択的分解飛散を効果的に引き起こし、その外層が徐々に多孔性に変換するので、容易に薬物放出制御が実現できる。

Fig. 9 は、かかる二重錠剤へ酸素プラズマ照射した時のテオフィリンの溶出性に対する照射時間の依存性について示したものである。Fig. 9 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溶出速度が上昇している。この事実はプラズマ照射時間を増すことによって 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溶出制御について検討した結果、外層配合高分子の配合比が及ぼす効果については、Fig. 10 に示すように 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。また、いずれの条件においてもほぼ 0 次放出速度に従うテオフィリンの溶出性を示している。

さらに、二重錠剤の外層厚の効果は、予期通り外層厚の増大とともに細孔の形成が不完全となり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、用いる外層配合高分子の粒子径の影響は、プラズマ分解型高分子である POM の粒子径の増大とともにテオフィリンの溶出速度は上昇することが示された。

Fig. 9. 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, O₂ 50 ml/min. The values in parentheses show the tablet weight loss due to plasma irradiation.

Fig. 10. Effect of Blending Ratio between Crosslinkable and Degradable Polymers in the Outer Layer (80 mg) on Dissolution Property of Theophylline

Plasma conditions: 10 min, 0.5 torr, O₂ 50 ml/min. The values in parentheses show the tablet weight loss due to plasma irradiation.

以上のように、POMとPSTを配合した外層を持つ二重錠剤からのテオフィリンの溶出速度はプラズマ照射条件及び二重錠剤成形条件の選択により容易に制御可能であることが示された。³¹⁾

Fig. 11 は外層高分子としてPSTに代わって生分解型高分子のポリ乳酸(PLA)を用いた二重錠剤からのテオフィリンの溶出性に対するプラズマ照射時間の効果について示したものである。Fig. 11 から明らかなように、プラズマ未照射二重錠剤からのテオフィリンの溶出は20時間後においても全く認められないが、プラズマ照射二重錠剤からはテオフィリンの溶出が認められ、かつ、プラズマ照射時間の増加に従いテオフィリン溶出性が上昇している。また、いずれのテオフィリンの溶出性もわずかなラグタイムを示すものの、ほぼ0次放出速度に従う溶出パターンが達成されている。さらに、本二重錠剤においてもその成形条件の選択によるテオフィリン溶出制御について検討した結果、外層配合高分子の配合比が及ぼす効果はPST錠と同様に、プラズマ分解型高分子であるPOMの配合比率が増すと共にテオフィリンの溶出速度は上昇した。

Fig. 11. Effect of Plasma-Duration on Dissolution Property of Theophylline

Outer layer: 80 mg (POM:PLA=1:3), POM (60–80 mesh), PLA (100–140 mesh). Plasma conditions: 6 W, 0.5 torr, O₂ 50 ml/min. The values in parentheses show the tablet weight loss due to plasma irradiation.

Fig. 12. Effect of Plasma-Duration on Dissolution Property of Insulin

Outer layer (POM/PLA 10000=1/3): 100 mg. Core tablet (PLA 5000/insulin=1/1): 20mg. Plasma conditions: 6 W, 0.5 torr, O₂ 50ml/min. The values in parentheses show the tablet weight loss due to plasma irradiation.

Fig. 13. Change in Blood Glucose Levels with Time after the Subcutaneous Implantation of the Double-Compressed Tablet

次に、POMとPLA（平均分子量10000）を1対3の比率にて配合した外層を持つインスリン含有二重錠剤を製造し、所定の条件下酸素プラズマを照射し、薬物の溶出性を検討した。なお、核錠としてインスリンとPLA5000（平均分子量5000）を1対1の比率にて配合したものを用いた。リン酸緩衝液中での溶出試験の結果、Fig. 12のようにプラズマ未照射二重錠剤からのインスリンの溶出性は認められないのに対し、プラズマ照射二重錠剤からは約10時間のラグタイムの後、良好な溶出がみられ、プラズマ照射時間の増加とともにインスリンの溶出性が上昇することが示された。このように、インスリン含有二重錠剤においてもプラズマ照射時間の選択により、薬物放出制御が可能であることが示された。³²⁾

そこで、本PLA錠のインプラント製剤としての実効性について、インスリン含有二重錠剤（3時間酸素プラズマ照射）をラットの皮下に投与した場合の血糖値制御効果によって検討した。Fig. 13は、二重錠剤を皮下投与した糖尿病ラットの血糖値変化をコントロールラットの血糖値変化とともに示したものである。インスリンによる血糖値制御期間は、約10日持続したことを示している。なお投与部位における炎症反応は軽微であった。PLA錠剤は、PST錠剤に比べて力学的に脆弱であるものの、長時間プラズマ照射によってもPLAの不溶性架橋表面層の形成は認められず、今後インプラント型徐放錠として期待できる。³³⁾

3-2. 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わって、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たテオフィリン含有二重錠剤への酸素プラズマ照射によっても、多孔性外層が形成され、薬物放出制御が可能であることが示された。Fig. 14は、そのテオフィリンの溶出性に対するプラズマ照射出力40Wにおける酸素プラズマ照射時間の効果について示したものである。

プラズマ未照射二重錠剤からのテオフィリンの溶出は全く認められないのに対し、プラズマ照射二重錠剤からはいずれもテオフィリンの溶出が認められ、プラズマ照射時間の増加とともにテオフィリンの溶出性が上昇することが示された。また、本二重錠剤の成形条件の選択によ

るテオフィリン溶出制御も、前述の PST 錠や PLA 錠と同様な有効性が示された。

プラズマ架橋性の水溶性高分子であるポリアクリルアミド (PAAm) を単一外層高分子として用いた速放性のテオフィリン含有二重錠剤へアルゴンプラズマ照射すると、PAAm の表面架橋反応が進行するため薬物放出制御が可能であることも示された。

Fig. 15 は、PAAm を外層とする二重錠剤からのテオフィリン放出性のプラズマ照射出力効果を示したものである。その結果、低出力 (30 W) においてはテオフィリン放出制御は達成されていないものの、出力 50 W では大きな放出制御が認められた。このようなプラズマ照射出力効果は PAAm 直打錠剤の溶解速度変化とよく一致した。

また、プラズマ照射二重錠剤中の外層高分子 PAAm の量を 100 から 150 mg に増やすと、テオフィリン放出速度のかなりの低下が放出パターンの変化に見られるようになった (Fig. 16)。それぞれのプラズマ照射 PAAm 二重錠剤はプラズマ未照射錠剤と同様に水に膨潤しつつ溶解し、溶出試験後には残さは認められることなく完全に溶解した。したがって、このような完全溶解性の放出制御型システムはその剤形の工夫によって新たな用途が期待できる。

3-3. プラズマ照射二重錠剤の SEM 写真による観察 プラズマ照射による二重錠剤表面の多孔性外層形成を SEM (日本電子株式会社 JSMT-330A) によって観察した。Fig. 17 に POM と PST を配合した外層を持つテオフィリ

Fig. 14. Effect of Plasma-Duration on Dissolution Property of Theophylline

Outer layer (PC): 100mg (200 mesh pass). Plasma conditions: 40 W, 0.5 torr, O₂ 50 ml/min. The values in parentheses show the tablet weight loss due to plasma irradiation.

Fig. 15. Effect of Plasma-Irradiation under Various Operational Conditions on Dissolution Properties of Theophylline from Double-Compressed Tablet Composed of PAAm as a Wall Material

Plasma conditions: (A) 30 W, 0.5 torr, Ar 50 ml/min; (B) 40 W, 0.5 torr, Ar 50 ml/min; (C) 50 W, 0.5 torr, Ar 50 ml/min. Outer layer: PAAm (100 mg). ○, blank; ●, 5 min duration; ◐, 10 min duration.

ン含有二重錠剤の SEM 写真を示す。プラズマ未照射二重錠剤表面（左上 (a)）との比較から明らかなように、酸素プラズマ照射出力 50 W における二重錠剤の表面（左下 (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る。しかし、PST の軟化温度が比較的低い（約 80—100°C）ため、本プラズマ照射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している。一方、右上の写真 (b) は照射出力 6 W 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無く細孔を形成している (d) ことが分かる。また、POM と PLA を配合した外層の SEM 写真も PST とほぼ同様に細孔の形成がはっきりと

Fig. 16. Effect of Plasma-Irradiation on Dissolution Properties of Theophylline from Double Compressed Tablet Composed of a Larger Amount of PAAm as a Wall Material

Plasma conditions: 50 W, 0.5 torr, Ar 50 ml/min. Outer layer: PAAm (150mg). ○, blank; ●, 5 min duration; ◐, 10 min duration.

Fig. 17. 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). Core: 100 mg (theophylline). a: blank, 200 kg/cm², 30 s. b: 6 W, 0.5 torr, O₂ 50 ml/min. Plasma duration for 3 h. c: 50 W, 0.5 torr, O₂ 50 ml/min. Plasma duration for 10 min. d: 6 W, 0.5 torr, O₂ 50 ml/min. Plasma duration for 3 h.

観察されたが、PLA の軟化温度はさらに低い (約 50—55°C) ため低出力の 6 W においても、表面 PLA 部位の溶融が認められた。

Fig. 18 は、PC を外層とする二重錠剤の SEM 写真を示したものである。プラズマ未照射二重錠剤表面 (左上 (a)) と比較してプラズマ照射出力 40 W にて 5 分間酸素プラズマを照射した二重錠剤の表面 (左下 (c)) には明らかに細孔の形成が認められる。しかし、プラズマ照射時間が 10 分の場合 (右上 (b)) には、照射プラズマの熱的効果による表面 PC の溶融が起き、細孔の一部が塞がれていく傾向が観察される。一方、右下の図 (d) は、照射出力 50 W にて 5 分間酸素プラズマを照射した時の SEM 写真であるが、本条件下においても表面 PC 部位に細孔を形成しているが、その変形がさらに進行している様子がみられる。

このように、プラズマ分解性と架橋性の二種類の高分子を外層として用いた二重錠剤においては、プラズマ分解性高分子である POM が分解するため POM 粉末粒子とほぼ同様の大きさの細孔が二重錠剤外層中の POM 存在部位に形成されるが、高分子内にプラズマ分解性部位と架橋性部位とを持つ PC においては POM の分解による細孔と比較して明らかに小さい細孔が形成されている。その結果、PC を外層とする二重錠剤においては、POM を用いた場合と比較して酸素プラズマ照射による重量損失量が極めて少ないにも関わらずほぼ同様のテオフィリン

Fig. 18. Scanning Electron Microscopy of Polycarbonate (Bisphenol A) Tablet before and after Plasma-Irradiation

a: blank, 100 kg/cm², 30 s. b: 40 W, 0.5 torr, O₂ 50 ml/min. Plasma duration for 10 min.
c: 40 W, 0.5 torr, O₂ 50 ml/min. Plasma duration for 5 min. d: 50 W, 0.5 torr, O₂ 50 ml/min. Plasma duration for 5 min.

の溶出性が得られたものと考えられる。

4. 固体プラズマ化学：メカノケミカル固相重合反応の動力学

4-1. アクリルアミドのメカノケミカル固相重合の反応解析^{39,40)} 汎用ビニルモノマーの中で、固体ビニルモノマーの1つであるアクリルアミド (AAm) のメカノケミカル固相重合の実施例は知られているが、筆者らはその反応の詳細な動力学を解析するため、本メカノケミカル固相重合を室温、無酸素条件下、ステンレス製容器を用いて所定時間、振動周波数 57 Hz のボールミル粉碎によって実施した。その結果、AAm のメカノケミカル固相重合の生長ラジカル構造を ESR スペクトル測定とそのシミュレーション解析から明らかにした。また、重合過程における生成ラジカル量変化-生成高分子の平均分子量変化-モノマー消失速度の相関関係の検討結果より、本メカノケミカル固相重合は金属表面から AAm への固相一電子移動によって生成するアニオンラジカルから開始されるものの、その主反応過程は生成高分子の逐次的な主鎖切断により生じるメカノラジカルによって開始される、いわゆる“メカノラジカル開始重合”であることを明らかにした。さらに、本反応で見い出された最も意義ある特性の1つは、生成高分子の分子量が低下するに従ってその多分散性も著しい低下傾向を示し、限界平均分子量の高分子は極めて単分散性に近い分子量分布 ($M_w/M_n=1.08-1.12$) を示すことである。Fig. 19 に、後述のメタクリロイルアセトアミノフェン (**1m**) のメカノケミカル固相重合を振動周波数 57 及び 45 Hz のボールミル粉碎で行った時の GPC 変化を例示した。

4-2. 固相一電子移動反応 固体高分子を粉碎すると、高分子主鎖の切断に伴う、いわゆる“メカノラジカル”が生成することは知られているが、従来のそれらの研究は低温下 (77K) の長時間粉碎による特殊条件下の基礎研究が中心である。勿論、粉体自身の集合体物性変化についての詳細な報告例は数多くあるが、薬学領域も含めて国内外を問わず、通常粉碎操作が行われる室温での高分子メカノラジカル生成による分子構造変化の動力学に関する研究は行われていなかった。筆者らは、プラズマ照射高分子ラジカルの構造解析のための相補的研究として、室温における高分子メカノラジカル生成特性の詳細な動力学を報告してきた。⁴¹⁻⁴³⁾ その研究の一環として、金属製容器を用いる粉碎時の特有な反応として、医薬品を含む多くの固体化合

Fig. 19. Gel Permeation Chromatograms (GPC) at Various Stages of Vibratory Milling of Methacryloyl Acetaminophen (**1m**)

A, 57 Hz; B, 45 Hz.

物において、固相一電子移動反応が進行することを明らかにした。例えば、種々の粉末ビオローゲン誘導体（ビピリジニウムダイカチオン）を無酸素条件下でボールミル粉砕すると固相一電子移動反応による還元反応が、テフロン製容器を用いれば何も起こらないが、ステンレス製容器を用いた時には容易に進行し、粉砕強度に比例して対応するモノカチオンラジカルの生成が観測される⁴⁴⁾ (Fig. 20)。この結果は、メカノケミカル固相重合反応の開始ステップの実験的証明だけでなく、厳密な精密構造が要求される医薬品製造時の粉砕過程などでの化学構造変化はたとえわずかであっても重大な問題であるので、分子物性変化を回避する粉砕操作は用いる容器の仕事関数と被粉砕物の電子親和力を考慮して粉砕容器の材質を選ぶことが重要であることを示唆している。

5. 固体プラズマ化学：メカノケミカル固相重合による高分子プロドラッグの開発

5-1. 高分子プロドラッグの構築と解析 薬理活性を示す高分子である高分子医薬は医用高分子の1つであり、活発な研究とその有効性に関して多くの報告例がある。⁴⁵⁻⁵²⁾ 高分子医薬は作用発現の様式により一般に2つに分類される。1つは高分子それ自身が薬理活性を発現するタイプであるがその数は少ない。⁵²⁾ もう1つは高分子それ自身は薬理活性を示さないが高分子主鎖に結合していた薬物が高分子主鎖から遊離した後に薬理活性を発現するタイプであり、大部分の高分子医薬は後者に属し高分子プロドラッグとしてよく知られている。⁴⁶⁻⁵¹⁾

高分子プロドラッグの一般的な合成法としては、Fig. 21 に示すように高分子中の官能基を利用して高分子主鎖に薬物を結合させる方法と薬物に重合可能な官能基を導入した後、重合を行う2つの方法が知られている。⁴⁸⁻⁵²⁾ しかしながら、従来のこれらの方法は溶液反応であり、副反応の併発などのため分離精製の後処理が必要であり、かつ、生成高分子中への溶媒の残留の危惧がある。

Fig. 20. Mechanically-Induced Solid State Single Electron Transfer

Fig. 21. General Procedures to Prepare Polymeric Prodrugs

Acetaminophen

1 : R=H
1m : R=COC(Me)=CH₂

7-Theophyllineacetic acid

2 : R=H
2m : R=CH₂CH₂OOCC(Me)=CH₂

5-Fluorouracil

3 : R=H
3m : R=CH₂OOCC(Me)=CH₂
3n : R=COC(Me)=CH₂

Fig. 22. Methacryloyl Derivatives Derived from Bioactive Compounds

筆者らは医薬品ビニルモノマーとしてアセトアミノフェン（解熱鎮痛剤）（**1**），酢酸テオフィリン（平滑筋弛緩）（**2**），5-フルオロウラシル（5-FU）（抗癌剤）（**3**）のメタクリロイル誘導体（Fig. 22）を合成し，それらのメカノケミカル固相重合による高分子プロドラッグの構築を組織的に検討した。^{40,42,53-55} その結果，**1m—3m** は45 分間の 57 Hz ボールミル粉碎により高分子プロドラッグを定量的に生成することが確認されたが，**3n** は高分子の生成は認められなかった。このように，上記の4 種類のメタクリロイル誘導体はすべて通常のラジカル開始剤を用いる溶液重合においては重合反応が進行する事実とは対照的に，メカノケミカル固相重合活性にはモノマー選択性が存在することが示された。

このようなモノマー選択性の発現はモノマーの電子受容能と密接に関係しているものと考えられる。そこで，これらの4 種類のモノマーの電子受容能を分子軌道計算（AM1 法）によって検討した結果，**3n** は，**1m—3m** と異なり，金属表面からの電子移動によって生成するアニオンラジカルは連鎖重合開始に適していないことが示された。したがって，**3m** のようにビニル基と薬物との間に飽和結合性基によるスペーサーを導入することによりメカノケミカル重合が活性となることから，同様のモノマーの合成設計によって幅広い様々なメタクリロイルビニルモノマーのメカノケミカル固相重合が可能になる。

さらに，医薬品ビニルモノマーと親水性ビニルモノマーである AAm とのメカノケミカル固相共重合によるポリマープロドラッグ構築にあたり，まず高分子物性と密接に関係している生成共重合体組成について検討した。Fig. 23 は同一粒子径の **1m** と AAm とのメカノケミカル固相共重合におけるモノマー仕込み比，重合の進行率，生成共重合体の組成比の関係を示したものである。Fig. 23 から明らかなように重合の進行率によらず共重合体組成比とモノマー仕込み比とは常に同一であり，ラジカル開始剤を用いる溶液共重合と異なり，理想共重合反応であることを示した。また，**3m** と AAm とのメカノケミカル共重合においても理想共重合反応となることが示された。

5-2. メカノケミカル固相重合法による高分子プロドラッグの薬物放出性^{40,53,54} メカノ

Fig. 23. Composition of **1m** in Copolymer with the Initial Monomer Feed and Reaction Conversion for the System of Methacryloyl Acetaminophen (**1m**)-Acrylamide (AAm) in Mechanochemical Polymerization

Fig. 24. Reaction Scheme for the Hydrolysis of Polymeric Prodrugs

ケミカル固相重合により合成した高分子プロドラッグ (1Pm—3Pm) の加水分解特性をラジカル開始剤による溶液重合により合成した高分子プロドラッグ (1Pr—3Pr) と比較検討した (Fig. 24). 本高分子プロドラッグはいずれも水不溶性であり、生体内条件下 (pH=7, 37°C) における加水分解は進行しなかった。したがって、強アルカリ性溶液中 (1p と 3p は pH=12, 60°C, 2p は pH=10, 37°C), 粉末懸濁状態の異相条件下にて加水分解を実施した。Fig. 25 は加水分解反応の経時変化を示したものである。その結果、加水分解速度は分子量に依存することやメカノケミカル固相重合によって得られた高分子プロドラッグはアタクチック構造であるためその加水分解速度はラジカル開始重合のものよりも大きいことが示された。しかし、1p や 3p においては、加水分解後に主鎖上にカルボキシル基が生成し、逐次的に加水分解反応を抑制するので、これらの高分子の加水分解速度は小さく、かつ反応は完結しなかった。

Fig. 25. Hydrolysis Profiles of Polymeric Prodrugs as a Function of Dissolution Time

A, Polymeric prodrugs containing acetaminophen, 1P. ●, 1Pm (30000); ○, 1Pr (30000); ○, 1Pr (82000). B: Polymeric prodrugs containing 7-theophyllineacetic acid, 2P. ●, 2Pm (27000); ○, 2Pr (27000); ○, 2Pr (34000); ○, 2Pr (50000). C: Polymeric prodrugs containing 5-fluorouracil, 3P. ●, 3Pm (29000); ○, 3Pr (29000); ○, 3Pr (83000). Numbers in parentheses show the average molecular weight ($\bar{M}_n$).

Fig. 26. Hydrolysis Profiles of Copolymer of Methacryloyl Derivatives with Acrylamide (AAm) by Mechanochemical Polymerization as a Function of Reaction Time

A, Copolymer of methacryloyl acetaminophen (**1m**) and acrylamide (AAm). B, Copolymer of 1-methacryloyloxymethyl-5-fluorouracil (**3m**) and acrylamide (AAm). ○, in 1:1; ●, in 1:2; ○, in 1:5.

一方、医薬品ビニルモノマー **1m** あるいは **3m** と AAm とのメカノケミカル固相共重合によって得られた種々の組成比の高分子プロドラッグ (医薬品ビニルモノマー : AAm = 1:1, 1:2, 1:5) の加水分解を 37°C, pH 8 リン酸緩衝液中にて実施したところ, Fig. 26 に示されるように, AAm 含有量の増加に伴いその加水分解進行率は, 反応は完結しなかったものの, 大幅に改善された. さらに, 加水分解後の高分子主鎖上にアミノ基あるいは水酸基などが生成する 5-FU のカルバモイル誘導体 (**3o**) の単独重合体は加水分解が首尾よく進行し, 著しい薬物放出性の改善が実現された. また, **3o** と AAm とのメカノケミカル固相共重合により合成した共重合高分子プロドラッグは AAm 含有量の増加にともない加水分解速度はさらに上昇した. しかしながら, 加水分解の進行率は単独重合体と同様に約 70% で停止した. その理由は, カルバモイル基の加水分解が優先し高分子側鎖として 2-アミノエチル基が生成するが, 逐次的にエステル部位の加水分解も進行して, 徐々にカルボキシル基が生成したためと考えられる.

6. 機能性複合粉末の創製

プラズマ照射高分子表面に大量のフリーラジカルが生成する事実や高分子の粉碎によって生成するメカノラジカルの動力学に関する知見を巧みに利用する簡便かつ乾式の新しいマトリックス型 DDS の構築が考えられる。たとえば、プラズマ照射高分子粉末に薬物を配合した後、圧縮や粉碎操作を施して表面フリーラジカルの再結合反応による粉末固体間架橋を生起させ、薬物の放出パターンを制御する方法である。筆者らは既に直打錠剤にすることによってそのような再結合反応が首尾よく進行することや薬物の放出制御も可能であることを報告しているが、⁵⁶⁾ それらは粉碎を施すことによってさらに効率よく達成されることを確認しており、機能性複合粉末の調製の設計と開発に貴重な基礎知見を得ている。⁵⁷⁾ 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固体間のラジカル再結合反応は先例がなく、固相反応の基礎研究としても極めて意義があり、今後新しい展開が期待できる。

7. おわりに

筆者らの低温プラズマ照射による乾式 DDS の構築方法は、プラズマ照射が純粋に表面反応であるため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完全ドライプロセスである利点を持つ。さらに、現在は大型回転式プラズマ照射反応装置を用いた、薬物の高分子コーティング粉末からの薬物放出を制御する徐放性 DDS の構築においても有効な結果が得られている。このように、本方法の原理は二重錠剤に限らず多重層粒子も含めた種々の剤形に適用可能であり、広範な目的・用途に適合するリザーバー型の新しい乾式 DDS 構築法としての新展開が期待できる。

また、メカノケミカル固相重合における様々な未検討な点を明らかにし、本重合反応可能なビニルモノマーの構造的判断基準に基づいたモノマー構造設計・合成を通して、メカノケミカル固相重合法による新たな機能性高分子構築の可能性が期待される。さらに、本研究で得られた最大の知見はメカノケミカル固相重合反応によって得られる高分子は極めて単分散性に近い分子量分布を有し、かつメカノケミカル反応条件の選択によって生成高分子の分子量制御も可能であることを見出したことである。このような事実からも、本重合法が高次の機能性高分子プロドラッグ合成にとって極めて有用な方法と考えられ、今後、広範な目的・用途に適合する高分子プロドラッグ構築への新展開が期待出来る。

謝辞 本研究は岐阜薬科大学薬品物理化学教室で行われたものであり、教室員はじめ、多くの大学院修了生、学部卒業生、研究生を含むすべての共同研究者と研究協力者の諸氏に謹んで感謝致します。本研究の一部は文部省科学研究費補助金「重点領域研究 (05237228, 07217218, 07650457)、一般研究 C (04671327, 06672148, 07672319)、総合研究 A (07304047)」及び医科学応用研究財団の研究助成によって実施されたものであり、ここに厚くお礼申し上げます。

引用文献

- 1) Hudis M., "Techniques and Applications of Plasma Chemistry," ed, Hollahan J. R., Bell A. T., John Wiley, New York, 1974.
- 2) 筏 義人, "高分子表面の基礎と応用 (上) (下)," 第 1 版, 化学同人, 1986.
- 3) 長田義仁, "プラズマ重合," 第 1 版, 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) Colter K. D., Shen M., Bell A. T., *Biomater. Med. Devices, Artif. Organs*, **5**, 13 (1977).
- 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, 日本化学会誌, **10**, 1558 (1984).
- 8) “放電ハンドブック,” 電気学会編, オーム社, 1980.
- 9) Kargin V. A., Plate N. A., *Vyskomolek. Soedin.*, **1**, 330 (1959).
- 10) Kargin V. A., Kobanov N. I., Popoport N. I., *Vyskomolek. Soedin.*, **3**, 787 (1961).
- 11) Plate N. A., Kargin V. A., *J. Polym. Sci., Pt. C.*, **4**, 1027 (1963).
- 12) Simionescu C. I., Oprea C. V., Nicoleanu J., *Eur. Polym. J.*, **19**, 525 (1983).
- 13) Kuzuya M., Koide A., Ito A., Noguchi A., *Chem. Lett.*, **1989**, 555.
- 14) Kuzuya M., Noguchi A., Ishikawa M., Koide A., Sawada K., Ito A., Noda N., *J. Phys. Chem.*, **95**, 2398 (1991).
- 15) Kuzuya M., Noguchi A., Ito H., Kondo S., Noda N., *J. Polym. Sci., Polym. Chem.*, **29**, 1 (1991).
- 16) Kuzuya M., Ishikawa M., Noguchi A., Ito H., Kamiya K., Kawaguti T., *J. Mater. Chem.*, **1**, 387 (1991).
- 17) Kuzuya M., Kamiya K., Kawaguchi T., *Proc. Jpn. Symp. Plasma. Chem.*, **4**, 317 (1991).
- 18) Kuzuya M., Ito H., Kondo S., Noda N., Noguchi A., *Macromolecules*, **24**, 6612 (1991).
- 19) Kuzuya M., *Council of Science Research Integration. India*, **2**, 39 (1991).
- 20) Kuzuya M., Noda N., Kondo S., Washino K., Noguchi A., *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 6505 (1992).
- 21) Kuzuya M., Kondo S., Ito H., Noguchi A., *Appl. Surf. Sci.*, **60/61**, 416 (1992).
- 22) Kuzuya M., Ishikawa M., Noguchi A., Sawada K., Kondo S., *J. Polym. Sci. Polym. Chem.*, **30**, 379 (1992).
- 23) Kuzuya M., *J. Photopolym. Sci. Tech.*, **5**, 407 (1992). (Review)
- 24) Kuzuya M., Sawada K., Takai T., Noguchi A., *Polymer J.*, **25**, 75 (1993).
- 25) Kuzuya M., Kamiya K., Yanagihara Y., Matsuno Y., *Plasma Sources Sci. Technol.*, **2**, 51 (1993).
- 26) Kuzuya M., Niwa J., Ito H., *Macromolecules*, **26**, 1990 (1993).
- 27) Kuzuya M., Morisaki K., Niwa J., Yamauchi Y., Xu K., *J. Phys. Chem.*, **98**, 11301 (1994).
- 28) Niwa J., Kuzuya M., *Proc. Jpn. Symp. Plasma. Chem.*, **7**, 59 (1994).
- 29) Kuzuya M., Niwa J., Noguchi T., *Polymer J.*, **27**, 251 (1995).
- 30) Kuzuya M., Yamauchi Y., Niwa J., Kondo S., Sakai Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 2037 (1995).
- 31) 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).
- 32) 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).
- 33) Yamakawa I., Watanabe S., Matsuno Y., Kuzuya M., *Biol. Pharm. Bull.*, **16**, 182 (1993).
- 34) Ishikawa M., Matsuno Y., Noguchi A., Kuzuya M., *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 1626 (1993).
- 35) 葛谷昌之, 松野陽子, 日本 DDS 学会誌 (総説), **8**, 149 (1993).
- 36) 葛谷昌之, ファルマシア (進歩), **30**, 511 (1994).
- 37) Ishikawa M., Noguchi T., Niwa J., Kuzuya M., *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 2215 (1995).
- 38) Kuzuya M., Ishikawa M., Noguchi T., Niwa J., Kondo S., *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 192

- (1996).
- 39) Kuzuya M., Kondo S., Noguchi A., Noda N., *J. Polym. Sci. Polym. Chem.*, **29**, 489 (1991).
 - 40) 葛谷昌之, 近藤伸一, 医科学応用研究財団研究報告, **11**, 134 (1992).
 - 41) Kuzuya M., Kondo S., Noguchi A., *J. Polym. Sci. Polym. Phys.*, **30**, 97 (1992).
 - 42) Kuzuya M., Kondo S., Noguchi A., *Macromolecules*, **24**, 4047 (1991).
 - 43) Kondo S., Murase K., Kuzuya M., *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 768 (1994).
 - 44) Kuzuya M., Kondo S., Murase K., *J. Phys. Chem.*, **97**, 7800 (1993).
 - 45) Hansen R. H., Pascale J. V., Benedictis T. D. E., Rentzepis P. M., *J. Polym. Sci.*, **A3**, 2205 (1965).
 - 46) Bundgaard, H. ed., "Design of Prodrugs," Elsevier Science Publishers B. V., Amsterdam, 1985.
 - 47) Pierre T. S., Chiellini E., *J. Bioact. Compat. Polym.*, **1**, 467 (1986).
 - 48) Scheler W., *Makromol. Chem., Macromol. Symp.*, **12**, 1 (1987).
 - 49) Kalal J., *Makromol. Chem., Macromol. Symp.*, **12**, 259 (1987).
 - 50) Joshi H. N., *Polymeric Prodrugs. Pharm. Technol.*, **12**, 118, 120 (1988).
 - 51) 竹本 喜一, 砂本 順三, 明石 満, "高分子と医療," 三田出版会, 東京, 1989.
 - 52) 杉山 一男, 近畿大学工学部研究報告, **17**, 193 (1983).
 - 53) Kuzuya M., Kondo S., *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 3018 (1991).
 - 54) Kondo S., Murase K., Kuzuya M., *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 2412 (1994).
 - 55) 近藤伸一, 葛谷昌之, 日本 DDS 学会誌 (総説), **9**, 315 (1994).
 - 56) Kuzuya M., Niwa J., Yamauchi Y., Kondo S., *J. Photopolym. Sci. Technol.*, **7**, 315 (1994).
 - 57) Kuzuya M., Niwa J., Kondo S., *Liq. Cryst. & Mole. Cryst.*, in press.