

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 20 日現在

機関番号：36301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590061

研究課題名(和文)医薬品の酸素酸化防止を目的としたナノサイズ粉末コーティング法に関する研究

研究課題名(英文)Development of efficient packaging method of oxygen sensitive drug by nano-crystalline powder coating

研究代表者

山内 行玄(Yamauchi, Yukinori)

松山大学・薬学部・准教授

研究者番号：10461378

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円、(間接経費) 1,260,000円

研究成果の概要(和文)：本申請者らは、酸素存在下では瞬時にパーオキシラジカルに変換する高分子粉末のメカノラジカルが、結晶性の糖粉末とともに振動混合処理すると大気中でも長時間安定に存在することを見出した。本結果を各種分析・解析を行い精査することにより、両粒子表面の分子間相互作用(ナノレベル粒子間相互作用)によって、高分子ラジカルが酸素から保護されたメカニズムを明らかにした。さらに、本システムを応用し酸化抑制剤等を必要とする医薬品への“ナノサイズ粉末コーティング法”としての適用範囲と設計指針の基礎を確立した。

研究成果の概要(英文)：It has been long known that mechanolysis of polymers gives rise to mechanically induced radicals, so-called mechanoradicals, due to the polymer main-chain scission. In most polymers, the mechanoradicals reacts with oxygen to form a peroxy radicals immediately after exposure to air, and the intensity of peroxy radicals usually decreases to less than 10% of the original carbon-centered radicals. However mechanoradicals of polymethacrylic acid induced by mechanical operations in the presence of inositol were extremely stable for a long period of time at room temperature. From the results of the detailed analysis, it was found that diffusion barrier layer consisted of nano-sized inositol particles was constructed on the surface of polymer powder and prevented oxygen diffusion. The present results not only contribute to enhancing our understanding of the nature of the intermolecular interaction, but also provide fundamental information for development of novel dry coating method.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・物理系薬学

キーワード：メカノケミカル メカノラジカル 固体プラズマ 粉末コーティング 電子スピン共鳴

1. 研究開始当初の背景

著者の研究室では、種々の高分子の室温におけるメカノラジカル生成、およびメカノケミカル効果に由来する反応特性について検討するとともに、一連の新規なメカノケミカル反応を組織的に検討し、報告してきた。一般に高分子ラジカルは高分子自身がマトリックスとして働くため無酸素雰囲気中室温においてもラジカルは比較的安定に存在し、室温電子スピン共鳴 (ESR) スペクトルによって観測することが可能である。しかしながら大気中では、ほとんどの有機高分子ラジカルは酸素と瞬時に反応して速やかにパーオキシラジカルに変換し、その後徐々に消失する。

最近、ある種の高分子を結晶性の糖粉末とともに混合粉砕するとその高分子のメカノラジカルは大気中においても、長時間安定に存在することを見出した。非常に反応性が高く、酸素存在下では瞬時にパーオキシラジカルに変換してしまう高分子ラジカルが、長期に亘り安定化されるのは驚くべき事実であり、この結果は、高分子と結晶粉末との粒子表面での非常に精密な分子間相互作用によって、高分子ラジカルが酸素から保護されたことを示唆している。有機化合物の分子レベルでの相互作用を理解し、応用利用することは、科学的意義に加えて、社会的貢献としての実用化としても非常に大きな意味を持つと考えられる。

2. 研究の目的

今日、容易に加水分解や酸化分解を受ける薬剤を保護し、安定性を向上させるため、糖衣コーティング、ゼラチンコーティング等、様々な製剤設計が実施されている。手法としては、例えば、核粒子を微粒高分子で覆い、さらに Mechano-heat fusion (機械的熱融合) で熱融着固定化させて、完全薄膜状態にするコーティング法は知られているが、得られた本初期的知見は、既存方法と原理を全く異にしたものであり、種々コーティングの分類中でも、完全ドライプロセスによる“粉末コーティング”の一種としての応用が期待できる。さらに、製剤工程の短縮化、乾燥操作の省略化、省エネルギー化など多くのメリットが容易に想定でき今後の発展が期待される方法といえる。そこで著者は、固体/固体間相互作用の分子レベルでのメカニズムを詳細に解明すると共に、酸化抑制剤等を必要とする医薬品への“ナノサイズ粉末コーティング”の応用適用確立を目指し本研究に着手することにした。

3. 研究の方法

本研究では、まず、分子間相互作用のメカニズムを詳細に調査し、効果を最大限に発揮する条件を精査することにした。具体的には以下に示す項目になる。

1) 着想源である、高分子粉末メカノラジカルの結晶性糖粉末による、ラジカル安定化効果のメカニズムを詳細に検討する。

2) 種々の高分子および固体添加物を用いて、高分子メカノラジカルの酸素酸化反応抑制効果の適用範囲を網羅的に検討し、ラジカルの酸素酸化反応抑制効果に有効な種々詳細条件 (添加剤の種類、混合比、処理条件など) を同定し最適化する。

3) 実用を見越した検討として、得られた基礎的知見を基に、酸化分解抑制化を必要とする医薬品への適用評価を行い、“ナノサイズ粉末コーティング法”の確立を目指す。

機能性微粒子は、リポソームや高分子ミセルのような溶液分散系では開発されているが、固相分散粒子としては有効な実施例は無い。したがって、粒径の制御、表面への分子集積技術等の基礎知見を詳細に検討・蓄積し、現象の理解と、応用利用の可能性追求を主眼とした。

なお、本研究においては、比較的小スケールであり、粉砕効率の高い振動ボールミル粉砕機を使用し、種々検討を行うことにした。

4. 研究成果

はじめにモデル薬物として汎用高分子であるポリメタクリル酸 (以下 PMAA) とポリメタクリル酸メチル (以下 PMMA) を選択し、生成したメカノラジカルの非酸化および酸化の安定性について検討した。メタクリル系高分子をステンレス製ボールミルで粉砕し、メカノラジカルを生成させ、その直後に ESR スペクトルは 5+4 本線のスペクトルパターンを示し、高分子主鎖の切断により生じた三級アルキルラジカルに帰属されている。(図 1) メタクリル系高分子を粉砕後、空气中に約 4 時間曝したときの ESR スペクトルを測定したところ、高分子ラジカルは、酸素存在したでは不安定であり、速やかに酸素中心のパーオキシラジカルに変換し、異方性のスペクトルが観測された。さらに、メタクリル系高分子メカノラジカルの無酸素中、および空気中でのラジカル量の経時変化を比較したところ、無酸素中ではラジカルの再結合・不均化反応がわずかに進行するものの、長時間安定に存在した。しかしながら、酸素存在下では酸素と反応してパーオキシラジカルに変換後、本ラジカルは非常に不安定であるので、周辺の水素を引き抜き、ハイドロパーオキサイドを経て安定な酸素官能基を生成するものと考えられ、速やかに消失することが明らかになった。ところが、空気中で速やかに酸素と反応し消失するメタクリル系高分子ラジカルが、結晶性微粉末のイノシトールとともに混合粉砕すると、空気に曝してもパーオキシラジカルに変換しにくく、長時間安定に存在することを見出した。混合粉砕により生成したメカノラジカルの、空気中における残存ラジカル量は、PMAA の単独の場合が、

2 時間暴露にてほぼ失活したのに対して、24 時間後も 60%以上のラジカルの残存が認められた。

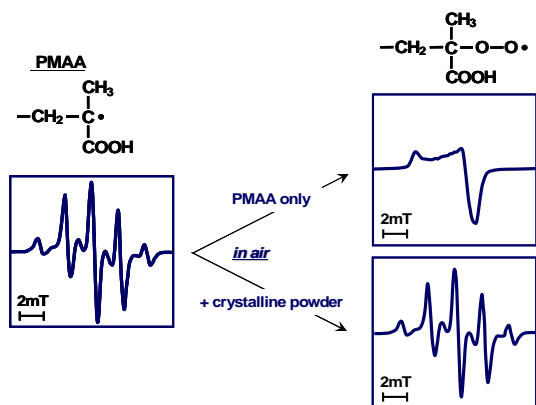


図 1 PMAA ラジカルの構造とその酸素との反応の ESR スペクトル変化

これらの結果から、高分子と固体添加物との混合粉碎による高分子ラジカルの酸素酸化反応抑制は、高分子と固体添加物との分子間相互作用による水素結合網の形成が酸素の投下を抑制することに起因するものと考えられた。そこで、分子内に水素結合可能な官能基を持つ PMAA、および水素結合可能な官能基を持たない PMMA とイノシトールとをそれぞれ重量比率 1:1 の割合で混合粉碎し、空気に曝した時のラジカル量の経時変化について検討した。その結果、PMAA は 48 時間経過後もラジカルが安定であるのに対し、PMMA を用いた場合、3 時間経過後には、パーオキシラジカルとの混合スペクトルに変化し、さらに、そのスペクトル強度も著しく減少した。このことから、PMAA ラジカルが、より酸素から保護されていることが明らかになった。その理由として、水素結合が可能な官能基が多く存在するため、PMAA 表面のカルボキシル基とイノシトール表面の水酸基との固体分子間水素結合網の形成によって、PMAA への酸素の拡散が抑制されたことが考えられる。そこで、固体添加物としてイノシトール以外の糖類およびアミノ酸を用いた場合のラジカルの酸素酸化反応抑制効果について検討した。結果を図 2 に示す。

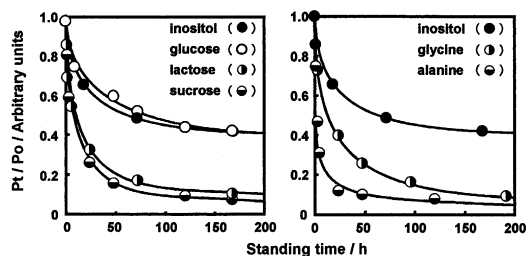


図 2 PMAA ラジカルの結晶性低分子化合物による酸素酸化反応抑制効果

単糖類と二糖類の比較において、単糖類であ

るグルコースはイノシトールとほぼ同様の効果を示したが、二糖類であるラクトースとスクロースは酸素酸化抑制効果が弱いことが明らかになった。その理由として、糖類の構造の相違が考えられた。分子の構造上、単糖類は一分子中にあらゆる方向を向いた水酸基を多数有しており、粉碎過程で、二糖類と比較してより緻密な水素結合網を形成することが可能であると考えられる。また、一般に結晶性部位への酸素の拡散は非晶質部位に比べ困難であり、その拡散速度は非晶質部位の 10 分の 1 以下であることが知られている。よって、高分子ラジカルと酸素との反応性は混合粉碎後の試料の結晶性に依存すると考えられる。そこで、各試料の粉碎前後の結晶性を比較したところ、単糖類を使用した場合に結晶性が保持されていたのに対して二糖類の場合には処理時間に伴い非晶質化が進行することが示された。これらの結果から、2 種の粉体を用いたとき、例えば大粒子と小粒子を組み合わせると、図 3 に示すように混合により、大粒子は小粒子で被覆され、いわゆる表面改質（カプセル化）がされたことが考えられる。

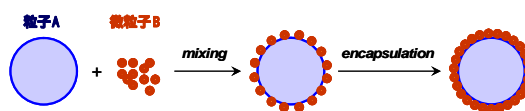


図 3 粉末/粉末コーティングの概念図

表面改質は、さらに条件により完全なものとされ、『ordered mixture』レベルのカプセルから、固定化と造膜間で進行した『単粒子膜あるいはカプセル膜』を有するカプセルに加工できる。今日、加水分解や酸化分解しやすい薬剤を保護し、安定性を向上させるため、さまざまな製剤設計が行われている。その中でも、糖衣コーティング、ゼラチンコーティングなどが主な方法として挙げられるが、粉末コーティングと呼ばれるものがあり、これには素材の粉末を各種結合剤やフィルムコーティング基材の溶液に分散させる方法と、静電気力などを含めたメカノケミカルな方法がある。特に、後者は他のコーティング方法と比較して、有機溶剤を使用しないため製造方法が画期的に異なり、ミリメートル以下の粉末粒子へのコーティングが可能となる。また、工程の短縮化、乾燥操作の省略、省エネルギー化などの利点から、今後の発展が期待されるコーティング方法である。このメカノケミカル反応による表面改質は、機械化学的現象である粉碎・摩砕などを利用しており、基本的に、高速攪拌機、混合機の機構と粉碎機の機構を利用している。したがって、新しいシステムを構築するリソース等の準備が必要無く、現有の機器を転用可能であり、その意味でも有用である。そこで本研究では、本コーティング法の実用可能性を検討するため、加水分解および酸化

分解するモデル薬剤としてアスコルビン酸を選択し、固体添加物と混合後、高速振動処理し、空気中におけるアスコルビン酸の安定性について精査した。選択したアスコルビン酸は水素結合が可能な水酸基を多数有しており、固体添加物のイノシトールとともに高速振動処理により、両粒子表面間の相互作用生起が期待できる。その検討結果については、研究継続中であり、詳細に検討中であるが、温度40℃、湿度60%の雰囲気下において、アスコルビン酸単体では14日後に5%分解したのに対し、高速振動混合物は1%以下の分解にとどまり、有意な効果を示している。モデル薬剤に関しても、良好な結果が確認でき、結晶性低分子粉末を利用した、粉体/粉体系におけるカプセル化コーティングの更なる応用利用に関する今後の発展が期待できる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計3件)

- (1) 山内行玄，葛谷昌之，笹井泰志，近藤伸一，Surface functionalization of DLC thin films by plasma technique., JOURNAL OF PHOTOPOLYMER SCIENCE AND TECHNOLOGY., 査読有，24(4)，2011, 475-478 DOI 10.2494/photopolymer.24.475
- (2) 山内行玄，葛谷昌之，笹井泰志，近藤伸一，Surface treatment of natural polymer by plasma technique - promotion of seed germination., JOURNAL OF PHOTOPOLYMER SCIENCE AND TECHNOLOGY., 査読有，25(4)，2012, 535-538 DOI 10.2494/photopolymer.25.535
- (3) 山内行玄，葛谷昌之，笹井泰志，近藤伸一，Construction of matrix-type drug delivery system using solid phase polymerization initiated by plasma induced radicals., JOURNAL OF PHOTOPOLYMER SCIENCE AND TECHNOLOGY., 査読有，26(4)，2013, 529-532 DOI 10.2494/photopolymer.26.529

〔学会発表〕(計4件)

- (1) 山内行玄，葛谷昌之，笹井泰志，近藤伸一，薬物と医薬品添加物の混合粉碎における薬物由来のメカノラジカル生成，日本薬学会第132年会(北海道)
- (2) 山内行玄，葛谷昌之，笹井泰志，近藤伸一，メカノケミカル反応によるマトリッ

クス型DDSの調製に関する研究，日本薬学会第133年会(横浜)

- (3) 山内行玄，葛谷昌之，笹井泰志，近藤伸一，プラズマ誘起粉末ラジカルを用いたマトリックスタイプ薬物送達システムの構築，30th International Conference of Photopolymer Science and Technology (ICPST-30)
- (4) 山内行玄，葛谷昌之，笹井泰志，近藤伸一，低温プラズマ技術による徐放性製剤開発の基盤研究，第134年会 日本薬学会(熊本)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山内 行玄 (YAMAUCHI Yukinori)

松山大学 薬学部・准教授

研究者番号：10461378