



Title	表面中和法による水系溶媒中における腸溶性マイクロカプセル化に関する研究
Author(s)	高畠, 英夫
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/38675">https://hdl.handle.net/11094/38675</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	高畠英夫
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第 11082 号
学位授与年月日	平成 6 年 2 月 3 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	表面中和法による水系溶媒中における 腸溶性マイクロカプセル化に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 真弓 忠範 (副査) 教授 近藤 雅臣 教授 三村 務 教授 田中 慶一

### 論文内容の要旨

マイクロカプセル（以下 MC と略記する）は NCR 社のカーボンレス複写紙の開発以来その潜在的 possibility が注目され、医学、薬学及び工学分野等において多くの研究がなされている。医薬品分野においては、安定性の向上、製剤の製造性の向上、服用性の改善、徐放化等に利用され、ethylcellulose 等の疎水性皮膜を用いた研究が多く報告されている。一方、腸溶性ポリマーを用いた腸溶性 MC の利点として、①胃液中で分解され易い薬物を保護する、②速放性と組み合わせることにより持続性製剤を設計する、③胃を刺激する薬物に対して胃壁を保護する等、従来より一般的に考えられてきた腸溶性製剤の特性に加え、④ペプチド性医薬品などに対して、消化酵素が少ない消化管下部で放出させてバイオアベイラビリティを向上させる DDS として利用する、⑤形状が小さく多単位製剤であるので、錠剤等の単一単位製剤に比べ消化管内移行時間のばらつきが小さく安定した治療効果があげ易いなどが期待出来る。

腸溶性 MC の製造法としては、界面重合法、相分離法、液中乾燥法、スプレーコーティング法等が報告されている。これらの多くは有機溶媒を用いるが、環境への影響、作業の安全性、コストの上昇等を考えると有機溶媒の使用は出来るだけ避けることが望ましい。このため最近のスプレーコーティングにおいては、水系でコーティング可能な処方の研究が盛んに行われるようになってきた。しかしながら、水系スプレーコーティングでは、①腸溶性ポリマーをラテックスとして用いる必要があるため使用できるポリマー種が限定される、②乾燥に多大のエネルギーを必要とする、③特殊な装置及び技術を必要とする等の問題点がある。そこで筆者は、より簡便で適用範囲の広い安全な水系溶媒中における腸溶性 MC の製造に関する研究を実施した。この点に関し、Koida 等は表面中和を応用した aspirin の水系 MC 化法について報告している。すなわち、予め、アルカリを加えて溶解した腸溶性ポリマー溶液に酸性物質である aspirin 結晶を投入し、溶出する aspirin によって表面近傍の pH を酸性とすることにより、溶解していたポリマーを結晶粒子の表面に沈着させて均一な皮膜を形成させ、aspirin の腸溶性 MC を得ている。しかし、Koida 等の研究はまだ原理的な報告にとどまっており、この方法の適用性を拡張し、実用化するためには更に詳細な研究が必要と考えられた。そこで著者は、ポリマー種、薬物物性及び可塑剤等の影響に関する基礎的観点からの研究を行い、新規な水系溶媒中における MC 化法である表面中和法を種々の腸溶性ポリマーに広く応用可能にすること及び対象

となる薬物を酸性薬物のみならず、中性並びに塩基性薬物に拡大することを目的として実験を行った結果、以下のような結論を得た。

表面中和法について各種腸溶性ポリマーの適用性を知るために、aspirin をモデル物質として 9 種の腸溶性ポリマーを用いて MC 化を行った。その結果、CMEC, HPMCAS-H, L などのセルロース系の高分子では第一液において大きな溶出抑制効果が認められたが、Eudragit S のような合成高分子では、溶出抑制効果が認められないか又は、MPM-05 のように凝集が激しく MC 化が困難であった。溶出抑制効果が認められなかった Eudragit S については、可塑剤を添加することによる成膜性の改善を検討した。その結果、TEC をポリマーに対して 20% 添加した場合は 60°C において、また 40% 添加では 40°C から第一液での溶出を抑制し、成膜性が良好となり、表面中和法に適用可能なポリマー種の拡大が可能となった。

MC 化温度を変化させることにより、種々の特性を持つ MC が調製可能となり、皮膜率、溶出抑制効果及び主薬回収率においては HPMCAS 系が、単核収率においては CMEC が 9 種のポリマーの中で最も良好な値となった。また、MC 特性とポリマーの特性との関係をみるために、各種ポリマー溶液について pH 及び温度を変化させてその状態を観察した結果、例えば、皮膜性の良かった HPMCAS-L, HPMCAS-H 及び CMEC では低 pH 域で Pg 相があり、一方単独では成膜性が悪かった Eudragit S では可塑剤無添加で Pg 相を認めなかつたが、可塑剤添加により Pg 相が出現し、良好な成膜性を示すなど、各ポリマーの相変化状態と MC 化過程及び MC 特性とは深い関連があることが認められた。

薬物物性の MC 化に及ぼす影響を明らかにし、かつ表面中和法のより広い薬物への適用性拡大を図るため、8 種の安息香酸誘導体と 3 種の腸溶性ポリマーを用いて MC 化を行った。その結果薬物の飽和溶液 pH については、その減少とともに皮膜率は増加し、各ポリマー内において一定の相関性が認められた。そこで更にポリマー及び薬物に関わらず、普遍的に皮膜率を予測する方法の構築を目的として、薬物とポリマー間の酸-塩基平衡をもとにした数式モデルについて検討した。その結果、ポリマーの非解離のカルボン酸量 (FS) からポリマー自身の沈殿の容易さを表す指標値 ( $\alpha p$ ) を差し引いた  $FS - \alpha p$  と皮膜率を相關させると、ポリマーの種類とは無関係に一つの関係式に集束した。この関係式により、薬物及びポリマー物性から MC の皮膜率を予測することが可能となった。また、薬物そのままでは適用不可能である中性及び塩基性薬物について、皮膜形成助剤として有機酸を添加し、MC 化する方法についても検討した。その結果、有機酸を添加することにより MC 化が可能となり、溶解度が大きく及び  $pK_a$  の小さい有機酸の方が皮膜率は増加した。また、芯物質の結合剤としては疎水性の EC より親水性の PVA を用いた方が皮膜率は増加した。

以上の検討から、表面中和法と関連する各種腸溶性ポリマーの性質、薬物との相互作用及び皮膜形成のメカニズム等について明らかにすることことができ、適用可能なポリマー及び薬物の拡大が可能となり、種々の特性をもつ MC が調製可能となった。

## 論文審査の結果の要旨

腸溶性マイクロカプセルは、胃液中で分解され易い薬物の保護、速放性と組み合わせることによる持続性製剤の設計、胃を刺激する薬物に対する胃壁の保護等多くの利点を有している。また、腸溶性マイクロカプセルの製造法としては、界面重合法、相分離法、液中乾燥法、スプレーコーティング法等が報告されている。これらの多くのものは有機溶媒を用いるが、環境への影響、作業の安全性等を考えると、有機溶媒の使用は出来るだけ避けることが望ましい。このため最近のスプレーコーティングにおいては、水系でコーティング可能な処方の研究が盛んに行われるようになってきた。このうち、Koida 等は表面中和を応用した aspirin の水系マイクロカプセル化法について報告を行っている。しかし、本研究はまだ原理的な報告にとどまっており、この方法の適用性を拡張し、実用化するためには更に詳細な研究が必要と考えられた。そこで著者は、ポリマー種、薬物物性及び可塑剤等の影響に関する基礎的観点

からの研究及びその方法論を中性及び塩基性薬物等にも拡張する研究を行った。

その結果、可塑剤を添加すること等により本法に適用可能なポリマー種の拡大が可能となった。また、ポリマー種および薬物に関わらず、普遍的にポリマーによる薬物皮膜率を予測する方法を確立した。さらに、薬物そのままではマイクロカプセル化が不可能である薬物に対して、皮膜形成助剤を添加することにより多様な薬物に本法を適用することが可能である事を示した。

以上の成果は、今後の腸溶性マイクロカプセル製剤の製造方法に多大の示唆を与えるものであり、博士（薬学）の学位を授与するにふさわしいものであると考える。