

学 位 論 文 題 名

Controlled Release with Coating Layers Dispersing Fine Particles

（微粒子を分散した被覆膜による溶出制御）

学位論文内容の要旨

医薬品、肥料、農薬および他の薬品は様々な分野でよく用いられている。しかし、それらの乱用による深刻な副作用や NO_x の放出、富栄養化などの環境汚染が懸念されている。これらの問題点を改善するために、必要なときに所要量の必要な物質を供給することのできる徐放技術が注目されている。これには主に被覆型徐放粒子が、製造方法が簡単で、必要成分が粒子体積の大部分を占めるためよく用いられている。しかしながら、被覆型徐放粒子は、被覆材としてプラスチックを用いるため、粒子調製時に大量の有機溶媒を必要とし、また環境中にそのプラスチックが残留する問題点を持つ。そこで本研究では、被覆材に生分解性物質を用い、有機溶剤を使用しない乾式造粒による、新たな被覆型徐放粒子調製法の開発を目的とした。そして、この粒子の溶出機構を実験とモデル解析から定量的に検討し、粒子調製条件と溶出特性との関係を求めた。最後に、任意の溶出曲線を持つ徐放粒子の調製条件について検討を行った。

第1章では、被覆型徐放粒子の開発のために、徐放粒子の応用分野と目的、調製原理と方式およびその問題点について検討が行われ、溶出機構の解明のため数式モデルが分類整理されている。最後に、本研究の目的と概要が述べられている。

第2章では、可溶性微粒子を分散した不透水性被膜による徐放粒子の徐放性の可能性について、実験と解析により検討を行っている。その結果、核成分は、可溶性粒子の溶解により生成する空孔構造を通じて外部溶液に溶出し、拡散モデルによりその溶出特性が記述できることがわかった。さらに、空孔構造内の拡散係数が、モンテカルロ法によりシミュレートされた。

第3章では、溶出時間のより長い徐放性粒子を調製するために、不透水性被覆膜内に不溶性の透水性微粒子を分散した被覆粒子の徐放特性について検討している。核成分は、不透水性粒子が互いに接触することにより生成する充填構造の内部を通じて外部溶液に溶出する。さらに、第2章で得られた溶出モデルを2段階に拡張し、計算と実験により溶出特性の比較検討を行なった。拡張された溶出モデルの最初の段階は、固体の核粒子が溶解するために被覆膜内の核物質の溶液濃度が飽和し一定になっており、次の段階では、核粒子が溶けてなくなったために被覆膜内の溶液濃度が減少する段階である。その結果、可溶性

粒子または透水性粒子を不透水性被覆膜内に分散した被覆粒子の溶出曲線を、溶出モデルによって記述できることがわかった。

第4章では、分散した透水性粒子の体積割合と厚さが異なる多重膜で被覆された核粒子による、徐放制御について検討を行っている。その結果、実験的にも、理論的にも精密な溶出速度の制御が可能であることが示された。

第5章では、溶出特性制御のために微粒子を分散した多孔性被覆膜の構造について、ランダムウォークシミュレーションにより解析した。その結果、被覆膜内に分散された粒子の体積割合と粒度分布で表される空孔構造パラメーターと溶出特性の間に相関が見出された。

第6章では、様々な分野で要求されているシグモイド型の溶出特性を得るために、初期では溶出速度が遅く、その後速度を増し、最後にまた遅くなる粒子の新規な粒子調製方法として、不透水性物質内に可溶性粒子を分散した膜を透水性の粒子を分散した膜で二重に被覆した粒子を提案した。この被覆粒子は内側の可溶性粒子がゆっくりと溶解するに従って膜内の溶出経路が成長して溶出速度が速くなり、その後、固体粒子が完全に溶解してしまったために内部の溶液濃度が減少し、溶出速度が遅くなり、シグモイド型の溶出曲線を示す。この溶出モデルは、透水性粒子の拡散抵抗に起因する可溶性粒子の遅い溶解により可溶性粒子膜内の空孔構造の変化を考慮することで構築され、実験による溶出曲線と一致した。これにより、拡散型からシグモイド型までの任意の曲線をモデル化できた。

第7章では、与えられたシグモイド型の溶出曲線を持つ被覆粒子を調製するために、第6章で得られた溶出モデルを用いて、調製条件と溶出特性の関係について検討を行った。その結果、調製条件と溶出速度および溶出遅れで表される溶出特性の間に簡単な関係が見出された。溶出速度は、透水性粒子の体積割合を大きく、または透水性粒子膜を薄くすることにより速くなり、溶出遅れは、可溶性粒子膜を厚く、次いで透水性粒子の体積割合を小さく、そして透水性粒子膜を厚くすることにより長くできることがわかった。したがって、与えられた溶出曲線を得るためには、まず、透水性粒子の体積割合および膜厚を調製し、その後、可溶性粒子の膜厚を調製すればよいことがわかった。この結果を用いて、モデルの溶出特性を得るために粒子設計を行い、シミュレーションにより溶出曲線を求めた結果、目的の溶出特性に近い計算結果が得られた。

第8章では、本研究成果が総括されている。

以上、不透水性の被膜内に微粒子を分散した被覆粒子を乾式造粒法により調製することで、これまでの被覆型造粒体の問題点を改善し、溶出モデルに基づき求められる溶出特性を示す被覆粒子の設計を行うことが可能になった。

学位論文審査の要旨

主 査	教 授	篠 原 邦 夫
副 査	教 授	井 口 学
副 査	教 授	荒 井 正 彦
副 査	教 授	増 田 隆 夫
副 査	助教授	中 島 耀 二

学 位 論 文 題 名

Controlled Release with Coating Layers Dispersing Fine Particles

(微粒子を分散した被覆膜による溶出制御)

最近、高機能性微粒子素材として医薬品、肥料、農薬などが多用されるため、その副作用や環境汚染が問題になってきている。これらを改善する一方法として、徐放技術が志向され主に被覆型粒子が用いられている。しかし、特に農業用の徐放粒子は、通常、被覆材としてプラスチックを用いるため、有機溶媒による調製と環境中への残留が弊害になっている。本研究では、これらの問題点を解決すべく、被覆材に生分解性物質を用い、有機溶剤を使用しない乾式造粒による新規な被覆型徐放粒子調製法の開発を目指して、被覆粒子の溶出実験とモデル解析から、求められる溶出曲線を持つ徐放粒子の調製条件について定量的に検討を行っており、工学的アプローチとしても生体・環境保全の点からも価値ある研究である。

第1章では、被覆型徐放粒子の応用分野と目的、調製原理と方式、および溶出機構に関する数式モデルの現状が分類・検討されて、本研究の目的を明確にしている。

第2章では、本研究での新規な被覆粒子として、可溶性微粒子を分散した不透水性被膜を持つ粒子を考案し、その徐放特性を実験と解析により検討した結果、核成分が可溶性粒子の溶解により生成する空孔を通じて外部に溶出し、その空孔構造特性を表す拡散係数をモンテカルロ法で記述できたことにより、新規調製法の可能性が明確になった工学的意義は大きい。

第3章では、不透水性被覆膜内に不溶性の透水性微粒子を分散した被覆粒子を調製することにより、溶出時間を長くできるだけでなく、核成分の溶出速度制御ができるようになったことは工学的価値が高い。

これは、第2章の溶出モデルを拡張し、最初の段階で透水性微粒子による溶出速度低減と固体核粒子の溶解により被覆膜内の溶液が飽和濃度になっており、次の段階で核粒子の消滅による被覆膜内の溶液濃度が減少する結果、分散する粒子の種類によらず、溶出曲線の調節が可能になることが記述できた。

第4章では、核粒子を分散した透水性粒子の体積割合と厚さが異なる多重膜で被覆することにより、実験的にも、理論的にもより自由度のある溶出速度制御の可能性を見出し、本研究の実用性をさらに高めることが出来た。

第5章では、微粒子を分散した多孔性被覆膜の構造について、ランダムウォークシミュレーションを行った結果、被覆膜内に分散された粒子の体積割合と粒度分布で表される空孔構造パラメーターと溶出特性の間に相関が見出され、短時間で溶出特性計算ができるようになったことは工学的に十分価値がある。

第6章では、より一般的なシグモイド型の溶出特性を示す粒子調製法として、不透水性膜内に可溶性粒子を分散した内膜を透水性粒子を分散した外膜で二重に被覆することを提案した。この被覆粒子は外膜で溶出速度を抑制されながら内側の可溶性粒子が溶解するに従い内膜内の溶出経路が成長して溶出速度が上がり、その後、核粒子が完全に溶解し内部の溶液濃度が減少して溶出速度が遅くなる。この被覆粒子の溶出機構に基づき、拡散型からシグモイド型までの任意の溶出曲線を実際にモデル化できたことは工業的にも十分に価値がある。

第7章では、得られた溶出モデルに基づき、調製条件と溶出速度および溶出遅れで表される溶出特性の間の簡単な関係を用いて粒子設計を行ない、シミュレーションにより目的の溶出曲線に近い計算結果を得ており、必要な溶出特性を持つ被覆粒子の設計法を提案できたことは工学的に十分評価できる。

第8章では、本研究成果の総括として、不透水性被膜内に微粒子を分散した被覆粒子の乾式造粒による新規な調製法の提案で、従来の被覆型造粒体の問題点を改善するとともに、その溶出機構解析に基づき、必要な溶出特性を示す被覆粒子の設計が可能になったことを述べている。

以上を要するに、著者は、これまでの被覆型徐放性造粒体に代わる高性能な被覆粒子を新規に開発し、その溶出機構のモデル解析に基づき必要な溶出特性を持つ被覆粒子の調製法を提案している。これは、化学工学および微粒子工学の新展開に対して大きく貢献するものである。よって、著者は、北海道大学博士(工学)の学位を授与される資格があるものと認める。