

課題情報シート

課題名：	Core-Shell 型錠剤の薬物放出抑制効果と薬物放出モデルの解明		
施設名：	職業能力開発総合大学校東京校		
課程名：	専門課程	訓練科名：	環境化学科
課題の区分：	総合制作実習課題	課題の形態：	研究

課題の制作・開発目的

(1) 課題実習の前提となる科目または知識、技能・技術

有機工業化学（高分子の基本物性に関する知識）、機器分析（吸光光度分析に関する試料前処理や分析に関する技術）

(2) 課題に取り組む推奨段階

有機工業化学及び機器分析実験終了後

(3) 課題によって養成する知識、技能・技術

研究課題を通して、高分子を用いた機能性材料に関する実践的な開発技術を身につける。

(4) 課題実習の時間と人数

人数：1名

時間：396時間

一般的な経口投与型で供給される薬物は、胃液中で変質し本来の薬効を失い、病巣に到達し薬効が発現できるのは投与薬物の数%程度です。このため、腸内へ薬物を選択的に送達するための優れた薬物送達システム（DDS）用のキャリアーの開発が重要視されています。

今回の課題では、胃液または腸液中での薬物放出時間を自由にコントロールすることが可能な Core-Shell 型錠剤の開発を試みました。錠剤 Shell 部の成分として用いた、カルボキシメチルセルロース（CMC）とメチルグリコールキトサン（MG）のモル分率を変えた錠剤や、厚さの違う錠剤を調製し、薬物放出挙動の検討を行いました。さらに、Core-Shell 型錠剤からの薬物放出モデルの解明も行いました。

課題の成果概要

錠剤 Shell 部には、カルボキシメチルセルロース（CMC）、メチルグリコールキトサン（MG）を用いて所定の MG モル分率になるように混合しました。錠剤の Core 部は、Shell 層と同一のポリイオン成分としたものに、モデル薬物のテオフィリン（TH）を含有させて Core 部を Shell 層で包含し、それを加圧することで錠剤を調製しました。図 1 に調製した Core-Shell 型錠剤の二分割写真を示します。分割面の中央に見える白い四角の部分が Core 部です。錠剤

の厚さは、1.5mm～5.6mm のものを調製しました。この錠剤をカゴに入れ、37℃恒温にした pH1.2 の人工胃液 150ml 中に浸し、10～30 分間隔で TH 放出量を吸光光度法 (271nm) で求めました。120 分後にこの錠剤を pH6.8 の人工腸液中に浸し、10～30 分間隔で同様に TH 放出量を求めました。



図1 Core-Shell 型錠剤

図2にMGのモル分率0.5の、CMC-MG5錠剤(錠剤の厚さ1.7mm～5.6mm)の放出実験の結果を示します。錠剤の厚さが1.7mmでは、10分でTHの放出が始まり、90分後に90%放出しています。厚さ2.2mmでは30分後から、2.9mmでは腸液に入った後の140分後から、それぞれTHの放出が始まることがわかります。錠剤が一番厚い5.6mmでは、195分までTHの放出は抑制されることがわかります。この結果から、錠剤の厚さを制御することで、効果的に薬物放出時間をコントロールできることが明らかになりました。

錠剤Shell部のMGモル分率が変化することで、図3に示す3種類の薬物放出モデルを考えることができました。

- (1)「MG溶解モデル」 MGの溶解挙動が薬物放出時間を決める錠剤。
- (2)「PIC崩壊モデル」 ポリオンコンプレックスの崩壊特性が、薬物放出時間を決める錠剤。
- (3)「ゲル溶解モデル」 ゲル化したCMCの溶解挙動が薬物放出時間を決める錠剤。

今回のCore-Shell型錠剤は、錠剤の厚さを変化させると、薬物の放出時間を自由にコントロールすることが可能であることがわかりました。このような錠剤を使えば、薬効を発現させたい時間に応じて錠剤を設計することが可能になり、優れたDDSキャリアーへの発展が期待できます。

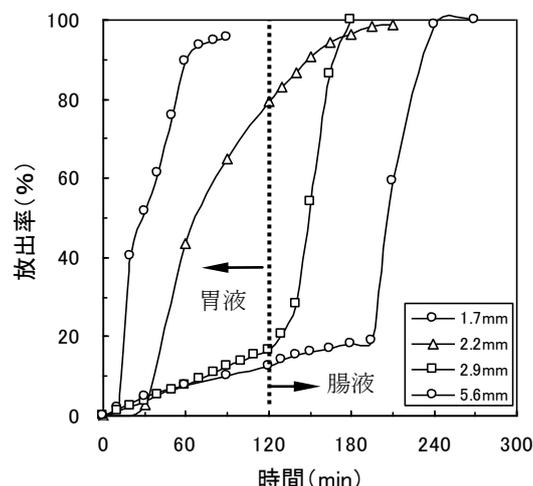


図2 CMC-MG錠剤の放出率曲線

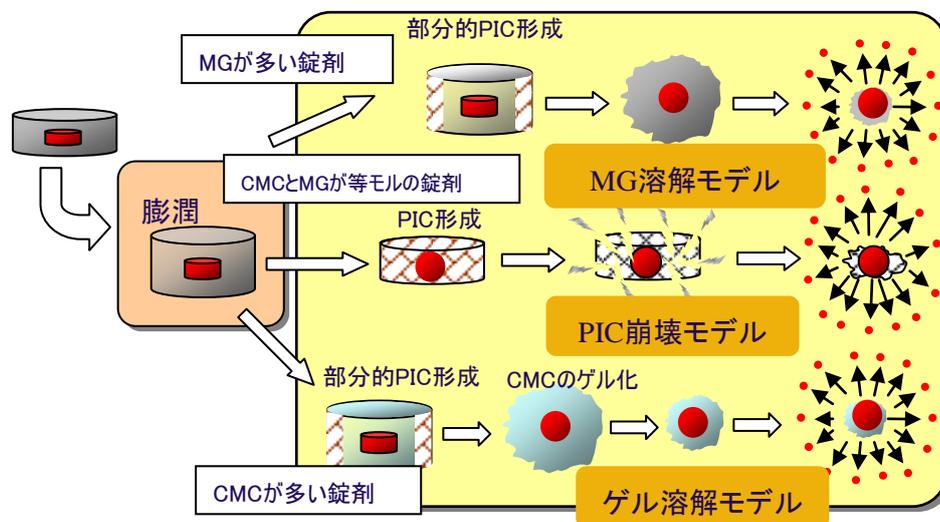


図3 薬物放出モデル

課題制作・開発の訓練ポイントおよび所見

<Core-Shell 型錠剤の作製について>

Core-Shell 型錠剤の調製のポイントは、Core 部を錠剤中央部へ正確に納めることです。Shell 部となる高分子微粉末の半量を内径 10mm の円筒に入れ、その中に直径 3mm の Core 部を乗せる作業がかなりの熟練が必要でした。さらに、錠剤厚が 1.7mm の薄い錠剤の作製では、Core 部が錠剤表面に露出しないように慎重な作業が必要でした。最終的には、Shell 部の高分子粉末量と錠剤作成時の加圧時間を考慮することで、設計どおりの厚さの錠剤を自由に調製することができるようになりました。使用する高分子微粉末の物性を的確に判断して、錠剤の出来上がり寸法を推測できる技術の習得ができたものと考えます。

<薬物放出実験について>

人工胃液および人工腸液中での、錠剤からの薬物放出実験系を検討させました。種々のアイデアの中から、最終的には網戸の網を使った袋を作成し、その中に錠剤を入れて人工胃液・人工腸液中に浸し、所定時間ごとに取り出す方式を採用しました。その結果、薬物放出実験操作が非常にスムーズになり、測定精度が向上しました。高額な器具を安易に使用せずに、身近な材料を使う創意工夫を体験させることができました。

<薬物放出モデルの検討について>

実験で得られたデータを解析して、Core-Shell 型錠剤からの薬物放出モデルを検討させました。測定時間ごとの錠剤変化の観察結果と合わせて討論を行いました。3 種類の薬物放出モデルを考案することで、実験結果がきちんと説明できることを経験させました。自分たちで考案したモデルで実験結果を明確に説明できるという、非常に良い経験をさせることができました。

養成する能力 (知識、技能・技術)	課題制作・開発のポイント	訓練（指導）ポイント
○ 薬物送達システム（DDS）の考え方を理解させます。 ・ 腸液中での選択的な薬物放出システムを習得します。	◇ 薬物送達システム（DDS） ・ DDS の考え方と役割を明確に提示しました。	● DDS の基本的なことを理解させるために文献購読やプレゼンテーションを行い、課題に対する興味を持たせることで積極的な取り組み姿勢を涵養させます。
○ 高分子電解質の基本的な物性を理解させます。	◇ 高分子物性、分子量、重合度、電離挙動、溶解物性などを明確に提示しました。	● 高度な高分子物性をわかりやすく、具体的試料を用いた予備実験などを通して、体験学習させることで

養成する能力 (知識、技能・技術)	課題制作・開発のポイント	訓練（指導）ポイント
<p>○ 錠剤調製方法や実験測定方法を自ら創意工夫によって開発できます。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 課題解決力 <p>○ 実験データから、薬物放出モデルを設計することができます。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ データ解析能力 ・ モデル設計能力 	<p>◇ Core-Shell 型錠剤の調製</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Core 部を錠剤中央へ正確に納めることが重要です。 ・ 錠剤の厚さを設計通りに調製する技術手法の開発を行いました。 ・ 薬物放出実験を簡便に行える工夫として、網戸の網を用いたティーバック方式を開発しました。 <p>◇ 薬物放出モデルを考案するために、測定条件と実験データ間の関連性について、図表を用いて確認しました。設計した放出モデルと実験データに矛盾点がないかを多角的に検討しました。</p>	<p>理解度を深めさせます。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 学生のアイデアをできるだけ活かします。学生のどんな提案に対しても否定的な意見は言わずに、あえて失敗させることも必要です。失敗の中から次の展開を考えさせます。 ● 設計通りの錠剤厚に調製するため、Shell 層粉末質量と加圧時間の関係を経験的に習得させます。 ● 多数の実験データを効果的な図表にまとめることが重要です。データの傾向を直感的につかむ能力を習得させます。

<所見>

この研究課題における一連の取組みを通じて、学生自身で考案した手法で錠剤を作製し、実験方法を工夫する中で、総合的に課題解決を行うための能力を養成することができたと考えます。

さらに、自ら考えて実験を行うとともに結果を予測する能力、得られたデータを検証する能力等も養成されたものと考えます。

課題に関する問い合わせ先

施設名 : 職業能力開発総合大学校東京校
住所 : 〒187-0035
 東京都小平市小川西町 2-32-1
電話番号 : 042-341-3331 (代表)
施設 Web アドレス : <http://www.ehdo.go.jp/tokyo/ptut/>