

ポリオンコンプレックスを担体とした Core-Shell 型錠剤への崩壊性寒天の添加効果

職業能力開発総合大学校 東京校 神林 信太郎

Effects of Addition of Disintegrating Agar on Core-Shell Type Tablets Using Polyion Complex as the Drug Carrier

Shintaro KANBAYASHI

Summary

Disintegrating agar (D-Agar) was added to the shell layer of core-shell type tablets to study the drug release mechanism. The two tablets prepared were 1) CMC-MG tablets from carboxymethyl cellulose (CMC) and methylglycol chitosan (MG) and 2) Car-MG tablets made of κ -carrageenan (Car) and MG. The tablets were transferred from artificial gastric juice to artificial intestinal juice. The formation of a polyion complex (PIC) in the shell layer in the artificial gastric juice produced large differences in the effect of the D-Agar addition. D-Agar addition enhanced theophylline release from the CMC-MG tablets, which did not form PIC in the artificial gastric juice. The Car-MG tablets, which formed PIC in the artificial gastric juice, held the D-Agar in the PIC gel layer causing a delay in degradation. The theophylline release from the Car-MG tablets was suppressed.

1. はじめに

2 種の高分子が、水素結合、クーロン結合、van der Waals 結合などの相互作用により生ずる高分子間複合体は、成分高分子のいずれにもない新しい物性や機能を持つ材料として期待される。特に正電荷を持つポリカチオンと、負電荷を持つポリアニオンが水溶液中で静電的相互作用によって形成される複合体は、ポリオンコンプレックス (polyion complex, PIC) と呼ばれ、PIC の持つ透過特性、電気的特性、反応特性、生体適合性などを考慮した機能性材料への応用が検討されている^{(1), (2)}。また、PIC 形成反応の一方のポリオン成分が弱電解質型ポリオンである場合は、ポリオンの電離度が系の pH に依存するので、PIC 形成反応も pH に大きく依存する。最近注目されている PIC の応用例としては、非ウイルス型の遺伝子キャリアとしての利用や、安全で高い機能を持つドラッグキャリアへの応用などがある。

近年薬物投与の最適化を目的とした、薬物送達システム^{(3), (4)} (Drug delivery system, DDS) の開発が活発に行われている。最も一般的な薬物の投与経路としては、経口投与方法がある。薬物が経口投与されて吸収部位である消化管粘膜 (小腸粘膜) へ到達するまでに、消化管内の pH は酸性から中性、さらに弱アルカリ性へと変わる。この過程で、投与された薬物は胃液中の強酸性環境で変性し、本来の薬効を失うことなどが考えられ、病巣に到達し薬効を発現できるの

は、投与薬物の数%程度であるといわれている。このため、薬物吸収部位である小腸内へ薬物を選択的に送達するための優れた DDS 用のキャリアの開発が重要になってきている^{(5), (6)}。

筆者らは、PIC 形成反応の場に薬物を存在させることで、錠剤の置かれた外部環境の pH 変化に応答した、薬物の放出制御システムの開発を検討している。薬物を高分子マトリックス中に均一に分散したモノリシック型錠剤や、薬物層を錠剤中間層として挟み込んだサンドイッチ型錠剤からの薬物放出挙動について検討した^{(7)~(9)}。さらに薬物を充填した Core 層と、ポリオン成分を持つ Shell 層からなる Core-Shell 型錠剤では、胃液中での薬物放出を効果的に抑制し、胃液中から腸液中に錠剤を移し変えると、腸液中で薬物の放出速度が急激に上昇する「絞り出し現象」を出現させることについて報告した⁽¹⁰⁾。この PIC を担体とする錠剤からの「絞り出し現象」は、胃での薬物の放出を抑制し、小腸で選択的に薬物を放出することのできる錠剤の開発につながるものと考えられ大変興味深い。

一方、高齢者や嚥下困難な患者にとって服用しやすい錠剤の開発も行われている。その中の 1 つに速崩壊性錠剤がある。唾液や少量の水で速やかに崩壊する速崩壊性錠剤は、患者の服薬コンプライアンスの改善に貢献する。加圧成型型錠剤に用いる崩壊剤としては、カルボキシメチルセルロース Ca, デンプン, グアーガム, カルボキシメチルセルロース Na, アラビアガムなどが使用されている。

本報では、一般的な寒天とは違い、溶液中での崩壊速度が非常に速い崩壊性寒天 (D-Agar) を Core-Shell 型錠剤の Shell 層に添加し、薬物放出時間に及ぼす Shell 層の崩壊効果を検討した。

Core-Shell 型錠剤の Shell 層には、PIC 形成成分としてポリアニオンとポリカチオンの混合粉末を用いた。ポリアニオン成分としてカルボキシメチルセルロース Na (CMC) と、 κ -カラギーナン (Car) を、ポリカチオン成分にはメチルグリコールキトサン (MG) (6-*O*-(2-ヒドロキシエチル)-*N,N,N*-トリメチルキトサンヨウ化物) をそれぞれ用いた。CMC は、カルボキシル基を電離機に持つ高い分子鎖構造で、比較的荷電基密度が低く、水に溶解し高粘度の溶液となる。Car は、硫酸基を電離基に持ち 1 価または多価の低分子カチオンとの反応で、強度の高いゲルを形成することが知られている。今回は、これら 2 種類のポリアニオン成分を用いて CMC と MG からなる錠剤 (CMC-MG) と、Car と MG からなる錠剤 (Car-MG) を調製した。また、D-Agar を 0~100wt% 系統的に Shell 層に添加した。Core-Shell 型錠剤の Core 層は、Shell 層と同一組成の高分子混合粉末中にモデル薬物としてテオフィリン (THEO) を均一に 20wt% 分散させた。

経口型錠剤の投与経路モデルとして、実際の錠剤の胃における滞留時間 (2~6 時間) を考慮し、錠剤を 2 時間経過後に人工胃液 (pH 1.2) から人工腸液中 (pH 6.8) に移し替えながら、THEO の放出量を測定した。溶媒の pH 変化に伴う PIC 形成反応の有無や、Shell 層の D-Agar の崩壊挙動などが、THEO の放出挙動に及ぼす影響を検討した。

2. 実験

2.1 試料

CMC (和光純薬工業(株))、Car (Sigma-Aldrich Co., C-1263)、MG (和光純薬工業(株))、THEO (和光純薬工業(株)) は、それぞれ市販品をそのまま用いた。D-Agar は、伊那食品工業(株)からの提供品(崩壊用精製寒天)を用いた。実験に用いた試薬の化学構造式を、図 1 に示す。

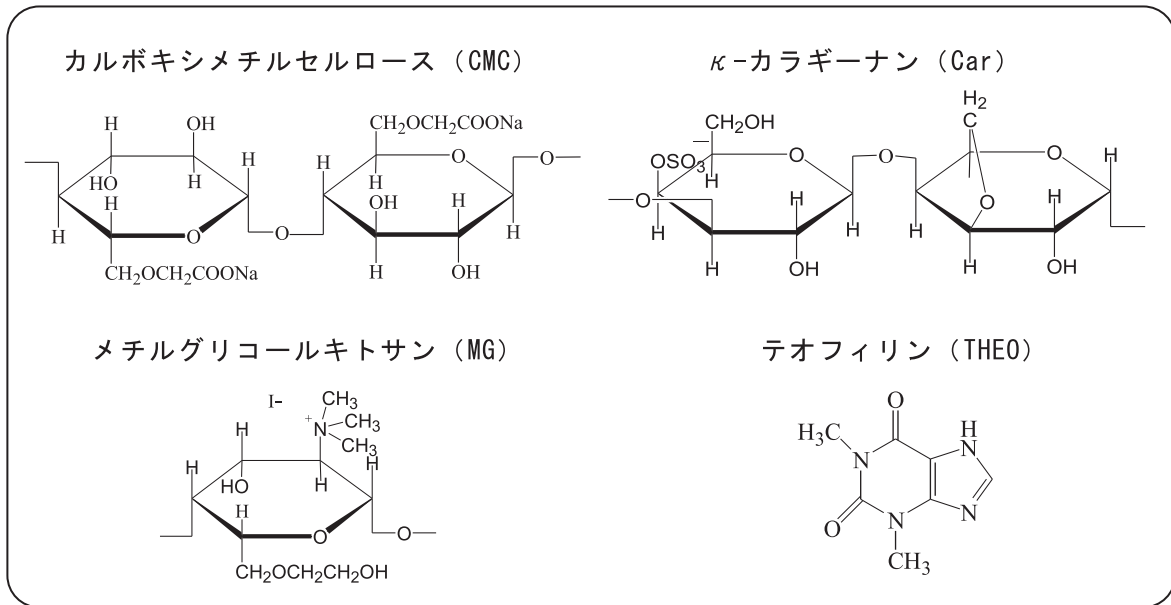


図 1 各種ポリイオンとモデル試薬テオフィリンの化学構造式

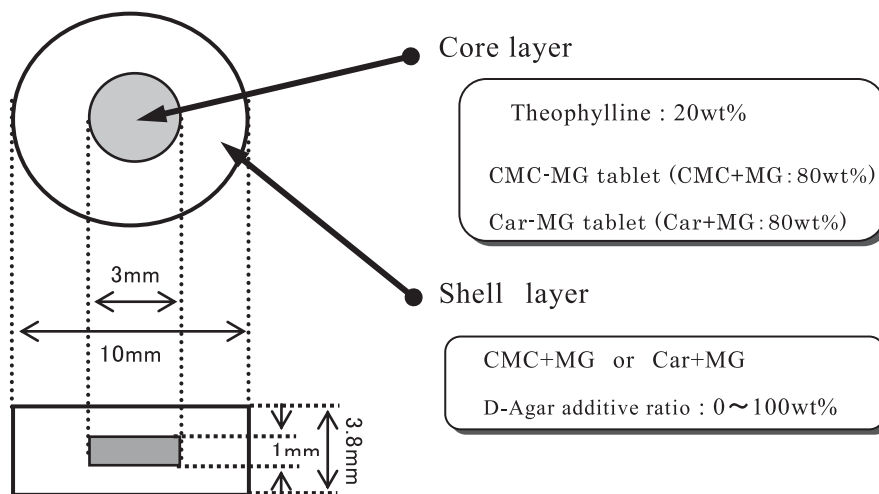


図 2 Core-Shell 型錠剤の模式図

2.2 錠剤成形

CMC、Car、MG の各粉末は、めのう乳鉢であらかじめ軽くすりつぶし、目開き $250\mu\text{m}$ のナイロン製網でふるいにかけて微粉末とした。Core 部分は、Shell 層と同じ組成の混合粉末 80wt% と THEO 20wt% を均一に混合し、その混合粉末を赤外測定用マイクロ錠剤成形器（直径 3mm）に入れ、ハンドプレスで打錠した。Core の質量は 10mg で、サイズは直径 3mm、高さ 1mm である。

次に、CMC と MG、または Car と MG のモル分率が 0.5（等モル混合）になるように秤取り、さらに D-Agar を 0~100wt% の添加率で混合し、この混合粉末を Shell 層とした。この粉末を二

等分し、一方を赤外測定用錠剤成形器（直径 10mm）に入れ、押し棒で軽く水平にならした後、先に調製した Core 部分を成形器中央に置き、その上から Core 部を挟み込む形で残りの混合粉末を入れ油圧プレス機を用いて 3.9 k N cm^{-2} で打錠した。

Core-Shell 型錠剤構造を図 2 に、また CMC-MG 錠剤、Car-MG 錠剤の Shell 層の組成を表 1、表 2 に示す。

表 1 CMC-MG錠剤の Shell 層組成

Sample code	CMC/g	MG/g	D-Agar/g	D-Agar additive ratio (%)
CMCMG(0)	0.1694	0.2306	—	0
CMCMG(10)	0.1524	0.2076	0.0400	10
CMCMG(20)	0.1355	0.1845	0.0800	20
CMCMG(30)	0.1186	0.1614	0.1200	30
CMCMG(40)	0.1016	0.1384	0.1600	40
CMCMG(50)	0.0847	0.1153	0.2000	50
CMCMG(60)	0.0678	0.0922	0.2400	60
CMCMG(70)	0.0508	0.0692	0.2800	70
CMCMG(80)	0.0339	0.0461	0.3200	80
CMCMG(90)	0.0169	0.0231	0.3600	90
CMCMG(100)	—	—	0.4000	100

表 2 Car-MG錠剤の Shell 層組成

Sample code	Car/g	MG/g	D-Agar/g	D-Agar additive ratio (%)
Car-MG(0)	0.2030	0.1970	—	0
Car-MG(10)	0.1827	0.1773	0.0400	10
Car-MG(20)	0.1624	0.1576	0.0800	20
Car-MG(30)	0.1421	0.1379	0.1200	30
Car-MG(40)	0.1218	0.1182	0.1600	40
Car-MG(50)	0.1015	0.0985	0.2000	50
Car-MG(60)	0.0812	0.0788	0.2400	60
Car-MG(70)	0.0609	0.0591	0.2800	70
Car-MG(80)	0.0406	0.0394	0.3200	80
Car-MG(90)	0.0203	0.0197	0.3600	90
Car-MG(100)	—	—	0.4000	100

2.3 放出量測定

口径 1 mm のポリプロピレン製の網で作った、高さ 25mm、直径約 18mm の袋に錠剤を入れ、37°C 恒温にした人工胃液 150 mL 中に 120 分間浸し、30 分ごとに外液中の THEO 濃度を吸光度法 (271 nm) で測定した。その後、この錠剤を 37°C 恒温にした人工腸液 150 mL 中に浸し、10~30 分間隔で THEO 濃度を同様に測定した。THEO の放出率 (%) は、錠剤 Core 中に混合した THEO 量と吸光度測定で求めた THEO 放出量の比から算出した。THEO の放出速度は、単位時間あたりに人工胃液または人工腸液中に放出された THEO 量から計算した。

人工胃液と人工腸液は、日本薬局方崩壊試験法第一液、第二液をそれぞれ調製して用いた。すなわち人工胃液 (pH1.2) は、NaCl 2 g と conc. -HCl 7.0mL を純水 1L に溶解して調製した。人工腸液 (pH6.8) は、0.2M NaH_2PO_4 250mL と 0.2M NaOH 118mL を混合し純水で 1L に希釈して調製した。本報では、薬物放出挙動の考察を PIC 形成反応に伴う放出挙動に限定するために、放出量測定時の攪拌はあえて行わなかった。

2.4 PIC 形成の pH 依存性の測定

ポリアニオン成分である CMC ($5.0 \times 10^{-3} \text{mol/L}$) 溶液、または Car ($5.0 \times 10^{-3} \text{mol/L}$) 溶液 10mL とポリカチオン成分の MG ($5.0 \times 10^{-3} \text{mol/L}$) 溶液 10mL を人工胃液 200mL 中に加えた。この混合溶液を穏やかにマグネチックスターラーで攪拌しながら、0.1~0.01mol/L 水酸化ナトリウム溶液で pH を変化させ、適当な pH 間隔で溶液の吸光度を波長 660nm で測定した。

3. 結果と考察

3.1 CMC-MG 錠剤の放出率

図 3 に、CMC-MG 錠剤の放出率曲線を示す。D-Agar 添加率 0% の CMC-MG(0) では、人工胃液中の THEO 放出率が 5% 程度に抑制されている。この錠剤が 120 分後に人工腸液中に移されると、放出率の急激な上昇がみられる。これは、前報⁽¹⁰⁾で報告した「絞り出し現象」である。D-Agar 添加率が 30% の CMC-MG(30) になると、人工腸液中での放出率の急激な上昇は 180 分以降まで遅れる。D-Agar 添加率がさらに高い CMC-MG(50)~CMC-MG(90) になると、THEO の放出は人工胃液中から始まる。120 分までの放出率は、CMC-MG(50) では 20%、CMC-MG(90) では 60% もの放出率になる。また、D-Agar 添加率の増大に伴い、THEO の放出率曲線の傾きが急激に大きくなる。錠剤の Shell 層を D-Agar100% で調製した CMC-MG(100) では、人工胃液中に錠剤を浸すと THEO の放出が急激に始まり、30 分で 50%、60 分で 85% の THEO が放出され、120 分で錠剤が崩壊し放出率は 100% に到達した。

CMC-MG 錠剤では、人工胃液中から人工腸液中へ錠剤が移されたときに観察される、THEO の放出率の急激な上昇「絞り出し現象」が、Shell 層への D-Agar の添加に伴い消失することが明らかになった。また、D-Agar の添加率を増大させると、人工胃液中での THEO の放出抑制効果が低下し、人工胃液中で THEO の放出が始まることがわかった。ただし、D-Agar を 30% 程度 Shell 層に添加率すると、人工胃液と人工腸液中での THEO の放出抑制効果が逆に増大することが明らかになった。

以上の結果から、錠剤 Shell 層の D-Agar の添加率を変えることで、THEO の放出開始時間を自由にコントロールできる可能性が示唆された。

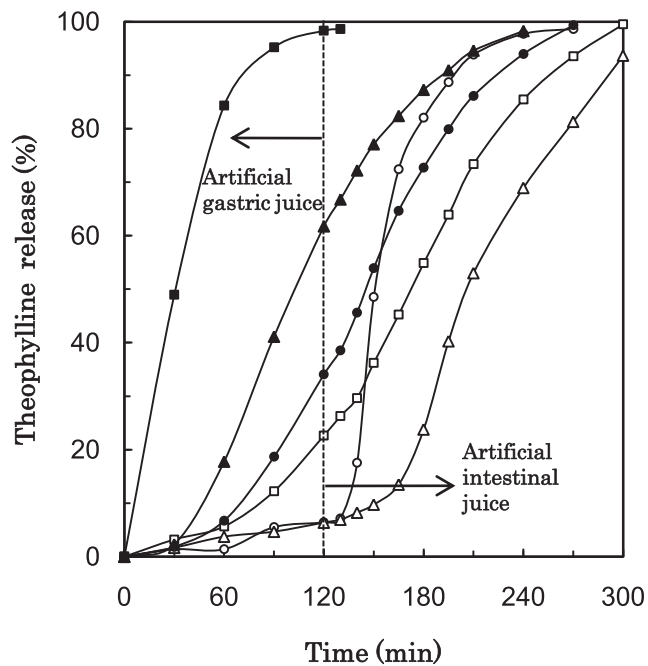


図3 CMC-MG錠剤の放出率曲線

○:CMC-MG(0),△:CMC-MG(30),□:CMC-MG(50)
 ●:CMC-MG(70),▲:CMC-MG(90),■:CMC-MG(100)

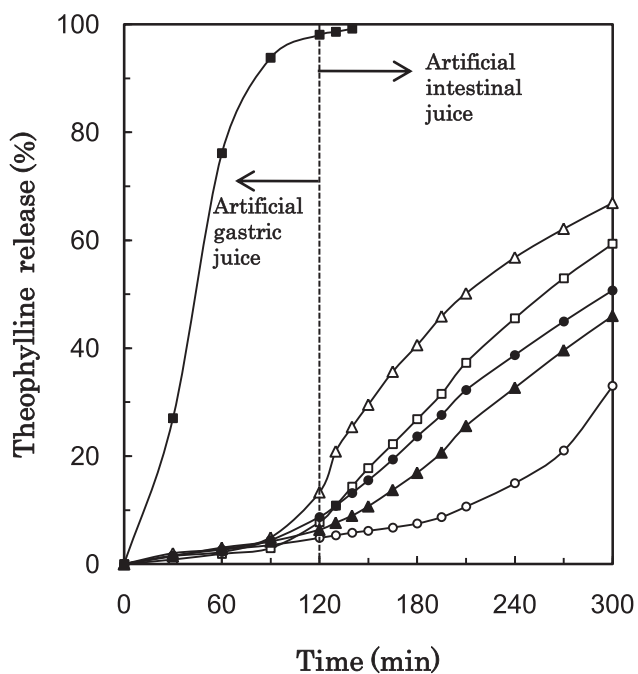


図4 Car-MG錠剤の放出率曲線

○:Car-MG(0),△:Car-MG(30),□:Car-MG(50)
 ●:Car-MG(70),▲:Car-MG(90),■:Car-MG(100)

3.2 Car-MG 錠剤の放出率

図 4 に Car-MG 錠剤の放出率曲線を示す。Car-MG(0)~Car-MG(90)までの各錠剤は、120 分までの人工胃液中での THEO の放出が 5%~13%程度に抑制されている。この錠剤が 120 分後に人工腸液へ移されると Car-MG(0)では、放出率にほとんど変化が見られず 210 分付近まで約 10%程度しか増加しない。しかし、D-Agar を Shell 層に 30wt%添加した Car-MG(30)では、THEO の放出率が 120 分~300 分の間で 20%~60%まで増大する。D-Agar 添加率がさらに増加した Car-MG(50)~Car-MG(90)になると、人工腸液中での放出率は D-Agar 添加率の増加とともに減少する。また、D-Agar 添加率の増加で放出率曲線の傾きも緩やかに減少している。錠剤の Shell 層を D-Agar 単一成分とした Car-MG(100)では、図 3 の CMC-MG(100)と同様に、人工胃液中から THEO の放出が急激に始まり、120 分の人工腸液中ではほぼ 100%THEO を放出する。

Car-MG 錠剤では、人工胃液中での THEO の放出を効果的に抑制させることができた。しかし、D-Agar を添加しない錠剤では THEO の放出が人工胃・腸液中で極端に抑制された。錠剤の Shell 層に D-Agar を 30%程度添加すると、人工腸液中での THEO 放出率をある程度増大させることができたが、D-Agar 添加率をさらに増加させると放出率は逆に低下するという興味深い結果が得られた。

3.3 CMC-MG と Car-MG の放出速度の比較

図 3、図 4 に示した THEO の放出率から放出速度(mg/min)を算出し、人工胃液中と人工腸液中でのそれぞれの最大値を最大放出速度(U_{max})とし、D-Agar 添加率との関係を図 5 に示す。

CMC-MG の人工胃液中での U_{max} は、D-Agar 添加率 40%までほとんど変化が見られない。50%以上の添加率で初めて U_{max} を増大させる効果がみられる。一方、CMC-MG の人工腸液中での U_{max}

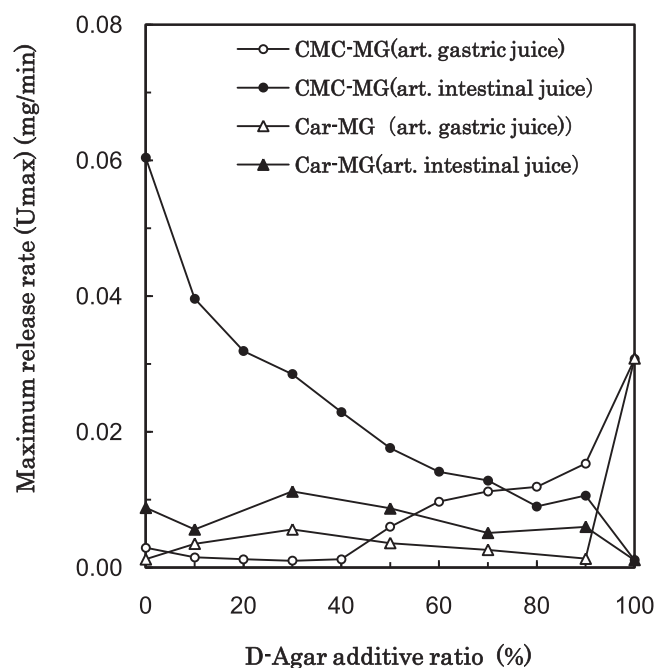


図 5 人工胃・腸液中の最大放出速度と D-Agar 添加率の関係

は、D-Agar 無添加系である 0% で非常に高い値を示す。D-Agar の添加率の増加とともに U_{max} の値は急激に低下する。 U_{max} の値が、D-Agar 添加率 60% まで人工胃液中よりも人工腸液中のほうが高いことは、CMC-MG 錠剤が人工胃液から人工腸液へ移されると放出速度の急激な上昇が観察されることを示している。このような、放出速度の急激な上昇は、前報⁽¹⁰⁾ でアルギン酸ナトリウムと MG からなる Core-Shell 型錠剤でも観察され、薬物の「絞り出し現象」として報告したものと同一現象である。

Car-MG の U_{max} の値は、D-Agar が 0% から 90% へ増加しても大きな変化が見られない。わずかに人工腸液中の U_{max} が大きいことがわかる。Car-MG では、先の CMC-MG に比べて人工胃液と人工腸液の U_{max} の差が小さいことから、放出速度のジャンプすなわち「絞り出し現象」はほとんど観察されない系であることがわかる。

これらの結果から、Car-MG に比べて CMC-MG 錠剤のほうが、D-Agar の放出速度に及ぼす添加効果が大きく、人工胃液中では D-Agar の添加に伴い放出速度を増大させ、人工腸液中では放出速度を効果的に下げることが明らかになった。

3.4 PIC 形成反応の pH 依存性

ポリアニオンとポリカチオンを、水溶液中で混合するとマイクロ対イオンを放出しながら、静電的相互作用を介して結合した PIC を形成する⁽¹²⁾。ポリイオンの持つ解離基の強弱によって、強酸-強塩基型、強酸-弱塩基型、弱酸-強塩基型、弱酸-弱塩基型の 4 つの組み合わせがある。この中で、一方のポリイオン成分が弱電解質型の PIC 形成反応は、溶液の pH に依存する。本実験では、Car と MG の混合溶液系は強酸-強塩基型、CMC と MG の混合溶液系は弱酸-強塩基型の PIC 形成反応になる。

また、ポリアニオンとポリカチオン溶液を等モル混合した希薄溶液の吸光度は、PIC 形成量に比例することが知られている^{(2)・(11)}。つまり、混合溶液の pH を変化させたとき、PIC が形

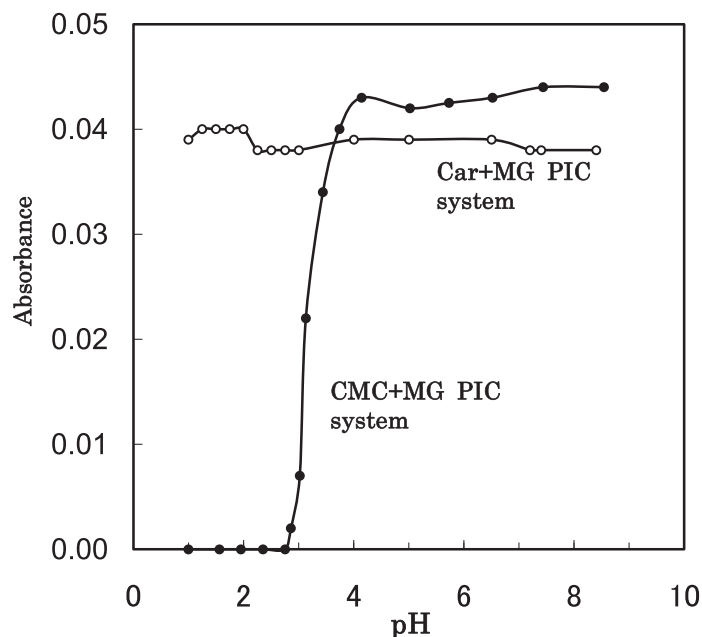


図 6 ポリイオンコンプレックス形成系における pH 変化の影響

成されれば反応系は白濁し吸光度が増加する。また、PIC が溶解すれば系の吸光度は低下する。

図 6 は、CMC と MG の混合溶液 (CMC+MG)、または Car と MG の混合溶液 (Car+MG) における溶媒 pH と吸光度 (660nm) の関係を示したものである。図 6 から明らかなように、CMC+MG 溶液系では pH1~2 の範囲で吸光度はゼロを示すが、pH3~4 付近にかけて吸光度が急激に上昇することがわかる。Car+MG 溶液系では、pH1~9 付近までの範囲で吸光度は 0.04 前後の値を示し、ほとんど変化が見られない。

この結果から、CMC と MG 間の PIC 形成反応は人工胃液 (pH1.2) 中で起こらないが、人工腸液 (pH6.7) 中では起こることが明らかになった。これは、CMC のカルボキシル基の電離挙動に依存している。

一方、Car と MG 間では、人工胃液中であっても人工腸液中であっても PIC を形成することがわかる。これは、Car 分子の持つ電離基が硫酸基であり、MG の電離基は第 4 級化アンモニウム基であるので、ともに強電解質型であることを反映した結果と考えられる。

3.5 CMC-MG 錠剤に及ぼす D-Agar の添加効果

CMC-MG 錠剤における D-Agar の添加効果は、図 3 で検討したように錠剤からの薬物放出時間を効果的に短縮した。さらに、図 5 の結果から人工腸液中における最大放出速度を効果的に低下させることがわかった。

CMC-MG 錠剤が、人工胃液中に浸漬されると、人工胃液の錠剤中への浸透に伴い錠剤は膨潤する。この時、CMC と MG 間での PIC 形成は起こらないので、錠剤の膨潤とともに Shell 層内の D-Agar の崩壊が進行し、それに伴い Shell 層の崩壊が進行する。この Shell 層の崩壊は、錠剤内部の Core への人工胃液の浸透を促進させ、THEO の放出を早めることになるものとする。その後、人工腸液に CMC-MG 錠剤が移されると、CMC と MG 間の PIC が急激に形成される。しかし、人工胃液中で Shell 層の崩壊が既に進行しているため、前報⁽¹⁰⁾で見られた薬物の絞り出し効果は期待できない。その結果、CMC-MG 錠剤では D-Agar の添加量が增大するとともに THEO の放出時間が短縮し、絞り出し効果も消失したものとする。

ただし、図 3 の CMC-MG (30) で見られる人工腸液中での THEO の放出抑制効果は、人工腸液中で急激に形成される PIC が D-Agar を一時的に包含し、D-Agar の崩壊を抑制するためと考えられた。

3.6 Car-MG 錠剤に及ぼす D-Agar の添加効果

D-Agar を 0~90% 添加した Car-MG 錠剤では、図 4 で検討したように人工胃液中での THEO の放出を著しく抑制した。これは人工胃液中に浸漬された時点で、Car と MG 間の PIC 形成が進行し、錠剤 Shell 層に PIC の強固なゲル層が形成されるためとする。D-Agar の添加率が高い錠剤になるほど、ゲル層内の多量の D-Agar 分子によって Car と MG 間の PIC 形成が妨害される。その結果、人工胃液に浸漬された初期の段階で、未反応の Car と MG が多量に存在するようになる。未反応の Car は、人工胃液中に含まれるナトリウムイオンにより、強固なゲルを形成する。この Car ゲルを PIC が三次元的ネットワークで補強した新たなゲル層が Shell 層に出現し、D-Agar はこのゲル層に包含され崩壊が抑制される。人工胃液中で Shell 層に形成されるこの様な強固なゲル層は、人工胃液の浸透と Core からの THEO の外部への拡散を効果的に抑制するも

のと考ええる。

次に、この様なゲル層を伴った Car-MG 錠剤が人工腸液に移されると、溶媒中に存在するナトリウムイオン濃度が急激に減少するので、Car ゲルは急激に溶解する。これに伴って、包含されていた D-Agar の崩壊が進行し、THEO の放出が人工腸液中で始まる。THEO の放出は、この Car ゲルの溶解が律速となる。つまり PIC で補強された Car ゲルを多量に含有する D-Agar の添加率が高い錠剤ほど、THEO の放出は抑制されるものと考ええる。

4. おわりに

人工胃液中での優れた薬物放出抑制効果と、人工腸液中に移された時の「絞り出し現象」を持つ Core-Shell 型錠剤への崩壊性寒天の添加効果を検討した。その結果、人工胃液中での錠剤 Shell 層における PIC 形成の有無が、D-Agar の添加効果において著しく異なる結果が得られた。

人工胃液中に置かれた錠剤の Shell 層で PIC 形成が起らない CMC-MG 錠剤では、D-Agar の添加が錠剤からの薬物放出を促進させた。これは、添加された D-Agar が Shell 層内部で崩壊し錠剤全体の崩壊を促進するためと考えられた。

一方、人工胃液中で PIC を形成する Car-MG 錠剤では、D-Agar の添加が錠剤からの薬物放出を抑制させた。これは、人工胃液中で形成する PIC ゲル層内部に D-Agar が包含され、D-Agar の崩壊が遅れるためと考えられた。

Core-Shell 型錠剤に崩壊性寒天を添加した場合、錠剤からの薬物放出挙動が人工胃液中での PIC 形成の反応性に大きく影響を受け、放出促進効果と放出抑制効果の全く違った作用を与える錠剤成分の組合せがあることを明らかにした。今回得られた知見をさらに発展させることで、薬物放出時間と放出量を自由にコントロールできる優れた薬物送達キャリアの開発につながるものと考ええる。

【謝 辞】

本研究を進めるにあたり、崩壊用精製寒天を提供していただいた、伊那食品工業(株)に深く感謝申し上げます。

【参考文献】

- (1) 阿部康次：高分子コンプレックス．共立出版，東京，（1994），p38-60.
- (2) Tsuchida,E.,Abe,K.:Interaction Between Macromolecules in Solution and Intermacromolecular Complexes. *Advances in Polymer Science* 45:1-119,(1982)
- (3) 橋田 充：ドラッグデリバリーシステム．化学同人，京都，（1995）
- (4) Ranade,V.V., Hollinger,M.A.:Drug Delivery System, CRC Press,Boca Raton,FL,(1996)
- (5) 橋田 充：DDSをめぐる最近の進歩展望．膜（MEMBRANE）20：55-64,(1992)
- (6) You Han Bae,Ick Chan Kwon.:Stimuli-Sensitive Polymers for Modulated Drug Release. Biorelated Polymers and Gels.(ed.T.Okano.),Academic Press,Boston,(1998),p93-134.
- (7) 神林信太郎,並木裕和:カルボキシメチルセルロースと 6-O-(2-ヒドロキシエチル)-N,N,N-トリメチルキトサンヨウ化物を担体としたテオフィリン錠剤の絞り出し現象．日本化学会誌 1995:

1000-1005,(1995)

- (8) 神林信太郎: κ -カラギーナンとメチルグリコールキトサンを担体とした錠剤からの薬物の絞り出し現象. 高分子論文集 58 : 617-623,(2001)
- (9) 神林信太郎: ポリイオンコンプレックスを担体としたモノリシック型とサンドイッチ型錠剤からの薬物絞り出し現象. 高分子論文集 62 : 44-49,(2005)
- (10) 神林信太郎: ポリイオンコンプレックスを担体とした Core-Shell 型錠剤からの薬物絞り出し現象. *Drug Delivery System* 20(6):666-671,(2005)
- (11) A.Nakajima, K.Shinoda: Complex Formation between Oppositely Charged Polysaccharides *J.Colloid Interface Sci.*, 55,126-132.(1976)
- (12) A.F.Thunemann, M.Muller, H.Dautzenberg, J.F.Joanny, H.Lowen: Polyelectrolyte Complexes, *Advances in Polymer Science*. 166:113-171.(2004)