

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
106 (1) 60-67 (1986)

水中乾燥法による Sulfamethizole 含有 Eudragit RS-Microcapsule の調製における ステアリン酸金属塩類の効果¹⁾

後藤 茂,^{*,a} 川田昌和,^a 中村正宏,^a 青山敏信^b
九州大学薬学部,^a 九州大学医学部附属病院薬剤部^b

Role of Metal Stearates in Preparation of Eudragit RS-Microcapsules Containing Sulfamethizole by Evaporation Process in Water Phase¹⁾

SHIGERU GOTO,^{*,a} MASAKAZU KAWATA,^a MASAHIRO NAKAMURA^a
and TOSHINOBU AOYAMA^b

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University^a and Hospital
Pharmacy, Kyushu University School of Medicine,^b Maidashi
3-1-1, Higashi-ku, Fukuoka, 812, Japan

(Received August 24, 1985)

Microencapsulation of sulfamethizole by using Eudragit RS was investigated by the evaporation process in water phase. Some metal stearates were used to reduce the flocculation of microcapsules in the preparation. However, the microcapsules just after separated from the water phase were swollen. The minimum swelling ratio was obtained in the case of aluminium tristearate. Therefore, the use of aluminium tristearate as an additive was found to be most suitable for the microencapsulation by using Eudragit RS. Furthermore, an optimum amount added was found to exist for each of the metal stearates in this experiment. The microcapsules obtained after drying under reduced pressure were uniform and free-flowing particles. The dissolution rates of sulfamethizole from these microcapsules were relatively reduced compared to that from sulfamethizole powders.

Keywords—microencapsulation; Eudragit RS; metal stearate; aluminium tristearate; sulfamethizole; dissolution; scanning electron micrograph

前報²⁾において著者らは、最近医薬品添加物として注目されているアクリル系高分子の1つである Eudragit RS を被膜材料として用い、水中乾燥法により球状で整粒性に富むマイクロカプセルの製造を試みた。そして、製造できた薬物含有マイクロカプセルについて *in vitro* 評価を実施したところ、Eudragit RS の帯電性や粘着性を防止する目的で添加したステアリン酸マグネシウム (St-Mg) が、マイクロカプセルの球状成形性と薬物の溶出に大きく関与するという極めて興味ある事実を得た。とくに、sulfamethizole を含有するマイクロカプセルについては、St-Mg の添加効果が顕著で、St-Mg を添加しないと成形性が著しく劣る粗悪な製品を生成するが、少量 (1—2%) 添加により成形性、整粒性に富む良好な製品が得られた。しかし、St-Mg の過剰量の添加は、マイクロカプセルの凝集を促進する。また、*in vitro* 溶出実験の結果から、St-Mg を 1—2% 添加したマイクロカプセルが、最も溶出が抑制され、成形性の結果と併せ考えれば、St-Mg には 1—2% 付近に至適な添加%が存在することが明らかになった。

さらに、水中乾燥法でマイクロカプセルを調製する場合、Eudragit RS 及び St-Mg はいずれも水和水をもつので、生成したマイクロカプセルは内部に水が包みこまれ著しく膨潤し、そのため、数日間減圧乾燥を行い、水分の除去を行う必要があった。

そこで、今回はモデル薬物として sulfamethizole を選択し、St-Mg 以外の 5 種のステアリン酸金属塩 (ステアリン酸ナトリウム (St-Na)、ステアリン酸カルシウム (St-Ca)、モノステアリン酸アルミニウム (mono-St-Al)、ジステアリン酸アルミニウム (di-St-Al)、トリステアリン酸アルミニウム (tri-St-Al)) を対象としてマイクロカプセル化に及ぼす影響について検討を行った。また、コーティングの際分離分散剤として繁用されているタルク、軽質無水ケイ酸及びステアリン酸についても同様の検討を行った。そして、内包吸着水によるマイクロカプセルの

膨潤を最小限にとどめ、製造を有利な条件下で行い、球状で整粒性のよいマイクロカプセルを調製するには、どのような医薬品添加物を選択すべきかの検討を行ったので報告する。

実 験 の 部

試料並びに試薬 Eudragit RS は、Röhm Pharma 社の製品であり、樋口商会(株)より供与された。選択した sulfamethizole は市販品を用い、その他の試薬類はすべて試薬特級品を用いた。

水中乾燥法によるマイクロカプセルの調製 前報²⁾において報告した製造法により、マイクロカプセルの調製を試みた。

すなわち、Eudragit RS 5.2 g を CH_2Cl_2 60 ml に溶解し、これに規定量のステアリン酸金属塩、sulfamethizole 1.6 g を添加後、30°C の水浴中で 200 rpm で 20 分間攪拌、混合した。得られた懸濁液をあらかじめ 30°C の水浴中で加温した精製水中に投入し、230 rpm で攪拌を開始した。その後、水浴の温度を 30°C から 40°C に徐々に昇温させ、40°C、230 rpm で 4 時間攪拌した。生成した Eudragit RS-マイクロカプセルを濾取し、減圧下で 3—4 日間乾燥した。

なお、添加するステアリン酸金属塩の量は、0.05 g (0.73%)、0.1 g (1.45%)、0.15 g (2.16%)、0.2 g (2.86%)、0.25 g (3.55%) と段階的に変化させ、マイクロカプセル化に及ぼすステアリン酸金属塩添加量に対する影響について検討を行った。また、タルク、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸についても同一条件下で検討を行った。

減圧乾燥後、得られたマイクロカプセルを、前報²⁾と同様にマイクロ電磁振動ふるい器 (M-1 型、筒井理化学器械) を用い篩別した後、250—1000 μm の粒子径を有するマイクロカプセルを集めて試料とした。

薬物の含量試験 前報²⁾と同様の方法により実施した。すなわち、薬物の粉末 15 mg、20% sulfamethizole 含有マイクロカプセル 75 mg を正確に秤量し、5% HCl を用い、乳鉢中で十分研和して溶解させ、メスフラスコを用いて正確に 100 ml とした。10 ml をスクリーン管に移し、2500 rpm で 20 分間遠心分離を行い、その上澄液 1 ml を採取し、メスフラスコを用いて正確に 10 ml としたものを試料溶液とした。この試料溶液について後述の定量法に従って含量を測定した。

試料溶液の定量 前報²⁾と同様、津田試薬による比色定量法に従い測定した。

すなわち、試料溶液 1 ml に、0.1% NaNO_2 1 ml、5% HCl 4 ml を加え振盪後、3 分間静置した。次に、0.5% スルファミン酸アンモニウム 1 ml を加え振盪後、3 分間静置した。さらに、0.1% 津田試薬 1 ml を加え発色させた後、精製水 2 ml を加え 15 分間放置し、542 nm における吸光度を測定した。

溶出試験 JP X 規格の溶出試験装置 (富山産業製、TR-3S 型) を使用し、パドル法により行った。すなわち、37°C の試験液 (JP X 崩壊試験法中の第 2 液、pH 6.8) 500 ml を入れた溶出試験装置内のビーカーの液面上に試料のマイクロカプセル (10 mg 相当量の sulfamethizole を含有) を均等にふりまくようにして投入し、攪拌速度 50 rpm で実験を開始した。経時的に 3 ml を採取後、直ちに同温、同組成の試験液 3 ml を追加補充した。採取した液は、乾燥濾紙を用いて濾過し、前述の定量法により定量を行った。

走査型電子顕微鏡試料の作製 生成したマイクロカプセルの成形性と表面構造を比較、検討するために、走査型電子顕微鏡による観察を行った。試料を金蒸着器 (1B-3, Eiko Engineering Ioncoater) に入れ、真空度 0.1 Torr、及び 800—1500 V (8 mA) の条件下で 3 分間、粒子表面を純金で被覆し撮影用試料とした。次に試料を走査型電子顕微鏡本体 (Hitachi S-510 形) 内にセットし、加速電圧 25 kV で撮影を行った。

結 果 と 考 察

水中乾燥法による Sulfamethizole 含有マイクロカプセルの製造に及ぼすステアリン酸金属塩の影響

結果は、Fig. 1 にまとめて示した。種々のステアリン酸金属塩の添加量を段階的に変化させマイクロカプセル化を試みたさいのステアリン酸金属塩の添加 % (w/w) を横軸に目盛り、縦軸には製造直後の膨潤比 (swelling ratio、製造直後のマイクロカプセルの重量 (g)/全仕込み量 (g)) を目盛ったが、添加%の増加とともに、di 及び tri-St-Al を除く他の塩類では、膨潤比はかなりの増大を示した。そして、膨潤比の順位は、St-Na > St-Mg > St-Ca $\approx$ mono-St-Al > di-St-Al > tri-St-Al の順に小さくなった。Fig. 1 において、ステアリン酸金属塩無添加の場合の膨潤比 3.5 は、Eudragit RS の親水基に基づくものである。²⁾ したがって、St-Na、St-Mg 及び St-Ca をそれぞれ添加したさいの膨潤比から無添加時の膨潤比を差し引いた増加分は、各ステアリン酸金属塩特有の水和水によるものと考えられる。これに対し、tri-St-Al は添加しても膨潤比の著しい増加は認められず、無添加時の膨潤比 3.5 と同程度の値を示すことから、tri-St-Al の水和水はほとんどないものと思われる。したがって、マイク

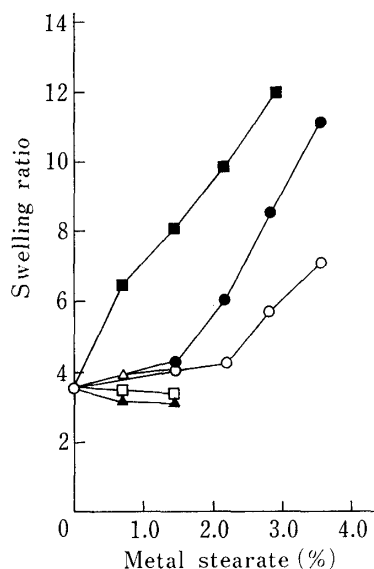


Fig. 1. Diagram for Swelling Ratio in Preparation of Microcapsules Containing Sulfamethizole

—■—, St-Na; —●—, St-Mg; —○—, St-Ca;
—△—, mono-St-Al; —□—, di-St-Al; —▲—, tri-St-Al.

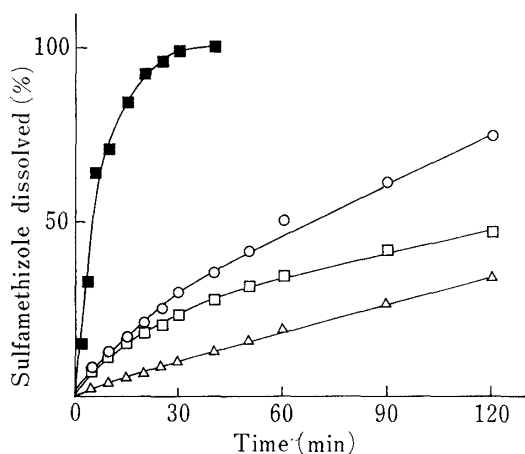


Fig. 3. Dissolution (%) Curves of Sulfamethizole from Microcapsules and Powder (—■—) at 37°C, pH 6.8 and 50 rpm

Percentages of calcium stearate are as follows:
—○—, no addition; —□—, 1.45%; —△—, 2.16%.

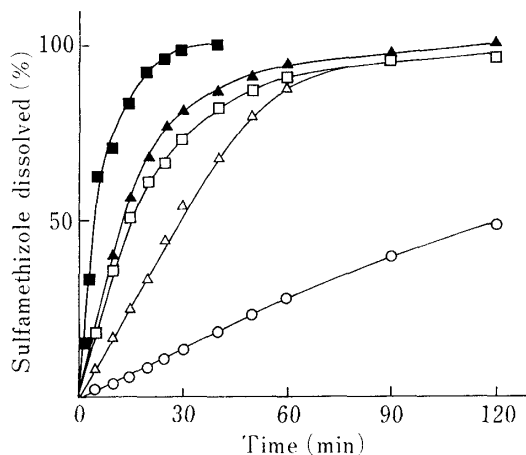


Fig. 2. Dissolution (%) Curves of Sulfamethizole from Microcapsules and Powder (—■—) at 37°C, pH 6.8 and 50 rpm

Percentages of sodium stearate are as follows:
—○—, no addition; —△—, 0.73%; —□—, 1.45%;
—▲—, 2.16%.

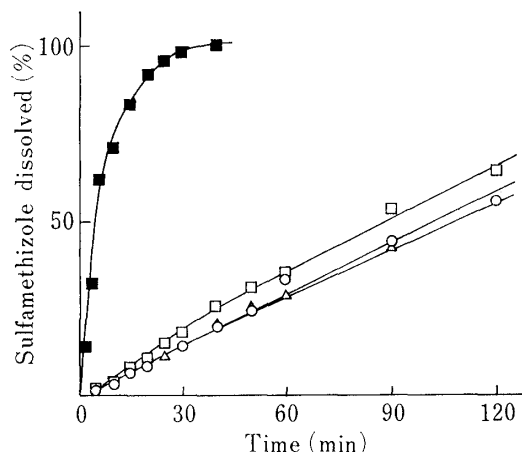


Fig. 4. Dissolution (%) Curves of sulfamethizole from Microcapsules and Powder (—■—) at 37°C, pH 6.8 and 50 rpm

Percentages of aluminium monostearate are as follows: —○—, no addition; —△—, 0.73%; —□—, 1.45%.

ロカプセルの膨潤を最小限にとどめ製造を有利な条件下で行うためには、水和水が認められない tri-St-Al を用いるのがよいことが分かった。しかし、tri-St-Al は添加率が 2% を超すと凝集が生起するため、St-Na, St-Mg, St-Ca に比較してその添加量は制限される。すなわち、マイクロカプセルの膨潤比が大きな St-Na, St-Mg, St-Ca では、いずれも添加率が 4% 程度まで球状成形性は保たれるが、膨潤比が相対的に小さい 3 種の Al 塩では、添加率が 2% 以上では凝集が生起し、マイクロカプセル調製に成功しないという結果を得た。

溶出試験及び走査型電子顕微鏡観察

溶出試験の結果を Fig. 2—6 に、走査型電子顕微鏡写真を Fig. 7—11 に示す。

走査型電子顕微鏡写真から明らかなように、ステアリン酸金属塩無添加の場合、得られたマイクロカプセルの形状は不規則であるが、少量添加により、成形性は著しく向上しほぼ完全な球体になる。これらの結果から、すべてのステアリン酸金属塩が、マイクロカプセルの球状成形性に大きく関与していることが分かった。

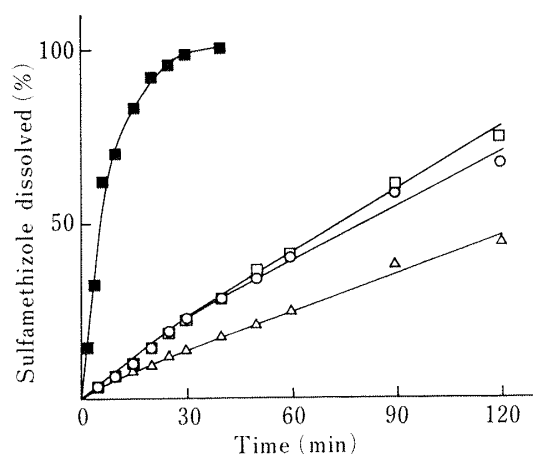


Fig. 5. Dissolution (%) Curves of Sulfamethizole from Microcapsules and Powder (—■—) at 37°C, pH 6.8 and 50 rpm

Percentages of aluminium distearate are as follows:
—○—, no addition; —△—, 0.73%; —□—, 1.45%.

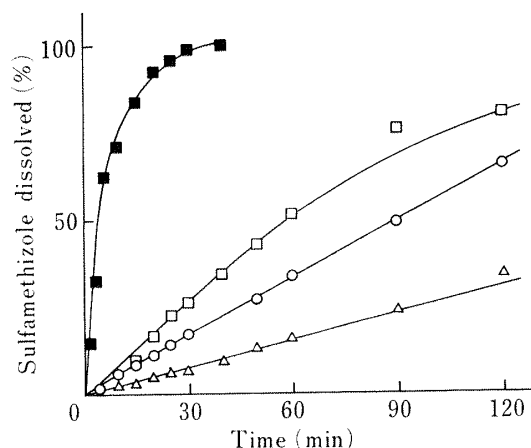


Fig. 6. Dissolution (%) Curves of Sulfamethizole from Microcapsules and Powder (—■—) at 37°C, pH 6.8 and 50 rpm

Percentages of aluminium tristearate are as follows:
—○—, no addition; —△—, 0.73%; —□—, 1.45%.

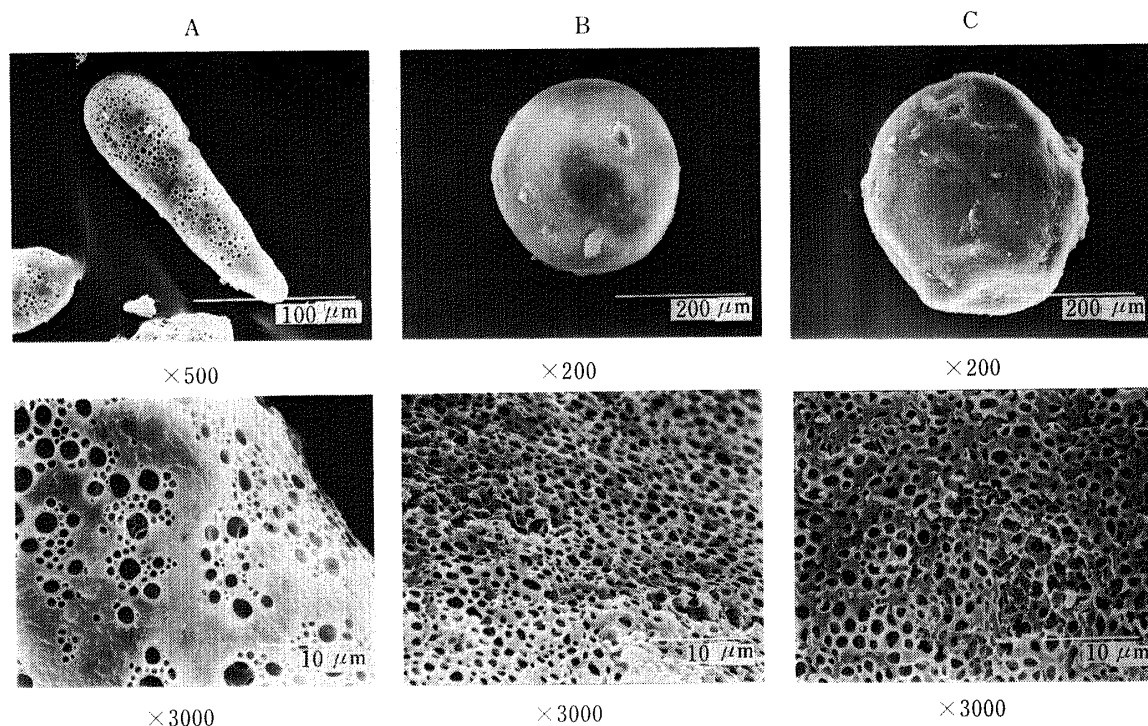


Fig. 7. Scanning Electron Micrographs of Microcapsules Containing Sulfamethizole

Percentages of sodium stearate are as follows: A, no addition; B, 0.73%; C, 2.16%.

St-Na 走査型電子顕微鏡写真による外観の観察結果から、今回検討を行ったステアリン酸金属塩の中では最も球状成形性に劣るマイクロカプセルが得られた。これは吸着、包含された水が多量なため、その除去に伴ってマイクロカプセルの表面構造は粗雑になり、大きな孔が多数開口するものと思われる。したがって、溶出試験において、St-Na 添加マイクロカプセルについては、溶出の十分な制御を得ることは不可能なことが分かった。

St-Mg 前報²⁾においてすでに報告したところであるが、St-Mg 1.45% 添加、4.23% 添加した2種のマイクロカプセルの表面構造を比較すれば、前者については表面上の孔は小さく、後者については大きな孔と非常に粗い表面構造が観察できた。したがって、溶出試験において St-Mg 1.45% 添加マイクロカプセルが最も遅い溶

出を示すのは、緻密な表面構造を有することにより説明できるものと考えられる。

St-Ca St-Ca 1.45% 添加, 2.16% 添加のマイクロカプセルは、いずれも溶出試験において粉末に比較し溶出が制御されることが分かったが、これは走査電顕写真から明かなように、マイクロカプセルの表面上の孔が小

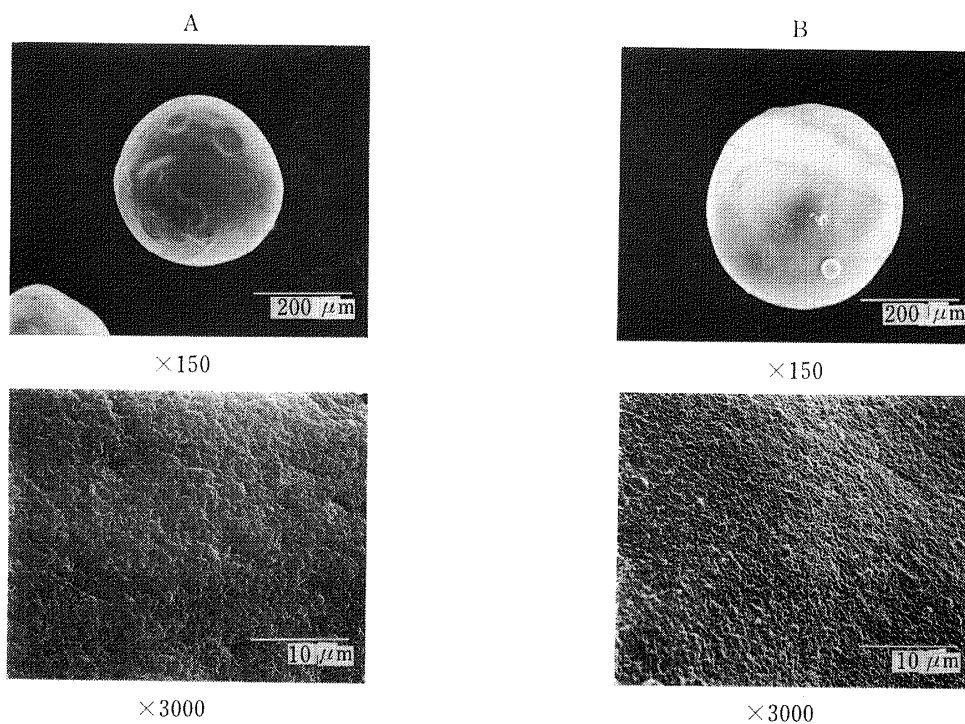


Fig. 8. Scanning Electron Micrographs of Microcapsules Containing Sulfamethizole

Percentages of calcium stearate are as follows: A, 1.45%; B, 2.16%.

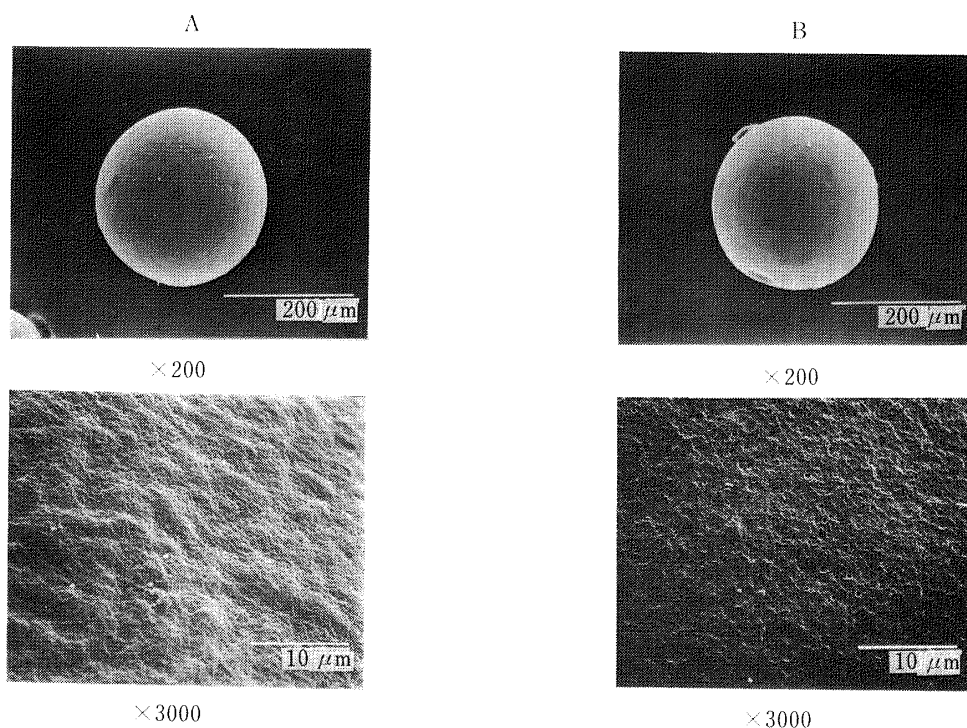


Fig. 9. Scanning Electron Micrographs of Microcapsules Containing Sulfamethizole

Percentages of aluminium monostearate are as follows: A, 0.73%; B, 1.45%.

さく、表面構造が緻密であるためと考えられた。

Mono-St-Al 0.73% 添加のマイクロカプセルは、ほぼ完全な球状で成形性が非常に良好なことが明らかである。しかし、溶出試験の結果はいずれも制御されており、無添加の場合と同程度になるという結果が得られた。

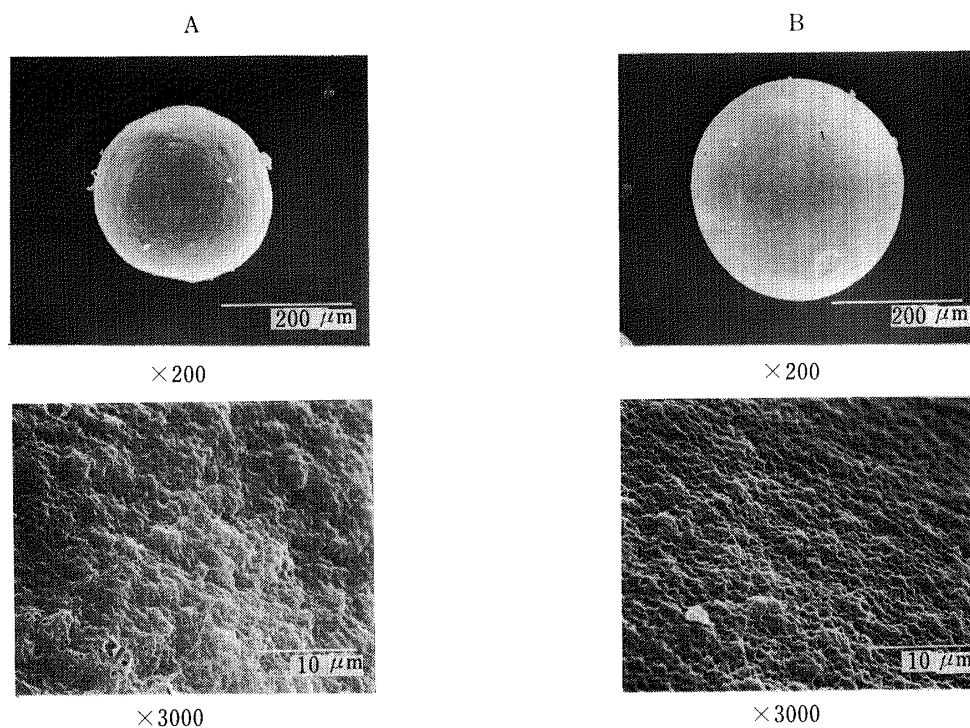


Fig. 10. Scanning Electron Micrographs of Microcapsules Containing Sulfamethizole
Percentages of aluminium distearate are as follows: A, 0.73%; B, 1.45%.

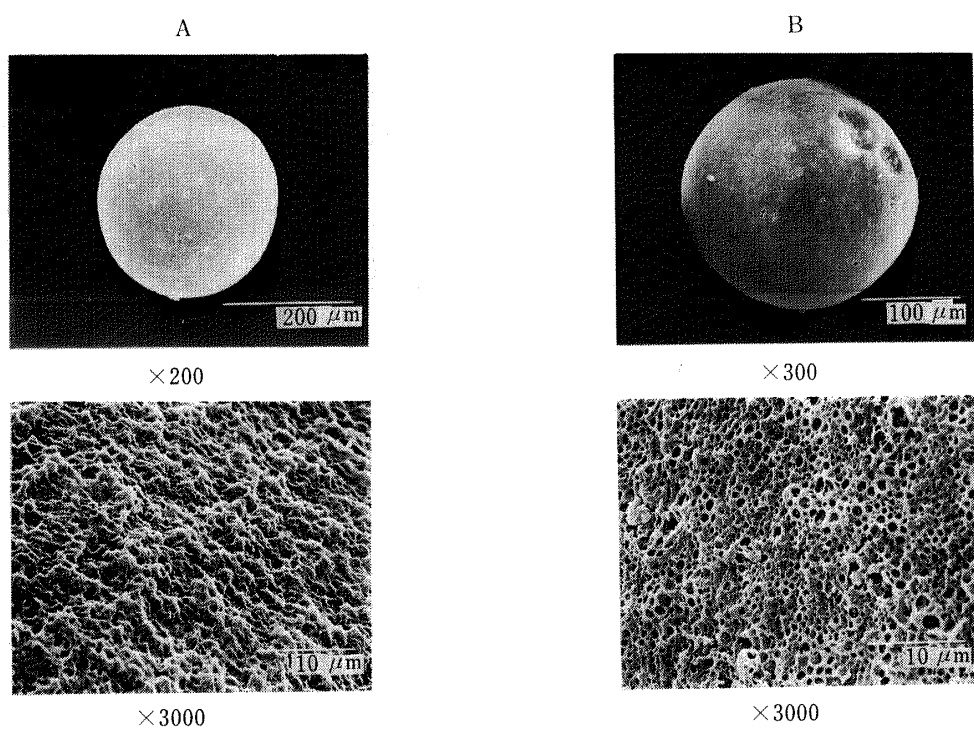


Fig. 11. Scanning Electron Micrographs of Microcapsules Containing Sulfamethizole
Percentages of aluminium tristerate are as follows: A, 0.73%; B, 1.45%.

Di-St-Al 溶出試験の結果では、0.73% 添加のマイクロカプセルの方が、1.45% 添加のマイクロカプセルよりも溶出が遅い。しかし、1.45% 添加のマイクロカプセルは、無添加のマイクロカプセルの場合とほぼ同程度であるという結果が得られた。

Tri-St-Al 0.73% 添加のマイクロカプセルが最も溶出が遅く、その表面構造も他の試料に比較して緻密であることが分かった。

これら一連の溶出試験の再現性については、ステアリン酸金属塩添加の有無に拘らず、同一ロット間では比較的良好な再現性が得られるが、異ロット間では調製時の乾燥条件を一定にしないと正確な再現性を示す製品が得られにくい。Fig. 2—6 に示したステアリン酸金属塩無添加の溶出曲線は、各ステアリン酸金属塩添加マイクロカプセル毎に、それぞれ調製した試料 (コントロール) についての結果である。

今回得られたマイクロカプセルは、いずれも多核カプセルであり、単核カプセルのように被膜の厚さを測定することはできなかった。したがって、ここでは溶出試験の結果とマイクロカプセル表面構造との関係を述べるにとどまった。

タルク、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸 Fig. 12 に、これら一連の添加物を 1.45% 添加し、ステアリン酸金属塩の場合と同じ条件下でマイクロカプセル化を試み、得られた試料の走査型電子顕微鏡写真を示した。

いずれの場合も、その形状は不規則で非常に粗悪な製品しか得られないことが分かった。また、ステアリン酸金属塩の場合と同様に、添加量を段階的に変化させてマイクロカプセル化を試みたが、いかなる添加量でも球状で整粒性の良いマイクロカプセルを得ることはできなかった。したがって、本法においてはステアリン酸金属塩でなければ、球状で整粒性に富むマイクロカプセルを得ることは困難であることが分かった。

水中乾燥法による Sulfamethizole 含有 Eudragit RS-マイクロカプセルの生成過程におけるステアリン酸金属塩の役割

Eudragit RS を素材としてマイクロカプセルを調製するさいに、Eudragit RS のもつ帯電性が問題となり、容器の壁などに付着する。したがって、これを防止するため荷電の中和を試みる必要がある。最近、Benita ら³⁾ はコアセルベーション法により Eudragit RS-マイクロカプセルの調製を試みたさいに、マイクロカプセルの凝集を防止する目的でポリイソブチレンを添加することを提唱している。しかし、その場合生成するマイクロ

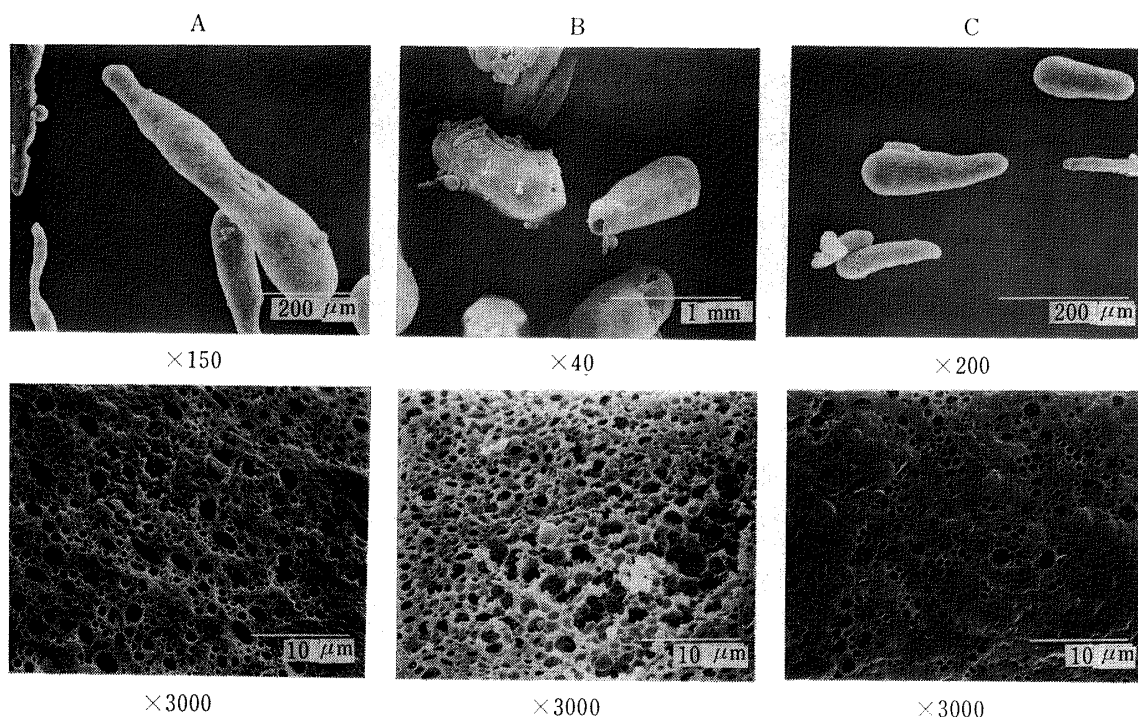


Fig. 12. Scanning Electron Micrographs of Microcapsules Containing Sulfamethizole

Percentages of talc (A), light anhydrous silicic acid (B) and stearic acid (C) are 1.45%.

カプセルは、不規則な形状を呈し、成形性の点からのポリイソブチレンの有用性は全く認められない。

先に著者らは、Eudragit RS がもつ顕著な帯電性が制御できるとともに、分離分散剤としても作用するという過去の文献^{4,5)}に基づき、マイクロカプセルの生成過程においても有効に作用するであろうという予想のもとで St-Mg の添加を試み、少量 (1—2%) の添加で良好な結果を得ている。この事実は、粉体の流動性に関する滑沢剤の最適使用%に相通ずる面があり、きわめて興味深い。

そこで、今回はモデル薬物として sulfamethizole を選択し、St-Mg にとどまらず、種々のステアリン酸金属塩がマイクロカプセル化に及ぼす影響について検討を行ったが、ステアリン酸金属塩を添加しないと成形整粒性の点で著しく劣る製品しか得られなかった。そして、少量 (0.7—2%) 添加の場合は、球状で整粒性に富むマイクロカプセルを得ることができた。しかし、ステアリン酸金属塩の至適添加%を超すと、ステアリン酸金属塩は見かけ上、マイクロカプセルの凝集を促進するようになる。その限界%は、St-Na, St-Mg, St-Ca では 4% 付近、St-Al 塩では 2% 付近であろうと予想できた。さらに、St-Na, St-Mg, St-Ca では、上記の凝集現象が生じる限界%までマイクロカプセル内に包含される水の量は次第に増加し、マイクロカプセルの体積が著しく増大してゆくのに対し、St-Al 塩ではそのような現象は出現せず、マイクロカプセルの膨潤比は、全添加%を通じてほぼ一定に保たれた。このことはステアリン酸金属塩の水分子との結合力 (水和力) の差に基因するものと考えられ、St-Na は水溶性が高いことから当然マイクロカプセル内に保持される水の量も大きくなったと予想できた。なお、Eudragit RS (5.2 g を使用) は構造式中の親水基により水分子と結合するが、このための膨潤比は約 3.5 と考えられた。したがって、マイクロカプセルの膨潤を最小限にとどめ、調製を有利な条件下で行うためには、脂溶性が最も大きな tri-St-Al を用いると良いことが分かった。

以上のマイクロカプセル生成過程に及ぼすステアリン酸金属塩の影響に関してはすでに前報²⁾で述べたごとく CH_2Cl_2 の蒸発に伴い不溶性のステアリン酸金属塩と薬物の両粒子の表面上に Eudragit RS が析出し、両粒子は被覆され同時に水和水を内部に包みこみ水和水を介して合体しつつマイクロカプセルが生成するものと考えられる。さらに、マイクロカプセルの生成領域を超えてステアリン酸金属塩の添加量をさらに増加してゆくと、ステアリン酸金属塩粒子を介して吸着 Eudragit RS 分子の荷電の中和とともに架橋化を生じ、ついにはマイクロカプセルは聚合してしまい凝集体 (floculate) に変わるものと推測している。また、ステアリン酸金属塩類は不溶のまま存在するが、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 界面にかなりの量が集まり、被膜及び界面活性剤としての役割を果たし、マイクロカプセルの球状成形性に役立っているものと考えられる。

前報²⁾にひきつづき、本報においてもステアリン酸金属塩のマイクロカプセル調製のさいの効果について検討したが、St-Mg よりも荷電の大きな金属であるアルミニウムを含有する St-Al 類の使用が球状成形性、整粒性及び溶出過程制御の点で勝っていることを明かにした。今後は、St-Al の使用を中心に検討を進める予定である。

しかし、Eudragit RS を素材とした水中乾燥法の欠点は、上述したように水和水をマイクロカプセル内に包みこんでしまうため、減圧乾燥による脱水が必要なことで、このためにマイクロカプセル表面上に多数の小孔を生じ、この小孔の分布は乾燥条件のわずかな相違によって、著しく違ってくることが予想できる。このため正確に再現性に富む製品が得られにくい。例えば、溶出試験を行っても再現性に劣り、このことは Fig. 2—6 におけるステアリン酸金属塩無添加マイクロカプセルの溶出曲線が、かなり変動していることから容易に想像できる。また、最終製品はかなりもろいということも欠点の 1 つにあげられ、今後、調製法の改良を試みる必要がある。現在、すでに水中乾燥法に代る油中乾燥法が完成しており、次報において発表の予定である。

引用文献及び注

- 1) 本報をマイクロカプセル製剤の評価 (第 14 報) とする。第 13 報: T. Tsujiyama, S. Goto, M. Kawata, N. Suzuki, *J. Pharmacobio-Dyn.*, accepted.
- 2) S. Goto, M. Kawata, M. Nakamura, T. Aoyama, *Yakugaku Zasshi*, **105**, 1087 (1985).
- 3) S. Benita, A. Hoffman, M. Donbrow, *J. Pharm. Pharmacol.*, **37**, 391 (1985).
- 4) K. O. R. Lehmann, *Drugs Made Ger.*, **12**, 34 (1969).
- 5) Information Sheets "Eudragit RL and RS," Röhm Pharma. GMBH, Weiterstadt, 1982.