レシチン製剤の吸湿におよぼす添加剤の影響^{*1}

桜井正太郎, 林 佳子, 谷古宇秀, 杉原正泰

東京女子医科大学病院薬剤部^{*2}Effect of Additives on Hygroscopicity of Lecithin Preparation^{*1}SHOTARO SAKURAI, KEIKO HAYASHI, SHIGERU YAKOU,
and MASAYASU SUGIHARADepartment of Pharmacy, Tokyo Women's Medical College^{*2}

(Received May 23, 1986)

The effects of various additives to protect Soya lecithin granules from moisture were investigated. Additives used were Adsolider-101®, Aerosil R-972®, Neusilin UFL-2® and carnauba wax (mean diameter: 3 μ m). Weight increase, angle of repose, aggregation rate and disintegration time of the lecithin granules were measured to evaluate the effect of additives on moisture protection and fluidity.

The hygroscopicity of the lecithin granules decreased with an increase in the amount of additives. Aerosil R-972® was not adhered uniformly to the lecithin granules. The addition of 2–3% of Adsolider-101® and Neusilin UFL-2® prevented the hygroscopicity and enhanced the fluidity of lecithin granules, though the appearance changed to white. It was considered that carnauba wax in the proportion of 5% was very useful for the prevention of hygroscopicity and the enhancement of fluidity of the lecithin granules.

Keywords—lecithin; carnauba wax; hygroscopicity; effect of moisture protection

吸湿性医薬品の防湿は、品質確保の面から必要不可欠であり、病院薬局においても種々の検討がなされているが¹⁻³⁾、特に調剤後の防湿対策は完全とはいえない。現在、包装材料の中でも比較的透湿度の低い高密度ポリエチレンフィルム⁴⁾による散剤の包装が広く行われているが、その防湿効果は十分ではない。吸湿性の高いことが知られている大豆レシチンは、血清脂質低下作用を有し、高脂質血症治療に古くから用いられているが、吸湿により付着および顆粒間の凝集が起こりやすく、ポリエチレンフィルムによる包装を施しても分包時や服用の際に著しい支障をきたしている。そこで、各種の添加剤を加えることにより、防湿効果および流動性に与える影響について検討し、さらにフィルムコーティングによる防湿効果と比較検討した。

実 験

1. 試料と保存条件

大豆レシチンは、市販のソーヤ・レシチン顆粒® (大日本製薬) の粒径14~24メッシュのものをを用いた。添加剤は、粉体物性の改善によく用いられる軽質無水ケイ酸の中で、親水性のアドソリダー 101 および疎水性のアエロジル R-972、また比表面積が大きく賦形剤などにも用いられるノイシリン UFL-2、日局カルナウバロウの粉碎品 (平均粒径 3 μ m) をを用いた。

試料は、測定前に真空乾燥機中で24時間、乾燥させた後、検体とした。レシチン顆粒と添加剤との混合は、転動混合により5分間行なった。保存条件は、温度 30°C、相対湿度75% (塩化ナトリウム飽和デシケーター中) で行い、24時間保存後のものをを用いた。

2. 測定方法

1) 重量増加率

試料の一定量 (約 1 g) を秤量ビンに秤取し一定保存

^{*1} 日本病院薬剤師会関東ブロック第15回学術大会 (新潟, 1985年8月) で発表。

^{*2} 東京都新宿区河田町 8-1: 8-1, Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo, 162 Japan

条件下に保存し、一定時間毎にその重量を測定して重量増加率を求めた。

2) 安息角

野上・杉原法⁶⁾により、保存前と保存1日後の値を測定した。

3) 集合率⁶⁾

小西式集合率測定器により行った。試料2gを秤取し、一定の高さから一定面積(8メッシュ)の網目上に落下させ、網目上に残った試料の重量との比を測定値とした。

4) 崩壊度試験

日局10の顆粒剤に対する崩壊試験法に準拠して行った。

5) フィルムコーティング

コーティング剤としてエチルセルロースおよびセラックを用い、遠心流動型コーティング造粒装置により行った。

6) 走査型電子顕微鏡写真

顆粒表面の状態は、走査型電子顕微鏡(SEM)を用いて観察した。

結果と考察

1) 重量増加率

Fig. 1 に、レシチン顆粒にそれぞれアドソリダー101,

ノイシリン UFL-2, アエロジル R-972 を、1, 3, 5, 10%の割合で添加した時の重量増加率を示す。各々の添加剤を、濃度の増大に伴ってその重量増加率は減少する傾向に示し、添加による防湿効果が認められた。

アドソリダーとノイシリンは、外観上、付着性がよく、顆粒表面を白く均一に被っていることが肉眼で観察された。一方、アエロジルは顆粒表面への付着が均一でないため、疎水性にもかかわらず重量増加率は他の2つの添加剤と比較すると高くなっている。

Fig. 2 に、カルナウバロウを添加した場合および添加後85°Cで5分間加熱し、顆粒表面をコーティングしたものの重量増加率を示した。カルナウバロウも同様に添加量の増加に従って重量増加率が減少し、その効果はアドソリダー、ノイシリン、アエロジルと比べて大きいと考えられる。

粒径が大きく異なる2種の粉体を混合した場合、混合方法や粉体の種類によっては、一方の粉体粒子に他方の粉体粒子が付着して ordered mixture と呼ばれる混合状態が得られることが報告されている⁷⁾。これらの添加剤による現象もこの ordered mixture が形成された結果、レシチンの表面が改質されたものと考えられる。

また、加熱処理した試料は、カルナウバロウが熔融して顆粒表面を均一に被覆するため、一層吸湿性が妨げられ、添加濃度の増加により重量増加率が減少する傾向に

Fig. 1. Effect of Additives on Hygroscopicity of Lecithin (RH 75%, 30°C, 24 hr)

—●— 1%; —□— 3%; —▲— 5%; —○— 10%; —■— lecithin alone

あったが、濃度差による著しい相違は見られなかった。小石らは、粉体・粉粒体混合法により、乳糖顆粒の表面をカルナウバロウにより被覆し、加熱⁸⁾または遠心回転型混合器によって⁹⁾顆粒をカプセル化し、薬物放出の制御などに応用している¹⁰⁾。

今回のレシチン顆粒へのカルナウバロウの加熱処理は、表面のベタツキ、顆粒の凝集などの変化が観察され、実用面では難点があると考えられる。

2) 安息角

Fig. 3 に、レシチン顆粒の安息角に及ぼす添加剤の影響について示した。レシチン顆粒単独では42°前後であるが、保存後では約50°に増加し、著しく流動性が低下している。しかし添加剤の共存により、ノイシリン、アドソリダー、カルナウバロウの順に安息角が低下し、とくにカルナウバロウにより著しい流動性の改善が見られている。保存後も同様の傾向が見られた。またアエロジルは静電気の発生が著しく、測定が不可能だった。

3) 集合率

レシチン顆粒に各々の添加剤を3%の濃度で用いた時の集合率を Table 1 に示した。レシチン単独の場合と比較して、添加剤と共存しているレシチン顆粒はいずれも集合率の低下が見られたが、保存前後で著しい差はみられず、レシチン顆粒粒子間の凝集を妨げていることが示されている。

Fig. 3. Effect of Additives on Angle of Repose of Lecithin Initial and Stored at RH 75%, 30°C for 24 hr

4) 崩壊度試験

崩壊度試験の結果を Fig. 4 に示した。親水性のノイ

Fig. 2. Effect of Carnauba Wax on Hygroscopicity of Lecithin (RH 75%, 30°C, 24hr)

—■— 1%; —▼— 2%; —▲— 3%;
—●— 5%; —○— lecithin alone
solid line : carnauba wax (initial)
dot line : carnauba wax (heated)

Table 1. Effect of Additives of 3% Concentration on Rate of Aggregation of Lecithin Initial and Stored for 24 hr at RH 92%, 30°C

	Initial (%)	Storage for 24hr (%)
Lecithin alone	41.9	66.7
Carnauba wax	37.5	35.6
Carnauba wax (heated)	38.5	42.0
Adsolider-101	28.1	29.8
Neusilin UFL-2	27.2	29.6
Aerosil R-972	30.0	30.6
Shellac	1.7	26.3
Ethyl cellulose	16.7	25.5

Fig. 4. Effect of Additives on Disintegration Time of Lecithin by JP X Disintegration Test for Granules

シリコンおよびアドソリダーの添加では、レシチン顆粒単独の場合と比べ崩壊時間に著しい差は見られなかった。疎水性のアエロジル、カルナウバロウの添加では、崩壊

時間の遅延がみられたが、すべて10分以内だった。カルナウバロウを添加後加熱をしたものでは、他の添加剤と比べ崩壊時間が長く、10%では約25分であった。また、

顆粒表面をフィルムコーティングした試料は、セラックを用いた時は約30分で崩壊したが、エチルセルロースでは60分経過しても崩壊しなかった。

5) 走査型電子顕微鏡写真

Photo. 1 に、添加剤を2%添加した時の50倍に拡大した走査型電子顕微鏡写真を示した。写真下の白線1本は1000 μm を示している。a) のレシチンの顆粒表面は非常に粗く、凹凸が激しいことが観察される。b) のノイシリン、c) のアドソリダーは、顆粒表面を均一に白く被っていることがわかる。d) のアエロジルでは片寄った付着がみられ3%添加でも同様の傾向がみられた。

このことは、期待した防湿効果が得られない一つの要因であることを示唆している。

Photo. 2 は、350倍に拡大したもので、白線1本は100 μm を示す。a) はカルナウバロウ5%添加の場合を示した。カルナウバロウの小さい粒子で全体的に被われていることが確認できる。3%添加の場合には、5%ほど完全に被覆されず、レシチンの表面がところどころ

露出していた。b) はカルナウバロウを5%添加し、さらに加熱したもので、表面が滑らかでカルナウバロウが熔融し、レシチン表面をコーティングしているように見られるが、表面の一部に粗い未処理の状態が認められた。d) のエチルセルロース、c) のセラックによりフィルムコーティングしたものは、非常に滑らかに表面が被われていることが確認された。

結 論

今回、検討した添加剤のうち、アドソリダー、ノイシリン、カルナウバロウは、顆粒表面への付着性が比較的良好で、均一に分散していたが、アエロジルは静電気が発生しやすく、混合器および包装紙などに付着し、取り扱いが難しいと考えられる。

エチルセルロースおよびセラックによるフィルムコーティングは、防湿性・流動性に優れていたが、崩壊が悪く、また特殊な機器が必要なため簡単に調製ができないなどの問題がある。またアドソリダー、ノイシリンでは白色になるという外観変化が認められるが、2~3%の

a) lecithin alone

b) Neusilin UFL-2

c) Adsolider-101

d) Aerosil R-972

Photo. 1. Scanning Electron Micrographs of the Unmodified and Modified Lecithin Granules

Photo. 2. Scanning Electron Micrographs of the Modified Lecithin Granules

添加で比較的良好な防湿効果と流動性が得られた。カルナウバロウでは、外観変化は認められず、5%添加で最もよい効果が得られ、添加剤として有用性が高いことが示唆された。

謝辞 本研究にあたりご協力いただいた橋向ゆかり氏、フロイント産業株式会社に深謝いたします。

文 献

- 1) 高山明, 越川富雄, 奥村勝彦, 堀了平, 上能伊公雄, 北沢式文: 薬学雑誌, **104**, 1174 (1984).
- 2) 島川治己, 小野彪, 石田祐子, 小原邦子, 本城由美子: 病院薬学, **6**, 276 (1981).
- 3) 北沢式文, 小室徹雄, 伊藤洋子, 岡田寿太郎: 薬剤学, **36**, 102 (1976).
- 4) 日本包装技術協会編: “新・包装技術便覧”, 日本

生産性本部, 東京, 1971, p. 1085.

- 5) 野上寿, 杉原正泰, 木村真太郎: 薬剤学, **24**, 103 (1964).
- 6) 青木大, 福田友昭, 伊勢村陽子, 古川美代子: 薬剤学, **27**, 189 (1967).
- 7) J. A. Staniforth, J. E. Rees, F. K. Lai, J. A. Hersey: J. Pharm. Pharmacol., **34**, 141 (1982).
- 8) 矢野行一, 石坂隆史, 小石真純: 第4回製剤の安定化とその評価法シンポジウム講演要旨集, p. 79 (1981).
- 9) M. Koishi, K. Yano, T. Ishizaka: J. Pharm. Dyn., **5**, S-9 (1982); T. Nakajima, T. Ishizaka, M. Koishi: J. Pharm. Dyn., **7**, S-21 (1984).
- 10) 石坂隆史, 山田真由美, 矢野行一, 小石真純: 薬剤学, **45**, 193 (1985).