噴霧乾燥法による水溶性物質のエチルセルロース膜 マイクロカプセルの調製

Preparation by Spray Drying of Microcapsules with a Core of a Water Soluble Substance and a Shell of Ethylcellulose

山田 則行*, 中村 浩之*, 安部 英一*
Noriyuki YAMADA*, Hiroyuki NAKAMURA*, Eiichi ABE*

An attempt was made to produce microcapsules with cores of a water soluble substance and shells of ethylcellulose by spray drying. Core particles were first prepared by spray drying the mixed suspension of a water soluble substance, i.e., brilliant blue, and gelatine as a matrix base. The core particles smaller than $74\mu\text{m}$, treated with titanium stearate, were subsequently suspended in a solution of 2-propanol, water, leithitin and ethylcellulose. Mono-core and multi-core microcapsules were obtained by spray drying the suspension. The addition of water to the solution resulted in promoting the evaporation rate of the droplets due to delaying the film formation of ethylcellulose during drying. Mono-core microcapsules of 44 to $74\mu\text{m}$ a proved to show a maximum 50% release time of 60minutes.

Key Words : Spray Drying, Microcapsule, Ethylcellulose, Release Rate, Water, Lecithin

1. はじめに

噴霧乾燥法により、水溶性有効成分を内包するマイクロカプセルを製造する場合にはいくつかの問題点がある。まず第一に、マイクロカプセルが有効成分を内包するものである以上、噴霧液中の有効成分はその液に溶解するものであってはならない。第二に、他の方法、例えば、流動層法などが膜厚を操作時間により変えられるのに対し、噴霧乾燥法ではただ一回の操作によりすべてが決まってしまうことである。しかし、これらの問題点にもかかわらず、噴霧乾燥法によりマイクロカプセルの製造を試みるのは、この方法が他に比較してより小さい粒度のマイクロカプセルを生成する可能性があることによる。

筆者らは、先に、無機質殻マイクロカプセル及び無機・有機二層膜マイクロカプセルの調製^{1,2)}について報告してきた。ここでは、無機・有機二層膜マイクロカプセルの製造法を応用して、水溶性有効成分を内包

する徐放性のマイクロカプセルを調製する方法について述べる。

2. 実験方法

2.1 核粒子の調製

核粒子の調製には次の試料を使用した。水溶性有効成分は染料である青色1号(片山化学, Brilliant Blue 6B)である。希釈剤として炭化ケイ素(1, 4, $10\mu\text{m}$ の等量混合物)を青色1号2gに対し160g加えた。マトリックス材はゼラチン(和光純薬)とポリエチレングリコール(片山化学, M. W. 400)の混合物である。これらを160gの蒸留水に溶解・懸濁させ、核粒子調製の懸濁液とした。核粒子は前報¹⁾の装置を用いて噴霧乾燥法により調製した。懸濁液を回転速度12,000rpmの回転円盤で噴霧し、チャンバー入口温度約90℃, 出口温度約75℃のもとで乾燥させた。得られた粒子は吸湿・付着性のある球形粒子であった。なお、懸濁液の温度が高いと繊維状の乾燥物が生成する傾向にあり、また、温度が低いと懸濁液がゲル化する傾向にあったので、懸濁液の温度は約28℃とした。

Table 1は44~74 μm にふるい分けた噴霧乾燥粒子(核粒子)について水銀圧入法により細孔構造を調べた結果である。空隙率、細孔径はバインダーの組成に依

1996年 1月 10日受付
第33回粉体に関する討論会(1995年11月, 福岡)にて発表

* 九州工業技術研究所
(〒841 鳥栖市宿町) TEL. 0942-82-5161
Kyushu Natl. Ind. Res. Institute
(Shuku, Tosu-shi, Saga, 841)

Table 1 Preparation of core particles

No.	V_P/V_G	V_{GP}/V_T	Apparent density (kg/m^3)	Porosity (-)	Pore diameter (μm)
I	0.6	0.36	1710	0.32	0.023
II	0	0.32	1640	0.30	0.022
III	0	0.19	1600	0.45	0.95
IV	0	0.48	1530	0.34	0.040

V_P : Volume of PGE

V_G : Volume of Gelatin

V_{GP} : Sum of V_P and V_G

V_T : Total volume of core particles

じて変化する。本実験では、空隙率、細孔径が共に小さく、噴霧乾燥操作も容易であるNo. Iをマイクロカプセル化のための核粒子として選定した。核粒子は、マトリックス材であるゼラチンとポリエチレングリコールの混合物を水に不溶性とするためにデシケーター中でホルマリン蒸気中に30時間静置し、さらに、疎水化のため核粒子(20g)をチタネート系カップリング剤であるチタコート(日本曹達, S-151)のヘキサン溶液(2g-チタコート/50g-ヘキサン)でリンス処理した。ただし、この処理により青色1号は水不溶性とはならず、核粒子は水中において直ちに青色1号を全量溶出した。

2.2 マイクロカプセルの調製

マイクロカプセルは、エチルセルロース(和光純薬, 10cP, ECと略称)のイソプロパノール溶液に74 μm 以下(電気抵抗法による測定: 10%径28.0 μm , 50%径50.5 μm , 95%径70.0 μm)または37 μm 以下(電気抵抗法による測定: 10%径17.0 μm , 50%径27.5 μm , 95%径39.0 μm)にふるい分けた核粒子を懸濁させ、チャンバー入口温度約70℃, 出口温度約60℃のもとで噴霧乾燥して調製した。噴霧化装置は前報²⁾で用いた二流体ノズルで、空気圧力は196kPaとした。懸濁液の組成を実験番号と共に**Table 2**に示す。噴霧乾燥により得たマイクロカプセルは、組成に応じて懸濁液の粘度が変わるため、粒度を一定にすることができなかったため、44~74 μm , 74~149 μm , 149~297 μm の3段階にふるい分けし、これを溶出試験の対象とした。なお、ほとんどの噴霧乾燥粒子は44~149 μm の範囲にあった。**Fig. 1**に典型例として実験番号No. 7より得たマイクロカプセル(44~74 μm , 74~149 μm 及び149~297 μm)のSEM写真を示す。

2.3 溶出試験

溶出試験は、20℃, 500mlの蒸留水を試験液として行った。試験液中にふるい分けたマイクロカプセル

Table 2 Preparation of microcapsules

No.	Core particle Type	EC		2-pro-panol	Water	Lecithin	Sized MC(μm)		
		44~74	74~149				149~297		
								<i>t</i> ₅₀	<i>t</i> ₅₀
		(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	(min)	(min)	(min)
1	A	20	10	51.1	5.7	1	20	150	—
2	B	20	10	56.8	0	0	20	65	220
3	B	20	10	51.1	5.7	0	25	65	—
4	B	20	10	51.1	5.7	0.53	45	250	—
5	B	20	10	51.1	5.7	1	40	160	450
6	B	20	10	51.1	5.7	2	40	160	—
7	B	20	10	46.55	10.24	1	60	400	—
8	B	20	15	51.1	5.7	0	60	130	—
9	B	20	15	51.1	5.7	1	60	260	—
10	C	20	10	51.1	5.7	1	230	440	—

EC grade : 10cP

Core particle

A : 74 μm under size, without TITACOAT. coating

B : 74 μm under size, with TITACOAT. coating

C : 37 μm under size, with TITACOAT. coating

Fig. 1 SEM photographs of spray-dried particles obtained from No. 7 slurry in Table 2

0.4gを浮遊・懸濁させ、溶出液を経時的に分取・ろ過した。このろ液に含まれる青色1号を分光光度計により620nmの波長で定量した。

3. 実験結果及び考察

3.1 マイクロカプセルの性質

Fig. 1に示したように、本法により調製したマイク

Fig. 2 Coating efficiency of sized microcapsules

ロカプセルは粒度によらずほぼ球形である。しかし、詳細に見れば、44~74μmのサイズのは真球度が高く、表面も比較的滑らかである。74μm以下の核粒子を用いた場合、44~74μmのマикроカプセルはほぼ単核とみなせるものであり、74μm以上のマикроカプセルは複核とみなせるものである。

Fig. 2はマикроカプセルへのECの付着率を粒度毎に示したものである。ECの付着率の測定方法は前報²⁾と同じであり、ECをジクロロメタンにより溶解除去して重量差から求めるものである。図中、MC-1はTable 2, No. 1の条件で得たマикроカプセルを表す。他も同様である。44~74μmのマикроカプセルではECの付着率が約25%程度であるのに対し、74μm以上のマикроカプセルではほぼ100%に近い付着率となっていることがわかる。一方、37μm以下の核粒子を用いた場合には、44~74μmのマикроカプセルにおいても複核マикроカプセルとみなせるものであってECの付着率は80%以上となっている。

Table 2において溶媒に水を添加したのは滴の乾燥速度を高めるためである。本来、EC膜を密に形成させるには水は避けるべきものである³⁾。ECは膜形成能が高いため、滴が乾燥されるとき、その初期の段階において薄い膜を滴の表面に形成し、その後の溶媒の乾燥を著しく低下させる。しかし、膜は薄いので滴の内圧がある値以上に高まると破裂するであろう。この場合、マикроカプセルの表面には比較的大きな細孔が形成されることになる。したがって、このような細孔の発生を抑制するには、溶媒の揮発しやすい膜とすることが有効であろう。本実験ではこのような膜を形成させるために水を添加した。

Fig. 3は、温度60℃、空気平均滞留時間が6分である流通型恒温乾燥器により、EC溶液の乾燥速度を測定した結果を示したものである。天秤に吊り下げた容器にEC溶液を一定量入れ、単位時間当たりの質量の変化を容器の開面積(約13.5cm²)で除して乾燥速度を求めた。ECを含まないイソプロパノールの乾燥速

Fig. 3 Drying rate of EC solutions with and without water

度はほぼ一定値を示しており、本装置が一定の乾燥条件を与えるものであることが確認される。なお、乾燥の中期以降で乾燥速度が低下したのは、液量の減少のために乾燥容器の開面積全体を覆わなくなるためである。

EC溶液の場合、乾燥の初期においてもイソプロパノール単味の場合の乾燥速度より遅くなり、また、溶液・液比が小さくなるとともに乾燥速度が急激に小さくなることを示している。なお、ECを含む場合は、溶媒の乾燥は膜の形成のため完全に乾燥されるまで容器の開面積全体から行われる。

水を含まないEC溶液は、乾燥のごく初期に恒率の部分を示すもののすぐに減率状態となっており、液体の表面に膜が生じたことを示唆している。これに対し、水を含むEC溶液の場合は、水の添加量に無関係に溶媒・溶質比がおよそ3.2の限界点まで恒率乾燥され、膜の形成が遅延されていることを示唆している。

Fig. 4は核粒子及びマикроカプセルの細孔径分布を水銀圧入法により測定した結果である。MC-2は水を添加していない場合のマикроカプセルであって、核粒子に比較して大きな細孔と水銀圧入量を示してお

Fig. 4 Pore size distributions of microcapsules and core-particle

り、核粒子とEC膜との間に間隙が存在することを示唆している。これに対し、水を添加したMC-3、MC-7は核粒子の場合により近い細孔径分布を示しており、水の添加が膜の形成を遅くした結果として核粒子とEC膜との密着性を高めたことがわかる。このことは、ECの水-イソプロパノール希薄溶液の粘度測定によるHuggins定数の測定からも示唆された。Fig. 5はウペローダ粘度計により測定した還元粘度(η_{sp}/c)とEC濃度(c)との関係である。測定範囲において、還元粘度とEC濃度とは直線関係にあり、Hugginsの実験式⁴⁾が

$$\eta_{sp}/c = [\eta] + k_H[\eta]^2 c \quad (1)$$

成立していることがわかる。ここで、 η_{sp} は比粘度で、溶液の粘度の溶媒の粘度に対する比率、 $[\eta]$ は極限粘度である。直線の勾配から計算されるHuggins定数 k_H を図中に示した。 k_H は分子間の相互作用の程度を表すものである。 k_H は水の添加により、その添加率が大きいほど小さな値となっており、水の添加は分子間相互作用を小さくする働きのあることがわかる。

Fig. 5 Reduced viscosity versus concentration, —Effect of water on the Huggins constant—

3.2 溶出挙動

Table 2に示した組成からなる懸濁液を噴霧乾燥して得たマイクロカプセルの溶出時間 t_{50} (全溶出量に対し、50%溶出したときの時間)を同表中に示した。同表より、(1)チタコートにより核粒子の表面を疎水化処理をすること、(2)溶媒へ水およびレシチンを添加し、膜の形成を遅らせて核粒子との密着性を高め、膜の細孔をレシチンで埋めること、(3)ECの濃度を高め膜厚を厚くすること、(4)核粒子の粒度を小さくし、複核化によるEC付着量を増加させること、および、(5)マイクロカプセルの粒度を大きくすることで溶出時間が長くなっていることがわかる。

Fig. 6はマイクロカプセルMC-5についての溶出曲線を粒度毎に示したものである。他のマイクロカプセルについても同様に片対数紙上で曲線、すなわち、初期に急勾配で変化し、時間と共に緩やかな勾配で変化する挙動を示した。

Fig. 4に示した通り、マイクロカプセルには細孔が存在している。したがって、水溶性物質である青色1号はこの細孔を通して外水相へ溶出するであろう。マイクロカプセルの表面にある細孔からの溶出挙動にフィックの第一法則を適用する。マイクロカプセルは、水中に投入した際に直ちにマイクロカプセル内部の空隙が試験液で満たされるとする。Table 1に示したとおり核粒子自体の空隙率は0.3以上で、核粒子1cm³あたりの空隙量は約0.43cm³であり、またFig. 4からマイクロカプセルの空隙率はそれより大きい。核粒子の組成から、核粒子1cm³あたり青色1号は約0.02cm³であり、空隙に対する青色1号の量は0.02/0.43(v/v)以下であって、青色1号の飽和濃度(少なくとも33.4g青色1号/100g試験液であった)より十分小さい。よって、マイクロカプセル内部の青色1号は、試験液に投

Fig. 6 Release behavior of sized microcapsules

入後直ちに全量が溶解すると考えることができるので、溶出挙動は次式で与えられる。

$$1 - \frac{C}{C_\infty} = \exp\left(-\frac{6C_i D t}{d_{MC}}\right) \quad (2)$$

ここで C は時間 t における溶出液中の青色1号の濃度、 C_∞ は $t \rightarrow \infty$ における濃度である。 k は膜の性質に関する係数、 C_i はマイクロカプセル内部の青色1号の初濃度、 D は拡散係数、 $6/d_{MC}$ はマイクロカプセルの比表面積である。Eq.(2)は溶出挙動が片対数紙上で直線となることを示している。

本実験で得たマイクロカプセルが片対数紙上で曲線となったことは、次のように考察される。すなわち、個々の粒子は膜の性質が違っており、個々の粒子の溶出時間 t_{50} も異なる。Eq.(2)において、 k は個々の粒子に特有の k_m をもち、全体としての溶出挙動は個々の粒子の溶出挙動の総和として与えられると考えると、

$$1 - \frac{C}{C_\infty} = \sum_{m=1}^M \left\{ \exp\left(-\frac{6k_m C_i D t}{d_{MC}}\right) \Delta W_m \right\} \quad (3)$$

簡単のため、Eq.(3)を3成分で表し、 $K_m = 6k_m C_i D$ とおくと、

$$1 - \frac{C}{C_\infty} = \sum_{m=1}^3 \left\{ \exp\left(-\frac{K_m t}{d_{MC}}\right) \Delta W_m \right\}, \quad \sum_{m=1}^3 \Delta W_m = 1 \quad (4)$$

となる。 ΔW_m は各成分の質量分率である。Fig. 6中にEq.(4)を実測値とフィッティングさせた結果を示した。ただし、図中の K_m は t を(min)、 d_{MC} を(μm)単位としたときの値で成分に特有の係数である。計算値は実験値とよくフィットしたことから、本試験で得たマイクロカプセルの性状を上述のように考えてよいであろう。

Fig. 7はマイクロカプセルからの溶出速度をIchikawaら⁵⁾の流動層コーティング品($d_{MC}=63\mu\text{m}$)およびKoidaら⁶⁾のコアセルベーション法によるMC($d_{MC}=420\sim 590\mu\text{m}$)と比較したものである。これらの研究

Microcapsule Size(μm) Temperature of testing solution($^{\circ}\text{C}$)

●MC-5	44~74	20
■MC-5	74~149	20
▲MC-5	149~297	20
○PS*	420~590	25
△FB**	63	37
*:by phase separation of ethylcellulose ⁶⁾		
**:by Wurster coating process ⁵⁾		

Fig. 7 Comparison of this work with other works on release profiles of microcapsules

例は、水溶性成分の種類、含有率及び溶出温度が異なるため、本来比較し得るものではない。しかし、本実験のマイクロカプセルの性質を位置づけるために便宜的に行ったものである。一般的に溶出時間は比表面積に反比例することから、図において、横軸を t/d_{MC} (min/ μm)で表し、カプセルの粒径効果を除いている。同図より、見かけ上、本実験のマイクロカプセルが他の製法によるマイクロカプセルと同程度の溶出速度を示していることがわかる。しかし、より本質的な比較のためには、他の研究例で使用されている水溶性物質を用いてより高含有率な核粒子を調製し、これをマイクロカプセル化する技術を確認することが必要である。

4. おわりに

水溶性物質を含む徐放性のマイクロカプセルを、噴霧乾燥法により調製する方法を提案した。溶出時間の延長のためには、核粒子の表面処理を行うこと、エチルセルロースの溶媒中に水及びレシチンを添加することが有効であることがわかった。

Nomenclature

C : concentration of solute in dissolution media	2-propanol and water	(mg/ cm^3)
(kg/ m^3)	D : diffusion coefficient	(m^2/s)
C_i : initial concentration of solute in a microcapsule	d_{MC} : diameter of microcapsule	(μm)
(kg/ m^3)	K_m : $6k_m C_i D$	(m/s)
C_∞ : equilibrium concentration of solute in dissolution media	k : constant	(m^2/kg)
(kg/ m^3)	k_H : Huggins' constant	(—)
c : additive amount of ethylcellulose to solution of	k_m : constant connected with m -th component	

m : number of component	(m^2/kg)	V_P : volume of PEG	(m^3)
t : time	(-)	V_T : total volume of core particles	(m^3)
t_{50} : release time at 50% released	(min)	ΔW_m : mass fraction of m -th component	(-)
V_G : volume of gelatin	(min)	η_{sp} : specific viscosity	(-)
$V_{GP} : V_G + V_P$	(m^3)	$[\eta]$: intrinsic viscosity	(cm^3/mg)

References

- 1) Yamada, N., E. Abe and H. Hirose : *Kagaku Kogaku Ronbunshu* : **18**, 781(1992) and **19**, 947(1993)
- 2) Yamada, N., E. Abe and H. Hirose : *J. Soc. Powder Technol., Japan* : **32**, 326 and **32**, 459(1995)
- 3) Arwidsson, H. and M. Nicklasson : *Int. J. Pharm.*, **76**, 91(1991)
- 4) Nakagawa T. : "Reorogii", p.138, Iwanami Zensho (1978)
- 5) Ichikawa, H., H. Tokumitsu, K. Jono, T. Fukuda, Y. Osako and Y. Fukumori : *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 1308(1994), Fig. 8
- 6) Koida, Y., H. Takahata, M. Kobayashi and M. Samejima : *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 1538(1987), Fig. 1