薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
100 (11) 1111-1117 (1980)

カプセルからのリファンピシンの溶出におよぼす粒径と
ステアリン酸マグネシウムの影響¹⁾

中川 寛, 毛利邦子, 中島和子, 杉本 功

鐘紡株式会社薬品研究所²⁾

Effects of Particle Size of Rifampicin and Addition of Magnesium Stearate
on Release of Rifampicin from Hard Gelatin Capsules¹⁾

HIROSHI NAKAGAWA, KUNIKO MOHRI, KAZUKO NAKASHIMA and ISAO SUGIMOTO

Pharmaceutical Research Center, Kanebo, Ltd.²⁾

(Received May 19, 1980)

The effect of magnesium stearate on the dissolution rate of rifampicin from a hard gelatin capsule was studied. The interesting phenomenon that the effect was influenced by the particle size of rifampicin was found. In the case of rifampicin (RFP 1) sieved into 42—80 mesh, magnesium stearate slowed down the dissolution rate of rifampicin. On the other hand, magnesium stearate accelerated the dissolution rate of rifampicin (RFP 3) passed through 200 mesh screen.

These phenomena indicate that magnesium stearate is distributed over the surface of rifampicin particles to exhibit two different effects. The first is the inhibitory effect on the penetration of dissolution medium into the rifampicin powder bed. This effect is due to the formation of hydrophobic film of magnesium stearate over the surface of rifampicin particles. The second is the accelerating effect on the release of rifampicin from the powder bed to the dissolution medium. This effect is due to the reduction of cohesive force between rifampicin particles by magnesium stearate.

In the case of RFP 1, the first effect appeared more remarkably than the second one because the particles were large and the cohesive force between the particles was weak. On the other hand, the second effect appeared more remarkably for RFP 3 because the particles were small and had strong cohesive force.

Keywords—dissolution rate; rifampicin; hard gelatin capsule; magnesium stearate; particle size; bulk density; compressibility

硬カプセル剤からの薬物溶出は添加剤の影響を受けやすく、用いる添加剤により bioavailability に差が生じる場合も考えられ、溶出におよぼす添加剤の影響については多くの報告³⁾がある。賦形剤については、乳糖など水溶性賦形剤の添加が薬物溶出を促進するとの報告⁴⁾が多く、滑沢剤については、ステアリン酸マグネシウム (以下 Mg·St と示す) のような疎水性滑沢剤が溶出を阻害する例が多く報告されている。⁵⁾ しかし、カプセルの充填工程が益々高速化される中で、その添加効果が最も大きいため一般に用いられている滑沢剤は Mg·St であり、その溶出への影響を的確に把握することはカプセル剤の処方設計上重要な課題といえる。Mg·St の添加効果については溶出を阻害する報告の多い中で、著者らは、抗結核薬として繁用されている抗生物質リファンピシン (以下 RFP と示す) の製剤化において、Mg·St の添加がカプセルからの薬物溶出を促進する興味ある現象

1) 第 28 回日本薬学会近畿支部大会にて発表, 西宮, 1978 年 10 月.

2) Location: 1-3-80 Tomobuchi-cho, Miyakojima-ku, Osaka.

3) R.J. Withey, C.A. Mainville, *J. Pharm. Sci.*, 58, 1121 (1969); F.W. Goodhart, R.H. McCoy, F.C. Ninger, *J. Pharm. Sci.*, 62, 304 (1973); J.M. Newton, F.N. Razzo, *J. Pharm. Pharmac.*, 29, 205 (1977).

4) J.M. Newton, G. Rowley, J-F.V. Törnblom, *J. Pharm. Pharmac.*, 23, 156S (1971).

5) a) K.S. Murthy, J.C. Samyn, *J. Pharm. Sci.*, 66, 1215 (1977); b) J.C. Samyn, W.Y. Jung, *J. Pharm. Sci.*, 59, 169 (1970).

を見い出した。Mg・St の添加が溶出を促進する現象は、Newton ら⁶⁾ の実験結果の中にも見られるが、溶出促進機構の考察はなされていない。著者らは、RFP カプセルにおける Mg・St の溶出促進機構を RFP の粒径との関係から詳細に究明し、興味ある知見を得たので以下に報告する。

実 験 の 部

試料 RFP は日抗基⁷⁾ 適合品を用い、42—80 メッシュ (RFP 1)、80—100 メッシュ (RFP 2) に分級したもの、200 メッシュを通過したもの (RFP 3) および RFP 3 を乳鉢で粉碎したもの (RFP 4) を試料として用いた。

粒子径の測定 粒子径の測定は空気透過法および顕微鏡法で行なった。空気透過法による比表面積の測定は、島津製作所製表面積測定装置 SS-100 を、真密度の測定は Beckman 空気比較式比重計 930 を用いて行なった。真密度の値は RFP で 1.25 g/cm^3 、Mg・St で 1.09 g/cm^3 であった。顕微鏡法による粒度分布の測定は、試料を流動パラフィン中に分散し、500 個の粒子の Green 径を求めて行なった。Fig. 1 に顕微鏡法で求めた各試料の粒度分布個数基準を、Table I に比表面積径 (d_p) および粒度分布から求めたメジアン径 (d_m) を示した。

Fig. 1. Particle Size Distribution Number Per Cent of Rifampicin

●: RFP 1, □: RFP 2, △: RFP 3, ○: RFP 4.

各粒子径の値は、例えば 42—80 メッシュに分級した RFP 1 の d_p が $51 \mu\text{m}$ 、 d_m が $85 \mu\text{m}$ と d_p 、 d_m ともふるいの目開きよりかなり小さな値を示していた。これは RFP が付着凝集性の強い粉体であるため分級が効率よく行なえないこと、比表面積径は粒子を球と仮定して比表面積から粒子径を求めるため一般に小さな値を示すこと、および d_m を個数基準で求めたため重量基準のふるい分け法で求めた値より小さな値となることに起因する。以下の粒子径の表現は d_p を用いて行なった。

カプセル剤の調製 試料約 20 g に所定量の Mg・St を加え、調剤用混合機コニシ KC-NH 型で一定時間混合したのち、RFP 150 mg 相当量を 3 号カプセルに手で充填した。

溶出試験 溶出試験は USP XVIII の回転バスケット法に準じ、富山産業製溶解試験器 TR-3S を用いて行なった。溶出液として $37 \pm 1^\circ$ の日局 9 第 1 液 (以下第 1 液と示す) 900 ml を用い、バスケットを 100 rpm で回転させた。一定時間ごとに

TABLE I. Particle Size of Rifampicin and Magnesium Stearate

Sample	d_p^e (μm)	d_m^f (μm)
RFP 1 ^{a)}	51	85
RFP 2 ^{b)}	36	47
RFP 3 ^{c)}	12	17
RFP 4 ^{d)}	4	7
Magnesium stearate	0.2	—

a) Rifampicin sieved into 42—80 mesh.

b) Rifampicin sieved into 80—100 mesh.

c) Rifampicin passed through a 200 mesh screen.

d) Rifampicin ground by mortar.

e) Particle size measured by air permeability method.

f) Median diameter obtained from the cumulative distribution curve shown in Fig. 1.

6) J.M. Newton, G. Rowley, J.-F.V. Törnblom, *J. Pharm. Pharmac.*, 23, 452 (1971); J.M. Newton, F.N. Razzo, *J. Pharm. Pharmac.*, 26, 30P (1974).

7) 日本抗生物質医薬品基準解説, 厚生省薬務局, 薬業時報社, 東京, 1974, p. 420.

綿せん付ピペットで溶出液を採取し、474 nm の吸光度を測定することにより溶解した RFP 量を求めた。RFP は第 1 液中で経時的に分解するが、⁸⁾ 溶出試験を行なった 30 分程度の時間であれば分解率は数 % 程度であり、本実験の目的である溶出速度の相対的な比較には差支えないものと判断して実験を行なった。図示した値はすべて 5 カプセルの平均値である。溶出試験時のカプセルの状態を観察したところ、回転バスケット内の上部中央にカプセルが付着し、カプセルの一部が溶解後内容物が溶出液中に分散していた。粒子径の大きい RFP 1, 2 では、バスケットから RFP 粒子が溶出液中に分散し、容器の底に沈降したのち溶解する現象が認められた。粒子径の小さい RFP 3, 4 では、粒子が容器の底に沈降するまでに溶解していた。

かさ密度の測定 かさ密度の測定は細川粉体工学研究所製パウダーテスター RT-D 型を用いて行なった。

ぬれ、分散性の測定 RFP 80 mg を内径 5 mm のガラス管にタッピングさせながらつめ、ガラス棒で押し 5 mm の厚さにする。この成形物を、300 ml のビーカー中 $37 \pm 1^\circ$ に保った第 1 液に液面から 3 cm の高さで落して、成形物中への液の浸透、RFP の分散の様子を観察した。また、RFP が分散、沈降して液面から消失するまでの時間を測定し、ぬれ、分散性の尺度とした。

結 果 と 考 察

1. RFP の溶出に対する Mg·St の効果

カプセルからの RFP 溶出速度におよぼす Mg·St の添加量および混合時間の影響を検討した。RFP 3 に Mg·St をそれぞれ 0.05, 0.1, 0.5, 1% 添加し、混合時間を 5, 15, 30 分と変化させた時の RFP 溶出速度への影響を Fig. 2—5 に示した。

いずれの Mg·St 添加量においても Mg·St の添加は RFP の溶出を促進しており、また、混合時間が長い程その効果は大きい傾向を示していた。Mg·St の添加量が 0.05% (Fig. 2), 0.1% (Fig. 3) と少ない場合は、混合時間が 5 分、15 分と延長するに従い RFP の溶出が促進されており、溶出時間 10 分での溶出率 (Mg·St 無添加では 28%) をみると、Mg·St 0.05% では 5 分混合で 35%, 10 分混合で 52% となっており、Mg·St 0.1% では 5 分混合で 54%, 10 分混合で 85% となっていた。しかし、30 分混合では 15 分混合とほとんど同じ溶出挙動を示しており、本混合方法では 15 分で混合状態が平衡に達していると考えられる。Mg·St 添加量が 0.5% (Fig. 4), 1% (Fig. 5) と増加すると溶出速度におよぼす混合時間の影響はほとんどみられなくなった。これは、Mg·St の増加によって混合時間 5 分ですでに Mg·St が RFP 粒子表面を覆ったためと考えられる。

Fig. 2. Effect of Mixing Time of Magnesium Stearate (0.05%) on Dissolution Profile of Rifampicin from Capsule in 1st Fluid of J.P.IX by USP XVIII Method

○: no magnesium stearate,
●: 5 min, □: 15 min, ■: 30 min.

Fig. 3. Effect of Mixing Time of Magnesium Stearate (0.1%) on Dissolution Profile of Rifampicin from Capsule in 1st Fluid of J.P.IX by USP XVIII Method

○: no magnesium stearate,
●: 5 min, □: 15 min, ■: 30 min.

8) 栗田則男, 岩根逸子, 中川 寛, 杉本 功, 薬剤学, 38, 145 (1978).

Fig. 4. Effect of Mixing Time of Magnesium Stearate (0.5%) on Dissolution Profile of Rifampicin from Capsule in 1st Fluid of J.P.IX by USP XVIII Method

○: no magnesium stearate,
●: 5 min, □: 15 min, ■: 30 min.

Fig. 5. Effect of Mixing Time of Magnesium Stearate (1.0%) on Dissolution Profile of Rifampicin from Capsule in 1st Fluid of J.P.IX by USP XVIII Method

○: no magnesium stearate,
●: 5 min, □: 15 min, ■: 30 min.

Fig. 6. Effect of Particle Size of Rifampicin on Its Dissolution Profile from Capsule in 1st Fluid of J.P.IX by USP XVIII Method

□: RFP 1, ■: RFP 1-0.5% Magnesium Stearate,
△: RFP 2, ▲: RFP 2-0.5% Magnesium Stearate,
○: RFP 3, ●: RFP 3-0.5% Magnesium Stearate.

Fig. 7. Effect of Mixing Method of Magnesium Stearate on Dissolution Profile of Ground Rifampicin (RFP 4) in 1st Fluid of J.P.IX by USP XVIII Method

○: no magnesium stearate,
●: 0.5% magnesium stearate mixed by small mixer for compounding,
□: 2% magnesium stearate mixed by small mixer for compounding,
■: 2% magnesium stearate mixed by mortar.

When magnesium stearate and ground cohesive rifampicin were mixed by mortar, magnesium stearate could be distributed among rifampicin particles by shear stress and cohesive forces between rifampicin particles decreased. The dissolution rate of rifampicin consequently increased.

カプセルからの薬物溶出におよぼす滑沢剤 Mg·St の添加効果について, Murthy ら^{5a)} は, Mg·St は混合時薬物粒子表面に疎水性膜を形成し, カプセル充填物の水での濡れを悪くするため溶出を阻害すると報告しており, また, その阻害効果は, Mg·St の添加量が多いほど, 混合時間が長いほど著しいとしている. 同じような

現象が錠剤からの薬物溶出についても多く報告⁹⁾されており、Mg·St の添加が固形製剤からの薬物溶出を阻害することは、製剤設計時の一つの留意点とさえなっている。今回の我々の実験でも、Mg·St の添加量、混合時間が添加効果に影響をおよぼしていることから、Mg·St が RFP 粒子表面を覆うことによりその添加効果を表わすのは従来の報告と同様と考えられるが、溶出におよぼすその効果はまったく逆である興味ある結果が得られた。この現象を解明するため、次に RFP の粒子径を変化させ Mg·St の添加効果を検討した。

2. RFP の溶出に対する粒子径の影響

Fig. 4 の結果から Mg·St は 0.5% の添加、5 分の混合で十分添加効果を示すため、以下の実験は添加量 0.5%，混合時間 5 分で行なった。混合時に粒子の破碎が起っていないことは混合前後の d_p を測定して確認した。Fig. 6 に RFP 1 (51 μm)、RFP 2 (36 μm)、RFP 3 (12 μm) の溶出試験結果を、Fig. 7 に RFP 4 (4 μm) の結果を示した。

Fig. 6 に示すように Mg·St 無添加の場合、粒子径の小さい RFP 3 の溶出が遅く、RFP 1、RFP 2 は速やかな溶出を示していた。この現象は Finholt ら¹⁰⁾ が報告しているように、薬物が疎水性で溶媒によるぬれが劣る場合、粒子径を小さくすると凝集が起り、有効表面積がかえって小さくなる結果溶出速度が遅くなったものと思われる。これら粒子径の異なる RFP に Mg·St を添加すると、溶出におよぼすその添加効果が異なる興味ある現象が認められた。すなわち、12 μm の RFP 3 は Mg·St の添加により溶出が促進され、51 μm の RFP 1 では逆に溶出が阻害されていた。中間の粒子径 36 μm の RFP 2 は溶出速度にほとんど変化を示さなかった。RFP 1 で Mg·St が溶出を阻害する現象は従来の報告⁵⁾と一致しており、粒子表面に Mg·St の膜が形成され、ぬれが悪くなったために溶出が阻害されたと考えられる。RFP 3 の場合、Mg·St 無添加での溶出が RFP 1 より遅いことから粒子間の凝集が強く起っていると考えられ、Mg·St の持つもう一つの添加効果、すなわち粒子間の付着凝集性を減少させ粉体の流動性を改善する効果¹¹⁾が強く出て、溶出液中への粒子の分散が容易となり溶出が改善されたと考えられる。RFP 2 では両効果が同程度の強さで現われ、結果として溶出挙動が変化しなかったものと思われる。

乳鉢粉碎で微粉 (4 μ) とした RFP 4 の場合、Fig. 7 に示すように Mg·St 0.5% 添加で溶出挙動に何ら変化が見られず、微粉化による比表面積の増加を考慮して Mg·St の添加量を 2% まで増量したが影響は認められなかった。この原因として、RFP 4 は著しい凝集性を示すため調剤用混合機では RFP と Mg·St が十分混合されず Mg·St の効果が出なかったものと考え、混合物をさらに乳鉢で混合したところ溶出促進効果を認めた。乳鉢混合時 RFP の d_p が 4 μm から 3 μm に変化していたが、粒子破碎の進行はかえって溶出を遅らせる傾向にあり、溶出促進効果は RFP 粒子間に Mg·St が混和され RFP 粒子間凝集力を軽減した結果と考えられる。

3. RFP の付着・凝集性、ぬれ、分散性に対する Mg·St の効果

前項までの考察を確かめるため、RFP の付着凝集性に対する Mg·St の添加効果、さらには溶出液によるぬれ、溶出液中への RFP の分散性に対する Mg·St の添加効果を検討した。

Mg·St の添加が粉体の流動性を改善すること、流動性のパラメーターとして見かけ比容積が用いられることが報告¹¹⁾されている。また、見かけ比容積と同様の性質を表わすかさ密度、タッピングによるかさ密度の変化が流動性に関連することが報告¹²⁾されており、RFP の付着凝集性を間接的に表わす特性としてかさ密度および圧縮度¹²⁾を測定し、結果を Table II に示した。

粒子間の付着凝集性が強いほど粉体層の空隙率が大きくなり、その結果、かさ密度の値は小さくなる。また、タッピング前後のかさ密度をそれぞれ ρ_L 、 ρ_P とする時、 $100 (\rho_P - \rho_L) / \rho_P$ で示される圧縮度の値は大きくなる。Mg·St 無添加では RFP の粒子径が小さいほどかさ密度の値が小さく、圧縮度の値が大きいことから付着・凝集性の大きいことがわかる。Mg·St を 0.5% 添加した場合、RFP 1 ではかさ密度、圧縮度の変化は小さく、付

9) C.F. Lerk, G.K. Bolhuis, *Pharm. Acta Helv.*, **52**, 39 (1977); T.A. Iranlge, E.L. Parrott, *J. Pharm. Sci.*, **67**, 535 (1978); S. Miyazaki, H. Endo, T. Nadai, T. Arita, M. Nakano, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 1186—1193 (1977).

10) P. Finholt, H. Kristiansen, O.C. Schmidt, K. Wold, *Medd. Norsk. Farm. Selsk.*, **28**, 17 (1966).

11) 青木 大, 小川俊太郎, 林 信一, 平山雅美, *薬剤学*, **27**, 18 (1967).

12) R.L. Carr, *Chem. Eng.*, **1965**, 18.

TABLE II. Effect of Magnesium Stearate on Bulk Density and Compressibility of Rifampicin

Sample	Loosed bulk density ρ_L (g/cm ³)	Packed bulk density ρ_p (g/cm ³)	Compressibility ^{c)} (%)
RFP 1	0.62 ± 0.01 ^{b)}	0.73 ± 0.01	14.4 ± 1.3
RFP 1-0.5% Mg·St ^{a)}	0.65 ± 0.01	0.78 ± 0.003	15.6 ± 0.8
RFP 2	0.56 ± 0.01	0.71 ± 0.004	21.3 ± 1.0
RFP 2-0.5% Mg·St	0.63 ± 0.01	0.76 ± 0.003	16.9 ± 1.0
RFP 3	0.34 ± 0.03	0.61 ± 0.02	43.3 ± 3.0
RFP 3-0.5% Mg·St	0.45 ± 0.01	0.70 ± 0.01	35.3 ± 2.3

a) Magnesium stearate.

b) Mean value ± standard deviation (n=5).

c) 100 ($\rho_p - \rho_L$)/ ρ_p .TABLE III. Sedimentation Time^{a)} of Rifampicin Block

Sample	Sedimentation time (sec)
RFP 1	69 ± 18 ^{b)}
RFP 1-0.5% Magnesium stearate	1783 ± 56
RFP 2	86 ± 15
RFP 2-0.5% Magnesium stearate	119 ± 56
RFP 3	1868 ± 41
RFP 3-0.5% Magnesium stearate	660 ± 48

a) To evaluate wettability and dispersibility of rifampicin in dissolution fluid, rifampicin block formed in a glass tube was fallen on the surface of 1st fluid of J.P.IX and the time elapsed for the block to disappear from the surface by dispersion, dissolution and/or sedimentation was measured.

b) Mean value ± standard deviation (n=5).

着・凝集性に対する Mg·St の添加効果は小さかった。一方、粒子径の小さい RFP 3 では Mg·St の添加によりかさ密度が大きくなると共に圧縮度が小さくなっており、RFP 粒子間の付着・凝集性が著しく改善されていた。RFP 2 においても RFP 3 ほどではないが Mg·St の添加効果が認められた。

次に、カプセル内容物中に溶出液が浸透し、RFP 粒子が分散、溶解する過程を考え、ガラス管内で軽く圧縮成形した RFP を第 1 液に落下させ、RFP 粒子が液面から消失するまでに要する時間を測定し、結果を Table III に示した。

Mg·St の添加により溶出速度が著しく遅くなった RFP 1 では、Mg·St の添加により成形物は液面に浮いた状態となり、成形物中への液の浸透が遅く、その結果消失時間が大幅にのびていた。この現象は RFP 粒子表面に疎水性の Mg·St 膜が形成され、ぬれが悪くなったことによると考えられる。一方、Mg·St の添加により溶出速度が速くなった RFP 3 では、Mg·St の添加により成形物中への溶出液のより速やかな浸透、RFP 粒子の液中への分散、沈降が観察され、消失時間は 1/3 に短縮されていた。RFP 3 の場合、RFP 粒子間の付着・凝集性を減少させる Mg·St の効果がぬれを悪くする効果よりも大きく現われ、このような現象が観察されたと考えられる。Mg·St の添加により溶出速度にほとんど影響のみられなかった RFP 2 では、本実験でも Mg·St の添加効果はほとんど認めなかった。Mg·St の持つ二つの効果、すなわち薬物粒子表面に疎水性膜を形成しぬれを悪くする効果と、粒子間の付着・凝集性を改善する効果は、各種粉体で認められている現象であり、リファンピシンについて述べてきたカプセルからの溶出に対する Mg·St の添加効果は、他の薬物についても同様に認められると推測される。この点についてはさらに検討の予定である。

結 論

カプセルからの RFP の溶出におよぼす Mg·St の効果は、RFP の粒子径により異なっていた。これは、Mg·

St が二つの効果，すなわち (1) RFP 粒子の表面を疎水性にし，粉体層中への溶出液の浸透を阻害する効果と (2) 粒子間の付着凝集力を減少させ，粉体層中への溶出液の浸透および溶出液中への粒子の分散を容易にさせる効果を持つためである。粒子径が大きく，粒子間凝集力が小さい RFP では (2) の効果は影響が少なく，(1) の効果が強く出て Mg·St の添加により溶出が遅延する。一方，粒子径が小さく粒子間凝集力が強くなると (2) の効果が (1) の効果よりも大きくなり，Mg·St の添加により逆に溶出が促進される。中間的な付着凝集性を示す RFP では両効果が打ち消し合い，Mg·St の添加により溶出速度はほとんど変化しなかった。

謝辞 本研究に当たり，終始御助言を賜った当研究所長内海 勇博士に深謝致します。