

## マイクロカプセル化法としての噴霧乾燥法の最近の進歩

竹中英雄<sup>1)</sup>

岐葉紀要 (1983) 32 : 1-14

**要約**：本稿では、マイクロカプセル化法としての噴霧乾燥法の最近の進歩を解説する。

初めに、噴霧造粒法によるマイクロカプセルの製法を概説し、次いで噴霧造粒法により製したマイクロカプセルの応用について説明する。ここで取りあげた応用事例は、1) 芯物質の放出速度の調節、2) 芯物質の保護と安定化、3) 液状物質の粉末化及びその他の応用、である。最後に噴霧乾燥法の最近のトピックスとして、1) 壁膜材の熱変性、2) 芯物質の多形、3) 反応を伴う乾燥操作、について著者等の研究を中心にして説明する。

**索引用語**：マイクロカプセル，噴霧乾燥，多形，ゼータ電位，溶出速度，徐放性（文74）

## Recent Advances of Spray Drying Technique for Microencapsulation

HIDEO TAKENAKA

*Ann. Proc. Gifu Coll. Pharm.* (1983) 32 : 1-14

**Abstract** : In the present article, the recent advances of spray drying technique for microencapsulation are reviewed.

At first, the preparation methods of microcapsule by spray agglomeration are introduced and the applications of the resultant microcapsule are described. As a practical application of the microcapsule, 1) controlled release of encapsulated substance, 2) protection and stabilization of encapsulated substance, 3) transformation of liquid substance into solid powder and miscellaneous are considered. Finally, as a recent topic on spray drying, 1) thermal denaturalization of wall material, 2) polymorphism of encapsulated substance, and 3) drying process with reaction are explained by referring mainly to the present authors' studies.

**Keyphrases** : microcapsule, spray drying, polymorphism, zeta potential, dissolution rate, prolonged release (Ref 74)

1) 岐阜薬科大学製剤学教室  
岐阜市三田洞東5丁目6-1

1) Department of pharmaceutical Engineering,  
Gifu College of Pharmacy,  
6-1, Mitahora-higashi 5 chome, Gifu 502

Received February 28, 1983

The Annual Proceedings of Gifu College of  
Pharmacy,

ISSN 0434-0094, CODEN : GYDKA 9

## 1. 緒 言

マイクロカプセル (microcapsule) は、文字通り直径がミクロンのオーダー (数 $\mu\text{m}$ ~数100 $\mu\text{m}$ ) の球状の微小容器である。容器の壁は通常は強固な高分子の薄膜 (数分の1~数 $\mu\text{m}$ ) であり、容器の中に微量の物質を気体、液体、固体の種類を問わず封じ込むことができる。容器内の物質を芯物質と呼び、容器壁膜によって外部環境から保護することができる。これを容器外に取り出したい場合には、壁膜の材質や厚さ等を変えることによって、その時期、場所、及び速度を任意に調節することができる。マイクロカプセルがこれらの特長を発揮して、市場に華々しいデビューを飾ったのは、NCR 社から出されたノーカーボン複写紙である。実に25年前のことである。その発明者の Green 氏が第3回国際マイクロカプセル化会議 (1975年、東京、オーガナイザー：近藤保教授) に招かれて、特別講演を行った。“インクレスインクを作れと 奇想天外な難注文を受けた”と当時を振り返りながらのジョークを巧みに交えた講演ぶりが今でも鮮やかに思い出される。以後、マイクロカプセルは医療、医薬、その他の各種工業分野において種々応用され、新しいタイプの製品が誕生した。現在人類に課せられている4つの命題、すなわち環境、エネルギー、食糧、癌制圧にマイクロカプセル化技術が重要な役割をはたすものとその将来が期待される。

マイクロカプセルを作る方法は、一般に化学的、物理化学的、物理 (機械) 的方法とに分類することができる。物理化学、化学的方法は、芯物質の表面上で、モノマー又はポリマーから新しいポリマーの膜を作り、それによって芯物質を包み込む方法である。それに対して、物理的方法は既成のポリマーを用いている点異なる。この分類法に従って、マイクロカプセル化法を Table-1 にまとめた<sup>1)</sup>。ここでは、機械的方法の内、噴霧造粒法に的を絞る、その概要と最近の進歩について解説することにする。

Table 1 マイクロカプセル化法の分類

化学的方法	1. 界面重合法
	2. in situ 重合法
	3. 液中硬化被覆法
物理化学的方法	4. 相分離法
	5. 液中乾燥法
	6. 融解分散冷却法
	7. 内包物交換法
機械的物理学的方法	8. 粉床法
	9. 気中懸濁被覆法
	10. 噴霧造粒法
	11. 真空蒸着法
	12. 静電合体法

## 2. 噴霧造粒によるマイクロカプセルの製法

噴霧造粒法は、物理的方法の典型的な例として挙げられるが、最近では、物理化学的・化学的色あいの濃い方法が現われ注目を集めている。すなわち、化学反応を伴う物質移動操作である。従来の方法にこの新しい方法を加味して、噴霧造粒法を分類すると、Table-2のようにまとめることができる。

物理的方法は、液状物質 (溶液・サスペンション・エマルジョン) を適当な方法 (ノズル法・回転円盤法) で噴霧・微粒化し、熱的操作によって固形化する方法である。液滴中の溶媒を瞬時に蒸発させて固体を析出させる方法が噴霧乾燥法であり、溶融液滴を冷空気に触れさせ、冷却固形化させる方法が、噴霧凝固 (冷却) 法である。物理的噴霧乾

**Table 2** Classification of spray granulation method

操 作 法	目的の単位操作								
噴霧造粒法	物理的方法 — { <table border="0" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="padding-right: 10px;">噴霧乾燥法 — {</td> <td>結合剤等添加…乾燥, 造粒, polymorphism</td> </tr> <tr> <td style="padding-right: 10px;">噴霧凝固法 — {</td> <td>結合剤添加……乾燥, 造粒, カプセル化, polymorphism</td> </tr> <tr> <td style="padding-right: 10px;">噴霧凝固法 — {</td> <td>凝固媒体—空気…造粒, カプセル化</td> </tr> <tr> <td style="padding-right: 10px;">噴霧凝固法 — {</td> <td>凝固媒体—非溶媒…カプセル化, 造粒</td> </tr> </table>	噴霧乾燥法 — {	結合剤等添加…乾燥, 造粒, polymorphism	噴霧凝固法 — {	結合剤添加……乾燥, 造粒, カプセル化, polymorphism	噴霧凝固法 — {	凝固媒体—空気…造粒, カプセル化	噴霧凝固法 — {	凝固媒体—非溶媒…カプセル化, 造粒
	噴霧乾燥法 — {	結合剤等添加…乾燥, 造粒, polymorphism							
	噴霧凝固法 — {	結合剤添加……乾燥, 造粒, カプセル化, polymorphism							
	噴霧凝固法 — {	凝固媒体—空気…造粒, カプセル化							
噴霧凝固法 — {	凝固媒体—非溶媒…カプセル化, 造粒								
物理化学的方法 — { <table border="0" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="padding-right: 10px;">前駆縮合体の添加—造粒, カプセル化</td> <td rowspan="2" style="font-size: 2em; vertical-align: middle;">}</td> <td rowspan="2">…造粒, カプセル化</td> </tr> <tr> <td>熱により複数の反応性物質の結合あるいは反応</td> </tr> </table>	前駆縮合体の添加—造粒, カプセル化	}	…造粒, カプセル化	熱により複数の反応性物質の結合あるいは反応					
前駆縮合体の添加—造粒, カプセル化	}			…造粒, カプセル化					
熱により複数の反応性物質の結合あるいは反応									
化学的方法 — { <table border="0" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="padding-right: 10px;">噴霧乾燥法 — {</td> <td rowspan="2" style="font-size: 2em; vertical-align: middle;">}</td> <td rowspan="2">…造粒, カプセル化</td> </tr> <tr> <td>熱により複数の反応性物質の結合あるいは反応</td> </tr> </table>	噴霧乾燥法 — {	}	…造粒, カプセル化	熱により複数の反応性物質の結合あるいは反応					
噴霧乾燥法 — {	}			…造粒, カプセル化					
熱により複数の反応性物質の結合あるいは反応									

**Table 3** Practical examples of spray drying method (no addition of polymer)

Core material	Solvent	References
Ascorbic acid	Water	( 5)
Calcium carbonate	Water	( 6)
Cyclohexylsulfamic acid + Glycin	Water	( 7)
Digitoxin	Chloroform-methanol	( 8)
Glucose	Water	( 9)
Kanamycin sulfate (Treated with active carbon)		(10)
Lactose	Water	(11)
Lignin (Treated with NaOH) (H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )		(12)
Magnesium trisilicate	Water	(13)
Quinazoline	Chloroform + Denatured alcohol	(14)
Streptomycin	Water	(15)
Streptomycin	Water	(16)

乾燥法は、噴霧液滴中に皮膜形成性のポリマーを添加する場合としない場合とに分けられる。ポリマーを添加しない場合には造粒物が得られ、古くから、脱脂粉乳や洗剤の製造に用いられてきた。ポリマーを添加すると、ポリマーの濡れ特性に応じて、噴霧乾燥製品はマイクロカプセルになったり、球状マトリックスになる。液滴の乾燥形式や噴霧乾燥操作法については、その詳細をすでに別誌<sup>2,3)</sup>に紹介した。ここでは、実施例についてのみ、Table-3, 4にまとめて示すことにする。Table-3には、噴霧乾燥供給液にポリマーを添加しない場合について、芯物質と溶媒の種類別にまとめた。Table-4にはポリマーを添加する場合について、ポリマーの種類、溶媒および芯物質を掲げた。

噴霧凝固法では、融解したワックス様物質に芯物質を分散させ、これを冷気流中に噴霧して行われる。噴霧乾燥の場合には、カプセル皮膜は溶媒の蒸発によって多孔性となりやすく、完全に被覆されたカプセルが得られるとは限らない。噴霧凝固法で得られる製品は、芯物質が完全にワックス中に埋包された物や、表面に露出している物もあり、マトリックス型カプセルとなる。噴霧凝固法の実施例を、芯物質、壁膜材別に Table-5にまとめた。

物理化学的手法として、芯物質を含有したポリマーの液滴を非溶媒中に噴霧して、ポリマーを析出させる方法があ

**Table 4.** Practical examples of spray drying method (addition of polymer)

Core material	Coating Polymer	Solvent	References
Aspirin, Phenacetin, Acetanilid	PVP	Water	(17)
Aspirin, Griseofulvin, Phenacetin	MC, PVP, MC-Kolloidon 30	Water	(18, 19)
Barbital	PVP, MC, PEG, Aminoplast	Water	(20)
Calcium sulfate dihydrate	Gum arabic+Guar gum	Water	(21)
Glycoside, Steroid, Aspirin, Tetracyclin	MC, PVP,	Chloroform-methanol or Water	(22)
Isobutyl allyl-barbituric acid	EC, MC	Water-Ethanol-Methanol	(23)
Menthol	Gelatin, Gum arabic, Dextrin	Water	(24)
Phenobarbital	PVA, Hexamethylol- Melamine+ Aminoplast	Water	(25)
Procainamide HCl	Acryl polymer	Water-Chloroform	(26)
Sulfamethylthiadiazole	Castor wax	Chloroform	(27)
Sulfamethoxazole	CAP, (Talc)	Ammonium solution	(28, 29)
Sulfamethoxazole	Gelatin-Gum arabic, coacervates	Water	(30)
Sulfaethidole	Glycowax, Castorwax	Ammonium solution	(31)
Sulfisomidine, Magnesium carbonate, Salicylic acid, Synthetic aluminium silicate	Gum arabic, Gelatin, CMC, MC, PVA, PVP,	Water, Ammonium solution	(32~34)
dl $\alpha$ Tocopheryl acetate	Gelatin	Water	(35)

**Table 5.** Practical examples of spray congealing method

Core material	Coating Polymer	References
Amobarbital	12-Hydroxyl stearyl alcohol	(36)
Phenobarbital	Glyceryl tristearate	(37)
Dextromethophan	+12-hydroxyl-stearic acid, Glyceryl tristearate+behenic acid.	(37)
Sulfamethizole, Lipase	Glyceryl trilaurate, Glyceryl tristearate	(38)
Sulfaethidole	White Wax	(39)
Sulfaethidole	Carnauba wax	(40)
Sulfaethidole	Glycowax, Hydrogenated castor oil	(41)
Sulfaethidole	Cetyl alcohol	(41)
Sulfaethidole	Glyceryl monostearate	(42)
Sulfaethidole	Glyceryl tristearate	(42)
Sulfamethizole	Ethyl cellulose+ Stearic acid	(43)
Sulfamethizole	Hydrogenated castor oil	(44)
Sulfamethizole	Hydrogenated castor oil	(45)
Sulfaethidole	Hydrogenated castor oil	(45)
Vitamin A palmitate	Gelatin/Hexane	(46)
Vitamin B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub> , B <sub>12</sub>	Behenic acid	(47)

**Table 6.** Formulations for spray drying and micromeritic properties of spray-dried microcapsules

## Formulation for spray drying

#No	1	2	3	4	5	6
AsA-MS (g)	10	10	10	10	10	10
Polymer (g)	10	10	10	10	10	10
TMMTE (g)		1	2.5	5	7.5	10
Cat-O (ml)		0.1	0.25	0.5	0.75	1
Glutaraldehyde (50%) 1ml						
Water (ml)	500	500	500	500	500	500

Key : AsA-MS L-ascorbylmonostearate  
 Polymer Polyvinyl alcohol, Carboxymethylcellulose and polyvinylpyrrolidone  
 TMMTE Trimethylolmelamin trimethylether  
 Cat-O Organic amine salt

## Micromeritic properties of microcapsules

Formulation	$D_g$ ( $\mu$ )	$\rho$ (g/cm)	AsA-MS contents (%)
1	1.95	1.23	47.5
2	1.68	1.26	47.6
3	3.57	1.18	42.8
4	3.24	1.28	39.1
5	3.62	1.28	32.4
6	4.59	1.34	30.5

Key :  $D_g$  Geometric mean diameter  
 $\rho$  Particle density

る。この方法が、物理化学的噴霧凝固法である。実施例として、ビタミンAのゼラチンマイクロカプセルの製造があげられる。ビタミンAをゼラチン水溶液に分散して、O/W型エマルジョンとし、これを冷ヘキサン中に噴霧すると、粒子径が250~600 $\mu$ mのビタミンA含有マイクロカプセルが得られる。

化学的方法は、液滴の中に、溶解させておいたモノマーが乾燥中に反応して、芯物質表面でポリマーとなり皮膜を形成する事を利用している。この方法は、Speiser らにより開発され、噴霧重縮合法と呼ばれている。

Speiser はこの方法によりバルビツール酸<sup>47)</sup>のマイクロカプセルを製造している。その方法を以下に簡単に記す。メチルセルロース水溶液 (I) に、バルビツール酸を分散させる。これに、トリエタノールアミン-ポリエチレングリコール-尿素-ホルマリン前駆縮合体 (II) の水溶液を添加する。pH を 2.5 に調整した後、これを噴霧乾燥すると、(I) と (II) の重縮合体との混合皮膜カプセルが得られた。噴霧乾燥温度は、乾燥室入口で 200°C、出口で 100~105°C である。この方法で得られたマイクロカプセルの皮膜は緻密で、被覆率は 100%であった。また、フェノバルビタールを同様にしてマイクロカプセル化し徐放性化している。

著者ら<sup>48)</sup>は、本法により、L-アスコルビルモノステアレートマイクロカプセル化した。使用した反応性モノマーは、トリメチロールメラントリメチルエーテル (TMMTE) で、硬化剤としてグルタルアルデヒドを添加した。また、反応を促進させるために、触媒として、有機アミン塩を使用した。皮膜形成ポリマーとして、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどを使用した。従って、できあがったマイクロカプセル皮膜は、これらのポリマーと、TMMTE ポリマーの混合膜である。本法で使用した噴霧乾燥供給液の組成を Table-6 に示す。この水性サスペンションを、二流体ノズルで、140°C に保った乾燥室に噴霧した。その結果得られたマイクロカプセルの主な物性を、Table-6 に併せて示す。TMMTE 濃度が高いほど、マイクロカプセルの粒度は増大するが、L-アスコルビルモノステアレートの含有率は減少した。この結果は、TMMTE 濃度を増大させると皮膜の厚いマイクロカプセルが得られることを示している。

噴霧乾燥法により得られるマイクロカプセルは、通常いくつもの単核マイクロカプセルを包含した複合マイクロカプセルとなりやすい。また、前述したように多孔性になることが多い。特に物理化学的方法にその傾向が強い。重縮合法では、物理的噴霧乾燥法よりも、カプセル皮膜が緻密で表面の滑らかなマイクロカプセルが得られやすい。

### 3. 噴霧造粒法によるマイクロカプセルの応用

マイクロカプセルの応用分野は広汎で、すべての分野のフォローアップは困難である。ここでは薬学分野を中心に、マイクロカプセル化の目的別にその応用実例をあげる。

#### 3.1 芯物質の放出速度の調節 (controlled release)

医薬品の製剤設計の基本は、治療に最適な量の医薬品を、必要な期間だけ一定速度でターゲットオーガンで放出させる事である。マイクロカプセル膜の芯物質の放出制御機能を利用して、種々の剤形が工夫されている。

一般的には、マイクロカプセル化によって芯物質の放出の徐放化が行われている。噴霧乾燥法によるマイクロカプセルでは、皮膜が多孔性になったり、後述するように、芯物質が非晶質化したりするので、易溶性になることがある。サリチル酸のアラビアゴムマイクロカプセルでは、カプセル化することによりサリチル酸の濡れが改善されて溶出速度が速くなる。また、サリチル酸の結晶が非晶質化して溶解度も増大した<sup>49)</sup>。坂<sup>23)</sup>の粉末香料の製造も着眼点は同じである。油状の香料は粉末化されるが、温湯には易溶性である。これは、香料の本来の性質を維持したまま取り扱いやすいように香料の物理的形態を変えた例である。永井ら<sup>50)</sup>は、ヒドロキシプロピルセルロース-L (HPC-L) と乳糖の物理的混合物とこれを噴霧乾燥処理した物を賦形剤にして、イソプロテレノールの二層錠を設計した。噴霧乾燥処理粉体の層は速放性であるが、物理的混合物の層は徐放性である。従って本錠剤からの薬物の放出速度は長期

間にわたりほぼ一定となった。噴霧乾燥マイクロカプセルにより、芯物質の徐放性化も可能である。著者ら<sup>51)</sup>は、制酸剤(炭酸マグネシウム, 合成ケイ酸アルミニウム)をマイクロカプセル化して, その制酸速度を減弱させ持効性にした。カプセル皮膜としては, メチルセルロース, カルボキシメチルセルロースが有効であった。このマイクロカプセルを直接打錠すると, 持効性はさらに改善された。カプセルの被覆率(Cr)を(1)式で定義し, 高分子の皮膜形成能を比較した。

$$Cr = (1 - Ac/Ao) \times 100 \quad (1)$$

ここで Ac: マイクロカプセルの酸中和反応にあずかる有効表面積

Ao: マイクロカプセルの吸着法で測定した表面積

それによると, カルボキシメチルセルロース(98) > メチルセルロース(94.4) > ゼラチン(94.3) > アラビアゴム(93) > ポリビニールアルコール(71)であった。但し, カッコ内の数字は被覆率(%)である。Speiser<sup>24)</sup>は, 噴霧重縮合法でフェノバルビタールをマイクロカプセル化し徐放性にした。噴霧乾燥供給液のpHが低く, 粘度が高いほど, 生成マイクロカプセルからの芯物質の溶出速度が減少することを明らかにした。著者ら<sup>27)</sup>は, スルファメトキサゾールをセルロースアセテートフタレートのアンモニア水溶液に溶解した後, 噴霧乾燥して腸溶性のマイクロカプセルを製造した。このマイクロカプセルを直接打錠して溶出挙動を調べた。溶出試験液として, 日本薬局方(K)で定める第1液(pH 1.2)と第2液(pH 7.5)を使用した。第1液中では溶出初期を除けば, データはほぼ直線となり, 溶出過程が Higuchi モデル<sup>52-54)</sup>に従うことがわかった。

$$C = 100Sv(2D \cdot Cs \cdot t / A)^{1/2} \quad (2)$$

ここで A: 単位マトリックス中に含まれる芯物質の量

C: 芯物質の溶出率

Cs: 芯物質の溶解度

D: 芯物質の拡散係数

Sv: 比表面積

t: 溶出時間

Higuchi モデルは, 不溶性のマトリックス内の溶質の拡散速度が, 溶出速度を律することを仮定している。従って, 錠剤は, 酸性の試験液中ではマトリックス構造を維持することがわかる。一方, 第2液中では, 錠剤は速やかに崩壊し溶出速度が著しく増大した。この結果によって, 本錠剤が腸溶性(アルカリ性溶液に溶解)であることが示された。溶出試験液のpHを酸性から次第に連続的にアルカリ性に変化させながら, 溶出試験を行うと, 錠剤の腸溶性機能をより詳細に知ることができる。Fig.-1に著者らが使用した溶出試験装置の概略を示す。また, 溶出試験の結果を Fig.-2に示す。溶出試験液のpHが5.4付近に達すると, 溶出曲線に変曲点が現われるのがわかる。また, 添加剤としてコロイダルシリカを添加すると, 溶出速度を調節できることがわかった。

噴霧凝固法で製したマイクロカプセルは, 一般に良好な徐放性を示す。これは壁膜材として使用されるワックス物質の疎水性によるものである。また, マイクロカプセルの内部構造がマトリックスとなることもその要因となっている。ワックスマイクロカプセル<sup>38-41)</sup>のもう一つの特徴は, 腸溶性を示すことである。これは, ワックス中の高級脂肪酸やそのエステルが酸性溶液中よりもアルカリ性溶液中で溶解しやすく, 加水分解されやすいことによる。

### 3.2 芯物質の保護と安定化

マイクロカプセル中の芯物質は, カプセル皮膜により外界と隔たれているので, 酸素や水の直接の作用を受け難い。噴霧重縮合法により製したL-アスコルビルモノステアレートのマイクロカプセルの空気酸化に対する保護機能

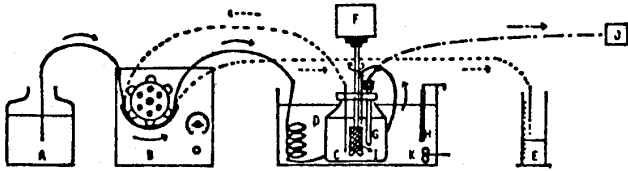


Fig. 1 Apparatus for a new in vitro release simulator. Key: A, alkaline solution supplier; B, roller pump (1.27 ml/min); C, modified dissolution apparatus; D, water bath (37°); E, receiving reservoir; F, motor (94 rpm); G, pH electrode; H, heater; I, USP basket modified by attaching four-blade propeller; J, pH meter; K, stirrer; and— and ..., polyethylene tube plugged with cotton at initial points.

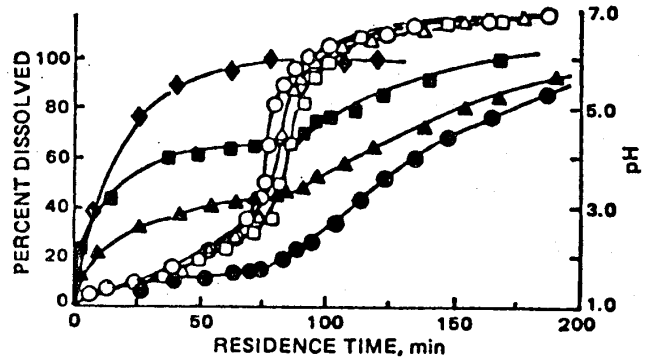


Fig. 2 Drug release (closed symbols) and pH change (open symbols) patterns in a flow-type simulator for formulations containing varying amounts of colloidal silica. Key for formulations containing cellulose acetate phthalate: ●, ○, 0g; ▲, △, 30g; and ■, □, 50g. The formulation without cellulose acetate phthalate and containing 50g of colloidal silica is represented by ◆.

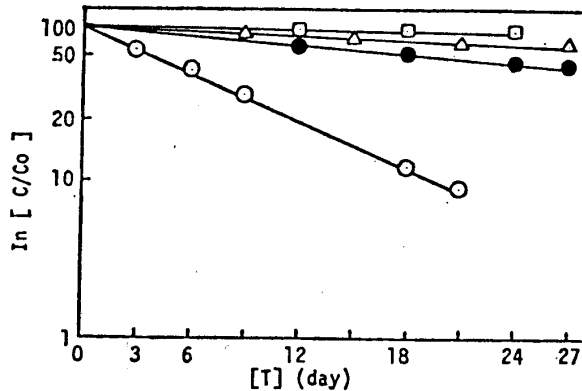


Fig. 3 First kinetic plots of oxidation data of microencapsulated ascorbylmonostearate. Formulations and oxidation rate constant (day<sup>-1</sup>), ○, original, 1.70 × 10<sup>-1</sup>, ● # 4, 1.18 × 10<sup>-2</sup>, △, #5, 4.26 × 10<sup>-3</sup>, □, #6, 2.18 × 10<sup>-4</sup>, # Formulation No of spray drying in Table 6

について説明する。空気酸化に対するマイクロカプセルの安定化試験は、マイクロカプセルを微量の界面活性剤 (Tween 80) を添加した水に懸濁させた後、空気 5 l/min の供給速度で送り込み行われた。曝気時間の対数とカプセル内のL-アスコルビルモノステアレート濃度との間には直線関係が成立し、反応速度は一次速度式で表わされた。

$$\ln C/Co = -kt \quad (3)$$

ここで、C, Co: 曝気時間  $t = t$  および  $t = 0$  の L-アスコルビルモノステアレートの濃度

k : 反応速度定数

Fig-3に示れるように、マイクロカプセル化することにより空気酸化の速度は著しく減少した。噴霧乾燥供給液中のTMMTE濃度を高くするほど、マイクロカプセルの反応速度は減少した。この結果はTable-6に示されるように、一つはマイクロカプセルの直径が増大するため、被曝面積が減少することによる。他の要因は、マイクロカプセルの皮膜が厚くなり、水のカプセル内への拡散速度が減少することである。

### 3.3 液状物質の粉末化及びその他の応用

液状物質のマイクロカプセル化は、液剤から固形剤へと全く性質の異なった剤形への展開を意味し、製剤設計上きわめて興味深い。川邑ら<sup>55)</sup>は、ヒマシ油をアラビアゴム、デキストリン水溶液に乳化させた後、噴霧乾燥してマイクロカプセル化した。ヒマシ油は粉末化により、内服されやすくなり、かつ下剤効果はそのまま保持された。生薬中の香料や精油についても同様なマイクロカプセル化が期待できる。この場合には、これらの有効成分の揮発防止が主目的となる。また、生薬を精製水で浸出して得た浸剤を噴霧乾燥して粉末化が試みられている (Table-7)。エキス中の主成分の分解や損失が少ないので、粉末漢方薬として、その発展が期待される。その他、ゼラチン、デキストリン水溶液に香料を乳化させたO/W型エマルジョンを噴霧乾燥して中空多核マイクロカプセルを製造した例<sup>60)</sup>等がある。

その他、製薬工場、化学工場からはき出されるテーリングや廃水の処理に噴霧乾燥法が応用されている。特に高分子をそのまま結合剤として転用することができる。山本<sup>61)</sup>は、ポリビニルアルコール (PVA) を含む廃水を濃度2~15%にまで濃縮した後、澱粉を添加して噴霧乾燥し、PVAを完全に除去できると報告している。Dimitriou<sup>62)</sup>は、毒性のある廃水を同様に20~40%濃度にまで濃縮した後、噴霧乾燥法を適用して回収する方法提案している。

Table 7 Powdered chinese medicine by spray drying method

処 方 例	文 献
葛根湯, 麦門冬湯, 加味帰脾湯, 半夏厚朴湯 防風通聖湯, 大柴胡湯, 八味地黄湯, 防風通 聖散, 加味道遥散, 四逆散, 柴胡加竜骨牡朮湯 当帰芍薬散, 加味道遥散	(57)
三 黄 散	(58)
半夏厚朴湯	(59)
	(60)

## 4. 噴霧乾燥法の最近のトピックス

噴霧乾燥法の応用に関するトピックスには事欠かないことは前述した。ここでは、噴霧乾燥法の基礎的な問題点を著者らの研究を中心に紹介してみたい。

### 4.1 壁膜材の熱変性

噴霧乾燥法の最大の特長は、乾燥が速やかで、乾燥製品の乾燥室内における滞留時間が短いことである。この特長を利用して、熱に不安定な食品や医薬品の処理が行われている。しかしながら、芯物質に比べて、それを包んでいる皮膜は、熱の影響を受けやすい。従つて、壁膜材がタンパク質などで、熱変性を受けやすい物質の場合には、注意が必要である。すなわち、マイクロカプセルの表面物性が、使用した壁膜材から期待される物とかけ離れることがある。

著者ら<sup>63)</sup>は、スルファメトキサゾールのゼラチン・アラビアゴムコアセルベートを相分離法により製し、これを分離後約40°Cの気流中で緩やかに乾燥するか、これを分離することなく直接噴霧乾燥してマイクロカプセルを製造した。このマイクロカプセル表面の電気的性質を調べるために、各種緩衝液中にマイクロカプセルを分散して電気泳動



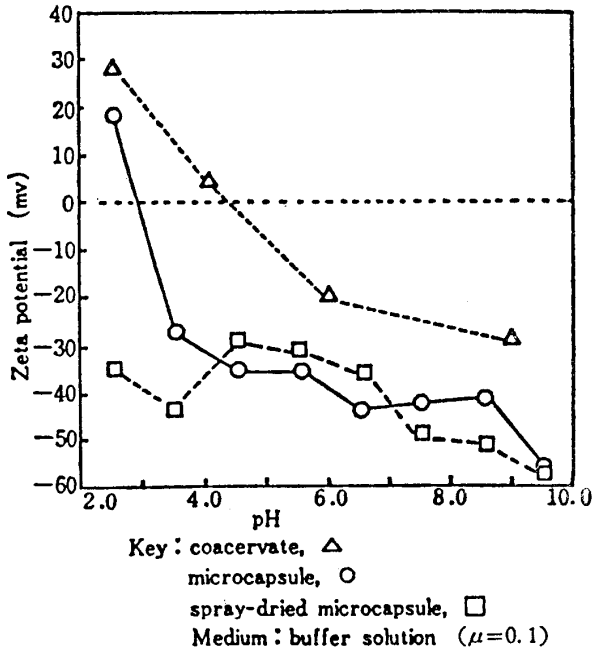


Fig. 4 Zeta potential-pH profile of coacervate, microcapsule and spray-dried microcapsule

を行い、 $\zeta$ 電位を測定した。コアセルバートと上記2種のマイクロカプセルの $\zeta$ 電位-pH曲線を、Fig.-4に示す。コアセルバートの $\zeta$ 電位は、pH 4.5を境にして pH>4.5では負に、pH<4.5では逆に正になった。この電気的性質はゼラチンのそれと類似している。一方、温風中で製したマイクロカプセルの $\zeta$ 電位-pH曲線は、コアセルバートのそれよりも下側に移動し、pHが3以下にならないと $\zeta$ 電位は正に転じない。マイクロカプセルの電気的性質は、皮膜中のゼラチンが熱変性をしたため、本来の電気的性質を失い、コアセルバートの電気的挙動と一致しなくなったものと思われる。噴霧乾燥処理をしたマイクロカプセルの $\zeta$ 電位はすべてのpH領域において負となり、ゼラチンの変性の度合が温風乾燥の場合よりも強いことを示している。

#### 4.2 芯物質の多形 (polymorphism)

噴霧乾燥法では液滴が速やかに乾燥されるため、結晶の析出が他の乾燥法に比べて急激である。そのため、芯物質の結晶形が噴霧乾燥中に変化することがある。芯物質が、多形の存在が知られている有機化合物の場合には注意が必要である。医薬品に結晶多形が存在する時、その生物学利用率を高めるために、溶解度や溶解速度の大きな準安定形の結晶を製剤化することがある。しかしながら、結晶が準安定形から安定形へ容易に転移する場合には、準安定形の製剤化は、製品の品質の不安定化を招き、逆に不利となる。

著者ら<sup>64)</sup>は、スルファメトキサゾールをセルロースアセテートフタレートのアモンニア水溶液に溶解した後、各種の添加剤(コロイダルシリカ、モンモリロナイトクレイ、タルク)を添加し、これを噴霧乾燥してマイクロカプセルを製造した。マイクロカプセル中のスルファメトキサゾールの結晶形は、乾燥前のForm IからForm IIに変化した。噴霧乾燥マイクロカプセル並びに原料のスルファメトキサゾール結晶のX線回折図形をFig.-5に示す。噴霧乾燥製品の回折線の強度は、原料粒子のそれに比して弱く、かなりの非晶質が含まれている事がわかる。一方、相分離

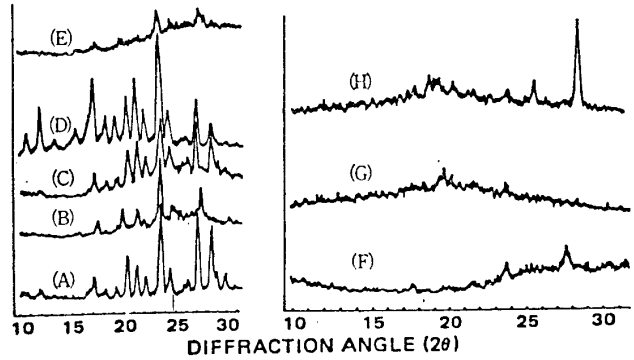


Fig. 5 X-ray diffraction patterns of original sulfamethoxazole, physical mixture, coacervated microcapsule, and spray-dried products with cellulose acetate phthalate. Key: A, Form I; B, Form II; C, physical mixture of sulfamethoxazole and cellulose acetate phthalate; D, simple coacervated microcapsule; and E-H, spray-dried products prepared from the formulations containing 50g of cellulose acetate phthalate (E), 50g of cellulose acetate phthalate and 50g of colloidal silica (F), 50g of cellulose acetate phthalate and 50g of montmorillonite clay (G), and 50g of cellulose acetate phthalate and 50g of talc (H). The medium was 5%  $\text{NH}_4\text{OH}$ .

法で製したマイクロカプセル中のスルファメトキサゾールの結晶形は **Form I** で、そのX線回折強度は強い。スルファメトキサゾールの多形は、スルファメトキサゾールを溶解させ、セルロースアセテートフタレートを追加した時に生じることが判明した。セルロースアセテートフタレートを添加しないで、スルファメトキサゾールのアンモニア水溶液のみを噴霧乾燥した場合には、乾燥物の結晶形は **Form I** であった。この噴霧乾燥供給液にセルロースアセテートフタレートを添加すると **Form II** が混在し始め、その含有量はセルロースアセテートフタレートの添加量と共に増大することが判明した。Fig.-6に、セルロースアセテートフタレートの添加濃度の増大と共に、噴霧乾燥製品のIRスペクトルとX線回折図形が変化する様子を示す。**Form II** に特有な2990, 1640, 1395, 750 $\text{cm}^{-1}$  におけるピークは、添加濃度と共に増大するが、3300, 3150 $\text{cm}^{-1}$  における **Form I** のピークは減少した。X線回折図形のピーク強度は、セルロースアセテートフタレートの添加濃度の増大と共に減少し、非晶質化が増進することも判明した。スルファメトキサゾールの多形は、セルロースアセテートフタレートの -OH 基とスルファメトキサゾールのアミノ基間の水素結合に基づく分子間相互作用が、スルファメトキサゾール分子の配列状態を変化させるために生じる。添加剤がスルファメトキサゾールの結晶多形に及ぼす影響を調べるために、スルファメトキサゾールの溶液にセルロースアセテートフタレートを添加しないで、添加剤のみを分散させたものを噴霧乾燥した。その結果得られた乾燥製品のX線回折図形を Fig.-7に示す。モンモリロナイトクレイ、コロイダルシリカは多形には何ら影響を与えなかった。タルクのみが結晶多形に関与することがわかった。興味深いことに、噴霧乾燥供給液の分散媒が、精製水や酸性溶液では多形が起きず、アルカリ性溶液中でのみ起きた。この結果は、タルクのアニオン性物質を特異的に吸着する能力<sup>65)</sup> と関係があるように思われる。アルカリ性で、アニオン型となったスルファメトキサゾールの分子配列がタルクへの吸着による相互作用により強く規制されて多形を生じたものと思われる。

Junginger<sup>66・67)</sup> は、バルビタール、フェノバルビタール、グリセオフルビン、フェナセチン、クロラムフェニコールパルミテート等が、噴霧乾燥処理によって準安定形や非晶質に変化することを見出した。その他、Table-8に、噴霧乾燥処理によって生ずる多形を、化合物名、溶媒名、結晶形についてまとめた。

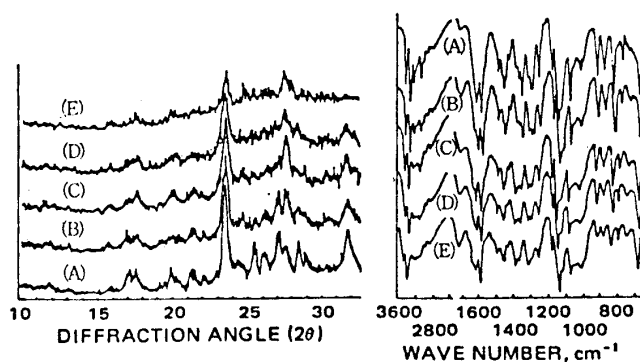


Fig. 6 IR spectra and X-ray diffraction patterns of spray-dried products with increasing amounts of cellulose acetate phthalate: A, 10g; B, 20g; C, 30g; D, 40g; and E, 50g. The medium was 5%  $\text{NH}_4\text{OH}$ .

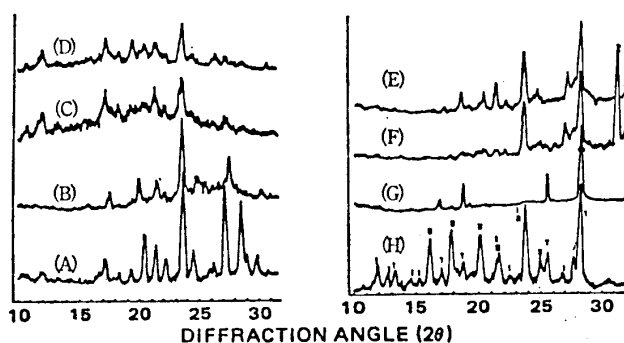


Fig. 7 X-ray diffraction patterns of original sulfamethoxazole and spray-dried products without cellulose acetate phthalate. Key: A, Form I; B, Form II; C-F and H, spray-dried products prepared from the formulations containing 30g of colloidal silica (C), 30g of montmorillonite clay (D), and 30g of talc. (E, F, and H); and G, original talc. Key for H: I, Form I; II, Form II; and T, talc. Media were 5%  $\text{NH}_4\text{OH}$  (C, D, and H), distilled water (E), and pH 1.2 solution (F).

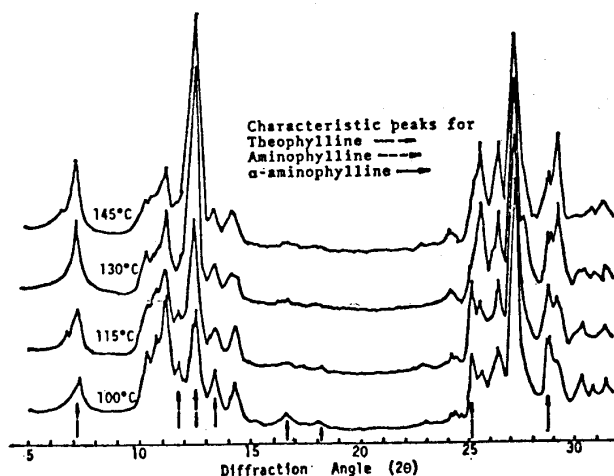
**Table 8** Polymorphism by spray drying

Core material	Coating Polymer & Solvent	Polymorphism	References
Aspirin, Phenacetin, Griseofulvin	PVP, MC, Kolloidon Chloroform-methanol	Amorphous	(18, 19)
Barbital, Carbromal	Chloroform	Metastable phase	(67)
Phenobarbital	Chloroform-methanol	"	
Chloramphenicol palmitate	Chloroform	Metastable phase	(68)
Digitoxin	Chloroform-methanol MC/Chloroform-methanol	Amorphous "	(69)
Lactose	Water	$\alpha$ -monohydrate $\alpha$ -anhydrate $\beta$ -lactose	(11)
Lactose	Water	8% Amorphous	(70)
Phenobarbital	Alcohol PVP/Alcohol	Amorphous "	(71)
Salicylic acid, Sod. salicylate	Gum Arabic, PVP, CMC Gelatin/Water	50~80% Amorphous	(3)
Sulfamethoxazole	CAP/Ammonium solution	II + Amorphous	(28)
Sulfamethoxazole	Talc/Ammonium solution	I + II	(29)
Sulfamethoxazole	Gelatin-Acacia coacervate/Water	Amorphous	(30)
Sulfanilamide, Sulfathiazole	Methanol-Water	Metastable phase	(73)
Sulfisomidine	Acacia/Ammonium solution	Amorphous	(32)

**4.3 反応を伴う乾燥操作**

噴霧乾燥中に反応を行わせ、直接粉末状の生成物を得る方法が注目を集めている。反応の行わせ方は、液滴内の反応性物質同志を熱によって反応させ場合と、液滴と乾燥媒体中に反応性物質を混入させておき、これと反応を行わせる場合とがある。Speiser<sup>24)</sup>や著者ら<sup>48)</sup>の噴霧重縮合法は前者に属する。後者の例としては、Crosbyら<sup>73)</sup>によるオルトリン酸液滴とアンモニアガスを反応させて、リン酸アンモニウムの粉末を直接製造する例がある。

著者ら<sup>74)</sup>は、前者の応用例として、テオフィリンをエチレンジアミン水溶液に溶解したものを噴霧乾燥して、テオフィリンとエチレンジアミンの複合体(アミノフィリン)を製造した。噴霧乾燥温度を種々変化させて得た製品のX線



**Fig. 8** X-ray diffraction patterns of the spray-dried products prepared at various spray drying temperature

回折図形を Fig.-8 に示す。噴霧乾燥製品の X 線回折図形は、テオフィリンに特有なピークが  $7.2^\circ$  と  $12.5^\circ$ 、アミノフィリンのピークが  $11.8^\circ$  と  $25^\circ$ 、 $\alpha$ -アミノフィリンのピークが  $11.2^\circ$ 、 $13.5^\circ$ 、 $16.7^\circ$ 、 $18.1^\circ$  と  $28.8^\circ$  に各々現われた。この結果は、噴霧乾燥製品がこれら 3 つの化合物の混合物であることを示している。噴霧乾燥温度を上げると、回折角  $25.2^\circ$  のアミノフィリン、 $11.2^\circ$ 、 $16.5^\circ$  と  $18.1^\circ$  の  $\alpha$ -アミノフィリンのピークは減少するが、テオフィリンの  $7.2^\circ$ 、 $12.5^\circ$  と  $29^\circ$  におけるピークは増大することがわかった。乾燥温度を上げると、エチレンジアミンの蒸発量が増大し、テオフィリンとエチレンジアミンとの相互作用が弱められるため、アミノフィリンの生成率が減少するものと思われる。噴霧乾燥品は球状となるので、原料のテオフィリン粒子よりも流動性や充てん性が改善された。また、水に対する溶解度はテオフィリンの 3~5 倍にも増大することがわかった。アミノフィリンは、従来アルコール中で数時間もかけてテオフィリンとエチレンジアミンを反応させて製造されていた。従来の方法では、さらに反応物をろ過し乾燥する操作が必要である。しかるに本法を適用すれば、以上 3 つの操作を一つの操作で同時に、かつ短時間で行うことができる。

## 5. 結 言

以上、著者らの研究を中心にして、噴霧乾燥法に焦点を合わせて、噴霧造粒法によるマイクロカプセル化法について解説した。噴霧造粒法の魅力は、第 4 回マイクロカプセル研究会 (1982 年 1 月 22 日, 東京理科大, 世話人近藤保, 小石真純教授) において、特別講演者の Donbrow 教授も指摘されたように、工業化しやすいということにつきる。また、噴霧乾燥法のトピックスとして本稿でも取りあげたように、反応、カプセル化または造粒、乾燥といった操作を同時に行うことができる点も他の方法に比べて有利な点である。反応を伴う場合の液滴の乾燥機構や液滴に皮膜が形成される現象の解析等は、基礎研究のテーマとして興味がつきない。応用研究と共に今後の発展を期待したい。

## 引用文献

- 1) 近藤朝士：化学と工業，**22**，1123 (1969)
- 2) 川島嘉明：粉体と工業，**4**，32，50 (1972)
- 3) 川島嘉明 (分担執筆)：“マイクロカプセル化の新技术とその用途開発” p. 2，経営開発センター (1978)
- 4) 小菅卓夫：薬剤学，**23**，323 (1963)
- 5) G. Povop : *God. Nauchnoizsled Inst. Khim. Prom.*, **9**, 105 (1970)
- 6) V. D. Skan : *Drug Cosm. Ind.*, **106**, 54 (1972)
- 7) E. Nuernberg : *Prog. Colloid Polym. Sci.*, **59**, 55 (1976)
- 8) N. G. Gulyuk : *Sakh, Prom-st.*, 1976 (9) 63-65
- 9) D. F. Filorikyan : *Khim-Farm. Zh.*, **4**, (11), 44 (1970)
- 10) J. T. Fell & J. M. Newton : *Pharm. Acta Helv.*, **45**, 520 (1974)
- 11) M. S. Dimitriou : *U. S. pat.* 3808, 192 (1974)
- 12) Bowen Engineering Inc : *Drug Cosm. Ind.*, **98**, [2], 86 (1968)
- 13) S. S. Kornblum and J. O. Hirschorn : *J. Pharm. Sci.*, **59**, 606 (1970)
- 14) J. G. Grandi : *Rev. Bras. Technol.*, **6**, 7 (1975)
- 15) G. P. Rai : *Chem. Age. India.*, **21**, 250 (1970)
- 16) H. Junginger : *Pharm. Ind.*, **38**, 461 (1976)
- 17) H. Junginger : *Acta Pharm. Tech.*, **23**, 225, 239 (1977)

- 18) H. Junginger : *Pharm. Ind.*, **39**, 383, 498 (1977)
- 19) P. Speiser : *Pharm. Ind.*, **37**, 555 (1975)
- 20) M. J. Robinson : *J. Pharm. Sci.*, **50**, 76 (1961)
- 21) H. Junginger : *Pharm. Ind.*, **38**, 74, 228 (1976)
- 22) S. S. Kornblum : *J. Pharm. Sci.*, **58**, 125 (1969)
- 23) 坂 高芳 : *工業化学*, **63**, 1431 (1960) : 64, 1995, 1998 (1961)
- 24) P. Speiser : *J. Pharm. Sci.*, **66**, 631 (1977)
- 25) J. P. Remon : *Farmaceutisch Tijdschrift Voor België*, **55**, [2], 155 (1978)
- 26) N. N. Salib : *Pharm. Ind.*, **39**, 506 (1977)
- 27) H. Takenaka, Y. Kawashima and S. Y. Lin : *J. Pharm. Sci.*, **69**, 1388 (1980)
- 28) H. Takenaka, Y. Kawashima and S. Y. Lin : *J. Pharm. Sci.*, **70**, 1256 (1981)
- 29) H. Takenaka, Y. Kawashima and S. Y. Lin : *J. Pharm. Sci.*, **69**, 513 (1980)
- 30) A. F. Asker and C. H. Becker : *J. Pharm. Sci.*, **55**, 90 (1980)
- 31) H. Takenaka, Y. Kawashima and R. Ishibashi : *Drug Develop. Ind. Pharmacy*, **3** [5], 459 (1977)
- 32) H. Takenaka, Y. Kawashima and T. Yoneyama : *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 1234 (1971)
- 33) Y. Kawashima, H. Takenaka and M. Saito : *J. Pharm. Pharmac.*, **27**, 1 (1975)
- 34) Cannaloguga Marco : *U. S. Pat.* 3959472 (1976)
- 35) R. J. Lantz : *U. S. Pat.* 3146167 (1964)
- 36) W. E. Smith et al. : *J. Pharm. Sci.*, **59**, 776 (1970)
- 37) K. A. Javaid et al. : *J. Pharm. Sci.*, **60**, 1709 (1971)
- 38) I. S. Hamid and C. H. Becker : *J. Pharm. Sci.*, **59**, 511 (1970)
- 39) Y. Raghunathan and C. H. Becker : *J. Pharm. Sci.*, **57**, 1748 (1968)
- 40) A. G. Cusimano and C. H. Becker : *J. Pharm. Sci.*, **57**, 1104 (1968)
- 41) I. C. Robinson and C. H. Becker : *J. Pharm. Sci.*, **57**, 49 (1968)
- 42) M. W. Scott : *J. Pharm. Sci.*, **53**, 67 (1968)
- 43) M. J. Robinson, A. Bondi and J. V. Switosky : *J. Amer. Pharm. Asso. (Sci. Ed.)*, **47**, 874 (1958)
- 44) M. J. Robinson and J. V. Switosky : *J. Amer. Pharm. Asso. (Sci. Ed.)*, **48**, 473 (1959)
- 45) J. C. Hecker : *U. S. Pat.* 3137630 (1964)
- 46) L. Stoye : *U. S. Pat.* 3037911 (1960)
- 47) P. Speiser : *Ger. Offen.* 2338428
- 48) H. Takenaka, Y. Kawashima, Y. Chikamatsu and Y. Ando : *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 2189 (1982)
- 49) Y. Kawashima, M. Saito and H. Takenaka : *J. Pharm. Pharmac.*, **27**, 1 (1975)
- 50) T. Nagai : *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 1652 (1978)
- 51) Y. Kawashima and H. Takenaka : *J. Pharm. Sci.*, **63**, 1546 (1974)
- 52) H. Takenaka, Y. Kawashima and S. Y. Lin : *J. Pharm. Sci.*, **69**, 1388 (1980)
- 53) T. Higuchi : *J. Pharm. Sci.*, **52**, 1145 (1963)
- 54) H. Takenaka, Y. Kawashima and S. Y. Lin : *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 3054 (1974)

- 55) 川邑年四郎, 高野成幸 : 日本薬学会第93年会, 第三分冊, p. 234 (1973)
- 56) 小菅卓夫 : 薬剤学, **23**, 241 (1963)
- 57) 国弘和雄ら : 日本薬学会第 100 年会
- 58) 林 輝明, 小城忠一 : 厚生科学研究報告 (昭和51年度)
- 59) 今関和泉, 平野 智 : 厚生科学研究報告 (昭和51年度)
- 60) 小石真純 : 化学装置, (3), 1 (1979)
- 61) S. Yamamoto : *Japan Kokai*, 141, 856 (1977)
- 62) M. Dimitriou : *Swiss*, 615, 140 (1980)
- 63) H. Takenaka, Y. Kawashima and S. Y. Lin : *J. Pharm. Sci.*, **70**, 302 (1981)
- 64) H. Takenaka, Y. Kawashima and S. Y. Lin : *J. Pharm. Sci.*, **70**, 1256 (1981)
- 65) R. M. Hanson and C. W. Gould : *Anal. Chem.*, **23**, 670 (1951)
- 66) H. Junginger : *Pharm. Ind.*, **39**, 822 (1977)
- 67) H. Junginger : *Pharm. Zeit.*, **30**, 1107 (1976)
- 68) E. Neurnberg : *Prog. Colloid Polym. Sci.*, **59**, 55 (1976)
- 69) W. C. Günsel and L. Lachman : *J. Pharm. Sci.*, **52**, 178 (1963)
- 70) B. Christian : *Acta. Pharm. Technol.*, **24**, 171 (1978)
- 71) Y. Kawashima, K. Matsuda and H. Takenaka : *J. Pharm. Pharmac.*, **24**, 505 (1972)
- 72) H. Junginger : *Acta. Pharm. Technol.*, **22**, 169 (1976)
- 73) Y. A. K. Abdul-Rahman and E. J. Crosby : *Chem. Eng. Sci.*, **28**, 1273 (1973)
- 74) H. Takenaka, Y. Kawashima, S. Y. Lin and Y. Ando : *J. Pharm. Sci.*, **71**, 914 (1982)