数種の医薬品結晶多形の溶解度，溶解速度， 溶解速度定数について

— 準安定形の溶解度，見掛け溶解速度定数算出法 —

金庭延慶^{*1} 涉信敏^{*1} 市川順一^{*1} 山口哲夫^{*1}
林健児^{*1} 松本崇弘^{*1} 梅沢修^{*2} 川上かつみ^{*2}
浅海博子^{*2} 鷲見正宏^{*3}

The Solubility, Dissolution Rate and Dissolution Rate Constant of Polymorphs of Some Crystalline Drugs.

— Calculation Methods of the Solubility and Dissolution Rate
Constant of Metastable Forms Using Stable Form Data —

by

Nobuyoshi KANENIWA^{†1} Nobutoshi WATARI^{†1} Junichi ICHIKAWA^{†1}
Tetsuo YAMAGUCHI^{†1} Kenji HAYASHI^{†1} Takahiro MATSUMOTO^{†1}
Osamu UMEZAWA^{†2}, Katsumi KAWAKAMI^{†2}, Hiroko ASAMI^{†2}
and Masahiro SUMI^{†3}

It is said that the solubility of a metastable form is difficult or impossible to determine by the usual equilibrium method. In these cases, the solubilities of the metastable form, C_s^* , (calculated) have been estimated by equation(1).

$$C_s^* = C_s(dC'/dt) / (dC/dt) \quad (1)$$

where C_s , dC/dt are the solubility and the initial dissolution rate of the stable form., and C_s^* is that of the metastable form.

Nogami et al modified the Noyes-Nernst equation to eq.(2), when the dissolution rate is measured by the rotating disk method

$$dC/dt = (S/V) k_{app} C_s = (S/V) \{k_r k_T / (k_r + k_T)\} C_s \quad (2)$$

where S is the surface area of disk, V is the volume of solvent, k_{app} is the apparent dissolution rate constant and k_r is the rate constant of the interfacial chemical reaction.

The relationship between C_s^* and C_s' is represented by equation (3)

$$C_s^* = C_s' k_{app} / k_{app} \quad (3)$$

when k_T is negligible for k_r and k_r' , C_s^* is equal to C_s' .

When k_T is not negligible for k_r and k_r' , the C_s^* is not equal to C_s' . The cases in which indomethacin, barbital and phenylbutazone, C_s^* is not equal to C_s' is discussed.

Key Words : Solubility of Polymorphs, Dissolution Rate, Dissolution Rate Constant,
Calculation of Solubility, Calculation of Rate Constant

平成2年1月24日受付

第33回日本薬学会関東支部大会(1989年11月，東京)にて発表

*1 昭和大学薬学部薬理学教室(〒142 品川区旗の台1-5-8)

TEL 03-784-8203

*2 昭和大学病院薬剤部(〒142 品川区旗の台1-5-8)

TEL 03-784-8466

*3 昭和大学歯科病院薬局(〒145 大田区北千束2-1-1)

TEL 03-787-1151

†1 Showa Univ., School of Pharmaceutical Sciences,
Dept. of Pharmaceutics, 1-5-8 Hatanodai Shinagawa-
ku, 142

†2 Showa Univ. Hospital, Dept. of Pharmacy, 1-5-8
Hatanodai Shinagawa-ku, 142

†3 Showa Univ. Dental Hospital Pharmacy 2-1-1
Kitasenzoku, Ohta-ku, 145

1. 緒 言

医薬品結晶多形の準安定形の溶解度は従来の平衡濃度法では測定困難あるいは不可能な場合がある。このような場合、安定形の溶解度を基準に両者の初期溶解速度比から求める方法が行われている¹⁻³⁾。今回の方法で求められる準安定形の溶解度の妥当性を検討した。医薬品結晶多形の準安定形の中にはたとえばインドメタシン⁴⁾、スルファチアゾール¹⁾の結晶多形のように平衡濃度法で安定形は勿論、準安定形でも平衡濃度がかかりの時間持続して溶解度といえる溶液状態を形成するものもある。これらの結晶多形を試料にこの方法の妥当性を検討したところその適用範囲がある程度明らかになったので報告する。

2. 理 論

野上⁵⁾はNoyes-Nernstの溶解速度式を改良して、溶解が反応過程とそれに続く拡散過程で進行するとして溶解速度式(1)を導いた。Eq.(1)を安定形の速度式としてEq.(2)を準安定形の速度式とする。

$$\frac{dC}{dt} = \frac{S}{V} \frac{k_r k_T}{k_r + k_T} (C_s - C) = \frac{S}{V} k_{app} (C_s - C) \quad (1)$$

$$\frac{dC'}{dt} = \frac{S}{V} \frac{k'_r k_T}{k'_r + k_T} (C'_s - C') = \frac{S}{V} k'_{app} (C'_s - C') \quad (2)$$

溶解速度測定をディスク法で行い、 S をディスク表面積、 V を溶媒体積、 k_T を拡散過程の速度定数、 k_r は溶質、溶媒の界面での両者の反応速度定数、 C_s を溶解度、 C はバルクの濃度、添字'は準安定形の場合を表す。単位面積当たりの初期溶解速度 R_s ($C_s \gg C$, $C'_s \gg C'$)はEqs.(3), (4)となる。

$$R_s = \frac{V}{S} \frac{dC}{dt} = k_{app} C_s \quad (3)$$

$$R'_s = \frac{V}{S} \frac{dC'}{dt} = k'_{app} C'_s \quad (4)$$

したがって準安定形の溶解度 C'_s はEq.(5)で表わされる。

$$C'_s = C_s \frac{k_{app}}{k'_{app}} \frac{R'_s}{R_s} = C_s \frac{k_r (k'_r + k_T)}{k'_r (k_r + k_T)} \frac{R'_s}{R_s} \quad (5)$$

準安定形の溶解度の計算値 C'_s^* を、安定形の溶解度 C_s に準安定形と安定形の溶解速度比 $dC'/dt / dC/dt$ を乗じて求めた場合、実測値(理論値) C'_s との間には次のEq.(6)が成立する。

$$C'_s^* = C_s \frac{dC'/dt}{dC/dt} = C_s \frac{k'_{app}}{k_{app}} \quad (6)$$

計算値と実測値が等しくなるか否かは、 k_{app} が k'_{app} に

等しいか否かによってきまる。

また準安定形の溶解度が測定可能で、その実験条件では安定形の溶解度を準安定形の溶解度とせざるを得ないとか、水溶液中では水和物として存在するのが最も安定といった場合も、無水物の溶解度は水和物の溶解度とせざるを得ない。このような場合は溶解速度の違いは反応速度定数の違いに帰することになる^{6,7)}。すなわち、準安定形の溶解度を安定形の溶解度に等しいとして、準安定形の見掛け溶解速度定数を計算する場合、計算値 k_{app}^* と実測値 k'_{app} との間には、Eq.(7)が成立する。 $C'_s = C_s$ 、したがって

$$k_{app}^* = k_{app} \frac{dC'/dt}{dC/dt} = k_{app} \frac{C'_s}{C_s} \quad (7)$$

k_{app} として k'_{app} を求めることになる。準安定形の溶解度が測定可能な場合は、このようにして求めた見掛け溶解速度定数の計算値と実測値の間には安定形、準安定形の溶解度比に相当するずれを生ずる。

Eqs.(6), (7)による計算値と実測値の誤差の程度は、Eq.(5)における k_r , k'_r と k_T の大小関係で決定される。 k_r , k'_r に対して k_T が無視できる場合、逆に k_T に対して k_r , k'_r が無視できる場合を考え、その限界を10%とすれば、condition (1), (2), (3), (4), (5)の5つに分類される。**Table 1**に、この5つの条件で準安定形の溶解度の計算値がどのように変るかを示した。**Table 2**には、準安定形の見掛け溶解速度定数の計算値と実測値の誤差がどのように変るか示した。

Condition (1) $k'_r > k_r \geq 10 k_T$: k'_r に対してはもちろんであるが k_r に対しても k_T が無視し得る場合は、 $k_{app} = k'_{app} = k_T$ で理論値と計算値は一致する。安定形、準安定形いずれも溶解過程は拡散律速である。準安定形の溶解度を安定形の溶解度に等しいとせざるを得ないような場合は、Eq.(7)にしたがって逆に安定形、準安定形ともに反応律速として処理されることになる。この場合は $k_{app} = k_r$, $k'_{app} = k'_r$ とした溶解速度式となる。

Condition (2) $k'_r \geq 10 k_T > k_r \geq k_T$: k_r , k'_r いずれも k_T より大きい k'_r のみ $10 k_T$ より大きく $k_r k_T / (k'_r + k_T) \approx k_T$ 。したがって $k'_{app} / k_{app} = (k_r + k_T) / k_r$ となる。したがってこの値は1から2の間の値をとる。この場合の溶解過程は、安定形は拡散律速であるが準安定形では拡散と反応の両過程が同時に関与することになる。

Condition (3) $10 k_T \geq k'_r > k_r \geq k_T$: この場合は k'_{app} / k_{app} は $k'_r / (k'_r + k_T)$ に $(k_r + k_T) / k_r$ を乗じた形になるので前者は0.5~1の間を、後者は2~1の値をとる。安定形、準安定形とも溶解には反応過程と拡散過程が同時に関与する。

Table 1 Calculation method of the solubilities of the metastable form from those of the stable form and the ratios of dissolution rates of both forms

$C'_s = C_s \frac{k_{app} R'_s}{k_{app} R_s} = C_s \frac{k_r (k'_r + k_T) R'_s}{k'_r (k_r + k_T) R_s}$	$C_s^* = C_s \frac{R'_s}{R_s} = C_s \frac{k'_{app}}{k_{app}}$	rate-controlling step in dissolution process
Condition(1) $k'_r > k_r \geq 10 k_T$		
$C'_s = C_s \frac{R'_s}{R_s}$	$C_s^* = C'_s, k_{app} = k'_{app} = k_T$	s ¹⁾ : diffusion m ²⁾ : diffusion
Condition(2) $k'_r \geq 10 k_T > k_r \geq k_T$		
$C'_s = C_s \frac{k_r R'_s}{k_r + k_T R_s}$	$C_s^* = C'_s \frac{k_r + k_T}{k_r}$	s: diffusion m: diffusion, reaction
Condition(3) $10 k_T \geq k'_r > k_r \geq k_T$		
$C'_s = C_s \frac{k_r (k'_r + k_T) R'_s}{k'_r (k_r + k_T) R_s}$	$C_s^* = C'_s \frac{k'_r (k_r + k_T)}{k_r (k'_r + k_T)}$	s: diffusion, reaction m: diffusion, reaction
Condition(4) $k_T \geq k'_r > k_T / 10 \geq k_r$		
$C'_s = C_s \frac{k_r k_T R'_s}{k'_r (k_r + k_T) R_s}$	$C_s^* = C'_s \frac{k'_r (k_r + k_T)}{k_r k_T}$	s: diffusion, reaction m: reaction
Condition(5) $k_T / 10 \geq k'_r > k_r$		
$C'_s = C_s \frac{k_r R'_s}{k'_r R_s}$	$C_s^* = C'_s \frac{k'_r}{k_r}$	s: reaction m: reaction

1) s: stable form
2) m: metastable form

Table 2 Calculation method of the apparent dissolution rate constants of the metastable form from those of the stable form and the ratios of dissolution rates of both forms

$C'_s = C_s \frac{k_{app} R'_s}{k'_{app} R_s} = C_s \frac{k_r (k'_r + k_T) R'_s}{k'_r (k_r + k_T) R_s}$	$k_{app}^* = k_{app} \frac{R'_s}{R_s} = k_{app} \frac{C'_s}{C_s}$
Condition(1) $k'_r > k_r \geq 10 k_T$	
$k'_{app} = k_{app} \frac{C_s R'_s}{C'_s R_s}$	$k_{app}^* = k_{app} = k'_{app} = k_T$
Condition(2) $k'_r \geq 10 k_T > k_r \geq k_T$	
$k'_{app} = k_{app} \frac{C_s R'_s}{C'_s R_s}$	$k_{app}^* = k_{app} \frac{R'_s}{R_s} = k'_{app} \frac{C'_s}{C_s}, k'_{app} = k_T$
Condition(3) $10 k_T \geq k'_r > k_r \geq k_T$	
$k'_{app} = k_{app} \frac{C_s R'_s}{C'_s R_s}$	$k_{app}^* = k_{app} \frac{R'_s}{R_s} = k'_{app} \frac{C'_s}{C_s}$
Condition(4) $k_T \geq k'_r > k_T / 10 \geq k_r$	
$k'_r = k_{app} \frac{C_s R'_s}{C'_s R_s}$	$k_r^* = k_{app} \frac{R'_s}{R_s} = k'_r \frac{C'_s}{C_s}, k'_{app} = k'_r$
Condition(5) $k_T / 10 \geq k'_r > k_r$	
$k'_r = k_r \frac{C_s R'_s}{C'_s R_s}$	$k_r^* = k_r \frac{R'_s}{R_s} = k'_r \frac{C'_s}{C_s}$

Condition(4) $k_T \geq k'_r > k_T / 10 \geq k_r$: k_r, k'_r ともに k_T より小さいが, k_r は $k_T / 10$ より小さいので $k_{app} = k_r$, $k'_{app} / k_{app} = k'_r k_T / (k'_r + k_T) k_r$ となり, $k_T / (k'_r + k_T)$ は 0.5 ~ 1 の値をとり, k'_r / k_r は 1 より大きい値をとる。この場合は安定形は反応と拡散の両過程で溶解が進行するが, 準安定形は反応律速である。

Condition(5) $k_T / 10 \geq k'_r > k_r$: k_T に対して, k_r ,

k'_r は無視し得る程小さいので $k_{app} \doteq k_r$, $k'_{app} \doteq k'_r$ となる。 $k'_{app} / k_{app} \doteq k'_r / k_r \geq 1$ 。安定形, 準安定形ともに溶解は溶質と溶媒の界面反応によって律速される。

3. 結果と考察

3.1 インドメタシン^{4,8)}

インドメタシン α 形, γ 形結晶多形は 20 ~ 50°C にお

Table 3 Determined solubilities, C_s , of α and r forms of IMC according to the equilibrium method in buffer solution and calculated solubilities of α form, C_s^*

Temp. °C	C_s		C_s^*/C_s^*	600	C_s^{**}		C_s^{**}/C_s^* (400)	500	400 (rpm)	$C_s^{**2)}$		C_s^{**}/C_s^* (400)
	α form ($\times 10^{-3}$ μg/ml)	r form (μg/ml)			400 (rpm)	200				200		
50	1.70	1.39	1.22	1.91	1.90	1.12	1.12	2.36	2.50	2.25		1.47
40	1.065	0.85	1.25					1.31	1.38	1.24		1.30
35	0.83	0.61	1.36	0.83	0.88	1.06	1.06					
30	0.66	0.55	1.20					0.85	0.91	0.79		1.38
20	0.41	0.298	1.38	0.36	0.38	0.93	0.93	0.47	0.49	0.44		1.20

- 1) $C_s^* = C_s((dC'/dt)/(dC/dt)) = C_s'(k_{app}/k_r)$ (rotating disk method)
 2) $C_s^* = C_s((dC'/dt)/(dC/dt)) = C_s'(k_{app}/k_r)$ (stationary disk method)

いて平衡濃度法による溶解度測定が可能であった。溶解度でみる限り、 r 形の溶解度が α 形の溶解度に比し小さく、 r 形が安定形で α 形が準安定形といえる。**Table 3**にその数値を示す。回転円盤法と固定円盤法で求めた α 形、 r 形の初期溶解速度比を、安定形の溶解度に乗じて求めた α 形溶解度を、回転速度毎に求め記入した。計算値 C_s^{**} には回転速度による違いはないが、計算値と実測値の400回転での比にみるごとく、50°Cでは大きく評価され、35°Cではほぼ等しく、20°Cでは α 形実測値に対してやや小さく評価されている。しかしその差はわずかである。**Fig. 1**に溶解度と温度のvan't Hoff plotsを示した。測定温度の範囲内で転移温度はない。しかし計算値から溶解熱を求める場合は、実測値から求められる溶解熱との間に差がでくる。

次に野上ら⁵⁾の報告によると、見掛け溶解速度定数 k_{app} と反応過程の溶解速度定数 k_r 、拡散過程の溶解速度定数 k_T との間には、Eq.(1)に示すごとく $k_{app} = k_T k_r / (k_r + k_T)$ の関係が成立する。また D を拡散定数、 ν を動粘度、 ω を回転速度とすると

$$k_T = 0.620 \times D^{2/3} \times \nu^{-1/6} \times \omega^{1/2} \quad (8)$$

$$1/k_{app} = 1.612 \times D^{-2/3} \times \nu^{1/6} \times \omega^{-1/2} + 1/k_r \quad (9)$$

となる。インドメタシンにおいて、回転円盤法で測定した単位面積当りの初期溶解速度から、Eqs.(3), (4)

にしたがって k_{app} を求め、Eq.(9)にしたがって $\omega^{-1/2}$ に対し $1/k_{app}$ をプロットしたのが**Fig. 2**である。直線が得られたので切片から $1/k_r$ が求められる。 k_r を算出して、 k_{app} 、 k_r 、 k_T の関係から k_T を求め**Table 4**に示した。 k_T に対して k_r と k_r' がいずれの温度に対しても大

α Form; ●: 50°C, ▲: 35°C, ■: 20°C
 r Form; ○: 50°C, △: 35°C, □: 20°C

Fig. 2 Plots of the square root of rotating velocity, $(\text{rpm})^{-1/2}$, vs the reciprocal of apparent dissolution rate constant, $1/k_{app}$, at various temperatures

Table 4 Apparent dissolution rate constants, k_{app} , and rate constants of interfacial chemical reaction, k_r , and diffusion process, k_T , of α and r forms of IMC at various temperatures (400 rpm)

Sample	Temp. (°C)	k_{app}	k_r or k_r'	k_T	$(k_r + k_T)/k_r$ or $(k_r' + k_T)/k_r'$	k_{app}^*/k_{app}	k_{app}^{**}/k_{app}
					(cm/min)		
α form	50	0.204	1.44	0.238	1.165	1.115	0.897
	35	0.145	0.562	0.195	1.347	1.058	0.945
	20	0.102	0.248	0.173	1.698	0.919	1.088
r form	50	0.183	0.840	0.234	1.279		
	35	0.137	0.459	0.195	1.425		
	20	0.111	0.329	0.168	1.511

●; α Form, ○; r Form, △; C_s^*

Fig. 1 The van't Hoff plot for α and r Forms of IMC in buffer solution

きかったが、 k_i に対して k_r は50℃では小さいが、20℃では大きかった。しかし k_r と k_r または k_i の比から k_r が無視できる程ではないので、この場合はTable 1のcondition(3)に相当する。先に我々は $k_i > k_r$ の場合、 k_r の小さい r 形を安定形としたが、インドメタシンでは約30℃以下で α 形に比し r 形が溶解度で小さいが、 k_r では大きいので r 形は安定形の条件に合はない。約30℃以上では r 形は溶解度は小さく k_r も小さいので、安定形の条件を満たしている。このことはインドメタシンでは α 形は溶解度は大きい、溶解反応の活性化エネルギーも11.0 kcal/mol⁴⁾と大きく、ある程度安定に存在し得ることを示唆している。Table 5に α 形、 r 形の溶解速度、見掛け溶解速度定数、Eq.(7)による見掛け溶解速度定数の計算値を示した。計算値 k_{app}^{a*} と実測値 k_{app}^a の比は溶解度比となっている。Fig. 3には速度定数 K と温度のArrhenius plotsを示した。

これに対しインドメタシン α 形、 r 形について、固

Table 5 Initial dissolution rates, dC/dt , and apparent rate constants, k_{app} , of α and r forms of IMC according to rotating disk method in buffer solution

Rotating velocity (rpm)	Temp. (°C)	α form dC/dt ($\times 10^{-3}$ $\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{min}$)	r form dC/dt ($\times 10^{-3}$ $\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{min}$)	k_{app}^a	k_{app}^r	$k_{app}^{a*1)}$	k_{app}^{a*}/k_{app}^a
600	50	0.405	0.295	0.238	0.212	0.291	1.22
	35	0.139	0.0984	0.168	0.161	0.227	1.35
	20	0.0463	0.0378	0.113	0.127	0.155	1.37
400	50	0.347	0.254	0.204	0.182	0.248	1.22
	35	0.120	0.0836	0.144	0.137	0.196	1.36
	20	0.0417	0.0331	0.102	0.111	0.140	1.37
200	50	0.253	0.191	0.149	0.137	0.181	1.21
	35	0.0922	0.066	0.111	0.108	0.151	1.36
	20	0.0333	0.0261	0.081	0.088	0.112	1.38

1) $k_{app}^{a*} = k_{app}((dC^r/dt)/(dC/dt)) = k_{app}^r(C_s^r/C_s)$

Table 6 Initial dissolution rates, dC/dt , and apparent, rate constants, k_{app} , of α and r forms of IMC according to stationary disk method in buffer solution

Rotating velocity (rpm)	Temp. (°C)	α form dC/dt ($\times 10^{-3}$ $\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{min}$)	r form dC/dt ($\times 10^{-3}$ $\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{min}$)	$(dC^a/dt)/(dC^r/dt)$	k_{app}^a ($-dC/dt \cdot C_s$)	k_{app}^r	k_{app}^a/k_{app}^r	k_{app}^{a*}	k_{app}^{a*}/k_{app}^a
500	50	0.388	0.229	1.69	0.228	0.165	1.38	0.280	1.23
	40	0.197	0.128	1.54	0.185	0.151	1.23	0.232	1.25
	30	0.0955	0.0635	1.50	0.145	0.116	1.25	0.174	1.20
	20	0.044	0.0279	1.58	0.107	0.094	1.14	0.145	1.36
400	50	0.343	0.190	1.81	0.202	0.137	1.47	0.247	1.22
	40	0.181	0.112	1.62	0.170	0.132	1.29	0.214	1.26
	30	0.0865	0.0521	1.66	0.131	0.0947	1.38	0.157	1.20
	20	0.0382	0.0234	1.63	0.0932	0.0785	1.19	0.128	1.37
200	50	0.233	0.144	1.62	0.137	0.104	1.32	0.168	1.23
	40	0.121	0.083	1.46	0.113	0.097	1.16	0.141	1.25
	30	0.059	0.041	1.44	0.090	0.075	1.20	0.108	1.20
	20	0.0269	0.0182	1.48	0.066	0.061	1.08	0.090	1.38

Fig. 3 The Arrhenius plot for α and r forms of IMC in buffer solution.

定円盤法で求めた溶解速度比から算出された準安定形の溶解度の計算値は、Table 3に示したごとく実測値よりかなり大きく評価された。また見掛け溶解速度定数の計算値は、実測値よりほぼ両者の溶解度比だけ大きく評価された(Table 6)。溶解度計算における回転円盤法と固定円盤法とのこの違いは、ディスク表面の溶媒の流れに関係したものであると考えられる。

3.2 フェニルブタゾン^{9,10)}

インドメタシン結晶多形と同様、フェニルブタゾン結晶多形も β 形がやや測定しにくい、 δ 形、 α 形とも平衡濃度法で溶解度測定が可能である。溶解度からみると δ 形と α 形の転移温度が約30℃で、この温度以上で δ 形が最も安定で、次に α 形、 β 形が最も不安定である。しかし約62℃に α 形と β 形の転移温度があって、この温度以上では α 形が β 形より不安定となる。

今ここでは45℃から30℃の温度範囲において、 δ 形を最も安定な変態と考える。そこで δ 形の溶解度を基準にEq.(6)にしたがって溶解速度比を乗じて α 形の溶

Table 7 Determined solubilities, C_s , of α , β , and δ forms of PBZ according to the equilibrium method in water and calculated solubilities, C_s^* , of metastable forms

Temp. (°C)	C_s^α α form	C_s^β β form ($\mu\text{g/ml}$) $\cdot 10^{-3}$	C_s^δ δ form	C_s^α/C_s^δ	C_s^β/C_s^δ	C_s^β/C_s^α	$C_{s(\delta)}^*/C_{s(\alpha)}^*$ $C_s((dC^\delta/dt)/(dC^\alpha/dt))$	$C_{s(\delta)}^*/C_{s(\beta)}^*$	$C_{s(\alpha)}^*/C_{s(\beta)}^*$	$C_{s(\delta)}^*/C_s^\alpha$	$C_{s(\delta)}^*/C_s^\beta$	$C_{s(\alpha)}^*/C_s^\beta$
45	1.83	2.01	1.73	1.06	1.16	1.10	1.91	2.36	2.26	1.04	1.17	1.13
40	1.64	1.89	1.53	1.07	1.23	1.15	1.48	1.88	2.08	0.91	1.00	1.10
35	1.47	1.76	1.41	1.04	1.25	1.20	1.34	1.62	1.77	0.91	0.92	1.01
30	1.39	1.63	1.32	1.05	1.24	1.18	1.09	1.35	1.72	0.78	0.83	1.06

$$\text{Where: } C_{s(\delta)}^* = C_s^\delta \times \frac{dC^\beta/dt}{dC^\delta/dt}, \quad C_{s(\alpha)}^* = C_s^\alpha \times \frac{dC^\beta/dt}{dC^\alpha/dt}$$

解度を算出した。結果を **Table 7** に示す。算出された α 形の溶解度は実測値と比較して40°C以上ではやや大きく、40°C以下では小さく見積られ、低温側でこの差は大きくなっている。30°Cで約22%低く見積られた。次に β 形の溶解度の見積りであるが、測定温度の範囲内で β 形の溶解度に比較して α 形、 δ 形いずれも小さい。 δ 形、 α 形それぞれの溶解度を基準に β 形の溶解度を見積った。 δ 形の溶解度を基準にした場合は、先の α 形の溶解度を見積った場合と同様、40°C近辺より高温では β 形の溶解度は実測値より大きく見積られ、45°Cで約17%大きかった。40°Cより低温側では小さく見積られ、30°Cでは約17%小さかった。したがって **Fig. 4** に示すごとく、溶解度と温度の van't Hoff plots から得られる溶解熱は、実測値と計算値から得られる

ものではかなりの差が生ずる。これに対して α 形の溶解度を基準に計算した β 形溶解度は、いずれの温度においても、実測値より大きく見積られるが、その差はわずかである。したがって van't Hoff plots から得られる溶解熱も両者の間にそれ程の差はない。

我々は先に溶解速度と温度の Arrhenius plots において、 δ 形と α 形の交点が40°C近辺にあり、 δ 形と β 形の交点が29°C近辺にあることを示した⁹⁾。 δ 、 α 、 β 形の見掛け溶解速度定数、 k_{app} は45°Cを除いて α 、 β 、 δ 形の順に大きくなった。 δ 形の見掛け溶解速度定数、 k_{app}^δ を基準に α 形の見掛け溶解速度定数を見積ったところ、その値はいずれの温度においても実測値よりわずかに大きい、ほぼ実測値に等しかった。結果を **Table 8** に示す。しかし β 形の見掛け溶解速度定数、

Fig. 4 The van't Hoff plot for α , β and δ forms of PBZ in water.

Table 8 Initial dissolution rates, $V \cdot dC/dt \cdot S$, and apparent rate constants, k_{app} , of α , β , and δ forms of PBZ according to the rotating disk method in water

Temp. (°C)	$V \cdot dC/dt \cdot S$ α form	$V \cdot dC/dt \cdot S$ β form	$V \cdot dC/dt \cdot S$ δ form	k_{app}^α $V \cdot dC/dt \cdot S \cdot C_s^\alpha$	k_{app}^β $V \cdot dC/dt \cdot S \cdot C_s^\beta$	k_{app}^δ $V \cdot dC/dt \cdot S \cdot C_s^\delta$	$k_{app(\delta)}^*/k_{app(\alpha)}^*$ $k_{app}^\delta((dC^\delta/dt)/(dC^\alpha/dt))$	$k_{app(\delta)}^*/k_{app(\beta)}^*$	$k_{app(\alpha)}^*/k_{app(\beta)}^*$	$k_{app(\delta)}^*/k_{app}^\alpha$	$k_{app(\delta)}^*/k_{app}^\beta$	$k_{app(\alpha)}^*/k_{app}^\beta$
45	0.341	0.422	0.309	0.187	0.210	0.179	0.198	0.244	0.231	1.06	1.16	1.10
40	0.256	0.325	0.264	0.156	0.172	0.172	0.166	0.211	0.198	1.06	1.23	1.15
35	0.194	0.236	0.205	0.132	0.134	0.145	0.138	0.167	0.160	1.05	1.25	1.19
30	0.138	0.171	0.167	0.100	0.105	0.127	0.105	0.130	0.124	1.05	1.24	1.18

$$\text{Where: } k_{app(\delta)}^* = k_{app}^\delta \times \frac{dC^\beta/dt}{dC^\delta/dt}, \quad k_{app(\alpha)}^* = k_{app}^\alpha \times \frac{dC^\beta/dt}{dC^\alpha/dt}$$

Fig. 5 The Arrhenius plot for α , β and δ forms of PBZ in water.

k_{app}^{δ} の計算値は δ 形を基準にした場合は 10~25% 過大に見積られ、 α 形を基準にした場合は 10~20% 大きく見積られた。基準変態のとり方で計算値に差がでたものの、溶解度の場合と違っていずれの温度においても大きく見積られた。この差は溶解度比に一致することは明らかである。見掛け溶解速度定数 k_{app} と温度の Arrhenius plots を Fig. 5 に示す。これによって求められる活性化エネルギーには、実測値と計算値との間に大きな差のないことが理解される。

以上のことから α 形と β 形の溶解機構は類似するが、 δ 形の溶解機構、したがって結晶構造は α 形、 β 形とはかなり違うことが示唆された。

3.3 バルビタール⁸およびスルファチアゾール¹¹

バルビタールにはいくつかの結晶多形が報告されている。そのうち Phase I と Phase III については野上⁵によって詳細に検討された。このものの溶解曲線についての記載はないが、回転円盤法の等間隔法で測定された溶解度を Table 9 に示す。30~37°C の間で溶解度の大小が逆転し転移温度が 34°C と報告されている。34°C 以下では Phase III の溶解度が小さいので安定形とし、ここでは Phase III を基準に検討する。

Eq.(6) にしたがって準安定形 Phase I の溶解度 C_s^I を算出し Table 9 に示した。37°C における値以外は Phase I の溶解度の計算値は実測値 C_s^I より小さく、むしろ Phase III の溶解度に近い値となった(コラム 5)。

Table 9 Determined solubilities, C_s , of Phase I and III of barbital according to finite differences diagram method in water and calculated solubilities of Phase I, C_s^{I*} (5)

Temp. (°C)	Phase I C_s^I (mg/ml)	Phase III C_s^III (mg/ml)	C_s^I/C_s^III	C_s^{I*}/C_s^I	C_s^{I*}/C_s^I
37	9.72	10.20	0.953	10.73	1.104
30	8.15	7.75	1.052	6.78	0.832
20	6.28	5.23	1.201	4.84	0.771
10	4.72	3.50	1.349	3.52	0.746

1) $C_s^{I*} = C_s^III ((dC^I/dt)/(dC^III/dt)) = C_s^I (k_{app}^I/k_{app}^III)$

Phase I と III の溶解速度差は僅少である。したがって Phase I の溶解度をこの方法で算出する場合、転移温度近辺では実測値に近い値が得られるが、転移温度から遠ざかるにしたがって低温側で著しく小さく見積られることになる。Fig. 6 は溶解度と温度の van't Hoff plots である。これから得られる溶解熱も、計算値と実測値から算出された場合で差があることになろう。

次に溶解速度定数について、野上⁵が回転円盤法で得た Phase I および Phase III の溶解速度 R 、見掛け溶解速度定数 k_{app} 、界面反応速度定数 k_r 、拡散過程の速度定数 k_T を Table 10 に示す。 k_T は Phase I と III でももちろんほぼ等しい値が得られているが、 k_r は Phase III では k_T に比し 40~13 倍の値、すなわち k_T は k_r の 2.5~7.5% 程度なので $k_{app} \approx k_T$ となる。Phase I では k_r は k_T に対して 4.1~2.3 倍、すなわち k_T は k_r の 24~44% となるので、Table 1 の Condition (2) に相当すると考えてよい。Phase I と Phase III の転移温度は 34°C で、この温度以下では Phase III は Phase I にくらべて溶解度は小さいが、反応速度定数は大きい。溶解度は安定形の条件に合うが反応速度定数は合わない。しかし 34°C 以上では、Phase I が溶解度も反応速度定数も小さいので、Phase I がむしろ安定形といえる。

Eq.(7) による計算値と実測値の比 k_{app}^I/k_{app}^III は、Phase I と Phase III の溶解度比となる。10°C では両者の間

Fig. 6 The van't Hoff plot for Phase I and III of barbital in water

Table 10 Initial dissolution rates, dC/dt , apparent dissolution rate constants, k_{app} , and rate constants of interfacial chemical reaction, k_r , and diffusion process, k_T , of barbitol polymorphs at various temperatures under rotating velocity of disk of 300 rpm in water

Sample	Temp. (°C)	dC/dt (mg/ml·min)	k_{app} $dC/dt \cdot C_s$	k_r (cm/min) · 10	k_T	$(k_r + k_T)/k_r^{(1)}$	k_{app}^I/k_{app}^{II}	k_{app}^{I*}	$k_{app}^{I*}/k_{app}^{I(2)}$
Phase I	37	24.79	2.55				1.104	2.43	0.953
	30	13.69	1.68	8.62	2.09	1.24	0.832	1.77	1.054
	20	7.35	1.17	4.88	1.54	1.32	0.770	1.41	1.205
	10	4.48	0.95	3.12	1.36	1.44	0.748	1.28	1.347
Phase III	37	23.56	2.31						
	30	15.66	2.02	83.3	2.07	1.025			
	20	7.95	1.52	37.0	1.59	1.043			
	10	4.45	1.27	18.2	1.37	1.075			

1) $(k_r^I + k_T)/k_r^I = 1$, $k_{app}^I \approx k_T$

2) $k_{app}^{I*} = k_{app}^{II} ((dC^I/dt)/(dC^{II}/dt)) = k_{app}^I (C_s^I/C_s^{II})$

Fig.7 The Arrhenius plot for Phase I and III of barbitol in water

に35%の差があるので、この方法で k_{app} を計算で求めれば誤差は大きい。**Fig. 7** に溶解速度定数 K , (k_{app} と k_r) と温度の Arrhenius plots を示す。反応速度定数と温度の Arrhenius plots から得られる活性化エネルギーは Phase I で 9.54 kcal/mol, Phase III で 13.27 kcal/mol で Phase III がかなり大きい, Phase I もそれほど小さくないので, ある程度の安定性が保たれることを示唆している。

バルビタールの結晶多形には, さらに Form II が精査されている。関口ら²⁾ は, DSC 測定で温度の上昇とともに Form III (野上らの Phase III) は Form II を経て Form I (野上らの Phase I) になることを示し, Form I, II の溶解度を平衡濃度法で最高濃度としてでなく, 平衡濃度の持続する値として得ている。Form III の溶解度とともにここに得られた溶解度は信頼性の高い値

と理解される。Form II と I の実測された溶解度の差は 1~2% に過ぎない。Form II の溶解度を基準に溶解速度比から算出された Form I の溶解度は 4~10% 大きく評価された。また見掛け溶解速度定数の計算値も両者の溶解度比が 2.2% 以下なので計算値と実測値の差はみられない。

スルファチアゾールの α 形, β 形結晶多形もまたインドメタシン結晶多形と同様, 平衡濃度法で溶解度測定が可能である。関口ら³⁾ は, 準安定形の溶解度が安定形の溶解度に両者の溶解速度比を乗じて得られることの証明に用いている。ただしこの場合の初期溶解速度の測定は固定円盤法を用いた。スルファチアゾールの場合, 計算で得られる溶解度は測定温度の全域にわたって実測値よりわずかに (1 割以内) 小さく評価されたにすぎない。さらに α 形も β 形とともに溶解は拡散律速であることが強調されている。したがってスルファチアゾールの溶解は condition(1) が示唆される。

また **Fig. 8** に示すごとく, 溶解度の計算値と温度の van't Hoff plots から得られる溶解熱は, 溶解度の実測値と温度の van't Hoff plots から得られる溶解熱とはほとんど差のないことが予想される。

Fig.8 The van't Hoff plot for α and β forms of sulfathiazole in water

4. 実験の部

試料：結晶多形の調製法および確認法，インドメタシン α 形， r 形，フェニルブタゾン α 形， β 形， δ 形の調製法および確認は先に報告¹¹⁻¹⁴⁾したごとくである。

溶解度および溶解速度の測定：溶解度は平衡濃度法により，溶解速度は回転円盤法および固定円盤法によった。データは先に報告^{4,9)}したものを使用した。

5. 結 論

医薬品結晶多形の準安定形の溶解度を，安定形の溶解度に両者の溶解速度比を乗じて求める方法は，拡散

過程の速度定数(k_r)と溶質・溶媒の反応過程の速度定数(k_r)の大小関係によって5種類(理論の部Condition (1)~(5))に分類され，実測値と計算値の間にかなりの差がある場合があるので注意する必要がある。

したがって実測溶解度と温度，計算値の溶解度と温度とのvan't Hoff plotsから得られる溶解熱との間にも差を生ずる場合がある。

同様にして見掛け溶解速度定数の計算値と温度，実測値と温度のArrhenius plotsから得られる溶解の活性化エネルギーの間にも差が生ずる場合があることが示唆された。

Nomenclature

$C_s, (C'_s, C_s^{\alpha}, C_s^I)$	: solubility (' α ', I denote metastable, α , I , form respectively) [mol·m ⁻³]				constant obtained by Eg.(7) [m·s ⁻¹]
$C_s^*, (C_s^{\alpha*}, C_s^{I*})$	: calculated solubility of metastable form obtained by Eg.(6) [mol·m ⁻³]	$R_s, (R'_s)$	: dissolution rate per unit area [mol·s ⁻¹ ·m ⁻²]		
$C, (C')$	: concentration of bulk solution at time t [mol·m ⁻³]	S	: surface area of disk [m ²]		
$k_r, (k'_r)$	: rate constant of chemical reaction per unit area in unit volume [m·s ⁻¹]	V	: volume of solvent [m ³]		
$k_{app}, (k'_{app})$	: apparent dissolution rate constant per unit area in unit volume [m·s ⁻¹]	k_T	: intrinsic dissolution rate constant [m·s ⁻¹]		
$k_{app}^*, (k_{app}^{\alpha*}, k_{app}^{I*})$	: calculated apparent dissolution rate	D	: diffusion coefficient [m ² ·s ⁻¹]		
		δ	: thickness of diffusion layer [m]		
		ν	: kinematic viscosity [m·s ⁻¹]		
		ω	: angular velocity of rotation [rad·s ⁻¹]		

References

- 1) Kanke, M. and K. Sekiguchi : *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 878 (1973)
- 2) Sekiguchi, K., M. Kanke, N. Nakamura and Y. Tsuda : *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 1347 (1975)
- 3) Sekiguchi, K., Y. Tsuda and M. Kanke : *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 1353 (1975)
- 4) Kaneniwa, N., M. Otsuka, J. Ichikawa, T. Hayashi, K. Hayashi and O. Umezawa : *Yakugaku Zasshi*, **107**, 308 (1987)
- 5) Nogami, H., T. Nagai, E. Fukuoka and T. Yotsuyanagi : *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 23 (1969)
- 6) Sekiguchi, K., M. Kanke, N. Nakamura, Y. Tsuda, K. Ishida and Y. Tsuda : *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 1592 (1973)
- 7) Nogami, H., T. Nagai and T. Yotsuyanagi : *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 499 (1969)
- 8) Kaneniwa, N., M. Otsuka, J. Ichikawa, K. Hayashi, O. Umezawa, K. Kawakami and H. Asami : *J. Soc. Powder Technol., Japan*, **27**, 899 (1990)
- 9) Kaneniwa, N., J. Ichikawa and K. Hayashi : *Yakugaku Zasshi*, **107**, 1005 (1987)
- 10) Kaneniwa, N., M. Otsuka, J. Ichikawa, T. Matsumoto, K. Hayashi, O. Umezawa : *J. Soc. Powder Technol., Japan*, **26**, 651 (1989)
- 11) Kaneniwa, N., M. Otsuka and T. Hayashi : *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 3447 (1985)
- 12) Otsuka, M., J. Ichikawa and N. Kaneniwa : *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 1784 (1986)
- 13) Kaneniwa, N., J. Ichikawa and T. Matsumoto : *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 1063 (1988)
- 14) Matsumoto, T., J. Ichikawa and N. Kaneniwa : *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 1074 (1988)