薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
102 (3) 264-271 (1982)

固形医薬品の溶解 (第 1 報) 単分散結晶の溶解

松浦 巖

日本新薬株式会社, 総合研究所

Dissolution of Drug Powders. I. Dissolution of Monodisperse Powders

IWAO MATSUURA

Research Laboratories, Nippon Shinyaku Co., Ltd.,
Nishioji, Hachijo-sagaru, Minami-ku, Kyoto

(Received July 18, 1981)

The application of numerical analysis is suitable for the estimation of rate constant of dissolution and the simulation of dissolution under nonsink conditions.

The dissolution rate constants of various particle sizes of methyl-, ethyl-, propyl-, butylparaben were calculated by the numerical analysis, and it was clarified that the product of dissolution rate constant by particle size is nearly equal for all experiments and that the dissolution rate constants do not change under both sink and nonsink conditions. The effects of solubility, nonsink condition, crystal size and crystal shape on dissolution rate were simulated.

Keywords—dissolution; disintegration; nonsink condition; numerical analysis; simulation of dissolution; *p*-hydroxybenzoic acid esters

難溶性薬物の溶解の解析法として従来使われていた方法は、表面積を一定とする方法、初期溶質量として溶解度に等しい量を取る方法、あるいは溶解の初期、いわゆる Sink 条件として近似的に扱う方法であったが、いずれも実験的に大きな制約を受ける。

Pothisiri ら¹⁾ が報告した方法は、溶解速度が粒子径の関数であり、実際の応用には適さない。Short ら²⁾ Patel ら³⁾ が報告した方法は、溶解速度が残存重量の関数であり、実験結果から溶解の速度定数を求めるにはよいが、溶解のシミュレーション等には適さない。ここに新しい溶解速度の解析法と、その応用である溶解のシミュレーション法について報告する。

理 論

Noyes, Whitney は、固体の溶媒への溶解速度式として、溶解度、溶液濃度および溶質固体の表面積に関係した 1) 式を導いた。

$$\frac{dc}{dt} = kS(C_s - C) \quad (1)$$

ここに C は溶液濃度, t は時間, C_s は溶解度, S は表面積, k は定数である。

Nernst はさらに拡散層について考察し、拡散に関する Fick の法則を代入し、2) 式を導いた。

$$\frac{dc}{dt} = \frac{DS}{V\delta} (C_s - C) \quad (2)$$

ここに V は溶媒量, D は拡散定数, δ は拡散層の厚さである。

2) 式を積分すると 3) 式となる。

$$C = C_s \left(1 - e^{-\frac{DS}{V\delta} t} \right) \quad (3)$$

このように表面積一定の場合は、Nonsink 条件の場合でも溶解を解析できる。(2) 式で $C_s \gg C$ の場合や、後

述の 8) 式で $W_s \gg W_o$, $W_s \gg W_o - W$ の場合のように, 溶解速度において溶液濃度が無視できる場合を Sink 条件という.)

2) 式を 1 個の溶質 (結晶) が溶解により, その重量を減少していく速度式で示せば, 4) 式となる.

$$-\frac{dw}{dt} = \frac{DS}{V\delta}(w_s - w_o + w) \quad (4)$$

ここに w_s は溶媒 V を飽和させる溶質重量, w_o は初期溶質重量, w は時間 t における残存溶質重量である.

溶解に伴って表面積は変化するので, 4) 式を解くに当たっては, この表面積変化を重量変化に換算する必要があり, 5) 式を導く.

$$-\frac{dw}{dt} = \frac{Df}{V\delta\rho l_o} w_o^{1/3} w^{2/3} (w_s - w_o + w) \quad (5)$$

ここに f は形状ファクター, l_o は球なら直径, 立方体なら 1 辺など初期溶質 (結晶) の大きさ, ρ は溶質の比重である.

次に形状の等しい重量 w_o の溶質を n 個取った場合の溶解の速度式は 6) 式と導ける.

$$-\frac{dW}{dt} = \frac{Df}{V\delta\rho l_o} W_o^{1/3} W^{2/3} (W_s - W_o + W) \quad (6)$$

ここに W は時間 t における全残存重量, $W_s = w_s$, $W_o = nw_o$ である.

定数を 7) 式とおけば, 一般に溶解による重量減少速度式は 8) となる.

$$\frac{Df}{V\delta\rho l_o} = K \quad (7)$$

$$-\frac{dW}{dt} = KW_o^{1/3} W^{2/3} (W_s - W_o + W) \quad (8)$$

ここに K は溶解速度定数である.

8) 式を解くには次の 4 つの方法による.

1. $W_o \ll W_s$ あるいは $W_o - W \ll W_s$ の場合

8) 式において W_s に較べて溶かすべく溶質 W_o が非常に少ない場合, あるいは W_o が多くてもまだわずかしが溶解していない場合は, 8) 式は 9) 式と近似でき, 積分すれば 10) 式となる (Hixon-Crowell の立方根則).

$$-\frac{dW}{dt} = KW_o^{1/3} W_s^{2/3} \quad (9)$$

$$W_o^{1/3} - W^{1/3} = -\frac{1}{3} KW_o^{1/3} W_s^{2/3} t \quad (10)$$

2. $W_o = W_s$ の場合

8) 式は 11) 式となり, 積分すれば 12) 式となる.

$$-\frac{dW}{dt} = KW_o^{1/3} W^{5/3} \quad (11)$$

$$W^{-2/3} - W_o^{-2/3} = -\frac{2}{3} KW_o^{1/3} t \quad (12)$$

3. $W_o \neq W_s$ の場合

8) 式の一般解で積分すれば 13) 式となる (Patel ら³⁾ の式).

$$f(W) = -KW_o^{1/3} t + f(W_o) \quad (13)$$

ここで $f(W)$ は 14) 式である.

$$f(W) = 0.5 F^{-2} \{ \ln[(U+F)^2 / (F^2 - UF + U^2)] \} + \sqrt{3} F^{-2} \arctan [(2U-F) / (F\sqrt{3})] \quad (14)$$

ここに, $F^3 = W_s - W_0$, $U^3 = W$ である.

4. 任意の W_0 の場合

13) 式のこう配より, 直ちに溶解速度定数 K が求まる. しかし, K が求まった場合, さらに任意の時間 t における溶解を, 13) 式のままでは求めることができない.

Nonsink 条件における新しい解析法は, 溶解速度式の数値解法である. すなわち, 8) 式の微分方程式を Runge-Kutta 法等で解き, 実測値と計算値とが最も合う K を, 最小二乗法で求める方法である. 一度この方法で K が求まれば, さらにこの数値解法で, 任意の時間 t における経時残存量を求めることができる.

結 果 と 考 察

1. Nonsink 条件の溶解を Sink 条件の式で解析した場合の誤差曲線

Bioavailability が問題となるのは, 主として難溶性薬物についてであり, したがって難溶性薬物の溶解を解析することは重要なことである. そこで従来から種々の解析法が報告されている. このうち特によく使われてきた方法は, 溶解の初期を Sink 条件とみなして, 10) 式を使う方法であったが, この場合は, 一般に難溶性薬物はぬれにくく, ぬれの誤差や, 溶解の初期のみ使うことから, サンプリング時間誤差等が考えられ, さらに表面積を一定とする方法や, 初期溶質量として, 溶解度に等しい量を取る方法等も使われてきたが, いずれも実験的に制約を受け, また実験に工夫が必要であった. しかし, これらの方法が使われてきたのは, 実験結果の解析が容易なため, あるいは, こういった条件でしか解析できなかったためと思われる. 計算機が普及した今日では, 数値解法を用い, 実験はやり易い方向に, 誤差のない方向に持ってゆくのが良いと思われる.

Nonsink 条件の溶解を Sink 条件の式で解いた場合誤差を生じるが, この誤差が, 溶解条件でどの程度か, また数値解法を使えば, このような計算が容易にできることをまず Fig. 1 に示す. ここで横軸は時間で, Sink 条件の基で溶質が完全に溶ける時間を 1.0 とし, 縦軸は溶解誤差 % を示す. 図の曲線上, 2, 3, 5, 10, 20 とあるのは, それぞれ溶解度に対して溶媒量が, 2, 3, 5, 10, 20 倍あることを示す. 飽和溶解度の 10 倍量の溶媒があっても, 誤差は 2% 強あり, 誤差を 1% 以下に押えようと思えば, 溶媒量は溶解度の 20 倍以上用いるか, あるいは, 溶解の初期にのみしか使えない. すなわち, 難溶性医薬品の溶解を解析する場合は, Nonsink 条件の数値解析法が好ましい.

Fig. 1. Percent Error Curves of Dissolution

Dissolution errors which arise when nonsink condition's dissolution are calculated by use of sink condition's equation.

Time 1.0 is 100% dissolution time under perfect sink condition. The number $N=2, 3, 5, 10, 20$ in Fig. are N times as much as solvent exist against solubility.

2. パラオキシ安息香酸エステル結晶の溶解

Fig. 2 にパラオキシ安息香酸メチル, エチル, プロピル, ブチルをそれぞれ初期溶質量として, それぞれの飽和溶解度にはほぼ等しい量を取り, 溶解させた場合の溶解の実測値と回帰直線, 回帰曲線を示す. Fig. 2 において, 上図では $W_0 = W_s$ と近似して, (12) 式でプロットし, 中図は (13) 式でプロットし, 下図は数値解法で K を求め, その K を (8) 式に代入し, 残存溶質量を求め, 次に溶解 % に換算しプロットした図をそれぞれ示す. 同じデータについて解析法を変え溶解の速度定数を求めたが, 当然のことながら, その値はわずかしき変らなかった. さらに 1, 2, 3 時間目までのデータを取り, それぞれ溶解の速度定数を計算しても大きく変らないことは, それぞれの回帰線に実測値がよくのっていることから明らかである. また Fig. 2 から, Nonsink 条件での実測値と解析結果とはよく一致し, 膜層説がよく成り立つことがわかる.

3. 結晶の大きさと溶解速度定数との関係

Fig. 3 に縦軸に Fig. 2 の数値解法で求めた溶解速度定数の対数を取り、横軸に粒度の対数を取りプロットした図を示す。すなわち 7) 式を書き換え、15) 式とし、その対数を取りプロットした図を示す。

$$\frac{Df}{V\delta\rho} = l_0 K = K' \quad (15)$$

ここに K' は定数である。

パラオキシ安息香酸メチル、エチル、プロピル、ブチルについて、それぞれこう配は、 -0.99 , -0.96 , -1.07 , -1.11 であり、理論値の -1 にほぼ等しい。

すなわち 15) 式が成り立つので、一度大きさ l_0 の結晶の溶解実験を行えば、 K' が求まり、次には任意の大きさ l_{oi} の結晶についての K が $K = K'/l_{oi}$ で求まる。

図より、パラオキシ安息香酸ブチルの速度定数がパラオキシ安息香酸プロピルに較べてほぼ 1.4 倍あることがわかるが、これは形状ファクターが明らかに異なるためである。同重量の粒子数を比較すると、各粒度でパラオキシ安息香酸ブチルはパラオキシ安息香酸プロピルに較べておよそ 1.5 倍である。大きさ、形状が変わらなければ、速度定数は大きくは変わらないと考えられる。一般に得られる結晶の形状ファクターは 6 近辺、4—10 で、速度定数は大きく変わっても 2 倍程度であろう。パラオキシ安息香酸メチル、エチル、プロピル、ブチルの溶解度はそれぞれかなり異なるが、溶解の速度定数はそれぞれ大きく変わらない。

4. 初期溶質量と経時溶解との関係

粒度一定で初期溶質量を変えた場合の溶解の実測値と最小二乗法で求めた回帰曲線を Fig. 4 に示す。初期溶質量が異なるので、溶解のパターンは異なるが、それぞれ溶解の速度定数はいずれもほとんど変わらない。

図には、初期溶質量に対する溶解 % と、溶解度に対する溶解 % を示したが、この図から、初期溶質量が多いと、速く溶解度に近づくことが明らかである。そこで溶解度を求める場合、初期溶質量を多く取れば取るほど短時間で溶解度が求まる。例えば、初期溶質量として、溶解度の 1.1 倍取った場合に、99.9% 溶解するに要する

Fig. 2. Dissolution of Alkylparabens at Various Particle Size

2-1: methylparaben, 2-3: propylparaben,		2-2: ethylparaben, 2-4: butylparaben.	
Number and its particle size			
No.	particle size (μm)	No.	particle size (μm)
1	274 (250—297)	5	545 (500—590)
2	324 (297—350)	6	650 (590—710)
3	385 (350—420)	7	775 (710—840)
4	460 (420—500)	8	920 (840—1000)

時間が1時間であれば、初期溶質量として溶解度の2倍取れば、99.9% 溶ける時間は、およそ $1/4.4$ 時間ですみ、5倍、10倍、20倍取れば、それぞれおよそ $1/14$, $1/31$, $1/64$ 時間ですむ。これらの値は数値解法で求まる。

5. 溶解のシミュレーションについて

結果と考察 2, 3, 4 で薬物が変わっても、溶解の速度定数は大きく変わらないこと、溶解の速度定数と結晶の大きさの積は一定であること、および溶解条件 (Nonsink 条件) が変わっても溶解の速度定数は変わらないことが分かったので (ただし、水との反応性等があまり変わらない類似の薬物、実際は薬物が変われば、拡散定数は変わるが、分子量が大きく変わらなければ大きく変わらないと考え、また実験条件が同じなら、拡散層の厚さもほとんど変わらないと考える)、種々の薬物の種々の条件における溶解をシミュレーションすることができ。ここでは、1例として、Fig. 3の結果を使う。

Fig. 3に、溶解速度定数と結晶の大きさの積は、ほぼ一定となることを示したが、その値は、パラオキシ

Fig. 3. Plots of Dissolution Rate Constant versus Diameter

1—●—; methylparaben, 2—○—; ethylparaben,
3—×—; propylparaben, 4—△—; butylparaben.

安息香酸メチル、エチル、プロピル、ブチルでそれぞれ、 $2.4, 2.4, 2.2, 3.1 \times 10^{-5} \text{ cm} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ であった。各々形状ファクターや、拡散定数、比重等異なるが、単純に平均すると、約 $2.5 \times 10^{-5} \text{ cm} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ となる。すなわち $Df/V\delta\rho = 2.5 \times 10^{-5} \text{ cm} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ である。これに、 $V=1000 \text{ ml}$, $f=6$, $\rho=1 \text{ g/cm}^3$ と仮定すると、 $D/\delta = 4.2 \times 10^{-3} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ となる。そこでこの D/δ の値を用いて、種々のシミュレーションをした結果を Fig. 5 に示す。すなわち Fig. 5 は、溶解度、溶解条件、結晶の大きさ、および、結晶の形状を変えた場合の溶解のシミュレーション値で、それぞれ、溶解度が高いほど、Sink 条件に近いほど、粒径が小さいほど、形状ファクターが大きいほど、溶解速度が速くなることを具体的に示している。ただし、膜層説が成り立ち、拡散定数、拡散層の厚さは、粒径によらず一定であり、溶解による形状変化はなく、溶解度も粒径によらず一定と仮定する。

このように数値解法を用いれば、溶解のシミュレーションができ、溶解の実験を省略したり、溶解速度の測定の困難な薬物や、種々の薬物の溶解のパターンを知りたい場合等に便利である。例えば、図より、現在ある結晶の径を半分にするのが良いのか、溶解度を2倍にする溶媒を用いるのが良いのか、溶解度の高い誘導体を作るの

Fig. 4. Dissolution of Alkylparabens at Different Initial Solute Weight (420—500 μm)

4-1, 4-2: propylparaben, 4-3, 4-4: butylparaben.

Fig. 5. Simulation Curves of Dissolution

Fig. 5-1, 5-2, 5-3, 5-4 show the effect of solubility, nonsink condition, crystal size, and crystal shape on dissolution rate respectively.

The assumptions are made that $D/\delta = 4.2 \times 10^{-3}$ cm/s, $V = 1000$ ml, and $\rho = 1$ g/cm³. Further assumptions in Fig. 5-1 are that $l_0 = 300$ μ m, $f = 6$, $W_0 = W_s$ and 1: $W_0 = 10$, 2: $W_0 = 50$, 3: $W_0 = 100$, 4: $W_0 = 500$, 5: $W_0 = 1000$ mg, in Fig. 5-2 are that $l_0 = 300$ μ m, $f = 6$, $W_s = 100$ mg, and 1: $W_0 = 10$, 2: $W_0 = 50$, 3: $W_0 = 100$, 4: $W_0 = 200$, 5: $W_0 = 500$ mg, in Fig. 5-3 are that $W_0 = W_s = 100$ mg $f = 6$, and 1: $l_0 = 100$, 2: $l_0 = 200$, 3: $l_0 = 300$, 4: $l_0 = 500$, 5: $l_0 = 1000$ μ m, in Fig. 5-4 are that $W_0 = W_s = 100$ mg, $l_0 = 300$ μ m, and l : $f = 4.5$, 2: $f = 5$, 3: $f = 6$, 4: $f = 8$, 5: $f = 12$.

が良いのか、目的の溶解曲線になるには、溶解条件をどのようにすれば良いのか等々の考察を加える上で使えるであろう。さらに胃腸管での溶解のシミュレーションを初め、溶解に関する事項について種々考察を加える上にも非常に有効な手段になると考えられる。

実験の部

市販特級パラオキシ安息香酸メチル、エチル、プロピル、ブチルをそれぞれ標準ふるいでし過し、ふるい上で水洗し、各結晶に付着した微粒子を除き、試料結晶とした。

内径 110 mm、高さ 115 mm のピーカーに、パラオキシ安息香酸メチル、エチルの場合は水 1004 ml を用い、

温度 25°C で、直径 50 mm 平羽根タービンタイプかく拌翼を下面より 20 mm で、側面に接触しないぎりぎりの位置に設置し、毎分 241 回転でかく拌し、その中へ試料結晶の一定量を投入し、経時的に 0.5 ml サンプルングし、経時溶解を測定した。パラオキシ安息香酸プロピル、ブチルの場合には、水 1000 ml を用い、分光光度計接続フローセルを用いて刻々の溶解を測定した。

引用文献および注

- 1) P. Pothisiri, J.T. Carstensen, *J. Pharm. Sci.*, **62**, 1468 (1973).
- 2) M.P. Short, P. Sharkey, C.T. Rhodes, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 1732 (1972).
- 3) M. Patel, J.T. Carstensen, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 1651 (1975).