

1. 緒言

錠剤あるいはカプセル剤のように経口投与される固形製剤中の医薬品が血液に入るまでに崩壊, 溶解, 吸収の過程が考えられ, 血液中にはいて作用部位で薬効を発揮する。ビタミンB₂のような溶解性の良い医薬品は崩壊

が律速段階になって吸収に影響をおよぼす。しかし, ステロイドや糖尿病薬のような難溶性医薬品は溶解速度が律速段階となって吸収, ひいては薬効に影響をおよぼす。したがって, 難溶性医薬品の溶解速度を調べることは, 薬剤学的に重要な意味をもつと考えられる。

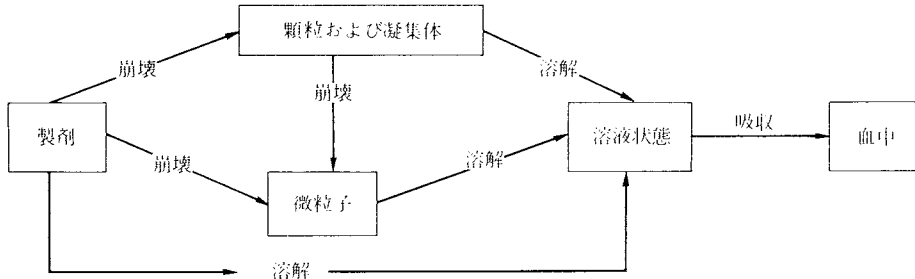


図1 経路

固形医薬品の溶解速度の測定にはよく用いられている分光法¹⁾および比色法²⁾, さらに若干の熱測定法³⁾など, 種々の方法がある。

著者らは種々の溶解速度測定を検討してきたが, 今回は熱量測定による方法を取りあげ, 等温壁型熱量計を自作し, 二・三の医薬品の溶解速度測定を試みたので, 報告する。

2. 実験

2.1 装置

自作した熱量測定装置の概略図を図2に示す。

熱量計はデュワーびんを使用した等温壁型熱量計である。

デュワーびん：容量 500cm³のバイレックスガラス製・ふたはベークライト製円筒 4つを取り付けた厚さ 4mm のベークライト板。

攪拌モーター：300 rpm の日本サーボKK製シンクロナスモーター。

攪拌棒：ガラス製で長さ 12mm, 幅 9mm の三枚翼。

サンプルチューブ：ガラス管に金属棒を取り付け, 下面に薄いゴム板を張って輪ゴムで固定した。

マイクロヒーター：直径 0.25mm, 長さ 10cm のマンガニ

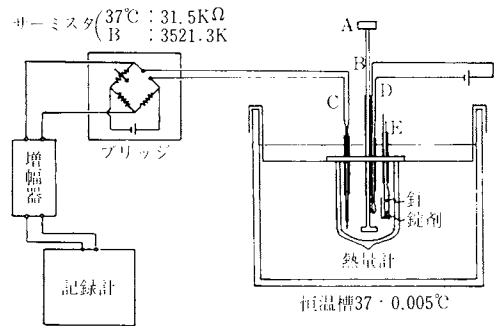


図2 熱量計装置

A : 攪拌モーター B : 攪拌棒 C : サーミスター D : ヒーター E : サンプルチューブ

ン線をコイル状にまいた。37℃の抵抗値は 2.0497Ω。電源は 1.5V 平 3 乾電池。

サーミスター：芝浦電子製, S B 型ガラスサーミスター。37℃の抵抗値は 31.50 kΩ, B 定数は 3521.3 k, 恒温水槽は全面に発泡スチロール板を張り付け 37℃ ± 0.005℃ に調節した。

ホイートストンブリッジは 50W 50 kΩ の抵抗 2 個, 50 kΩ 可変抵抗および 1.5V 平 3 乾電池を用いて組立てた。直流増幅器は島津製 GC TCD 用プリアンプ AMP 5 型

・ 国立衛生試験所大阪支所：大阪市東区法円坂町 6

Sumiko Ueoka, Hisashi Oka: Osaka Branch, National Institute of Hygienic Sciences.

を使用した。

記録計は日立QPD 53型卓上記録計を使用し、 $\pm 0.5\text{mV}$ で記録した。0.1mVは $2 \times 10^{-2}^{\circ}\text{C}$ に相当した。

2.2 試料

溶解熱測定に用いた結晶はそれぞれ各社よりの提供品。アスピリン(アセチルサリチル酸)：50~100 μ の結晶はA社よりの提供品。300~500 μ の結晶は市販局方アスピリン。アスピリン錠は1錠中500mgを含むA, B, C社の市販品。

インドメタシン〔1-(P-クロルベンジル)-5-メトキシ-2-メチルインドール-3-酢酸〕カプセル：1カプセル中25mgを含むD, E社の市販品。

メプロバメート錠：1錠中200mgを含むF社の市販品。スルフイソミジン〔N-(2,6-ジメチル-4-ピリミジニル)スルファニルアミド〕錠：1錠中500mgを含むG社市販品。

2.3 測定方法

37 $^{\circ}\text{C}$ にした水あるいは0.1N塩酸溶液200gを入れたデュワーびんに、ゴムパッキングをのせ、試料を入れたサンプルチューブを取り付けたふたをし、ネジで締めつける。

恒温水槽の水面から7~8cmの深さに熱量計のふたの上面が位置するように沈める。

マイクロヒーターを用いて迅速に熱平衡に達するようにする。平衡に達した後、サンプルチューブのゴム板を針で破ってサンプルを落とす。熱平衡には1~3時間要した。

デュワーびん中の攪拌速度は液量が多いため300rpmに設定した。

37 $^{\circ}\text{C}$ における熱当量は200gの水を入れた時 $9.68 \times 10^2 \text{ J}/^{\circ}\text{C}$ 、冷却定数は $1.61 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ であった。

リーク補正、微分計算などはソニーマイクロコンピューターICC-2660で行なった。

3. 結果および参考

自作した熱量計を用いて測定したアスピリン、インドメタシン、メプロバメート、スルフイソミジンの溶解熱の測定結果を表1に示す。アスピリン、インドメタシン

表1 溶解熱

	溶媒	濃度		ΔH_{sol}	
		mol/200g	溶媒	kcal mol $^{-1}$	kJ mol $^{-1}$
アスピリン	0.1N HCl	2.8×10^{-3}		9.1	3.8×10
インドメタシン	H $_2$ O	7.0×10^{-3}		6.1×10	2.5×10^2
メプロバメート	H $_2$ O	9.2×10^{-3}		1.2	5.0
スルフイソミジン	H $_2$ O	1.8×10^{-3}		4.7	1.9×10

(37 $^{\circ}\text{C}$)

の液中での分解については無視した。各医薬品の溶解熱は吸熱反応である。インドメタシンの溶解熱は大きいので、インドメタシンカプセルの1カプセル中の含量が25mgと少ないが熱量測定は可能であった。

3.1 アスピリン

アスピリンの粒度の異なる結晶についての測定結果を図3に示す。実線は時間-温度曲線、破線は時間-温度曲線を時間で微分したもので速度をあらわす。

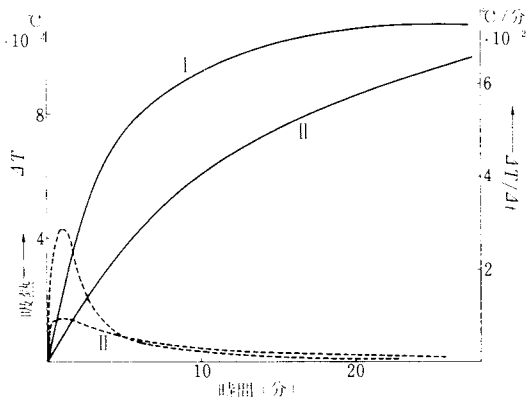


図3 0.1N塩酸溶液中のアスピリン結晶

Iは50~100 μ の結晶で、IIは300~500 μ の結晶である。Iは粒度が小さいため、IIよりも溶解速度が早かった。ただ、いずれの場合も、液中での結晶の凝集とか液面への浮遊が起り、真の溶解速度よりも遅いと考えられる。

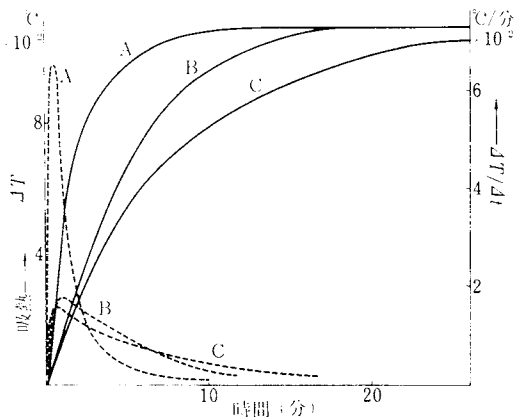


図4 0.1N塩酸溶液中のアスピリン錠

アスピリン錠の測定結果を図4に示す。A社製品は溶解速度が早く、30秒で最高速度に達した。また、先に述べたA社製品の原料であるアスピリン結晶Iの溶解速度よりも早かった。これは錠剤の方が賦形剤の影響で、結晶のような凝集、浮遊が見られなく、溶解しやすくなったた

熱測定

めと考えられる。B, C社製品はA社製品より溶解速度は遅かった。C社製品は最高速度に達する時間が、B社製品より少し早い速度は遅いため、だらだらと溶解した。

3.2 インドメタシン

インドメタシンカプセルの測定結果を図5に示す。

D, E社製品とも溶解速度曲線に2つの山が見られたが、カプセルからのインドメタシンの溶解が様でないことを示していると考えられる。ただし、空のカプセルのみでも小さい吸熱反応を示したが無視した。

3.3 メプロバメート

メプロバメート錠の測定結果を図6に示す。

3.4 スルフィソミジン

スルフィソミジン錠の測定結果を図7に示す。

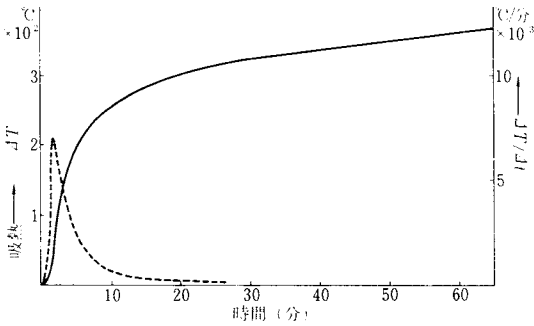


図7 水中のスルフィソミジン錠

以上より、錠剤の場合は一様な時間-温度曲線を示した。しかしカプセルの場合は異なる成分の熱変化を示すような曲線になったが、カプセルが液の中で十分に溶けず、こわれたりして内容物が不均一に液中に出るためと考える。

文献

- 1) R.N. Nasipuri and A.H. Khalil: J. Pharm. Sci. **62**, 473 (1973).
The United States Pharmacopeia, 18th rev. (1970).
The National Formulary, 13th ed. (1970).

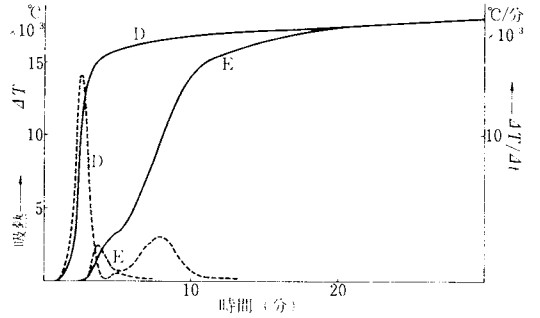


図5 水中のインドメタシンカプセル

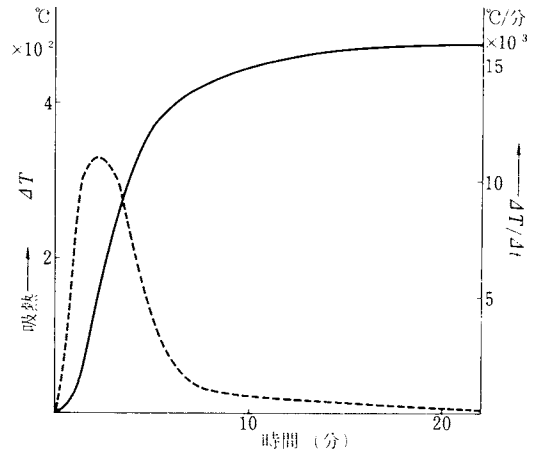


図6 水中のメプロバメート錠

- 布浦由樹, 井奥統次郎: 大阪府公衛研研究報告1969 34.
- 2) J.W. Poole, G.M. Irwin and S. Young, J. Pharm. Sci. **60**, 1850 (1971).
- 3) Y. Nakai: Chem. Pharm. Bull. **8**, 641 (1960).
福沢寿, 仲井由宣, 椎津和雄, 中島新一郎, 薬剂学 **30**, 21 (1970).
高木定夫, 木村隆良, 第7回熱測定討論会講演要旨集 P.160 (1971).