

31-1144 W63-6

難溶性薬物を高濃度含有する錠剤の原薬物性と製造処方、製法が溶出性に与える影響の評価

○渡邊 悦史¹, 吉川 末廣¹, 中上 博秋¹, 森川 馨² (¹第一製薬,²国衛研)

【目的】錠剤の溶出性は、主薬物性のみではなく、製造の方法・条件も影響する。しかし、これらの変化が溶出性にどのように影響するかは明確でない。本研究では、同一の処方
で 3 種の難溶性薬物の錠剤を製造し、1)原薬、2)造粒条件、3)崩壊剤の添加方法の違いによる、製剤物性値の変化を確認し、各製剤物性値が溶出に与える影響を評価した。

【方法】アミノ安息香酸エチル(EAB)、サリチル酸(SAC)、エテンザミド(ETZ)のいずれかを
53%含有する、賦形剤、結合剤、崩壊剤からなる処方(300g スケール)を、流動層造粒機
(吸気温度:40℃、60℃)にて造粒し、ステアリン酸マグネシウム混合後、190mg の素錠に
打錠した。溶出性評価は、試験液:水、パドル法 50 回転で実施した。

【結果及び考察】原薬末の溶出速度は ETZ<EAB<SAC の順であり、原薬の水に対する
溶解性(日局 14)に対応した。本検討で用いた打錠用顆粒と、同一処方の物理混合末
の溶出は、何れも速やか(15 分後 85%以上)であり、差を認めなかった。一方、物理混合
末の直打品が、いずれも速やかな溶出性を示すのに対して、顆粒打錠品では
SAC<ETZ<EAB の順となり、原薬の溶解性と対応しなかった。溶出挙動を確認すると、
直打品とETZ, EABの顆粒打錠品は崩壊後速やかに分散するが、SACでは崩壊後に凝
集塊となって堆積していた。ETZ, EAB は崩壊剤の有無で崩壊性、溶出性が大きく変化
したが、SAC は崩壊剤の有無、異なる崩壊剤や結合剤での造粒でも溶出挙動、溶出性
は改善されなかった。錠剤表面観察の結果、EAB,ETZ は顆粒が破碎されているが、
SAC は破碎されていなかった。打錠圧を変更した SAC 錠(600kgf→2500kgf)では、崩壊
後の分散性と溶出性が若干改善された。以上、造粒打錠品の溶出性は崩壊後の分散性
の影響が大きく、主薬によって成型後の溶出性に対する影響が異なることが示された。

(本研究は、創薬等ヒューマンサイエンス研究事業として行ったものである。)