

22PO-am293

マトリックス製剤の膨潤を考慮した Higuchi 式による薬物放出挙動の再考
高久 智美¹, ○服部 祐介¹, 大塚 誠¹ (¹武蔵野大薬)

背景 マトリックス基剤からの薬物放出モデルは, Takeru Higuchi により定式化された. この Higuchi 式として知られるモデルは, 薬物分子の Fick 拡散による放出を前提としており, かつ, 高含量製剤, 一次元放出, 基剤の膨潤や溶解は無視できる, シンク条件などの前提がある. その後, Peppas らは膨潤性の高分子基剤に適用可能な薬物放出モデルとして, 薬物の Fick 拡散だけでなく, 膨潤による緩和による放出 (Case II transport) を考慮したべき乗則によるモデル $M_t/M_\infty = kt^n$ を提案した. Case II transport による薬物放出は, 経験的に線形 ($n \sim 1$) と仮定されている. 本研究では, 膨潤による固液界面の変動を X 線 CT を用いて測定することで, 表面積の変化と膨潤を考慮した Higuchi 式による薬物放出挙動の再考を行った.

方法 モデル薬物としてアトルバスタチン (AVS, 37°C 精製水における溶解度 120 $\mu\text{g/mL}$), 高分子基剤として粉碎非晶質化されたパレイシヨデンブ (APS) を用いた. その他の添加剤として結晶セルロース (MCC), ステアリン酸 Mg (StMg) を以下の質量比率で混合 (APS 84%, AVS 5%, MCC 10%, StMg 1%) し, 錠剤 (200 mg, 8mm ϕ) を 10 kN で圧縮成形した. 得られた錠剤の薬物放出試験は, 精製水 20 mL を用い, シンク条件を維持するため, 一定時間間隔で精製水の全量交換を行った. また交換時に X 線 CT (LCT-200, Hitachi) を用いて錠剤の CT 画像を撮影した.

結果・考察 薬物放出量と錠剤内の残存薬物量, CT 画像より表面積を算出した. また, 膨潤による錠剤体積, 表面積の変化を考慮するため, 放出時間をセグメントに分割し, それぞれのセグメントに対して Higuchi 式に基づいた計算を行った. その結果, 放出プロファイルは $n \sim 0.5$ と $n \sim 1$ の 2 つの phase に分かれたことから, Peppas モデルと一致した結果が得られた.