薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
101 (4) 368-373 (1981)

アミノ安息香酸エチルのセルロース膜透過におよぼすマクロゴール 400 の影響

辻堂 清, 上田道廣,¹⁾ 小泉 保*

富山医科薬科大学薬学部

Effects of Macrogol 400 on Cellulose Membrane Permeation of Ethylaminobenzoate

KIYOSHI TSUJIDO, MICHIIRO UEDA,¹⁾ and TAMOTSU KOIZUMI*

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toyama Medical and Pharmaceutical University,
2630 Sugitani, Toyama 930-01, Japan

(Received December 5, 1980)

To clarify the diffusional behaviors of benzocaine in the presence of macrogol 400 (PEG), viscosity, solubility and cellulose membrane permeation rate of benzocaine were determined with PEG solutions of various concentrations. With an increase in PEG concentration, permeation rates of benzocaine from solutions (benzocaine conc. < solubility) decreased due to an increase in viscosity of the solution. From suspensions (benzocaine conc. > solubility), however, permeation rates increased due to an increase in benzocaine solubility.

Keywords—benzocaine; macrogol 400; solubility; viscosity; cellulose membrane; permeation rate

上田らは先にアミノ安息香酸エチル（以下 benzocaine と称す）の各種軟膏剤からの経皮吸収について実験を行い、マクロゴール軟膏からの吸収率が他の基剤に比べて特に小さいことを報告した。²⁾ そこで先ずマクロゴール 400（以下 PEG と略す）存在下における benzocaine の拡散挙動を明らかにするため、セルロース膜を用いた *in vitro* の系において実験を行った。PEG の各種濃度溶液を用い溶解度以下の濃度の benzocaine 溶液 3 種と溶解度以上の濃度の懸濁液 2 種について、セルロース膜透過速度と溶液の粘度および benzocaine 濃度との関係を検討した。

実験の部

実験材料 アミノ安息香酸エチル：日本薬局方，200—300 メッシュ部分を使用，マクロゴール 400：半井化学薬品，セルロース膜：U.C.C. 社 Cellulose Tubing (1-7/8)。また水はイオン交換水を蒸留して用いた。

Fig. 1. Apparatus for Permeation Rate Measurements

1. cell; 2. membrane; 3. O-ring;
4. stirring bar; 5. magnetic stirrer.

セルロース膜は蒸留水中，水浴上で 1 時間膨潤させ，透過実験に供する PEG 溶液に浸漬し，5° で 24 時間以上放置した後使用した。

透過実験の試料溶液，receptor 溶液は全て 30° 水浴中に 1 夜放置して使用した。懸濁液は 30° 水浴中で 1 時間攪拌しその後 1 夜放置した。

透過実験 装置は Fig. 1 に示す構造で，アクリル樹脂板（三菱レイヨン社）から作製した。Cell I, II は共に 150 ml で，透過面積は 3.10 cm² である。Cell I に試料溶液を，Cell II には benzocaine を含まず PEG の濃度が試料溶液に等しい溶液を入れ，両方を攪拌した。Cell II より 1 時間毎に 1 ml ずつ採取し，benzocaine 濃度を測定し，透過速度を計算した。各サンプリングのあと，benzocaine を含まない溶液を補充し，6 時間まで実験した。透過実験は

全て 30° で行い, 3, 4 回の実験結果の平均値をデータとして用いた.

なお, セルロース膜の厚さを透過実験と同じ条件において, 実験開始前, 開始後 2 時間および 4 時間の 3 回, 3 ケ所についてマイクロメータを用いて測定したが, PEG 濃度および時間による差は認められず, セルロース膜の厚さは 0.0083 ± 0.0002 cm ($\bar{x} \pm s.d$) であった.

溶解度の測定 50 ml スクリュー型栓付試験管に各種濃度の PEG 溶液と benzocaine を入れ, 室温で 1 時間振盪後 30° の水浴中に 24 時間以上放置し, ミリポアフィルター (FALB 02500) を用いて濾過後濃度を測定した.

Benzocaine の定量 試料 1 ml に 0.5 N Na_2CO_3 5 ml を加え, 分光光度計 (日立 100-10 型) を用いて 266 nm の吸光度を測定し, 予め作製した検量線により濃度を算出した.

粘度の測定 ウペローデ型粘度計を用い, 日本薬局方一般試験法の方法に準じて測定した.

結 果 と 考 察

Benzocaine の透過速度

溶液からの膜透過において, 定常状態での透過速度は Eq. 1 で表わされる.

$$\frac{dC_2}{dt} = P_1(C_1 - C_2) \quad \text{Eq. 1}$$

P_1 は Eq. 2 で定義される速度定数 (hr^{-1}) である.

$$P_1 = \frac{f \cdot K \cdot D \cdot S}{l \cdot V_2} \quad \text{Eq. 2}$$

ただし, C_1 , C_2 はそれぞれ Cell I, Cell II 中の benzocaine 濃度 (mg/ml), V_2 は Cell II の容積 (ml), S , l はそれぞれ膜の透過面積 (cm^2) と厚さ (cm), K は溶液と膜の間の benzocaine の分配係数, f は膜定数そして D は膜中での benzocaine の拡散定数 (cm^2/hr) である.

Eq. 1 において, 透過の初期では溶質の移行量が少く, 濃度差 ($C_1 - C_2$) を Cell I 中の初濃度 C_1^0 に等しいと仮定すれば, Eq. 3 が得られる.

$$\frac{dC_2}{dt} = P_1 C_1^0 \quad \text{Eq. 3}$$

また, 懸濁液からの透過の場合も同様に, Eq. 1 の ($C_1 - C_2$) を benzocaine の溶解度 C_s で置換えた Eq. 4 で透過速度を表すことが出来る.

TABLE I. The Permeation Rates of Benzocaine through a Cellulose Membrane at 30° ($\times 10^{-3}$ mg/ml·hr)

C_1^0 (mg/ml)	Concentration of PEG (g/100 ml)				
	0	5	10	15	20
0.50	1.23 ± 0.05	0.95 ± 0.02	0.82 ± 0.04	0.60 ± 0.01	—
0.75	1.76 ± 0.06	1.45 ± 0.01	—	—	—
1.0	2.38 ± 0.11	2.03 ± 0.02	1.45 ± 0.05	1.23 ± 0.04	0.97 ± 0.01
1.5	—	—	2.25 ± 0.07	—	—
2.0	3.05 ± 0.07^a	3.57 ± 0.06^a	2.85 ± 0.09	2.31 ± 0.04	1.75 ± 0.01
3.0	—	—	—	—	2.79 ± 0.16
4.0	3.04 ± 0.18^a	3.54 ± 0.23^a	3.67 ± 0.08^a	3.85 ± 0.21^a	—
6.0	—	—	3.50 ± 0.24^a	3.72 ± 0.13^a	4.23 ± 0.08^a
9.0	—	—	—	—	3.99 ± 0.05^a

Mean $\pm$ s.d.

Permeation rate from solution.

a) Permeation rate from suspension.

TABLE II. Solubilities, Viscosities, and Rate Constants of Benzocaine at 30°

Concentration of PEG (g/100 mg)	C_s (mg/ml)	η (cp)	$P_1 \times 10^3$ (/hr)	$P_2 \times 10^3$ (/hr)
0	1.24	0.80	2.40	2.46
5	1.77	0.99	1.95	2.01
10	2.36	1.21	1.50	1.52
15	3.27	1.50	1.20	1.16
20	4.35	1.86	0.93	0.95

$$\frac{dC_2}{dt} = P_2 C_s \quad \text{Eq. 4}$$

ここで、 P_2 は懸濁液からの透過速度定数であるが、懸濁粒子の影響を考慮して、 P_1 と別に定義した。

実験で得られた Cell II 中の benzocaine 濃度と時間の関係は、benzocaine および PEG の濃度にかかわらず、よい直線関係 ($r > 0.995$) を示し、Eq. 3, 4 が成立することが確かめられた。これらの直線の勾配、すなわち初期透過速度を全ての実験データについて算出し Table I に示した。

溶液からの透過速度 (Table I 中ローマ体数字で示した) は、PEG 濃度が一定であれば、benzocaine の初濃度に比例して増加しており Eq. 3 が成立していることがわかる。また benzocaine の初濃度が一定の場合には、PEG 濃度の増加に従って、透過速度の減少が認められた。PEG 濃度 15 g/100 ml の溶液中の benzocaine の透過速度は PEG 濃度 0 の溶液中のそれに比べて約 50% であった。

一方、懸濁液からの透過速度 (Table I 中 *a*) で示した) は、benzocaine の初濃度に関係なく、ほぼ一定であったが、PEG 濃度の増加により、透過速度は増加した。その結果、benzocaine の初濃度が一定でも、PEG 濃度の増加にともなって、benzocaine が懸濁液から溶液へ移行する PEG 濃度 (benzocaine の初濃度 2.0 mg/ml の場合には、5 g/100 ml と 10 g/100 ml の間にある) で、透過速度が極大を示すことが示唆された。

Benzocaine の溶解度におよぼす PEG の影響

各 PEG 濃度において測定した benzocaine の溶解度 C_s を Table II に示す。

Chien ら³⁾ は ethynodiol diacetate の溶解度 C_s' と 65—80 v/w% の濃度範囲における PEG の容積分率 f_v の関係が Eq. 5 で表わされることを報告している。

$$\log C_s' = \log C_{H_2O} + e \cdot f_v \quad \text{Eq. 5}$$

ここで C_{H_2O} は水に対する溶解度、 e は係数である。

Table II に示した benzocaine の溶解度の対数を PEG 濃度 (g/100 ml) に対してプロットした結果を Fig. 2 に示す。Eq. 5 の f_v を PEG 濃度 (g/100 ml) に置換え、最小 2 乗法によって求めた C_{H_2O} 、 e の値はそれぞれ 1.27 mg/ml, 0.027 (100 ml/g) であった。

30° における benzocaine の水に対する溶解度の計算値 C_{H_2O} は、Dicolo ら⁴⁾ の 1.31 mg/ml, 従二ら⁵⁾ の 1.24 mg/ml に一致している。

粘度におよぼす PEG の影響

各濃度における PEG 溶液について測定した粘度の値を Table II に示す。Arrhenius の粘度式⁶⁾ は Eq. 6 で与えられるが、Table II に示した粘度の対数を PEG の濃度に対してプロットしたグラフは Fig. 3 に示すように直線を示し、Eq. 6 が成立していることがわかる。

$$\log \eta = \log \eta_0 + K \cdot C \quad \text{Eq. 6}$$

$\eta_0 = 0.80$ cp, また直線の傾きは 0.0183 (100 ml/g) であった。

透過速度定数におよぼす PEG の影響

Table I に示した全ての透過速度データについて、溶液では初濃度 C_1^0 で割り、懸濁液では溶解度 C_s で割って得られた透過速度定数 P_1 、 P_2 の平均値を Table II に示した。表から明らかなように、PEG 濃度が一定であ

Fig. 2. Effect of PEG Concentration on the Solubility of Benzocaine at 30° ($r=0.999$)

Fig. 3. Effect of PEG Concentration on the Viscosity of PEG-Water System at 30° ($r=0.999$)

れば, P_1 , P_2 の間に有意の差はなく, 懸濁粒子として存在している benzocaine はセルロース膜透過にほとんど影響をおよぼしていないことがわかる。

一方, PEG 濃度の増加にともなう benzocaine 透過速度定数 P (P_1 , P_2 の間に有意差が認められなかったので両者の平均値をとり添字を省く) の減少の理由としては複合体形成, 粘度の影響が考えられるので以下の考察を試みた。

複合体形成は, PEG 濃度の増加にともなう benzocaine 溶解度の増加からも予想されるので, 今, 遊離の benzocaine および複合体を形成した benzocaine の濃度を, それぞれ, C_f , C_c , また, 透過速度定数をそれぞれ, P_f , P_c とすれば, 正味の透過速度 R は Eq. 7 で与えられる。

$$R = P_f C_f + P_c C_c = P(C_f + C_c) \quad \text{Eq. 7}$$

ここで, P は見掛けの膜透過速度定数である。Eq. 7 を P_c について解けば Eq. 8 が得られる。

$$P_c = \frac{P(C_f + C_c) - P_f C_f}{C_c} \quad \text{Eq. 8}$$

懸濁液からの膜透過を考えれば, C_f と C_c の和は溶解度 C_s , また C_f は PEG 濃度 0 における溶解度であるから, PEG 濃度 x における C_c は Eq. 9 で計算される。

$$(C_c)_x = (C_s)_x - (C_s)_0 \quad \text{Eq. 9}$$

また P_f は PEG 濃度 0 における透過定数で与えられる。Table II の値を用いて計算した結果を Table III に示す。PEG 濃度によって, P_c は一定値を示していない。

粘度の影響については, Eq. 2 で示される P_1 の構成要素の中で D 以外は全て実験装置によって定まる定数であり, また D は Stokes-Einstein 式⁷⁾ によって粘度 η に逆比例することが示されているので, 結局 Eq. 10 が成立つ。

$$P = A/\eta \quad \text{Eq. 10}$$

ただし, A は定数である。

Table III において, P と η の積は PEG 濃度にかかわらずほぼ一定の値を示している。Table III に示された

TABLE III. P_c and A Values with Various PEG Concentration

Concentration of PEG (g/100 ml)	P^a (10^{-3} /hr)	C_e^b (mg/ml)	P_c^c (10^{-3} /hr)	A^d (10^{-3} cp/hr)
0	2.43	0.00	—	1.9
5	1.98	0.53	0.93	2.0
10	1.51	1.12	0.49	1.8
15	1.18	2.03	0.42	1.8
20	0.94	3.11	0.35	1.7

a) mean value of P_1 and P_2 of Table II.b) $C_e = C_s - (C_s)_0$ c) $P_c = (P \cdot C_s - (P \cdot C_s)_0) / C_e$ d) $A = P \cdot \eta$

2つの結果から、PEGはbenzocaineの透過速度定数に対して、複合体形成よりも粘度において影響をおよぼしているものと考えられる。

Table IIの P_1 , P_2 の値を、対応する η の逆数に対してプロットしてFig. 4のグラフが得られた。原点を通るこの直線の勾配 A は 1.89×10^{-3} cp/hrであった。

Eq. 4の両辺の対数を取り、これに、Eq. 10の両辺の対数をとってEq. 6を代入した式とEq. 5とを代入することによりEq. 11が得られるが、これは溶解度以上の濃度でのbenzocaineの初期透過速度の対数を与える式である。

$$\log(\text{初期透過速度}) = \log P + \log C_s = -2.523 + 0.0088 C_{\text{PEG}} \quad \text{Eq. 11}$$

同様に、溶解度以下の濃度での初期透過速度の対数はEq. 12で与えられる。

$$\log(\text{初期透過速度}) = \log P + \log C_1^0 = \log C_1^0 - 2.63 - 0.0183 C_{\text{PEG}} \quad \text{Eq. 12}$$

Fig. 4. Relationship between P and $1/\eta$
($r=0.998$)

(○); solution, (□); suspension.

Fig. 5. Effects of PEG Concentration on the Permeation Rate of Benzocaine from Solution (○) and Suspension (□)

$C_1^0 = (1) 0.5, (2) 1.0, (3) 2.0, (4) 4.0, (5) 6.0$ mg/ml.

ただし, C_1^0 は benzocaine の初濃度 (mg/ml), C_{PEG} は PEG 濃度 (g/100 ml) である.

各 C_1^0 の値に対する Eqs. 11, 12 のグラフと測定値を Fig. 5 に示す.

マクロゴール 400 は粘度を増大することで溶液からの benzocaine のセルロース膜透過を遅らせるが, 懸濁液では溶解度増大による透過速度増大が粘度増大による透過速度減少を上回ることがわかった.

引用文献および注

- 1) Present address: *Faculty of Pharmaceutical Science, Hokuriku University, 3-Ho Kanagawa-machi, Kanazawa-shi 920-11, Japan.*
- 2) M. Ueda, K. Senda, A. Tsuji, T. Koizumi, 薬剤学, 35, 1 (1975).
- 3) Y.W. Chien, H.J. Lambert, D.E. Grant, *J. Pharm. Sci.*, **63**, 365 (1974).
- 4) G. DiColo, V. Carelli, B. Giannaccini, M.F. Serafini, F. Bottari, *J. Pharm. Sci.*, **69**, 387 (1980).
- 5) K. Juni, M. Nakano, T. Arita, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 1098 (1977).
- 6) G.D. Chase, "Remington's Pharmaceutical Sciences," 14th ed., Mack Publishing Co., Easton, 1970, p. 367.
- 7) S. Glasstone, K.J. Laidler, H. Eyring, "The Theory of Rate Processes," McGraw-Hill, Inc., New York, 1941, p. 517.