製剤からの薬物溶出のシミュレーション (第3報¹⁾) クリームあるいは
エマルションからの薬物の溶出

竹原光教, 小池 満

塩野義製薬研究所²⁾

Simulation of Drug Release from Preparations. III.¹⁾

Drug Release from Cream or Emulsion

MITSUNORI TAKEHARA and MITSURU KOIKE

Shionogi Research Lab.²⁾

(Received February 1, 1977)

Drug release from the O/W emulsion was measured by using a drug-release cell. Sample emulsion was prepared by vigorous mixing of a mixture of water, isopropyl myristate, surface-active agent (PBC-31, Nikkol), and salicylic acid (model compound), and the droplet size distribution of sample emulsion was measured by a particle size analyzer (Japan Regulator Co.). The effect of the amount of a surfactant on the release percentage in the liquid phase was tested by changing its amount from 0.2 to 2%.

Simulation technique using a computer can be applied to the measurement of drug penetration at the droplet surface, release percentage in the liquid phase was calculated step by step on the basis of the proposed model, and a good agreement was found between the calculated and experimental release-percentages at the measured points with various lapsed time.

Poly-dispersed droplets were handled as a gathering of monodispersed sphere, drug migration in the droplet was handled as the radial diffusion, and theoretically reasonable results were obtained from the model calculation that the drug release from the smaller droplet is faster than from larger droplets and the concentration in droplets near the surface is lower than that in the central part.

The special resistance (X) of drug penetration at the droplet surface, which may be attributed to the presence of a surfactant film, was obtained and this resistance may be useful for the assessment of surfactants.

The proposed theory and simulation technique are useful for the analysis of the drug-release from an emulsion or a cream.

Keywords—simulation; salicylic acid; surface active agent; emulsion; droplet size distribution; diffusion; special resistance (X)

クリームあるいはエマルション型製剤 (広義には小滴を含むマトリックス) からの薬物溶出に関する研究はこれまでもいろいろなされ,³⁾ 種々の参考書,⁴⁾ 解析解,⁵⁾ 総説⁶⁾ 等も参考にできる。また膜透過の問題については、

1) 第2報: 竹原光教, 小池 満, 薬誌, 97, 770 (1977).; 日本薬学会第97年年会で発表, 東京, 1977年4月。

2) Location: 5-chome, Sagisu, Fukushima-ku, Osaka-shi.

3) a) T. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, 50, 874 (1961), 52, 1145 (1963); b) A.H. Goldberg, W.I. Higuchi, N.F.H. Ho, G. Zografi, *ibid.*, 56, 1432 (1967); c) A. Ghanem, W.I. Higuchi, A.P. Simonelli, *ibid.*, 58, 165 (1969); d) T. Koizumi, W.I. Higuchi, *ibid.*, 57, 87, 93 (1968); e) J.J. Windheuser, M.L. Best, J.H. Perrin, *Bull. Parenteral Drug Assoc.*, 24, 286 (1970); f) A.B. Bikhazi, W.I. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, 59, 744 (1970); g) A. Ghanem, W.I. Higuchi, A.P. Simonelli, *ibid.*, 59, 659 (1970); h) V. Surpuriya, W.I. Higuchi, *ibid.*, 61, 375 (1972); i) T. Yotsuyanagi, W.I. Higuchi, A. Ghanem, *ibid.*, 62, 40 (1973); j) Z.T. Chowhan, T. Yotsuyanagi, W.I. Higuchi, *ibid.*, 62, 221, 443 (1973), 63, 1428 (1974); k) 四柳智久, 池田 憲, 日本薬学会第96年年会要旨, IV, p. 226 (1976), 名古屋。

4) J. Crank, "The Mathematics of Diffusion," Oxford, 1970, p. 84.

5) J. Kent, *J. Pharm. Sci.*, 65, 154 (1976).

6) G.L. Flynn, S.H. Yalkowsky, T.J. Roseman, *J. Pharm. Sci.* 63, 479 (1974).

Higuchi ら⁷⁾ の報告や Scheuplein の理論⁸⁾ も参考になり、最近では種々なる応用に関する報告⁹⁾ もある。しかし、これまでの報告では小滴の粒度分布と小滴内の拡散機構をとともに含むモデルに関する報告は見られないように思われる。小滴を含むマトリックスでは、粒度分布は必ずあり、また小滴内の物質は拡散によって外相(連続相)に溶出してくるものと考えられるから、この両機構をモデルに含める必要があろう。また一般に、このタイプの製剤では界面活性剤が使用されるであろうから、界面膜の透過に関する問題も含まれるであろう。

先に著者の一人は拡散の電算機によるシミュレーション法を発表¹⁰⁾ し、また粒度分布を持つ粉末粒子の取り扱い法を発表した¹¹⁾ が、この考えを小滴を含むマトリックス系に応用し、結果を合理的に説明できたので報告する。

実験の部

[I] 試料 油成分としてミリスチン酸イソプロピル (IPM と略記) 12.5 g を水 37.5 g と混合し、これに界面活性剤 (PBC-31¹²⁾) 0.25 g を加え、さらにモデル薬物としてサリチル酸 (SA と略記) 62.5 mg を加え、ポリトロン¹³⁾ で 37, 5 分間、12300 rpm で乳化し、直ちに溶出試験用試料とした。界面活性剤として PBC-31 を使用した理由は、IPM に可溶、水に不溶で、しかも適当な HLB 値を持っているためである。また、界面活性剤の量の影響をしらべるために、PBC-31 の量を 0.1 から 1 g まで変えて実験用試料とした。

[II] 溶出率の測定 溶出率測定用セルを Fig. 1 に示す。このセルは、溶媒用セルと側壁に小孔を有する試料セルでフィルター (富士フィルム, FR-40) をはさみ、ホルダーで固定し、さらに液もれを防ぐために合わせ部をシリコンコンパウンドで固めてある。また溶媒用セルと試料セルの両方に攪拌用回転子が入っている。

まず溶媒用セルに所定の液体 (水) を入れ、コックを閉じて数時間放置してフィルター中の気泡を十分に追い出した後、試料セルの小孔から試料エマルジョンを注射筒を利用して所定量注入し、小孔をビニルテープで閉止した後マグネチックスターラーで上下から攪拌しつつ、一定温度で一定時間放置する。一定時間後、溶媒用セルに移って来た薬物量を適当な方法で定量し、溶出率を求める。

Fig. 1. Schematic Illustration of the Cell

EC, emulsion cell (35φ×5 mm).
H, mini-hole.
F, filter (Fuji Film Co., FR-40).
SC, solvent cell (35φ×20 mm).
R, rotator.

Fig. 2. Simulation Model of the Drug Release from the Sample (Droplet Matrix)

A: sample phase (droplet matrix), n layers.

B: filter phase, m layers.

C: solvent phase.

Sample phase is composed of the continuous phase (outer phase) and the droplets (inner phase) with particle size distribution.

If the emulsion is used as a sample, n must be equal to 1 because the sample phase is stirred by a magnetic stirrer.

- 7) a) W.I. Higuchi, T. Higuchi, *J. Am. Pharm. Assoc.*, **49**, 598 (1960); b) W.I. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 315 (1967).
- 8) R.J. Scheuplein, *J. Theoret. Biol.*, **18**, 72 (1968).
- 9) a) F. Theeuwes, K. Ashida, T. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, **65**, 648 (1976); b) P.L. Madan, D.K. Madan, J.C. Price, *ibid.*, **65**, 1476 (1976).
- 10) T. Nakagawa, M. Takehara, H. Oishi, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **24**, 1774 (1976).
- 11) a) 第1報: 竹原光教, 香川博胤, 馬場馬左也, *薬誌*, **97**, 762 (1977); b) 第2報: 竹原光教, 小池 満, *薬誌*, **97**, 770 (1977).
- 12) ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン-セチルアルコールエーテル (HLB=9.4; ニッコール K.K.)
- 13) Polytron, PT-10-OD, Kinematica GmbH., Luzern, Schweiz.

Fig. 3. Schematic Illustration of the Treatment of Radial Diffusion in the Droplet

The droplets were regarded as K groups, $R(jj)$, $jj=1$ to $jj=K$, and each droplet is seemed to be composed of $NN(jj)$ spherical shell with the same thickness ΔR .

[III] IPM と水中での SA の拡散速度定数 マクベインの多孔質隔膜法によって測定した。またセル定数は 0.1N KCl 水溶液を基準として決めた。

[IV] フィルター (FR-40) 相中での SA の見掛けの拡散速度定数 試料として SA 水溶液を使用し, Fig. 1 のセルを使って実測した。また解析は障壁を有する 2 室拡散モデル¹⁴⁾ によってシミュレーション法により行なった。

[V] IPM への SA の分配率 試料処方にしたがって試料を調製し, さらに 37° で 3 時間攪拌下に放置し, 37° で遠心して水相中の SA を定量した。なお遠心後の水相は澄明であったので, 界面活性剤の水相への混入はないものとして分配率を決定した。

[VI] フィルター相への SA の分配率 SA 水溶液にフィルター約 10 枚を入れて 37° で約 5 時間放置し, 水相中の SA の濃度変化からフィルター相への分配率を決めた。

[VII] 試料エマルジョンの粒度分布 試料エマルジョンの粒度分布は Luzex 450 粒子アナライザー¹⁵⁾ で決定した。

理 論

シミュレーション計算例の部

溶出のモデルを Fig. 1 の実験系に合わせて Fig. 2 のように設定した。Fig. 2 で n は試料相 (厚み l_A , 体積 V_A , A 相と呼ぶ) を仮想的な薄層に分割して考えた時の分割数, m はフィルター相 (厚み l_B , 体積 V_B , B 相と呼ぶ) を同じ厚みの薄層に分割して考えた時の分割数で, 液相 (体積 V_C , C 相と呼ぶ) は 1 層とし, また各層には Fig. 2 に示したように 1 から $(n+m+1)$ までの番号をつけておく。また A 相は小滴相 (体積 V_{in}) と連続相 (体積 V_{out}) とからなり, 溶質は連続相を通して拡散するものとする。小滴相, 連続相, B 相, C 相の分配率を P_D, P_A, P_B, P_C とし, また (見掛けの) 拡散速度定数を D_D, D_{AE}, D_B, D_C (ただし $D_C=\infty$) とし, 計算の際は D_D, D_{AE}, D_B の替りに TC_D, TC_{1E}, TC_2 (これを移行係数と呼ぶ) を使用する。 D_{AE} は連続相における実効拡散速度定数で, 連続相単独の場合の拡散速度定数 (D_A) から式 (1) によって与えられるものとする。

$$D_{AE} = D_A \frac{V_{out}}{V_A} \quad (1)$$

また A 相と B 相および B 相と C 相の両境界での (見掛けの) 拡散速度定数 D_{AB}, D_{BC} は

$$D_{AB} = \frac{2P_AP_BD_{AE}D_B}{P_AD_{AE}+P_BD_B} \quad (2)$$

$$D_{BC} = 2P_BP_B \quad (3)$$

で与えられる¹⁰⁾ が, 計算の際は D_{AB}, D_{BC} の替りに TC_{12}, TC_{23} を使用する。また第 n 層と第 $(n+1)$ 層および第 $(n+m)$ 層と第 $(n+m+1)$ 層の間では体積が変化するから, これらの間の体積補正係数を AK_{12}, AK_{23} とする。

$$AK_{12} = \frac{(V_{out}/n)}{(V_B/m)} \quad (4)$$

$$AK_{23} = \frac{(V_B/m)}{V_C} \quad (5)$$

となる。

14) M. Takehara, T. Nakagawa, H. Oishi, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **24**, 1779 (1976).

15) 日本レギュレーター製。

次に各相内の溶質の拡散による移動について考える．1 分割層内の濃度の減少を ΔC_- とすると，各層で

$$\Delta C_{-,i} = (C_i - C_{i+1}) \cdot TC_{1E} \quad i = 1 \sim (n-1) \quad (6)$$

$$\Delta C_{-,i} = (C_i - C_{i+1}) \cdot TC_2 \quad i = (n+1) \sim (n+m-1) \quad (7)$$

$$\Delta C_{-,n} = \left(\frac{C_n}{P_A} - \frac{C_{n+1}}{P_B} \right) \cdot TC_{12} \quad (8)$$

$$\Delta C_{-,n+m} = \left(\frac{C_{n+m}}{P_B} - \frac{C_{n+m+1}}{P_C} \right) \cdot TC_{23} \quad (9)$$

だけ濃度が減少し，¹⁰⁾ また第 $(n+1)$ 層と第 $(n+m+1)$ 層では

$$\Delta C_{+,n+1} = \Delta C_{-,n} \cdot AK_{12} \quad (10)$$

$$\Delta C_{+,n+m+1} = \Delta C_{-,n+m} \cdot AK_{23} \quad (11)$$

だけ濃度が増加し（ただし $\Delta C_{-,n}$ は第 n 層， $\Delta C_{-,n+m}$ は第 $(n+m)$ 層での濃度の減少），その他の層では $\Delta C_{+,i} = \Delta C_{-,i-1}$ となる．

次に小滴内の溶質の拡散および連続相への溶出について考える．今粒度分布を持つ小滴群を第 1 報^{11a)} で取り扱ったと同様に K 個のグループに分割し（第 1 報 Fig. 2 参照）て単分散粒子の集合体とみなし，ある半径 $(R(jj))$ を持つ小滴を厚さ ΔR の同心の球殻に分割して考えると，球殻の数 $(NN(jj))$ と半径の間には

$$R(jj) = (\Delta R) NN(jj) \quad (12)$$

が成り立つ．もちろん小滴の半径によって球殻の数は異なるが，Fig. 3 に示したように中心から順に 1 から $NN(jj)$ と番号を付けておく．したがって第 ii 番目の球殻の表面積（これはまた拡散断面積である）およびその体積は

$$S(ii) = 4\pi(\Delta R)^2(ii)^2 \quad (13)$$

$$V(ii) = \frac{4\pi}{3}(\Delta R)^3\{3(ii)^2 - 3(ii) + 1\} \quad (14)$$

で与えられる．小滴内の拡散は球の中心から表面の方向への拡散で，拡散断面積および球殻の体積は順次変化するので補正が必要であり，また最外球殻から連続相へ溶出する時も体積が変化するので補正が必要である．まず拡散断面積の補正について考えると，A 相内のある層の粒子の最外球殻は粒子の大小に関係なく同一濃度の連続相に接しているので，最初の微小時間 Δt の後には同一濃度にならなければならない．したがって，A 相内の第 i 番目の層の，第 jj 番目の半径の粒子の最外球殻の濃度を $CD(i, jj, NN(jj))$ とし，また連続相の濃度を $C(i)$ とすると，濃度の減少 ΔCD_- は

$$\Delta CD_{-,NN(jj)} = \left\{ \frac{CD(i, jj, NN(jj))}{P_D} - \frac{C(i)}{P_A} \right\} \cdot PCD \quad (15)$$

となる．¹⁰⁾ ここで PCD は小滴と連続相の境界における見掛けの拡散速度定数 (D_{DA}) に対応する移行係数で，

$$\frac{1}{D_{DA}} = \frac{1}{2P_D D_D} + X \quad (16)$$

で与えられる D_{DA} に比例する量である．¹⁰⁾ また式 (16) の X は特別な抵抗で，界面活性剤等の種類および量によって変化する．次に最外球殻より内側の第 ii 番目の球殻における濃度を $CD(i, jj, ii)$ とすると，最外球殻の拡散断面積が基準となるから，濃度の減少 ΔCD_- は

$$\Delta CD_{-,ii} = \{CD(i, jj, ii) - CD(i, jj, ii+1)\} \cdot TC_D \cdot \frac{S(ii)}{S(NN(jj))} \quad (17)$$

$$ii = 1 \sim (NN(jj) - 1)$$

で与えられる。式 (17) の分数項が拡散断面積の補正項である。また連続相における濃度の増加は $jj=1$ から $jj=K$ までの全粒子からの溶出を合計して

$$\Delta C_{+,i} = \sum_{jj=1}^K (\Delta C_{-,NN(jj)}) \cdot N(jj) \cdot (CFTN) \cdot \frac{V(NN(jj))}{(V_{out}/n)} \quad (18)$$

ただし

$$(CFTN) = \frac{(V_{1N}/n)}{\sum_{jj=1}^K \frac{4\pi}{3} R(jj)^3 N(jj)} \quad (19)$$

で与えられる。ここに $(\Delta C_{-,NN(jj)})$ はある半径 $R(jj)$ の粒子の最外球殻における濃度の減少 (式 (15) で与えられる), $N(jj)$ は粒度分布を測定した時の粒子数, $(CFTN)$ は粒子の全数に対する補正係数である。式 (18) の分数項は体積の補正項であり, また式 (19) では溶質が溶出しても粒子半径は変化しないと考えている。第 $(ii-1)$ 番目の球殻での濃度の減少を $(\Delta CD_{-,ii-1})$ とすると, 第 ii 番目の球殻における濃度の増加 (ΔCD_{+}) は

$$\Delta CD_{+,ii} = (\Delta CD_{-,ii-1}) \cdot \frac{3(ii)^2 - 9(ii) + 7}{3(ii)^2 - 3(ii) + 1} \quad (20)$$

で与えられ, 分数項は体積の補正項である。

以上の各式を使って, 球殻については $ii=1$ から $ii=NN(jj)$ まで, 粒度分布については $jj=1$ から $jj=K$ まで, 各相については $i=1$ から $i=(n+m+1)$ までの各部分についての濃度の変化を一わたり計算し, これを 1 ステップとして時間 Δt の経過に対応させ, この計算をくり返してゆくと小滴を含むマトリックスからの溶出が近似できる。したがって, ステップ数 (J) と時間 (t) の間には分割層間の拡散を基準として考えると

$$t = \Delta t \cdot J = \frac{TC_2 l_B^2}{D_B m^2} J = \frac{TC_{1E} l_A^2}{D_{AE} \cdot n^2} \cdot J \quad (21)$$

なる関係¹⁰⁾ が, また球殻間の拡散を基準として考えると

$$t = \Delta t \cdot J = \frac{TC_D (\Delta R)^2}{D_D} \cdot J \quad (22)$$

なる関係が成立する。この両式の t は当然等しくなければならないから

$$TC_D = \frac{D_D l_B^2}{D_B (\Delta R)^2 m^2} \cdot TC_2 \quad (23)$$

なる関係がある。

次に移行係数の条件について考える。拡散においては実効濃度 (濃度を分配率で割った値¹⁰⁾) の逆転は許されないから, 分割層間の拡散では

$$TC_{1E} < 0.5, \quad TC_2 < 0.5, \quad TC_{12} < \frac{P_A P_B}{P_B + P_A \cdot AK_{12}}, \quad TC_{23} < \frac{P_B P_C}{P_C + P_B \cdot AK_{23}} \quad (24)$$

なる条件を満足しなければならないし, また球殻間の拡散および小滴からの溶出の場合は

$$TC_D < \frac{S(NN(jj))(3(ii)^2 - 3(ii) + 1)}{S(ii)(6(ii)^2 - 12(ii) + 8)} \quad (25)$$

$$PCD_1 < \frac{1}{\frac{1}{P_D} + \sum_{jj=1}^K \frac{V(NN(jj))N(jj)(CFTN)}{P_A(V_{out}/n)}} \quad (26)$$

$$PCD_2 < \frac{1 - 2TC_{1E}}{\frac{n(CFTN)}{P_A \cdot V_{out}} \sum_{jj=1}^K V(NN(jj))N(jj)} \quad (27)$$

TABLE I. Physical Constants, Simulation Parameters, and Definition

(A): sample phase, volume V_A , length l_A , $V_A = V_{IN} + V_{OUT}$
(B): filter phase, volume V_B , length l_B , partition coefficient P_B , (Apparent) diffusion coefficient D_B
(C): solvent phase, volume V_C , partition coefficient P_C
Droplet phase: volume V_{IN} , partition coefficient P_D , (apparent) diffusion coefficient D_D
Continuous phase: volume V_{OUT} , partition coefficient P_A , diffusion coefficient D_A , effective diffusion coefficient D_{AE}
D_{AB} : (apparent) diffusion coefficient at the interface between (A) and (B) phase
D_{BC} : (apparent) diffusion coefficient at the interface between (B) and (C) phase
D_{DA} : (apparent) diffusion coefficient at the interface between droplet and continuous phase
TC_D : transport coefficient corresponding to D_D
TC_{1E} : transport coefficient corresponding to D_{AE}
TC_2 : transport coefficient corresponding to D_B
TC_{12} : transport coefficient corresponding to D_{AB}
TC_{23} : transport coefficient corresponding to D_{BC}
PCD : transport coefficient corresponding to D_{DA}
X : special resistance of drug penetration at the droplet surface
n : division number of l_A
m : division number of l_B
i : order of divided layers
AK_{12} : volume correction factor between n -th and $(n+1)$ -th layer
AK_{23} : volume correction factor between $(n+m)$ -th and $(n+m+1)$ -th layer
C : concentration in the continuous, filter, and solvent phase
CD : concentration in the spherical shell
C_- : decrement of C
C_+ : increment of C
CD_- : decrement of CD
CD_+ : increment of CD
K : group number of droplets, $jj=1-k$
$R(jj)$: radius of jj -th droplet
$N(jj)$: number of jj -th droplets
ii : order of divided spherical shell
ΔR : thickness of spherical shell
$NN(jj)$: number of spherical shell for a droplet with radius $R(jj)$
$S(ii)$: surface area of ii -th spherical shell
$V(ii)$: volume of ii -th spherical shell
$CFTN$: correction factor related to the total number; ratio of V_{IN}/n and total volume of droplets used for the measurement of droplet size distribution
NS : skip number in the Skip-calculation Method of CD
$SN = NS + 1$
J : step number of iterative calculation corresponding to time (t)

TABLE II. Parameters for Model Simulation (Emulsion)

$V_{IN} = 0.25$ ml	$TC_D = 0.002$	$n = 1$
$V_{OUT} = 0.75$ ml	$TC_{12} = 0.0343$	$m = 2$
$V_B = 0.08$ ml	$TC_2 = 0.034$	$K = 14^{(a)}$
$V_C = 25.0$ ml	$TC_{23} = 0.0457$	$W_0 = 1$ g
$P_A = 1.0$	$PCD = 0.02$	
$P_B = 0.672$	$X = 0$	
$P_C = 1.0$	$\Delta R = 0.2$ μ m	
$P_D = 5.0$		

^{a)} Particle Size Distribution are shown in Fig. 5.

Fig. 4. Model Simulation; Drug Release from Emulsion

(A₁), drug content in the droplets; (A₂), drug content in the continuous phase; (B): drug content in the filter phase; (C), drug content in the solvent phase.

The droplet size distribution was quoted from some emulsion and the simulation parameters are shown in Table II.

Fig. 6. Model Simulation; The Concentration Profile in Each Droplet at 180 min

Simulation parameters are shown in Table II.

Fig. 5. Model Simulation; The Change of the Drug Content in Each Droplets with Time

The initial content for each droplet were regarded as 100%. Simulation parameters are shown in Table II.

Fig. 7. Model Simulation; Effect of the Interfacial Resistance (X) on the Release Percent

A: $PCD=0.02$, $X=0$ in Eq. (16).

B: $PCD=0.01$, $X=1/(2P_D D_D)$ in Eq. (16).

C: $PCD=0.004$, $X=2/(P_D D_D)$ in Eq. (16).

Other simulation parameters are shown in Table II.

なる条件を満足しなければならない。式 (25) からわかるように、 TC_D が最小になるのは $ii=(NN(jj)-1)$ の時で、すなわち TC_D は最大の粒子によって決められる。式 (26) は最外球殻の濃度と連続相の濃度の間に逆転が生じないという条件から、また式 (27) は連続相での溶質の移動と小滴からの溶出の関係からえられた PCD の条件である。これらの条件式はいずれも非常に複雑な式であるから、別個に電算機プログラムを組んであらかじめ許容範囲を計算し、かつ式 (28) および式 (29)

$$\frac{D_{AE}}{TC_{1E}} = \frac{D_B}{TC_2} = \frac{D_{AB}}{TC_{12}} = \frac{D_{BC}}{TC_{23}} \quad (28)$$

$$\frac{D_D}{TC_D} = \frac{D_A}{PCD} = \frac{D_B}{TC_2} \cdot \left(\frac{\Delta R}{\Delta x} \right)^2 \quad (29)$$

ただし

$$\Delta x = \frac{l_A}{n} = \frac{l_B}{m} \quad (30)$$

の関係を満足するように各移行係数を決めなければならない。

次にこのモデルをもちいた計算溶出例を示す。なお使用したパラメーターを Table II に示した。またこの計算例においてはエマルジョンを想定し、A 相は攪拌するとしてあるので連続相の濃度は等しくなるために、軟膏等からの溶出の場合^{11b)}と異なり、連続相での濃度差を考える必要がなく、したがって $n=1$ とした。ただし、式 (2) は式 (31) のように変更しなければならない。

$$D_{AB} = 2P_B D_B \frac{V_{out}}{V_A} \quad (31)$$

Fig. 8. Model Simulation; Effect of Particle Size (Mono-dispersed) on the Release Percent

A, $R=0.4 \mu\text{m}$; B, $1 \mu\text{m}$; C, $2 \mu\text{m}$; D, $4 \mu\text{m}$.

The release percent from the small particle emulsion is greater than the large particle emulsion, because the small particle emulsion has larger surface area than the large particle emulsion.

Fig. 10. Experimental-1; Relations between the Release Percent and the Square Root of Time, 37° Sample emulsion: 0.5% surface active agent

Simulation parameters and experimental values are shown in Table III.

Fig. 9. An Example of Droplet Size Distribution

Sample emulsion:

droplet phase, isopropyl myristate, 12.5 g,
continuous phase, distilled water, 37.5 g,
drug, salicylic acid, 62.5 mg,

surface active agent, PBC-31, 0.25 g.
PBC-31, polyoxyethylene-polyoxypropylene-cetyl alcohol ether (nikkol).

Droplet size distribution for the other emulsions were almost the same as the example.

Fig. 11. Experimental-2; Effect of Surface Active Agent (SAA) Content on the Apparent Partition Coefficient (P_D) of Salicylic Acid between the Droplet Phase and the Water, 37°

Abscissa indicates the weight of PBC-31 added to the mixture of 12.5 g isopropyl myristate and 37.5 g water.

Fig. 12. Experimental-2; Effect of Surface Active Agent (SAA) Content on the Drug Release, 37°, 30 min

Abnormally small release percent at the 0.1 g SAA may be attributed to the coalescence of the droplet because the emulsion is unstable.

Fig. 13. Experimental-2; Effect of Surface Active Agent (SAA) Content on the X Value in Eq. (16), 37°

The special resistance (X) of drug penetration at the droplet surface seems to approach a plateau with an increase in SAA content except the emulsion with 0.1 g SAA.

各相内の溶質量の時間的変化の様子を Fig. 4 に、各サイズの小滴の初期溶質含量をそれぞれ 100% とした時の含量の時間による低下と粒子半径の関係を Fig. 5 に、また 180 分経過後の小滴内の濃度プロファイルを図. 6 に示す。Fig. 5, 6 に示したような結果を実験的に得ることはほとんど不可能であろうが、しかし、理論的には当然の結果である。Fig. 4, 5, 6 の結果は $X=0$ の仮定の下に計算してあるが、 $X \neq 0$ の場合はどうなるかを Fig. 7 に示す。 X のみが不明の時、実測の溶出率と時間の交点をちょうど通るような溶出曲線を PCD を変えて trial-and-error 法によって求めることにより X を決めることができる。次に単分散粒子を仮定し、かつ $X=0$ の仮定の下に粒子半径を変えて計算した例を図. 8 に示す。粒子径が小さいと全表面積は大きくなり、初期溶出率が大きくなって当然である。

パラメーター等を Table I にまとめた。

結 果 と 考 察

[I] 小滴の粒度分布

試料調製直後の小滴の粒度分布の例を図. 9 に示す。PBC-31 の量が変わってもほとんどこれと同じであった。

[II] 溶出実験-1

PBC-31 を 0.25 g 含む試料をもちいて 37° で溶出させ、溶出率を時間の平方根に対してプロットしたのが Fig. 10 である。また Fig. 10 の実線は $PCD=0.14 \times 10^{-1}$ としたときの計算溶出曲線である。実測と計算は広い範囲でよく合っており、このシミュレーションモデルは実用になると考えてよい (Table III)。

[III] PBC-31 の量の変化による P_d の変化

PBC-31 の量を 0.1 から 1 g まで変えて P_d の変化をしらべたのが Fig. 11 である。PBC-31 が 0.3 g の近くでショルダー状になっているが、全体として P_d は PBC-31 の量の増加とともに大きくなる。

[IV] 溶出実験-2

溶出時間を 30 分とし、溶出率と PBC-31 量の関係をしらべたのが Fig. 12 である。PBC-31 が 0.1 g の点は低いけれども、溶出率は PBC-31 の量の増加とともに低下する。PBC-31 が 0.1 g の点が低いのは、この試料ではエマルションとしての安定性が悪く、溶出実験中にすでに粒子の合一粗大化が生じ、したがって溶出する表面積が小さくなって溶出率が低下したものと思われる。粒子の粗大化は肉眼的にもはっきりと認められた。

[V] X の活性剤量による変化

シミュレーション法によって X を求め、これを PBC-31 の量に対してプロットしたのが Fig. 13 である。PBC-31 が 0.1 g の点は粒子の粗大化がおこっているために除外すると、 X の値は PBC-31 の量とともに増加し一定値に収斂する傾向がみられる。

PBC-31 の 1 部は粒子表面で膜を作り、1 部は小滴内に溶存しておるが、PBC-31 の量が増加すると、主とし

て小滴内に溶存し、膜を形成する PBC-31 の量はほとんど増加せず、したがって X は一定値になるものである。 X の値が一定になるにもかかわらず溶出率が低下するのは P_D が増加したためと考えられる。

[VI] スキップ法による溶出率の計算

溶出実験の結果はスキップ法（仮称）によるシミュレーション計算により解析した。すなわち、式 (24)―(27) の条件式に合うように移行係数を決めると、溶出実験-1 では Table III に示したようなパラメーター値となり、式 (21) によって J を決めると非常に大きな値となり、計算に長時間を要する。これをさけるためには、小滴内の球殻の濃度変化は 1 ステップでは微小であるからこの計算をスキップし、何回かのステップ置きにまとめて小滴内球殻の濃度を計算すればよいと考えられる。例えば 10 ステップで 1 回球殻内濃度を計算するとすれば、1 ステップ当りの球殻内濃度の変化を計算し、これを 10 倍して元の変化とし、10 ステップごとに球殻内濃度の変化量とする。このようにして計算するためには式 (24) の条件は変わらないが、式 (25), (26), (27) は式 (32), (33), (34) のように変えなければならない。

$$TC_D < \frac{S(NN(jj))(3(ii)^2 - 3(ii) + 1)}{SN \cdot S(ii)(6(ii)^2 - 12(ii) + 8)} \quad (32)$$

$$PCD_1 < \frac{1}{SN \left\{ \frac{1}{P_D} + \sum_{jj=1}^K \frac{V(NN(jj))N(jj)(CFTN)}{P_A(V_{out}/n)} \right\}} \quad (33)$$

$$PCD_2 < \frac{1 - 2TC_{1E}}{SN \left\{ \frac{n(CFTN)}{P_A \cdot V_{out}} \sum_{jj=1}^K V(NN(jj))N(jj) \right\}} \quad (34)$$

$$SN = NS + 1 \quad (35)$$

ここで NS はスキップ数である。今スキップなし ($NS=0$) とすると、式 (32), (33), (34) は式 (25), (26), (27) と同じになる。また式 (23) は

$$TC_D = \frac{D_D J_B^2 TC_2}{D_B (\Delta R)^2 m^2 SN} \quad (36)$$

としなければならない。ただしスキップ法で使用したパラメーターの元々の値は SN 倍されたスキップしない時の値であることを忘れてはならない。

式 (26), (27), (33), (34) の PCD の条件式は $X=0$ の時の条件式で、 PCD の許容最大値を与えるものであるが、一般には上記条件値内で PCD を trial-and-error 法によって求め、スキップしない時の PCD の値にもどし、式 (29) によって D_{DA} を求め、さらに式 (16) で X の値を求めなければならない。

溶出実験-1 についてスキップする時としない時の計算例を Table IV に示した。Table IV に示したパラメーター以外は Table III のパラメーターを用いたが、 $NS=99$ の場合でも溶出率は $NS=0$ の時とほとんど同じで、しかも計算の所要時間は約 99 分の 1 となり、スキップ法の利点は非常に大きい。もちろんスキップ法を用いたために、計算結果が大きく異なるような場合はスキップ法を用いてはならない。

この実験ではすべて $NS=99$ としたスキップ法で計算した。

[VII] その他

(1) この報告では、IPM 単独溶媒中での SA の拡散速度定数を小滴中での SA の拡散速度定数とみなして解析した。PBC-31 の 1 部は小滴内に、1 部は表面膜を形成しているものと考えられるが、この量比はわからないし、またこの量比がわからないと定量的にパラメーターを修正することが不可能であるから、PBC-31 が添加されても拡散速度定数は変わらないとみなして解析した。

(2) この実験では、小滴への SA の分配率 P_D を小滴内部と小滴表面層とに区別せず、平均的な見掛けの値として取り扱った。この理由は、PBC-31 の小滴内部と小滴表面における存在量比がわからないからである。したがって、得られた結果はすべて見掛けの値である。

[VIII] まとめ

(1) このシミュレーション法（以下“この方法”と記す）では粒度分布を取り扱うことができる。

TABLE III. Simulation Parameters and Experimental Values for Experimental-1

$V_{IN} = 1.639$ ml	$P_D = 13.590$	$n = 1$
$V_{OUT} = 4.161$ ml	$P_A = 1.000$	$m = 1$
$V_B = 0.076$ ml	$P_B = 1.135$	$K = 10^a$
$V_C = 19.0$ ml	$P_C = 1.000$	
$TC_D = 0.5617$	$TC_2 = 0.00006$	$PCD = 0.014^b$
$\Delta R = 1.0$ μ m	$W_0 = 0.00688$ g	
$l_B = 79.6$ μ m	$D_B = 645.9 \times 10^{-5}$ cm ² /hr	
	$D_D = 954.2 \times 10^{-5}$ cm ² /hr	

a) $R(jj) = 1.0 - 19.0$ μ m (Fig. 9). b) Obtained by simulation technique.

TABLE IV. Variations of the Drug-release Percent in which the Concentration in the Droplet was calculated by the Skip-calculation Method

Step number (J)	NS=0 $TC_D = 0.5617$ $PCD = 0.014$	NS=9 $TC_D = 0.05617$ $PCD = 0.0014$	NS=99 $TC_D = 0.005617$ $PCD = 0.00014$
10	$0.8196 \times 10^{-5}\%$	$0.8196 \times 10^{-5}\%$	$0.8196 \times 10^{-5}\%$
50	0.2093×10^{-3}	0.2093×10^{-3}	0.2093×10^{-3}
100	0.7827×10^{-3}	0.7826×10^{-3}	0.7826×10^{-3}
150	0.1641×10^{-2}	0.1640×10^{-2}	0.1640×10^{-2}
200	0.2722×10^{-2}	0.2721×10^{-2}	0.2720×10^{-2}
250	0.3977×10^{-2}	0.3974×10^{-2}	0.3974×10^{-2}
300	0.5368×10^{-2}	0.5364×10^{-2}	0.5363×10^{-2}
350	0.6866×10^{-2}	0.6860×10^{-2}	0.6859×10^{-2}

NS: skip number.

(2) この方法では、微細粒子からの溶出が早く、また小滴内の濃度プロファイルは合理的な結果がえられる (Fig. 6).

(3) この方法では、溶出率の実験値と計算値が広い時間範囲でよく合う。また小滴表面の特別な抵抗 (X) が求められ、これは界面活性剤の定量的評価に役立つ。

(4) 今回の実験はベンギ上エマルジョンを用いて実験したが、クリームでも取り扱い可能で現在検討中である。

謝辞 本研究にあたり、実験セルを製作して頂いた当研究所ガラス細工室の方々、また電算機のプログラミングで種々御指導して頂いた当研究所解析センターの方々に感謝します。