フッ素樹脂コーティングガラスと医薬品の相互作用の検討

河野弥生,^a 大津早紀,^a 馬場孝夫,^b 花輪剛久^{*,a}

Study of Interaction between Fluorinated Coating Glass and the Medicines

Yayoi Kawano,^a Saki Otsu,^a Takao Bamba,^b and Takehisa Hanawa^{*,a}^aFaculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science; 2641 Yamazaki, Noda, Chiba 278-8510, Japan: and ^bNamicos Corporation; Ohtemaye 2-3-14, Uchihiranomachi, Chuo-ku, Osaka 540-0037, Japan.

(Received April 18, 2017; Accepted July 18, 2017; Advance publication released online July 25, 2017)

The adsorption of active pharmaceutical ingredients on the surface of medical devices such as polyvinyl chloride, ethylene-vinyl acetate copolymer and glass often prevent the accurate dose of drug. At dispensing of pharmaceuticals, metre glass (MG) has been widely used for dispensing syrup. When measuring the viscous syrup, it often takes long time to dispense the accurate volume due to their adhesiveness on the glass surface. In this study, we investigate the adhesion of various syrups to MG made with uncoated glass or glass with a strongly hydrophobic silicone or fluorinated coating in terms of the following formulation parameters: viscosity, surface tension, contact angle, and surface free energy. The contact angles for syrups on the coated glass surfaces were significantly higher than those on the uncoated glass surface. In addition, the relationship between surface tension and contact angle was examined. We found that the contact angle was independent of surface tension for the uncoated glass, while it increased with increasing surface tension for the coated glasses. These results can be explained as follows: the silicone or fluorinated coatings inhibit the hydrogen bonding that usually takes place between water and silanol and siloxane groups at glass surfaces. The coatings reduced the surface free energy and increased the hydrophobicity of the glass, reduced its wettability by the syrups, and thus reduced the adhesion loss for the syrups. It was considered that as for the hydrophobic action, properties of matter of sample influence the coated device by coating in order that it is reinforced.

Key words—interaction; glass; fluorinated coating; surface free energy; syrup

緒 言

医薬品包装及び容器は使用直前まで医薬品の品質を確保する上で重要な役割を担っている。医薬品包装や医療用具には様々な素材が使用されているが、医薬品、医薬品添加物と素材間の相互作用による主薬の分解、含有量低下に関する報告は多く、特にガラス製容器、医薬品包装や医療用具に用いられているポリ塩化ビニル、エチレンビニル共重合体等の医療用高分子に対する医薬品の吸着や収着による投与量の低下は、医薬品の適正使用の妨げとなっている。¹⁻⁵⁾

近年、微量で高い活性を示す多種多様なタンパク製剤が開発されているが、これら医薬品を充填するガラス製バイアル表面への吸着による投与量の低減

が問題視されている。^{6,7)} このような微量充填時の吸着防止を目的としてガラス表面をシリコン樹脂コーティングし、撥水性及び撥粉性を向上した医薬品バイアルが市販されている。^{8,9)} シリコン樹脂加工はガラス製容器をジメチルポリシロキサン溶液に浸漬後、焼き付け処理を行うことによりガラス表面にシリコン樹脂の薄膜を形成させて撥水性を高め、ガラス内表面への薬液の残留を防ぐことを目的としている。

一方、近年、さらに撥水性の向上を目的として、フッ素樹脂コーティングを施したガラスバイアルが着目されている。フッ素樹脂加工はカップリング剤を用いてフッ素樹脂を塗布後、焼き付け処理を行い、内表面にフッ素樹脂の薄膜を形成させる方法であり、撥水性を高め、ガラス内表面への薬液の残留を防ぐことができる。また、薬液がガラス内表面に直接接触しなくなるため、ガラス成分の溶出を抑制し、かつ、フレークスの発生の抑制が期待できると

^a東京理科大学薬学部, ^b株式会社ナミコス

*e-mail: t-hanawa@rs.tus.ac.jp

されている。¹⁰⁾

これらのコーティング処理を施したガラス表面と医薬品との相互作用を検討した事例として、山本らはガラス製メートグラスに対するシロップ剤の付着に着目し、調剤時にシリコーン樹脂コーティング処理ガラスや表面自由エネルギーの低い高分子を素材としたメートグラスを用いると、シロップ剤のメートグラス表面への付着による損失が低減すると報告している。^{11,12)}

しかし、フッ素樹脂コーティングによる表面改質技術をガラス製デバイスに応用した事例はなく、医薬品との相互作用を検討した事例もない。

そこで本研究ではガラス製デバイスとして、シロップ剤などの液剤の秤取に使用されるメートグラスをモデルデバイスとし、表面をシリコーン樹脂コーティング、フッ素樹脂コーティングしたメートグラスを新たに作製し、シロップ剤及び液剤の物性の違いが医薬品のガラス表面への付着に及ぼす影響について検討するとともに、フッ素樹脂コーティング処理ガラスの医療器具への応用の可能性について検討した。

方 法

1. 試料 アスベリン®シロップ 0.5% (田辺三菱製薬株式会社, 大阪), ポンタール®シロップ 3.25% (第一三共株式会社, 東京), ペリアクチンシロップ 0.04% (日医工株式会社, 富山), ムコダイン®シロップ 5% (杏林製薬株式会社, 東京), ファンギゾン®シロップ 100 mg/mL (ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社, 東京), 日本薬局方単シロップ (丸石製薬株式会社, 大阪) をそれぞれ購入した。また、エタノール及びオレイン酸はそれぞれ関東化学株式会社 (東京), ナカライテスク株式会社 (京都) より購入した。種々のポリオキシエチレンラウリルエーテル (POE) (NIKKOL BL-4.2, -9EX 及び -21) は、日光ケミカルズ株式会社 (東京) より入手した。

なお、試薬はすべて特級品を使用した。

2. 種々の HLB 値を示す界面活性剤水溶液の調製 NIKKOL BL-4.2, -9EX 及び -21 をそれぞれ精製水に溶解し、hydrophilic-lipophilic balance (HLB) 値 11.5, 14.5 及び 19.0 の 1% (w/v) POE 水溶液を調製した。

3. コーティングガラスの作製 ホウケイ酸ガラス製のプレート (18×24 mm, ノンコートガラス: NCG) 又はメートグラス (20 mL, 株式会社三商, 東京, ノンコートメートグラス: NCMG) の表面にシリコーン樹脂コーティング及びフッ素樹脂コーティングを施した。

シリコーン樹脂コーティングは、1% ジメチルポリシロキサン溶液 (KM-740K, 信越化学工業株式会社, 東京) をガラス表面に塗布し、焼成炉中で焼き付けた。

一方、フッ素樹脂コーティングは、カップリング剤である 0.15% 3-アミノプロピルトリメトキシシラン (KBE-903, 信越化学工業株式会社, 東京) をガラス表面に塗布・焼き付けし、冷却後、バートレル™ スープリオン™ (三井・デュボンフロロケミカル株式会社, 東京) で 1% に希釈したテフロン™ AF1600 (三井・デュボンフロロケミカル株式会社, 東京) 溶液を塗布し、焼成炉中で焼き付けた。

本実験系ではコーティングを施したガラスプレート及びメートグラスをそれぞれ、シリコーン樹脂コートガラス (SiCG), シリコーン樹脂コートメートグラス (SiCMG), フッ素樹脂コートガラス (FCG) 及びフッ素樹脂コートメートグラス (FCMG) とした。

4. 試料の粘度の測定 25°C における各試料の粘度は、回転粘度計 (東機産業株式会社, 東京, E 型粘度計 VISCOMETER, ロータ: 1°34'×R24) を用いて測定した。

5. 表面張力・接触角の測定 各試料の表面張力 (20±0.5°C) を、表面張力計 (協和界面科学株式会社, 新座, FACE CBVP-A3 型) を用いて Wilhelmy 法 (プレート法) により測定した。

室温 (20±0.5°C) において、ガラスプレートの表面上に精製水、ジヨードメタン、*n*-ヘキサデカンをそれぞれ滴下し、液滴の接触角を接触角計 (協和界面科学株式会社, 新座, FACE 接触角計 CA-X150 型) を用いて測定した。さらに、NCG, SiCG 及び FCG に各試料を滴下し、各試料の接触角を測定した。

6. 表面自由エネルギーの算出 接触角より、下記の北崎・畑の式 Eqs. (1), (2) を用いて各ガラスの表面自由エネルギーを算出した。¹³⁾ プローブ溶液は、精製水、ジヨードメタン、*n*-ヘキサデカン

使用した.

$$r_{total} = r^d + r^p + r^h \quad (1)$$

$$r_L^{total} (1 + \cos \theta) = 2(r_S^d \cdot r_L^d)^{0.5} + 2(r_S^p \cdot r_L^p)^{0.5} + (r_S^h \cdot r_L^h)^{0.5} \quad (2)$$

θ : 接触角, r_S : 固体の表面自由エネルギー,
 r_L : 液体の表面自由エネルギー, d : 分散成分,
 p : 極性成分, h : 水素結合成分

なお, 各プローブの表面張力成分は精製水 ($r^d = 29.1$, $r^p = 1.3$, $r^h = 42.4$), ジョードメタン ($r^d = 46.8$, $r^p = 4.0$, $r^h = 0.0$), n -ヘキサデカン ($r^d = 27.6$, $r^p = 0.0$, $r^h = 0.0$) を使用した.

7. メートグラスへの医薬品付着残存率の測定

山本らの方法を参考にした.¹²⁾ 空のメートグラスの質量を測定後, メートグラスに試料 10 mL を量り取り, その質量を測定した. 次に, メートグラス下部を中心とし, 時計回り方向に回転速度 5 rpm でメートグラスを傾倒し, 受容器上部の水平面とメートグラス壁面の角度を 45° で接触後, 15 秒間停止し, 受容器に試料を流下させた (Fig. 1). その後, メートグラスの質量を測定し, 下記の式 Eq. (3) を用いてメートグラス内の残存率を算出した.

$$R(\%) = (W_{\text{after}} - W) / (W_{\text{total}} - W) \times 100 \quad (3)$$

R : 残存率 (%), W : メートグラスの質量 (g), W_{total} : 試料 10 mL を含むメートグラスの質量 (g), W_{after} : 試料流下後のメートグラスの重量 (g)

結果及び考察

1. 試料の粘度 各試料の流動曲線を Fig. 2 に示す. また, 25°C , 回転数 50 rpm で測定した際の粘度を Table 1 に示す. ペリアクチンシロップ, ムコダイン®シロップの粘度は低く, アスベリン®シロップ, ポンタール®シロップ及び単シロップの粘度は高値を示したが, いずれの試料も流動曲線ではニュートン流動に特徴的なレオグラムを示した. これに対し, ファンギゾン®シロップの粘度は最も高値を示し, 流動曲線においても非ニュートン流動を示した (Fig. 2).

2. 表面張力・接触角及び表面自由エネルギー

Table 1 に各試料の表面張力, Table 2 に各試料の添加剤を示す. 本実験で観察された精製水の表面張力は 72.7 dyne/cm であったのに対し, 界面活性作用を示さないショ糖を 85% (w/v) 含有する単シ

Fig. 1. The Picture of the Measurement Apparatus

ロップの表面張力は負吸着により 77.9 dyne/cm と大きな値を示した. ムコダインシロップの表面張力が 71.1 dyne/cm と精製水とほぼ同様の値を示した理由については本研究では明らかにすることができなかったが, 主薬であるカルボシステインは極めて水に溶解難いため, pH 調整剤を添加して可溶化している. そのため, 成分中に糖アルコールを含有するものの, 添加されている緩衝剤に含まれる塩などの存在により表面張力の低下が抑えられたと推察される. 一方, 糖アルコールやエタノールを始め, 種々の添加剤を含有するシロップ剤では正吸着により表面張力が減少する傾向が認められた.

これらのシロップ剤を NCG, SiCG 及び FCG 製プレパレート上に滴下して接触角を観察したところ, いずれの試料においても $\text{NCG} < \text{SiCG} < \text{FCG}$ の順に接触角は大きくなったことから (Table 3), ガラス表面をシリコン又はフッ素樹脂コーティングすることにより撥水効果が顕著に現れていることを示している.

Figure 3 に各試料の表面張力と接触角の関係を示す. NCMG は表面張力が増加しても接触角の変化はほとんど認められなかったが, SiCMG 及び FCMG では表面張力が大きいほど接触角の増加が認められた (Fig. 3). 窓ガラス等に用いられる一般的なガラスは $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2$ を基本組成としているが, 本実験系で用いた NCG は医療用ガラス器具に汎用されているホウケイ酸ガラスで $\text{Na}_2\text{O}-\text{B}_2\text{O}_3-\text{SiO}_2$ の基本組成のほか, Al_2O_3 , CaO , BaO , K_2O などとも含有しており, シロップ剤中の成分と水素結合, van der Waals 力などにより分子間相互作用していると推察される. 一方, SiCMG 及

Fig. 2. Rheogram of the Various Sample Solutions

■, Periactin syrup, ◆, Mucodyne® syrup, ▲, Asverin® syrup, ●, Pontal® syrup, ×, Simple syrup, +, Fungizone® syrup.

Table 1. Surface Tension and Viscosity of Various Sample Solutions

Sample	Surface tension (dyne/cm) ^a	Viscosity (mPa·s) ^b
Periactin syrup	39.1	5.5
Mucodyne® syrup	71.1	4.5
Asverin® syrup	28.9	17.7
Pontal® syrup	57.3	40.4
Fungizone® syrup	42.4	203.6
Simple syrup	77.9	97.9
Purified water	72.7	0.86

^a Measured at 20±0.5°C, ^b Measured at 50 rpm, 25°C.

Table 2. Liquid Samples and Their Ingredients

Liquids samples	API	Additives
Periactin syrup	Cyproheptadine hydrochloride hydrate	sucrose, saccharin sodium, glycerol, ethanol, sorbic acid, sodium hydroxide, flavor ingredient
Mucodyne® syrup	L-carbocysteine	D-sorbitol, sorbic acid, caramel, flavor ingredient, pH regulator
Asverin® syrup	Tipepidine hibenazate	sodium benzoate, citric acid, sodium citrate, glycerol ester of fatty acid, sodium saccharin, sucrose fatty acid ester, silicone resin, D-sorbitol, ethanol, etc.
Pontal® Syrup	Mefenamic acid	polyvinylpyrrolidone, aluminum magnesium silicate, sodium carmellose, sodium benzoate, D-sorbitol, sucrose
Fungizone® syrup	Amphotericin B	methyl parahydroxybenzoate, propyl <i>p</i> -hydroxybenzoate, D-sorbitol, sodium benzoate, potassium chloride, ethanol, glycerol, sodium carmellose, anhydrous citric acid, yellow No. 5 aluminium lake, red No. 3 aluminium lake, etc.
Simple syrup	sucrose	—
Purified water	—	—

びFCMGでは、それぞれのコーティング皮膜として従来撥水作用を有する成分で被覆されているため、シロップ剤中の成分と相互作用し難い状態にあると考えられる。

3. メートグラス中の試料の観察及び実験に伴うコーティング状態の変化 Figure 4に精製水を1, 5, 10 mL ずつ別途シリンジにて採取し、各種メートグラスに滴下した際のメニスカス部分の様子を示す。NCMGのメニスカス部分は凹形を示したのに対し、SiCMG及びFCMGでは、上に凸形の様相を呈し、しかも、標線から曲面の最高点までの高さはSiMGよりもFCMGの方が高く観察された。

本実験系では水溶液を試料として用いたため、秤取すべき量はSiCMG及びFCMGの目盛を読み取る際にはメニスカス部分の両端を使用するが、水銀のように上に凸形のメニスカス部分の中央を読み取る場合もあり、量り取る試料-壁面間の界面張力

も考慮した標線の設定が必要となるため、今後解決すべき課題であると考え。

また、本実験においてコーティング表面の破損や劣化は目視では認められなかった。本コーティング

Table 3. Contact Angle of Various Sample Solutions

	NCG (°) ^a	SiCG (°) ^a	FCG (°) ^a
Periactin syrup	19.8	95.6	106.2
Mucodyne® syrup	19.2	106.7	112.6
Asverin® syrup	25.9	78.3	90.9
Pontal® syrup	20.9	105.4	108.5
Fungizone® syrup	30.7	104.6	118.2
Simple syrup	28.5	91.8	102.7
Purified water	5.0	106.4	121.1

^a Measured at 20±0.5°C. Fig. 3. Relationship between Contact Angle and Surface Tension of Various Sample Solutions
◆, NCMG, ■, SiCMG, ▲, FCMG.

Fig. 4. The Meniscus of Metering Glasses

技術は医薬品用のガラスバイアルに応用されていることから、医薬品によるコーティングへの影響は考え難い。しかし、メートグラスのように繰り返し洗浄して使用する器具の場合は、耐久性などを検討する必要がある。

4. NCG, SiCG, FCG の表面自由エネルギー

北崎・畑らは、表面張力を分散成分、双極子成分、水素結合成分の3種の異なる成分の和として表現できるとし、分散成分は「すべての分子が常に振動することにより生じる電荷の隔たりにより発生す

Table 4. Contact Angle of Variance Component and Polar Component in Each Glass

	Contact angle (°)		
	Purified water	Diiodomethane	<i>n</i> -Hexadecane
NCG	5.5	30.5	19.7
SiCG	106.8	62.8	16.8
FCG	118.2	91.6	68.1

Fig. 5. Surface Free Energy of Each Glass

■, h (hydrogen bond component), ▒, d (variance component), □, p (polar component).

る双極子により分子同士が引き合う力」、双極子成分は「極性分子が永久双極子により生じた電荷の隔たりにより正負で向き合って引き合う力」、水素結合成分は「電気陰性度が大きな原子と水素原子間の強い極性により、水素原子が他の分子の電子供与性の高い原子と結びつく、van der Waals 力よりも強い力」と定義している。¹³⁾ 各プローブ溶液の接触角を Table 4 に、北崎・畑らの式 Eqs. (1), (2) より算出した各ガラスの表面自由エネルギーを Fig. 5 に示す。全体的な表面自由エネルギーは NCG (98.6 mJ/m²), SiCG (25.8 mJ/m²), FCG (12.9 mJ/m²) であり、表面コーティングにより SiCG は NCG の約 26%, FCG は約 12% の低値を示したことから、コーティングによる表面エネルギーが低下した結果、接着エネルギーも低下し、非接着性の増加、すなわち、撥水性が向上したものと考えられた。

各成分に着目すると、水素結合成分は NCG にのみ認められ、各シロップ剤で認められた高い残存率はそれぞれのシロップ剤に含まれる添加剤とガラス表面との水素結合、van der Waals 力など様々な相互作用によるものと考えられる。また、SiCG には

Fig. 6. Remaining Amount of Various Sample Solutions

□, NCMG, ■, SiCMG, ■, FCMG. $n=3$, mean $\pm$ S.D., Statistical analysis was performed with Tukey's t -test, * $p<0.05$ vs. NCMG, ** $p<0.01$ vs. SiCMG.

極性成分が 0.5 mJ/m^2 と低値ではあるが認められた。SiCMG への残存率が FCMG よりも高いのは全体的な表面自由エネルギーが大きいことに加え、双極子成分の関与も示唆されるが、本実験系で用いた試料のうちどの成分が影響しているのかは明らかにできず、今後の課題である。

5. 各メートグラスにおける試料の残存率 各メートグラスにおける試料の残存率を Fig. 6 に示す。ペリアクチンシロップを除き、SiCMG 及び FCMG の試料の残存率は、NCMG と比較して減少した。また、添加物を含まない精製水及び単シロップの FCMG における試料の残存率は、SiCMG と比較して有意に減少した (Fig. 6)。このような現象はメートグラスの表面自由エネルギーだけでなく、試料の粘性も関連すると考え、試料の粘度と残存率との相関について検討したところ、いずれのメートグラスにおいてもシロップの粘度の増加に伴い、高い残存率を示し、特に NCMG に対する残存性は粘度の影響を受けることが明らかになった (Fig. 7)。

一方、ペリアクチンシロップで認められた現象のように、SiCMG よりも FCMG の方が高い残存率を示す場合もあることから、粘性以外の要因も考えられた。その要因の 1 つとして、試料中に含まれる成分のガラス表面へのぬれ性が関与している可能性が考えられた。

Fig. 7. Relationship between Remaining Amount of Syrups and Viscosity of Various Sample Solutions

◆, NCMG, ■, SiCMG, ▲, FCMG.

そこで、本研究で使用したシロップ剤すべてに含有されている成分ではないが、ぬれ性に影響する成分としてエタノール及び界面活性剤に着目した。これらの残存率に及ぼす影響を検討するため、種々の混合比率のエタノール・単シロップ混合溶液及び異なる HLB 値の非イオン界面活性剤水溶液を調製し、同様の実験を行った。

5-1. エタノールの表面張力、接触角及び試料の残存率への影響 エタノールと単シロップ混合溶液の表面張力を Table 5 に、接触角を Table 6 に示

Table 5. Surface Tension of Simple Syrups with or without Various Amount of Ethanol

Sample No.	Simple syrup : EtOH (mL : mL)	Surface tension (dyne/cm) ^a
S0	100 : 0	77.9
S1	99 : 1	42.5
S5	95 : 5	39.6
S10	90 : 10	33.1

^a Measured at 20±0.5°C.

Table 6. Contact Angle of Simple Syrups Containing Various Amount of Ethanol

Sample No.	Simple syrup : EtOH (mL : mL)	NCG(°) ^a	SiCG(°) ^a	FCG(°) ^a
S0	100 : 0	30.7	104.6	118.2
S1	99 : 1	30	105.7	115.2
S5	95 : 5	31	101.5	110.3
S10	90 : 10	16.4	81.5	94.6

^a Measured at 20±0.5°C.

す。エタノール含有量の増加に伴い表面張力は低下した。また、接触角はエタノールの含有率が0から5% (S0, S1 及び S5) の系では、いずれのガラスにおいても0-7°と、減少の程度は小さく、ガラス表面のぬれ性にほとんど影響しないと考えられた。しかし、エタノールを10%含有する試料 (S10) では、いずれのガラスにおいても接触角は低値を示したことから、ガラス表面のぬれ性に影響すると考えられた。

Figure 8 に S0, S1, S5 及び S10 の NCMG, SiCMG 及び FCMG に対する残存率を示す。試料

の残存率は、SiCMG, FCMG とともに有意に減少したが、試料中のエタノール含有量が増加すると残存率の増加傾向が認められた。一方、コーティングを施していない NCMG ではエタノールの含量の増加とともに残存率は低下傾向を示した。黒田らはニュートン流体の性質を示すシロップ剤において、ガラス器壁への付着量と粘度に関連性があると報告している。¹⁴⁾ また、山本らはシロップの粘度とガラス製メートグラス内への薬液残存率の相関性について検討し、シロップ剤の粘度が57 mPa・s 以上であるとき、ガラス製メートグラスの付着残存率は6-7%と高値を示すことを報告している。¹¹⁾ これらのことから本実験系においても、単シロップにエタノールを添加することで試料の粘性が低下した結果、NCMG における残存率が減少傾向を示したものと推察される。

以上のことから、両親媒性物質であるエタノールは、その含有量によりコーティングを施したガラス表面においてぬれ性に影響することが明らかとなった。

5-2. 界面活性剤水溶液の表面張力と試料の残存率への影響 HLB 値 11.5, 14.5 及び 19.0 の POE 水溶液を調製し、各試料の表面張力を測定した結果、高い HLB 値の試料は高い表面張力を示した (Table 7)。また、各界面活性剤水溶液のメートグラスへの残存率を Fig. 9 に示す。NCMG に対する残存率は HLB 値の増加に伴い、低値を示した。すなわち、表面張力の大きな HLB 値 19.0 はガラス表面に対して濡れ難いため、いずれのメートグラ

Fig. 8. Remaining Amount of Simple Syrups Containing Various Amount of Ethanol

□, NCMG, ■, SiCMG, ■, FCMG. $n=3$, mean $\pm$ S.D., Statistical analysis was performed with Tukey's-test, $**p<0.01$ vs. NCMG.

Table 7. Surface Tension of Various 1% POE Solutions

HLB value	Surface tension (dyne/cm) ^a
11.5	22.6
14.5	29.8
19.0	40.9

^a Measured at 20±0.5°C.

Fig. 9. Effect of HLB on the Adhesion Property of 1% POE Aqueous Solution to Various Graduated Glasses

□, NCMG, ■, SiCMG, ■, FCMG. $n=3$, mean±S.D., Statistical analysis was performed with Tukey's-test, * $p<0.05$, ** $p<0.01$.

スにおいても HLB 値 11.5 及び 14.5 と比較して残存率は低値を示した。いずれのメートグラスにおいてもシリコーン樹脂及びフッ素樹脂コーティングすることで、水溶液の残存率は有意に低下した。特に、表面張力が小さい HLB 値 11.5 の水溶液では、各メートグラス間で残存率の差が顕著に現れた。

また、材質毎に比較してみると、NCMG 及び FCMG では HLB 値の増加に伴い残存率に低下傾向が認められたが、これらの値間に有意な差はなかった。一方、SiCMG では HLB 値 14.5 と 19.0 において有意な差が認められた ($p<0.05$)。SiCG は低値ではあるものの極性成分を有する (Fig. 5) ことから、SiCG 表面を覆うジメチルポリシロキサン中の極性基と試料溶液との相互作用が推察されたが、分光学的手法や接触角測定など、これらの推察を支持するための詳細な検討が今後必要である。

結 論

本実験系ではモデルデバイスとしてメートグラスを用いたが、ホウケイ酸ガラス製メートグラスに

フッ素樹脂コーティングを施すことにより表面自由エネルギーを低下させることで、通常のメートグラスと比較し、メートグラスへの試料の残存性を低減できることが明らかとなった。また、フッ素樹脂コーティング処理ガラスはシリコーン樹脂コーティング処理ガラスと同等若しくは同等以上の撥水機能を有した。特に粘性の高いファンギゾンシロップ、ポンタールシロップ及びアスベリンシロップにおいては、シリコーン樹脂コーティングよりも有意に高い撥水効果を示した。これらのことから、ガラス表面と医薬品の水素結合による相互作用はなく、ガラス器具やガラスバイアルへの医薬品の吸着を始めとする相互作用を最小限に抑えられることが示唆された。しかし、シロップ剤の粘性が残存率に影響することから、コーティング処理したメートグラスでも傾倒角度及び流下時間などへの工夫が必要と考える。

本研究で行ったホウケイ酸ガラス表面のフッ素樹脂コーティング処理は、ガラスバイアルだけではなく、輸液調製に用いられる 70%ブドウ糖注射液や院内製剤にて気管支造影剤の希釈に用いられるカルボキシメチルセルロースナトリウムのような高粘度溶液を計量・保存するためのガラス製メスシリンダーや高圧蒸気滅菌耐性用ビンなど、多様なガラス製器具に応用可能であり、調剤性の向上にも寄与できると考える。

謝辞 本研究に際しまして実験にご協力頂きました荒俣章文氏に深謝の意を表します。また、種々のポリオキシエチレンラウリルエーテルをご提供頂きました、日光ケミカルズ株式会社に感謝の意を表します。

利益相反 河野弥生（株式会社ナミコスからコーティングプレパレート及びコーティングメートグラスの供与、日光ケミカルズ株式会社からポリオキシエチレンラウリルエーテルの供与）、大津早紀（開示すべき利益相反はない）、馬場孝夫（株式会社ナミコスの社員）、花輪剛久（株式会社ナミコスからコーティングプレパレート及びコーティングメートグラスの供与）。

REFERENCES

- 1) Nakajima S., Kawano K., Nakazawa K., Tera-da K., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **14**, 335–338 (1988).
- 2) Kawano K., Matsunaga A., Nakajima S., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **19**, 29–33 (1993).
- 3) Kawano K., Matsunaga A., Takamatsu S., Nakajima S., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **20**, 537–541 (1994).
- 4) Muramatsu E., Hanawa T., Suzuki M., Tana-ka M., Kawano K., Nakajima S., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **26**, 471–477 (2000).
- 5) Yano R., Nakamura T., Aono H., Wakiya Y., Masada M., *Yakugaku Zasshi*, **121**, 139–144 (2001).
- 6) Mathes J., Friess W., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **78**, 239–247 (2011).
- 7) Höger K., Mathes J., Frieß W., *J. Pharm. Sci.*, **104**, 34–43 (2015).
- 8) Hormes R., *PDA Journal of GMP and Vali-dation in Japan*, **7**, 16–20 (2005).
- 9) Bamba T., Aramata M., Kishimoto J., WO2013179514 A1 (2013).
- 10) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Glass containers: <https://www.pmda.go.jp/files/000213851.pdf>, cited 6 June, 2017.
- 11) Yamamoto Y., Suzuki T., Fukami T., Kama-no M., Tomono K., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **34**, 691–698 (2008).
- 12) Yamamoto Y., Suzuki T., Hashizaki K., Ogura M., Umeda Y., Hidaka S., Fukami T., Tomono K., *Yakugaku Zasshi*, **130**, 1085–1091 (2010).
- 13) Kitazaki Y., Hata T., *J. Adhesion*, **4**, 123–132 (1972).
- 14) Kuroda M., Hirota S., *Yakuzaigaku*, **37**, 152–158 (1977).