実 験 の 部

試 料: アセチルサリチル酸, 日局適品使用.

緩衝塩: 試薬特級品, ただしホウ砂 5 水化物は水溶液から 62° 以上で結晶を析出させたものを使用.

pH: 緩衝塩の飽和溶液の pH を 30° でガラス電極で測定. ただしホウ砂は N₂ 気流中で測定.

実験方法

ASA および緩衝塩をガラス製乳鉢で粉碎し, JIS 標準フルイ 100 メッシュを通過し, 150 メッシュでとまる粒度の試料を ASA 1 に対し緩衝塩 19 の割合で混合し, 次の 2 つの方法で吸湿条件を一定にして反応させた.

(1) 内径 3 cm., 深さ 2 cm. の重量既知の秤量ビンに ASA 20 mg. と緩衝塩 380 mg. を混合した試料を薄くひろげて入れ, 50±0.2° の飽和硝酸カリウムおよび飽和クロム酸のデンケータに入れて実験した.

(2) Fig. 6 に示す反応容器のガラス球に (1) と同量の混合試料を入れ, 30, 35, 40, 45±0.2° の恒温水槽中の飽和硝酸カリウム, 飽和クロム酸の雰囲気中で実験した. 上記の混合試料を一定時間ごとに取出し, これを 100 ml. のメスフラスコに入れ, 0.1M クエン酸ナトリウム 2 ml. を添加し, 水を加え 100 ml. とする. この中から 1 ml. を取り, KCl-HCl (pH 1.3) 緩衝塩で 50 ml. に希釈した溶液の紫外吸収を測定することにより遊離するサリチル酸から分解率を求めた. ASA は 278 mμ, サリチル酸 (SAL) は 303 mμ. に極大吸収があるので両者の吸収の間には加成性が成立し, したがって ASA と SAL が混在する場合は,

$$A_{278} = A_{278}^{ASA} + A_{278}^{SAL} = a_{278}^{ASA} bc_{ASA} + a_{278}^{SAL} bc_{SAL}$$

$$A_{303} = A_{303}^{ASA} + A_{303}^{SAL} = a_{303}^{ASA} bc_{ASA} + a_{303}^{SAL} bc_{SAL}$$

ここで A は吸光度, a はおのおのの波長における ASA と SAL の 1γ 当たりの吸光度 (吸光係数) で実験によって求め, b は液槽の厚さ, c は SAL, あるいは ASA の存在量 (γ) である. なお同じ液槽を用いるならば一定となり上の 2 式を SAL について方程式を解き SAL の存在量 (γ) を算出する.

$$C_{SAL} = \frac{a_{278}^{ASA} \cdot A_{303} - a_{303}^{ASA} \cdot A_{278}}{a_{303}^{SAL} \cdot a_{278}^{ASA} - a_{278}^{SAL} \cdot a_{303}^{ASA}}$$

ASA 20 mg. が分解すると, SAL 15.18 mg. となるので分解率 x (%) は次式より求める.

$$x(\%) = \frac{C_{SAL}(\gamma)}{15.18} \times 100$$

田辺製薬株式会社製剤研究所

〔薬 学 雑 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
86 (4) 287 ~ 291 (1966)

UDC 615.414-011 : 615.77

49. 中垣正幸, 河村成男: 懸濁性シロップ剤の物理化学的研究 (第4報^{*1})

スルファミン類の界面動電位に対する界面活性剤の作用について^{*2}

Masayuki Nakagaki and Shigeo Kawamura: Physicochemical Studies
on the Suspension Syrup. IV. The Influence of Surface
Active Agents on the Electrokinetic Potential
of Some Sulfonamides.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University^{*3})

The electrokinetic potential (ζ-potential) of sulfisoxazole, sulfadimethoxine, and N¹-acetylsulfisoxazole in aqueous solution and in 10% sucrose solution was measured by the streaming potential method and the influence of sodium lauryl sulfate (SLS) and polyoxyethylene nonyl phenyl ether (PE-N) on the electrokinetic potential of these sulfanilamides was investigated.

It was thereby recognized that ζ-potential was negative and its absolute value increased markedly with the increase of SLS concentration, and it had a maximum value at

*1 第3報: 本誌, 85, 894 (1965).

*2 日本薬学会第84年年会で発表 (1964年4月).

*3 Yoshida-shimoadachi-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

4×10^{-3} mole/L. of SLS concentration. This is considered to be due to adsorption of SLS on sulfanilamide. The amount of adsorbed SLS was calculated according to the following equation :

$$\sigma = \sqrt{\frac{DRT}{2\pi}} \sqrt{\frac{1}{1000} \left\{ \sum_j C_j \left(e^{-\frac{Z_j e \zeta}{kT}} - 1 \right) \right\}^{\frac{1}{2}}} \text{ and } W (\text{mole/L.}) = \frac{\Delta \sigma}{N e}$$

where $\Delta \sigma$ is the difference between the charge densities of the surface in the solutions, with and without SLS. It was found that the absorption of SLS on sulfanilamide is a Langmuir type. On the other hand, the absolute value of the negative ζ -potential of sulfanilamides decreased by addition of PE-N, although PE-N is a nonionic surface-active agent.

(Received June 24, 1965)

前報^{*1}で著者等は sulfisoxazol, sulfadimethoxine, N¹-acetylsulfisoxazol 以上3種のスルファミンの界面動電位 (以下 ζ -電位) を流動電位法により Hazel 型の cell を使用し測定できることを確かめ, さらに蔗糖水溶液, 塩化ナトリウム水溶液, および塩化ナトリウム 10% 蔗糖水溶液中における ζ -電位について報告したが, 本報ではこれら3種のスルファミンの ζ -電位に対する界面活性剤の作用について検討したので報告する。

ζ -電位に対する界面活性剤の作用については無機物について Fuerstenau 等^{1,2)} が quartz, corundum, Hazel 等³⁾ は金属酸化物について界面活性剤の凝集作用との関連において検討し, その他 Pravdic 等⁴⁾ によりヨウ化銀について, また, 有機物としてはおもに繊維について Stanley,⁵⁾ Stachelberg,⁶⁾ 須沢^{7,8)} 山本等⁹⁾ によりそれぞれ詳しい報告がなされている。しかし医薬品, 特に有機薬品についてはほとんどその検討がなされていない。さらに懸濁性製剤においては界面活性剤添加による懸濁質の分散性, あるいは安定性の問題もありこのような検討は必要と思われる。

本報では前報^{*1}と同様 sulfisoxazol, sulfadimethoxine, N¹-acetyl-sulfisoxazol 以上3種のスルファミンを使用し, 界面活性剤としてアニオン性界面活性剤である sodium lauryl sulfate (以下 SLS) と非イオン性界面活性剤として polyoxyethylene nonyl phenyl ether (ethylene oxide の平均付加モル数約 10) (以下 PE-N) を選び実験に供した。実験の方法, 条件, 装置などは前報と同様である。

1. ζ -電位に対する sodium lauryl sulfate の影響 Fig. 1 はスルファミン類の SLS 水溶液中における ζ -電位で縦軸は ζ -電位 (mV), 横軸は SLS の濃度 mole/L. を示す。実験に供したスルファミンは水溶液中で負の電荷を示す^{*1} ので, アニオン性界面活性剤である SLS に対して電氣的に反発力を有しあまり大きな影響はないと考えられるが, Fig. 1 から明らかなように ζ -電位の絶対値は3種のスルファミンの間に幾分の差は認められるがいずれも SLS 濃度の増加に従い大きく増加している。このことはスルファミン粒子表面に SLS の吸着が起こり, SLS 濃度の増加に従い, SLS の吸着量が増加していることを意味するものと考えられる。

SLS 濃度が増加し 4×10^{-3} mole/L. にいたると ζ -電位の絶対値は

Fig. 1. Change of ζ -Potential with Sodium Lauryl Sulfate (SLS) Concn. in Water

- sulfisoxazol
- sulfadimethoxine
- N¹-acetylsulfisoxazol

- 1) D. W. Fuerstenau : J. Phys. Chem., 60, 981 (1956).
- 2) D. W. Fuerstenau, H. J. Modi : J. Electrochem. Soc., 106, 336 (1959).
- 3) H. O. Strange, J. F. Hazel : J. Phys. Chem., 61, 1281 (1957).
- 4) V. Pravdic, M. Mirnik : Croatica Chemica Acta, 32, 1 (1960).
- 5) J. S. Stanley : J. Phys. Chem., 58, 533 (1954).
- 6) M. V. Stachelberg, W. Kling, W. Benzel, F. Wilke : Kolloid Z., 135, 67 (1954).
- 7) 須沢 : 工化, 65, 2042 (1962).
- 8) 須沢 : 工化, 66, 1002 (1963).
- 9) 山本 : 工化, 65, 2036 (1962).

maximum となりさらに濃度が増加すると ζ -電位の絶対値はやや低下の傾向を示す. このような傾向は一般的で電解質濃度が小さい場合にはイオンの吸着により粒子表面の電荷は増加し電位は増加するが, 電解質濃度が大きくなると粒子の周辺のイオンの拡散層は圧縮されてかえって電位は小さくなると考えられる.

2. 10% 蔗糖水溶液中の ζ -電位に対する sodium lauryl sulfate の影響 Fig. 2 は 10% 蔗糖水溶液におけるスルファミン類の ζ -電位と SLS 濃度の関係を示すもので, 水溶液中におけると同様に SLS の濃度が増加するに従い ζ -電位の絶対値の増加が認められ, SLS の吸着が起こっていると考えられる.

このように吸着が電氣的反発力にもかかわらず起こるということはスルファミンと SLS との間に分子間力が作用していることを示すものでスルファミンと界面活性剤分子中の疎水基との相互作用(Van der Waals 力)によるものと考えられる.

つぎに Fig. 1, 2 の両図を比較すると 蔗糖を加えたことにより やや ζ -電位の絶対値の低下が認められる. これは蔗糖の添加により界面活性剤の吸着量が減少するためと考えられる.

3. Sodium lauryl sulfate のスルファミンへの吸着量 界面活性剤の吸着の現象は表面吸着で表わせばさらに明瞭になると考えられるので, SLS のスルファミンへの吸着量を求めた.

Gouy-Chapman の理論¹⁰⁾ により一般に $Z-Z'$ 価電解質が多種類存在する場合, 粒子表面の電荷密度 σ と ζ -電位の関係は,

$$\sigma = \sqrt{\frac{DRT}{2\pi}} \sqrt{\frac{1}{1000} \left\{ \sum_j C_j (e^{-\frac{Z_j e \zeta}{kT}} - 1) \right\} }^{1/2} \quad (1)$$

で示される.¹¹⁾

ただし D : dielectric constant of liquid
 R : gas constant
 T : absolute temperature
 C_j : concentration (mole/L.) of j -ion
 Z : valency of j -ion
 e : electronic charge
 k : Boltzmann constant
 ζ : ζ -potential
 σ : surface charge density

また, SLS を含む系の表面電荷密度 σ と含まない系 σ_0 の差を $\Delta\sigma$ とすると表面吸着量 W (mole/cm²) は,

$$W = \frac{\Delta\sigma}{Ne} \quad (2)$$

で示される.

ただし N =avogadro number

このようにして求めた表面吸着量を示すと水溶液の場合は Fig. 3, 10% 蔗糖水溶液の場合は Fig. 4 のごとくである.

ζ -電位の場合には SLS 濃度 4×10^{-3} mole/L. 付近で maximum が現われ, さらに濃度が増加するに従いやや低下の傾向が認められたが, 表面吸着量では SLS 濃度が増加するに従い, maximum はあらわれずに増加する傾向が認められた. この傾向は 10% 蔗糖水溶液の場合も同様である. 各スルファミンの吸着量を水溶液の場合と 10% 蔗糖水溶液の場合と比較すると sulfisoxazol, sulfadimethoxine は蔗糖添加のため やや 吸着量が減少し, N¹-acetylsulfisoxazol についてはほとんどその差は認められない.

Fig. 2. Change of ζ -Potential with SLS Concn. in 10% Sucrose

○ sulfisoxazol
 □ sulfadimethoxine
 ● N¹-acetylsulfisoxazol

10) L. Gouy: J. Phys., 9, 457 (1910).

11) 須沢: 工化, 63, 148 (1960).

Fig. 3. Change of Adsorption Amount with SLS Conc. in Water

- sulfisoxazol
- sulfadimethoxine
- N¹-acetylsulfisoxazol

Fig. 4. Change of Adsorption Amount with SLS Conc. in 10% Sucrose

- sulfisoxazol
- sulfadimethoxine
- N¹-acetylsulfisoxazol

すでに Stanley⁵⁾ は dodecylpyridinium bromide 水溶液における wool の ζ-電位から求めた表面電荷密度 $\Delta\sigma$ と活性剤濃度の関係が adsorption isotherm に似ていることを認めている。Fig. 3 および Fig. 4 に示した吸着曲線を見ると Langmuir 型吸着曲線に似ていることがわかる。一般に Langmuir 吸着式は

$$\frac{1}{x} = \frac{1}{x_s} + \left(\frac{1}{x_s} \frac{1}{K} \right) \frac{1}{C}$$

で示される。

ただし x_s : saturated adsorption amount
 K : constant

それで吸着量の逆数 $1/x$ と SLS 濃度の逆数 $1/C$ の関係を見ると、たとえば Fig. 5 に示すような直線関係が得られ Langmuir 型吸着であることがわかった。

ついで Langmuir plot より SLS の飽和吸着量 x_s 、吸着の強さを表わす定数 K を求めその結果を示すと Table I のごとくで、飽和吸着量 x_s についていえば蔗糖添加によりやや減少の傾向が認められ、定数 K についていえば蔗糖添加により sulfisoxazol はやや小さく、他の sulfadimethoxine, N¹-acetylsulfisoxazol ではその差は認められない。

Fig. 5. Langmuir Plots

- sulfisoxazol
- N¹-acetylsulfisoxazol

TABLE I. Langmuir Constant

	Sulfisoxazol		Sulfadimethoxine		N¹-Acetylsulfisoxazol	
	$x_s \times 10^{12}$ (mole/cm²)	$K \times 10^{-1}$	$x_s \times 10^{12}$ (mole/cm²)	$K \times 10^{-1}$	$x_s \times 10^{12}$ (mole/cm²)	$K \times 10^{-1}$
Water	23	28	20	24	18	25
10% Sucrose	20	22	14	24	18	25

4. ζ-電位に対する polyoxyethylene nonyl phenyl ether の影響
 水溶液, 10% 蔗糖水溶液中における ζ-電位を示す。

Fig. 6 (a), (b) はそれぞれ PE-N の

Fig. 6. (a) Change of ζ -Potential with Polyoxyethylenononyl phenyl ether (PE-N) Conc. in Water

● sulfisoxazol ○ sulfadimethoxine ● N¹-acetylsulfisoxazol

Fig. 6. (b) Change of ζ -Potential with PE-N Conc. in 10% Sucrose

一般に非イオン性界面活性剤の場合はその非解離性よりして ζ -電位の変化はほとんどないものと考えられるが Fig. 6 (a), (b) に示すように界面活性剤の濃度が 0.5×10^{-3} mole/L. の低濃度で ζ -電位の絶対値の低下が認められ, その後さらに濃度を増してもそのままだけに一定値を示した. このような現象を Stackelberg 等⁶⁾ はつぎのように説明している. すなわち Wurzschnitt¹²⁾ によりエチレンオキシド付加物が酸の存在の下でオキソニウム化合物を生成し陽イオンを示すことが知られているがこのオキソニウムイオンの吸着により ζ -電位の絶対値の低下が考えられる. しかし須沢⁸⁾ によると正に荷電している Nylon についても PE-N を添加することにより ζ -電位の絶対値の低下が認められる. このようなことから必ずしも Stackelberg 等の説明は妥当ではない. ζ -電位を求めるにあたり Helmholtz-Smolchowski の式 $\zeta = \frac{H}{P} \cdot \frac{4\pi\eta\kappa}{D}$ で誘電率 D は電気二重層における誘電率であるが, 求めるのが困難であるため便宜上溶液の誘電率をもって計算している. このことからして PE-N が固体表面に吸着することにより電気二重層における誘電率は溶液に比較して低いと考えられる. 結局低い誘電率で計算するところを高い溶液の誘電率で計算しているから Fig. 6 (a), (b) で示されるように PE-N の添加により ζ -電位の絶対値の低下が認められると考えられる.

実 験 の 部

1. 試 料 スルファミン: sulfisoxazol, sulfadimethoxine, および N¹-acetylsulfisoxazol は前報^{*1)} に使用したものと同様である.

sodium lauryl sulfate: 先¹³⁾ に使用したものと同様である.

polyoxyethylene nonyl phenyl ether: ethylene oxide 平均付加モル数約 10^{14} を使用した. 混在する polyethyleneglycol は曇点法により除去し, polyethyleneglycol の除去は水飽和の BuOH を展開剤として Dragendorff 試薬を発色剤とするペーパークロマトグラフィー¹⁵⁾ により確認した.

2. ζ -電位測定法 流動電位法により求め, 条件, 装置は前報と同様である.

京都大学薬学部

12) B. Wurzschnitt: Z. analyst. Chem., **130**, 127 (1949).

13) 中垣, 河村: 本誌, **84**, 246 (1964).

14) 亀, 団上, 杵島, 甲田: 油化学, **12**, 688 (1963).

15) 永山, 伊佐: 油化学, **9**, 77 (1960).