懸濁性シロップ剤の物理化学的研究 (第5報¹⁾) スルファミン類の
界面動電位に対する粒度の影響について²⁾

中垣正幸^{3a)}, 河村成男^{3b)}

京都大学薬学部^{3a)}, 山之内製薬株式会社研究所^{3b)}

Physicochemical Studies on the Suspension Syrups. V.¹⁾ The Influence of
the Particle Size on the Electrokinetic Potential of Some Sulfonamides²⁾

MASAYUKI NAKAGAKI^{3a)} and SHIGEO KAWAMURA^{3b)}

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University,^{3a)} Research
Laboratories Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.^{3b)}

(Received March 23, 1967)

The electrokinetic potential (ζ -potential) of sulfisoxazole, sulfadimethoxine, and N¹-acetylsulfisoxazole in aqueous solutions of sodium lauryl sulfate (SLS) was measured by the streaming potential method and the influence of particle size on the electrokinetic potential of these sulfanilamides was investigated.

It was thereby recognized that the value of $-\zeta$ increased with the decrease of particle size, and it reached a maximum value at the 60—100 mesh samples and again decreased with a further decrease in particle size, although the influence of particle size on the ζ -potential does not appear in the Helmholtz-Smoluchowski's equation $\zeta = \frac{H}{P} \cdot \frac{4\pi\eta\kappa}{D}$.

It was found that there is a maximum point in the curve of $-\zeta$ vs. the particle size. The value of $-\zeta$ and saturated adsorption of SLS increased in the order of N¹-acetylsulfisoxazole > sulfadimethoxine > sulfisoxazole. This order was the same as the order of contact angle values, 56.4°, 50.2°, and 47.6°.

It was concluded that the adsorption of SLS on sulfanilamides is ascribed to interaction between hydrophobic part of sulfanilamides and SLS molecule.

粉体の流動電位法による界面動電位 (以下 ζ -電位) の測定にあたり Helmholtz-Smoluchowski の式

$$\zeta = \frac{H}{P} \cdot \frac{4\pi\eta\kappa}{D} \quad (1)$$

には液体が流れてゆく粉体の充填層の毛細管の大きさに関する項は、式の誘導の途中で相殺されて消去されている。すなわち充填された粒子の大きさ、充填層の毛細管の大きさ、充填層の空隙率などに関する項は含まれていない。したがってこの式が成立するかぎり粒子の大きさ、または毛細間隙の大きさは ζ -電位に関係しないと考えられるが、実際には粉体粒子の大きさを変えると ζ -電位の値も変化する。この点に関して得られた結果について報告する。なお空隙率は粉体の粒度分布、充填の方法により左右されるので、粒度分布はふるいわけしたものを使用することにより考慮し、充填方法はさきに報告したようにできるだけ同じ条件で充填することにした。

試料粉体としては前報⁵⁾と同様に sulfisoxazole, sulfadimethoxine および N¹-acetylsulfisoxazole 以上 3 種のスルファミンを、添加剤としてはこれも前報と同様にアニオン性界面活性剤である sodium lauryl sulfate (以下 SLS) を使用した。

ζ -電位測定の方法 (流動電位法)、装置、条件はさきの報告⁴⁾と同様である。種々の大きさの粒子は末粉碎試料を JIS に準ずるフルイを用いて湿式によってふるいわけ法により分別したものを実験に供した。

1) 第4報: 薬誌, 86, 287 (1966).

2) 日本薬学会第85年年会で発表, 福岡, 1965年4月.

3) Location: a) Yoshida-shimoadachi-cho, Sakyo-ku, Kyoto; b) Azusawa-cho, Itabashi-ku, Tokyo.

4) 中垣, 河村, 薬誌, 85, 894 (1965).

5) 中垣, 河村, 薬誌, 86, 287 (1966).

Fig. 1a. Change of ζ -Potential of Sulfisoxazole with Sodium Lauryl Sulfate (SLS) Concentration

× : 30~40 mesh ● : 100~200 mesh
○ : 40~60 mesh ▲ : below 200 mesh
□ : 60~100 mesh

Fig. 1b の sulfadimethoxine ほど顕著ではないが、粒子の大きさにより SLS 濃度の増加にともなう ζ -電位の絶対値の増加の傾向に差が認められる。

以上実験に供した 3 種のスルファミンの間に幾分の差はあるが粒子の大きさにより ζ -電位の値が大きく変わることが認められた。

2. 粒子の大きさと ζ -電位の関係 粒子の大きさと ζ -電位の関係をより明瞭にするために SLS 濃度 2×10^{-3} mole/liter における粒子の大きさと ζ -電位の関係を示すと Fig. 2 のようである。Fig. 2 から ζ -電位の絶対値は粒子が小さくなるに従い増加し 60—100 mesh で maximum に達し、さらに小さくなると低下する傾向が認められる。

粉体の保持体として汙紙 (東洋ロシ No. 5A) を使用してきたが sulfisoxazole の一部の大きい粒子については汉紙のかわりに汉紙に比べ目の荒い局方ガーゼを使用し ζ -電位を測定した。その結果は Fig. 2 の点線で示してある。汉紙の場合に比較して ζ -電位の絶対値が大きくなっていることがわかる。これは

1. a. Sulfisoxazole の ζ -電位に対する粒子の大きさの影響 Fig. 1a は sulfisoxazole の粒子の大きさを換え、SLS 添加による ζ -電位の変化を示すもので 60 mesh を境にして ζ -電位に大きな差が認められる。すなわち 60 mesh 以上になると ζ -電位の絶対値は急に大きくなる。さらに 60 mesh 以下の場合すなわち粒径の大きい粒子では SLS 濃度を増加しても ζ -電位の絶対値はやや増加するにすぎないが、60 mesh 以上の場合、すなわち粒径の小さい粒子では SLS 濃度を増加するに従い ζ -電位の絶対値は急速に増大する。

b. Sulfadimethoxine の ζ -電位に対する粒子の大きさの影響 sulfadimethoxine については Fig. 1b に示すように前の sulfisoxazole の場合とほぼ同様の傾向を示すが SLS 濃度の増加にともなう ζ -電位の絶対値の急速な増大は 40 mesh 程度の粒子から認められる。

c. N¹-Acetylsulfisoxazole の ζ -電位に対する粒子の大きさの影響 N¹-acetylsulfisoxazole については Fig. 1c に示すように、Fig. 1a の sulfisoxazole,

Fig. 1b. Change of ζ -Potential of Sulfadimethoxine with SLS Conc.

× : 30~40 mesh ■ : 80~100 mesh
○ : 40~50 mesh ● : 100~200 mesh
△ : 60~80 mesh ▲ : below 200 mesh

Fig. 1c. Change of ζ -Potential of N¹-Acetyl-sulfisoxazole with SLS Concn.

× : 30~40 mesh □ : 80~100 mesh
○ : 40~50 mesh ● : 100~200 mesh
△ : 60~80 mesh ▲ : below 200 mesh

Fig. 2. Change of ζ -Potential with Particle Size (Mesh)

● : Sulfisoxazole ○ : Sulfadimethoxine
● : N¹-Acetylsulfisoxazole

Sinco⁶⁾ 等が指摘しているように粒子の保持体（沓紙）による圧力降下のためと考えられる。粒子の保持体として沓紙のように目の細かいものを使用したとき、液を流す圧力の沓紙による降下度が充填層による降下度よりも小であれば問題はないが沓紙による圧力降下が大きい場合は Helmholtz-Smoluchowski の式 (1) 中の P (applied pressure) すなわち充填層の両端間の圧力差は実際に液を流すために加えた外圧 P_0 、すなわち manometer に示される圧力より小さいことになり、流動電位 (streaming potential) H の測定値を用い、かつ式 (1) の P に外圧 P_0 を用いて算出した ζ -電位の値は正しい値よりも小さくなる。この効果は大きい粒子の充填層、すなわち充填層の毛細管が大きいほど著しいものと考えられる。

しかし粒子の大きい場合に保持体を沓紙のかわりに目の荒いガーゼに変えてもなお Fig. 2 に示すように粒子の大きい場合に ζ -電位の絶対値が小さい値を示すということは、ただ保持体の問題だけでなく、さらに流体力学的な factor が関係しているためと考えられる。すなわち粒子が大きいと充填層の毛細管内の形状が大きく凸凹しているため流液は充填層の間隙の流体を粒子面に厚く残したまま素通りしてゆくために見掛けの固定層が厚くなり、その結果として ζ -電位の絶対値が小さくなるものと考えられる。

つぎに 200 mesh 以下の小さい粒子における ζ -電位の絶対値の低下の原因については Helmholtz-Smoluchowski の式 (1) の κ の値として流液の比電気伝導度の値を用いているためと考えられる。城等⁷⁾ は石英の粒子の大きさと流動電位法により求めた ζ -電位の関係を研究し、粒子が細くなるほど、石英粒子充填層内の水の比電気伝導度が増加することを認め、Helmholtz-Smoluchowski の式 (1) の κ に充填層内の水の比電気伝導度を用いると ζ -電位の値は粒子の大きさによって変化しないことを示した。しかしこの点については著者等が使用した流動電位測定装置では充填層内の液の電気伝導度の測定が非常に困難なために確認できなかった。

6) G.H.E. Sinco, R.G. Gilson, *Can. J. Chem.*, **40**, 1476 (1962).

7) 城, 藤井, 日鉱会誌, **73**, 231 (1957).

また, Wood⁸⁾により (1) 式は拡散二重層の厚さを $1/\kappa$ (κ は Debye-Hückel のパラメーター $\kappa = \sqrt{\frac{4\pi e^2 \sum N_i Z_i^2}{\epsilon k T}}$ である) とし毛細管の半径を r としたとき $r \gg 1/\kappa$ の場合に成立するとされており, r が $1/\kappa$ に対して無視できなくなるまで小さくなると H は小さくなることが知られている. 粉体の ζ -電位測定の場合, 粒子が小さくなると充填層の毛細管が細くなるのでこの点が問題となるが, 著者等の場合 200 mesh 以下の粒子においても 1-1 価電解質濃度 10^{-3} mole/liter の order で $1/\kappa$ は 10^{-6} cm の order を示すので $r \gg 1/\kappa$ は成立していると考えられる.

さらに粒度分布の影響もあるかも知れない. すなわち小粒子が大粒子に付着して充填層の毛細管を細くすることが考えられる. このような影響をできるだけ防ぐ意味で粒子のふるいわけは湿式で行なった.

以上のことから種々の粉体の流動電位法による ζ -電位の値を比較検討する場合は粉体粒子の大きさに考慮をほらねばならないことがわかった. それで ζ -電位の絶対値が maximum を示すほぼ同じ大きさをもつ 3 種のスルファミンについて SLS 濃度と ζ -電位の関係について検討した.

Fig. 3. Change of ζ -Potential with SLS Concn.

	Average particle diameter
● : Sulfisoxazole	19 μ
○ : Sulfadimethoxine	22 μ
● : N¹-Acetylsulfisoxazole	18 μ

を用いて SLS を含む系の表面電荷密度 σ と含まない系の値 σ_0 との差 $\Delta\sigma$ を求めこれと表面吸着量 W (mole/cm²) の関係

$$W = \frac{\Delta\sigma}{Ne} \quad (3)$$

より SLS のスルファミンへの吸着量を求めた. その結果は Langmuir 型吸着曲線に似ているのでこれを Lang-

3. ζ -電位に対する Sodium lauryl sulfate の影響と sodium lauryl sulfate のスルファミンへの吸着量

使用した sulfisoxazole, sulfadimethoxine および N¹-acetylsulfisoxazole の平均粒子径はそれぞれ, 19, 22, 18 μ (島津製作所製水渡荒川式恒圧通気式比表面積測定装置⁹⁾ による透過法により求めた) で, SLS 濃度と ζ -電位の関係は Fig. 3 に示すように SLS 添加による ζ -電位の絶対値は sulfisoxazole < sulfadimethoxine < N¹-acetylsulfisoxazole の順で増加している. SLS 添加による ζ -電位の増加は LS イオンの吸着によると考えられるので前報と同様に粒子表面の電荷密度 σ と ζ -電位の関係式

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

Fig. 4. Langmuir Plots

● : Sulfisoxazole ○ : Sulfadimethoxine
● : N¹-Acetylsulfisoxazole

8) L.A. Wood, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 432 (1946).

9) 水渡, 荒川, 高橋, *工化*, **59**, 307 (1956).

muir plot で表わすと Fig. 4 のようである。Fig. 4 の $1/x$ (x : adsorption amount) — $1/c$ (c : SLS concentration) の関係より飽和吸着量を求めた。その結果は Table I に示す。また別にスルファミン末のぬれの程度を表わすために EPI-2 型分光光度計用 KBr 錠剤成型器 (日立製作所製) を用いてスルファミン末の錠剤を作り水との接触角をゴニオメーター式エルマ接触角測定器により測定し、併わせて Table I に示した。その結果スルファミン

TABLE I.

	Sulfisoxazole	Sulfadimethoxine	N ¹ -Acetylsulfisoxazole
Saturated adsorption amount	22×10^{-12} mole/cm ²	24×10^{-12} mole/cm ²	29×10^{-12} mole/cm ²
Contact angle between sulfonamide and water	47.6°	50.2°	56.4°

への SLS 飽和吸着量はぬれ難さの順に sulfisoxazole < sulfadimethoxine < N¹-acetylsulfisoxazole 増加していることがわかる。このことから負に荷電しているスルファミンに対するアニオン性界面活性剤である SLS の吸着はスルファミンの疎水性部分と界面活性剤分子との相互作用によるものと結論される。

実験の部

1. 試料 スルファミン sulfisoxazole, sulfadimethoxine, および N¹-acetylsulfisoxazole の未粉碎試料を JIS に準ずるフルイ (大越金網 KK 製) によるふるいわけ法により分別し実験に供した。なおふるいわけは粒子の凝集を防ぐために湿式により行なった。

Sodium lauryl sulfate さきに⁵⁾ 使用したものと同様である。

2. ζ-電位測定法 流動電位法により求め、装置、条件はさきの報告⁴⁾ と同様である。

3. 接触角の測定 一般に粉体の接触角を測定することは困難で普通用いられる方法は毛細管法、圧力法で、また湿潤熱から求める方法がある。しかし実験に供したスルファミン類にはこれらの方法のうち、毛細管法、圧力法は sulfisoxazole が水に 0.3% ぐらい溶けるために用いることができない。湿潤熱の測定はわずかであるがスルファミン類が水に溶けることのほかに水にぬれ難いために浮いてしまって測定できない。それで著者等は EPI-2 型赤外分光光度計用 KBr 錠剤成型器 (日立製作所製) でもってスルファミンの錠剤を作りその平面と水との接触角をゴニオメーター式エルマ接触角測定器 (エルマ G-1 型) でもって測定した。打錠圧力、試料粉末の乾燥状態により接触角はばらつくので 3 種のスルファミンは同じ条件で、すなわち P₂O₅ デシケータ中、室温、5 mmHg で 10 hr 乾燥後、打錠圧 7 ton/cm² (一杉機械製作所製ハンドプレスを使用した) で打錠し、錠子をさらに 3 hr 前記条件で乾燥し、すばやく接触角を測定した。なお接触水は 9 ± 1 mg を使用した。測定結果は Table II に示す。

TABLE II. Contact Angle between Some Sulfonamides and Water

No.	Sulfisoxazole	Sulfadimethoxine	N ¹ -Acetyl-sulfisoxazole
1	47.6°	52.8°	55.4°
2	48.0°	49.2°	56.0°
3	47.1°	49.9°	58.2°
4	47.4°	50.1°	55.0°
5	47.7°	49.1°	57.6°
mean	46.6°	50.2°	56.4°