懸濁性シロップ剤の物理化学的研究 (第 8 報¹⁾) スルホンアミド類に対する
ラウリル硫酸ナトリウムの分散作用について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中央研究所^{3b)}

Physicochemical Studies on the Suspension Syrups. VIII.¹⁾ The Influence of
Sodium Lauryl Sulfate on the Dispersion of Some Sulfonamides²⁾

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

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

(Received March 31, 1970)

In order to examine the dispersibility of sulfisoxazole, sulfadimethoxine, and N¹-acetyl-sulfisoxazole in aqueous sodium lauryl sulfate (SLS)-sucrose solutions, the apparent median radius (r_{med}) obtained from the particle size distribution as determined by the sedimentation balance and sedimentation volume were measured at sucrose concentrations of 0—30% and SLS concentrations of $1-8 \times 10^{-3}$ mole/liter, and the effect of SLS and sucrose on the dispersibility of those sulfonamides was investigated. It was thereby recognized that both r_{med} and sedimentation volume markedly decreased until the SLS concentration reached 4×10^{-3} mole/liter, beyond which they were almost constant. This SLS concentration was the same as that at the maximum point of ζ -potential. From these results, it was concluded that the dispersive sedimentation begins at the SLS concentration of 4×10^{-3} mole/liter, and that the addition of sucrose has no effect on this concentration.

Correlation of dispersibility with the amount of SLS adsorbed on the sulfonamides was examined. It was found that the adsorbed amount of SLS required for dispersive sedimentation of the three sulfonamides was 47, 51, and 50% of the saturated amount adsorbed, respectively.

前報¹⁾で著者らは sulfisoxazole (SI), sulfadimethoxine (SD) および N¹-acetylsulfisoxazole (ASI) の 3 種のスルホンアミドに対して非イオン性界面活性剤である polyoxyethylenenonyl phenyl ether (PE-N) のおよぼす分散作用について検討し報告した。本報では陰イオン性界面活性剤として sodium lauryl sulfate (SLS) を選び同じ 3 種のスルホンアミドに対する SLS の分散作用について検討したので報告する。

分散の度合は前報¹⁾と同様に沈降天秤により粒度分布を測定し、その結果を対数確率紙にあらわし、累積分布曲線から中央累積値 (50%), すなわち median radius (r_{med}) を求め、比較のため最終沈降体積 (V_s) も併せ測定し、 r_{med} および V_s を分散度のパラメーターと考え考察する。

また r_{med} および V_s と ζ -電位⁴⁾ および SLS のスルホンアミドへの吸着量との関係について考察し、さらに前報¹⁾で述べた (PE-N) 添加の場合と比較検討する。

1. スルホンアミド類の r_{med} および V_s に対する SLS の影響

Fig. 1-(a), (b) および (c) はそれぞれ SI, SD および ASI について r_{med} および V_s と SLS 濃度の関係を示すものである。

r_{med} および V_s に対する SLS 添加の影響についてはスルホンアミドの種類により幾分の差は認められるが、 r_{med} は SLS 濃度 4×10^{-3} mole/liter 付近で急に小さくなり、さらに濃度を増してもやや小さくなるにすぎない。

1) 第 7 報: 中垣正幸, 河村成男, 寺尾純一, 薬誌, 90, 699 (1970).

2) 日本薬学会第 86 年会, 仙台で発表, 1966 年 10 月.

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

4) 中垣正幸, 河村成男, 薬誌, 88, 151 (1968).

Fig. 1a. Change of r_{med} and V_s with SLS Concentration

sample: sulfisoxazole
 — : r_{med} ... : V_s
 ○ : water   × : 10% sucrose
 ● : 20% sucrose   △ : 30% sucrose

Fig. 1b. Change of r_{med} and V_s with SLS Concentration

sample: sulfadimethoxine
 — : r_{med} ... : V_s
 ○ : water   × : 10% sucrose
 ● : 20% sucrose   △ : 30% sucrose

また V_s が急激に減少する SLS 濃度は $4-6 \times 10^{-3}$ mole/liter であることがわかった。なお蔗糖添加の影響はほとんど認められなかった。これらのことから SLS 濃度がほぼ 4×10^{-3} mole/liter を越えるとスルホンアミド粒子の沈降は凝集沈降型から分散沈降型に変わるものと考えられる。前報¹⁾ で述べた PE-N 添加の場合は、凝集型から分散型にかわる濃度は $5-10 \times 10^{-4}$ mole/liter であった。沈降が凝集型から分散型にかわる両分散剤濃度を比較すると、非イオン性界面活性剤である PE-N は臨界ミセル濃度 ($6-7 \times 10^{-5}$ mole/liter¹⁾) のほぼ 10 倍の濃度であり、陰イオン性界面活性剤である SLS の場合は臨界ミセル濃度 ($5-8 \times 10^{-3}$ mole/liter⁵⁾) の $1-1\frac{1}{2}$ の濃度で凝集型から分散型にかわることがわかる。また実用上、分散剤として使用する場合には PE-N は SLS の $\frac{1}{2}-\frac{1}{4}$ の重量濃度でよいことがわかった。ただし、PE-N の分子量 660.9, SLS の分子量 288.4 である。

2. スルホンアミド類の ζ -電位および SLS の吸着量と分散性との関係について

さきに報告⁴⁾ したスルホンアミド類の ζ -電位と r_{med} および V_s の関係について考察する。

Fig. 2-(a), (b) および (c) は 3 種のスルホンアミドの r_{med} お

よび V_s (蔗糖添加の影響はあまり認められなかったので、ここには蔗糖無添加の場合のみを示した) と ζ -電位 (蔗

Fig. 1c. Change of r_{med} and V_s with SLS Concentration

sample: N1-acetylsulfisoxazole
 — : r_{med} ... : V_s
 ○ : water   × : 10% sucrose
 ● : 20% sucrose   △ : 30% sucrose

5) 中垣正幸, 河村成男, 薬誌, 84, 246 (1964).

Fig. 2a. Change of r_{med} , V_s , and ζ -Potential with SLS Concentration

sample: sulfisoxazole
— : water   ... : 30% sucrose

Fig. 2c. Change of r_{med} , V_s , and ζ -Potential with SLS Concentration

sample: N¹-acetylsulfisoxazole
— : water   ... : 30% sucrose

Fig. 2-(a) (b) および (c) に点線で示した、 $(-\zeta)$ の値が極大に達する SLS 濃度は、この場合にも蔗糖無添加の場合 (実線) と同様にほぼ 4×10^{-3} mole/liter であって、このことは懸濁液が凝集沈降から分散沈降に変化する SLS 濃度が蔗糖添加によってほとんど影響されない事実とよく一致する。しかし、 $(-\zeta)$ の値の大きさについては、SLS 濃度が 0 のときには ζ -電位は蔗糖の添加によってもさきりに述べたようにあまり変化しないが、SLS が共存するときには蔗糖の添加によって $(-\zeta)$ の値が減少する。したがって ζ の値だけで分散性を論ずるとすれば、蔗糖添加により分散性が悪くなると考えられるが、実際には分散性に対する蔗糖添加の影響はほとんど認められないので、この点については分散性の良否を ζ -電位の値の大小のみで論ずることはできない。蔗糖が存在すると $(-\zeta)$ の値は小さくとも十分な分散作用がおこなわれる。

次にスルホンアミドへの SLS の吸着量について Epton 法を改良した Weatherburn⁸⁾ の方法に従い測定を試みたが吸着量が少ないために平衡吸着前後の SLS 量の差を十分な精度で測定することができなかった。したがってさき⁹⁾ に述べたように ζ -電位の値より

Fig. 2b. Change of r_{med} , V_s , and ζ -Potential with SLS Concentration

sample: sulfadimethoxine
— : water   ... : 30% sucrose

糖無添加の場合はさきに求めた値⁴⁾であり、30% 蔗糖水溶液の場合は同じ条件で今回あらたに測定した値で点線で示した) の関係を示すものである。 ζ -電位が極大を示す SLS 濃度はいずれのスルホンアミドについてもほぼ 4×10^{-3} mole/liter であり、 r_{med} が急に小さくなる濃度と一致している。

一般に ζ -電位の値が大きい程、粒子間の電氣的反撥のために分散性がよくなると云われている。ここに述べたスルホンアミドと SLS の場合においても、 ζ -電位が極大に達する SLS 濃度は懸濁液が凝集沈降型から分散沈降型に変化する濃度とほぼ一致している。なおホルスニアミドとして sulfamerazine を用いた Haines⁶⁾ らの研究においても同様の結果が報告されている。

次に ζ -電位に対する蔗糖添加の影響をみるために、30 % 蔗糖水溶液中における $(-\zeta)$ の値と SLS 濃度の関係を

6) B.H. Haines, A.N. Martin, *J. Pharm. Sci.*, **50**, 753 (1961).

7) 中垣正幸, 河村成男, 薬誌, **85**, 894 (1965).

8) A.S. Weatherburn, *J. Am. Oil Chemists' Soc.*, **28**, 233 (1951).

9) 中垣正幸, 河村成男, 薬誌, **86**, 287 (1966).

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

ただし, D : dielectric constant of liquid

R : gas constant

T : absolute temperature

c_j : concentration (mole/liter) of j -ion

Z : valency of j -ion

e : charge of electron

k : Boltzmann constant

ζ : ζ -potential

σ : surface charge density

および

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

ただし W : amount adsorbed on surface (mole/cm²)

$\Delta\sigma$: difference between surface charge density in solutions, with and without SLS

N : Avogadro number

の関係を用いて吸着量 W (mole/cm²) を求めた。その結果, さきに述べたように吸着曲線が Langmuir 型であることから Langmuir plots より飽和吸着量を求めた。⁴⁾

飽和吸着量および飽和吸着における SLS 分子 1 個の占有面積, ならびに分散沈降を始める SLS 濃度 4×10^{-3} mole/liter における SLS 吸着量およびその場合の SLS 分子 1 個あたりの占有面積を Table I に示す。Pethica¹⁰⁾ によれば SLS 1 分子の水面上における占有面積は Gibbs の式により $35 \text{ \AA}^2$ と求められている。この値を用いて Table I の値からスルホンアミド上における SLS の飽和吸着における占有率 θ_m をみると SI で 1/22, SD では 1/20, ASI で 1/16 である。 θ_m の値が 1 より小さい原因については, SLS がスルホンアミド粒子の表面上によこたわって吸着されているのか, またはスルホンアミド表面上に SLS を吸着する部分とせぬ部分とがあるのか, あるいは両方を原因と考えねばならぬのか明らかでない。分散沈降を始める SLS 濃度における占有率 θ_d は飽和吸着の占有率 θ_m のそれぞれ 47, 51 および 50% である。

前報¹⁾ で述べたように, 非イオン性界面活性剤である PE-N のスルホンアミドに対する吸着と分散性については, 分散沈降はほぼ単分子層飽和吸着において始まることを述べた。非イオン性界面活性剤の場合には, 吸着層の立体障害的な効果による立体的な保護作用によって粒子の分散が行なわれるが, これに対して陰イオン性界面活性剤である SLS の場合には SLS が荷電しているために立体的保護作用のほかに電気的な保護作用が期待さ

TABLE I. Amount adsorbed of SLS on Sulfonamides and Area occupied by an SLS Molecule

	Suifioxazole	Sulfadimethoxine	N ¹ -Acetylsulfisoxazole
At saturated adsorption			
Amount adsorbed	22×10^{-12} mole/cm ²	24×10^{-12} mole/cm ²	29×10^{-12} mole/cm ²
Area occupied by a SLS molecule	$75 \times 10 \text{ \AA}^2$	$69 \times 10 \text{ \AA}^2$	$57 \times 10 \text{ \AA}^2$
Fractional area of adsorption θ_m	1/22	1/20	1/16
At the beginning of dispersion sedimentation			
Amount adsorbed	10×10^{-12} mole/cm ²	12×10^{-12} mole/cm ²	15×10^{-12} mole/cm ²
Area occupied by an SLS molecule	$17 \times 10^2 \text{ \AA}^2$	$14 \times 10^2 \text{ \AA}^2$	$11 \times 10^2 \text{ \AA}^2$
Fractional area of adsorption θ_d	1/47	1/39	1/32
$(\theta_d/\theta_m) \times 100$	47%	51%	50%

10) B.A. Pethica, *Trans. Faraday Soc.*, **50**, 413 (1954).

Fig. 3. Change of r_{med}/r_{BET} and $\bar{V}_s/V_s^0$ with Sucrose Concentration

● : sulfisoxazole
● : N¹-acetylsulfisoxazole
○ : sulfadimethoxine

をも求めた。これら r_{med}/r_{BET} および $\bar{V}_s/V_s^0$ は粒子の凝集の程度をあらわすものと考えられる。 r_{med}/r_{BET} および $\bar{V}_s/V_s^0$ と蔗糖濃度 C_s との関係を示すと Fig. 3 のようであり、SLS 水溶液中においてはスルホンアミドの分散性に対し蔗糖はほとんど影響がないことがわかった。

Table II および Table III にそれぞれ r_{med}/r_{BET} , $\bar{V}_s/V_s^0$ の値を整理して示した。なおこれらの表には前報¹⁾ で述べた PE-N の添加の場合についても示した。さらに見やすくするために蔗糖添加の影響がない場合については平均値を、また SLS と PE-N の場合の比較のため $r_{med\ SLS}/r_{med\ PE-N}$ および $\bar{V}_s\ SLS/\bar{V}_s\ PE-N$ の値も併せ示した。

まず、SLS 添加の場合はスルホンアミドの間に明らかに差が認められ、 r_{med}/r_{BET} についても $\bar{V}_s/V_s^0$ についても、ともに SI>SD>ASI の順序がある。PE-N 添加の場合は ASI が蔗糖添加により分散性が悪くなるのでこの場合を除くすれば r_{med}/r_{BET} についても $\bar{V}_s/V_s^0$ についても SI と SD の間にあまりはっきりした差は認められない。次に同一のスルホンアミドで SLS と PE-N の比較をするために $r_{med\ SLS}/r_{med\ PE-N}$ および $\bar{V}_s\ SLS/\bar{V}_s\ PE-N$ の値をみると、これらの値はいずれも 1 よりも大きく、特に SI では明らかに 1 よりも大きい。なお ASI では PE-N

TABLE II. (r_{med}/r_{BET}) in SLS and PE-N Solution

Sucrose concentration (%)	Sulfisoxazole		Sulfadimethoxine		N ¹ -Acetylsulfisoxazole	
	SLS	PE-N	SLS	PE-N	SLS	PE-N
0	5.7	3.5	4.8	3.7	3.9	4.1
10	5.2	3.4	5.3	4.1	3.8	4.3
20	6.0	4.3	5.1	4.5	3.8	5.1
30	5.8	4.3	4.7	5.0	4.3	10.9
Mean	5.7	3.9	5.0	4.6	4.0	—
$r_{med\ SLS}/r_{med\ PE-N}$	1.5		1.1		—	

TABLE III. ($\bar{V}_s/V_s^0$) in SLS and PE-N Solution

Sucrose concentration (%)	Sulfisoxazole		Sulfadimethoxine		N ¹ -Acetylsulfisoxazole	
	SLS	PE-N	SLS	PE-N	SLS	PE-N
0	3.09	1.47	1.36	1.42	1.24	1.23
10	2.52	1.56	2.00	1.48	1.41	2.55
20	2.90	1.44	1.86	1.46	1.52	3.57
30	2.04	1.26	1.52	1.40	1.44	4.46
Mean	2.64	1.46	1.68	1.44	1.40	—
$\bar{V}_s\ SLS/\bar{V}_s\ PE-N$	1.8		1.2		—	

れ、このために、上述のように、飽和吸着の $1/2$ 程度の吸着によって分散作用が現われる。このように分散沈降するのに必要な吸着量は分散作用の機構によって変化すると思われる。

3. スルホンアミドの分散性に対する分散媒の組成の影響

Fig. 1-(a), (b) および (c) に示したように SLS 濃度が 4×10^{-3} mole/liter 以上のときには r_{med} の値はほぼ一定であるのでその平均値 r_{med} を求め、これと BET 法で求めた平均粒子半径 $r_{BET}^{1)}$ の比 r_{med}/r_{BET} を求めた。また SLS 濃度が大きくなると V_s もほぼ一定値を示すので、その平均値を $\bar{V}_s$ とし、前報¹⁾ で述べたと同様に粒子が最密充填されたときの沈降体積 V_s^0 との比 $\bar{V}_s/V_s^0$

の場合に蔗糖の添加により凝集性が大きくなるため (PE-N 水溶液 $\cong$ (SLS) $<$ (PE-N/10% 蔗糖水溶液) $<$ (PE-N/20% 蔗糖水溶液) $<$ (PE-N/30% 蔗糖水溶液) の順序に凝集性が大きくなった。

これらのことから懸濁粒子と分散剤の組合せにより分散性が異なることがわかる。すなわち r_{med} および V_s が一定値を示す分散剤濃度であっても完全分散状態であるとはいえない。したがって分散剤の選択には特に留意せねばならない。

実 験 の 部

1. 試料   スルホンアミド——前報¹⁾ で使用したものと同様である。
Sodium Lauryl Sulfate——さき⁸⁾ に使用したものと同様である。
蔗糖——JIS 特級試薬を室温 5 mmHg 2 hr 乾燥して使用した。
2. 粒度分布および最終沈降体積の測定   測定器および条件は前報¹⁾ と同様である。
3. 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⁷⁾ と同様である。実験に供したスルホンアミド末の粒度は 60—80 mesh である。