高分子と医薬品との相互作用 (第6報¹⁾) 橋かけポリアクリル酸の水蒸気吸着による膨潤

平田五一

田辺製薬株式会社製剤研究所²⁾Interaction of Drugs with Polymers. VI.¹⁾ The Swelling of Crosslinked Polyacrylic Acid by Adsorption of Water Vapor

GOICHI HIRATA

Pharmaceutical Research and Development Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.²⁾

(Received October 4, 1969)

Swelling of crosslinked polyacrylic acid (neutralization degree 0.9, mean polymerization degree between two adjacent crosslinks 4850) by water vapor was examined from polymer solution theory and introduction of swelling isotherm equation was attempted. Examinations were made on the adsorption isotherm equation of Rowen-Simha and swelling theory of Flory, *et al.*, and some difference was observed between experimental results and theoretical values in the range of high relative vapor pressure. The modified equation formula obtained by application of the electrostatic interaction between counterion and polymeric ion derived by Voorn-Overbeck to Flory's swelling theory was found to satisfy the experimental results over a whole range of relative vapor pressure. Various differential thermodynamic functions obtained from the adsorption isotherm showed that the standard differential enthalpy of adsorption and standard differential adsorption entropy are approximately equal to those for the condensation of water vapor to liquid water and there was found no special interaction between crosslinked polyacrylic acid and water molecule.

前報^{1,3)}において、水中および中性塩水溶液中における橋かけポリアクリル酸 (Cross. PAA) の膨潤性と錠剤の崩壊剤としての有効性について検討を行ない、水中では膨潤度が約 2600 にも達するが、中性塩が共存する場合には著しく抑制されることおよび valnoctamide 錠の崩壊が著しく促進されることを報告した。

一般に、錠剤の崩壊剤として吸湿性高分子を利用する場合、高分子は錠剤の吸湿性に大きな影響を与える。たとえば、体積膨脹による錠剤の物理的強度の経時的変化および主薬の分解などの原因となり、製剤上多くの問題を有するものと考えられる。今回前報^{1,3)} で用いた Cross. PAA の水蒸気中における吸湿挙動を測定し、この結果より膨潤等温線を求めた。また熱力学的解析を行ない、吸着水の挙動について考察するとともに、膨潤現象を高分子溶液論より検討した結果、実験結果は理論とよく一致した。したがってこの理論を用いることにより高分子の膨潤のみならず錠剤の膨潤の予測もある程度可能であり、広い応用性が期待できるものと考えられる。

結 果 と 考 察

吸着等温式

一般に、橋かけ高分子電解質に対する水蒸気吸着の場合、吸着率の大小を定決する因子として、その系の吸着熱と吸着点となる解離基の数およびその種類と橋かけ度などが考えられる。しかし相対蒸気圧が高くなった場合には、吸着現象とともに膨潤が起こり、解離基のイオン化を誘起するので、膨潤による網目構造の変形と高分子イオンと対イオンあるいは高分子イオン間の静電相互作用を考慮しなければならない。

著者は以上の点を考慮した吸着等温式を導き、これと Rowen-Simha⁴⁾ の吸着等温式と対比しながら、水蒸気の吸着挙動について検討を行なった。

1) 第5報: 平田五一, 薬誌, 90, 114 (1970).

2) Location: Kashima-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

3) 第4報: 田中信夫, 平田五一, 内海 勇, 薬誌, 89, 1576 (1969).

4) J.W. Rowen, R. Simha, *J. Phys. Colloid Chem.*, 53, 921 (1949).

橋かけ高分子電解質の水蒸気の吸着機構は水中における膨潤にきわめて類似していると仮定すると、高分子に吸着した水の自由エネルギー変化 ΔF は高分子と水の混合自由エネルギー変化 ΔF_{mix} と吸着過程における網目構造の弾性変形による自由エネルギー変化 ΔF_{str} および高分子の解離基のイオン化によって誘起されるクーロン相互作用による静電自由エネルギー変化 ΔF_{el} から成ると考えられる。

$$\Delta F = \Delta F_{\text{mix}} + \Delta F_{\text{str}} + \Delta F_{\text{el}} \quad \text{Eq. 1}$$

したがって高分子に吸着した水の部分モル自由エネルギー $\overline{\Delta F}$ は：

$$\overline{\Delta F} = N \left(\frac{\partial \Delta F_{\text{mix}}}{\partial n_1} \right)_{T, P} + N \left(\frac{\partial \Delta F_{\text{str}}}{\partial \alpha_s} \right)_{T, P} \left(\frac{\partial \alpha_s}{\partial n_1} \right)_{T, P} + N \left(\frac{\partial \Delta F_{\text{el}}}{\partial n_1} \right)_{T, P} \quad \text{Eq. 2}$$

n_1 : 水分子の数

α_s : 一次元変形因子

N : アボガドロ数

で与えられる。

Flory ら⁵⁾ の膨潤理論によれば、混合の部分自由エネルギー $\overline{\Delta F_{\text{mix}}}$ および弾性変形の部分自由エネルギー $\overline{\Delta F_{\text{str}}}$ はそれぞれ Eq. 3, 4 で表わされる。

$$\overline{\Delta F_{\text{mix}}} = N \left(\frac{\partial \Delta F_{\text{mix}}}{\partial n_1} \right)_{T, P} = RT [\ln(1-v_2) + v_2 + \chi v_2^2] \quad \text{Eq. 3}$$

$$\overline{\Delta F_{\text{str}}} = N \left(\frac{\partial \Delta F_{\text{str}}}{\partial \alpha_s} \right)_{T, P} \left(\frac{\partial \alpha_s}{\partial n_1} \right)_{T, P} = \frac{RT}{Z} \left(v_2^{1/3} - \frac{v_2}{2} \right) \quad \text{Eq. 4}$$

R : 気体定数

χ : 高分子—水間の相互作用定数

v_2 : 高分子の容積分率

Z : 隣接網目間の平均重合度

静電部分モル自由エネルギー $\overline{\Delta F_{\text{el}}}$ については数多くの報告⁶⁾ が見受けられ、希薄な高分子溶液においては高分子イオン間相互の静電相互作用が高分子イオンと対イオン間の相互作用にくらべて無視できるほど小さいとされている。著者も高分子イオン間の静電相互作用を無視して考えた。高分子イオンと対イオン間の $\overline{\Delta F_{\text{el}}}$ について Voorn ら⁷⁾ が Debye-Hückel 近似で求めた $\overline{\Delta F_{\text{el}}}$ は Eq. 5 によって表わされる。この式は取り扱いが容易であるので、これを用いた。

$$\overline{\Delta F_{\text{el}}} = N \left(\frac{\partial F_{\text{el}}}{\partial n_1} \right)_{T, P} = \frac{RT \alpha (\sigma_2 v_2)^{3/2}}{2} \quad \text{Eq. 5}$$

ここで $\alpha = (e^2/3\epsilon kT) \sqrt{4\pi e^2/\epsilon kTV_w}$

e : 電子の電荷

k : ボルツマン定数

V_w : 水のモル容積

σ_2 : 高分子の電荷密度

水蒸気を吸着して、膨潤した高分子ゲル上の水の相対蒸気圧を p/p_0 とすれば Eq. 3—5 より、

$$\ln \frac{p}{p_0} = \frac{\overline{\Delta F}}{RT} = \ln(1-v_2) + v_2 + \chi v_2^2 + \frac{1}{Z} \left(v_2^{1/3} - \frac{v_2}{2} \right) + \frac{\alpha}{2} (\sigma_2 v_2)^{3/2} \quad \text{Eq. 6}$$

を得る。

そこで中和度 0.9, $Z=4850$ の Cross. PAA の 30° における水蒸気吸着について Eq. 6 の適合性を検討するため、Eq. 6 を Eq. 7 に変形して、

$$\Psi(p/p_0, v_2) = \chi + C v_2^{-1/2} \quad \text{Eq. 7}$$

ここで

$$\Psi(p/p_0, v_2) = \frac{1}{v_2^2} \left[\ln \frac{p}{p_0} - \ln(1-v_2) - v_2 - \frac{1}{Z} \left(v_2^{1/3} - \frac{v_2}{2} \right) \right]$$

5) P.J. Flory, "Principles of Polymer Chemistry," Cornell Univ., Press, N. Y. 1953.

6) A. Katchalsky, *J. Polymer Sci.*, **7**, 393 (1951); A. Katchalsky, S. Lifson, *ibid.*, **11**, 409 (1953); 伊勢典夫, "化学増刊 22 高分子の物性 (II)," 小野木重治, 角戸正夫, 田所宏行共編, 化学同人, 京都, p. 117.

7) M.J. Voorn, *Rec. Trav. Chim.*, **75**, 405 (1956); I. Michaeli, J. Th. G. Overbeek, M.J. Voorn, *J. Polymer Sci.*, **23**, 443 (1957).

$$C = \alpha \sigma_2^{3/2} / 2$$

$\Psi(p/p_0, v_2)$ と $v_2^{-1/2}$ の関係を求めると, Fig. 1 に示すように, $\kappa = -1.48$, $C = 0.28$ の直線が p/p_0 の広い範囲にまたがって認められる. また Rowen-Simha⁴⁾ はセルロース, 絹, 羊毛, コラーゲン, 血清アルブミンなどの水蒸気吸着について, ΔF_{mix} と ΔF_{str} を考慮した吸着等温式 (Eq. 8) を導いている. しかしこれらの高分子

$$\ln p/p_0 = \ln(1-v_2) + v_2 + \kappa v_2^2 + \frac{KVW}{RT} \left(\frac{1}{v_2^{1/3}} - 1 \right) \left(\frac{5}{3v_2^{1/3}} - 1 \right) \quad \text{Eq. 8}$$

K : 高分子の弾性率

Fig. 1. Plot of $\Psi(p/p_0, v_2)$ vs. $v_2^{-1/2}$ According to Equation 7

Fig. 2. Plot of $[\ln p/p_0 - \ln(1-v_2) - v_2]/v_2^2$ vs. $(1/v_2^{1/3} - 1)(5/3v_2^{1/3} - 1)/v_2^2$ According to Equation 8

はいずれも水蒸気の吸着量がきわめて小さく, 測定結果が p/p_0 の小さい領域では Eq. 8 と一致しないことが報告されている. そこで吸着量のきわめて大きい Cross. PAA について Eq. 8 の適合性を検討した結果, Fig. 2 のように, $[\ln p/p_0 - \ln(1-v_2) - v_2]/v_2^2$ と $(1/v_2^{1/3} - 1)(5/3v_2^{1/3} - 1)/v_2^2$ の間に直線関係が成立するので, Eq. 8 は Eq. 6 と同様に実験結果をよく満足させる. Eq. 8 の各定数は Fig. 2 の勾配および切片より求めた ($\kappa = -1.15$, $K = 5.32 \times 10^7$ dyne/cm²).

なお, 膨潤等温線は Eq. 9 によって求めることができる.

$$Q_v = \frac{1}{v_2} = 1 + \left(\frac{W_b}{W_a} - 1 \right) \frac{\rho_2}{\rho_1} \quad \text{Eq. 9}$$

Q_v : 容積膨潤度

W_a, W_b : 膨潤前後の試料の重量

ρ_1, ρ_2 : 水および試料の比重

Fig. 3 に実測値および Eq. 6, 8 より算出した Q_v と p/p_0 の関係を示す. Eq. 8 より得られた Rowen-Simha の膨潤等温線は $p/p_0 = 0.65$ 以上の領域で実測値と多少ずれているが, 静電効果を取り入れた Eq. 6 より得られた膨潤等温線は p/p_0 の全領域において Cross. PAA の膨潤をよく満足させており, Eq. 6 の右辺第 4 項の弾性変形効果および第 5 項の静電効果を省略した膨潤等温線 ($\overline{\Delta F_{\text{mix}}}/RT$) と Eq. 8 の膨潤等温線を相加平均した Q_v を与える. しかし, この場合膨潤度が十分大きいとはいえず, 高分子イオン—高分子イオン間の静電相互作用を無視することは困難であるが, Fig. 3 から明らかのように, $\overline{\Delta F_{\text{el}}}$ の $\overline{\Delta F}$ への寄与は $\overline{\Delta F_{\text{mix}}}$ にくらべて非常に小さい. したがって $\overline{\Delta F_{\text{el}}}$ を省略しても膨潤等温線の様相に大した変化はないものと考えられる. しかし, Eq. 6 を用いることは定性的な方法ではあるが, 実験結果をよく説明し, 高分子電解質の吸湿に伴う静電効果に関する知見を得る方法として有用であると考えられる.

吸着等温線から熱力学的関数の算出

Fig. 4 の吸着等温線より熱力学的関数を求め, 吸着等温線の理論的説明および水分子の吸着様相の検討を試みた.

Cross. PAA の水蒸気の吸着過程は:

で表わされるので, T_1 (298°K) と T_2 (303°K) なる 2 つの温度における吸着等温線より, 微分吸着熱 $\overline{\Delta H}^\circ$, 微分

Fig. 3. Application of Equations 6, 8, and $\Delta F_{\text{mix}}/RT$ to the Cross. PAA-Water System

○: observed value —: $\Delta F_{\text{mix}}/RT$
—: Eq. 6 - - - : Eq. 8

Fig. 4. Adsorption Isotherms of Water on Cross. PAA

○: 30° ●: 25°

Fig. 5. Standard Differential Thermodynamic Functions for Adsorption of Water Vapor on Cross. PAA at 30°

○: ΔH° ●: ΔS° △: ΔF°

Fig. 6. The BET Plot of the Adsorption Isotherms of Cross. PAA at 30° (N is the quantity of water adsorbed on Cross. PAA)

吸着自由エネルギー $\overline{\Delta F^\circ}$, 微分吸着エントロピー $\overline{\Delta S^\circ}$ を求めることができる.⁸⁾

$$\overline{\Delta H^\circ} = \frac{RT_1 T_2}{T_2 - T_1} \ln \frac{p_1}{p_2} \quad \text{Eq. 10}$$

p_1, p_2 : T_1, T_2 における一定吸着量に対する蒸気圧

$$\overline{\Delta F^\circ} = RT \ln \frac{p}{760} \quad \text{Eq. 11}$$

$$\overline{\Delta S^\circ} = \frac{\overline{\Delta H^\circ} - \overline{\Delta F^\circ}}{T} \quad \text{Eq. 12}$$

8) 矢野 泰, “高分子実験学講座 5 巻 高分子の物性 III,” 初版, 高分子学会編, 共立出版, 東京, p. 111.

Fig. 5 に水蒸気吸着に伴う $\overline{\Delta H^\circ}$, $\overline{\Delta F^\circ}$, $\overline{\Delta S^\circ}$ を示す。 $\overline{\Delta H^\circ}$ 曲線と $\overline{\Delta S^\circ}$ 曲線との間に平行関係が存在し, Bettelheim ら⁹⁾ によって注目されたペクチン—水系での挙動と一致している。 $\overline{\Delta H^\circ}$ はモノマーあたり 3 モルの水を吸着するまで増大し, それ以上では一定となり, 水蒸気の凝縮熱 (-10.49 kcal/mole) とほぼ等しい値を示す。この $\overline{\Delta H^\circ}$ 曲線と Fig. 6 の BET 解析より, モノマーあたり 1.5 モルの水を吸着することによって単分子層が完成し, つぎに 3 モルの水を吸着するにいたるまで膨潤によって新たに露出したサイトへの吸着が起こることがわかる。また 3 モル以上の吸着領域では $\overline{\Delta H^\circ}$ および $\overline{\Delta S^\circ}$ が水蒸気の凝縮熱および凝縮のエントロピー (-28.33 cal/deg/mole) とほぼ等しいので, この領域では局在的な水蒸気吸着が起こらず, 高分子と水分子との間に特別な相互作用が存在しないことが推定され, 前述の高分子溶液論による取り扱いが妥当であることを示唆している。

実験の部

実験試料 橋かけポリアクリル酸 (Cross. PAA): ジビニルベンゼンで低度に橋かけした第 4 報の試料 ($Z=4850$, 中和度 0.9) を使用。水中における体積増加は約 2600 倍, 粒子径 $210-297 \mu$, 比重 1.571。

吸着等温線の測定 測定は Fig. 7 に示すようなカーン自記式精密電気天秤 A を備えた吸着測定装置を用いて 25° および 30° で行なった。天秤内の試料ざら E に $10-20$ mg の試料を入れ, 10^{-5} mmHg 以上の真空下で恒量に達するまで 60° にて乾燥した。乾燥後測定温度に保ち, 水蒸気リザーバー C より一定量の水蒸気を導入する。吸着平衡後水蒸気圧を油圧力計 F で読みとった。一方水蒸気の吸着による重量変化は記録計で検出した。

謝辞 本研究に対し終始御指導, 御鞭撻賜わった大阪大学薬学部 青木 大教授, 鎌田 皎助教授ならびに当研究所長内海 勇博士に深謝いたします。

Fig. 7. Schematic Diagram of the Adsorption Apparatus

A: Cahn RG automatic electrobalance, B: water reservoir
C: water vapor reservoir, D: water thermostat, E: sample pan
F: Oil manometer, G: high vacuum pump, H: air thermosta,
 $M_1 M_2$: mercury cut off

9) F.A. Bettelheim and D.H. Volman, *J. Polymer Sci.*, **24**, 445 (1957).