

【110】

氏名	中村康彦
	なかむらやすひこ
学位の種類	薬学博士
学位記番号	薬博第116号
学位授与の日付	昭和49年5月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	薬学研究科製薬化学専攻
学位論文題目	懸濁粒子の表面状態と分散性に関する界面電気化学的研究

論文調査委員 (主査) 授教 中垣正幸 教授 岡田寿太郎 教授 宇野豊三

論文内容の要旨

サスペンションの安定性を考察する場合には、固液界面への界面活性剤の吸着および固液界面の界面動電現象が特に重要な問題としてとり上げられる。これらについて定量的な考察を行なうことは、懸濁製剤上の諸問題の解決に役立つ。また薬物の吸収が腸管壁への吸着量に依存することを考えるとき、薬学的見地からも重要である。

従来、種々の物質への界面活性剤の吸着および界面動電現象に関する研究は多くあるが、それらの報告では、粒子形状、粒子径、比表面積などが異なるために、各物質の界面電気化学的性質を比較検討することが困難であった。しかし、一定の形状と大きさを有する粒子の表面を第二の物質で薄く一定の厚さにコーティングすることにより、界面化学的物性がコーティング物質の種類によって種々に異なるにもかかわらず、粒子形状、粒子径、比表面積などがほぼ同一の粒子を作ることができれば、粒子の界面動電現象および界面活性剤の吸着に及ぼす表面物性の影響を研究する上で極めて有益であると考えられる。

そこで本研究においては、芯物質として粒径数十ミクロンの球形ガラス粒子を用い、表面処理法としては、融解分散冷却法による種々の有機物質のコーティング法と、トリメチルシラン (TMS) などによるシラン処理法を適用し、種々の表面処理モデル粒子を作り、これを用いて固液界面の界面動電位を測定し、また固液界面への界面活性剤の吸着機構について研究した。また凝集・分散機構に関する研究においては、極性を異にする無機・有機粉体を直接試料とした。

まず、ガラス粒子にドデシルアミンを滑らかにコーティングすると、付着量の増加とともに、流動電位法で求めた界面動電位 (ζ 電位) は負から正へと変わり、付着層の厚さが 0.2μ 以上になると ζ 電位は一定値を示し、その値は電気泳動法で求めたドデシルアミン粒子の ζ 電位の値とほぼ一致することを見出した。従ってドデシルアミンの付着層がある一定の厚さをもつ粒子は、界面化学的には芯物質に関係なく、芯物質と同じ大きさおよび形状をもつドデシルアミン粒子と見なすことができると結論された。さらに、ドデシルアミンでおおわれた球形ガラス粒子の ζ 電位に対する粒度の影響について研究し、 $|\zeta|$ 値は粒径が小

さくになるとわずかに大きくなることを見出した。

次にガラス粒子あるいは TMS 化ガラス粒子に、コレステロール、ドデカノール、ラウリン酸を一定の厚さにコーティングし、各々固有の ζ 値を得た。またガラス粒子表面のシラノール基を種々の条件下で種々の程度に TMS 化あるいはトリエチルシラン (TES) 化し、シラン処理によって粒子の疎水性が強くなり、かつ ζ 電位が零に近づくことを認めた。さらにこれら表面処理モデル粒子のドデシルアミン塩酸塩 (DAHCl) およびドデシル硫酸ナトリウム (SDS) 水溶液中における界面動電現象を研究し、これに基づいてこれらの界面活性剤の粒子表面への吸着量を求めた。この結果、界面活性剤イオンの吸着においては、静電的作用のみならず疎水的作用も重要であることが結論された。

さらに種々の炭素鎖長をもった一級および対称性四級アルキルアンモニウム塩のガラス粒子への吸着量について研究した。その結果、一級アルキルアンモニウムイオンの吸着等温線は、臨界ミセル濃度 C_0 に対する還元濃度 (C/C_0) を用いることにより、炭素数に関係なく同一の Langmuir 型吸着等温線に還元されることを見出した。また直接定量法による吸着量、流動電位法から求めたイオンの吸着量、懸濁液の pH などから、粒子表面の固定層と拡散層への各イオンの吸着量を求めたところ、正負イオンの吸着は必ずしも当量的ではないことが結論された。

最後に、界面活性剤の吸着に伴う懸濁粒子の凝集・分散に関する研究を行った。吸着量、粒子の濡れ、 ζ 電位、粒子の沈降挙動を実験的に求め、総合的に検討した結果、疎水性粒子へのイオン性界面活性剤の吸着は、粒子の静電的性質にかかわらず疎水的な結合による多層吸着を示すこと、親水性粒子への吸着量は疎水性粒子に比べて小さく、粒子の静電的性質により大きく影響を受けること、懸濁粒子の表面物性にかかわらず、活性剤イオンの吸着初期段階では粒子は疎水化され、凝集性が増すことなどが結論された。cmc 近くのイオン性界面活性剤水溶液中では、どの粒子の場合も $|\zeta|$ 値が大きくなり、粒子と活性剤イオン間の静電的反発力が大きくなり、吸着量が飽和になるのみならず粒子間の反発力が大きくなること、活性剤イオンの吸着による水和層の形成に伴い、界面エネルギーが低下し、熱力学的に安定な分散系を作ることが実験的にも明らかにされた。

以上の研究によって、種々の表面物性をもったモデル粒子および粉末医薬品に対する界面活性剤イオンの疎水的作用および静電的作用に基づく吸着現象を明らかにし、吸着に関する熱力学的考察を試み、これに基づいて懸濁粒子の凝集・分散機構を物理化学的に説明することができた。

論文審査の結果の要旨

本論文はサスペンション製剤を研究する上で最も重要な、懸濁粒子の表面状態に関するものである。

これまで懸濁粒子の表面状態を種々の医薬品について比較する場合に、粒子の形状、大きさ、比表面積などが互に異なることが、研究上大きな障害になっていた。

著者は、微粉状の球形ガラス粒子の表面に有機物質をコーティングした粒子、およびシラン処理を行なったモデル粒子を用い、流動電位法によって表面状態を研究し、またこれらの粒子に対する界面活性剤の吸着量の測定も行ない、界面活性剤イオンの吸着には、静電的作用のみならず疎水的作用が重要であることを明らかにし、これにもとづいて懸濁粒子の凝集・分散の機構を考察した。

以上の研究は薬品物理化学上有益であり，特にサスペンションの生成および安定性の研究に寄与するところが大きい。

よって，本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。