

氏名	田川美恵子 たがわ みえこ
学位の種類	薬学博士
学位記番号	論薬博第239号
学位授与の日付	昭和55年9月24日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	水酸化鉄(Ⅲ)のアミノ酸による解膠に関する物理化学的研究

(主査)
論文調査委員 教授 中垣正幸 教授 宇野豊三 教授 岡田壽太郎

論文内容の要旨

従来、鉄欠乏性貧血の治療に用いられてきた還元鉄や硫酸鉄(Ⅱ)などの無機鉄剤は副作用が多いために最近では副作用が少なく、排泄率の小さい有機酸鉄剤やコロイド性鉄剤が使用されるようになった。コロイド性鉄剤としては中性 pH 領域附近で濃厚かつ安定な水酸化鉄ゾルを調製する必要がある。水酸化鉄ゾルの生成とその安定性に関する研究はこれまで薬学分野のみならず、コロイド化学の分野においても少なく、したがって水酸化鉄ゾルの生成、安定化に関する物理化学的研究からそのメカニズムを把握し、効果的な生成条件を知ることは製剤上有用である。

本研究では水酸化鉄(Ⅲ)の解膠メカニズムを物理化学的に検討し、アミノ酸を用いて中性 pH 領域で濃厚かつ安定な水酸化鉄ゾルを調製するための条件を決定することを目的とした。なお、水酸化鉄という言葉はその部分脱水物であるオキシ水酸化鉄をも含めた広い意味で用いた。

まず最も基本的な解膠剤である塩酸の作用を調べた。その結果、水酸化鉄(Ⅲ)を解膠させるためには水素イオンの吸着により粒子に正電荷を付与する必要があること、およびイオン強度が増大すると電気二重層が圧縮され、静電反発ポテンシャルエネルギーが低下するため解膠が妨げられることを明らかにした。また、乾燥した水酸化鉄(Ⅲ)粉末を使用すると解膠率は未乾燥の場合より低下するが、それは乾燥による水酸化鉄粒子の表面特性の変化が水素イオン吸着に影響した結果であることがわかった。

次に弱酸性領域で水酸化鉄ゾルを調製するという観点から解膠剤として種々の有機酸の作用を検討した。ギ酸、酢酸、プロピオン酸、*n*-酪酸、*n*-吉草酸を用いて解膠現象を調べたところ、炭素数3のプロピオン酸が最良の解膠剤であることを見出した。解膠剤として有機酸を用いた場合、有機酸イオンの吸着によって水酸化鉄粒子の正電荷が中和され Stern 電位が低下するが、他方、有機酸分子の吸着は吸着層の立体的障害によって水酸化鉄粒子の凝集を妨げる作用を現わすことを明らかにした。この研究から炭素数3のプロピオン酸の有効性を認めたので、これに水酸基またはアミノ基を導入した乳酸およびアラニンの解膠作用を調べたところ、DL-乳酸の解膠作用はプロピオン酸に劣るが、アミノ酸であるL-アラニンは中性に近い pH 領域ですぐれた解膠作用を示すことを認めた。さらに各種アミノ酸の解膠効果を比較すると、

グリシン, L-アラニン, DL- α -アミノ酪酸, L-バリン, L-イソロイシン, L-フェニルアラニンの中では L-アラニンが最も有効であり, L-アルギニン, L-リジンなどの塩基性アミノ酸やメチオニンのような含硫アミノ酸は解膠作用を示さなかった。

次に L-アラニンの解膠作用を詳細に調べた。水酸化鉄(III)を L-アラニン溶液に添加する方法(解膠法)で解膠率に及ぼす pH とアラニン濃度の影響を検討した結果, $2 < \text{pH} < 6$ の領域では解膠率はアラニン濃度と pH の双方に依存し, 中性 pH 領域附近で水酸化鉄(III)を効果的に解膠させるためには, 鉄に対するアラニン濃度比 ($\text{mol} \cdot \text{mol}^{-1}$) を 0.1~0.2 程度にする必要があることがわかった。さらに, 予め加水分解法で調製した水酸化鉄ゾルに L-アラニンを添加しておき, pH を変化させたときの濁度変化からゾルの分散・凝集現象を調べる方法(濁度法)で, 鉄とアラニンのモル比ならびに pH を広範囲に変化させて実験を行った。その結果, 鉄に対するアラニンのモル比が高すぎるゾルはかえって凝集し易くなることがわかった。限外顕微鏡電気泳動法を用いてゾル粒子の ζ 電位を調べたところ, アラニンを吸着した水酸化鉄粒子の電荷零点は低 pH 側に移動することを見出した。アラニンの高濃度域でかえって凝集が起こるのはこのためと考えられる。したがって水酸化鉄粒子へのアラニンの吸着は電荷零点の移動による凝集作用と吸着層の立体障害による保護作用の相反する二つの効果を与えるため, アラニンの水酸化鉄分散に最適濃度が存在することになる。

最後に上に述べた解膠法と濁度法の研究結果を比較するために, アラニン/鉄モル比と pH とを因子として水酸化鉄(III)の解膠条件および分散・凝集条件を示すマップを作成し, L-アラニンの水酸化鉄解膠最適条件を決定した。その条件はアラニンの等電点を超えない pH 領域で, 鉄に対するアラニンのモル比が 0.1~0.25 の範囲にある。この条件で解膠法で調製した水酸化鉄ゾルは pH 約 6 で鉄濃度が $0.5 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ 程度であって, これは加水分解法で調製した水酸化鉄ゾルの約 100 倍に相当した。

以上のように本研究では解膠法と濁度法の二つの研究方法を用いて水酸化鉄(III)の解膠メカニズムを検討し, 中性 pH 領域附近で濃厚かつ安定な水酸化鉄ゾルを調製するための解膠剤の種類および解膠条件を調べた。その結果, 水酸化鉄(III)を解膠させるためには粒子に正電荷を付与する必要があること, および L-アラニンが解膠剤として特に有効であることを見出した。しかしイオン強度の増大は電気二重層を圧縮して静電反発ポテンシャルエネルギーを低下させ, また吸着力の強いアニオンの存在は粒子の Stern 電位を低下させるためいずれの場合も解膠を妨げることがわかった。L-アラニンを用いるとイオン強度をあまり増加させない程度の少量の塩酸の添加によって分子に正電荷を与えることができ, 中性 pH 領域附近で濃厚かつ安定な水酸化鉄ゾルを調製することができた。このようにして, L-アラニンの水酸化鉄(III)解膠の最適条件は, アラニンの等電点を超えない pH で, 鉄に対するアラニンのモル比が 0.1~0.25 の領域にあると結論された。

論文審査の結果の要旨

本論文は安定なコロイド性鉄剤の製造にアミノ酸が解膠剤として有効であることを見出し, これに関する物理化学的研究を行なったものである。

著者はまず水酸化鉄に対する解膠剤として種々の有機酸の作用を検討した結果, L-アラニンが特に有

効であり、これを用いれば中性 pH 附近で濃厚かつ安定な水酸化鉄ゾルを調製し得ることを見出し、かつ、このように水酸化鉄沈殿を解膠して得られたゾルの濃度を測定して解膠率を求めることにより、解膠剤添加量および pH について解膠の最適条件を決定した。さらに、塩化鉄水溶液を沸とう水中に注入して製した水酸化鉄ゾルの濁度変化から、ゾルの安定化の最適条件を求め、これが上記の解膠の最適条件と一致することを確かめた。

以上の研究は薬品物理化学上有益であり、特にコロイドの安定性の研究に寄与するところが大である。

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。