

添加剤の表面自由エネルギー

星薬科大学 医薬品化学研究所 米持悦生

はじめに

表面自由エネルギーとは、等温、等圧下で表面を単位面積だけ新しくつくるのに要する仕事であり、表面の原子が内部の原子に比較してもっている過剰の自由エネルギーである。液体においては表面張力と同じ値であり、表面張力は、液体が気体と接しているとき、液体表面上の任意の単位長さにおいて、その直角方向に表面積を減少させるように作用する力と定義される。この表面自由エネルギーは、界面におけるエネルギー変化を表すためのパラメーターと考えられる。例えば、界面において表面積 $A(\text{cm}^2)$ を増加させるときになされた仕事 W は、表面自由エネルギー γ を用いると、 $W = \gamma \Delta A$ と表される。また、異なる物質（例えば個体と液体）間の分子間力を引き離すのに必要なエネルギーは付着仕事と言われ、 $W_a = \gamma_L + \gamma_S - \gamma_{LS}$ と表される（ここで L は液体、 S は固体）。一方、同一物質（液体）間の分子間力を引き離すのに必要なエネルギーは凝集仕事と言われ、 $W_c = 2\gamma_L$ と表される。ここで、両者を用いて、新しい界面が生成する際のエネルギー変化は、拡張係数と呼ばれ、付着仕事-凝集仕事すなわち $S = W_a - W_c = \gamma_S - (\gamma_L + \gamma_{LS})$ と表される。固体と液体の界面で生じる仕事（エネルギー）変化とはいわゆるぬれのことであり、系の表面自由エネルギーが減るとき、すなわち S が正の時、ぬれることになる。

測定手法

表面張力は、液体が気体と接しているとき、液体表面上の任意の単位長さにおいて、その直角方向に表面積を減少させるように作用する力と定義される。Fowkes(1964)は固体や液体の表面自由エネルギーが、さまざまな分子間相互作用(ファンデルワールス力、水素結合、誘導力)に起因する異なる成分の総和として表わされることを提案し、固体と液体それぞれについて表面自由エネルギーを分散成分 *dispersive component* と極性成分 *polar component* に分けている。また、Good と van Oss らは表面自由エネルギーを Lifshitz-van der Waals 相互作用(LW)と電子受容体-供与体相互作用、すなわち Lewis acid-base 相互作用(AB)とに分ける酸塩基法を用いている。

接触角は、固体表面に対する液体のぬれ性を表わす最も直感的な尺度である。接触角 θ は、Young の式では、固体、液体、気体 3 相の結合点における表面張力のつりあいとして表わされる。(Young, 1805) 一般にぬれの現象は、付着ぬれ(*adhesional wetting*)、拡張ぬれ(*spreading wetting*)、浸漬ぬれ(*immersional wetting*)の 3 つに大別される。3 つのタイプのぬれ現象が自然に起こるための条件は $W \geq 0$ であるので、それぞれ、付着ぬれは $0^\circ < \theta \leq 180^\circ$ 、拡張ぬれは $\theta = 0^\circ$ 、浸漬ぬれは $0^\circ < \theta \leq 90^\circ$ である。粉体のぬれ測定の手段としては、粉体を成形してつくった圧縮円板上に液滴をのせて接触角を測定する液滴法(*sessile drop*)

method)、粉体を開管中につめ、下端をろ紙などでふさぎ、液体を上昇させる毛管法 (capillary method)、粉体を板状に成形し液体に浸漬させる垂直板法(Wilhelmy method)、粉体を液体中に浸漬させたときの発熱量を測定する湿潤熱測定法などがある。

毛管法では、カラムに詰めた粒子の間隙を均一な円筒状の毛管と仮定して導かれた Washburn の式がよく用いられる。また、固体の表面自由エネルギーの測定については、直接測定することは非常に困難であるので、固体-液体間の相互作用を利用した間接的な方法が用いられている。講演では毛管法により接触角測定を行なった後、表面自由エネルギーを2つの成分、すなわち、分散成分 *dispersive component* と極性成分 *polar component* に分けて計算する Owens、Wendt らによる方法を用い、Owens、Wendt、Rabel、Kaelble らの方法を利用し、固体の表面自由エネルギーの極性成分 γ_{Sp} 、分散成分 γ_{Sa} を求める方法について言及する。この他にも、IGC(Inverse gas chromatography)測定からは、主にファンデルワールス力と考えられる分散成分 (γ_{sa}) と Lewis の酸-塩基相互作用に基づく酸-塩基パラメーターが算出可能である。

応用例

医薬品製剤においてこれらの値は、崩壊性、溶解性、凝集性、混合均一性など、界面が関与する重要な特性に関連した物性パラメータと考えられる。また、表面自由エネルギーは、さまざまな分子間相互作用(ファンデルワールス力、水素結合、誘導力)に起因する異なる成分の総和として表わされることが報告されている。すなわち、試料の表面自由エネルギーを知ることによって、固体間あるいは固体-液体間の凝集力の内容評価が可能と考えられる。つまり、ファンデルワールス力、水素結合、酸塩基相互作用の強さが、試料間で比較可能となり、従来経験に頼っていた製剤の物性が数値で表されることとなる。

前述の手法を用い、これまでに多くの製剤添加剤の表面自由エネルギーが評価されてきた。講演では、製剤添加剤の新たな物性パラメータとしての表面自由エネルギーの応用例を紹介する。具体的には、崩壊剤類の表面エネルギーと製剤の崩壊性との関係を利用した速崩壊錠の処方設計、粉碎・造粒など種々の製剤化プロセスによる、製剤添加剤の表面自由エネルギー変化、また、製剤添加剤における結晶性・結晶形態と表面自由エネルギーの関係、金属材料への粉体付着性などについて言及する。

おわりに

紹介予定の事例を通し、表面自由エネルギー測定は、これまで曖昧であった粉体物性について、新たな評価基準となりつつあることを実感していただきたい。表面自由エネルギーを指標とした製剤物性評価は、製剤の崩壊・溶解挙動の原因を明確に数値化するためのツールとなりえる。本手法により得られた知見は、製剤の品質評価、プロセスコントロールなどに応用可能と考えられる。