

Title	非イオン性活性剤によるパラオキシ安息香酸エステル類不活性化の機構に関する研究
Author(s)	松本, 光雄
Citation	大阪大学, 1961, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/28446
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【10】

氏名・(本籍)	松本光雄 まつもとみつお
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 220 号
学位授与の日付	昭和 36 年 7 月 7 日
学位授与の要件	薬学研究科応用薬学専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	非イオン性活性剤によるパラオキシ安息香酸 エステル類不活性化の機構に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 青木 大 (副査) 教授 羽野 寿 教授 川崎近太郎

論文内容の要旨

薬物の作用や効力が界面活性剤（以下活性剤）の存在によってどのような影響を受けるかは薬剤学上の重要な問題の一つであるが、製剤において抗菌性物質乃至は抗カビ性物質と活性剤とを併用することが多いため、今日まで多くの研究者がこの問題を研究対象として取りあげてきている。ことに近年非イオン性活性剤の利用の普及と共に、これが抗菌性物質特にフェノール性化合物の効力を著しく抑制する事実は広く注目されていて、その原因についての考察も数人の研究者によって試みられている。しかしながらこれらの考察の多くはいわゆる“Complex”説に基く考え方であって、しかも充分な実験的証明による事実の支持が行なわれていない。

この“Complex”説は非イオン性活性剤のなかでポリオキシエチレン基の附加していない Span 型 (sorbitan fatty acid ester) がフェノール性物質に対して効力抑制を殆んど生じさせないのに反し、その分子構造内にポリオキシエチレン部分を持つ Tween 型 (polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester) 或いは Myrj 型 (polyoxyethylene stearate) 等では効力の低下作用が著しく見られる点を重視するものである。即ちこの説はフェノール性物質と活性剤中のポリオキシエチレン部分との間の相互作用による“Complex”形成にその論拠を求め、この“Complex”形成のためにフェノール性物質の活性が低下すると説明するものである。もっともこの“Complex”という表現をかなり広い意味に解釈するならば、フェノール性物質と活性剤のポリオキシエチレン部分との間に何等かの相互作用が存在することは事実として認めることが出来る。しかしながら非イオン性活性剤による効力抑制の原因を直接この“Complex”形成機構と結びつけることは種々の点から妥当とは考えられない。

そこで著者は以前から“Complex”説によらないでこの現象を解明し得ることを主張して、二三の実験的証明を行なって来た。今回著者はこの点を更に明確にするためフェノール性物質としてパラオキシ安息香酸のエステル（以下パラベン）類を選び、それらが非イオン性活性剤並びにこれと関連するポリエチレ

ングリコール (Carbowax) 類等の存在によって受ける影響の強さを *Asp. niger* に対する効力の消長を指標として研究した。本研究によって“Complex”説の妥当性をかくことをはじめて積極的に証明し、同時に著者の説の正当性を理論的に裏付ける充分な実験を得たと信ずるものである。

“Complex”形成とパラベン類の効力

Carbowax 類による効力抑制：Table I に Carbowax 4000 が 0.5～20% 共存している場合に、*Asp. niger* の発育を阻止するに必要なパラベン類の濃度（以下有効濃度），及びこの濃度と Carbowax4000 の存在しない場合，即ちパラベン類の本来の有効濃度との比を示した。

Table I Carbowax4000 共存時のパラベン類の有効濃度及び有効濃度比

Carbowax4000 濃度w/v %	0	0.5	1.0	2	5	10	20
メチルパラベン	0.070%	0.080 1.15	0.084 1.20	0.086 1.23	0.106 1.54	0.145 2.2	0.26 3.6
エチルパラベン	0.040%	0.042 1.05	0.044 1.1	0.046 1.15	0.063 1.57	0.080 2.0	0.15 3.6
プロピルパラベン	0.022%	0.024 1.09	0.025 1.25	0.027 1.25	0.034 1.54	0.050 2.2	0.095 4.3

註 上段 *Asp. niger* に対する有効濃度%

下段 有効濃度比：Carbowax4000 共存時の有効濃度/水溶液中の有効濃度

Carbowax 類は非イオン性活性剤のポリオキシエチレン部分そのものに相当する，従ってパラベン類との“Complex”形成能については両者の間に大きな差があるとは考えられないから“Complex”説に従えば，パラベン類の受ける効力抑制の度合は両者に対して同程度となる筈である。しかし実験の結果非イオン性活性剤である Tween80 (POE sorbitan monooleate) の1%溶液中でメチル及びプロピルパラベンの受ける度合に匹敵する効力低下は，Carbowax 類の場合それぞれ10%及び20%の Carbowax 類が存在するときはじめて認められる。このように非イオン性活性剤のパラベン類の効力に与える影響が Carbowax 類のそれよりも著しく強いことは，その効力低下の原因を直接“Complex”形成に結びつけ得ないという考え方に一つの根拠を与えるものである。また Table I に記した有効濃度比の値がパラベン類相互で殆んど変化がなく次に記す非イオン性活性剤の場合と異なっていることが注目される。

非イオン性活性剤によるパラベン類の効力抑制：親油性部分の異なる三種の活性剤群即ち TO—型 (polyoxyethylene sorbitan monooleate)，BO—型 (P.O.E. oleylether) 及び NP—型 (P.O.E. nonylphenyl ether) の三群について各群中でエチレンオキサイドの附加モル数 6～40 の範囲で種々に変化させた活性剤を選び，その各々の1%溶液について前実験と同様にこれらの活性剤の共存下におけるパラベン類の有効濃度及びこれと活性剤の存在しない場合の有効濃度の比を求めた。一例として Table II に BO—型活性剤における場合を示す。

Table II BO一型活性剤各々1%共存時のパラベン類の有効濃度及び有効濃度比

BO一	- 6	- 8	-10	-12	-15	-20	-25	-30	-40
メチルパラベン	0.128 1.8	0.140 2.0	0.150 2.1	0.150 2.1	0.150 2.1	0.142 2.05	0.135 1.9	0.135 1.9	0.120 1.7
エチルパラベン	0.130 3.35	0.133 3.4	0.140 3.5	—	0.130 3.2	0.120 3.0	0.115 2.9	0.105 2.6	0.095 2.4
プロピルパラベン	0.210 9.5	0.180 8.2	0.170 7.7	0.160 7.3	0.155 7.1	0.135 6.2	0.130 5.9	0.115 5.2	0.100 4.5

註 上段 *Asp. niger* に対する有効濃度 (%)

下段 有効濃度比：BO一型活性剤共存時の有効濃度/水溶液中の有効濃度

“Complex” 説に従うなら、パラベン類の効力に対する影響は非イオン性活性剤のポリオキシエチレン部分のみが関係することになるから、それが活性剤分子中に占める割合の大きいもの即ちエチレンオキサイド附加モル数の多い活性剤ほど著しくパラベン類の効力を低下さすはずである。しかし実験結果はこれと大きくかけはなれたもので Table II においても見られる 如く附加モル数がそれより少ないか或いは逆に多い場合は明らかに効力抑制が少なくなっている。またこの場合パラベン類のエステル基の炭素数が多くなるにつれて、これに最大の効力抑制作用を及ぼす活性剤は、そのエチレンオキサイドの附加モル数の低い側に移行して行く。また同時にその効力抑制の程度が著しくなることもみられた。これらの事実は“Complex” 説でこれを説明することの不可能性を明らかに示しているといえる。

パラベン類の溶解度に対する Carbowax 類と非イオン性活性剤の影響の相違：Fig 1 及び 2 はそれぞれ Carbowax4000及び三種の OP一型 (P.O.E.octylphenyl ether) 活性剤の水溶液へのパラベン類溶解度の変化を示したものである。

Fig.1 Carbowax4000溶液中におけるパラベン類の溶解度

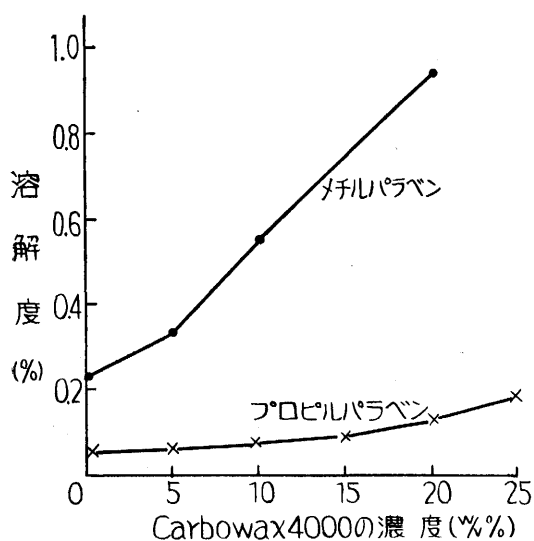
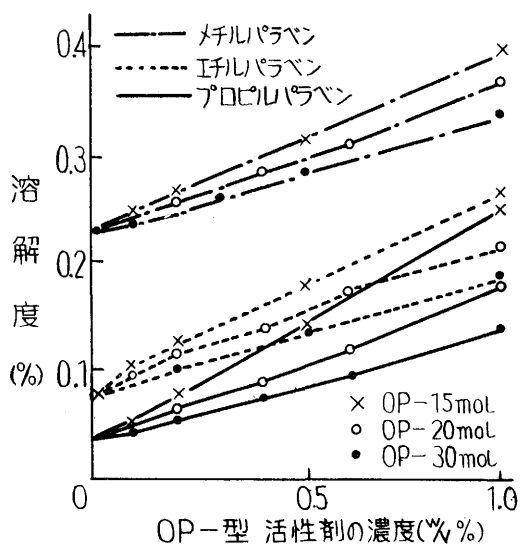


Fig.2 OP一型活性剤溶液中におけるパラベン類の溶解度



これによると Carbowax 類と非イオン性活性剤とはパラベン類の溶解度に与える影響が全く異なるこ

とが明らかである。しかもこの相違は非イオン性活性剤の分子中には Carbowax 類とは異って、親油性分が存在し、水溶液中では活性剤のミセルが形成され、可溶性をあらわすことと関連するものである。

非イオン性活性剤のミセル形成とパラベン類の効力

非イオン性活性剤のミセル形成によるパラベン類の効力の変化：パラベン類が活性剤の水溶液中で形成されるミセル内に可溶化されるのは非イオン性活性剤の親油性部分に対するパラベンの親和性が水に対する親和性より強いことによる。そして活性剤ミセルの存在する水溶液中では、パラベン類は活性剤ミセル中とミセル外の水相中に配分されて溶解する。この場合、ミセル内に可溶化されるパラベン類が溶液中の全パラベン類に対して占める割合はパラベン類自身の性質と非イオン性活性剤の性質の相関関係によって決る。

著者はかかる状況の下にあってはミセル中に可溶化されたパラベン類は抗カビ効力を示さず水相中のパラベン類濃度のみがその効力に関係すると考えるものである。この考えに従えば前述の実験結果、即ち Carbowax 類と比較するとき非イオン性活性剤はパラベン類の効力を低下する作用が著しいこと、同一系列の活性剤群中では一定のモル数のエチレンオキシドを附加した活性剤が最も強い影響を持つこと、パラベン類のエステル基の炭素数が増加すると、これに対して最大の影響を与える活性剤はエチレンオキシドの附加モル数の低い側に移ること及びその場合、効力低下の度合はパラベン類のエステル基の炭素数の大きいものほど大きいことを矛盾なく説明することができる。著者は更にこれを裏付けるため、Carbowax 類と前述の非イオン性活性剤との中間の性質を持つエチレンオキシド附加化合物の二三を選び、これらについて得られた事実をも何等矛盾なく解釈し得ることを認めた。

可溶化溶液中でのパラベン類の効力：非イオン性活性剤のパラベン類に与える影響の機構についての著者の考察は油性物質を可溶化した溶液中でのパラベン類の効力の消長機構の説明にも延長することが出来る。

即ち可溶化溶液中で油性物質は活性剤の形成するミセルの親油性部分に内包され、これにパラベン類を加えると活性剤の親油性基中のみならずそこに入込んでいる油性物質中にもパラベン類は溶け込む。それ故にパラベン類のうちで油性物質との親和性がより強いものほど、またパラベン類とより親和性の強い油性物質を用いた可溶化溶液ほど、パラベン類の効力低下が著しくあらわれることになる。

Table III 及び IV に示した結果はよくこれを裏付けるものであって、非イオン性活性剤によるパラベン類の効力抑制についての著者の見解を完全に支持するものと考えられる。

Table III 可溶化溶液中に於けるパラベン類の *Asp. niger* に対する有効濃度

可溶化油相濃度 %		0	0.5	1	1.5	2.0
流動パラフィン (BO—10mol 1%)	メチルパラベン	0.150%	0.165	0.153	0.153	0.148
	プロピルパラベン	0.170%	0.185	0.185	0.180	0.180
イソピロピルミリステート (BO—12mol 1%)	メチルパラベン	0.147%	0.160	0.175	—	0.175
	プロピルパラベン	0.162%	0.230	0.275	0.295	>0.3

Table IV パラベン類の *Asp. niger* に対する有効濃度に及ぼす可溶化溶液中の油性物質の影響

油性物質 濃度%		非イオン性活性剤 ⁴⁾	有効濃度	
			メチルパラベン	プロピルパラベン
流動パラフィン	1	BO-8mol	0.155%	0.195%
〃	1	BO-10	0.155	0.185
I P M ¹⁾	1	〃	0.175	0.265
〃	1	BO-12	0.155	0.265
10% LA ²⁾	1	BO-10	0.165	0.185
20% 〃	1	〃	—	0.22
30% 〃	1	〃	—	0.24
40% 〃	1	〃	0.170	0.255
オリーブ油	1	BO-8	0.155	0.26
50%オリーブ油 ³⁾	1	BO-10	—	0.20
キシレン	0.5	NP-12	0.155	0.170
〃	1	〃	—	0.26
ブチルフタレート	0.5	〃	—	0.27

註 1) I P M: イソプロピルミリステート

2) 10% LA: 流動パラフィンに10%のラウリルアルコールを加えたものを意味する

3) 50%オリーブ油: 流動パラフィンに50%のオリーブ油を加えたものを意味する

4) 非イオン性活性剤の濃度は全て1%

結 論

著者は本研究において非イオン性活性剤がフェノール性物質の抗菌効力を抑制する原因を、単に非イオン性活性剤分子中のポリオキシエチレン部分とフェノール性物質の“Complex”形成という点だけで論ずることの妥当でないことを第一段階で立証した。第二段階において著者は上述の「効力抑制の現象は薬物が活性剤ミセル内に可溶化され、このためミセル外の水相中における薬物濃度の減少が起ることに原因する」という考え方を非イオン性活性剤にも適用すべきであることを実験的に証明した。

併せてこの場合、非イオン性活性剤の形成するミセルとパラベン類の性質の相関関係が効力抑制の程度を規制する要因であるから、非イオン性活性剤分子中の親油性基の種類やエチレンオキシドの附加モル数が重要な因子になることを明らかにした。

従って本研究において得られた結果は非イオン性活性剤の共存する際のパラベン類以外のフェノール性物質或いは他の抗菌性乃至は抗カビ性物質の製剤中における効力を論ずる場合にも有力な根拠を提供するものと信ずるものである。更にまた他の薬物が非イオン性活性剤を共存する際に、その効力、作用の発現、或いは製剤中での分解乃至安定性等について考察する場合に、薬物の性質と活性剤ミセルの相関関係を考慮すべきことの必要性を示唆し得たものと考え次第である。

論文の審査結果の要旨

従来、保存剤特にフェノール性化合物の効力が非イオン性活性剤によって著るしく抑制される事実について、その原因がフェノール性物質と活性剤分子中のポリオキシエチレン (P.O.E.) 部分との相互作用による“Complex”形成に基づくとする説が諸外国の研究者により唱えられているが充分な実験的証明がな

い。

本論文はこれらの説に疑問を持ち、フェノール性化合物の効力抑制は活制剤のミセル形成に伴う該薬物のミセル内への可溶化のため、ミセル外の水相中の薬物濃度が減少することに起因するとする青木等の説の積極的証明を企図したものである。

即ち、研究対象としてパラオキシ安息香酸エステル類（パラベン類）を選び、これの *Asp. niger* に対する効力が非イオン性活性剤の P.O.E. 部分を形成するポリエチレングリコール類によって殆んど抑制されないことを第一段階で明かにし、Complex 説の妥当でないことを積極的に証明した。第二段階では親油性部分の異なる三群の非イオン活性剤をえらび、そのそれぞれのエチレンオキサイド (E.O.) 附加モル数の異なる系列の影響を検討した。そして非イオン活性剤のパラベン類の効力低下作用は同一系列の活性剤群では或る特定のモル数の E.O. を附加したものが最も強い影響を示すこと、パラベンのエステル基が大になるとこれに対して最大の影響を与える活性剤は E.O. の附加モル数の低い側に移ること及びその際の効力低下の度合はパラベン類のエステルの大きいものほど大きいことを明らかにし、この事実は Co-complex 説では説明し得ないことを示した。また一方でパラベン類の溶解度に対するポリエチレングリコール類と非イオン活性剤の影響の相違を実験的に明確にして、非イオン活性剤のパラベン類に与える影響の機構を考察し、青木等の説の妥当性を積極的に証明した。更にこの考察が他の油性物質を活性剤で可溶化した溶液中でのパラベンの効力の消長機構の説明にも完全に延長し得ることを実験的に証明した。

要するに本論文は非イオン性活性剤によるフェノール性化合物の効力抑制の機構を綿密な実験結果に基づき理論的に解明し、非イオン活性剤の形成するミセルとパラベン類の性質の相関性が効力抑制の程度を規制する要因であることをも明らかにしたものである。この結論は一般的に抗菌性物質或いは抗カビ性物質の製剤中における効力を論ずる場合及びこれらの製剤の実用化に当って有力な根拠を提供するものであって、本論文が博士論文として十分な価値あることが認められる。