

氏名	島本次雄 しまもとつぎお
学位の種類	薬学博士
学位記番号	論薬博第226号
学位授与の日付	昭和55年1月23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	Interaction of <i>p</i> -Hydroxybenzoates with Polyoxyethylene Dodecyl Ethers and Preservative Activity in Oil-in-Water Emulsions (パラオキシ安息香酸エステルとポリオキシエチレンドデシルエーテルとの相互作用および O/W 型エマルジョン中の防腐剤効力に関する研究)
論文調査委員	(主査) 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

水中油滴型 (O/W 型) エマルジョンや、水性サスペンションのような不均一系製剤に配合された防腐剤の効力は、連続相である水相中の非結合型でかつ非解離型として存在する防腐剤分子の濃度によって決まり、油相、界面活性剤ミセル、高分子化合物などに溶解または結合した分子や、水相中でイオンに解離した分子は微生物に対して直接作用する力がないといわれている。これらエマルジョンやサスペンションの防腐効力を試験する方法として、その系に微生物を接種したのち長時間保存し微生物数の消長を観察する、いわゆる challenge test が一般的にとられているが、この方法は時間と労力を要し、製剤化研究の過程でルーチン作業として用いることはむづかしい。

本論文においては、不均一系製剤の防腐力を知るための簡便な物理化学的方法について、次いで防腐剤の不活性化に大きな役割を演じている非イオン性界面活性剤と防腐剤との相互作用について研究し、有益な知見を得ることができた。また得られた結果に基づいて、防腐剤の最少必要量を計算するための単純な数式モデルを導き、その妥当性について研究した。

まず、Diaflo 膜 (UM-10, 43 mmφ) を用いて、防腐剤であるパラオキシ安息香酸メチル (MP), 非イオン性界面活性剤であるポリオキシエチレンドデシルエーテル (PDE) など種々の物質を限外濾過して膜の透過性を調べたところ、この膜は分子量に関する拡散性の膜であって、界面活性剤ミセルに可溶化された MP と水相中の非結合型 MP とを分別することができることを知った。そこで MP を種々の濃度含有する O/W 型エマルジョンを作り、その一部を遠心分離して得た水相を Diaflo 膜で限外濾過して水相中の非結合型 MP 濃度を測定した。一方エマルジョンの一部に 8 種の微生物を接種して 30 日間保存しその防腐効果を評価したところ、両者の結果はよい一致を示した。したがって、不均一系製剤の防腐力を知るための簡便な方法として、Diaflo 膜を用いる限外濾過法を提案することができた。

この限外濾過法は、防腐剤と非イオン性界面活性剤ミセルとの相互作用を検討する手段として有用であることが示唆されたので、防腐剤として MP およびパラオキシ安息香酸プロピル (PP) を、非イオン性

界面活性剤として8~50モルのエチレンオキシドを付加したPDEを用い、その相互作用を限外濾過法で研究した。MPおよびPPに対してPDEミセル中には2種の結合部位が存在することが明らかになった。第1の部位の結合はLangmuir型の吸着式によって表され、結合サイトの数を示す定数、 n_1 、は第2の部位の定数、 n_2 、と比べると非常に小さく、また第1の部位の結合の強さを示す定数、 K_1 、は第2の部位の定数、 K_2 、よりも大きい値であった。また、第2の部位は極めて大きい n_2 と非常に小さい K_2 を持っており、その機構は水相とミセル相の間の単純な分配関係に近いものであり、 n_2 と K_2 の積は見掛けの分配係数に相当すると考えられた。核磁気共鳴スペクトルの測定からMPとPPのミセル中での存在場所を考察した結果、第1の結合は親油基のcoreと親水基のmantleの境界部付近への吸着、第2の結合は親水基との相互作用による溶解と解釈された。PDEとMPおよびPPとの相互作用の機構は同一であるが、PPの方がMPよりも5~6倍強く結合して不活性化されることを明らかにした。

次に、MPおよびPPのポリエチレングリコール(PEG-4000)に対する相互作用を限外濾過法を用いて研究した。両者間の作用は非特異的な分配則に近いもので、先に研究したPDEミセルの第2の結合部位に関する機構とよく類似していた。更にPEG-400水溶液に対するMPおよびPPの溶解度を測定した。この結果と先に求めた n_2 と K_2 の積の値と比較することにより、PDEミセルの水和量を推定したところ、文献値とよく一致する結果を得た。これらのことから、防腐剤とPDEの第2の結合部位との相互作用がポリオキシエチレン基との作用による溶解現象であることが立証された。

エチレンオキシドを15モル付加したPDEとMPおよびPPとの相互作用に及ぼす多価アルコール、すなわちグリセロール、プロピレングリコール及び1,3-ブチレングリコールの影響を限外濾過法を用いて研究した。これら多価アルコールは、PDEミセルの第1の結合部位に対する防腐剤の結合にはほとんど影響しないが、第2の部位に対してはいくぶんか影響し、PDEミセルの親水基部分に存在する防腐剤の一部分と置換することが明らかになった。非イオン性界面活性剤ミセルと防腐剤との結合を抑制する多価アルコールの効果は決して著しいものではないが、その効果は、1,3-ブチレングリコール>プロピレングリコール>グリセロールの順であった。

ポリオキシエチレンタイプの非イオン性界面活性剤を乳化剤とするO/W型エマルジョンに配合された防腐剤の効力を予測し、あるいはその系に必要な防腐剤の量を計算するための単純な数式モデルを導いた。このモデルの妥当性を限外濾過法を用いて検討したところ、計算値と実験値はよく一致し、比較的単純な系の場合には利用できることを明らかにした。数種類の界面活性剤が組合わされているときの防腐剤との結合量は、混合物を構成するそれぞれの界面活性剤と防腐剤との結合の単純な和をもって算出することができること、または、PDE—防腐剤の結合パラメーターとPDEのhydrophile-lipophile balance(HLB)値との関係を示す実測値プロットを利用して、界面活性剤混合物のHLB値から結合パラメーターを推定し計算することによって求めることができることをみいだした。

このように本論文においては、不均一系製剤の防腐効力を評価するための簡便な物理化学的方法を提案するとともに、防腐剤と非イオン性界面活性剤との相互作用の本質を明らかにした。また得られた知見に基づいて、じゅうぶんな防腐効果を発揮するための防腐剤の最少必要量を計算する数式モデルを導くことができた。不均一系製剤の防腐という、これまで多くの経験とくり返しを必要としていた問題を定量的に

解明することによって、製剤設計、処方化研究の面に寄与し得たものとする。

論文審査の結果の要旨

本論文は不均一系液剤の製剤上重要な、防腐剤と非イオン性界面活性剤の相互作用に関するものである。著者は防腐剤としてパラオキシ安息香酸エステル、非イオン性界面活性剤としてポリオキシエチレンドシルエーテルを用い、それらの混合水溶液をデキストランゲル膜を用いて限外濾過すると界面活性剤ミセルに可溶化された防腐剤は除去されるので、その濾液の分析によって水相中に非結合型で存在する防腐剤の濃度を測定し得ることを確かめた。次にこの方法によって非イオン性界面活性剤ミセルに対する防腐剤の結合について研究し、ミセルの親油性部分の表面へのラングミュア型結合と、ミセル表面上の非イオン性親水基領域への分配平衡的結合とに分けられることを明らかにした。さらにこのような研究を応用して水中油滴型乳濁液剤に添加すべき防腐剤の必要量を算出する式を導き、この式が実験値とよく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、不均一系液剤中における界面活性剤の作用の研究に寄与するところ大である。

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する。