医 薬 品 に お け る 応 用

古 瀬 一 麿

エーザイ株式会社研究開発本部 (東京都文京区小石川 4-6-12)

Application of Surfactants in Pharmaceuticals

Kazumaro FURUSE

Eisai Research Laboratories, Eisai Co., Ltd. (Koishikawa 4-6-12, Bunkyo-ku, Tokyo)

1 は じ め に

一昔前の薬剤学の実習では「乳剤」といえば肝油乳剤、「軟膏」といえば豚脂、牛脂、ワセリンなどに決まっていた。

そのころ、経験的にアラビアゴム、トラガント、ペクチン、卵黄レシチンなどが内用乳剤に、脂肪酸セッケン類が外用乳剤に用いられた。乳化法も名人芸を思わせるテクニックを要し、したがって安定性も悪かった。

あれから 20 年、今日の乳化剤、すなわち界面活性剤（以下、活性剤と略す）の発達は目ざましい。とくに近年石油化学の発展に伴い合成された活性剤の進歩は、医薬、薬粧品の分野に画期的な利益をもたらした。

表-1¹⁾にみられるように、もともと繊維の柔軟剤としての「洗剤」の用途から開発されてきたもので、品質面で後述するように、医薬、薬粧分野への利用には問題もあるが、年々使用量も増加の傾向にある。

その応用分野は気、液、固、各二相の界面に作用し、界面エネルギーを減ずる、いわゆる界面活性能による湿潤、浸透、分散、乳化、可溶化、起ホウ、消ホウなどきわめて多岐にわたる諸性質を利用するもので、現在医薬、薬粧品を手がける研究者にとって活性剤の恩恵はきわめて大きい。

一方乳化剤選定法に関しても、Bancroft が活性剤がよく溶ける相が外相となるという一般則を提唱し、その後 Griffin は HLB* 値を、Moore らは HLF 数を、そして Winsor は界面における親和性の比を考え、さらに篠田ら²⁾は乳化の転相温度を測定して HLB を判定する新しい試みを行なっている。乳化剤の選定に対し、前者が親油性、親水性、および油の種類（所要 HLB）、水の量などを反映するのに比べ、後者の HLB 温度方式はさらに乳化剤の濃度、温度、相容積などもカバーする利点がある。また篠田らのいわゆる有機概念図も、乳化系の研究に多くの示唆を与えている。

* Hydrophile-Lipophile-Balance

表-1 界面活性剤需要別調査表 (自昭和 40~43 年)

応 用 分 野		単位 { 数 量 : t 前年比 : % }			
		昭 40	41	42	43
織 維	数 量	86,962	97,495	103,382	119,219
	分野比率	58.9	57.5	53.7	52.9
	前 年 比	106	112	106	115
紙 パ ル プ	数 量	5,139	5,625	7,028	7,257
	分野比率	3.5	3.3	3.6	3.2
	前 年 比	113	109	125	103
農 林 業	数 量	5,673	7,101	10,024	11,960
	分野比率	3.8	4.2	5.2	5.3
	前 年 比	104	125	141	119
ゴ ム ・ プ ラ ス テ ッ ク	数 量	4,105	5,380	6,619	9,654
	分野比率	2.8	3.2	3.4	4.3
	前 年 比	94	131	123	146
香 粧 ・ 医 薬	数 量	3,571	3,804	5,515	6,674
	分野比率	2.4	2.2	2.9	3.0
	前 年 比	128	107	145	121
ク リ ー ニ ン グ 業	数 量	9,343	11,449	12,678	13,869
	分野比率	6.3	6.7	6.6	6.2
	前 年 比	103	123	111	109
鉱 業 ・ 金 属	数 量	7,270	7,825	11,353	12,132
	分野比率	4.9	4.6	5.9	5.4
	前 年 比	126	108	145	107
そ の 他	数 量	25,556	36,984	36,011	44,593
	分野比率	17.3	18.3	18.7	19.8
	前 年 比	141	121	116	124
合 計	数 量	147,629	169,663	192,610	225,358
	前 年 比	112	115	114	117

その他欄は皮革工業、食品工業、染料、インキ工業、タール燃料、石油工業、中間原料、写真、環境衛生、分解剤等の諸工業の集計である。

Lawrence が初めて提唱し、Winsor によって応用範囲を拡大した油-水-活性剤の 3 成分系についての「相図」を作成する手法は活性剤の性能と応用面を直接結びつけるデータづくりに適した実験法で、多くの研究者に

より試みられた。最近、大庭ら⁹⁾はオキシエチレンの重合度分布のない、すなわち単一鎖長ポリオキシエチレンの高級アルコールエーテル型非イオン活性剤を合成し、3成分系の相図を作成し、乳化、可溶化、ゲル化などの実用面と対比される性能を研究している。さらに市販の広い重合度分布をもつエーテル型についても、同様な試験を行ない、両者間に顕著な差があることを認めている。このことは、非イオン性活性剤の本質の追求を可能にし、従来、とくに非イオン性活性剤において、高純度の試料が得られないため解明されなかった多くの事実を解明する糸口となり得るだろう。

さて、それら基礎理論についてはすでに内外の名書⁴⁾に詳しく述べられ、また製剤への応用に関しては内海ら⁵⁾の総説があるので、重複を避け、本稿では殺菌剤、殺精子剤などに主剤として用いられる活性剤をとりあげ、ついで薬剤の可溶化、安定化、吸収促進などの助剤として用いられる活性剤、実際に使用する場合にしばしば問題となる毒性、阻害作用など、最近の興味ある知見について触れてみたい。

2 主剤としての利用

2.1 殺菌剤および帯電防止剤

2.1.1 陽イオン型

殺菌作用のもっとも強力なのは Domagk (1953) によって発見された陽イオン活性剤で、化学的には第四アンモニウム塩で、Hyamine Series (Rohm & Haas 社) として広く実用化されている。

その性質はアルキルトリメチルおよびジアルキルメチルアンモニウムクロリド系を例にあげると、側鎖アルキルの炭素数の大小による表面張力の変動は少ないが、抗菌性は大きく変わる⁹⁾ (表-2)。

表-2 Properties of alkyl ammonium chlorides

Length or source of alkyl chain	Surface tension (dyne/cm) 25°C 0.1%	Phenol coefficients at 37°C	
		<i>S. Aureus</i>	<i>E. Coli</i>
Mono C ₁₂ trimethyl	33	250	300
Mono C ₁₆ trimethyl	34	415	300
Mono C ₁₈ trimethyl	34	185	165
Dicoco dimethyl	30	430	270
Dihydrogenated tallow dimethyl	37	—	—

ベンジル基をもったアルキルジメチルベンジルアンモニウムクロリド型を例にとると、Rの炭素数の分布により抗菌作用は異なり、通常ヤシ油の混合アルキル (C₁₂~C₁₈) が実用に供されているが Lawrence ら⁷⁾は C₁₄=ミリスチル基が抗菌力最大と報じている。

また、その毒性、皮膚および粘膜に対する適合性もその構造とともに疎水アルキルグループの鎖の長さに左右

される。皮膚タンパクケラチンへの影響をみると、C₁₂~C₁₆ ではしばしば皮膚粘膜を刺激する傾向があり、C₁₈ 以上では刺激は少ないと Kluge⁸⁾ は報じている。

近年、ラウリル、セチル、ステアシルなど組成のはっきりしたものが入手できるようになった ONYX 社の Ammonyx の系統、BTC 1100 などアルキル (C₁₂ 98%, C₁₄ 2%), ジメチル-1-ナフチル基などである。また Tetrasan 3-4-D のアルキルジメチル 3-4-ジクロロベンジル基と各種の特色ある抗菌スペクトルを有する化合物が提供されている。

また非イオン、陰イオン活性剤に比較的配合性が高い Alkylamine oxide は酸性溶液中では第四アンモニウムを形成していると考えられるが、Aromox (Armour), Amirox C-55, (Beacon) や前述の Ammonyx AO, CO (ONYX) などは殺菌剤としてより、むしろヘアシャンプーへ配合して (1.5~10%) 帯電防止剤として用いられ、また alkanolamide と同じく、発泡剤としての用途もみられる。

Amine Alkyloxide

(例)

Aromox (Armour)
Amirox C-55 (Beacon)
Ammonyx AO, CO (ONYX)

Empigen (Marchon)

一説によると毛髪のタンパクは酸性グループが過剰であり (酸性と塩基性の比は 2:1), くしをとおすと静電気を起しやすい。陽イオン活性剤で洗髪すると酸性基は中和され、すき毛による静電気発生は減少する。これが陽イオンリンスの原理であるという⁹⁾。またアルキルベンゼンスルホネート系洗剤の皮膚刺激の緩和に、この種のアルキルアミンオキシドが配合される¹⁰⁾。

一方アルキルピリジニウムクロリド [I], アルキルモルホリウムクロリド [II], アルキルイソキノリジウムブロミド [III], などの陽イオン活性剤は特色のある殺菌剤やフケとりとしてシャンプーに応用される¹¹⁾。

ポリチオン酸の第四アンモニウム塩である sarthionate [bis-(lauryltrimethyl ammonium) polythionate] はヘアートニックのような頭髮用品のすぐれた殺菌剤として、コロイドイオウに代わりうる特性がある¹²⁾。

また Hyamine 2389 は抗菌性や抗鶏ニューカッスル

例

[I] R=C₁₅, Ammonyx CPC (ONYX)R=C₁₂, Dehyquart C (Dehydag)[II] R=長鎖アルキル R₁=短鎖アルキル基[III] R=C₁₂ 50%, C₁₄ 30%, C₁₇ 17%, C₁₈ 3% アルキル Isothan Q (ONYX) など。

病ウィルス性が知られており、最近さらに豚コレラウイルスに対する不活性化作用が発見され、家畜用消毒薬として開発された。この Hyamine 2389 の成分である methyl dodecyl xylene bis trimethyl ammonium chloride をさらに発展させた。ドデシルベンゼン誘導体の

ビスイソチウロニウム塩は、とくに大腸菌や緑膿菌などのグラム陰性菌に強い抗菌性を示している¹³⁾。

その抗菌性は bis 体/mono 体の分子比 90/10 の isothiureidomethyl dodecyl benzene hydrochloride は抗菌力が最もすぐれ、大腸菌に 2 ppm、緑膿菌には 5 ppm で静菌作用を発揮する (表-3)。

表-3 Isothiureidomethyl dodecylbenzene 塩酸塩の mono, bis 体の抗菌性の比較

bis/mono モル比	2.5/97.5	3.8/96.2	10/90	42/58	90/10
		最大抑制濃度 (ppm)			
大腸菌	12±1.7	7.4±0.3	5.0±0.4	4.0±0.4	2
緑膿菌	>47	>47*	31±0.9	9.7±0.5	5

* 最大溶解度

以上述べた陽イオン殺菌剤の共通の欠点は Fisher が唱える作用機序からいえるように、金属イオン、タンパクの存在で抗菌力が著しく低下することである。

2.1.2 両性イオン型

ベタイン型から発展した両性活性剤は殺菌力はかなり劣るが陽イオン型にみられる欠点が少ない、毒性もきわ

めて低いためアルキルグリシン型の代表 Gold Schmidt 社の Tego 51 (dodecyl polyaminoethyl glycine) を先駆として一時大いに脚先をあびたが、作用の不確実さと製剤的配合性の乏しいため、実際にはあまり利用されない。

アルキルグリシン型では、本邦で開発された dioctyl diaminoethyl glycine が毒性が低く、すぐれた化合物である。

イミダゾリン型は無刺激性シャンプー基剤として利用価値が高い。その代表的なものは, lauroylcycloimidinium ethoxy ethiynic acid-2-ethionnic acid disodium salt (Miranol) であり、ベビーシャンプーの基剤として好評を得ている。

また同社が最近開発した Miranol HSC conc. は酸性域 (pH 3.5) で効果的という部分的陰イオン塩タイプで、興味深い化合物である。

2.1.3 陰イオン型

undecilic acid mono ethanol amide の sodium sulfosuccinate は殺菌性を有し, sodium lauryl sulfate のような陰イオン活性剤にみられる, 皮膚酵素阻害は低く, 皮膚への親和性はすぐれている¹⁴⁾。

また仏 L'Oreal 社によって開発された アスパラギン酸誘導体や脂肪酸族のオキシまたはアミノアルカンスルホン酸またはアミノアルカン酸と脂肪酸のクロリドとをいわゆる Schotten-Baumann 反応によって縮合した isethionates (I), methyltaurides (II), sarcocides (III) などの化合物は、緩和な口内静菌、抗菌剤として応用される。

このほか殺菌性活性剤として、下記の化合物はすぐれた起ホウ性と洗浄性をあわせ有することが、最近の特許公告にみられる¹⁵⁾。

$R_1=C_6\sim C_{18}$ アルキル基, またはこのアルキル基を有する親油性の炭化水素基

$R_2=C_{1\sim 3}$ からなるアルキレン基

$n=1, 2$ または 3

およびそれらのハロゲン化水素酸塩またはアルカリ塩, また疎水基中に S を有する陰イオン性の殺菌, 洗浄剤として, 1-dodecanoxy-2-hydroxypropyl sodium thioglycolate がある¹⁶⁾。

2.2 殺精子剤

活性剤の殺精子作用機転は Mann¹⁷⁾ によると, 微生物血球に対するのと同じように, 精子細胞表面を変化させ, 細胞の透過性を増し, さらにリポタンパク質を含有する外層に作用し, これを傷害するので, チトクローム C が細胞外に拡散, 漏出し, 精子の運動性を不可逆的に喪失させ, 精子細胞を破壊するという。

はじめ陽イオン活性剤である cetyl trimethyl ammonium bromide が精子の果糖分解および運動を最も強く抑制すると報告されていた (Johnsen 1954., Mann

図-1 界面活性剤作用

表-4 活性剤の精子に対する作用

化 合 物 名	果 糖 分 解 抑 制 お よ び 殺 精 子 濃 度
Cetyltrimethyl ammonium bromide (CTAB) $C_{18}H_{33}(CH_3)_3NBr$ (mol wt 364)	0.0003~0.0006 M 50%抑制 0.0008~0.0012 M 100%
Sodium dodecyl sulphate (SDS) $C_{12}H_{25}SO_4Na$ (mol wt 288)	0.0005~0.0010 M 50% 0.0015 M 100%
2-Phenoxyethanol (Phenoxethol) $C_6H_5OCH_2CH_2OH$ (mol wt 138)	0.02~0.03 M

その他, lauryltrimethylammonium bromide, dodecylamine hydrochloride, Lubrol, sodium taurocholate, Tee-pol, saponin 0.1% など, 効果確認。

1955¹⁸⁾。ついで陰イオン活性剤である sodium dodecyl sulphate (SDS) や 2-phenoxy ethanol もまた果糖分解抑制作用が認められた (図-1, 表-4)。

その後, Lindahl ら¹⁹⁾が dioctyl sulfosuccinate を $0.84 \times 10^{-2} M \sim 1.41 \times 10^{-2} M$ (0.38~0.68%) 濃度で精子に作用させ, 暗視野の独得の顕微鏡下撮影の方法を用い, 精子の死滅割合を算出し, 殺精子効果の kinetics を研究している。polyoxyethylene (9) lauryl ether^{20), 21)} やその他 octylcresol polyoxyethylene 誘導体の殺精子作用についての報告もあるが, その作用機序はいまだ明らかでない。Clare Harvey²²⁾ は供試活性剤の一部について表面張力と殺精子作用との相関性の有無を観察したが, 相関性は見いだせなかったと報じているが (表-5), これは精子運動を抑制する濃度がミセル形成限界濃度以上であり, 表面張力値が一定となり, 変動がみられなかったためと考えられる。

表-5 殺精子作用物質の最小表面張力

化 合 物	Minimum surface tension (dyne/cm)
Hexanol condensate	35
Octanol condensate	30
Amyl cresol condensate	35
Dodecyl alcohol condensate	30
Octyl cresol condensate	33
Tridecyl cresol condensate	30
Sodium lauryl sulphate	41
Sodium oleate	26
Sodium dioctyl sulphosuccinate	26
Benzalkonium chloride	26
Cetyltrimethyl ammonium bromide	33
Diphenylol propane condensate	48
Castor oil condensate	41

著者ら²³⁾はいまだ殺精子作用について 報告のない約 100 種の活性剤について, 旧国家検定基準に基づき殺精子時間を測定, あわせて大腸菌 (*E. Coli* U 5/41) に対する殺菌濃度を測定し, 0.25% 以下の濃度で 30 sec 以内に人の精子の運動を停止させ, しかも 1% 濃度でも殺菌性を認めなかった活性剤に期待し, それらについて, マウスを用いて経口および腹腔内注射の急性毒性 (LD₅₀ 値) ウサギ眼結膜に対する局所刺激, ウサギ赤血球を用いた溶血試験を行なった結果, *p*-menthanylphenyl-polyoxyethylene 誘導体が在来の nonylphenylpolyoxyethylene (10) ether と比較し, すぐれた化合物であることを見いだした (表-6)。

この新化合物の殺精子作用を発揮する至適エチレンオキシド mol 数は 8~11 mol 付近で, その 9 mol 付加物のミセル形成限界濃度の実測値は $1 \times 10^{-3} M$ 付近であった。そのほかの性状を 表-7 に示す²⁴⁾。

また著者ら²⁵⁾は活性剤の物性として, 浸透性の濃度依

表-6 殺精子性活性剤の毒性比較

Material	Acute toxicity (LD ₅₀ , mg/kg)		Hemolysis test (Rabbit's erythrocytes)		
	Intra-peritoneal	Oral	0.1%	0.01%	0.001%
<i>p</i> -Menthanyl phenyl polyoxyethylene (8.8) ether	167	>8,000	0	8'	>90'
Nonylphenyl polyoxyethylene (10) ether	100	2,500	0	0'	<90'

表-7 *p*-Menthanylphenyl-polyoxyethylene (8.8) ether の性状

Properties	Measured value
*HLB	11.98
Surface tension (0.25%, 25°C)	34.5 dyne/cm
Height of foam (0.25%, 40°C)	145.0 mm
Wetting time (0.25%, 25°C)	8 sec
Specific gravity (20°C, 100% Substance)	1.076
Cloud point (25%)	68.0°C
pH (5%)	6.8

* HLB (Calculated according Griffin's method)

表-8 殺精子性界面活性剤

化 学 名	使用濃度 (%)	剤 型
Benzalkonium chloride	0.1	ゼリー
Methylbenzethonium chlorid	0.2	坐剤
Sodium oleate	0.5	クリーム
Sodium lauryl sulfate	0.2, 0.28, 0.60	クリームまたはゼリー
Diocetyl sodium sulfosuccinate	0.5	クリーム
Zinc phenolsulfonate	0.5	坐剤
Glyceryl ricinoleate	0.5	クリーム
Diisobutyl alkyl phenoxy polyethoxy ethanol	1.0	ゲルまたはゼリー
Triisopropyl alkyl phenoxy-polyethoxy ethanol	1.25	クリームまたはゼリー
Nonyl alkyl phenoxy polyethoxy ethanol	5.0	クリームまたは錠剤
Monoisocetylphenyl ether polyethylene glycol	0.3	ゼリー
Monolaurate of dodecaethyleneglycol	5.0	ゼリー
Laurate of methoxy polyoxyethylene glycol 550	5.0	クリーム

存性に着目し、脱脂フェルトを用いた浸透力測定法を考案し、活性剤の殺精子作用と浸透力の間に著明な相関を見いだした。

また中埜らは²⁶⁾、ウニの精子に活性剤を作用させると acrosome reaction (先体反応) を起こすこと初めて確認した。

以上述べたように活性剤、とくに非イオン活性剤は低毒性で Döderlein 陰桿菌に作用せず、選択的に殺精子作用のみを有し、かつ、抗トリコモナス作用を有し、また製剤的安定性もすぐれているので、従来用いられてきた酢酸フェニル水銀にかわって、今後大いに利用しう

表-9 呼吸器疾患と界面活性剤 (モルモットの正常ならびに実験喘息肺における肺表面エネルギーと界面活性剤使用後の成績)

る。表-8 に繁用される表面活性殺精子を掲げる²⁷⁾。

2.3 カクタン (喀痰) の粘性降下

活性剤のエアゾル吸入は、粘りゅうなカクタンの表面張力を減じて流動性を増し、カク出を容易にして気道の清浄化をはかるといふ。主として低毒性の非イオン性活性剤がマイルドなアルカリ塩類と併用されるが、吉村ら²⁸⁾は polyoxyethylene monolaurate およびポリオキシエチレンアルキルフェノールホルムアルデヒド縮合物を用い、粘膜刺激、溶血などの重篤な副作用もなく目的を達した。

また、モルモットを用いた実験で、アナフラキシー肺、ヒスタミン喘息などの病的肺で上昇した肺表面エネルギーを活性剤エアゾル吸入で降下させ、正常値に近くことを認めたと報告している (表-9)。

ポリオキシエチレンアルキルフェノールホルムアルデヒド縮合物

R=Nonyl *n*, *n'*, *n''*=10, 20

2.4 便秘治療剤

dioctyl sodium sulfosuccinate は、強力な浸透作用により、便塊に水分をしみこませ、軟化させるので、便秘薬として利用されている。同様の目的に、エチレンオキシドとプロピレンオキシドの共重合物である Poloxalkol も使用される²⁹⁾。

本品は無味で服用しやすく、小児に賞用される。用量は3才以下 100~200 mg ずつ1日1~2回、3~12才は200 mg ずつ1日1~3回、Pluronic (Wyandott 社) がその代表で同種品も多い。

2.5 その他

dodecyl polyoxyethylene (9) ether は表面麻酔性があり、皮膚粘膜の鎮痛、かゆみ止めとして、外用に 0.5~4%, 胃粘膜に 0.25% 濃度で応用される。polyoxyethylene 30 stearate などが水溶性坐剤の基剤として用いられる報告もあり、その他、近年陽イオン型活性剤の一種が腸管からのグルコースの吸収を抑制すること、コレステリン吸収を抑制する作用があるなど報告があり、後述するように薬剤の吸収に対し、促進あるいは阻害する作用が認められ、薬剤への利用を示唆する文献も多い。

3 助剤としての応用

3.1 脂溶性ビタミン類の水溶化

水に難溶性の医薬品の水溶化は製剤上の大きな一つの課題である。造塩、リン酸エステル化、硫酸エステル化など化学構造の一部を変えて易溶性誘導体とするか、エチレンオキシドを導入してそれ自体を界面活性化して水溶化する方法、例えばビタミンEなどがあるが、なによりも画期的なものは Freedman³⁰⁾ らによるビタミンA, D, E など脂溶性ビタミン類の非イオン活性剤による水溶化の成功である。

これは製剤上の問題だけでなくビタミンの安定性、吸収、薬理作用上にも好結果をもたらした。可溶化の理論、実際については周知のとおりであるので本稿では割愛するが、本邦における脂溶性ビタミン水溶化法の特許申請も US ビタミン日本特許³¹⁾に代わるいくつかの方法が試みられた。

すなわち、オキシ脂肪酸またはそのエステルのポリオキシエチレン誘導体³²⁾や、脂肪酸のポリオキシエチレンアミド³³⁾、ショ糖の脂肪酸モノエステル³⁴⁾、多価アルコールのポリオキシエチレンエーテル、脂肪酸エステル³⁵⁾、高級アルコールのポリプロピレン、ポリエチレングリコール共重合体³⁶⁾、その他、アルキルフェノールのポリオキシエチレンホルムアルデヒド樹脂による方法³⁷⁾が考案されたが、実際には特許成立しなかったり、毒性の点で実用化不向であったりして、各社 US ビタミンにロイヤリティを支払って Tween 80 を応用していたのが現状である。

現在、オキシ脂肪酸の一種であるヒマシ油のポリオキシエチレン誘導体が毒性も少なく可溶化能もすぐれているので、脂肪性ビタミンの水溶化に多く応用される US

ビタミンの権利切れの今となつては昔語りであるが、水添ヒマシ油ポリオキシエチレン誘導体による水溶化の実用化成功は、脂溶性ビタミン類をはじめとする難溶性医薬品可溶化研究にたずさわった当時のわれわれに多くの救いを与えてくれた。その代表的活性剤は Nikkol HCO-60 としてはじめて提供された。

3.2 コルチコステロイド類の可溶化

そのほか難溶性医薬品の可溶化に関してステロイドホルモンについて中川³⁸⁾が報告している。田中³⁹⁾は酢酸ヒドロコルチゾンの9~15倍量のラウリルジエタノールアミドで可溶化する方法を、谷口⁴⁰⁾はヤシ油脂肪酸ジエタノールアミドの方がさらに可溶化能がすぐれ、ステロイドホルモンの約2.5倍量で目的を達すると述べている。また、医薬品分野における可溶化系の問題について、最近、J. Swarbrick⁴¹⁾が J. Pharm. Sci. 誌に総説しているので詳述は避け、前述の polyoxyethylene octyl phenol の formaldehyde 縮合物を用いて試みられた。コルチコステロイド類の可溶化度を表現する興味ある実験例を示す(図-2)。

図-2 Triton WR-1339 による消炎ステロイドの可溶化

中川⁴²⁾が脂溶性ビタミン、ステロイドホルモン、非ステロイド卵胞ホルモン、防腐剤など 41 種の水不溶性医薬品の Tween 80 水溶液、流動パラフィン、ポリエチレングリコール水溶液中への溶解度の比較を報告しているので参考にされたい。

3.3 錠剤の崩壊促進

すぐれた湿潤作用を利用し、数多くの活性剤が試みられている。Cooper ら⁴³⁾は表-11 および表-12 に示すよ

表-10 Properties of selected surfactants.

Surfactant	Disintegration time of calcium lactate tablets (sec)	Physical form	Solvent in tablet formulation	Ionic classification	Surface tension 0.1% solution at 25°C (dyne/cm) (uncorrected)
Aerosol OT	473.5	Wax	Alcohol	Anionic	30.4
" MA	498.0	"	"	"	44.0
" OT-B	699.5	Powder	"	"	31.2
" AY	749.0	Wax	"	"	44.6
Detergent 1011	768.5	Liquid	"	Nonionic	28.6
Victorwet 12	771.0	"	"	"	27.9
Tween 21	812.0	"	"	"	34.2
Triton X-100	831.0	"	"	"	31.5
Perma Par ACA-100	836.5	Paste	"	Cationic	26.4
Ethofat C/20	846.5	Liquid	"	Nonionic	33.6
Tween 81	878.5	"	"	"	35.4
Santomerse D	895.5	Powder	"	Anionic	33.7
Igepal CTA-639	976.0	Liquid	"	Nonionic	30.8
Quaternary C	979.5	Paste	"	Cationic	33.8
Brij 35	984.5	Wax	"	Nonionic	43.5
Aerosol IB	986.5	Powder	"	Anionic	46.7
Daxad 11	995.5	"	Diluted alcohol	"	70.5
Pluronic L 64	1025.0	Liquid	Alcohol	Nonionic	43.5
Duponol G	1060.0	Paste	"	Anionic	30.4
Sodium lauryl sulfate	1061.5	Powder	25% "	"	30.3
Emcol MST	1375.5	Wax	Ether	Nonionic	Insoluble

表-11 Calcium lactate tablets containing selected disintegrating agents.

Disintegrating agent (%)	Disintegration time (sec)
10 Starch (control)	1,175.5
0.1 Aerosol OT	775.0
0.2 Aerosol OT	762.5
0.5 Aerosol OT	750.0
10 Starch, 0.1 Aerosol OT	595.0
10 Starch, 0.2 Aerosol OT	542.0
10 Starch, 0.5 Aerosol OT	575.5
5 Starch, 0.2 Aerosol OT	775.0
10 Starch*, 0.2 Aerosol OT	704.0

* Starch added after spraying procedure

うに 21 種の活性剤をそれぞれ乳酸カルシウム錠へ配合，検討した結果，とくに 0.2 % の Aerosol OT, Aerosol MA の配合が最も有効と報告している (表-10, 11)。

3・4 エアゾル剤

シェービングフォーム，避妊薬などホウマツ・エアゾル用の発泡剤としての用途

表-12 エアゾルフォームの安定性と界面活性剤

I. 30 min 以上安定なエマルジョン

アワの安定性	界面活性剤の種類	Foam stiffness (g)
60 min 以上	Stearylamine acetate	60
	Palmityl amine	73
	Dipalmityldimethyl ammonium chloride	27
	Di (Hydrogenated Tallow)	—
	Dimethyl ammonium chloride	26
	Triethanol amine stearate	49
	Tween 61	52
10~60 min	Polyethylene glycol 400 distearate	17
	Polyoxyethylene mono-laurate	15
	Glyceryl monolaurate	15
10 min 以下	Lauryl amine	40
	Fatty acid ester of higher polyalcohol	19
	Tertiary amine-ethylene oxide condensate	18
	Alkyl aryl sulphonate	20
	Polyoxyethylene ether alcohol	9
non	Lanolin derivative	

II. 15~30 min 安定なエマルジョン

アワの安定性	界面活性剤の種類	Foam stiffness (g)
60 min	Tertiary amine ethylene oxide condensate	15
10~60 min	Alkanolamine condensate (Emcol 5138 A)	19
	PEG 600	16
10 min 以下	Diethylene glycol monolaurate (SE)	19
	Coconut fatty acid alkanolamide	18
	Sulphonated alkyl esters	21
non	Glycerol monostearate plus Tween 80	
	Fatty alkylol amide condensate (Aerosol O)	
	" (Aerosol S)	
	N-Alkyl trimethylene diamine	

III. 5~15 min 安定なエマルジョン

60 min 以上	2-Dendrocetyl alcohol	34
10~60 min	Polyoxyethylene sorbitol hexaoleate	18
10 min 以下	Polyglycerol oleate	25
	Diethylene glycol mono-oleate	21
	N-alkyl trimethylene diamine	20
	Span 20	—
	Tween 21	14
	Tween 85	—

は、最近よく研究されている。ラノリン誘導体のエアゾル処方への応用については、Herzka⁴⁴⁾ の報告があり、P.A. Sanders⁴⁵⁾ はエアゾル式発泡剤の活性剤について丹念な実験を行ない、ホウマツの安定性との関係を詳述しているのでその一部データを紹介する(表-12)。

3.5 薬品類の安定化

製剤研究者にとって医薬品の安定化は最大関心事であるが、Riegelman⁴⁶⁾ がベンゾカインの加水分解について、Sodiumdodecylsulfate の効果を確認して以来、数多く試みられている。掛見ら⁴⁷⁾ は Tween 80 がパラオキシ安息香酸エチルエステルのアルカリ域(N/20)加水分解を抑制することを報告(図-3~5)、野上ら⁴⁸⁾ はアセチルサリチル酸の分解速度に及ぼす界面活性剤の影響を観察している。

松岡⁴⁹⁾、中野ら⁵⁰⁾はその抗炎症作用など特異な薬用理

図-3 p-オキシ安息香酸エチルのアルカリ溶液中の分解の抑制効果。

図-4

図-5

溶化して綿状沈殿の浮遊物が生ずる。このことは Lysozyme の注射液や液剤の製造上大きな障害となるが、この塩化 Lysozyme 2.5% 水溶液に非イオン活性剤である hydrogenated castor oil polyoxyethylene (60) ether (Nikkol HCO-60) のミセル形成限界濃度 (cmc) 約 0.005% 以上添加するとその沈殿浮遊物の発生を抑制できることを振とう虐待試験の実験結果から認められている。このことは空気と水との界面に Lysozyme 分子が単分子膜として広がり、いわゆる表面変性を起こす結果で、その表面変性抑制効果は cmc 以上の濃度の非イオン活性剤が優先的に界面を占めるため、界面における Lysozyme 分子の単分子的な膜としての広がりが妨害される結果であると推定している。この報告は活性剤の性質を応用して医薬品の安定化作用を試みた最も代表的な一例であろう。

3.6 医薬品の吸収

J.A. Nissim⁵¹⁾ は, trimethyl-hexadecylammonium stearate, Cetrimide や Domiphen のような第四アンモニウム系活性剤がグルコースなどの栄養物の腸管吸収を著しく阻害する効果があることを、その後もグルコースの腸管吸収に及ぼす sodium lauryl sulphate の阻害効果を報告しているが R.D. Swisher⁵²⁾ が高濃度の活性剤

図-6 スルフィソミジンの血中濃度

図-7 スルファジメトキシンの血中濃度

では種々の物質の消化管吸収を促進したり，阻害する作用があることを多くの文献から紹介しており（表-13），その吸収促進作用は生体内に存在する活性剤胆汁酸を補

表-13 界面活性剤の胃腸吸収

界 面 活 性 剤	界面活性剤投与	吸収された物質 ⁽¹⁾	結果 (注 1)	報 告 者
陰イオン界面活性剤				
アルキルベンゼンスルホネート	400 mg/kg	マグネシウムイオン	+	Opitz (1961)
アルキルベンゼンスルホネート	20,000 ppm	陰イオン性染料	+, ○	Bornmann (1962)
アルキルベンゼンスルホネート	20,000 ppm	陽イオン性染料	-	Bornmann (1962)
ラウリルサルフェート	25,000 ppm	ブドウ糖	+	Kozlik (1956)
ラウリルサルフェート		ブドウ糖	+	Mosinger (1956)
ラウリルサルフェート		マグネシウムイオン	+	Kozlik (1955)
ラウリルサルフェート		カルシウム	+	Webbing (1965)
ラウリルサルフェート	100 ppm	鉄	○	Brise (1962)
ラウリルサルフェート		ビタミンAエステル	+, -	Fuchs (1954)
ラウリルサルフェート (注-2)		陰イオン性染料	+	Lish (1959)
ラウリルサルフェート (注-2)		陽イオン性染料	○	Lish (1959)
ラウリルサルフェート	10 mg	陽イオン性染料	+	Appel (1957)
ラウリルサルフェート		ストロファンチン	+	Eybl (1957)
ラウリルサルフェート	250 mg	ストロファンチン	+	Krause (1955)
ジオクチルスルホサキシネート	250 mg	コレステリン	-	Hueper (1944)
ジオクチルスルホサキシネート		鉄	○	Brise (1962)
種々の陰イオン界面活性剤		ブドウ糖	-	Woodard (1945)
非イオン界面活性剤				
ドデシルアルコール EO	500 ppm	ジキタリス	+	Nakano (1953)
オレイルアルコール EO		ストロファンチンジギトキシシン	-	Nakano (1953)
アルキルフェノール EO	250 mg/日	コレステリン	+	Hueper (1944)
オクチルフェノール CH ₃ O EO	600 mg/kg	コーンオイル	-	Tidwell (1965)
脂肪酸アシルソルビタン EO (20)	4,500 mg/日	脂肪，ビタミンA	+	Jones (1948)
脂肪酸アシルソルビタン EO (20)	3,000 mg/日	コレステリン	+	Kellner (1948)
脂肪酸アシルソルビタン EO (20)	<500 ppm	ストロファンチン	+	Nakano (1953)
脂肪酸アシルソルビタン EO (20)	>500 ppm	ストロファンチン	-	Nakano (1953)
脂肪酸アシルソルビタン EO (20)	10,000 ppm	ジキタリス	+	Nakano (1953)
脂肪酸アシルソルビタン EO (20)	50,000 ppm	鉄	○	Brise (1962)
脂肪酸アシルソルビタン EO (20)		鉄	+	Mori (1957)
脂肪酸アシルソルビタン EO (20)	160,000 ppm	ペニシリン	○	Schwartz (1949)
脂肪酸アシルソルビタン EO (20)	75,000 ppm	サリチルアミド	-	Yamada (1955)
陽イオン界面活性剤				
第四アンモニウム		ブドウ糖	-	Nissim (1960)

注 1 + = 吸収増大 ○ = 影響なし - = 吸収減少

注 2 ジオクチルスルホサキシネートと同じ結果

うためと考察している。ほかにも，医薬品吸収排泄に及ぼす影響に関する報告は多い。竹中ら⁵³⁾はショ糖脂肪酸エステルと Tween 80 を用いるスルファミン類の吸収に及ぼす影響を観察し，HLB の増加に比例して吸収を増すことを報告している（図-6，7）。

3・7 殺菌，防腐，防疫剤と組み合わせて

活性剤は，菌体の細胞を改変し，毒性物質（殺菌剤）が透過しやすいように菌体細胞上の殺菌剤の濃度をたかめるという。古く Berthet (1949) らは dioctyl sodium sulfosuccinate (Aerosol OT) (1:2000) が水銀化合物，G₁₁，G₄，hexyl resorsinol の効力を増加することを認めている。また DDT Lindane，trichlorethylene，o-dichlorobenzene など，塩素系薬剤の乳化剤として alkyl benzen sulfonate などの陰イオン活性剤とポリオ

キシエチレン系非イオン活性剤が効果的に用いられる。しかし，ポリオキシエチレン系の非イオン活性剤をフェノール系殺菌剤，防腐剤に配合する場合は Mirimanoff⁵⁴⁾ や Allawala⁵⁵⁾ らにより数多く報告されている阻害作用を考慮する必要がある。

4 応用上の問題点

以上述べてきたように，製剤上きわめて広域な利用価値の高い活性剤であるが，応用研究にあたり，市販原料の純度管理，毒性など考慮し，充分慎重にその選択を行なわねばならない。

4・1 原料の管理

近年ガスクロマトグラフィー，薄層クロマトグラフィー手法などの普及によりアルキル鎖長，エチレンオキシド付加モル数の確認管理はある程度可能になったが，非イオン活性剤はイオン性活性剤に比べ経済ベースでの高

純度の試料は得がたいものである。医薬品の原料として用いる活性剤について酸価、ヨウ素価、水酸基価、エステル化、ケン化価、水数、pH、融点、タイター、クラフト点、曇り点など一般油脂の測定値だけでは、その物性を管理できないことがしばしばある。

著者らも坐剤に配合された polyoxyethylene sorbitanmonostearate 原料中のこん跡の酸化剤により酢酸フェニル水銀の分解をきたし、殺精子作用の劣化を経験した⁵⁶⁾。原料の採択、管理には充分留意すべきである。

4.2 障害作用

活性剤の配合により主剤の抽出定量が困難になることも経験するが、前述したように、殺菌、防腐剤の効果に影響を及ぼすことは Riegelman (1948), Tice (1957), Hadgraft (1954), Navarre (1956), 青木らにより数多くの報告がある。フェノール性抗菌物質や酸性抗菌性物質は活性剤分子中のポリオキシエチレン基の酸素と結合、コンプレックスを形成するという説と、ミセル形成による抗カビ剤の親水親油のバランスに関連するという青木らの実証がある。

最近の報告では S.M. Blaug ら⁵⁷⁾が一連の *p*-hydroxybenzoic acid のエステルと Tween 80 や Myrj 52 などの非イオン活性剤との相互作用を溶解度測定によって研究し、Polyethylene glycol 4000 および 6000 との相互作用はきわめてわずかであるが、ポリオキシエチレンエステル型の非イオン活性剤の影響は大きく、paraben 類については butyl paraben > propylparaben > ethylparaben > Methylparaben の順であったと報告している。

陰イオン活性剤中における防腐剤の効果に関する実験が最近 G. Schuster ら⁵⁸⁾により報告されている。

4.3 毒性について

医薬品は食品、化粧品と異なり、日常連用される性格のものではないが、薬粧品外用剤は多分に化粧品品である。いずれにしても直接人体へ投与されるものであるから、添加する活性剤の急性、慢性毒性、および皮膚、粘膜に対する副作用などを充分調べて採用すべきである。近年毒性に関する研究報告は多い。

ウサギにあらかじめ Evans Blue を静注し、ついで起炎性物質を皮膚内に注射すると、注射部位に色素が溢出青染してくる。この皮膚のはく離切片を鏡検すると、毛細管透過性が観察される。この方法を用い、鈴木ら⁵⁹⁾は非イオン活性剤自身に起炎性のあることを認めた。

活性剤の毒性、副作用を表わす“めやす”として「溶血」「眼粘膜に対する刺激」「急性毒性」などがあるが、イオン性、非イオン性の各型によって著しく異なる。

まず、その“めやす”について触れてみたい。

Schwartz⁶⁰⁾は活性剤の経口毒性は、陽イオン型では LD₅₀ 値は 50~500 mg/kg であるが、陰イオン型では 2~8 g/kg、非イオン型では 5~50 g/kg と小さくなり、

両性活性剤の LD₅₀ 値は、1.33~2.50 g/kg であると Woodward⁶¹⁾ が報告しているように、第四アンモニウム塩類の毒性は高い。外用の場合も第四アンモニウム塩は 1% が限度であるが陰イオン型の alkylbenzen sulfonate は 5% 以上、sodium laurylsulfate は 20% 以上、非イオン型でもエーテル型は 5% 以上で刺激がでてくるが polyoxy ethylene sorbitan fatty acid esters (Tween 系) になると 100% 濃度で眼粘膜に投与しても刺激はない。

4.3.1 溶血現象

最近ようやく、マウスに対する急性毒性、ラットを用いた慢性毒性のデータも充実しつつある。

青柳ら⁶²⁾は静注に用いる活性剤の毒性の“めやす”としてその 0.3% 水溶液が 2 hr 以内に家トの新鮮な脱繊維素赤血球を溶血しないものと経験的に提案しているが、最近、赤血球表面積の研究から活性剤の構造と溶血現象との研究も盛んで、溶血の機構も解明されつつある。

4.3.2 溶血現象の機構

活性剤の赤血球表面積への作用を考えると二つの見解があり、活性剤は表面膜の脂質とくにコレステリンに作用して溶血を起こすという Pethica, Schulman ら (1953) の考えと、タンパク質部分に働くとの Ross ら (1954) の見解がある。

Schulman らはコレステリン単分子膜をつくりイオン性活性剤のイオン透過を測定し、透過圧増加と溶血作用の強さの順は一致することを確認している (図-8)。

一方、Ross らは陰イオン性のアルキル硫酸ナトリウムと陽イオン性の塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウムのアルキル基の炭素原子数 8~18 を用い、溶血を起こす最小濃度とアルキル基の炭素数との関連を実験し、溶血作用は活性剤のアルキル鎖が長くなるにつれて増大し、炭素原子数 14~16 の間に極大を示し、またタンパク質のアミノ基をアセチル化して正荷電を減少させると、陽イオン性活性剤の溶血作用には変化はないが、陰イオン性活性剤では溶血作用が弱くなる。この事実が

透過の強さの順序は

図-8 コレステリン単分子膜への界面活性剤の透過

ら、溶血作用にはタンパク質のイオン基が重要な役割をしており、イオン性活性剤の結合によりタンパク質を変性させるため、赤血球表面膜の状態が変化して溶血を起こすという。

美間ら⁶³⁾は非イオン活性剤について Schulman らの方法を追試し、活性剤の透入の強さは溶血の強さと密接に関連していることを認めている。すなわち、一般に分子の親水性部分の大きいほどコレステリン膜への透入が起こりにくく、また溶血、局所作用も小さい。近藤ら⁶⁴⁾は活性剤による溶血において、コレステリンのみでなくリン脂質をも考慮し、イオン性活性剤 ($C_4 \sim C_{12}$) について実験し、陽イオン性活性剤と陰イオン性活性剤とは血球表面膜のサン脂質に対する作用が異なり、これが溶血機構に影響していることを報告、その後ポリオキシエチレン系の非イオン活性剤を用い、アルキル鎖の炭素数と溶血作用の強さとの関係、エチレンオキシド付加モル数(親水性)と溶血作用との関係を観察している⁶⁵⁾。

図-9、図-10 のように、エチレンオキシドの付加モル数を一定にした場合には、溶血能力は親水基が長いほど大きく、親油基を一定にして親水基を変化させたときの溶血能力は親水基が増すと小さくなり、溶血濃度における各活性剤溶液の表面張力はほぼ 5 dyne/cm であり、溶血能力と表面活性度とは密接に関連している。

著者らも脂溶性ビタミン類に対し、すぐれた可溶性を有する新規な非イオン系活性剤である、以下に示す cetyl polyoxy propylene polyoxyethylene の $a=1 \sim 8$, $b=5 \sim 20$ の化合物について、家トの赤血球に対する溶血と表面張力、浸透性など表面活性度との関連について実験し、あきらかに平行性を認め、対照として用いた po⁺

lyoxyethylene (40) castor oil ether が最も溶血作用が小さく、1% 濃度で 90 min 以上という結果を得た⁶⁶⁾。

以上のように活性剤の溶血現象は、その表面活性能構造と関連するもので、今後われわれが新しい活性剤を医薬品分野へ利用するにあたり、溶血作用の大小は、まず毒性のめやすとして知っておく必要がある。

4.3.3 急性毒性

非イオン性活性剤の毒性は高級アルコールのエーテル型が大きく、エチレンオキシドの付加モル数が多くなるにつれて毒性は低くなることが知られている。静脈内に使用する 場合、活性剤の LD₅₀ 値は 1 g 以上/kg が望ましい。

前述の R.D. Swisher⁵²⁾ は「ヒトおよび哺乳類に対する活性剤の影響について」の総説報告のなかできわめて広範囲の活性剤の急性毒性値をとりまとめて紹介している。

4.3.4 慢性毒性

一般にラットを用いた内服によるデータ報告が多い。医薬用に繁用されている非イオン系活性剤は、2% 以下の低濃度ではまったく毒性は認められていない。古い報告だが Benegalia らは Aerosol OT を 0.87 g/kg、毎日ラットに 6 カ月間経口投与した結果、下痢以外の毒性、死亡例はなかったと報告、Jones らは、Tween 80 を 15 g/日、人体に数カ月投与して毒性は認められなかったと、また Fitzhugh らは Span 61, Myrij 52 など 4 種のステアリン酸系活性剤を 2~25% の濃度でラットに投与したとき 25% の高濃度の場合だけ肝肥大などの副作用を認めている。

最近、内外から提供される新化合物については、すでにこれらの毒性データを付してある場合が多く、安心して採用できる好ましい傾向にある。医薬用としての応用面を開発する場合、今後すべての活性剤に少なくとも急性毒性のデータ添付が望まれる。医薬品用に配合される活性剤の毒性に関しては、昭和 41 年度厚生科学研究報告⁶⁷⁾としてもまとめられているので参考にされたい。

重複する点もあるが、医薬品へ繁用される活性剤について以下、著者がとりまとめた急性毒性および溶血作用のデータ(表-14)と内外の公定書類に収載される活性剤をとりまとめて参考に供したい(表-15)。

5 おわりに

以上医薬と薬用化粧品に関連した研究報告をもとに特異な応用面を重点に実際に則してふれ、ついで利用研究にあたり重要な問題である毒性などに関して述べたが、今後、新しい素材がどしどし提供され、関連分野への利用はますます多岐にわたり、日々新用途が開発され発展

PC₅ : Polyoxyethylene-caproate
PC₇ : Polyoxyethylene-caprilate
PC₉ : Polyoxyethylene-caprate
PC₁₁ : Polyoxyethylene-laurate
PC₁₅ : Polyoxyethylene-palmitate

いずれもエチレンオキシド付加モル数10を用いた。

図-9 溶血作用に及ぼすアルキル鎖長の効果

図-10 溶血作用に及ぼすエチレンオキシド鎖長の効果

表-14 急性毒性および溶血作用

界面活性剤 (化学名)	供試品	急性毒性 LD ₅₀	溶血作用 100% 溶血 (濃度・時間)
Myristyldimethyl benzalkonium chloride	カチオン M-2	P.O. 415 mg/kg ⁽⁶⁸⁾	
Dodecylbenzalkonium chloride	カチオン F-50	P.O. 620 mg/kg ⁽⁶⁸⁾ (Mouse)	1: 30,000~ 1: 150,000 Bradosol (CIBA)
Dodecylpolyamino- ethyl glycine HCl	Tego 51 ⁽⁶⁹⁾ (10%) Obanol 512 アビロン 15	P.O. 30 ml/kg P.O. 0.75 ml/kg (Rat) I.V. 0.05 ml/kg (Rabbit) S.C. 20 ml/kg (Frog) P.O. 3.0 g/kg ⁽⁷⁰⁾ (Mouse) P.O. 1.7 g/kg ⁽⁷¹⁾ (Mouse)	1: 5,000 (Rabbit blood)
Diocetyldiaminoethyl glycine	Obanol 516	P.O. 5.368 g/kg ⁽⁷⁰⁾ (Mouse)	
Polyoxyethylene sorbitan laurate	Tween 20	P.O. >25 g/kg ⁽⁷²⁾ S.C. 13.3 ml/kg ⁽⁷³⁾ I.V. 3.75 g/kg (Mouse)	ニッコール TL-20 ⁽⁷⁴⁾ >0.1% (37°C) 4 hr
Polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate	Tween 80 ニッコール TO-10 Tween 80	P.O. >25 g/kg ⁽⁷³⁾ S.C. 5.3 ml/kg I.V. 3.75 g/kg (Mouse) P.O. 30 g/kg ⁽⁷⁵⁾ (Mouse) L.V. 5.8 g/kg ⁽⁷⁴⁾ (Mouse)	
Polyethylene glycol monostearate		I.V. 870 mg/kg ⁽⁷²⁾	ニッコール MYS-20 ⁽⁷⁷⁾ >0.1% (37°C) 4~5 hr
Polyethylene glycol distearate		I.V. 220 mg/kg ⁽⁷²⁾	
Polyethylene glycol oleate		I.V. 500 mg/kg ⁽⁷²⁾ (Mouse)	
Hydrogenated caster oil	ニッコール HCO-20		>5% (37°C) ⁽⁷⁶⁾
Polyoxyethylene ether	ニッコール HCO-40 HCO-50 HCO-60 ニッコール HCO-60	I.V. 5.0 g/kg ⁽⁷⁴⁾ I.V. 8.0 g/kg I.V. 7.0 g/kg (Mouse) S.C. 2.6 ml/kg ⁽⁷⁷⁾ P. 20 ml/kg (Mouse)	
Sucrose fatty acid ester		P.O. 20 g/kg ⁽⁷⁶⁾ 致死なし	
Monopalmitate laurate		I.V. 78~156 mg/kg (Mouse)	1: 800 5~10 min ⁽⁷⁸⁾
Monopalmitate stearate			1: 800 5~10 min
Diocetyl sodium sulfo- succinate	Aerosol OT	P.O. 1.5 g/kg ⁽⁷⁹⁾ (Mice) P.O. 4.8 g/kg ⁽⁷²⁾ I.V. 60 mg/kg	
Nonylphenolform- aldehyde	ニッコール R 1030	P.O. >15 g/kg ⁽⁸⁰⁾	0.01% >45 hr ⁽⁸⁰⁾ 0.001% >45 hr
Polymer polyoxy- ethylene (30) ether	(対照 Tween 80)	P.O. >15 g/kg	0.1% >45 hr 0.001% >45 hr (Rabbit blood) (24°C)
Polyoxyethylene sorbitol oleate	ニッコール GO-115	P.O. 30 g/kg ⁽⁸¹⁾ (Mouse)	

P.O.: 経口投与 S.C.: 皮下注投与 I.V.: 静注投与

表-15 公定書類収載界面活性剤一覧

日本薬局方 7(I)	ページ
ラウリル硫酸ナトリウム	647
ポリソルベート 80	582
ステアリン酸ポリオキシシル 40 (Polyoxyl 40 Stearate)	358
塩化ベンザルコニウム	100
塩化ベンゼトニウム	102
アルギン酸ナトリウム	75
日本薬局方 (II)	
モノステアリン酸グリセリン	214
モノステアリン酸アルミニウム	213
cf. ステアリン 酸カルシウム	134
マグネシウム	136
食 添 第 二 版	
グリセリン脂肪酸エステル	106
プロピレングリコール脂肪酸エステル	341
ソルビタン脂肪酸エステル	246
ショ糖脂肪酸エステル	231
化粧品原料基準 (厚生省公示第 322 号 昭和 42 年 8 月 8 日)	
モノステアリン酸グリセリン	
セスキオレイン酸ソルビタン	
トリオレイン酸ソルビタン	
モノオレイン酸ソルビタン	
モノステアリン酸ソルビタン	
モノラウリン酸ソルビタン	
モノステアリン酸ポリエチレングリコール	
ポリオキシエチレンセチルエーテル	
モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン (20 EO)	
モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン (20 EO)	
モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン (20 EO)	
ポリオキシエチレンニルフェニルエーテル	
ポリオキシエチレンラウリルエーテル	
ラウリル硫酸ナトリウム	
U.S.P.XVII (1968)	
Aluminium monostearate	27
Benzalkonium chloride	66
(Benzethonium chloride)	U.S.P.XVI 85)
(Cetylpyridinium chloride (Hexadecyl pyridinium))	U.S.P.XVI 135)
(Methylbenzethonium chloride)	U.S.P.XVI 430)
Polyoxyl 40 stearate (Polyoxyethylene 40 stearate)	488
Polysorbate 80 (Olethytan 20)	489
(Sodium stearate)	U.S.P.XVI 687)
Diocetyl sodium surfasuccinate	978
Zinc stearate	764
U.N.F. (1965)	
Benzethonium chloride solution	50
Cetylpyridinium chloride	83
Diocetyl sodium sulfasuccinate	138
Glyceryl monostearate	179
B.P. (1968)	
Benzalkonium chloridel soution	93
Cetrimide	176
Cetylpyridinium chloride	177
Sodium lauryl sulphate	923
B.P.C. (1963)	
Cetomacrogol 1000 (Polyethylene glycol 1000 monocetyether)	144
Benzalkonium chloride solution	76
Benzalkonium bromide solution	76
Cetyl pyridinium chloride	148
Cetrimide (Tetradecyltrimethylammonium bromide)	146
cf. Magnesium stearate	445
Self emulsifying monostearin (Glyceryl monostearate self-emulsifying)	503
Sodium lauryl sulphate	754
N.D. (1967)	
Undecylium chloride-iodine (Virac)	62
Triclobisodium chloride (Triburon Chloride)	59
Poloxalkol (Magecyl, polykol)	450
Deutsches Arzneibuch 7 (1968)	
Emulgierender cetylstearylalkohol	407
Cetylstearyl schwefelsaures natrium	408
Glycerin monostearat	549
Polyäthylenglykol-sorbitanoleat	813
Polyäthylenglykol-400-stearat	815

して行くことであろう。本稿が医薬品分野における今後の界面活性剤の利用研究の参考ともなれば幸いである。ご校閲いただいた岡崎寛蔵博士に感謝します。

(昭和 44 年 7 月 15 日受理)

文 献

- 1) 日本界面活性剤工業会統計資料 (1969 年 4 月) より抄録
- 2) 篠田, 第 19 回コロイド化学討論会 (1966)
- 3) 大庭, 高橋, 日本化粧品技術者連合会会報, **5**, 44 (1969)
- 4) 小田, 寺村 “界面活性剤の合成とその応用” (1967) 槇書店
- 西, 今井, 笠井 “界面活性剤便覧” (1960) 産業図書
- 目黒編 “界面活性剤研究” I, II (1966) 幸書房
- 坂口 “合成界面活性剤” (1961) 三井出版
- 磯田, 藤本 “界面活性剤入門” (1964) 三洋化成
- B. ヤーゲンソンス, M.E. ストラウマニス著, 玉虫監訳 “コロイド化学” (1968) 広川書店
- D.I. Shaw 著, 北原, 青木訳 “コロイドと界面の化学” (1967) 広川書店
- Paul Becher, “Emulsions Theory and Practice” McGraw-Hill Book Co., Inc.
- A.M. Schwartz, J.W. Perry “Surface Active Agents” (1949) Interscience Publishers, N.Y.
- A.M. Schwartz, J.W. Perry, J. Berch “Surface Active Agents and Detergents” Vol. I, Vol. II. (1957) Interscience Publishers, N.Y.
- 5) 内海, 鮫島, 竹内, 田中, 杉本, 薬局, **16**, 423, 569, 726, 841, 987, 1121 (1966)
- 6) K.M. Godfrey, *J. Soc. Cosmetic Chemists*, **17**, 17 (1966)
- 7) Laurence *et al.*, *J. Am. Pharm. Assoc.*, **36**, 353 (1947)
- 8) A. Kluge, *Am. Perfumer Cosmet.*, **81** (3), 35 (1966)
- 9) T. Rees *et al.*, *Am. Perfumer Cosmet.*, **81** (4), 37 (1966)
- 10) P. Gamble, 日本特許, 昭 38-3264
- 11) A. Kluge, *Am. Perfumer Cosmet.*, **81** (3), 35 (1966)
- 12) L. Gershenfeld, *Am. Perfumer Cosmet.*, **78** (10), 55 (1963)
- 13) D.R. Napier, *Soap Chemical Specialties.*, **42** (12), 117 (1966)
- 14) H. Hoffman, *Seifen-Öle-Fette-Wachse* **88**, 613 (1962)
- 15) 東洋高圧, 日本特許公告, 昭 41-8218
- 16) 第一工業, 日本特許公告, 昭 41-16376
- 17) T. Mann, *Sind. Fertil.*, **9**, 3 (1958)
- 18) T. Mann “The Biochemistry of Semen and of the Male Reproductive Tract”, p. 388 (1964)
- 19) P.E. Lindahl *et al.*, *Nature*, No. 4, 695, 1289 (1959)
- 20) D.A. Berberian *et al.*, *Toxicology and Applied Pharmacology*, **1**, 215 (1965)
- 21) D.A. Berberian *et al.*, *Toxicology and Applied Pharmacology*, **1**, 206 (1965)
- 22) Clare Harvey. *et al.*, *J. Reprod. Fertil.*, **3**, 124 (1962)
- 23) 岩原, 石関, 古瀬, 日本公衛誌, **12**, 123 (1965)
- 24) K. Furuse, *Perf. Cosm. Sav.*, **10**, 342 (1967)
- 25) 古瀬, 第 18 回日本薬学会報告 (1965)
- 26) 中埜, 名古屋大学理学部私信, E. Nakano, K. Furuse, *Exp. Cell. Res.*, (in Press) (1968)
- 27) NND, 427 (1960)
- 28) 吉村, 佐々, 診療, **13**, 526 (1960)
- 29) NND, 567 (1964)
- 30) L. Freedman *et al.*, *U.S.*, 2,419,299 (1947); *U.S.*, 2,518,230 (1950)
- 31) L. フリードマンほか, 日本特許公告, 昭 26-7145
- 32) 美間, 日本特許公告, 昭 30-3850
- 33) 伊藤, 小原, 日本特許公告, 昭 31-9596
- 34) 美間, 西川, 日本特許公告, 昭 34-9596
- 35) 市川, 古瀬, 飯野, 日本特許公告, 昭 37-0955
- 36) 市川, 古瀬, 飯野, 日本特許公告, 昭 36-9096
- 37) 田中, 丸山, 京極, 日本特許公告, 昭 36-17493
- 38) 中川, 薬誌, **73**, 469 (1935)
- 39) 田中, 吉沢, 新海, 原, 日本特許公告, 昭 38-24391
- 40) 谷口, 日本特許公告, 昭 40-26199
- 41) J. Swarbrick, *J. Pharm. Sci.*, **54**, 1229 (1965)
- 42) 中川, 薬誌, **76**, 1113 (1956)
- 43) B.F. Cooper *et al.*, *J. Am. Pharm. Assoc. (Sci. Ed.)*, **46**, 520 (1957)
- 44) A. Herzka, *J. Soc. Cosmetic Chemists*, **14** (1963)
- 45) P.A. Sanders, *Soap Perfumery Cosmetics*, **37**, 141 (1964)
- 46) S. Riegelman, *J. Am. Pharm. Assoc. (Sci. Ed.)*, **49**, 339 (1960)
- 47) 掛見, 有田, 瀬崎, 薬剤学, **21**, 174 (1961)
- 48) H. Nogami *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, **10**, 503 (1962)
- 49) 松岡, 中野, 日高, 薬剤学, **26**, 271 (1966)
- 50) 中野, 松岡, 日高, 日本特許公告, 昭 41-10186
- 51) J.A. Nissim, *Biochem. Pharmacol.*, **8**, 21 (1961)
- 52) R.D. Swisher, The Soap and Detergent Association, Scientific and Technical Report, No. 4, Nov. (1966)
- 富山, 油化学, **16**, 138 (1967)-文献紹介
- 53) 竹中, 伊藤, 栢野, 大橋, 薬剤学, **25**, 285 (1966)
- 54) Mirrimanof, *J. Pharm. Pharmacol.*, **2**, 685 (1950)
- 55) Allawala *et al.*, *J. Pharm. Assoc. (Sci. Ed.)*, **42**, 267 (1953)
- 56) 石関, 医学と生物学, **57**, 53 (1960)
- 57) S.M. Blaug *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, **50**, 441 (1961)
- 58) G. Schutser *et al.*, *Am. Perfumer Cosmet.*, **84**, 37 (1969)
- 59) 鈴木, 本好, 堀川, 新井, 日本化粧品技術者連合会会報, **5**, 1 (1969)
- 60) Schwartz *et al.*, Surface Active Agents and Detergents, Vol. II (1958)
- 61) Woodward, *J. Pharm. Pharmacol.*, **15**, 422 (1963)
- 62) 青柳, 日本特許公告, 昭 35-1848
- 63) 美間, 矢敷, 中谷, 臼居, 薬誌, **82**, 1172 (1962)
- 64) T. Kondo, M. Tomizawa., *J. Colloid. Sci.*, **21**, 224 (1966)
- 65) 近藤, 富沢, 薬誌, **86**, 251 (1966)
- 66) 岩原, 石関, 古瀬, 衛生試験, **85**, 81 (1967)
- 67) 東京医薬品工業協会報告, 昭和 42 年 6 月
- 68) 日本油脂 Bulletin
- 69) Goldschmidt Bulletin
- 70) 東邦化学 Bulletin
- 71) 三洋化成 Bulletin
- 72) Hopper *et al.*, *J. Am. Pharm. Assoc. (Sci. Ed.)*, **38**, 428 (1949)
- 73) 山田, 名古屋医学, **66** (1952)
- 74) 美間, 薬誌, **77**, 1201 (1957)
- 75) エーザイ研究所私信
- 76) 美間, 第 14 回日本薬学会大会報告 (1961)
- 77) エーザイ研究所私信
- 78) 美間, 薬誌, **78**, 988 (1958)
- 79) T.H. Eickholt *et al.*, *Drug Standard*, **28**, 154 (1960)
- 80) 田中, 日本特許公告, 昭 36-17493
- 81) エーザイ研究所私信