

界面活性剤と芳香族系化合物との間に生成する結晶性分子錯体：
難水溶性薬物の易水溶性化への試み

平田 寛孝,* 飯村菜穂子
新潟薬科大学, 〒950-2081 新潟市上新栄町 5-13-2

**Crystalline Molecular Complexes Generated between Surfactants and
Various Additive Compounds: An Attempt to Modify Sparingly
Water Soluble Drugs to Easily Water Soluble Drugs**

Hiroataka HIRATA and Nahoko IIMURA
Niigata College of Pharmacy, 5-13-2, Kamishin'eicho, Niigata 950-2081, Japan

(Received March 5, 2001)

It has been established that ionic surfactants, whether cationic or anionic, provide crystalline molecular complexes stably with various aromatic compounds as additives. Among various additives phenolic compounds are especially favorable for both surfactant species. Other than these additives, cationic surfactants easily provide crystalline molecular complexes with basic materials and even with non-polar substances such as biphenyl and phenanthrene. The isolated surfactant molecular complexes were analyzed by X-ray. To date the number of the obtained surfactant molecular complexes exceeds two hundred species or more and thirty or more of them were structurally analyzed. These surfactant molecular complexes were shown to be novel surfactant species different from their mother species, supplied with enhanced solubility to the complex additives. We applied these characteristics to sparingly water soluble drugs as the complex additive to modify them into easily water soluble drugs. The obtained complex drugs revealed an improved behavior in solubility and dissolution rate compared with pure drugs.

Key words—surfactant/drug molecular complex; drug solubility enhancement; enhanced drug dissolution rate; drug characteristics modification; drug/surfactant molecular complex structural analysis by X-ray crystallography

はじめに

著者らはここ十数年来、イオン性界面活性剤が種々の芳香族系化合物と結晶性分子錯体を幅広く生成することに興味を抱き、それらを単離しX線による解析からその構造を明らかにしてきた。¹⁻⁵⁾ 取り扱った界面活性剤はカチオン性では四級アンモニウム塩類、ピリジニウム塩類が主であり、それらの同族体としてはC18—C6等から数多くの錯体種を得た。またアニオン性ではアルキル硫酸塩類が主体である。⁶⁾ これらのイオン性界面活性剤は、特にフェノール類とは、カチオン、アニオンの別なく錯体生成例が多く見られ、^{1,6)} その他にカチオン性活性剤では芳香族アミン類、インドール類やカルバゾールといった塩基性化合物との間でも錯体形成が見られる。²⁾ これらの化合物はいずれも官能基を有する比較的極性の高いものであるが、カチオン性活性剤は

また環に全く官能基を持たない無極性物質例えばビフェニルやフェナントレンなどとも比較的容易に錯体を形成する。^{7,8)} こうして得られた分子錯体は後述の通り熱的にも安定で、耐酸化性・耐UV性にも優れ、通常単離された結晶は特別な取り扱いをならせず、常温、常圧下永年に亘ってヴァイアル中で保存することが可能である。このようにこれまでに単離されたこれらの分子錯体は200種を超え、それらの中30有余種の構造が明らかにされている。これらの結果を通じて著者らは界面活性剤が、その単離の難易は別として、それに添加される種々な化合物(以後添加物と呼ぶ)との間で類似の分子錯体を幅広く形成し、それらは今日までほとんど報告例を見なかった一連の新しい物質群を形成するものであろうと考えるに至っている。⁹⁾

こうした界面活性剤分子錯体には新しい化学種と

本総説は、平成12年度定年にあたり在職中の業績をまとめたものである。

しての広い応用面が期待される。実際に水溶性の低い添加物がこれらの界面活性剤との間で分子錯体を形成した際、その水溶性が著しく高まることを利用して、多くの難水溶性薬物を易水溶性化させる道が拓かれた。⁹⁾ さらに後述されるごとく、その一般的生成法として添加物を含んだ界面活性剤による均一可溶化水溶液中から分子錯体が冷時結晶として析出し、その溶液の加温に伴い分子錯体結晶が再び溶解して元の均一可溶化溶液に戻るその過程は、正に可溶化する現象が何であるのかを考える絶好の契機を我々に提供しており、著者らは引き続きこの面に重大な関心を寄せている。⁹⁾ これらの諸問題の解決は今後界面活性剤が工業的に広範な実用面を持つ可溶化を始めとする分散系全般への新たな展望と多彩な応用面を切り開くのみならず、油性物質の生体膜透過の問題にも新しい局面が拓かれるのではなかろうかとの期待を寄せている。

1. 分子錯体の生成

最初に便宜のためこれから本総説で頻出する界面活性剤の名称及びその略称を纏めて Table 1 として掲げる。頻出度の稀なものはそのつど注記することとする。またこれらの界面活性剤を用いてこれまでに単離され、そのモル組成比等が確立された結晶性界面活性剤分子錯体を、生成に用いた溶媒などとともに Table 2 にまとめた。本表並びに以後の各表中

Table 1. Surfactants and Their Abbreviations Dealt with in This Report

Surfactant	Abbreviation
(Cationics)	
Octadecyltrimethylammonium bromide	STAB
Hexadecyltrimethylammonium bromide	CTAB
Tetradecyltrimethylammonium bromide	MTAB
Dodecyltrimethylammonium bromide	LTAB
Decyltrimethylammonium bromide	DTAB
Octyltrimethylammonium bromide	OTAB
Hexyltrimethylammonium bromide	HTAB
Hexadecylpyridinium bromide	CPB
Hexadecylpyridinium chloride	CPC
Dodecylpyridinium bromide	LPB
(Anionics)	
Sodium octadecylsulfate	SOS
Sodium hexadecylsulfate	SCS
Sodium tetradecylsulfate	SMS
Sodium dodecylsulfate	SLS
Sodium octylsulfate	SOS

Table 2-1. Crystalline Cationic SMC's with Phenolic Substances

Surfactant/additive	Molar composition ratio Surf./add.	Identification
CTAB/ <i>o</i> -iodophenol	1/1	XR, UV, EA, EC
MTAB/ <i>o</i> -iodophenol	1/1	XR, UV, EA, EC
LTAB/ <i>o</i> -iodophenol	1/1	XR, UV, EA
DTAB/ <i>o</i> -iodophenol	1/1	UV
CTAB/ <i>p</i> -iodophenol	1/1	UV, EA
MTAB/ <i>p</i> -iodophenol	1/1	UV
CTAB/ <i>m</i> -iodophenol	1/1	UV
CTAB/ <i>o</i> -cresol	1/1	UV, EA
MTAB/ <i>o</i> -cresol	1/1	UV, EA
LTAB/ <i>o</i> -cresol	1/1	UV, EA
DTAB/ <i>o</i> -cresol	1/1	UV
CTAB/ <i>m</i> -cresol	1/1	UV, EA
MTAB/ <i>m</i> -cresol	1/1	UV
LTAB/ <i>m</i> -cresol	1/1	UV
DTAB/ <i>m</i> -cresol	1/1	UV
CTAB/ <i>p</i> -cresol	1/1	XR, UV, EA
MTAB/ <i>p</i> -cresol	1/1	UV
LTAB/ <i>p</i> -cresol	1/1	UV
DTAB/ <i>p</i> -cresol	1/1	UV
CTAB/phenol	1/1	UV, EA
MTAB/phenol	1/1	UV, EA
CTAB/ <i>o</i> -bromophenol	1/1	UV, EA
CTAB/ <i>p</i> -bromophenol	1/1	UV, EA
CTAB/ <i>o</i> -cyanophenol	1/1	UV, EA
CTAB/ <i>m</i> -cyanophenol	2/1	XR, UV, EA
CTAB/ <i>p</i> -cyanophenol	1/1	UV, EA
CTAB/ <i>p</i> -methoxyphenol	2/1	UV, EA
CTAB/ <i>p</i> -ethoxyphenol	2/1	UV, EA
CTAB/ <i>p</i> -nitrophenol	1/1	UV, EA
CTAB/2-naphthol	1/1	UV, EA
MTAB/2-naphthol	1/1	UV, EA
LTAB/2-naphthol	1/1	UV
DTAB/2-naphthol	1/1	UV
OTAB/2-naphthol	1/1	UV
STAB/ <i>p</i> -phenylphenol	2/1	UV
CTAB/ <i>p</i> -phenylphenol	2/1	XR, UV, EA
PTAB/ <i>p</i> -phenylphenol	2/1	UV, EA
MTAB/ <i>p</i> -phenylphenol	2/1	XR, UV
TTAB/ <i>p</i> -phenylphenol	2/1	UV, EA
LTAB/ <i>p</i> -phenylphenol	2/1	XR, UV, EA
DTAB/ <i>p</i> -phenylphenol	1/1	XR, UV, EA
OTAB/ <i>p</i> -phenylphenol	1/1	UV
CTAB/hydroquinone ^{a)}	1/1	XR, UV, EA
MTAB/hydroquinone ^{a)}	1/1	UV, EA
LTAB/hydroquinone ^{a)}	1/1	UV, EA
DTAB/hydroquinone	1/1	UV
CTAB/9-phenanthrol	2/1	UV
CTAB/vanillin ^{b)}	2/1	XR, UV
CTAB/guaiacol ^{b)}	2/1	XR, UV

^{a)}: Each complex contains two molecules of water in the complex crystal unit. Abbreviations, XR, UV, EA, and EC found in the column of identification mean the methods utilized to certify the occurrence and the molar composition ratios, viz., X-ray, UV spectrometry, the elementary analysis, and electrical conductometry, respectively. Data except for signified by ^{b)} are from *Current Topics in Colloid & Interface Science*, 2, 1 (1997).

Table 2-2. Crystalline Cationic SMC's with Basic Substances

Surfactant/additive	Molar composition ratio Surf./add.	Identification
CTAB/aniline	3/2	UV, EA, EC
CTAB/acridine	2/1	XR, UV, EA
MTAB/acridine	2/1	XR, UV
CTAB/indole	3/2	XR, UV, EA, EC
MTAB/indole	3/2	UV
LTAB/indole	3/2	UV
CTAB/5-methoxyindole	3/2	UV, EA, EC
CTAB/5-methoxy-2-methylindole	1/1	UV, EA, EC
CTAB/diphenylamine	2/1	UV, EA
MTAB/diphenylamine	2/1	UV, EA
LTAB/diphenylamine	2/1	UV, EA
DTAB/diphenylamine	1/1	UV
OTAB/diphenylamine	1/1	UV
CTAB/o-toluidine	3/2	UV, EA, EC
CTAB/p-toluidine	3/2	UV, EA, EC
CTAB/ α -naphthylamine	2/1	UV, EA, EC
MTAB/ α -naphthylamine	2/1	UV
CTAB/hydrazobenzene	2/1	UV, EA
CTAB/carbazole ^{a)}	2/1	XR, UV
CTAB/9-aminophenanthrene ^{a)}	2/1	UV
CTAB/2-methylindole ^{a)}	2/1	XR, UV
MTAB/2-methylindole ^{a)}	2/1	XR, UV
LTAB/2-methylindole ^{a)}	2/1	XR, UV
CTAB/skatole ^{a)}	2/1	XR, UV
MTAB/skatole ^{a)}	2/1	XR, UV
LTAB/skatole ^{a)}	2/1	XR, UV
DTAB/skatole ^{a)}	2/1	UV
CTAB/4-phenylpyrimidine ^{a)}	2/1	UV
MTAB/4-phenylpyrimidine ^{a)}	2/1	UV
CTAB/4-phenylpyridine ^{a)}	2/1	UV

Regarding the abbreviations in the column of identification see footnote of Table 2-1. Data except for signified by a) are from *Current Topics in Colloid & Interface Science*, 2, 1(1997).

においては界面活性剤分子錯体を SMC と略記する。錯体の生成はその大多数のものについては上述の通り、界面活性剤水溶液中でこれらの添加物類を一旦可溶化し、均一溶液とした後その溶液を冷却放置して錯体結晶を得ている。結果が累積するに従い水を媒体とした所謂通常の可溶化操作によってはそれが得難いもの、つまり難可溶化性の高いものについては水以外の溶媒系（メタノール、エタノール、アセトンその他）、あるいは水とそれらの混合系から得られたものも含まれている。この表から見て分かるように、フェノール系化合物はカチオン性、ア

Table 2-3. Crystalline Cationic SMC's with Non-Polar Substances

Surfactant/additive	Molar composition ratio Surf./add.	Identification
CTAB/diphenyl	2/1	XR, UV, EA
MTAB/diphenyl	2/1	XR, UV, EA
LTAB/diphenyl	2/1	XR, UV
DTAB/diphenyl	2/1	XR, UV
CTAB/phenanthrene	2/1	XR, UV, EA
MTAB/phenanthrene	2/1	UV
OTAB/phenanthrene	2/1	UV
HTAB/phenanthrene	2/1	UV

Regarding the abbreviations in the column of identification see footnote of Table 2-1. All the data are from *Current Topics in Colloid & Interface Science*, 2, 1(1997).

Table 2-4. Crystalline Anionic SMC's with Various Aromatic Compounds

Surfactant/ additive	Molar composition ratio (Surf./add.)	Hydration (H ₂ O/ complex)	Identification
SSS/2-naphthol	1/1	0	UV, EA, EC
SCS/2-naphthol	1/1	1	UV, EA, EC
SMS/2-naphthol	1/1	1	UV, EA, EC
SLS/2-naphthol	3/2	4	UV, EA, EC
SDS/2-naphthol	2/1		UV
SOS/2-naphthol	2/1	3	XR, UV
PLS/2-naphthol	1/1		UV
SSS/p-iodophenol	2/1		UV, EA, EC
SMS/p-iodophenol	1/1		UV, EA, EC
SLS/p-iodophenol	3/2	3	UV, EA, EC
SDS/p-iodophenol	3/2	4	UV, EA
SOS/p-iodophenol	1/1	3	UV, EA
PLS/p-iodophenol	1/1	1	UV, EA
SLS/p-bromophenol	2/1	3	UV, EA, EC
SDS/p-bromophenol	2/1		UV
SOS/p-bromophenol	2/1		UV
PLS/p-bromophenol	3/2	1	UV, EA
SLS/p-ethoxyphenol	2/1	3	UV, EA, EC
SDS/p-ethoxyphenol	2/1	3	UV, EA
SOS/p-ethoxyphenol	2/1		UV
PLS/p-ethoxyphenol	1/1	1	UV, EA
PLS/diphenylamine	2/1		UV
PLS/5-methoxyindole	1/1		UV

As for the abbreviations in the identification column, see the footnote in Table 2-1. All the data are from *Current Topics in Colloid & Interface Science*, 2, 1(1997).

ニオン性を問わず界面活性剤種とよく錯体形成することが分かる。^{1,9)} アニオン性界面活性剤では目下のところ比較的容易に単離し得た錯体種は、フェノー

ル類との間に生成したものに限られる。⁶⁾ それ以外のものとの生成の可否（多分単離の難易）は今後委ねられている。カチオン性界面活性剤はフェノール性化合物以外にも芳香族アミンなどの塩基性物質との間でも錯体形成が容易で、かつ単離もまた比較的容易である。さらにカチオン性については、これら極性基を有するもの以外にも無極性のピフェニルやフェナントレンの間でもそれらの錯体が単離され構造解析がなされている。^{7,8)}

得られたこれらの分子錯体結晶は、カチオン系では概ね極めて安定である。すなわちほとんど何ら特殊な条件を要せず、常温常圧下にヴァイアル中で半永久的に長期間に亘って保存することができる。アニオン系では錯体生成溶媒として水が多く用いられ、従って得られる錯体は含水結晶であることが多く、それらは徐々に結晶水を失って失透し、ひび割れなど風解するのが見られ、やがて結晶は粉末化し崩壊するに至る。⁶⁾

2. 可溶化と錯体形成及び難水溶性薬物易水溶性化との係り

界面活性剤分子錯体結晶の外観例を Fig. 1 に示す。これらの錯体種の結晶は上述の通常可溶化法により均一となった可溶化溶液中から冷却放置により沈殿として得られたもので、それらの多くが極薄板状晶として余り大きく生育しないものの中で、特にこの例に見られる界面活性剤-添加物の組み合わせ系ではかなりよく生育した錯体結晶が得られる。この可溶化溶液中からの錯体結晶析出の過程について特に注目すべき点は、この溶液を加温すると析出沈殿している錯体結晶は溶解して元の均一可溶化溶液に戻り、冷却すると再び錯体結晶が析出する事実である。この変化は常に可逆的に起こり、一般の塩類結晶、その他の結晶性物質の溶解過程と何ら変わることはない。この知見は可溶化とは何かを考える有力な手掛かりとなるとともに、本論文で副題として掲げた“難水溶性薬物易水溶性化への道”をも自

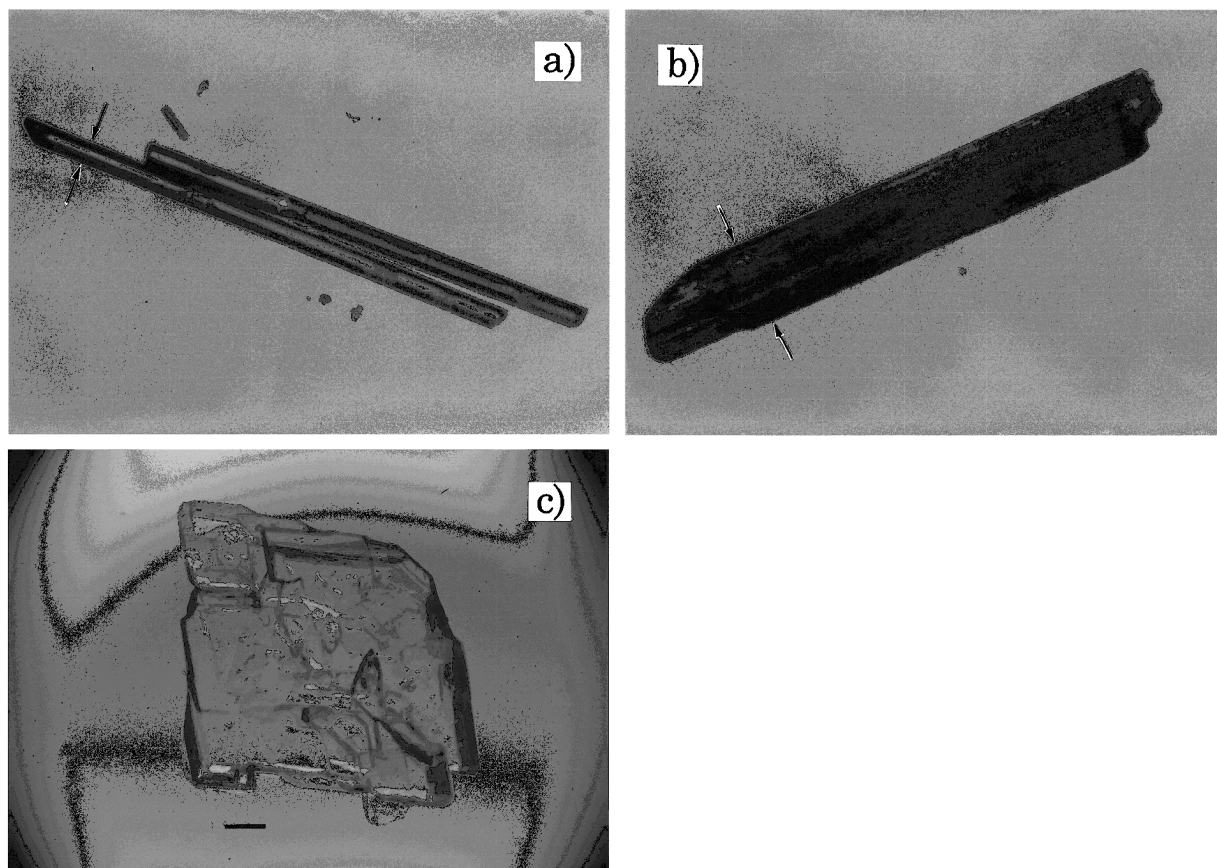


Fig. 1. Photos of the Surfactant Molecular Complex Crystals of CTAB/*o*-iodophenol

a) MTAB/*o*-iodophenol, b) and SLS/*p*-bromophenol, 3) respectively. In a), the gap of the arrow tips shows 0.03 mm length and in b) it shows 0.185 mm length, respectively. In c), the scale bar shows 0.5 mm length. From Hirata H. et al., *Colloid Polym. Sci.*, **265**, 750 (1987) and *J. Colloid Interface Sci.*, **199**, 111 (1998).

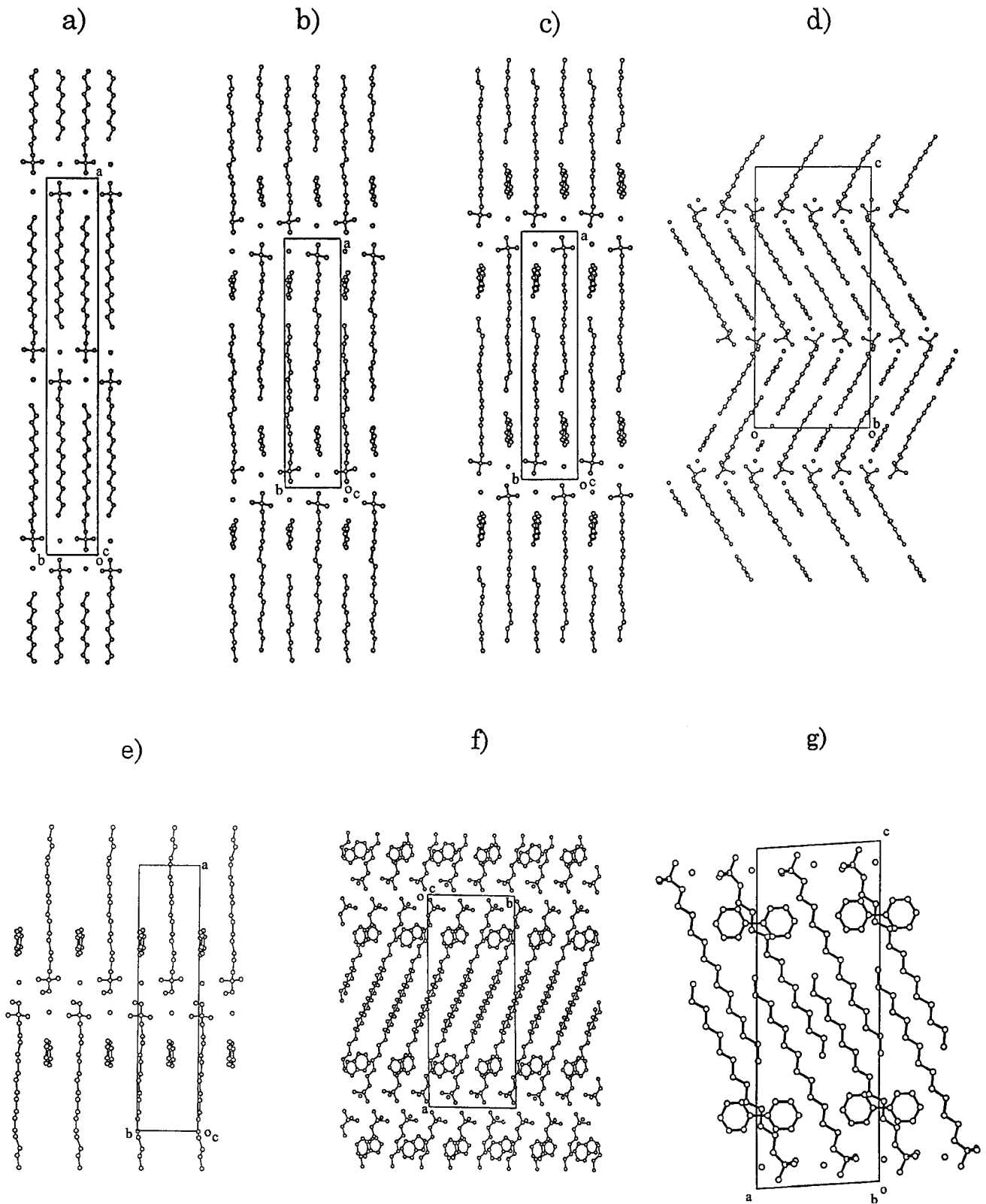


Fig. 2. a—g

ずから示唆する。⁹⁾ すなわち可溶化を行わんとする
 いずれの難水溶性物質もあらかじめ界面活性剤との
 間で上述の通り安定な分子錯体を結晶体として形成

せしめ置き、それを水に投入しさえすればここに問
 題とする難水溶性物質が均一に溶解した目指す可溶
 化溶液が直ちに得られることとなるからである。⁹⁾

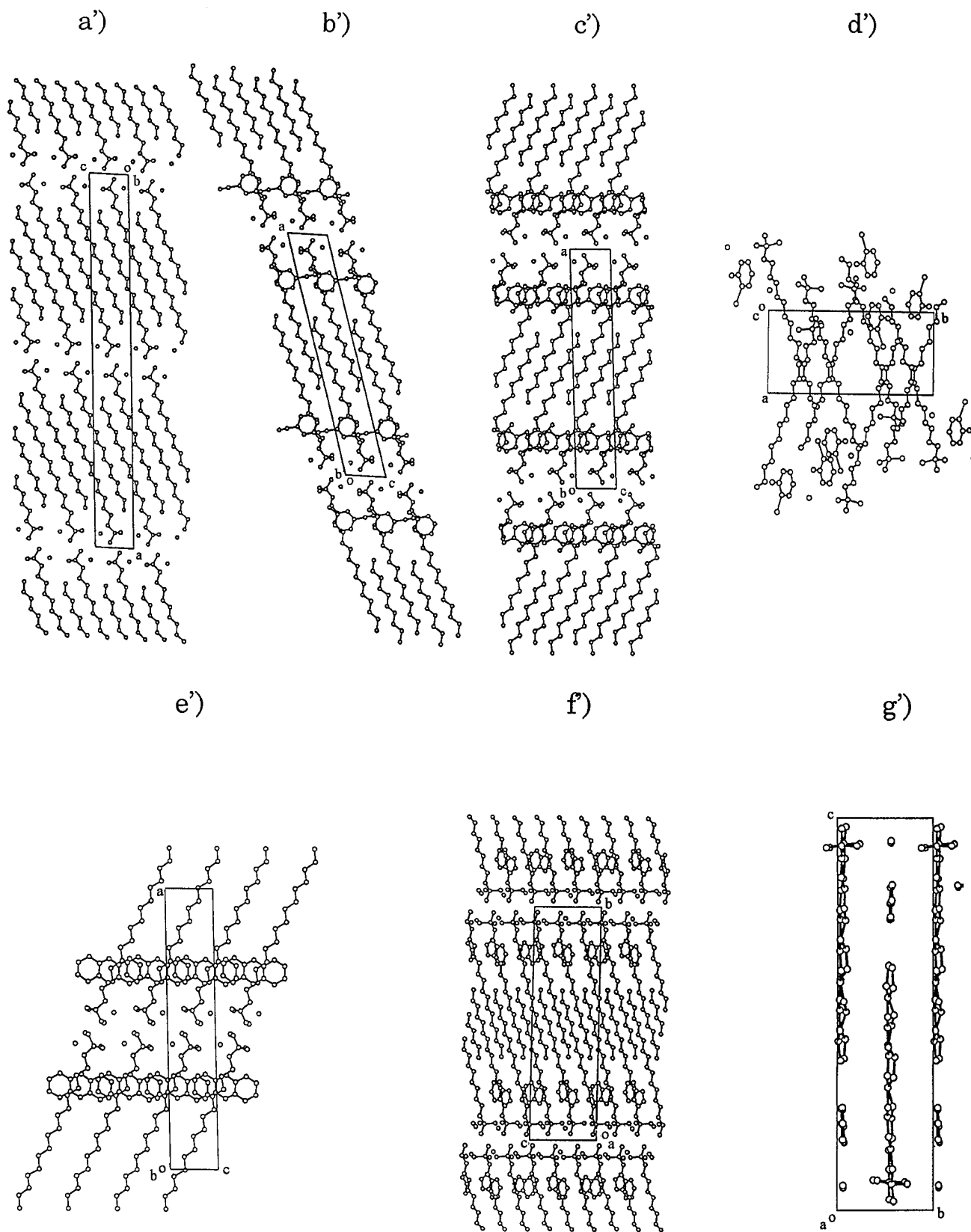


Fig. 2. Crystal Structures of Cationic Surfactant Molecular Complexes

b) through g) are of views along a suitable axis of CTAB/*m*-cyanophenol, CTAB/*p*-cresol, CTAB/*o*-iodophenol, CTAB/acridine, and MTAB/biphenyl, respectively, and b') through g') are those along an alternative axis. The views of a) and a') are the structures of CTAB alone which are adjoined to compare them with those of complexes. In the views of b) through g), well accommodation of additive molecules are seen between head and tail of two surfactant molecules. The layer is usually assumed to be along the plane of view of a') through g') on which channels composed of additive molecules are seen simultaneously. From Hirata H., *Current Topics in Colloid Interface Sci.*, **2**, 1 (1997) and *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **71**, 2109 (1998).

こうして得られた薬物・界面活性剤分子錯体の溶解挙動，溶解速度などについては別に節を改めて述べることにする。

3. 界面活性剤分子錯体の結晶構造

均一可溶性溶液から得られた結晶性分子錯体について，X線構造解析が行われた。Figure 2にそれらの中の代表的なものを示す。ここには比較のため母体界面活性剤 (CTAB) の構造もともに示されている。¹⁰⁾ これらの構造解析を通じてカチオン系分子錯体についてはそれらが共通の充填様式をとっていることが明らかとなった。³⁾ すなわち錯体種の結晶格子は，活性剤分子の頭部と尾部の交互配列で組上げられた母体界面活性剤の格子構造 (Fig. 2a, a') をよく保持しながら，添加物分子はその母体格子を押し広げる格好で収容されている (Fig. 2b—g)。したがって分子錯体結晶は母体と同様に，1つの面 (Fig. 2b'—g' 投影面) が上下方向に積み重なった層状構造をとり，収容された添加物分子は同時にこの層面上で相互に連なって一本のチャンネルを形成するかのごとく配列する。

次にアニオン系界面活性剤分子錯体の構造解析例を Fig. 3 に掲げる。アニオン系分子錯体について

は目下解析例は少なく，その構造に関しては未だ一般通則的なものを見出すに至っていない。しかし両者にはその構造においては違いがあることは明らかである。すなわちカチオン系錯体では上述のごとく，添加物分子は母体界面活性剤の格子を押し広げる格好で錯体格子を組上げるのに対し，アニオン系では，多くの母体界面活性剤が結晶水を持つと同様に^{11,12)} 錯体も結晶水を含んでいるものが数多く見受けられ (Table 2-3) 参照)，⁶⁾ 比較的緩く組み上がった結晶構造をとっていることである。このような構造上の相違はこれから述べる分子錯体固体の性質の種々な面に反映され，またそれらの溶液 (いわゆる可溶性溶液) の安定性の面にも大きく影響を及ぼしていると考えられる。ここでこれまでに構造解析がなされた界面活性剤分子錯体種の結晶データを Table 3 に纏めた。

4. 界面活性剤分子錯体の固体の性質

可溶性溶液より結晶として単離され，X線構造解析を通じてそれらが界面活性剤との間に生成する分子錯体であることが確立されたこれら一連の新しい化学種についてその固体状態における性質のいくつかを述べる。

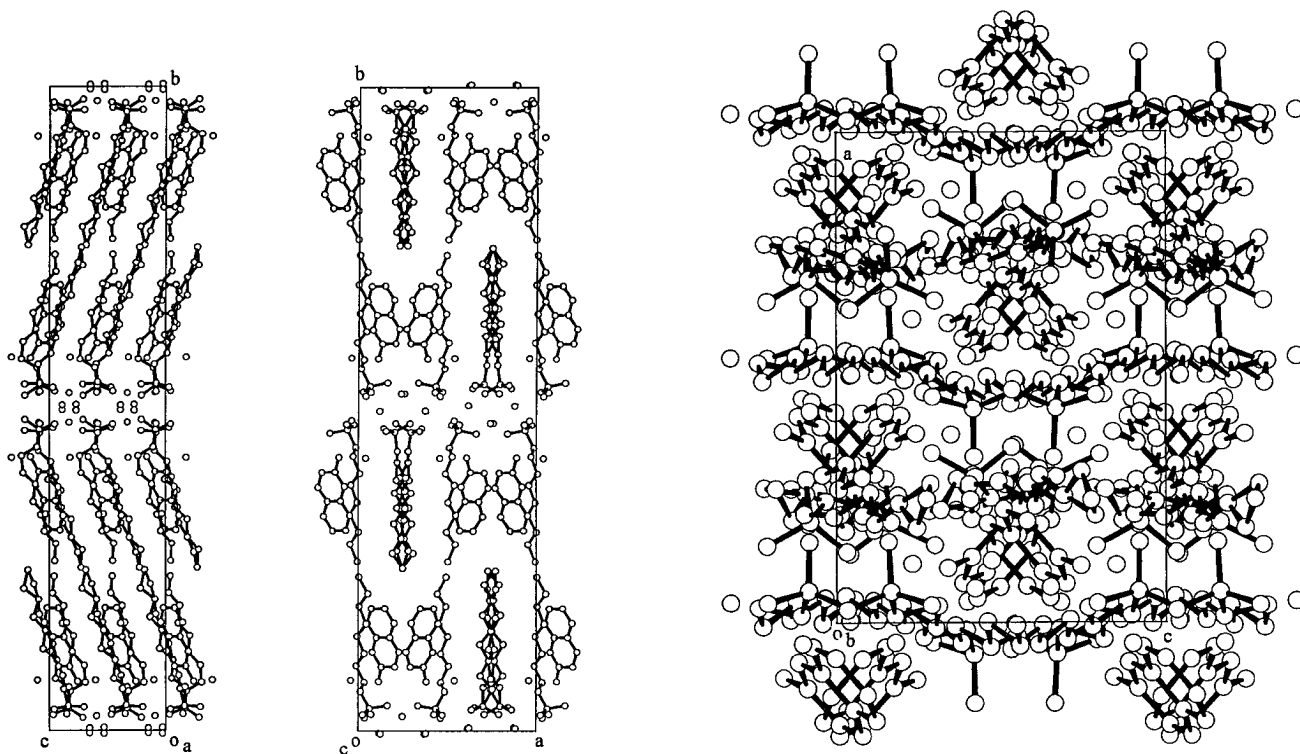


Fig. 3. Crystal Structure of Anionic Surfactant Molecular Complex, SOS/2-naphthol, Viewed along Three Alternative Axes
From Hirata H. et al., *J. Colloid Interface Sci.*, **199**, 111 (1998).

Table 3. Crystal Data of SMC Species

SMC	Molar ratio (Surf./Add.)	Space group	Z	a	b	c	α	β	γ	V	Dx	Ref.
CTAB-series												
/o-iodophenol	1/1	Pna2 ₁	8	17.231(2)	8.5132(6)	39.167(4)				5745.3(10)	1.351	[3]
/p-cresol	1/1	P2 ₁	2	32.303(3)	7.4737(5)	5.5743(5)		92.187(11)		1344.79(19)	1.167	[3]
/m-cyanophenol	2/1	P2 ₁	2	33.767(3)	7.4700(10)	5.5750(19)		107.076(7)		1344.2(3)	1.048	[3]
/hydroquinone	1/1(2)*	P2 ₁ /n	4	8.3546(9)	52.182(2)	7.1699(8)		109.210(8)		2951.7(5)	1.149	[3]
/guaiaacol	2/1	P2 ₁	2	5.5123(2)	7.4272(3)	32.4438(14)		92.247(1)		1327.26(9)	1.067	[5]
/vanillin	2/1	P2 ₁	2	5.5967(8)	7.3513(11)	32.389(3)		91.722(10)		1332.0(3)	1.098	[*]
/p-hydroxybenzoic acid	3/2(1)*	P2 ₁	2	33.972(2)	7.3057(19)	16.283(2)		94.208(8)		4030.4(12)	1.143	[3]
/4-chloro-m-cresol	2/1	P2 ₁	2	5.5232(1)	7.3944(1)	33.3594(3)		95.058(1)		1357.12(2)	1.066	[4]
/flopripione	2/2(3)*	P1	2	9.747(2)	40.114(16)	9.214(2)	93.80(3)	117.869(17)	90.41(3)	3174.8(16)	1.200	[4]
/indole	3/2	P1	2	13.250(8)	32.161(5)	9.230(1)	88.91(1)	92.55(3)	91.38(3)	3927(3)	1.123	[33]
/2-methylindole	2/1	P2 ₁	2	5.5160(16)	7.4290(14)	31.680(6)		90.449(11)		1298.2(5)	1.100	[5]
/skatole	2/1	P2 ₁	2	5.4934(3)	7.4105(4)	32.3954(19)		92.313(1)		1317.92(13)	1.084	[5]
/3-indoleacetic acid	2/1(1)*	P2 ₁ /m	2	11.014(3)	7.357(4)	32.588(8)		97.80(3)		2616.2(11)	1.171	[8]
/acridine	2/1	P2 ₁	2	32.066(2)	7.4014(7)	5.5898(4)		91.602(8)		1326.13(18)	1.137	[3]
/carbazole	2/1	P2 ₁	4	32.571(4)	7.361(2)	10.965(5)		97.59(2)		2605.9(15)	1.142	[7]
/phenoxazine	2/1	P2 ₁	2	5.5427(10)	7.411(3)	31.5660(15)		90.415(7)		1296.7(5)	1.168	[7]
/phenothiazine	2/1	P2 ₁	2	5.563(4)	7.473(7)	31.800(4)		90.38(4)		1322.0(15)	1.166	[7]
/2-phenylpyridine	2/1	P2 ₁	2	5.5155(9)	7.3905(10)	31.7718(8)		90.916(9)		1294.9(3)	1.134	[7]
/4-phenylpyridine	2/1	P2 ₁	2	5.4661(13)	7.3920(17)	31.8556(16)		90.962(16)		1287.0(4)	1.141	[7]
/dibenzofuran	2/1	P2 ₁	4	11.005(4)	7.350(2)	32.259(3)		98.535(15)		2580.4(12)	1.155	[7]
/diphenyl	2/1	P2 ₁	4	5.5042(10)	7.4043(11)	31.7181(7)		90.796(8)		1292.5(3)	1.135	[7]
/phenanthrene	2/1	P2 ₁	2	5.5198(8)	7.3854(14)	32.964(5)		92.830(12)		1342.2(4)	1.122	[8]
PTAB												
/diphenyl	2/1	P2 ₁	2	5.5856(19)	7.452(3)	30.405(7)		93.38(2)		1263.4(7)	1.124	[7]
MTAB-series												
/o-iodophenol	1/1	Pca2 ₁	8	17.288(3)	8.292(7)	37.327(13)				5351(5)	1.381	[3]
/flopripione	2/1	P2 ₁ /m	2	11.6511(6)	7.3421(4)	28.8002(14)		99.491(1)		2429.9(2)	1.168	[4]
/2-methylindole	2/1	P2 ₁	2	5.5240(1)	7.4240(1)	29.85280(2)		92.879(1)		1209.42(3)	1.104	[5]
/skatole	2/1	P2 ₁	2	5.5092(12)	7.395(2)	30.204(6)		94.325(18)		1227.0(5)	1.088	[5]
/acridine	2/1	P2 ₁	2	5.5308(6)	7.3629(19)	29.678(6)		93.142(13)		1206.8(4)	1.172	[*]
/diphenyl	2/1	P2 ₁	2	5.5498(7)	7.4563(6)	29.709(5)		94.205(13)		1226.1(3)	1.120	[7]
TTAB												
/diphenyl	2/1	P2 ₁	2	5.5870(16)	7.4455(16)	28.269(6)		95.54(2)		1170.4(5)	1.133	[7]
LTAB-series												
/o-iodophenol	1/1	P2 ₁ /n	8	8.269(7)	33.130(6)	9.073(6)		94.54(5)		2478(3)	1.416	[3]
/2-methylindole	2/1	P2 ₁	2	5.5400(1)	7.4173(2)	27.3813(3)		95.786(1)		1119.42(4)	1.109	[5]
/skatole	2/1	P2 ₁	2	5.5072(2)	7.3926(2)	27.9224(7)		94.068(1)		1133.93(6)	1.095	[5]
DTAB												
/diphenyl	2/1	P2 ₁	2	5.5792(10)	7.3945(17)	25.070(2)		92.375(5)		1033.4(3)	1.149	[7]
CPB												
/flopripione	1/2	P1	2	23.158(2)	33.433(3)	7.8499(6)	92.884(7)	98.322(7)	108.440(6)	5675.2(8)	1.204	[*]
SOS												
/2-naphthol	2/1(3)*	Pca2 ₁	16	14.1234(13)	51.953(5)	9.3778(7)				6881.0(11)	1.279	[7]

* : Numbers within the parentheses show hydrated water molecules in the crystal unit.

† : Data of under preparation.

つ 4-1. 分子錯体結晶中における添加物の熱的安定性 錯体として母体界面活性剤結晶格子中にトラップされた添加物類は熱的に安定化されていることが熱天秤による重量変化の結果から明らかとなった。^{5,9)} Figure 4-1), 2) はその模様を示している。ここでは添加物類単品の温度上昇に伴う重量減少と、錯体を形成した際の重量減少の比較が示されているが、添加物類単品は昇温に伴いその重量減少が著しく大きいのに対し、錯体として結晶格子中に存在する場合にはその減少ははるかに抑制されている。この効果はカチオン系錯体について特に顕著である。活性剤鎖長による安定度の依存性については鎖長が

長い程それが高まる傾向は見られるが (Fig. 4-2)), いずれも単品との比較では錯体形成ではっきりとした安定度の高まりが観測される。⁵⁾ この安定度の高まりは添加物類が錯体結晶格子中にトラップされることにより、それらの蒸気圧が低下することを示唆している。この効果は香料その他農薬類としての病害獣虫の駆除剤などに対して、それらが界面活性剤との間で上述のごとき分子錯体を形成した場合、それらに徐放性、緩効性を賦与するなどの応用面が考えられよう。

カチオン性に見出される上記の効果はアニオン性分子錯体では余りはっきりしたものではない。

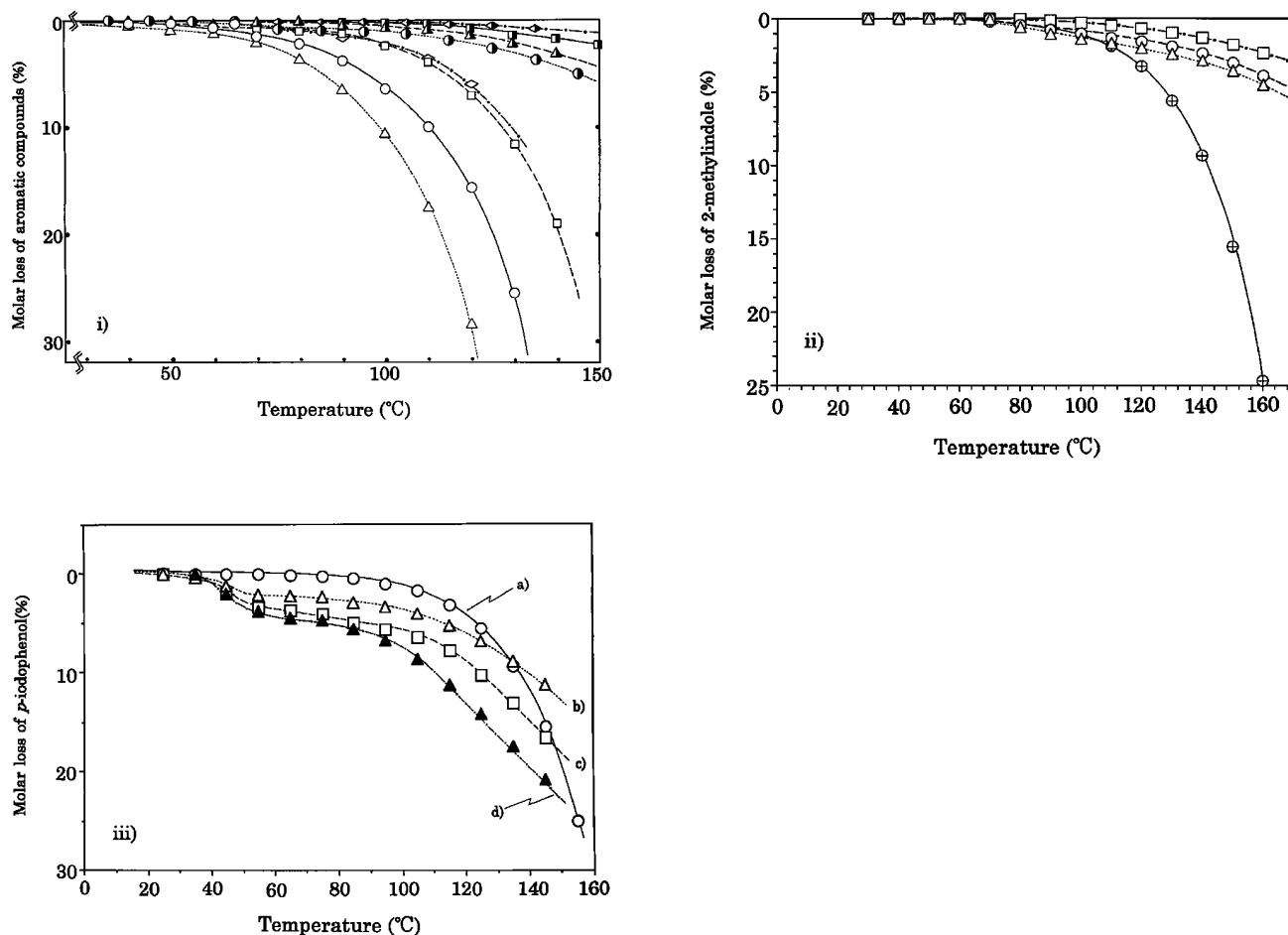


Fig. 4. Thermogravimetrically Detected Additive Stability in the Molecular Complex Crystal Matrix of Cationic Surfactants

1) Thermal stability of CTAB complexes with various additives of *p*-cresol (○), *o*-iodophenol (△), diphenyl (□), and indole (◇), respectively. Open symbols show pure additives and half shaded symbols of the same shape show each complex. 2) Homologously observed thermal stability in crystalline molecular complexes of 2-methylindole (alone, ⊕) with CTAB (□), MTAB (○), and LTAB (△), respectively, and 3) Thermogravimetry of crystalline molecular complexes yielded from anionic surfactant, SSS (▲), SMS (□), SLS (△) with *p*-iodophenol (○), respectively. From Hirata H., *Current Topics in Colloid Interface Sci.*, 2, 1 (1997) and *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 73, 1097 (2000).

Figure 4-3) はアニオン系錯体についての同様の熱重量分析による結果であるが、ここでは錯体を形成したものと単品での減量が明確ではなく、錯体を形成した場合むしろ減量が加速されるような傾向さへ見受けられる。このような差違は両者の結晶構造における差異によるものと解釈される。

4-2. 分子錯体結晶中における添加物の耐 UV 性
 錯体結晶に UV を照射した際添加物類がそれによって受ける効果が調べられた。^{13,14)} その結果として錯体結晶格子中にトラップされている添加物は UV に対して顕著な耐性を具えていることが明らかとなった。Figure 5-1), 2) はその効果を示すが、このような UV 耐性はカチオン系錯体に対して、アニオン系錯体に対しても同様に顕著である。この図は窒素

雰囲気下に添加物類が単品で UV 照射を受けた時と、錯体化された時の各添加物の特性吸収帯の時間変化を追跡したものである。各単品添加物類では照射の初期段階でその特性吸収に速やかな減衰が見られるのに対し、錯体結晶格子中に存在する添加物ではその効果が著しく減殺され、耐 UV 性能が高められていることが分かる。また錯体結晶格子中にトラップされている添加物類は UV 照射によって、それが単品の状態で受ける複雑な光化学的変化を何ら受けていないことに対しても大きな興味を持たれる。例えばジフェニルアミンは UV 照射によってカルバゾールへの光転化が報告されているが、¹⁵⁻¹⁹⁾ その特性吸収帯の時間変化には全くそれが現れてこない。こうした分子錯体形成による添加物類の耐 UV

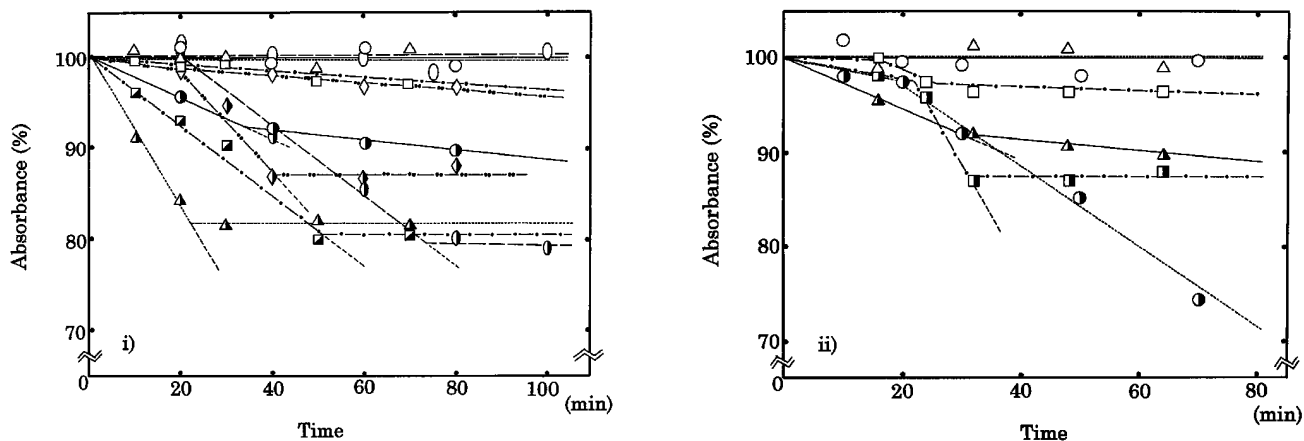


Fig. 5. Comparison of the Additive Decay for UV Light in the Cationic 1), and Anionic 2) Surfactant Molecular Complex Crystal Matrix with Their Naked State

Open symbols in 1) show the systems of CTAB/2-naphthol (○), CTAB/indole (△), CTAB/diphenylamine (□), CTAB/catechol (○), and CTAB/*p*-ethoxyphenol (◇), respectively, and symbols of the half shaded of the same shape are of the corresponding each additive of the naked state. In 2) symbols show the systems of SLS/*p*-bromophenol (○), SLS/2-naphthol (◇), and SLS/*p*-ethoxyphenol (□), respectively, and the half shaded of the same shape are of the corresponding pure additives, respectively. From Hirata H. et al., *Appl. Surface Sci.*, **161**, 249 (2000) and *J. Colloid Interface Sci.*, **228**, 32 (2000).

効果は次項で述べる添加物類の耐酸化効果と併せてあらゆる商品としての薬物類の薬効寿命, あるいはその店晒し寿命の延長の問題に向けた応用面が拓かれると思われる。

4-3. 分子錯体結晶中における添加物の耐酸化性
カチオン系界面活性剤で錯体化された添加物類には酸素に対する耐性も具えられることが分かった。^{13,14} Figure 6-1), 2) は試料を入れた容器を一旦脱気後その容器に1気圧で酸素ガスを充たし, 完全遮光下に60°C並びに80°Cの2つの温度で保たれた試料中の各添加物類の特性吸収帯の時間変化を単品と錯体化されたものについて比較したものである。ここでも添加物類単品は顕著な経時変化を示し, 明らかに添加物が酸化され消失しているのが分かる。これに対し錯体結晶格子中にトラップされた添加物類はそれを免れているのが明らかである。この効果は温度を80°Cまで高めた場合にもよく発揮されている (Fig. 6-2)。これに対してアニオン系錯体の場合にはこの耐酸素効果は全く見られなくなる。ここでは添加物単品が酸素から受ける効果がさらに増幅されるごとき結果となる (Fig. 6-3)。

5. 界面活性剤分子錯体の水溶液中での挙動

ここで得られた結晶性界面活性剤分子錯体は水溶液中でそれらがまた母体界面活性剤とは異なった新たな界面活性剤として挙動することを述べよう。

5-1. 分子錯体の cmc

分子錯体結晶を一定量

の水に溶かしその溶液の電気伝導度 (κ) と濃度の関係を調べたのが Fig. 7 である。Figure 7-1) でカチオン系界面活性剤 (CTAB) 分子錯体結晶の溶液は母体界面活性剤が示すそれと全く類似の挙動を示す。²⁰ すなわち原点を通る直線はある濃度点で明瞭な曲折を示すが, この点が cmc であることはよく知られている。^{21,22} この濃度は各分子錯体種毎に異なり, それらはまた母体活性剤のそれとも異なっている。このような挙動はアニオン系錯体についても全く同様に常に見られ (Fig. 7-2),²³ 結晶性分子錯体種はその水溶液中で各固有の cmc を持ち, 水溶液中で各固有の集合形態をとっているものと推測される。すなわち結晶性分子錯体は母体界面活性剤とは互いに異なる全く別種の新たな界面活性剤である。こうして電気伝導度測定から得られた結晶性分子錯体の cmc を Table 4 に掲げる。

これらの錯体種の cmc 値が錯体をつくる界面活性剤のアルキル鎖長にどのように依存するかを調べたところ Fig. 8 の関係が成立することが示された。すなわち添加物種を同じくする錯体で, その活性剤鎖長を変えた同族列の錯体種の cmc の対数と同族列アルキル鎖炭素数 (N) の関係は $\log(\text{cmc}) = A - BN$ (A, B は定数) をよく満足する。この関係は一般の界面活性剤種について広く成立することはよく知られている。²⁴⁻²⁶ ここで添加物種を違った分子錯体種はそれらの母体同族列とは異なり, ま

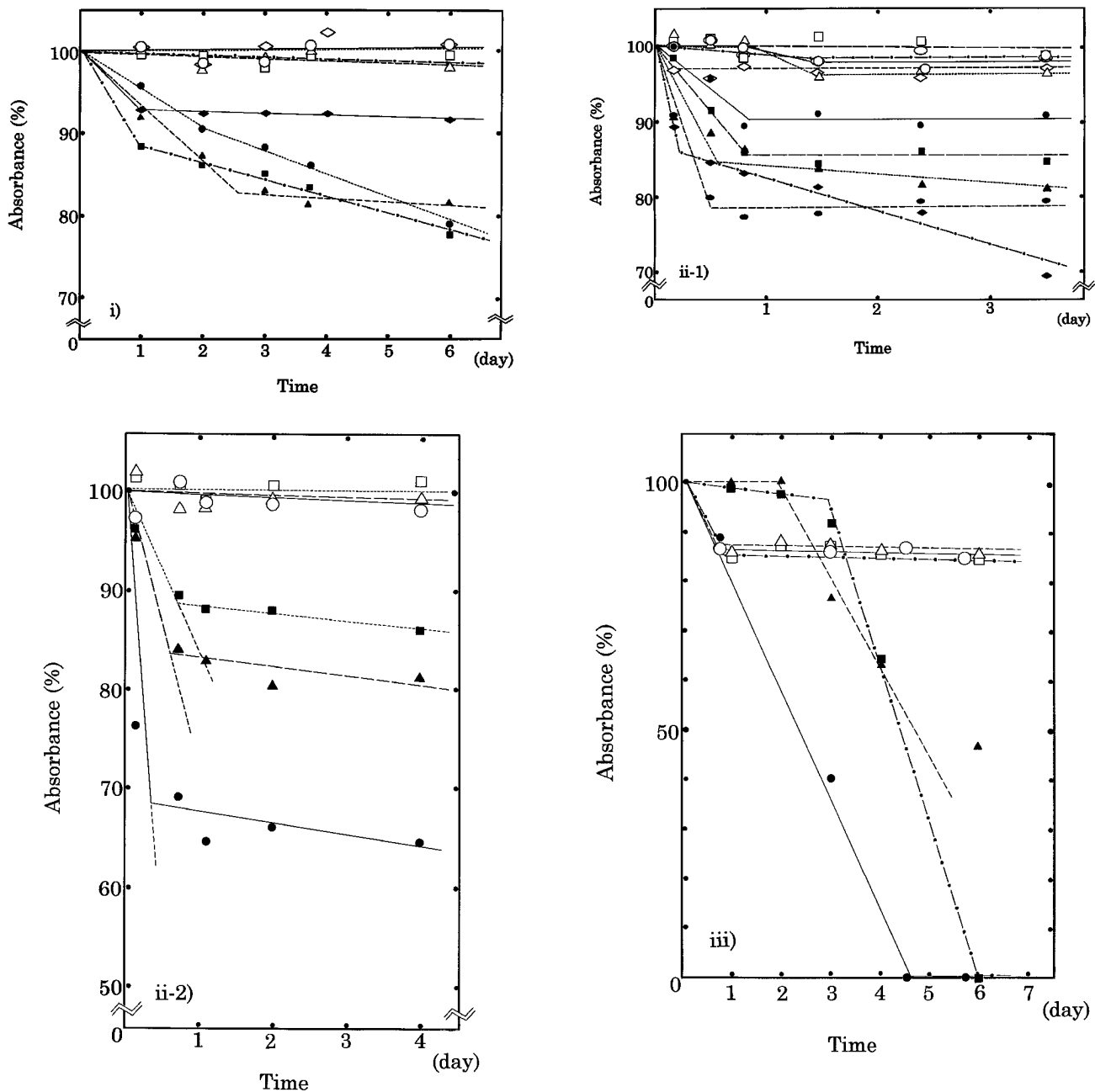


Fig. 6. Comparison of the Additive Resistivity for Oxygen at 60°C, 1) and at 80°C, 2-1) and 2-2), between the Two State of Naked and Occluded in the Cationic Surfactant Molecular Complex Crystal Matrix

Open symbols in 1), \circ , \square , \triangle , and \diamond show each system of CTAB complexes with hydroquinone, indole, diphenylamine, and flopropione, respectively, and the solid symbols of the same shape show each corresponding additive in the naked state. In 2-1) \circ , \triangle , \square , \diamond , and \circ show the systems of CTAB complexes with 2-naphthol, hydroquinone, *p*-ethoxyphenol, indole, and diphenylamine, respectively, and the solid symbols of the same shape show each corresponding additive in the naked state. In 2-2), \circ , \square , and \triangle show the systems of STAB/ibuprofen, CTAB/hymecromone and CTAB/chloromezanone, respectively and the solid symbols of the same shape show each corresponding additive in the naked state. The diagram 3) exhibits no oxygen resistivity for additives of *p*-bromophenol (\circ), 2-naphthol (\triangle), and *p*-ethoxyphenol (\square) in anionic surfactant (SLS) complex systems shown by the solid same shape symbols. From Hirata H. et al., *Appl. Surface Sci.*, **161**, 249 (2000) and *J. Colloid Interface Sci.*, **228**, 32 (2000).

た各錯体種毎にも互いに異なった勾配を持つ一直線上に配列することから、これらの分子錯体種はそれぞれが母体並びに錯体相互間で全く異なる新しい別種の界面活性剤であると言う結論が明瞭に導かれる。

5-2. 分子錯体のクラフト点 結晶性分子錯体

は上述のごとく各々が別個の界面活性剤種であることを述べたが、これらはまた一般のイオン性界面活性剤に見られると同様に新しいイオン性界面活性剤としてそれぞれが固有のクラフト点を持つことが予見される。^{27,28)} Figure 9-1)—3) はそれを示したもの

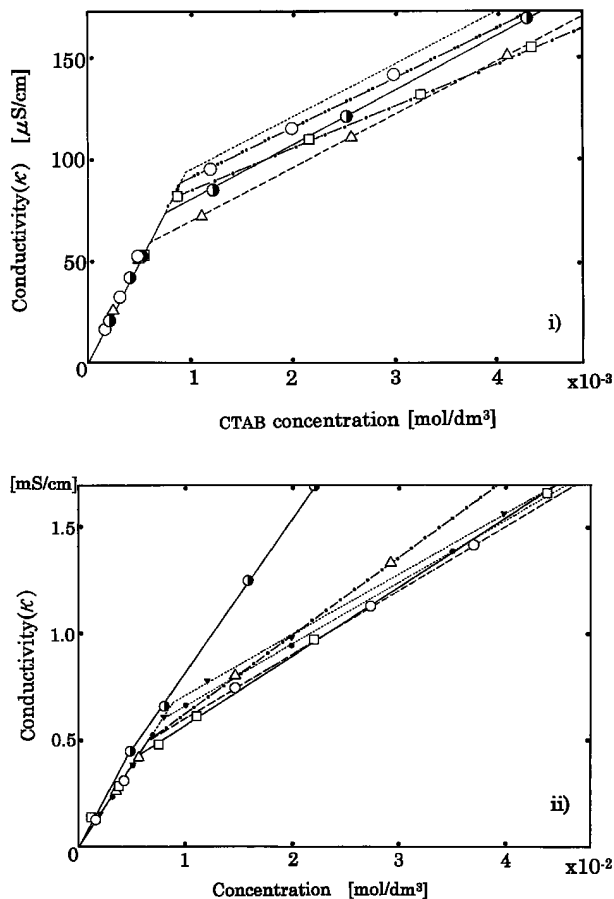


Fig. 7. The κ vs. Concentration Behavior of the Crystalline Cationic (10-1), and Anionic (10-2) Surfactant Molecular Complex Solution Systems

Symbols in 1), \circ , \bullet , Δ , and \square show the complex systems of CTAB with *o*-cresol, *o*-iodophenol, 2-naphthol, and indole, respectively. The uppermost line (-----) shows the solution behavior of CTAB alone system. In 2), \circ , \bullet , Δ , and \square show the complex systems of SLS with, *p*-bromophenol, and *p*-ethoxyphenol at 30°C, and 2-naphthol, and, *p*-iodophenol at 45°C, respectively. The dotted line with symbols of (\bullet ---) and (\blacktriangledown ---) show the solution behavior of SLS alone systems at 30°C and 45°C, respectively. From Hirata H., *Current Topics in Colloid Interface Sci.*, 2, 1 (1997).

で、ある温度点で溶解度が急激に上昇することが電気伝導度 (κ) 測定によって示され、各々の錯体種毎に相互に異なるクラフト点を持つことが分かる。^{9,29,30} Table 5 はこのようにして得られた分子錯体種のクラフト点を纏めたものである。

6. 医薬品類と界面活性剤との分子錯体の生成

これまでに述べてきたところでは、界面活性剤が都合良くその母体結晶格子中に取込んで錯体を形成する相手となる添加物類は比較的単純な化合物が多かった。しかしさらに複雑な構造を有する医薬品類についてもそれらの錯体形成は同様に可能である。⁹⁾ 実際にこれまでに種々の界面活性剤との間で

Table 4. The cmc's of the Crystalline SMC

Mothers and complex species (Surf./add.)	cmc (mol/dm ³) $\times 10^{-3}$	Determination temperature (°C)
I (Cationics)		
CTAB	0.92	30
MTAB	3.82	30
LTAB	14.5	30
DTAB	65.5	30
CTAB/ <i>o</i> -cresol	0.84	30
MTAB/ <i>o</i> -cresol	3.15	30
LTAB/ <i>o</i> -cresol	10.2	30
DTAB/ <i>o</i> -cresol	32.0	30
CTAB/ <i>m</i> -cresol	0.87	30
MTAB/ <i>m</i> -cresol	3.04	30
DTAB/ <i>m</i> -cresol	34.2	30
CTAB/ <i>o</i> -iodophenol	0.71	30
MTAB/ <i>o</i> -iodophenol	1.83	30
LTAB/ <i>o</i> -iodophenol	5.95	30
CTAB/2-naphthol	0.60	30
MTAB/2-naphthol	1.73	30
CTAB/1-naphthol	0.82	30
CTAB/ <i>m</i> -cyanophenol	0.91	30
CTAB/ <i>p</i> -ethoxyphenol	0.93	30
CTAB/aniline	0.87	30
CTAB/ <i>o</i> -toluidine	0.90	30
CTAB/ <i>p</i> -toluidine	0.93	30
CTAB/indole	0.62	30
MTAB/indole	2.66	30
LTAB/indole	8.90	30
CTAB/acridine ^{a)}	0.53	30
CTAB/5-methoxyindole	0.79	30
CTAB/5-methoxy-2-methylindole	0.73	30
CTAB	1.13	40
MTAB	3.57	40
LTAB	17.50	40
CTAB/ <i>p</i> -ethoxyphenol	0.51	40
MTAB/ <i>p</i> -ethoxyphenol	1.95	40
LTAB/ <i>p</i> -ethoxyphenol	7.50	40
STAB	0.36	60
CTAB	1.56	60
MTAB	5.25	60
LTAB	19.2	60
CTAB/2-naphthol	1.01	60
MTAB/2-naphthol	3.08	60
LTAB/2-naphthol	11.0	60
STAB/ <i>p</i> -phenylphenol	0.153	60
CTAB/ <i>p</i> -phenylphenol	0.65	60
MTAB/ <i>p</i> -phenylphenol	1.84	60
LTAB/ <i>p</i> -phenylphenol	6.60	60
II (Anionics)		
SLS	8.40	30
SDS	30.5	30

Table 4. (continued)

Mothers and complex species (Surf./add.)	cmc (mol/dm ³) × 10 ⁻³	Determination temperature (°C)
SOS	117.0	30
SLS/ <i>p</i> -bromophenol	4.10	30
SDS/ <i>p</i> -bromophenol	12.4	30
SOS/ <i>p</i> -bromophenol	39.0	30
SDS/ <i>p</i> -ethoxyphenol	4.40	30
SOS/ <i>p</i> -ethoxyphenol	14.2	30
SLS/2-naphthol	4.20	30
SSS	0.20	45
SCS	0.61	45
SMS	2.09	45
SLS	9.10	45
SDS	34.5	45
SOS	124.0	45
SSS/ <i>p</i> -iodophenol	0.10	45
SMS/ <i>p</i> -iodophenol	1.31	45
SLS/ <i>p</i> -iodophenol	4.00	45
SDS/ <i>p</i> -iodophenol	13.4	45
SOS/ <i>p</i> -iodophenol	58.0	45
SSS/2-naphthol	0.18	45
SCS/2-naphthol	0.48	45
SMS/2-naphthol	1.30	45
SLS/2-naphthol	4.00	45

Data except for signified by a) are from *Current Topics in Colloid & Interface Science*, 2, 1 (1997).

生成し単離された錯体化医薬品類を Table 6 にまとめた。多くのものはカチオン系活性剤との錯体として生成しているが、ここではそれ以外に非イオン性界面活性剤との間で生成した分子錯体も含まれ、イオン性錯体共々難水溶性医薬品に高い水溶性を与えている。それらの中 CTAB あるいは CPB とフロプロピオンとの錯体は構造解析がなされ、既に述べられた共通の充填構造をとっていることが Fig. 10-1), 2) からわかる。^{4,9)} ここで興味のある点は、CPB/フロプロピオン系では、フロプロピオンは一部電離して対アニオンとして活性剤 CPB の臭化物イオンとイオン交換しており、またその一部は添加物として通常のごとくイオン交換された活性剤 CP⁺ (flop)⁻ と錯体形成している (Fig. 10-2)) ことである。CTAB/フロプロピオン系ではこのようなイオン交換は見られない。

これらの錯体化医薬品はこれまでに示してきた他の分子錯体同様、添加物単独では難水溶性であって

注) (flop)⁻: フロプロピオンアニオン

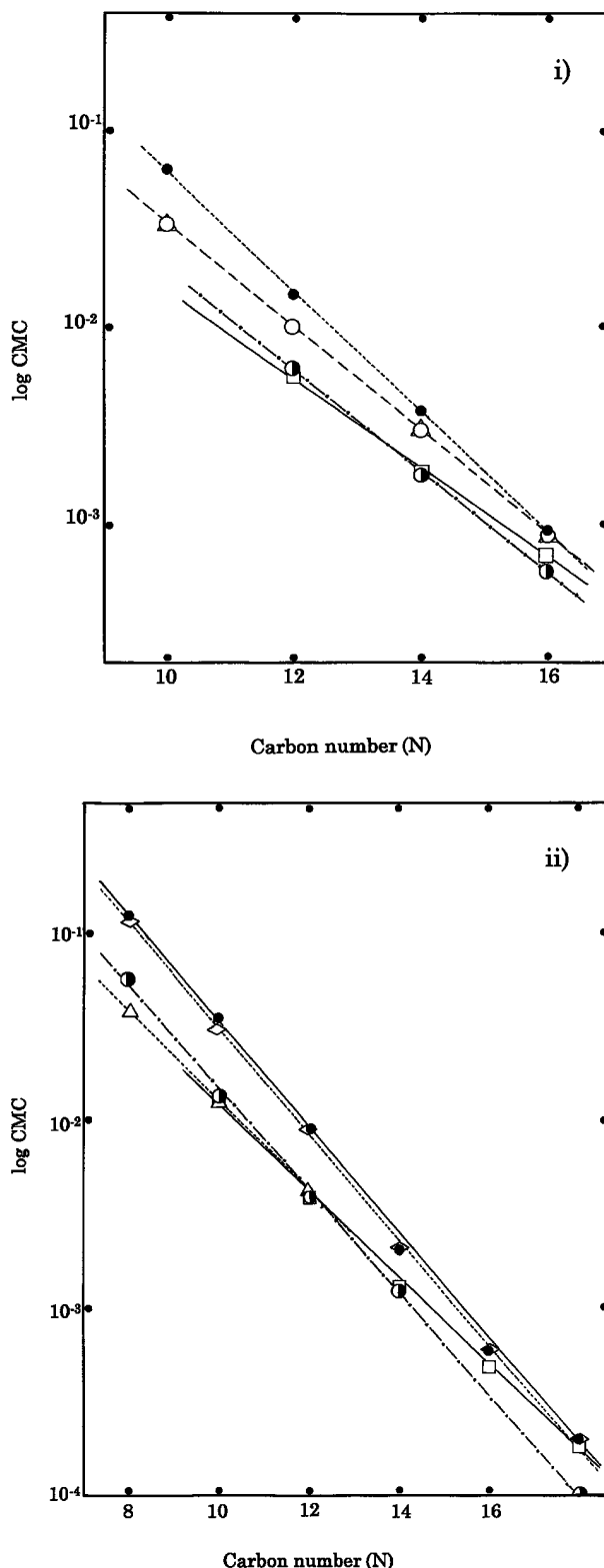


Fig. 8. The Relationship of cmc vs. Carbon Number

Symbols in 1), quaternary ammonium type cationic surfactant homologues (●): and their various complex homologues of *o*-cresol, (○): *m*-cresol, (△): *o*-iodophenol, (□): and indole, (◇): respectively, and in 2), sodium alkyl sulfate type anionic surfactant homologues (●) (at 30°C) and (◇) (at 45°C), and their complex homologues of 2-naphthol, (□): *p*-iodophenol, (△): at 45°C and *p*-bromophenol, (△) at 30°C, respectively. From Hirata H., *Current Topics in Colloid Interface Sci.*, 2, 1 (1997).

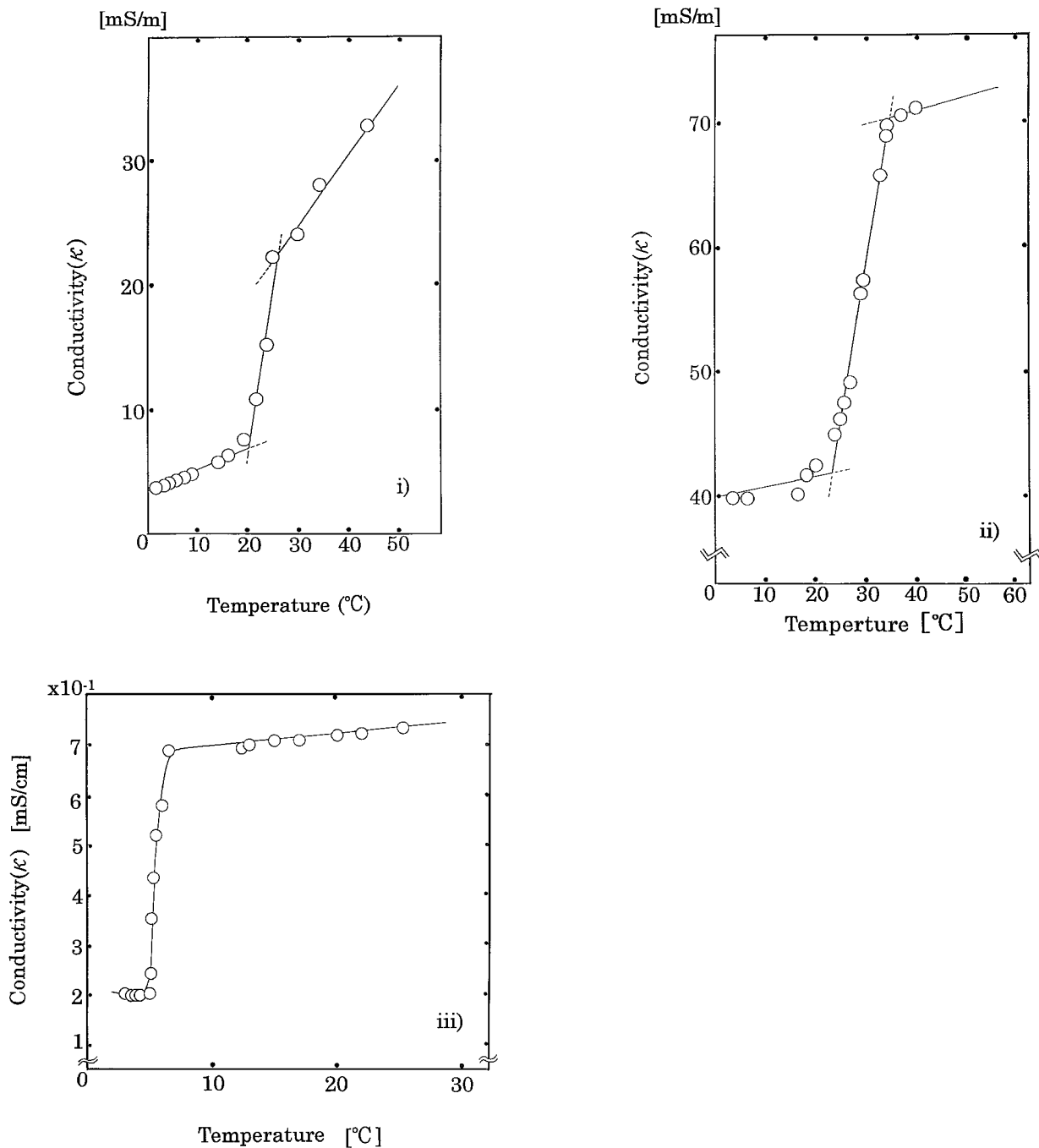


Fig. 9. Conductometrically Observed Krafft Phenomenon in Aqueous Solution Systems of Surfactant Molecular Complexes

The system of CTAB/flopropione, 1); CTAS*/naproxen, 2); and SLS/2-naphthol, 3); respectively. * octadecyltrimethylammonium sulfo-salicylate. From Hirata H., *Current Topics in Colloid Interface Sci.*, 2, 1 (1997).

も分子錯体形成後は1つの新しい界面活性剤として高い水溶性を帯びるに至る。ここで錯体化医薬品の溶解挙動全般と溶解速度試験の結果について順を追って述べる。

6-1. 錯体化医薬品の溶解性 まず錯体化医薬品の溶解度が単独医薬品と比べてどのように高くな

るかが Fig. 11 に示される。この例は CTAB/フロプロピオンの図であるが、単独医薬品では測定温度 (25°C) における飽和溶解度に達しそこに溶解の限界値が見出されるが、錯体形成した医薬品では溶解度に限界値が見出されない。すなわちその溶解度は一般の界面活性剤同様、濃度の高まりに応じてその

Table 5. Krafft Points of the SMC

Surfactant complex (Surfactant/additive)	Krafft point (°C)	
	Conductivity (κ)	UV-spectroscopy
CTAB/ <i>p</i> -phenylphenol	34.7	36.0
CTAB/ <i>o</i> -iodophenol	18.6	22.6
CTAB/2-naphthol	19.7	22.7
CTAB/ <i>p</i> -bromophenol	28.3*	
CTAB/ <i>p</i> -ethoxyphenol	24.9*	
CTAB/indole	19.2	20.0
CTAB/ α naphthylamine	23.5	24.0
CTAB/diphenylamine		35.3
CTAB/acridine	28.0*	
SSS/ <i>p</i> -iodophenol	30.4	
SSS/2-naphthol	31.0	
SCS/2-naphthol	21.2	
SMS/ <i>p</i> -iodophenol	1.0	
SMS/2-naphthol	4.0	
SLS/ <i>p</i> -iodophenol	0.4	
SLS/2-naphthol	5.3	

The values except for asterisked are from *Current Topics in Colloid & Interface Science*, 2, 1 (1997).

都度会合状態を変えつつ液晶状態を形成するに至る高濃度まで溶解が続くと見られる。またイオン性活性剤とのこれらの錯体化医薬品は上述のごとく新たなイオン性界面活性剤として、その溶解度がある温度点で急激に上昇するクラフト現象を示すことも Fig. 9-1), 2) に明瞭に示されている。^{9,30)}

6-2. 錯体化医薬品の溶解速度 錯体形成した医薬品は単独医薬品と比べてその溶解速度にも明瞭な違いが認められる (Fig. 12)。ここでは比較のため単独医薬品、医薬品-界面活性剤物理混合物、それに錯体化医薬品の3試料についてそれらの各溶解挙動が示されている。溶解速度の見積もりには、装置として富山 U.S.P. (NF) NTR5S3 を用い、吸光度-時間プロット図上の時間 0 における勾配をとっている。これら3つの試料はあらかじめよく篩分けし、80—48 ムッシュの間で粒子径を揃えたものにつき、煮沸により脱気操作を行った蒸留水中へこれらの粉体試料を投入、規定プロペラによる回転攪拌 50 rpm の条件下でそれを調べている。この図から

Table 6-1. Medicinal Drug Molecular Complexes with Ionic Surfactants

Surfactant	Drug	Identification	Molar composition ratio (Surf./Drug)	Preparation medium
CTAB	<i>p</i> -cresol	X-ray	1/1	H ₂ O
CTAB	Isopropylantipyrine	UV	2/1	H ₂ O
CTAB	Hymecromone	UV	1/1	EtOH
CTAB	Flopropione	X-ray, UV, EA	1/1	H ₂ O
CTAB	Chloroxylenol	UV	1/1	H ₂ O
CTAB	Ethyl- <i>p</i> -aminobenzoate	UV	1/1	H ₂ O
CTAB	Allopurinol	UV	1/1	H ₂ O
CTAB	Dipyridamole	UV	3/1	H ₂ O
CTAB	Ibuprofen	UV	1/1	MeOH/H ₂ O
CTAB	Theophylline	UV	1/2	MeOH/H ₂ O
MTAB	Allopurinol	UV	1/1	H ₂ O
MTAB	Flopropione	UV, EA	1/1	H ₂ O
LTAB	Floprogione	UV, EA	1/1	H ₂ O
CTAS	Flopropione	UV, EA	1/1	H ₂ O
CPB	Flopropione	X-ray, EA	1/1	H ₂ O
CPC	Flopropione	X-ray, EA	1/1	H ₂ O
CTAS	Naproxen	UV, NMR	2/1	H ₂ O
MTAS	Naproxen	UV, NMR	2/1	H ₂ O
ALS ^{a)}	Sulfamethoxyazole	UV	2/3	H ₂ O
ALS ^{a)}	Sulpiride	UV, EA	1/1	MeOH/H ₂ O
ALS ^{a)}	Famotidine	UV, EA	1/1	MeOH/H ₂ O
PLS ^{a)}	Flopropione	UV, EA	1/1	H ₂ O

a) ALS: ammonium dodecylsulfate Kao Corporation (Tokyo)

b) PLS: potassium dodecylsulfate

Table 6-2. Medicinal Drug Molecular Complexes with Nonionic Surfactants

Surfactant commercial name or abbrvn.	Drug	Identification	Molar composition ratio (Surf./Drug)	Preparation medium
Emulgen ^{a)} 985	Phenobarbital	UV		CHCl ₃
POELE ^{b)} 35	Phenobarbital	UV, MS, EA	1/3	CHCl ₃
POECE ^{c)} 58	Phenobarbital	UV, MS, EA	1/3	CHCl ₃
PO ^{d)}	Phenobarbital	UV		CHCl ₃
Emulgen 985	Isopropylantipyrine	UV		MeOH
POELE 35	Isopropylantipyrine	UV		MeOH
Emulgen 985	Bromvalerylurea	UV		MeOH
Emulgen 220	Carbamazepine	UV		MeOH
Emulgen 985	Tryptophane	UV, MS		H ₂ O
Emulgen A-500	Tryptophane	UV, MS		H ₂ O
Emulgen 220	Tryptophane	UV, MS		H ₂ O
Emulgen 840S	Tryptophane	UV, MS		H ₂ O
Emulgen A-500	Mefenamic acid	UV		MeOH/DMF
Emulgen 320P	Erythromicine	UV		MeOH
Emulgen 320P	Kitasamycine	UV		MeOH
Emulgen 220	d-Camphor	UV		MeOH

- a) Emulgen 985: polyoxyethylenenonylphenylether
 Emulgen 220: polyoxyethylenecetylother
 Emulgen A-500: polyoxyethylene derivatives
 Emulgen 320P: polyoxyethylenestearylether
 Emulgen 840S: polyoxyethylenoethylphenylether
 b) POELE 35: polyoxyethylenelaurylother
 c) POECE 58: polyoxyethylenecetylother
 d) PO 710: polyoxyethylene-p-nonylphenylether
 Kao Corporation (Tokyo)
 Kao Corporation (Tokyo)
 Kao Corporation (Tokyo)
 Kao Corporation (Tokyo)
 Kao Corporation (Tokyo)
 Wako Pure Chemical Industries Ltd. (Osaka)
 Wako Pure Chemical Industries Ltd. (Osaka)
 Tokyo Chemical Industry Co., Ltd. (Tokyo)

錯体化医薬品は単品医薬品に比べて遥かに速く溶解することがその勾配の大きさから十分に覗かれる。ここで注目されねばならないのは、医薬品-界面活性剤物理混合物の溶解速度の大きさである。界面活性剤類は種々な添加物類（医薬品類を含めて）とは固相状態でも、単に接触させておくのみで容易に錯体形成すると言う事実である。³¹⁾ これらを乳鉢中で練り合わせるとその効果はさらに顕著となる。³²⁾ こうしたことから篩別された界面活性剤と医薬品類の混合には特に注意を払い、混合の直後素早く溶解試験を行っているが、それでもこの図の結果からは2者は物理混合物とは言え短時間の中にも既に錯体形成が行われていることを示唆するかのごとくかなりの溶解速度を示している。⁴⁾

6-3. 医薬品錯体化によるその他の効果 上述のように医薬品の錯体化によるその効用の第一義としては、それが難水溶性の場合にはそれらの易水溶性化が果たされること、それにより医薬品の剤型あるいは投与形態の変更が可能となり、ひいてはbioavailabilityの向上が見込まれることであろう。本総説で取り扱われた界面活性剤類は親水性の高い

ものばかりであるが、これを逆に親油性の高い界面活性剤を用い、親水性の高い添加物類に親油性を賦与することも可能と思われる。これについては著者らも若干の試みを行っているが未だそれらを体系化するまでには至っていない。

その他の効果としては、液体医薬品類例えばクレゾールなどの錯体化による固化、また気体医薬品類の同様の固化が容易に達せられることは論をまたない。これによりそれら医薬品類の輸送・運搬、貯蔵・保管などに広く便益がもたらされることはもとより、今後錯体化を通じてそれら医薬品に対する新しい製剤化の道が拓かれる可能性が多分に秘められていると考えている。

7. 易水溶性化された錯体化医薬品に対する今後の課題

難水溶性である医薬品類もそれらが界面活性剤との間で分子錯体を形成すればそれらはまた母体界面活性剤とは別種の新しい界面活性剤として高い水溶性を帯びるに至ることは幾度となく述べ、既に大方の理解が得られたものと思う。しかしここで薬学的面において最大関心事となる、これらが生体系に対

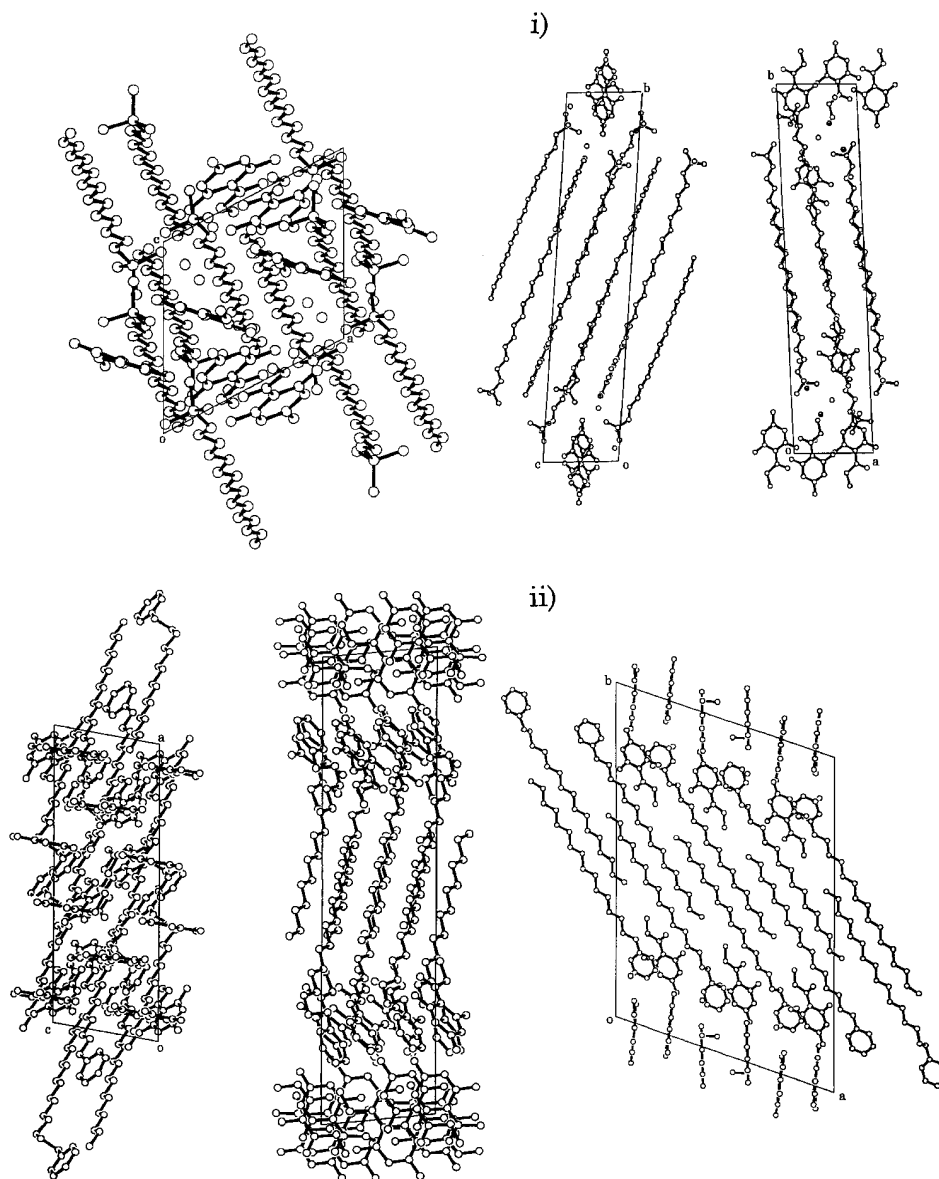


Fig. 10. Crystal Structure of CTAB/Flopropione, 1): and CPB/Flopropione, 2): Respectively
From Hirata H., *Current Topics in Colloid Interface Sci.*, 2, 1 (1997) and *Colloids Surfaces*, 149, 263 (1999).

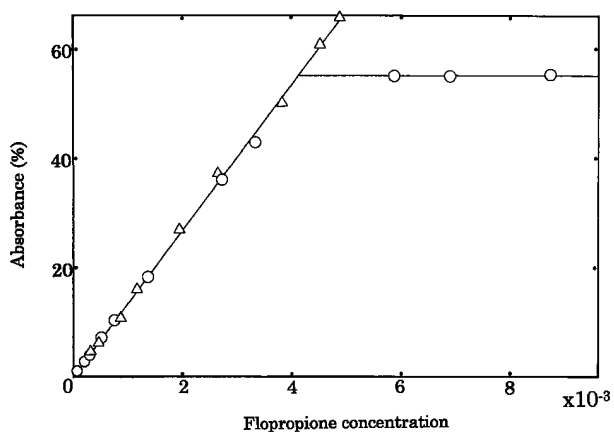


Fig. 11. Comparison of the Dissolution Behavior of Pure Flopropione (○) with Its CTAB Complex (△) at 25°C

して果たしてどのように作用を及ぼすかについては残念ながら今日までほとんどそれへの取り組みがなされていない。恐らく錯体化されたこれらの医薬品類は生体系に対して膜透過性や、その後の代謝などの面において単独医薬品のそれらとは大きな差異が生ずるであろう。このことはひいてはこれら錯体化医薬品の薬理学的あるいは薬剤学的面、特に薬効性の面に大きな違いをもたらすであろうことは想像に難くない。今後この方面での研究が速やかに進展することを心から望んで止まない。

謝辞 本研究は新潟薬科大学薬学科薬品物理化

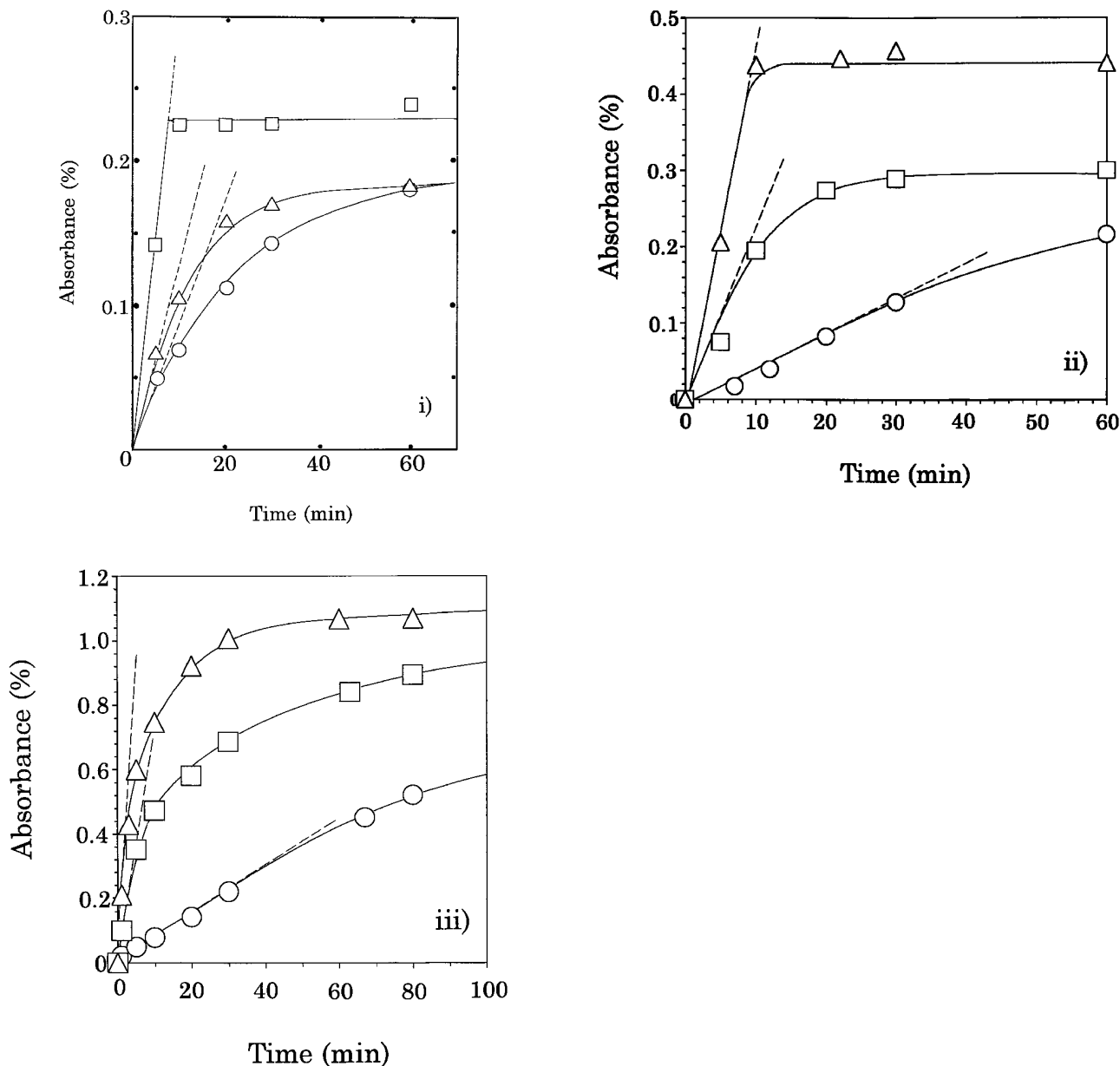


Fig. 12. Comparison of the Dissolution Rates into Water in the Three Kinds of Specimens of Surfactant/Drug Molecular Complexes (Δ): surfactant and drug physical mixtures (\square), and pure drugs (\circ), in the systems of CTAB/flopropione, 1): CTAB/skatole, 2): and CTAB/p-phenol, 3): respectively.

学講座においてここ10年余の歳月を経て行われてきたもので、この間に助手並びに技術員として在籍され熱心に研究を支えて下さった諸氏に厚く御礼申し上げます。また多くの界面活性剤分子錯体の構造解析には協同研究として絶大な御支援を頂いた東京工業大学理学部大橋裕二教授並びに同研究室職員の皆様方と大学院院生の諸氏にも心からの謝意を表明致します。

REFERENCES

- 1) Hirata H., Kanda Y., Ohashi S., *Colloid & Polymer Sci.*, **270**, 781-784 (1982).
- 2) Hirata H., Iimura N., *J. Colloid and Interface Sci.*, **157**, 297-301 (1993).
- 3) Sawada K., Kitamura T., Ohashi Y., Iimura N., Hirata H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **71**, 2109-2118 (1998).
- 4) Iimura N., Sawada K., Ohashi Y., Hirata H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **72**, 2417-2422 (1999).

- 5) Iimura N., Ohashi Y., Hirata H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **73**, 1097–1103 (2000).
- 6) Hirata H., Iimura N., *J. Colloid and Interface Sci.*, **199**, 111–122 (1998).
- 7) Sawada K., Doctor Thesis, Tokyo Institute of Technology (1999).
- 8) Iimura N., Doctor Thesis, Tokyo Institute of Technology (2000).
- 9) Hirata H., *Current Topics in Colloid and Surface Sci.*, **2**, 1–35 (1997).
- 10) Campanelli A. R., Scaramuzza L., *Acta Cryst.*, **C42**, 1380–1383 (1980).
- 11) Coiro V. M., Manigrasso M., Mazza F., Pochetti G., *Acta Cryst.*, **C43**, 850–854 (1987).
- 12) Coiro V. M., Mazza F., Pochetti G., *Acta Cryst.*, **C42**, 991–995 (1986).
- 13) Ichikawa H., Iimura N., Hirata H., *Appl. Surface Sci.*, **161**, 249–256 (2000).
- 14) Ichikawa H., Iimura N., Wakabayashi H., Hirata H., *J. Colloid and Interface Sci.*, **228**, 32–39 (2000).
- 15) Wolff T., “ACS Symposium Series No. 578,” *Am. Chem. Soc.*, Washington, DC, 1994 pp. 181–191.
- 16) Parker C. A., Barnes W. J., *Analyst*, **82**, 606–618 (1957).
- 17) Bowen E. J., Eland J. H. D., *Proc. Chem. Soc.*, **1963**, 202.
- 18) Grellmann K. H., Sherman G. M., Linschitz H., *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 1881–1882 (1963).
- 19) Clark V. M., Cox A., Herbert E. J., *J. Chem. Soc. C*, **1968**, 831.
- 20) Hirata H., Yagi Y., Iimura N., *J. Colloid and Interface Sci.*, **173**, 151–158 (1995).
- 21) Preston W. C., *J. Phys. Colloid Chem.*, **52**, 84–97 (1948).
- 22) Goddard E. D., Benson G. C., *Can. J. Chem.*, **35**, 986–991 (1957).
- 23) Hirata H., Iimura N., *J. Colloid and Interface Sci.*, **191**, 510–513 (1998).
- 24) Klevens H. B., *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **30**, 74–80 (1953).
- 25) Hobbs M. E., *J. Phys. Colloid Chem.*, **55**, 675–683 (1951).
- 26) Shinoda K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **26**, 101–105 (1953).
- 27) Murray R. C., Hartley G. S., *Trans. Faraday Soc.*, **31**, 183 (1953).
- 28) Tartar H. V., Wright K. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 539–544 (1939).
- 29) Mazer N. A., Benedek G. B., Carey M. C., *J. Phys. Chem.*, **80**, 1075–1085 (1976).
- 30) Hirata H., Ohira A., Iimura N., *Langmuir*, **12**, 6044–6052 (1996).
- 31) Hirata H., Iimura N., *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **276**, 51–70 (1996).
- 32) Kitamura T., Master Thesis Tokyo Institute of Technology (1994).