薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
102 (12) 1141-1149 (1982)

シクロデキストリンとの複合体形成によるアラルキル アルコール類の製剤特性の向上¹⁾

上釜兼人,^{*,a} 王 克敏,^a 平山文俊,^a 小田切優樹,^a 柴田元雄,^a
大谷淑郎,^b 山田義次,^b 杉山幸雄^b
熊本大学薬学部,^a 科研化学株式会社^b

Improvements of Some Pharmaceutical Properties of Aralkylalcohols by Cyclodextrin Complexation

KANETO UEKAMA,^{*,a} KATSUTOSHI OH,^a FUMITOSHI HIRAYAMA,^a
MASAKI OTAGIRI,^a MOTOO SHIBATA,^a YOSHIRO OHTANI,^b
YOSHITSUGU YAMADA,^b and YUKIO SUGIYAMA^b

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University,^a 5-1, Oe-honmachi,
Kumamoto 862, Japan and Kaken Chemical Co., Ltd.,^b
Honkomagome, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

(Received June 2, 1982)

Inclusion complexations of 13 aralkylalcohols with three cyclodextrins (α -, β -, γ -CyDs) in water and in solid state were assessed by the solubility method, spectroscopies (ultraviolet (UV), circular dichroism (CD), infrared (IR), ¹H-nuclear magnetic resonance (¹H-NMR)), X-ray diffractometry, and thermal analyses (DTA, TG). The volatility of aralkylalcohols was significantly retarded by the formation of solid complexes, where the molar ratios (guest: host) of the complexes were generally found to be 1:2 and 1:1 for α -CyD and β -CyD systems, respectively. In the presence of CyDs, an increase in inhibitory-zone diameter of aralkylalcohols including 2,4-dichlorobenzyl alcohol (DCBA) was observed by cup-plate method and no reduction of their antimicrobial activities was also found. The dissolution rate and permeation behavior of DCBA through a cellophane membrane were dependent upon the solubility of solid samples (DCBA alone > β -CyD complex > γ -CyD complex). The apparent release of DCBA from poorly soluble β -CyD complex was significantly improved by the addition of α -CyD into the dissolution medium.

These results suggest that CyD complexation is practically useful to improve some pharmaceutical properties of aralkylalcohols without reduction of their antimicrobial activities.

Keywords—aralkylalcohols; 2,4-dichlorobenzyl alcohol; α -, β -, γ -cyclodextrins; inclusion complexations; stability constants; volatility; antimicrobial activities; insoluble complex formation; dissolution behavior; release control

近年, シクロデキストリン (CyD と略称) との包接複合体形成を利用して薬物の安定化, 可溶化, バイオアベイラビリティの向上等に関する研究が活発に行われている。²⁾ 著者らは先に, CyD 包接によるパラオキシ安息香酸エステルの溶解性変化と抗微生物活性変化について報告した。³⁾ また, 精油成分の揮散性および光酸化反応が CyD 包接により抑制されることを明らかにした。⁴⁾ 本研究では, 防腐剤として医薬品製剤中に添加されているベンジルアルコール誘導体, 通称アラルキルアルコール類 (aralkylalcohols), と α -および β -CyD との水溶液中および固体状態における相互作用を検討し, さらに, 口腔殺菌薬⁵⁾ として有効利用が期待される 2,4-ジクロルベンジルアルコール (DCBA と略称) の CyD 包接による溶解性変化と抗微生物活性について検討を加えた。その結果, CyD 包接によるアラルキルアルコールの製剤特性の向上に関する有用な基礎的知見が得られたのでここに報告する。

実験の部

試料および溶媒 ベンジルアルコール, フェネチルアルコール (和光純薬), 3-フェニル-1-プロパノール,

4-フェニル-1-ブタノール, 5-フェニル-1-ペンタノール, *o*-クロルベンジルアルコール, *m*-クロルベンジルアルコール, *p*-クロルベンジルアルコール, 3,4-ジクロルベンジルアルコール, 2,4-ジクロルベンジルアルコール, *o*-メチルベンジルアルコール, *m*-メチルベンジルアルコール, *p*-メチルベンジルアルコール (Aldrich Chem. Co.) は市販特級品をそのまま使用した. 他の試薬および溶媒はすべて市販特級品を用いた. 溶媒としての水はイオン交換精製水をさらに蒸留して使用した.

溶解度測定 アラルキルアルコールの一定過剰量を共栓付試験管に入れ, 種々の濃度の CyD 溶液を添加して密栓し, 溶解平衡に達するまで (25°C, 約1週間) 振盪した. この水相を綿栓付ピペットで汲取り, 適当量の水で希釈して, 各薬物の $\lambda_{\max}$ における吸光度を測定し, 検量線から濃度を算出した. また, みかけの安定度定数 (K_c') は溶解度相図の初期直線部分より Higuchi らの方法⁶⁾ に従って算出した.

固体複合体の調製 B_s 形および B_t 形溶解度相図において, 下降曲線が一定値に落ち着いた部分の固相はすべて複合体とみなせるので, この部分における (Fig. 1 の矢印参照) 薬物: CyD: 水の比で試料を混合し, 25°C で約1週間振盪攪拌後, 沈殿を汲取り, この固体複合体を室温で減圧乾燥し, 以後の実験に使用した. 複合体の組成比は前報⁹⁾ と同様な方法で, B_s 形相図のプラトー領域の長さによる解析ならびに固体複合体の化学分析により決定した.

X 線回折 理学電機製 Geiger Flex 2012 X 線回折装置を用いて, 粉末法により測定した. $\text{CuK}\alpha$ 線 (1.5418 Å) により, 回折角 (2θ) 5—25° の範囲を走査速度 1°/min で測定した.

熱分析 島津製作所製分析装置 DT-TG-20B を用いて示差熱分析 (DTA) および熱重量測定 (TG) を行った. アラルキルアルコールとして約 5 mg に相当する試料をクリンプセルに入れ, 10°C/min の昇温速度で 30—350°C の温度範囲を測定した. DTA の標準物質としては α -アルミナを用いた.

抗菌力測定 希釈法⁷⁾——培地は Bouillon agar および変法 Sabourand 培地⁹⁾ を使用した. 検定用菌株として, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Aspergillus niger*, *Penicillium chrysogenum* を用いた. 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定は以下の操作により行った. それぞれの寒天斜面培地に培養した試験菌を無菌水に懸濁し, あらかじめ段階希釈した DCBA (CyD の添加量はすべて 1×10^{-2} M にした) を含むそれぞれの寒天平板に1白金耳塗抹し, Bouillon agar の場合 37°C で約24時間, 変法 Sabourand 培地の場合 28°C で約48時間培養後, 菌の生育の有無により試料の MIC を求めた.

カップ法⁸⁾——培地には Bouillon agar を使用した. 検定用菌株として *Bacillus subtilis* を用い, 日本抗生物質医薬品基準解説⁹⁾ に従い, 孢子液を調製し, 透過率を 90% (波長: 530 nm) とした後, これを試験菌として薄層平板を調製した. カップにあらかじめ調製した試験液 (試料 2000 γ と種々の濃度の CyD を含む) を満たし, 37°C で約24時間培養後, 阻止円径を測定した.

溶解速度の測定 固体試料の溶解速度は 25°C において, 回転円盤法¹⁰⁾ により測定した.

回転円盤法——試料粉末約 200 mg を IR 用打錠機で圧縮成形し (直径 10 mm, 打錠圧 200 kg/cm² で約20分間圧縮), ステンレス製ディスクホルダーに装着した. 内径 3 cm, 内容積 50 ml のジャケットビーカーに水または CyD 溶液 30 ml を入れ, 円盤ホルダーを定位置に固定し, 91 rpm で回転させた. ジャケットビーカーの定位置に固定した in let 用と out let 用のシリコンチューブ (3.5 mm o.d. $\times$ 2.0 mm i.d.) を UV 検出用フローセルに連結し, 定流量ポンプ (流速 5 ml/min) を用いてチューブ中の溶出液を循環させながら, UV で吸光度 (波長: 271 nm) を測定し DCBA の濃度を定量した.

膜透過実験 装置は前報¹¹⁾ と同じものを使用し, セロファン膜 (Visking 社製) はあらかじめ煮沸して硫黄分を除去したものを用いた. 操作は実験装置における donor および acceptor の各コンパートメントにそれぞれ水 250 ml を加え, 25°C に保ち, 両セル内を 241 rpm で攪拌した. Donor 側に DCBA 量として 600 mg を添加し, 経時的に acceptor 側から 3 ml を採取して 271 nm における吸光度を測定した. なお, 試料採取後, 同容量の水を加えて検液の溶媒量を一定に保った.

結 果 と 考 察

I. 水溶液中および固体状態におけるアラルキルアルコールと CyD との相互作用

13 種のアラルキルアルコールと α - および β -CyD の組み合わせからなる溶解度相図を作成した結果, 本実験条件下では α -CyD 系の場合は Higuchi ら⁶⁾ の分類による B_s 形, β -CyD 系の場合は B_t 形相図をとるものが多いことが認められた. これらの典型的な例として, DCBA-CyD 系の溶解度相図を Fig. 1 に示す. Fig. 1 から明らかなように, α -CyD 系では A_t 形を示し, α -CyD 添加により DCBA の水への溶解度は増大した. 一方, β -

CyD 系では B_s 形, γ -CyD 系では B_I 形を示し, いずれも難溶性複合体を形成することが確かめられた. 溶解度相図の解析から得たみかけの安定度定数 (K_c'), 相図の形, ゲスト分子と CyD 複合体の溶解度 (それぞれ S_0 , S_c), 複合体の組成比を Table I に示す. Table I から明らかに, K_c' および複合体の組成比にはホスト-ゲスト相互作用に特有な立体依存性が明瞭に反映された. たとえば, K_c' の大きさは置換基の数 (モノ置換体 > ジ置換体) や置換基の位置 (パラ体 > メタ体 > オルト体) に影響され, また, 固体複合体のモル比 (ゲスト: ホスト) は一般に α -CyD 系の場合は 1:2, β -CyD 系の場合は 1:1 であり, CyD 空洞径の大きさに依存する傾向がみられた.

DCBA と CyD との水溶液中における相互作用を紫外外部吸収 (UV), 円偏光二色性 (CD) および ^1H -核磁気共鳴 (NMR) スペクトル法により検討した結果, CyD による DCBA の UV 吸

Fig. 1. Phase Solubility Diagrams for DCBA-CyD Systems in Water at 25°C

○; α -CyD, ●; β -CyD, △; γ -CyD.

TABLE I. Results for Solubility Studies of Aralkylalcohols-CyD Systems in Water at 25°C

Aralkylalcohol	$S_0^{a)}$ (M)	α -CyD system				β -CyD system			
		$S_c^{b)}$ (M)	K_c' (M ⁻¹)	Molar ^{c)} ratio	Type ^{d)}	$S_c^{b)}$ (M)	K_c' (M ⁻¹)	Molar ^{c)} ratio	Type ^{d)}
Benzyl alcohol	3.65×10^{-1}	1.99×10^{-1}	15	1:1	B_s	3.49×10^{-1}	—	2:1	B_I
Phenetyl alcohol	1.67×10^{-1}	7.10×10^{-2}	6	1:2	B_s	1.53×10^{-1}	—	3:2	B_I
3-Phenyl-1-propanol	6.22×10^{-2}	6.16×10^{-3}	23	1:2	B_s	5.80×10^{-2}	—	1:1	B_I
4-Phenyl-1-butanol	2.16×10^{-2}	5.19×10^{-3}	71	1:2	B_s	8.95×10^{-3}	—	1:1	B_I
5-Phenyl-1-pentanol	8.68×10^{-3}	3.71×10^{-3}	19	1:2	B_s	3.62×10^{-3}	—	1:1	B_I
<i>o</i> -Chlorobenzyl alcohol	2.66×10^{-2}	2.98×10^{-3}	14	1:2	B_s	5.49×10^{-3}	—	2:1	B_I
<i>m</i> -Chlorobenzyl alcohol	6.13×10^{-2}	—	570	—	A_L	5.83×10^{-2}	2	2:1	B_s
<i>p</i> -Chlorobenzyl alcohol	3.16×10^{-2}	—	8900	—	A_L	2.02×10^{-2}	—	1:1	B_s
2,4-Dichlorobenzyl alcohol	7.80×10^{-3}	—	340	—	A_L	3.00×10^{-3}	230	1:1	B_s
3,4-Dichlorobenzyl alcohol	1.35×10^{-2}	4.23×10^{-3}	26	1:2	B_s	1.90×10^{-3}	200	1:1	B_s
<i>o</i> -Methylbenzyl alcohol	1.43×10^{-1}	1.75×10^{-2}	—	1:1	B_s	1.23×10^{-1}	—	2:1	B_s
<i>m</i> -Methylbenzyl alcohol	1.23×10^{-1}	—	40	—	A_L	1.05×10^{-1}	—	2:1	B_I
<i>p</i> -Methylbenzyl alcohol	7.98×10^{-2}	1.02×10^{-2}	62	1:2	B_s	6.79×10^{-2}	—	1:1	B_I

a) Solubility of aralkylalcohol.

b) Solubility of complex, estimated from descending curvature of phase solubility diagrams.

c) Aralkylalcohol: CyD.

d) The type of phase solubility diagrams was defined according to Higuchi and Connors.²⁰

Fig. 2. Powder X-Ray Diffraction Patterns of DCBA- β -CyD System

(A); DCBA, (B); β -CyD, (C); physical mixture of DCBA and β -CyD (1:1),
(D); DCBA- β -CyD complex (1:1).

収強度の増大, 正の誘起 CD バンドの出現, DCBA のフェニル基のブロードニングおよび CyD の空洞内プロトン (H_3 および H_5) の高磁場シフトが観察された. これらスペクトル測定の結果はアラルキルアルコールと CyD との水溶液中における包接複合体形成を示唆するものである.

Fig. 2 は主な例として DCBA- β -CyD 系の粉末 X 線回折パターンを示す. 複合体の回折パターンは DCBA 単独および物理的混合物 (DCBA と β -CyD のモル比 1:1 の機械的混合物) と明らかに異なっており, このことは結晶充填構造の違いを示唆するものである. 特に, β -CyD 複合体の回折パターンは, 竹尾¹²⁾ により報告されている *n*-プロパノール- β -CyD 複合体の回折パターンに良く類似しており, いずれも 6° , 12° , 18° (2θ) 付近に 3 本の強い回折線が観察された. また, DCBA- β -CyD 複合体とその物理的混合物との IR 差スペクトルを測定した結果, 3600 cm^{-1} 付近に新吸収帯が観察された. これらの結果はアラルキルアルコールと CyD との固体状態における相互作用を示唆するものである.

II. 複合体の熱的挙動

本実験で使用したほとんどのアラルキルアルコール類は液状かつ低融点物質である. そこで, 複合体形成によるゲスト分子の揮散性変化について熱分析による検討を行った. Fig. 3 は DCBA-CyD 系の DTA および TG 曲線を示す. DCBA の DTA パターンは 60°C 付近に DCBA の融解による吸熱ピークを与えるが, 複合体ではこれらのピークは完全に消失し, さらに物理的混合物 (DCBA と β -CyD のモル比 1:1, DCBA と γ -CyD のモル比 3:2 の機械的混合物) の DTA パターンとも明らかな相異がみられた. また, 対応する温度範囲内で TG 曲線を比較すると複合体の場合は重量変化が認められず, DCBA の揮散性が抑制されることが示唆された. 他の化合物についても同様な熱的挙動が観察されることから, CyD は熱的に安定な複合体を形成し, ゲスト分子の揮散性を抑制するものと考えられる.

III. 抗微生物活性に及ぼす CyD の影響

防腐剤として医薬品製剤中に添加されているアラルキルアルコールの中で DCBA は抗菌力が強く, しかも毒性が低いことが知られている.⁵⁾ そこで, CyD 添加による DCBA の抗菌活性の変化について希釈法⁷⁾ により検

Fig. 3. DTA and TG Thermograms of DCBA-CyD Systems

(A); DCBA, (B); physical mixture of DCBA and β -CyD (1:1), (C); DCBA- β -CyD complex (1:1), (D); physical mixture of DCBA and γ -CyD (3:2), (E); DCBA- γ -CyD complex (3:2).

TABLE II. MIC Values of DCBA in the Absence and Presence of CyDs

Test organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
	Without CyDs	With α -CyD ^{c)}	With β -CyD ^{c)}
<i>Escherichia coli</i> ^{a)}	1000	500	500
<i>Proteus vulgaris</i> ^{a)}	1000	500	500
<i>Staphylococcus aureus</i> ^{a)}	1000	1000	1000
<i>Bacillus subtilis</i> ^{a)}	1000	1000	1000
<i>Sarcina lutea</i> ^{a)}	1000	1000	1000
<i>Candida albicans</i> ^{b)}	500	200	200
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> ^{b)}	500	500	500
<i>Aspergillus niger</i> ^{b)}	500	500	500
<i>Penicillium chrysogenum</i> ^{b)}	200	200	200

a) Bouillon agar (pH 7.0).

b) Modify Sabourand agar.

c) 1×10^{-2} M.

討した. また, カップ法⁸⁾により, 複合体化による DCBA の浸透性変化についても検討を加えた. Table II は α - および β -CyD 添加による DCBA の抗菌活性変化について希釈法より検討した結果を示す. いずれの被験菌株の場合も CyD 添加により MIC は低下するか, 同程度の値を示し, DCBA の抗菌力は CyD との複合体形成により低下しないことが確認された. また, 他のアラルキルアルコールについても同様に検討した結果, CyD 添加による MIC の変化は観察されなかった (Table III). これらの現象は α - および β -CyD がアラルキルアルコールの抗菌活性部位と考えられるアルコール性水酸基を包接しないことによるものと推定される. なお, 複合体の包接構造については単結晶 X 線構造解析により検討中であり, 詳細は別報で報告する.

Fig. 4 は *Bacillus subtilis* を被験菌株に使用し, カップ法による試料の浸透性を比較した結果を示す. CyD の添加濃度の増加につれて DCBA の阻止円径が増大することが観察され, 特に, α -CyD 添加による影響が大きいことが認められた. この現象は α -CyD が DCBA の分散性を向上させる結果, 培地中での薬物の浸透性が増加したものと推定される. 一方, β -CyD 複合体は難水溶性であり, α -CyD 系ほどの向上は期待できないが, β -CyD の低濃度側では DCBA の溶解度がわずかに上昇する事実より (Fig. 1 における Bs 形相図参照), DCBA の培地への親和性が増し, 薬物の浸透性が有意に向上したと思われる. なお, Fig. 4 において高濃度の β -CyD を添加すると阻止円径の変化は小さくなる傾向がみられるが, これは培地中で複合体の溶解度が飽和に達

TABLE III. MIC Values^{a)} of Aralkylalcohols in the Absence and Presence of CyDs

Compound	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
	Without CyDs	With α -CyD ^{b)}	With β -CyD ^{b)}
Benzyl alcohol	4000	4000	4000
<i>o</i> -Chlorobenzyl alcohol	1500	1500	1500
<i>m</i> -Chlorobenzyl alcohol	1500	1500	1500
<i>p</i> -Chlorobenzyl alcohol	1500	1500	1500

a) For *Candida albicans*.b) 1×10^{-2} M. Fig. 4. Effects of α - and β -CyDs on the Inhibitory Zone Diameter of DCBA for *Bacillus subtilis*○; α -CyD system, ●; β -CyD system.

Fig. 5. Dissolution Behaviors of DCBA and Its CyD Complexes in Water at 25°C, measured by Rotating Disk Method

□; DCBA, ●; DCBA- β -CyD complex (1:1),
△; DCBA- γ -CyD complex (3:2).

するため固体複合体が析出し、有効濃度が減少したことによるものと推定される。

IV. 複合体の溶解挙動および膜透過性

Fig. 5 は DCBA 単独とその CyD 複合体の溶解挙動を回転円盤法¹⁰⁾により比較した結果を示す。DCBA 単独に比べて β -および γ -CyD 複合体の溶解速度はいずれも小さいことが観察された。この現象は Fig. 1 の溶解度相図から明らかなように、 β -および γ -CyD 複合体の溶解度が DCBA の溶解度よりも低いことに起因するものと考えられる。Fig. 6 は DCBA 単独の溶解挙動に及ぼす 3 種の CyD の影響を回転円盤法により比較した結果を示す。 α -CyD 添加により DCBA の溶解速度は大となるが、 β -および γ -CyD を添加すると溶解速度は逆に低下することが観察された。この結果も Fig. 1 の溶解度相図において、 α -CyD 系では DCBA と可溶性複合体を形成し、 β -および γ -CyD 系では難溶性複合体を形成することによるものと考えられる。

Fig. 7 は donor 側セルに DCBA 単独または β -および γ -CyD 複合体を添加し、この粉末試料が溶解しながらセロファン膜を通過し、acceptor 側へ移行するときの DCBA 量を経時的にプロットした結果を示す。溶解性に劣る β -および γ -CyD 複合体の膜透過量は DCBA 単独に比べて小さかった。溶液状態における薬物単独と薬物-CyD 複合体のセロファン膜透過性を比較した場合、分子サイズの小さな薬物の方が膜透過量は大きいことが報告されている。¹¹⁾ Fig. 7 の結果は薬物の溶解と膜透過性の両過程を含むため、溶解性および膜透過性の低い複合

Fig. 6. Effects of CyDs (1×10^{-2} M) on the Dissolution Behaviors of DCBA in Water at 25°C , measured by Rotating Disk Method

□; without CyDs, ○; with α -CyD,
●; with β -CyD, △; with γ -CyD.

Fig. 7. Permeation of DCBA and Its CyD Complexes through a Cellophane Membrane in Water at 25°C

□; DCBA, ●; DCBA- β -CyD complex (1:1),
△; DCBA- γ -CyD complex (3:2).

Fig. 8. Effects of α -CyD Concentrations on the Release of DCBA from DCBA- β -CyD Complex in Water at 25°C , measured by Rotating Disk Method

●; without CyDs, ○; with 5×10^{-3} M α -CyD,
△; with 1×10^{-2} M α -CyD, □; with 2×10^{-2} M α -CyD.

Fig. 9. Schematic Representation of Dissolution Behavior of β -CyD Complex in α -CyD Solution

k'_β ; apparent dissolution rate constant of β -CyD complex,
 K'_β ; apparent stability constant of β -CyD complex,
 K'_α ; apparent stability constant of α -CyD complex.

体の膜透過量が小さく観察されたものと考えられる。

V. 複合体からの薬物の溶出コントロール

既に述べたように、CyD との複合体形成により DCBA の揮散性の抑制や分散性の向上がみられ、抗菌活性も低下しないことが確かめられた。しかしながら、DCBA と β - および γ -CyD との固体複合体は難溶解性であるため (Fig. 5), 実際利用において不都合が生じるものと考えられる。そこで DCBA が α -CyD と可溶性複合体を形成することに着目して (Fig. 1, 6), α -CyD による難溶性複合体からの DCBA の溶出促進を期待して以下の検討を行った。

Fig. 8 に示すように、溶出液中への α -CyD の添加濃度の増加につれて、 β -CyD 複合体からの DCBA の溶出量が増大することが観察された。この現象を Fig. 9 に模式化すると、溶出した複合体は DCBA と β -CyD に解離後、遊離の DCBA は溶出液中の α -CyD と新たに可溶性の複合体を形成して DCBA の析出を抑制する結果、DCBA のみかけの溶出量が増大したものと考えられる。Fig. 9 における DCBA の溶出挙動は Eq. (1) で表わさ

$$\frac{dC}{dt} = k'[(aC_0 + bC_\beta + cC_\alpha) - C] \quad (1)$$

れる。ここで、 C_0 , C_α , C_β はそれぞれ DCBA 単独, α -CyD 複合体, β -CyD 複合体の各溶解度, k' はみかけの溶解速度定数, C は時間 t における DCBA の濃度を示す。係数 a , b , c はそれぞれ対応する分子種の溶出液中における存在分率を示し、これらの値は α - および β -CyD 複合体の安定度定数と α -CyD の添加濃度に依存する。Eq. (1) から明らかなように、 α -CyD の添加濃度が大きいほど cC_α 値は大となり、 aC_0 値および bC_β 値は小となって、 k' が増大するものと考えられる。

なお、溶出液中にグルコースを添加した場合、 β -CyD 複合体からの DCBA の溶出速度にはほとんど変化がみられないが、 γ -CyD を添加すると逆に小さくなる傾向を示した。従って、Fig. 8 の結果は複合体形成を伴う溶解性変化であり、しかも CyD の種類とその添加量に応じて DCBA の溶出速度を調節できることを示唆する。

総 括

本研究で得られた主な知見を以下に要約する。(1) 今回使用した 13 種のアラルキルアルコールは CyD と包接複合体を形成し、複合体のモル比やみかけの安定度定数にはホスト-ゲスト相互作用に特有な立体依存性が反映された。(2) 液状の薬物は CyD 包接により粉末化され、揮散性の抑制が認められた。(3) CyD 包接により、薬物の抗菌活性は低下することなく、培地への浸透性も改善された。(4) 口腔殺菌薬として実際利用が期待される DCBA は α -CyD と可溶性複合体を形成し、一方 β - および γ -CyD とは難溶性複合体を形成して、DCBA の溶解速度やセロファン膜透過性に変化がみられた。(5) β -CyD 複合体からの DCBA の溶出は、溶出液中に α -CyD を添加することにより促進され、このときの DCBA のみかけの溶出速度は α -CyD の添加量と複合体の安定度定数から予測できることが示唆された。これらの基礎的知見は、アラルキルアルコール類の用途拡大、製剤加工性、溶出調節等において CyD の有効利用を期待させるものである。

謝辞 本研究にあたり、実験に協力された熊本大学薬学部 濱島昌子嬢に感謝致します。

引用文献および注

- 1) 日本薬学会第 102 年会で発表, 大阪, 1982 年 4 月。
- 2) 上釜兼人, 薬誌, **101**, 857 (1981); J. Szejtli, "Cyclodextrins and Their Inclusion Complexes," Akadémiai Kiadó, Budapest, 1982.
- 3) 上釜兼人, 池田陽一, 平山文俊, 小田切優樹, 柴田元雄, 薬誌, **100**, 994 (1980).
- 4) 池田陽一, 松元孝次, 国弘和雄, 不破 亨, 上釜兼人, 薬誌, **102**, 83 (1982).
- 5) D.V. Carter, P.T. Charlton, A.H. Fenton, J.R. Housley, B. Lessel, *J. Pharm. Pharmacol.*, **10**, 149T (1958).
- 6) T. Higuchi, K.A. Connors, *Advan. Anal. Chem. Instr.*, **4**, 117 (1965).

-
- 7) S.A. Waksman, H.C. Reilly, *Ind. Eng. Chem. Anal. Ed.*, **17**, 556 (1945).
 - 8) 住木諭介, “抗生物質 (上),” 東京大学出版会, 東京, 1961, p. 122.
 - 9) 厚生省 “日本抗生物質医薬品基準解説,” 薬業時報社, 東京, 1971, p. 527.
 - 10) H. Nogami, T. Nagai, T. Yotsuyanagi, *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 499 (1969).
 - 11) 上釜兼人, 松尾直樹, 平山文俊, 一番ヶ瀬尚, 有森和彦, 椿 健一, 佐竹健三, 薬誌, **100**, 903 (1980).
 - 12) 竹尾健一, 京都府立大学学術報告, 農学, **23**, 168 (1971).