



Title	クロルヘキシジンのイオン対形成に関する薬剤学的研究
Author(s)	久保, 一義
Citation	大阪大学, 1986, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35589
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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【2】

氏名・(本籍)	久保一義
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 7406 号
学位授与の日付	昭和 61 年 7 月 30 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	クロルヘキシジンのイオン対形成に関する薬剤学的研究
論文審査委員	(主査) 教授 三浦 喜温 (副査) 教授 近藤 雅臣 教授 岩田平太郎 教授 佐々木喜男

論文内容の要旨

殺菌消毒薬として汎用されているクロルヘキシジン (CH) は、分子中に塩基性強い二つの biguanide 基を有するため、中性附近の通常の使用条件下では、二価カチオンとなり、陽イオン性殺菌薬に分類される。

本研究は、CH と無機及び有機アニオン類とのイオン対形成とその油水分配挙動に関して基礎的な検討を行い、さらにイオン対形成の抗菌活性に及ぼす影響について検討を加えたものである。

CH は酸性色素類とイオン対を形成して有機相に分配された。イオン対形成の最も高い条件 (色素と色素濃度、pH など) と最も抽出能力の大きい溶媒を見出すことができれば、CH の比色定量法への応用が可能となる。

有機相にイオン対と相互作用しやすい溶媒 (溶媒和剤) や化合物を加えることにより、溶媒和イオン対又は、イオン対との complex 形成によりイオン対の有機相への移行が促進されることが知られている。

種々濃度の溶媒和剤(A)を添加したシクロヘキサン溶液を有機相として、これに対する CH イオン対のみかけの油水分配係数 D' を測定した。CH に対し大過剰のアニオンを加えた実験条件下において、 $\log[A]$ に対する $\log D'$ は直線関係を示した。直線の勾配からイオン対に対する溶媒和数 n 、切片からイオン対形成の平衡定数 Kc' を求めることができる。

Kc' を比較することにより抽出溶媒の選択が可能である。1 M 1-オクタノール シクロヘキサン溶液又は 100% クロロホルムを定量法の抽出溶媒とした。2 × 10⁻³ M メチルオレンジ、pH 6.8 グルコン酸緩衝液を用い、簡便で鋭敏な CH の比色定量法を確立した。CH の分解物である *p*-クロルアニリンはメチルオレンジとイオン対を形成せず本定量法の妨害とならないため、種々の CH 製剤の残存力価の

測定には有用な定量法であると考えられる。

イオン対の油水分分配係数を予測するための試みとして、CHとアルキル鎖長の異なるアルキルカルボン酸又はアルキルスルホン酸アニオンとのイオン対形成とその油水分分配挙動について検討を行った。

CHイオン対の油水分分配に対する溶媒和剤の効果は、芳香環を有するアルコールが最も大きく、脂肪族アルコール、酢酸ブチル、クロロホルムの順に小さくなることがわかった。

$\log D'$ はアルキル基 ($R = CH_3 \sim R = C_{18}H_{35}$) の炭素数の増加に従って直線的に増加した。 $\log D'$ は相間移行にともなう標準自由エネルギー変化に比例する値となるから、直線の勾配はメチレン基一個当りの相間移行にともなう自由エネルギー変化を示すことになる。この値は油水分分配係数に対するメチレン基の寄与と定義され $\log FCH_2$ で表される。 $\log FCH_2$ の実測値はシクロヘキサン中 1-オクタノールが 1 M の系では、0.66 となり、従って $\Delta(\Delta G)CH_2$ は 910 cal/mol となる。

$\log FCH_2$ の値は溶解度パラメータを用いて計算によって求めることも可能である。計算値は 0.699 となり実測値に近いことがわかった。

環状や分岐した側鎖を有する炭化水素鎖のアニオンでは直線からはずれた。これらは、直鎖化合物に比べ実効表面積が小さく、一般に水に溶けやすいことが一因と考えられる。

しかし、アニオンのアルキル基の相対的表面積 (tert-butyl 基を 1 とする) に対して $\log D'$ をプロットすると、すべてのアニオンについて良好な直線関係がえられ、エネルギー的な加算性のあることがわかった。アルキルスルホン酸類に対しても同様の結果をえた。

したがって、これらの関係を用いることにより油水分分配係数の変化の予測が可能となり、また膨大なデータの代りに係数の記録だけですむことになる。

CH は種々の無機及び有機アニオンとイオン対を形成して、有機相へ分配されることが明らかになった。溶媒相へ分配されることが明らかになった。溶媒和を仮定して導かれた式と実験結果はよく一致し、CHイオン対の有機相への移行に対して溶媒和の過程が含まれることが示唆された。しかしアルコール類がクロロホルムや酢酸ブチルに比べて油水分分配促進作用が著しく大きい理由については明らかではなかった。

イオン対表面の極性部分を溶媒和剤で覆い疎水性を付与する場合に、構成イオンのサイズや電荷分布により、Case I, II, III の三種のモデルが考えられている。

CHイオン対に対しては、プラス電荷が非局在化した Case I' のモデルを新たに考慮することにより、アルコール類による分配促進機構を説明することができた。すなわち、CHカチオンのプラス電荷の非局在化のために、単にアニオン部位を覆うだけでなく、同時にカチオン部位とも相互作用可能なアルコール類のような両性溶媒が溶媒和剤として有効であったものと考えられる。

実験に用いた 23 種の CHイオン対について、*E. coli* と *S. aureus* に対する抗菌活性 ($1/E_{C99.9}$) を測定し、 $\log D'$ との関係を Hansch らの方法に従って解析した。

E. coli に対する $\log 1/E_{C99.9}$ は、 $\log D'$ に関する二次式で表わすことができるのに対し、*S. aureus* の場合は、一次式となり抗菌活性も若干弱いことがわかった。

E. coli に対し抗菌活性が極大となる $\log D'$ すなわち至適油水分分配係数の対数値 $\log Do'$ は 1.59 となり、

その抗菌活性は通常使用されているCH-digluconateの約5倍の強さを有することがわかった。極大点に近いイオン対は、サリチル酸、カプロン酸、*p*-クロルベンゼンスルホン酸とのイオン対に相当する。

これらのCHイオン対の溶解度はそれぞれ、約0.2%、0.19%、0.027%で水に難溶性であるが、その強い抗菌活性を生かし概要殺菌製剤への応用が期待できる。

論文の審査結果の要旨

この研究においては次のような事が明らかにされた、先ずクロルヘキシジン、CH、は種々の無機及び有機アニオンとイオン対を形成して有機相へ分配されることを明らかにし、溶媒和を仮定した式を導き、実験適に証明し、イオン対の有機相への移行に対して溶媒和の過程の含まれることを示唆した。またCHイオン対に対しては、両性溶媒であるアルコール類の分配促進効果が特に大きいことが示され、この分配促進機構を説明する新しいモデルを提出した。

さらに、アニオンの疎水性を増すにつれて、CHイオンの油水分配係数が増大し、油水分配係数の対数とCHイオン対のアルモル基の炭素数及び表面積との間に直線的な関係が成立することを明らかにした。また抗菌活性の対数と油水分配係数との間にも *E. coli* に対しては二次的な、*S. aureus* に対しては一次的な関係のあることを明らかにし、油水分配係数の改善によって抗菌活性の顕著に増大することを示した。

以上の成果により本論文は十分博士論文に価すると認定された。