

요오드- β -시클로덱스트린 포접 복합체의 제조 및 안정성

지웅길[†] · 박경래 · 박목순 · 백명기 · 박진규*

충남대학교 약학대학, *동국제약 주식회사

(1995년 7월 11일 접수)

Preparation and Stability of Iodine- β -Cyclodextrin Inclusion Complex

Ung Kil Jee[†], Kyung Lae Park, Myung Ki Baek, Mork Soon Park and Jin Kyu Park*

College of Pharmacy, Chungnam National University, Taejeon, 305-764, Korea

*Dong Kook Pharm. Co. Ltd.

(Received July 11, 1995)

To increase the solubility of iodine and iodine releasing agents, which are used widely as a topical broad spectrum antiseptics and disinfectant sanitizers, its inclusion complexes were prepared and studied. Inclusion complexes of iodine with β -cyclodextrin were prepared by coprecipitation method and complex formation was ascertained by differential scanning calorimetry and microscopic observation. Iodine content of inclusion complex was determined by means of iodometry. Tablets containing inclusion complex were manufactured with sugar, citric acid, magnesium stearate, dextrose. Stability of inclusion complexes and tablets was evaluated by accelerated stability test, and comparing with PVP-iodine. During preparation, use of 50% ethanol solution is preferable to water as the medium because the former resulted in more stable complex for a month under accelerated storage conditions. Solubility of iodine in KI aqueous solution was 0.048 g/ml and lower than in 50% ethanol solution. Inclusion complex and its tablets were very stable at severe condition for one month, and comparable to PVP-iodine in the aspect of stability. Inclusion complex tablets were not affected with citric acid, sugar, dextrose, and direct tableting method was recommendable because wet granulation using ethanol gave some release of included iodine during process.

Keywords— Iodine, β -Cyclodextrin, Inclusion complex, Tablet, Stability, Solubility

의약품의 안정성, 용해도 및 생체이용률 등을 제제학적으로 개선하기 위해 많은 연구자들은 시클로덱스트린¹⁾을 이용한 포접 복합체를 응용하여 왔다. 포접 복합체는²⁾은 1886년 Mylius에 의해 처음으로 발견되고 Schlenk에 이르러 비로소 '포접 복합체(inclusion complex)'이라는 이름이 붙여졌다. 이는 다른 복합체와 달리 화학 결합이 일어나지 않고 단순히 한 분자가 다른 분자에 의해 둘러싸이는 물리적 형태를 말한다. 포접화합물은 형태에 따라 몇가지로 분류되는데 이중 시클로덱스트린은 단분자성 포접 화합물(monomolecular inclusion compound)을 형성한다.

β -시클로덱스트린의 수소성 공동내로의 유입은 포접되는 분자의 크기와 성질에 좌우된다. 공동내로 유

입된 guest 분자는 시클로덱스트린 분자에 의해서 외부적인 자극으로부터 보호되고 또한 guest 분자의 용해성이 증가하며 냄새와 맛이 차단되는 효과가 있다. 이와 같은 특징에 의해 근래에는 여러 가지 약물과의 복합체 형성을 이용하여 난용성 약물의 가용화³⁾ 및 용출 속도의 증가,^{4,6)} 맛의 개선^{7,8)} 및 안정화, 위장 장애의 감소, 좌제로 응용,⁹⁾ 생체이용률의 향상^{10,11)} 등에 응용되고 있다.

요오드 및 요오드 화합물들은 외과 수술 전후에 피부의 감염 방지 목적, 궤양이나 화상, 상처 등의 치유 보조적 역할을 하며 구강과 인후의 염증 상태에 사용한다.¹²⁾ 구강과 인후의 염증에 적용하는 경우는 일반적으로는 포비돈 요오드 1% 용액을 사용하는데 이 연

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

구에서는 요오드를 직접 이용하는 정제를 제조하여 구강내 국소적용이 가능한 고형 제제를 설계하고자 β -시클로덱스트린과 포접 복합체를 만들었다. 요오드와 β -시클로덱스트린의 포접화합물¹³⁻¹⁶⁾의 제조 방법으로 Takeshi 등¹⁷⁾에 의해 보고된 것은 요오드와 요오드화칼륨을 1:1의 몰비로 하여 물을 용매로 사용하였는데 이는 포접 능력이 매우 불안정하고 물리적 혼합물의 배합으로 경시 변화에 의한 함량 감소 문제가 있어서 용매를 50% 에탄올로 하여 포접화합물을 제조하여 안정성을 확보하였다. 이때 β -시클로덱스트린과 포접 복합체를 만드는 목적은 요오드의 용해도를 증가시키고 요오드의 특이한 냄새 및 맛을 은폐시키며 또한 제제화되었을 경우 요오드의 승화에 의한 함량 감소를 방지하기 위해서이다.

실험방법

재료 및 기기

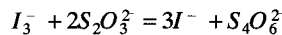
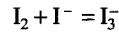
본 실험에 사용한 시료로 β -시클로덱스트린, 포비돈 요오드는 동국 제약에서 공급받았고, 요오드, 요오드화칼륨, 치오황산나트륨과 에탄올은 Junsei Chemical Co. (Tokyo, Japan)의 제품을 사용하였으며 polyvinylpyrrolidone(이하 PVP로 약함)은 Sigma Chemical Co. (U.S.A.)로부터 구입하였으며 기타 다른 시약들은 모두 특급 시약을 사용하였다.

기기로는 시차주사열량분석기(DSC-4, Perkin Elmer), 자동적정기(Mettler DL-25, Switzerland), Karl Fischer 자동적정기(Mettler, Switzerland), Cimarec stirrer(Branstead/Thermolyne), life tester(LT-6, Freund Co., Japan), laboratory oven(Cole-Parmer Co.), 볼텍스 믹서(Branstead/Thermolyne), 타정기(Erweka AR400, Germany), 경도측정기(Erweka TBH28, Germany), 정제코팅기(Shin Jin Machine, Korea), 수분측정기(OHAUS MB200, U.S.A), 볼밀(Johnsam Co., Korea), Air compressor(Thomas industry)를 사용하였다.

요오드의 정량

시료에 함유되어 있는 요오드의 함량은 요오드화법을 이용하여 정량하였다. 요오드화법은 산화제에 과량의 요오드화 이온을 충분히 가하고 생성된 삼요오드화 이온을 치오황산 나트륨 표준액으로 적정하여 간접적으로 용액 중의 산화제를 정량하는 방법이다. 요오드는 물에 대한 용해도가 0.00133 M(25 °C)로 매우 낮아

물에 녹기 어렵지만 과량의 요오드화 이온이 녹아 있는 용액에서는 삼요오드화 이온이 되어 녹으며 에탄올에서는 요오드 21.43g이 에탄올 100g에 녹는다. 이 실험에서는 요오드화 칼륨을 이용하여 요오드를 삼요오드화이온으로 만들어 용해시키고 생성된 삼요오드화 이온을 치오황산나트륨 표준액으로 적정하였다. 이 경우 다음의 반응이 일어난다.



포접 복합체중의 요오드 함량은 20% 에탄올 50 ml에 요오드화칼륨 0.5g과 포접 복합체 0.1g을 정확히 칭량하여 용해시킨 다음 자동적정기를 이용하여 0.02 M 치오황산나트륨 표준액으로 적정하여 정량하였으며 정제중의 요오드 함량은 20% 에탄올 50 ml에 요오드화칼륨 0.5g과 정제를 부수어 곱게 같은 시료 2g을 정확히 칭량하여 용해시킨 다음 0.01 M 치오황산나트륨 표준액으로 적정하여 정량하였다.

요오드의 용해도측정

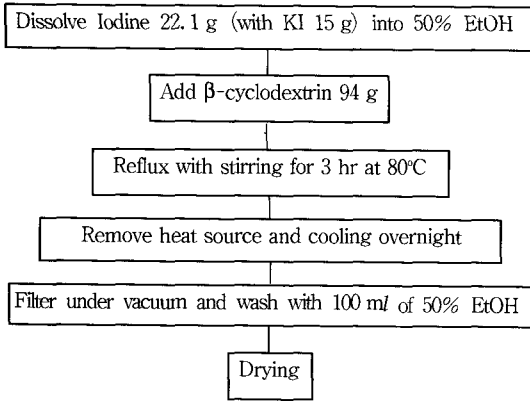
요오드 10g을 요오드화칼륨 6.7g과 함께 증류수 100 ml에 넣고 30분간 실온에서 자석교반기를 이용하여 교반한 후, 여지로 여과하여 여액에 용해되어 있는 요오드의 함량을 정량하여 물에서의 용해도를 구하였다.

포접 복합체의 제조

포접 복합체의 제조방법은 공침법으로 다음과 같이 제조하였다. 요오드 22.1g과 요오드화칼륨 15g을 50% 에탄올 용액 500 ml에 넣고 교반하여 녹인 다음 β -시클로덱스트린 94g을 가했다. 80 °C로 가온하여 3시간 동안 반응시킨 후, 가온을 중지하고 교반을 계속 하면서 24시간 동안 실온에서 잘 교반하였다. 교반을 멈추고 반응액을 감압여과하여 여과되지 않는 미세 분말을 다시 50% 에탄올 50 ml씩 2회 세척하여 혼합되어 있는 요오드를 제거 하였다(Scheme I). 또한 요오드의 용해를 위해 사용된 요오드화칼륨을 사용하지 않고 포접 복합체를 제조하였다. 포접 복합체의 제조 조성은 다음과 같다.

A: Iodine 22.1 g
 β -cyclodextrin 94 g
 KI 15 g
 50% EtOH 500 ml

B: Iodine 22.1 g
 β -cyclodextrin 94 g
 50% EtOH 500 ml



Scheme 1 — Preparation of iodine-β-cyclodextrin inclusion complex.

시차주사열량분석(DSC)

요오드 단독, β-시클로덱스트린, 포접 복합체, 요오드와 β-시클로덱스트린의 물리적 혼합물과 포접 복합체와 요오드의 물리적 혼합물을 석영 유발에서 잘 연마하여 시료로 하였다. 시료 4 mg을 20 °C/min의 승온 속도와 chart speed=0.5 mm/sec의 조건으로 $t_{min}=50$, $t_{max}=250^{\circ}\text{C}$ 의 온도 범위에서 DSC에 의한 thermogram을 작성하였다. 표준 물질로는 α-alumina를 사용하였다.

광학 현미경 관찰

요오드와 β-시클로덱스트린, 포접 복합체를 각각 100과 400배의 배율로 관찰하여 각 물질의 결정형, 색 및 형태의 변화를 관찰하여 포접 복합체의 형성 여부를 확인하였다.

수분 측정

β-시클로덱스트린과 포접 복합체를 잘 연마하여 소량을 취해 Karl Fischer 수분정량법에 의하여 함유되어 있는 수분의 양을 측정하였다. 또한 포접 복합체를 원료로 하여 제조된 정제의 함습량도 함께 측정하였다.

정제의 제조

포접 복합체 11.54 g, 구연산 4.5 g, 스테아린산 마그네슘 4.5 g과 백당 429.5 g을 각각 칭량하여 불밀에 넣고 5분간 잘 혼합 분쇄하였다. 혼합된 정제 원료 분말을 한 정의 무게가 450 mg이 되도록 직접 타정법에 의해 타정하였다. 또한 위의 정제 처방 조성에서 구연산을 빼고 백당을 포도당과 1:1 혼합물로 하여 동일한 방법으로 타정하였다. 포접 복합체와 포비돈요오드와의 비교 목적으로 포비돈요오드를 이용하여 정제를 제조

Table 1 — Formula of Iodine-β-cyclodextrin Inclusion Complex Tablet

Ingredients	Quantity (mg) per Tablets		
	Rx 1	Rx 2	Rx 3
Inclusion complex-A	11.54	11.54	-
PVP-12	-	-	14.73
Citric acid	4.5	-	4.5
Mg. Stearate	4.5	4.5	4.5
Dextrose	-	217	-
Sugar	429.5	217	426.27
Total	450	450	450

Rx 2-1 ; Rx 2 + Binder Rx 3-1 ; Rx 3 + Binder

하였는데 제조된 정제의 처방 조성은 Table I과 같다. 이 때 구연산과 당류는 트로키 정제의 교미제 목적으로 사용하였으며 모두 가온하여 잔류 수분량이 건조감량 1% 이하로 하였다. 또한 처방 2와 처방 3의 정제 원료를 각각 불밀로 잘 혼합한 다음 HPMCP 6g과 PEG 6000 4g을 에탄올 100 ml에 녹인 결합제 적당량으로 반죽하였다. 이를 약전체(18호) 또는 과립 제조기로 과립상으로 만든 다음 건조하여 얻어진 과립을 타정하여 습식 과립법에 의한 정제를 제조하여 처방 2-1, 3-1로 하였다.

정제의 코팅

정제중 요오드의 기화를 막을 목적으로 HPMC 10 g을 에탄올 100 ml에 넣고 가온용해하여 코팅 기제로 사용하였다. 또한 코팅 표면의 확인과 코팅의 두께를 파악하기 위해 Sudan II 0.2g을 함께 용해하였다. 제조된 정제를 40 °C정도로 예열한 다음 앞서 제조된 결합제를 spray gun을 이용하여 코팅팬에서 정제에 고르게 코팅막이 형성되도록 분무, 건조하여 코팅 정제를 각각 제조하였다.

가속 안정도 시험

포접 복합체를 각각 30, 50 및 70 °C로 30일간 보관하면서 일정 시간간격으로 시료를 취하여 요오드화칼륨이 0.5 g 용해되어 있는 20% 에탄올 용액 50 ml에 녹인 후 3분간 교반하고 요오드 정량법에 의해 요오드의 함량을 정량하였으며, 정제는 30, 40 및 50 °C의 온도에서 일정 시간간격으로 시료를 취하여 위와 같은 방법으로 요오드의 함량을 정량하였다.

실험결과 및 고찰

요오드의 용해도 측정

물 100 ml에 요오드와 요오드화칼륨 과량을 가하여 용해된 요오드의 양을 측정된 결과 4.80 ± 0.07 g(n=5)이었다. 이러한 용해도의 결과로 물을 용매로 포접 복합체를 만들때의 요오드의 함유량은 5% 정도로 추정해 볼 수 있으며 그 이상의 과량은 β -시클로덱스트린과의 혼합물로 혼재할 가능성이 있다고 생각된다.

시차주사열량분석(DSC)

요오드를 단독으로 측정하였을 경우는 117 및 142 °C에서 각각 흡열, 발열 피크가 나타났으며 β -시클로덱스트린은 140 °C 부근에서 넓게 흡열 피크만이 나타남을 알 수 있었다.

포접 복합체의 thermogram은 요오드와 β -시클로덱스트린의 thermogram과는 전혀 다른 양상을 보이는 것으로 보아 요오드의 피크가 나타나지 않으므로 β -시클로덱스트린내로 포접 복합체에 요오드를 혼합하였을 경우 포접 복합체에는 없었던 요오드 피크의 흔적이 다시 나타남을 볼 수 있었다.(Fig. 1)

광학 현미경 관찰

β -시클로덱스트린의 모습은 무색투명한 결정성이고

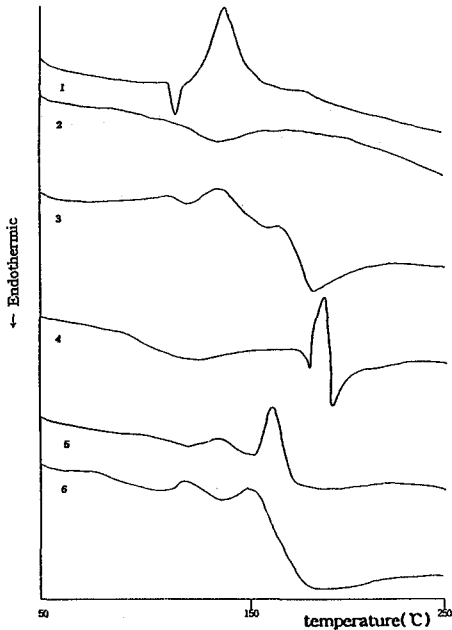


Figure 1 — Differential scanning calorimeter(DSC) thermogram of iodine- β -cyclodextrin inclusion complex systems.
Key : 1: iodine alone, 2: β -cyclodextrin alone, 3: physical mixture of iodine and β -cyclodextrin, 4: inclusion complex, 5: physical mixture of inclusion complex and iodine (small amount), 6: physical mixture of inclusion complex and iodine (large amount).

요오드는 매우 진한 흑색으로 분말상으로 보였으나 포접 복합체는 판상의 갈색 결정으로 관찰되었다. 이는 요오드의 포접에 기인하는 것으로 생각되었다.

포접 복합체의 함량

포접 복합체의 함량은 A가 $14.62 \pm 0.22\%$, B는 $17.61 \pm 0.21\%$ 로 측정되었다. B의 포접 복합체의 함량이 3% 정도 높게 측정되었으나 안정성 시험의 결과에서는 안정성이 더 떨어지는 것으로 나타났다. 이는 요오드가 용매에서 완전히 용해되지 않아서 형성된 포접 복합체에 요오드가 혼재되어 존재하는 것으로 사료된다. 포비돈요오드는 요오드의 함량이 $11.2 \pm 0.13\%$ 로 측정되었으나 포접 복합체로 제조하였을 경우는 포비돈요오드가 포접되지 않아서 포접률은 4.16%에 불과했다. 기존의 Takeshi 등의 방법에 의한 포접 복합체는 요오드함량이 18%까지 얻어졌지만 포접되지 않은 요오드가 혼재하고 있어서 요오드 함량의 감소가 있었다. 용매를 바꾸어 50% 에탄올을 사용하는 경우 다소 함량은 작아지지만 포접화합물의 안정성은 개선이 되었다.

수분 측정

Karl Fischer법으로 측정한 수분 함량은 β -시클로덱스트린이 $15.24 \pm 0.48\%$ (mean \pm S.D., n=3)로 나타났으며 포접 복합체는 $6.66 \pm 0.005\%$ 로 측정되었다. 또한 정제는 $0.83 \pm 0.18\%$ 로 측정되었다. β -시클로덱스트린을 이용하여 포접 복합체를 제조할 때 무수 에탄올과 아세톤중에서는 포접 복합체가 형성되지 않는 것을 보면 포접 복합체의 형성에 반드시 물이 필요하다. 따라서 포접 복합체의 형성시에 주로 물을 용매로 사용하는데, 시클로덱스트린에도 물을 함유하고 있어서 guest 분자와 물이 치환되면서 포접되는 것으로 사료되어 수분 함유량을 측정하였다. 그 결과 위의 결과를 얻었으며 건조감량 측정법으로 측정시는 약 10% 정도로 측정이 되었다.

안정성 시험

Takeshi 등의 방법을 응용하여 물만을 용매로 사용하여 포접 복합체를 제조하였을 때 열에 의한 안정성이 30일 경과 후 50 °C에서 5%정도 감소되었고 70 °C에서는 18%가 감소되었다. 이는 포접 복합체에 포접되지 않은 요오드가 혼재되어 불안정한 것으로 보여지며 이를 개선하기 위하여 용매를 50% 에탄올을 사용하여 두가지의 포접 복합체를 제조하여 안정성을 측정하였을 때 요오드화칼륨을 첨가하는 것이 더욱 안정한 포접 복합체를 얻을 수 있었으며 제조된 포접 복합

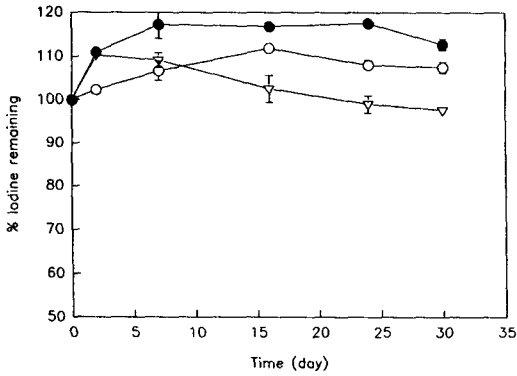


Figure 2—Stability of iodine-β-cyclodextrin inclusion complex powder-A.
Key : ○: 30°C, ●: 50°C, ▽: 70°C

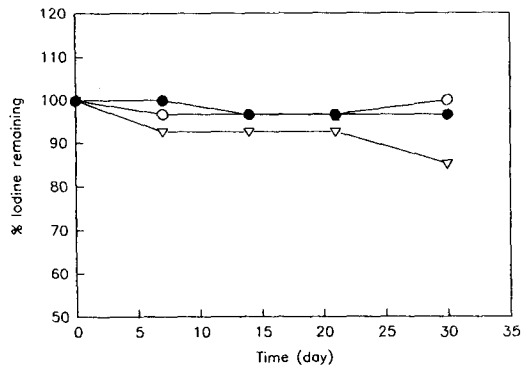


Figure 5—Stability of iodine-β-cyclodextrin inclusion complex tablets at 40°C.
Key : ○: Rx 1, ●: Rx 2, ▽: Rx 2-1

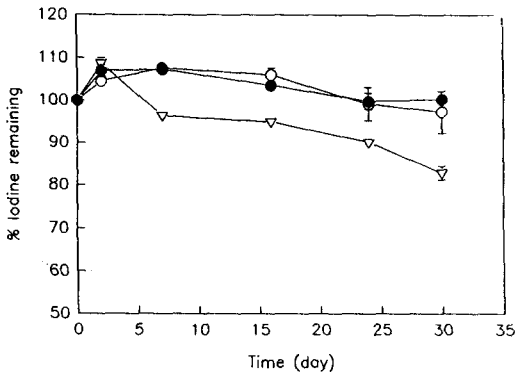


Figure 3—Stability of iodine-β-cyclodextrin inclusion complex powder-B.
Key : ○: 30°C, ●: 50°C, ▽: 70°C

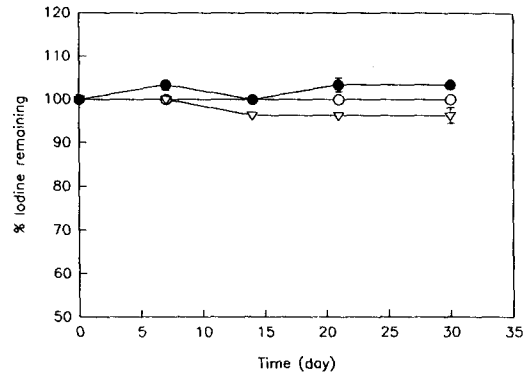


Figure 6—Stability of iodine-β-cyclodextrin inclusion complex tablets at 50°C.
Key : ○: Rx 1, ●: Rx 2, ▽: Rx 2-1

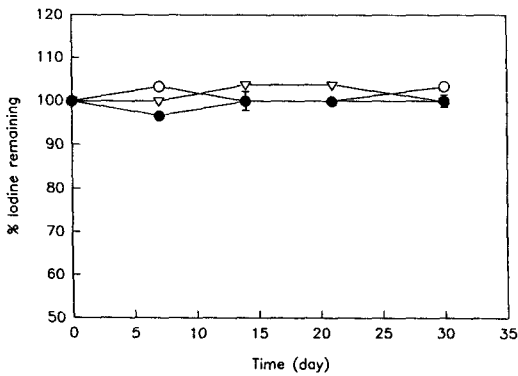


Figure 4—Stability of iodine-β-cyclodextrin inclusion complex tablets at 30°C
Key : ○: Rx 1, ●: Rx 2, ▽: Rx 2-1

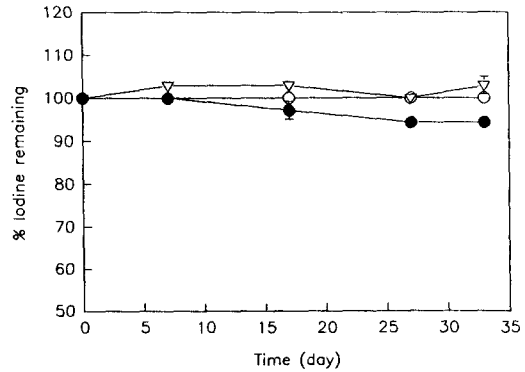


Figure 7—Stability of PVP-I₂ tablets at various temperatures.
Key : ○: 30°C, ●: 40°C, ▽: 50°C

체는 30일 정도의 기간동안 거의 안정한 요오드 함량을 유지하는 것을 알 수 있었다.(Fig. 2,3) 가혹 조건에서

정제의 안정성은 모든 정제에서 안정한 것으로 나타났다.(Fig. 4, 5, 6) 그러나 30°C에서의 안정성에서는 모

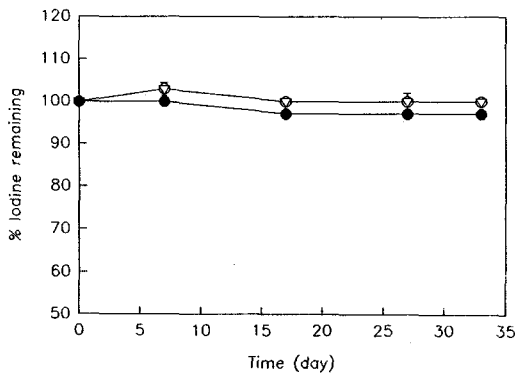


Figure 8—Stability of PVP-I₂ granulated tablets at various temperatures.
Key : ○: 30°C, ●: 40°C, ▽: 50°C

두 안정하게 나타났지만 40°C에서 Rx 2-1이 30일 후에 약 15% 감소되었다. 이는 결합제를 이용하여 과립을 제조할 경우 요오드 포접물이 알코올에 의해서 요오드가 용출되어서 감량이 많이 된 것으로 생각된다. 따라서 50°C에서는 또 그 감량이 적은 것을 보면 과립 제조시에 요오드 포접물로부터 요오드의 용출의 차이로서 온도의 영향이라기보다는 결합제의 용매인 에탄올의 양이 오히려 더욱 크게 작용한 것으로 사료된다. 또한 포비돈요오드와 비교해 볼 때 요오드가 매우 안정한 형태로 결합된 포비돈요오드와 같은 정도의 안정한 요오드정제를 포접 복합체를 통해 얻을 수 있었다. (Fig. 7, 8)

결 론

물을 용매로 사용한 경우보다 50% 에탄올 용액에서 요오드화칼륨을 사용하였을 때 더욱 안정한 β-시클로덱스트린과 포접 복합체를 높은 효율로 얻을 수 있었다.

포접 복합체를 이용한 정제는 과립 제조시에 포접된 요오드가 용매에 용출이 되므로 직타법이 안정한 정제를 얻을 수 있었다. 특히 요오드가 β-시클로덱스트린과 포접 복합체를 형성하였을 경우에는 PVP-Iodine과 거의 같은 안정성을 가지므로 제제적으로 복합체를 만들어 제형화하여 살균, 방부의 목적으로 인체에 적용하는 경우 유용할 것으로 사료된다.

문 헌

1) W. Saenger, Cyclodextrin inclusion com-

- pounds in research and industry, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **19**, 344-362 (1980).
- 2) S.G. Frank, Inclusion compounds, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 1585-1604 (1975).
- 3) M. Gibaldi, S. Feldman and T.R. Bates, Correlation of pharmacological activity and dissolution rates of reserpine-desoxycholic acid dispersions, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 708-712 (1968).
- 4) K. Uekama, Y. Ikeda, F. Hiroyama, M. Otagiri and M. Shibata, Inclusion complexation of p-hydroxybenzoic acid ester with α- and β-cyclodextrins: Dissolution behaviors and antimicrobial activities, *Yakugaku Zasshi*, **100**, 994-1003 (1982).
- 5) K. Uekama, K. Oh, F. Hiroyama, M. Otagiri, M. Shibata, Y. Ohtani, Y. Yamada and Y. Sugiyama, Improvements of some pharmaceutical properties of aralkylalcohols by cyclodextrin complexation, *Yakugaku Zasshi*, **102**, 1141-1149 (1982).
- 6) T. Tokunura, H. Ueda, Y. Tsushima, M. Kasai, M. Kayano, I. Amada and T. Nagai and Inclusion complexes of cinnarizine with β-cyclodextrin in aqueous solution and in the solid state, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 4179-4184 (1984).
- 7) K. Fuyioka, Y. Kurosaki, S. Sato, T. Moguchi and Y. Yamahira, Biopharmaceutical study of inclusion complexes I: Pharmaceutical advantages of cyclodextrin complexes of bencyclane fumarate, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 2416-2422 (1983).
- 8) T. Hibi, M. Tatsumi, M. Hanabusa, R. Higuchi, T. Imai, M. Otagiri and K. Uekama, Solubilization and reduction of irritant taste of anti-inflammatory drug pirofen by β-cyclodextrin complexation, *Yakugaku Zasshi*, **104**, 990-996 (1984).
- 9) R. Iwaoku, K. Arimori, M. Nakano and K. Uekama, Enhanced absorption of phenobarbital from suppositories containing phenobarbital-β-cyclodextrin inclusion complex, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 1416-1421 (1982).
- 10) M. Tsuruoka, T. Hashimoto, H. Seo, S. Ichimasa, O. Ueno, T. Fujinaga, M. Otagiri and K. Uekama, Enhanced bioavailability of prednisolone by β-cyclodextrin complexation, *Yakugaku Zasshi*, **101**, 360-367 (1981).
- 11) K. Uekama, M. Otagiri, Y. Uemura, T. Fujinaga, K. Arimori, N. Matsuo, K. Tasaki and A. Sugii, Improvement of oral bioavailability

- of prednisolone by β -cyclodextrin complexation in humans, *J. Pharm. Dyn.*, **6**, 124-127 (1983).
- 12) S.C. Dollery, A.R. Boobis, D. Burley, D.M. Davies, D.S. Davies, P.I. Harrison, M.L'E Orme, B.K. Park and L.I. Goldberg, *Therapeutic Drugs*, I46 Churchill Livingstone (1991).
- 13) E. Fenyvesi and J. Szejtli, Complex formation of cyclodextrin polymers with iodine, *Minutes Int. Symp. Cyclodextrins*, 5th, 276-281 (1990).
- 14) E. Fenyvesi, J. Szejtli, P. Sarkozi, I. Felmeray and A. Zsoldos, Pharmaceutical containing cyclodextrin-iodine inclusion compounds for controlled release of iodine, *Ger. Offen.* **DE 3819498** (1988).
- 15) I. Sanemasa, K. Toyoshi and D. Toshio, Formation constants of cyclodextrin inclusion complexes with iodine in aqueous solutions, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**(3), 1033-1036 (1985).
- 16) Kyushin Seiyaku Co., Ltd., Mouthwashes containing iodine- β -cyclodextrin inclusion compound as antimicrobial agent, *JP* **58152808** (1982).
- 17) H. Takeshi and M. Kunhiko, Antiseptic and antifungal agents of iodine- β -cyclodextrin inclusion complex, *JP* **51101124** (1975).