

3B13

熱力学分析におけるニフェジピンやニカルジピンの2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン包接物構造の解析

(東京理大院・薬¹、東京理大・薬²、東京理大・DDS研セ³、東京理大・総研戦略的物理製剤学研セ⁴、東邦大・薬⁵、日本薬学会⁶、新潟薬大⁷)

○李 英鵬¹、平井 絢子²、島田 洋輔^{2,3,4}、横山 祐作^{5,6}、寺田 弘^{2,4,7}、牧野 公子^{2,3,4}、後藤 了^{2,3,4}

Thermodynamics analysis of (2-hydroxypropyl)- β -cyclodextrin complex with nifedipine/nicardipine

(Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tokyo Univ. Sci.¹, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo Univ. Sci.², Center for Drug Delivery Research, Tokyo Univ. Sci.³, Center for Physical Pharmaceutics, Tokyo Univ. Sci.⁴, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho Univ.⁵, The Pharmaceutical Society of Japan⁶, Niigata Univ. of Pharm. Appl. Life Sci.⁷)

○Li Yingpeng¹, Hirai Ayako², Shimada Yohsuke^{2,3,4}, Yokoyama Yuusaku^{5,6}, Terada Hiroshi^{2,4,7}, Makino Kimiko^{2,3,4}, Goto Satoru^{2,3,4}

【実験目的】

近年、効果は明らかだが水に難溶のため、人体に吸収されにくい化合物が多数用いられている。例えば、消炎鎮痛薬インドメタシン、抗高血圧薬ニフェジピン、抗老化薬コエンザイムQ10などはどれも水に溶けにくい化合物であり、体内への吸収が微量であるため、生物学的利用率が低い。このような問題点を解決するために、水に難溶な化合物の水溶性をより高め、薬効を向上できる製剤の開発が望まれている。

難水溶性の薬物をポリマーに溶解込ませてアモルファスを得る。固体分散体は水への溶解度を高めることができるので、体内への吸収を向上させることが期待される。一方、Cyclodextrin(CD)は環状オリゴ糖の一種で、環内部の疎水空間に物質を包接し、徐放させることができる特徴を有する。Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD)は水酸基がhydroxypropylに置換された β -CDであり、 β -CD(溶解度：18.5 mg/ml)よりも親水性が30倍以上になることが報告されている。(Figure 1.)

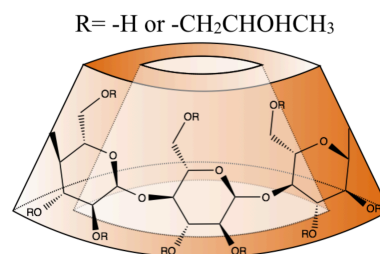


Figure 1. Molecular Formula of HP- β -CD

本研究では、HP- β -CDの溶解補助作用を利用し、難水溶性薬物を疎水性溶質として結晶型から非晶質に転化することで、難水溶性薬物の生物学的利用率を向上することを目的に実験を行った。我々は、難水溶性1,4-ジヒドロピリジン類抗高血圧薬(1,4-DHP)ニフェジピン(NIF)とニカルジピン塩酸塩(NIC)のHP- β -CD包接化合物を調製し、示差走査熱量測定(DSC)、X線回折(XRD)と赤外分光法(FITR)を用いて、その結合様式を解析した。さらに、HP- β -CDに固体分散したNIFとNICの溶解度を検討するため、NIF/NICとHP- β -CD混合物の過飽和、並びに過飽和溶液からの再結晶化を測定した。

【実験結果】

試薬(NIF or NIC)とHP- β -CDを乳鉢で混合し、物理混合物(PM)を調整した。また、試薬(NIF or NIC)とHP- β -CDをそれぞれ溶媒に溶かしたものを混合、攪拌、蒸発し、溶媒混合物(SM)を調製した。各モル分率のNIF/NICとHP- β -CDの混合物はDSCで融解エンタルピーを測定し、クラウジウス不等式より融解エントロピー(ΔS)を計算した。(Figure 2, 3.) NIF/HP- β -CD (PM)の ΔS はどのNIFモル分率でも一定で、 $74.83 \pm 4.14 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ であった。NIF/HP- β -CD (PM)は熱力学的に安定であり、NIF結晶とHP- β -CDに分子間相互作用がないと考えられた。NIF/HP- β -CD (SM)では ΔS がNIF濃度50%まで直線的に減少したことから、NIFはHP- β -CDと相互作用し、徐々にアモルファス化することが示唆された。一方、NIC/HP- β -CD (PM)は ΔS がNIC濃度10%まで減少し、PMではNIC結晶がHP- β -CDと相互作用したことが分かった。NIC/HP- β -CD (SM)はどのNICモル分率でも融解の熱吸収がないため、いずれの混合物もアモルファスと考えられた。FT-IRの結果では、NIF、NICはHP- β -CDとの混合物でN-H (3331 cm^{-1})やC=O (1680 cm^{-1})などの振動スペクトルの変化により、分子間水素結合の位置が推測された。

また、 37°C 、pH 1.0の塩酸溶液では、NIFとNICのHP- β -CD混合物において溶解度の向上が見られた。NIF/NICのHP- β -CD混合物は迅速に塩酸溶液へ溶解し、2日目に過飽和濃度の最大値を示し、4日目以降は薬物濃度が定常状態となった。NICの再結晶化速度はNIFの10倍と顕著に大きいことを見出した。

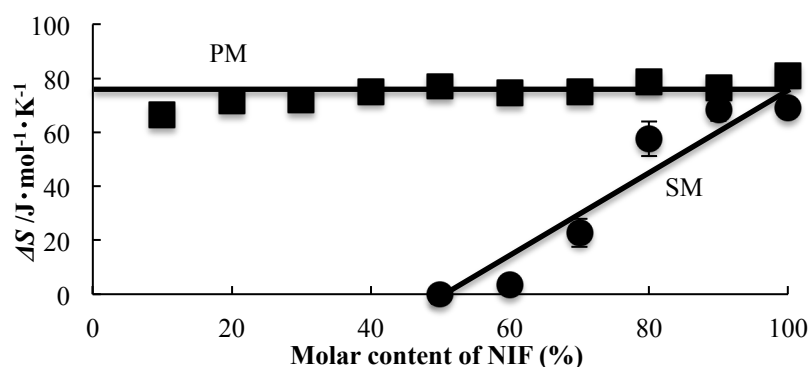


Figure 2. The phase diagrams of the fusion entropies of the nifedipine (NIF) crystal contained in a pure NIF reference (100% of NIF), in NIF/HP- β -CD mixtures (90-10% of NIF), and in a pure HP- β -CD reference (0% of NIF). The mixtures and references were prepared by the physical mixture (PM) method (square), and by the solvent mixture (SM) method (circle).

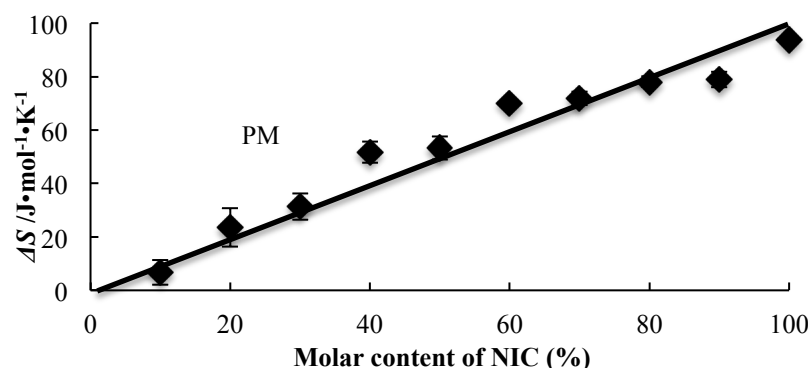


Figure 3. The phase diagrams of the fusion entropies of the nicardipine (NIC) crystal contained in a pure NIC reference (100% of NIC), in NIC/HP- β -CD mixtures (90-10% of NIC), and in a pure HP- β -CD reference (0% of NIC). The mixtures and references were prepared by the physical mixture (PM) method. Endothermic signals were not obtained for the solvent mixtures and references.