

2-ヒドロキシブチル-β-シクロデキストリンの新規製剤素材としての 有用性評価と固体物性制御用素材への応用

生命薬科学専攻 医療薬学講座（製剤設計学分野）石黒貴子

2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン (HP-β-CyD) などのヒドロキシアルキル化体は、天然 β-CyD と比較して水溶性が高く、難水溶性薬物に対して優れた可溶化能を示すことが知られている。また、ヒドロキシアルキル化体の包接能、界面活性作用等の物性は、置換基の数や置換基中の水酸基の位置に依存することも報告されている。本研究では 2-ヒドロキシブチル-β-CyD (HB-β-CyD) の製剤処方への応用を目的として、表面張力、吸湿特性、溶血活性、および難水溶性薬物に対する可溶化能を HP-β-CyD の場合と比較検討した。次に、固体物性制御用素材としての有用性を検討するため、結晶多形を有する難水溶性薬物クロルプロパミド (CPM) の結晶化に及ぼす HB-β-CyD の影響を検討した。

以下に本研究で得られた知見を総括する。

1. β-CyD と酸化ブチレンをアルカリ条件下で反応させると、比較的狭い範囲に分子量分布をもつ HB-β-CyD が得られ、その平均置換度 (average degree of substitution: D.S.) は β-CyD と酸化ブチレンの混合比および反応時間を調節することにより制御可能であることが明らかとなった。
2. HB-β-CyD の表面張力は濃度の上昇および置換度の増加に伴い低下し、特に HB-β-CyD (D.S. 5.5) と HB-β-CyD (D.S. 8.7) は、2,6-ジ-O-メチル-β-CyD (DM-β-CyD) よりも高い界面活性を示した。また、HB-β-CyD の吸湿性は、疎水性の高いヒドロキシブチル基の存在を反映して HP-β-CyD (D.S. 5.6) に比べて低下した。
3. 溶血活性は、DM-β-CyD > メチル-β-CyD (M-β-CyD) > HB-β-CyD (D.S. 5.5) > β-CyD > HP-β-CyD (D.S. 5.6) の順に低下した。また、ヒドロキシブチル基の置換度の増加に伴い、溶血活性は上昇する傾向を示した。HB-β-CyD (D.S. 5.5) は DM-β-CyD と同様に外方突起型の形態変化を惹起した。
4. HB-β-CyD は、細長い構造をもつ難水溶性薬物に対して優れた可溶化効果を示し、置換度の増加に伴い可溶化能が上昇する傾向がみられた。一方、嵩高いステロイド骨格をもつ薬物に対しては立体障害を示す傾向がみられた。
5. 溶解度法により HB-β-CyDs (D.S. 3.8、5.5、8.7) と CPM とのモル比 1:1 包接複合体形

成を検討した結果、複合体の安定度定数 (K) は、 $K(\text{D.S. 5.5}) = 184 \pm 5 \text{ M}^{-1} > K(\text{D.S. 3.8}) = 180 \pm 9 \text{ M}^{-1} > K(\text{D.S. 8.7}) = 148 \pm 9 \text{ M}^{-1}$ の順に低下した。

6. CyD 非添加溶液および α -、 β -、 γ -CyD、HP- α -、HP- β -CyD、glucose 添加溶液からは、CPM の安定形 Form A 結晶が析出した。一方、HB- β -CyD (D.S. 5.5) 添加溶液からは、高濃度の場合には準安定形 Form II、低濃度の場合には準安定形 Form III が選択的に析出した。また、DM- β -CyD 添加溶液の場合、Form III と Form A の混合物が析出した。
7. CPM は溶液中において、オストワルドの段階則に従って、準安定形 Form II \rightarrow 準安定形 Form III \rightarrow 安定形 Form A へと転移することが明らかとなった。また、HB- β -CyD (D.S. 5.5) は溶液媒介性転移を抑制し、低濃度で Form III \rightarrow Form A のステップを、高濃度で Form II \rightarrow Form III のステップを抑制して、準安定形 Form II および Form III を選択的に結晶化させた。DM- β -CyD の CPM 多形転移制御能は、HB- β -CyD (D.S. 5.5) に比べ小さかった。
8. HB- β -CyD (D.S. 5.5) のヒドロキシブチル基の影響を検討するため、1-および 2-ブタノール溶媒を用いて同様の結晶化実験を行ったところ、析出した結晶は安定形 Form A であった。一方、非イオン性界面活性剤 Tween 80 添加溶液からは Form III が析出した。これらの結果は、HB- β -CyD (D.S. 5.5) の多形転移抑制効果には、包接複合体形成のみならず、結晶表面への疎水性 HB- β -CyD (D.S. 5.5) の吸着なども複雑に関与することを示唆した。

以上の知見から、HB- β -CyD (D.S. 5.5) は高い溶解性と可溶化能を有する新規製剤素材として、経口、経粘膜、経皮適用製剤への応用が期待された。また、HB- β -CyD の包接機能や界面活性作用を利用して、固形薬物の結晶化経路、結晶成長、多形転移などの制御が可能であり、目的とする結晶を簡便かつ選択的に調製する手法となることが示唆された。今回我々が見出した方法は、CPM のような複数の結晶多形を有する難水溶性薬物の新規多形の創出法・検出法として、製剤設計を行う上で重要な基礎資料になるものと考えられる。