

27Q-am070

テプレノンとシクロデキストリン誘導体が形成する複合体の溶液構造

○猿田 紀子¹, 藪崎 憲人¹, 深水 啓朗¹, 古石 誉之¹, 鈴木 豊史¹, 伴野 和夫¹
(¹日本大薬)

【目的】テプレノン(Tp)は抗潰瘍剤として広く用いられている油状の医薬品である. これまでに我々は Tp 原薬の水溶化を目的として, 各種シクロデキストリン(CD)誘導体との包接複合化について報告してきた¹⁾. 本研究では, Tpと β -CD誘導体が形成する水溶性複合体の溶液中における構造推定及びTpの安定化に及ぼす効果について検討した.

【実験方法】水溶性の β -CD誘導体として, ジメチル(DM)およびマルトシル(G2)- β -CDを用いた. 各濃度(0~50 mM)に調製したCD水溶液にTpを添加し, 5°Cで24時間振とう保存した. この溶液をメンブランフィルター(0.45 μ m)でろ過した後HPLCで定量し, 水溶液中における溶解度相図を作成した. 高濃度域のCD(40 mM)とTpから調製された乳濁液については, 動的光散乱法によって粒度分布を測定した. また, Tpのエタノール溶液を対照とし, Tp-各CD乳濁液の光安定性試験(5°C, 254 nm)を行った.

【結果及び考察】溶解度相図の検討より, DMおよびG2- β -CDの高濃度域においてTp濃度の急激な上昇が観察されたことから, Tpは両CDとの間で高次の複合体を形成していると推察された. DMおよびG2- β -CDの濃度が40 mMのとき, Tpの濃度はそれぞれ約12.0および6.6 mMであり, 平均粒子径は約2.0および0.5 μ mであった. また, Tpの光安定性をエタノール溶液, DMおよびG2- β -CD水溶液中で測定したところ, 分解速度定数はそれぞれ1.285, 0.243および0.545 h⁻¹であった. 以上の結果より, Tp分子は両CDによって包接されているだけでなく, ミセルのような集合体を形成しており, この構造が複合体の溶液状態における安定性に寄与していると考えられた.

1) 猿田紀子他, 日本薬学会第127年講演要旨集, 29P1-am013(2007).