

# 29P-am326

水溶液中ナテグリニドの $\beta$ -シクロデキストリン包接複合体形成メカニズム

○村上 太一<sup>1</sup>, 湯川 美穂<sup>1</sup>, 池田 浩人<sup>1</sup>, 岩瀬 由紀子<sup>1</sup>, 吉原 崇正<sup>1</sup>, 森脇 英恵<sup>1</sup>,  
安藝 初美<sup>1</sup>(<sup>1</sup>福岡大薬)

【目的】糖尿病治療薬ナテグリニド (NTG;  $pK_a = 3.1$ ) は、溶液 pH によって分子形とアニオン形になる。いずれの形も溶解度が低いが、 $\beta$ -シクロデキストリン ( $\beta$ -CD) 添加により、NTG の溶解度が増大したので、そのメカニズムを実験および分子モデリング計算によって明らかにする。

【方法】①実験：水溶液中 NTG- $\beta$ -CD 複合体形成の確認には、Isothermal titration microcalorimetry、<sup>1</sup>H-NMR spectrometry を用いた。沈殿法により NTG- $\beta$ -CD 複合体を単離し、複合体の物性解析は DSC、粉末 X 線回折により行った。②分子モデリング：半経験的分子軌道法計算から、溶媒和エネルギーを考慮して、水溶液中の NTG- $\beta$ -CD 包接複合体の形成過程と最安定構造を決定した。

【結果と考察】アニオン形 NTG は、 $\beta$ -CD と複合体を容易に形成し (結合定数および  $\Delta H$  が大)、溶解度は  $\beta$ -CD 増加に伴い増大したが、飽和溶解度をもった。分子モデリング計算から NTG- $\beta$ -CD の最安定構造は、 $\beta$ -CD 空洞に NTG シクロヘキサン環側が包接され、カルボキシル基が空洞外に位置した構造であった。この構造は ROESY スペクトルによって得られたクロスピークからも確認することができた。分子形 NTG は、アニオン形と比べ  $\beta$ -CD と複合体を形成しにくい (結合定数および  $\Delta H$  が小) が、 $\beta$ -CD を添加することで溶解度は増大した。NTG- $\beta$ -CD の最安定構造は、 $\beta$ -CD 空洞に NTG フェニル環側が包接され、カルボキシル基が空洞外に位置した構造であった。

Structure of nateglinide (NTG)