

# 31E14-am11S

2-ヒドロキシブチル- $\beta$ -シクロデキストリン存在下でのアセトヘキサミド新規多形の結晶化

○中林 磨美<sup>1</sup>, 庵原 大輔<sup>1</sup>, 安楽 誠<sup>1</sup>, 上釜 兼人<sup>2</sup>, 平山 文俊<sup>1</sup>(<sup>1</sup>崇城大薬,<sup>2</sup>崇城大DDS研)

【目的】我々はこれまで、2-ヒドロキシブチル- $\beta$ -シクロデキストリン(HB- $\beta$ -CyD)が経口血糖降下薬クロルプロパミドの多形転移を濃度依存的に抑制し、低濃度下では準安定形 Form III を、高濃度下ではより不安定な Form II を選択的に結晶化させることを明らかにした。<sup>1)</sup>本研究では、水溶液中における経口血糖降下薬アセトヘキサミド(ATX)の結晶化ならびに多形転移挙動に及ぼすHB- $\beta$ -CyDの影響について検討した。

【方法】ATXの結晶化は、室温においてリン酸緩衝液(pH 8.0,  $I=0.2$ ) 20 mL にATXとCyDsがそれぞれ5 mMとなるように溶解後、0.5 M HClによりpHを約4.0に調整し、その溶液をろ過後、ろ液を冷蔵庫に保存(4°C)することにより行った。得られた結晶について顕微鏡観察、粉末X線回折測定ならびに示差熱分析を行った。

【結果・考察】HB- $\beta$ -CyD添加溶液から得られた結晶の粉末X線回折パターン、DTA曲線ならびに顕微鏡写真は、現在報告されている多形のいずれとも一致しなかった。本研究ではこの新規多形をForm VIと定義した。溶解度相図、<sup>1</sup>H-NMRスペクトルからHB- $\beta$ -CyDは $\beta$ -CyDやHP- $\beta$ -CyDに比べATXのシクロヘキサン環と強く相互作用することが明らかとなった。HB- $\beta$ -CyD添加系におけるForm VIの結晶化はHB- $\beta$ -CyD 3 mM以上で観察された。単離したForm VIの結晶を60°C, 75% R.H. 条件下で保存すると、5日目からForm IIIへの転移がみられた。また、溶出試験において、Form VIは他の多形よりも著しく高い溶出速度、溶解度を与えた。以上の結果より、HB- $\beta$ -CyDはATXの新規準安定結晶を析出させることが明らかとなった。<sup>1)</sup>T. Ishiguro et al., *Eur. J. Pharm. Sci.*, **39**, 248-255 (2010).