

「製剤開発におけるシクロデキストリン類の有用性」

上 田 晴 久

星薬科大学薬品物理化学教室

Possible use of cyclodextrins in pharmaceutical preparations

Haruhisa UEDA

Department of Physical Chemistry, Hoshi University

はじめに

シクロデキストリン (以下 CD と省略する) の包接化による医薬品への用途については、膨大な研究報告、特許文献等が発表されてはいるものの、現在我が国で市販されている包接化合物としての医薬品は僅かに数品目である¹⁻³⁾。この原因としては、包接化合物の医薬品開発に科学的・経済的な種々の難点が存在するからと考えられる。例えば、酸・アルカリ・熱に不安定な薬物の安定化に CD で成功し最初に上市できたプロスタグランジン E₁/α-CD 包接化合物 (注射剤)、プロスタグランジン E₂/β-CD 包接化合物 (錠剤) を始めとするプロスタグランジン類 (PG 類) も、現在ではそれらの脂肪乳剤への分散による安定化技術等が開発され、すでに製剤も上市されている。したがって今後は、CD を使用する必然性の検討が科学的にも経済的にも十分なされることが、製剤化の上で重要と考えられている。表 1 に、PG 類以外の CD の医薬品への応用例 (OTC, 医

部外品を除く) をまとめてみた。ヨーロッパ (イタリア) では非ステロイド性抗炎症薬のピロキシカムと CD の包接化合物が唯一市販されていることは良く知られている。現在シクロデキストリンは年間 5~600 トン規模で生産されているが、その需要の多くは食品の香りの保持や苦味の防止を始めとする食品工業であるという。

医薬品で実用化された製品が少ないのは、我が国の厚生省の対応が CD 包接化合物の認可に極めて厳格であり、一般にそれらは新規化合物扱いのため、長期の開発期間と莫大な経費を要することが大きな原因と考えられる。U.S.A. における FDA の CD への対応も現状は同じである。薬物の生物学的利用能を変化させ、その結果として副作用等の可能性が含まれる CD の特性を考慮すると、単純にデンプン、乳糖と同様な賦形剤としての使用許可を求めるのはやはり現状では困難と考えられる。もちろん表 1 に示したグリメサゾン軟膏のように、有効性・安全性に関する資料を揃えれば CD を既存の処方中に配合しても処方の一

表 1 シクロデキストリンの医薬品への利用 (1992 年 4 月現在)

ゲスト薬物	剤形	使用目的	CDの種類	商品名
塩酸ベネキサート	カプセル	溶解性改善	β-CD	ウルグート・ロンミール
塩酸セフォチアムヘキセチル	錠剤	ゲル化防止	α-CD	バンスポリンT錠
グリテール	軟膏	減臭	β-CD	グリメサゾン軟膏
ニトログリセリン	錠剤	安定化	β-CD	ニトロベン

部変更として認められ製品が上市されている。これは主成分の一つであるグリテール特有のタール臭の軽減に成功した例であり、CD の添加が臭いの軽減のみに作用し、薬効上には何らの作用を与えないことを確認し認可を得ている⁴⁾。今後も、外用剤関係にはこのような使用例が増えるのではと考えている。以上 CD の医薬品への利用の現状について、私見を交え簡単に述べてみた。そこで本総説では CD 並びに CD の各種誘導体の医薬品製剤への応用について紹介するとともに、それら CD 自身の物性と入手法についても述べる。

(I) シクロデキストリン包接化による医薬品の製剤特性の向上

初めに医薬品の製剤特性の向上に CD がどのように使用されているかを、具体的に概観する。個々の薬物例には文献を付してない。しかし熊本大学の上山兼人教授、帝人(株)の御船 昭、田中郁三の両氏、サイクロラボの J. Szejtli 教授、パリ第 11 大学の D. Duchêne 教授らの優れた総説・著書により容易にそれらの詳細を知ることができる^{1,2,5-7)}。

1) 溶解性の改善

難水溶性薬物の消化管吸収は主に溶解過程が律速となることがよく知られている。そこで CD 包接化により溶解速度、“ぬれ”など溶解性に関与する因子を改善することにより、生物学的利用能の向上を図ることが可能である。さらに、水難溶性の薬物が CD 包接化により水可溶性となると、経口製剤から注射剤・軟膏剤等の非経口製剤への剤形変更、および粘膜・経皮吸収などの投与経路の拡大の可能性も考えられる。この例には、プロスタグランジン類、各種ステロイド類、ジゴキシン、非ステロイド系抗炎症薬類、バルビツレート類、スルフォアミド類、スルフォニルウレア類など多くの報告がある。

2) 化学的安定性の改善

薬物の安定性は医薬品を製剤化するうえで大変重要である。薬物の分解物が生体への安全性に影

響を及ぼす可能性を考えると、一化学物質が医薬品に生まれ変わるか否かのポイントであり、従来より種々の製剤技術的工夫がなされてきた。そのなかで、CD の添加により薬物の固体状態あるいは液体状態での加水分解、光分解、酸化等の諸反応が抑制される事例が多数認められている。この特性を利用して、プロスタグランジン E_1 - α -CD 包接化合物が注射剤、プロスタグランジン E_2 - β -CD 包接化合物が錠剤として市販されている。安定化の例としては、プロカイン、アトロピン、バルビツール酸、アスピリンなどの加水分解が CD の包接により抑制されることが知られている。クロルプロマジンで代表されるフェノチアジン系薬物に見られる副作用は、光分解に由来するが、CD によって分解が抑制され副作用が軽減される。CD の包接により、酸化が抑制される薬物としては、アルデヒド類、エピネフリン、フェノチアジン系薬物が報告されている。

3) 粉末化

液状薬物は CD により粉末化され、それにより製剤上、あるいは調剤上取り扱いが極めて便利となる。これらの効果が有効となる薬物としては、クロフィブラート、ニトログリセリン、脂溶性ビタミン類 (例えばビタミン K_1 , K_2 など) 等が報告されている。

4) 揮発性、揮散性の防止

上述の粉末化と密接な関係がある場合が多いが、樟脳、*l*-メントール、ウイキョウ油、ユーカリ油等の、生薬精油成分の包接化による熱安定化と揮散性防止効果がよく知られている。OTC 製剤ではあるが β -CD で揮発性及び刺激性を抑えたヨード製剤 (含嗽剤) が市販されている。ニトログリセリンも CD 包接化により揮散性防止を図り、製剤の包装形態を患者にとって便利に改善できた例である。

5) 矯味矯臭

経口投与時の不快な味や臭いが改善される薬物としては、クロラムフェニコール、ジソピラミド (不整脈治療薬)、パラヒドロキシン安息香酸エステル

ル、動物及び生薬抽出エキスなどが報告されている。

6) 刺激性の抑制と副作用低減

非ステロイド系抗炎症薬は経口投与により胃腸障害を生ずる薬物としてよく知られている。それらの代表的薬物であるアスピリン、インドメタシン、フルルビプロフェンは、CD 包接により胃腸刺激性の低減や胃腸障害の改善が認められている。フルルビプロフェンは CD 包接化により、注射剤としたときの溶血作用の抑制、点眼剤に応用した場合の眼粘膜刺激性が大幅に軽減される報告がなされている。注射剤の製剤化では主薬による溶血性や筋注時の組織破壊による局所刺激性が問題となる場合が多い。クロルプロマジンで代表されるフェノチアジン系薬物は、CD で包接することにより刺激性（溶血性）が軽減されることがよく知られている。これは CD 包接化により組織細胞膜への薬物の親和性が低下するためと考えられている。その他、ベンジルアルコール、抗生物質チアムリン等の注射時の毒性の軽減も報告されている。

7) 生物学的利用能（バイオアベイラビリティ）及び薬効の持続性向上

溶解性の改善によりバイオアベイラビリティの向上が認められる医薬品として、フェニトイン、ジゴキシン、プレドニゾン、アセトヘキサミド等をあげることができる。薬効持続例としては、

インドメタシン坐剤及び著者らが試みたニトログリセリン軟膏があげられる。また各種 CD の誘導体を使用することにより、徐放化だけでなく速放出化をも含む薬物の放出制御の可能性についても多くの報告がある。

以上医薬品の製剤化における CD の利用による用途特性の概要を述べてみた。数多くの研究・特許報告が行われていることは十分にご理解頂けたものとする。説明の都合上個別例で示してあるが、それらの特性は相互に関連性を持っており複合して発現する場合が多い。ここで少し本旨よりそれるが、CD の製剤分析・一般分析への応用にも触れておきたい。CD を HPLC の移動相溶液中に添加し薬物の迅速分析や分離定量に応用する報告も数多く存在する。さらに、CD (α , β , γ の 3 種) を高純度球状シリカゲルに結合させた、ユニークな担体を充填したシクロデキストリン HPLC カラム (商品名: CYCLOBOND™ I, II, III) も供給されており、有機化合物の構造異性体の分離および薬剤・アミノ酸誘導体の光学異性体の分割などに利用されており、今後の利用展開は興味深い*1。このように CD の応用範囲は益々広がりがつつある。そこで次の節では製剤の素材として CD の活用を考えるために、CD 並びに各種 CD 誘導体の物性を中心に応用例をまじえ述べることにする。

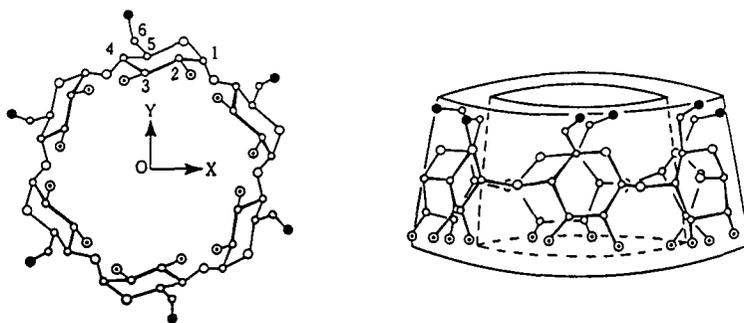


図 1 α -シクロデキストリンの構造

*1: astec 社より販売、日本での総代理店はフナコシ薬品株式会社。

(II) CD 並びに各種 CD 誘導体の物性について

II-1 天然の CD 同族体について

Bacillus 属の微生物が生産する CD 生成酵素を、デンプンに作用させることにより得られ、グルコースが α -1-4 結合してできた環状オリゴ糖である^{8,9)}。天然の CD の同族体として α -, β -, γ -体がよく知られており、それぞれ 6, 7, 8 個のグルコース単位から構成されている。その分子構造を α -CD を例に図 1 に示した。 α -, β -CD 等の構造については X 線解析や NMR スペクトルにより、詳細な解析がすでになされている。それによると、CD の分子は円錐台形バケツ状分子（空洞を有する）であり、空洞の内面は水素原子やグルコシド結合の酸素原子が位置するため疎水性を示す。グルコピラノースの C-2 位および C-3 位の二級水酸基は開口部の一端に、他の開口部の端には C-6 位の一級水酸基が位置するため、外側は親水性を示す。この環の空洞にさまざまな医薬品を包接することにより、先に述べた製剤特性の向上に有用な作用を発揮するものと考えられている。表 2 に各種 CD の物性の比較を示した。各 CD の内径と包接されるゲスト分子の大きさとの間には対応関係が見られ、例えば α -CD ではテトラクロロエタン ($\text{CHCl}_2\text{CHCl}_2$) と、 β - および γ -CD ではブロムベンゼンと包接化合物を容易に生成する。したがって、ゲスト分子の大きさを考え、更にその分子のどの部分の包接化をはかるの

かを考え CD を選択する。実際は α , β , γ の 3 種は入手も容易なこともあり、総てを試みるのが一般的である^{*2)}。この 3 種の CD の中で現在最も汎用されている β -CD は溶解性が低い。この β -CD の水への溶解性の低い原因は、分子内の水酸基の水素結合に伴う水和能力の低下や大きな格子エネルギーに起因すると考えられている¹⁰⁾。この β -CD の低溶解性による用途制限を打破することが後述の各種誘導体の開発の一因と考えられる。CD に対する酵素の作用は、CD が末端基を有しないため、非還元末端より、グルコース鎖の加水分解を起こす *exo* 型のアミラーゼでは作用を受けない。ランダムにグルコース鎖を切る *end* 型アミラーゼによって分解されやすい。

これら酵素による分解のされやすさは、 α -CD < β -CD < γ -CD の順であり、 γ -CD が最も分解されやすいがそれでもデンプンの 2-5% と低い¹¹⁾。CD 分子はアルカリ・熱・機械的刺激に対しても安定であるが、酸による触媒作用を受けやすく、環の大きな CD ほど環開裂速度は大きい⁹⁾。CD の安全性は、 α -, β -CD が昭和 58 年以来日本薬局方外医薬品成分規格に記載されていること、天然の添加物として食品への使用が認められていること等より高いと考えられる。CD の急性毒性試験の結果は、御船・田中の両氏の総説より表 3 に引用させて頂いた²⁾。CD の慢性毒性についても、安全性が高いとの報告がある¹²⁾。CD の代謝についても多くの報告があり、¹⁴C ラベルの CD を投与して、 CO_2 への転換を調べたところ、 α -, β -

表 2 天然 CD の各種物性の比較

性 状	α -CD	β -CD	γ -CD
グルコース数	6	7	8
分子量	973	1135	1297
空洞内径 (Å)	4.7-5.2	6.0-6.4	7.5-8.3
結晶水の数	6	11-12	17
溶解度 (25°C) (g/100 ml 水)	14.5	1.85	23.2

*2): 次の各社から入手可能である。日本食品化工株式会社、塩水港製糖株式会社、メルシャン株式会社、ワッカケミカルズ・イーストアジア株式会社、東洋醸造株式会社、など。少量なら試薬メーカーから購入することも容易である。

表 3 シクロデキストリン類の急性毒性試験結果 (御船・田中の両氏の総説より引用 [2])

シクロデキストリン (CD)	動物	性別	LD ₅₀ (mg/kg)			
			p. o.	s. c.	i. p.	i. v.
α -CD	ラット	♂	>10,000			842
		♀	>10,000			1,072
		♂ & ♀			1,000	1,000
	マウス	♂	8,032			921
		♀	9,235			1,015
β -CD	ラット	♂	>10,000			453
		♀	>10,000			500
		♂ & ♀			780	780
		—	18,800	3,700	700	
		♂ & ♀	>12,000	>1,500	>1,200	
	マウス	♂ & ♀	>12,500	>900	>900	
		♂	>10,000			216
		♀	>10,000			279
γ -CD	ラット	♂ & ♀	>8,000	>2,400		>2,400
	マウス	♂ & ♀	>16,000	>4,000		>4,000
ジメチル β -CD	ラット	—		350		220
	マウス	♂ & ♀	>3,000			

〔日本薬学会編 ファルマシアレビュー No. 22, 95 頁より転載〕

CD には差がなく、デンプンと同様な代謝・体内挙動を示すことが知られている¹³⁾。CD は一般には経口投与では吸収されないが、大腸内の腸内細菌により分解 (開環) されて吸収されることより難吸収性ではあるが、デンプンと同等の利用性のある糖とされている^{13,14)}。ここまで α - γ の 3 種について述べたが、天然の CD は δ (9)-, ϵ (10)-, ζ (11)-, η (12)-, θ (13)- までの大環状 CD の存在が知られている¹⁵⁾。 δ -CD についてはすでに結晶解析によりその構造が明らかとされている¹⁶⁾。しかし、 δ -CD を含めて大環状 CD の大量の純品は得難く、現時点では未だ薬剤学・製剤学分野では検討は行われていない。今後、ペプチドを始めと

する分子量の大きいゲスト分子の包接を考えるうえで重要な素材となると思われる。

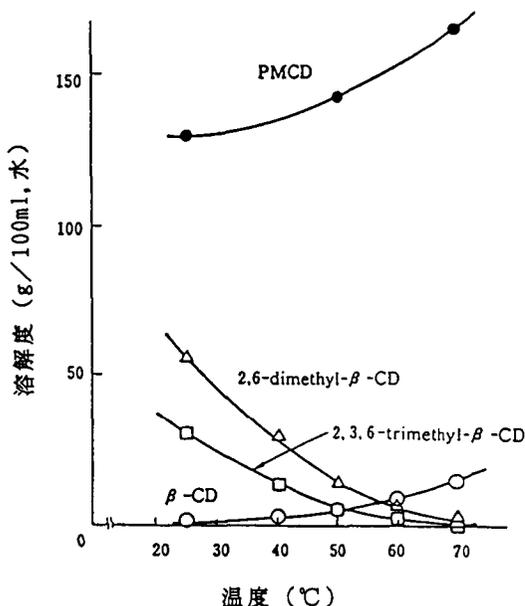
II-2 CD 誘導体について

空洞径の大きさ、コストの点で医薬品への応用が広いと考えられる β -CD の溶解度は、 α -、 γ -CD に比較して低い。そこで製剤への応用化を始め種々の分野での利用のため、各種化学処理による CD の誘導体が作られてきた。1983 年の時点で約 300 種との報告がある¹⁷⁾。初めに代表的な二つのメチル化 CD、heptakis(2,6-di-O-methyl)- β -cyclodextrin(DM- β -CD) と heptakis(2,3,6-tri-O-methyl)- β -cyclodextrin(TM- β -CD) について述べる。 β -CD の水酸基にメチル基が導入される

表 4 β -CD とそのメチル化体の各種物性の比較

性 状	β -CD	DM- β -CD	TM- β -CD
分子量	1135	1331	1430
融点 (°C)	280	295-300	157
含水率 (% , 25°C)	13	<1	<1
溶解度 (g/100 ml, 25°C, 水)	1.85	57	31
表面張力 (mN/m, 25°C)*	71	62	56

* 0.1 mM 水溶液

図 2 β -CD とそのメチル化体の溶解度曲線

と溶解性などの物性は著しく変化する。表 4 にそれらの物性を示した。メチル化により、 β -CD は水に溶けやすく、低い吸湿性と高い界面活性を有し、クロロホルムなどの溶媒にも溶けるようになる。そこで多くの応用研究例が報告されているが、メチル化 CD は図 2 に示すように発熱溶解であり注射剤等に使用するには滅菌操作に難点が生ずる。さらに腎毒性・静脈内投与(ラット)での毒性はメチル化 CD は β -CD に比較して低い

が、溶血作用が比較的強いことも明らかとなり、医薬品への実際上の応用はかなり制限された分野であると考えられている^{18,19}。難水溶性のゲスト分子に対する可溶性作用は、一般には DM- β -CD > β -CD > TM- β -CD の順であり、TM- β -CD はメチル基の立体障害によりゲスト分子の包接が不完全なことによると考えられている¹⁰。しかし、TM- β -CD は環構造の歪みによる優れた立体選択性を示す長所も持ち合わせている。メチル化 CD は水にも油にも溶解すること、界面活性が強いことより、経皮吸収促進剤としても興味深い。適用量・適用部位を勘案した多くの実験が必要であろう。

メチル化 CD は α -CD の誘導体を含め国内 CD のメーカーより少量は入手可能であったが、現在は CYCLOLABO から確実に入手できる²⁰。またメチル化 CD は比較的容易に合成可能である^{20,21}。上述のようにメチル化 CD は興味ある誘導体であるが更にその溶解性を改善した部分メチル化 β -CD (PMCD) が開発されている²²。この PMCD は各グルコース水酸基のメチル化率を 2 位が 58-62%、3 位が 48-52%、6 位が 98-100% に調整された誘導体であり、その特徴は図 2 に示したように温度の上昇とともに溶解度が上昇し従来のメチル化 CD に比較して常温で 3-4 倍の溶解性を示すことである。PMCD の水に対する溶解度は 165 g/100 ml (25°C)、表面張力は 58.8

*3: CYCLOLAB (住所: CYCLOLAB 1026 Budapest, Endrodi S. 38/40., Hungary) より購入が可能。毎月発行されている CYCLODEXTRIN NEWS (Published by: FDS Publications, P.O.Box 41: Trowbridge: Wiltshire: England BA14 8UE) に製品のリストと価格が広告されている。

*4: メルシャン株式会社より入手が可能。

表 5 β -CD とそのヒドロキシル誘導体の各種物性の比較構造式

	HE- β -CD	2-HP- β -CD	3-HP- β -CD	DHP- β -CD (A)	DHP- β -CD (B)	比較例 β -CD
R	-CH ₂ CH ₂ OH	-CH ₂ CHCH ₃ OH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	-CH ₂ CHCH ₂ OH OH	-CH ₂ CHCH ₂ OH OH	-H
DS (n+m)	約 3.1	約 4.2	約 5.5	約 8.8	約 5.0	—
FW (計算値)	約 1,271	1,387	約 1,454	約 1,786	約 1,505	1,135
m	約 0	約 0	約 0	約 1.8	約 0	—
n	約 3.1	約 4.2	約 5.5	約 7.0	約 5.0	—
水溶性 (g/水 100 g, 25°C)	約 100↑	約 100↑	約 100↑	約 100↑	約 100↑	1.85
50% 溶血濃度 (W/V%)	5	1.3	1.5	10	5	0.3

[和光純薬工業株式会社, TECHNICAL BULLETIN より]

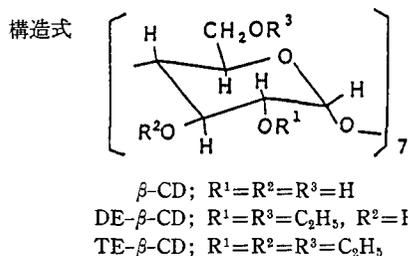
(dyne/cm, 20°C, 0.1 mM 濃度で測定) であり, 今後広範な応用研究が期待されている. その毒性はマウスを用いた急性毒性試験では i. v. ならびに s. c. の結果によると β -CD より低いことが示されている. しかし溶血活性については β -CD に比較して若干高いようである^{*5}. 現時点では各種誘導体のなかでは, ヒドロキシプロピル誘導体とりわけ HP- β -CD(2-Hydroxypropyl- β -CD) がその低毒性及び包接能の良好な点より, 最も精力的に研究が進められており注目に値すると考えられる. HP- β -CD は現在 U.S.A. においてステロイドとの包接化合物として, FDA への申請が進行中である. FDA への薬品承認過程における IND 取得のステップであり, 臨床試験の開始がまじかであることが, 1989 年 11 月に熊本で開催された第 8 回シクロデキストリンシンポジウムで報告されている^{*2}. 我が国でも臨床診断薬を含め

積極的な開発研究が行われているようである. ただし, HP- β -CD 類はヒドロキシプロピル基の置換度の異なる混合物である点が, 医薬品添加物として認められる上での難点であると考えられている.

表 5 に現在比較的入手し易い β -CD の高水溶性ヒドロキシル誘導体を示した^{*6}. 何れの誘導体も溶解度が著しく向上し, 疎水性物質の水溶化の可能性が高い. CD を高分子鎖に組み込んだポリマーは, CD の包接能と高分子の機能性を兼ね備えた担体として種々の CD ポリマーが調製され医薬への応用が検討されている^{6,23}. β -CD をエピクロヒドリンで架橋した低重合のポリマーは極めて水に溶けやすく, 難溶性物質の溶解性を著しく改善する²⁴. 一方, 高重合のポリマーは水を吸収してゲルを形成するので, 薬物の放出制御用の担体あるいはクロマトグラフィーの担体など

*5: メルシャン株式会社より提供された社内データより.

*6: 和光純薬工業株式会社, ワッカーケミカルズ・イーストアジア株式会社, CYCLOLAB, などの各社より入手が可能.

表 6 β -CD とそのエチル化体の各種物性の比較⁽²⁷⁾

性 状	β -CD	DE- β -CD	TE- β -CD
融点 ($^{\circ}C$)	280	255	60
含水率 (% , $25^{\circ}C$)	13.0	<1	<1
融解度 (g/100 ml, $25^{\circ}C$, 水)	1.85	0.0050	0.0018
表面張力 (mN/m, $25^{\circ}C$)*	71.9	52.5	53.2

* 1.0 μ M 水溶液

への利用も考えられている。エピクロヒドリンを用いたポリマーの合成は容易であり、市販品を入手することも可能である^{(25)*7}。その毒性は経口投与では低いとの報告もあるが明確ではない。 α -, β -, γ -CD からなるポリマーを調製するとき各 CD の混合比を変えることにより、薬物の放出速度を調整できるとの考えもあり、医薬品添加物としての基礎的検討がより進めば実用化も遠くないと考えられる⁽²⁶⁾。次に、ジエチル- β -CD (DE- β -CD) が薬物放出制御への利用の上で興味ある CD 誘導体の一つであると考えられている。表 6 に示すようにジエチル体は水に難溶性であり、この特性を利用し、易溶性薬物の持続化が報告されている⁽²⁷⁾。また著者らはその親油性の特性により軟膏基剤からのニトログリセリンの速放出性に与える影響について報告した⁽²⁸⁾。今後 β -CD とジエチル- β -CD との適切な組み合わせにより、各種薬物の放出制御が可能と考えられ、多くの研究がなされることが期待される。しかし、ジエチル体の毒性については詳細はまだ不明である。CD の疎水性誘導体の一つにカルボキシメチル化 CD (CME-CD) がある⁽²⁹⁾。エチル化 β -CD の一部を

カルボキシメチル基に置換することにより、カルボキシメチルエチルセルロースに似た腸溶性機能の付加された CME- β -CD を調製し、DE- β -CD と組み合わせることにより、*in vitro* であるが長時間にわたり薬物を pH に依存することなく零次放出することに成功している⁽³⁰⁾。

以上これまでに薬剤学への応用研究の対象となつた CD 誘導体の主要なものについて述べたが、以下に示す各種誘導体も入手可能である⁽³⁰⁾。 α -, β -, γ の 3 種類ともに調製されているがここでは α 体で示した。Hexakis(2, 3, 6-tri-O-acetyl)- α -cyclodextrin, Succinylated α -cyclodextrin, Soluble anionic α -cyclodextrin polymer, Carboxyethylated α -cyclodextrin, Butylated- α -cyclodextrin, α -cyclodextrin phosphate sodium salt など、また Palmitoylated- β -cyclodextrin など特殊な誘導体も数種ある。上述の CD 誘導体以外には、分岐 CD の医薬品への応用が今後盛んになると考えられる。そこで分岐 CD については項を改めて概観してみる。

*7: CYCLOLAB より購入可能。

*8: 和光純薬工業株式会社より少量は入手可能、在庫がない場合もある。

*9: CYCLOLAB より購入可能。脚注に示した各メーカーから提供を受けられる場合もある。

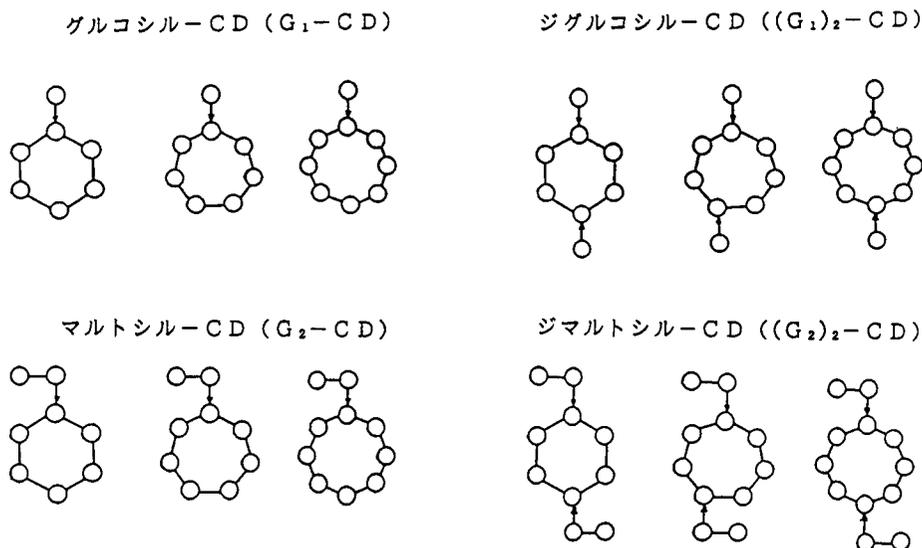


図 3 各種分岐 CD の構造概略図

表 7 市販分岐 CD 製品 (イソエリート) の糖組成
(平均分子量 1,258)

	(%)
G_2	3.3
G_3	0.7
G_4	8.3
α -CD	17.3
β -CD	1.3
γ -CD	1.0
G_2 - α -CD	30.5
G_2 - β -CD	10.6
G_2 - γ -CD	14.6
G_2 , G_2 - α -CD	
G_2 , G_2 - β -CD	8.9
G_2 , G_2 - γ -CD	0.3
unknown-1	1.1
unknown-2	1.2

II-3 分岐 CD 類について

分岐 CD は CD 環に、グルコース分子などの糖分子が直接 α -1, 6 結合したものである。図 3 に代表的な数種の分岐 CD の概略図を示した。分岐 CD は 1986 年 10 月にマルトシル- α -CD を主成分とする各種分岐 CD の混合物 (商品名: イソエリート, 総発売元, 日研化学 K.K.) とし

て発売され, すでに食品分野を中心に広く使用されている²⁰⁾。そのため, 分岐 CD (イソエリート) の安全性は急性毒性・変異原性ともに食品添加物として問題のないことより, 今後医薬品として毒性試験を実施した場合でも大きな問題は生じないと予測される。市販の分岐 CD 製品 (イソエリート) の糖組成を表 7 に示した。分岐 CD の水への溶解度は通常の CD の 10~100 倍と高い。さらに各種有機溶媒に溶解する性質もあり興味深い。 G_2 - α -CD は 99.5% のエタノールにもわずかに溶解し (0.02%), 糖質としては特異的な性質を示す。分岐 CD は Taylor ら, French らの方法を基本として調製されるが, 種々の方法が開発され現在は市販の分岐 CD 製品は, CD とマルトースから熱耐性プルラーゼの逆反応により生産されている³⁰⁻³²⁾。医薬品への応用に市販製品のような分岐の混合物を使用するのは困難である。当初はこの分岐 CD の純品を入手可能な研究室のみ医薬品への応用が検討されていた関係上, 他の CD 誘導体に比較して研究報告は少ない。しかし既に難溶性薬物の溶解性向上を始めとした特許を含め数件の報告がある³³⁻³⁶⁾。各種分岐 CD の水

表 8 各種分岐 CD の溶解度 (水, 25°C)⁽³⁷⁾

CD	solubility (mg/ml)
α -	176
G ₁ - α -	885
G ₂ - α -	278
G ₃ - α -	1351

β -	19
G ₁ - β -	971
G ₂ - β -	1471
G ₃ - β -	1613

γ -	261
G ₁ - γ -	1538
G ₂ - γ -	1538
G ₃ - γ -	1538

への溶解度を表 8 に示した⁽³⁷⁾。先に述べたヒドロキシアルキル化誘導体よりも水に溶けやすく、その溶解特性を生かした注射剤への応用が今後注目される場所である。溶血活性も低いことが示されている⁽³⁴⁾。筆者らの少ない経験からではあるが、固形剤形で使用する場合の分岐 CD の欠点として吸湿性をあげることができる。しかし、これは他の製剤上の工夫 (例えば、コーティング等) で解決はできると考えられる。分岐 CD は置換するグルコース数の増加につれて、親水性は増すが

包接時の立体障害が大きくなり、可溶化能や複合体の形成能は低下することが示されている⁽³⁸⁾。現在までに調製された、あるいは存在が予測される分岐 CD を分類すると図 4 になる。この図は食総研・小林博士の総説から引用させて頂いた⁽³²⁾。1989 年 11 月より、純度 98% 以上の規格で数種の分岐 CD (グルコシル- α -CD, マルトシル- α -CD, 並びにそれらの β -CD 体など) の販売が開始されたことにより、多くの応用研究がなされることが期待される*10。純品で各自が検討を試みたい分岐 CD を自由に入手することは現状では困難と考えられるが、それぞれ合成が可能であるから文献をあたられるとよい。そこで総説を含め参考となる文献を示す^(29,32,39,40)。今後も各種各様の分岐 CD が開発研究され、それらの医薬品への用途が開けてくるものと考えている。

おわりに

CD 類の医薬品添加物としての医薬品製剤化における役割の概観を述べてみた。昨今の生理学及び生化学の著しい進歩により、近い将来に多くの新しい生体内活性ペプチドあるいは微量生理活性物質が見い出されてくるものと考えられる。その

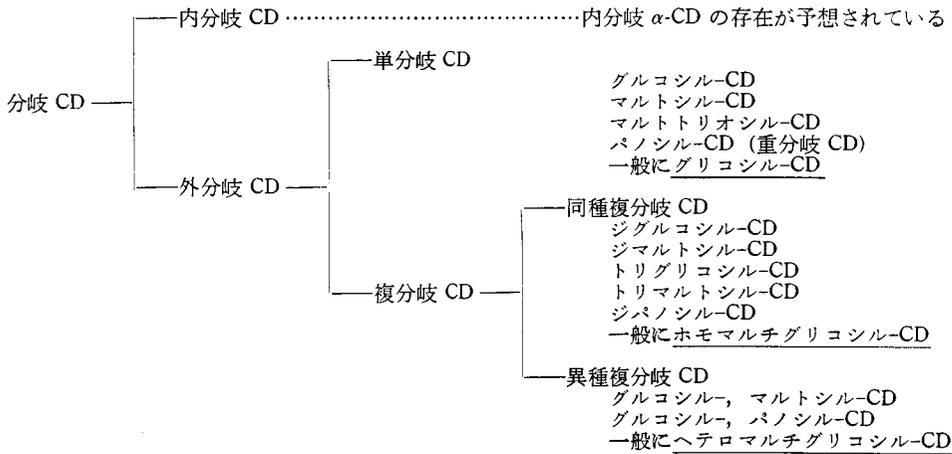


図 4 分岐 CD の分類⁽³²⁾

*10: 日研化学株式会社, 塩水港製糖株式会社より購入が可能。

際、それらの医薬品製剤化において既存の CD 類及びこれから開発される CD 類を含め医薬への応用は益々広がるものと考えられる。一つでも多くの CD 類を利用した医薬品が生まれることを望んでいる。

文 献

- 1) 上釜兼人, 薬誌, **101**, 857 (1981).
- 2) 御舟 昭, 田中郁三, “ファルマシアレビュー No. 22”, 日本薬学会, 東京, 1987, p. 95.
- 3) 篠田雅克, 第 8 回シクロデキストリンシンポジウム講演要旨集, 1989 年 11 月, p. 13.
- 4) 伊東幸次, 並川さつき, 吉井利郎, 岩間正弘, 竹内久米司, 薬理と治療, **17**, 591 (1989).
- 5) J. Szejtli, “Cyclodextrins in Pharmaceuticals”, Chinoin Pharmaceutical and Chemical Works, Budapest, 1985.
- 6) D. Duchêne (eds), “Cyclodextrins and their industrial uses”, Editions de Santé, Paris France, 1987.
- 7) J. Szejtli, “Cyclodextrin Technology”, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London, 1988.
- 8) 平井英史, 小宮山 真 (訳), “シクロデキストリンの化学”, 学会出版センター, 東京, 1979.
- 9) 小林昭一, 食品工業, **31**, 20 (1988).
- 10) 上釜兼人, 入江徹美, “最近の製剤技術とその応用 III”, 株式会社医薬ジャーナル社, 大阪, 東京, 1986, p. 66.
- 11) J. Marshall, I. Miwa, Biochem. Biophys. Acta., **661**, 142 (1981).
- 12) 蒔田徳太郎, 小島信郎, 橋本喜信, 井生博之, 辻 正義, 藤崎幸雄, 応用薬理, **10**, 449 (1975).
- 13) H. Anderson, F. Robbins, F. Domingues, R. Moores, C. Long, Toxicol. Appl. Pharmacol., **5**, 257 (1963).
- 14) 栗原亮司, 製薬工場, **7**, 158 (1987).
- 15) D. French, A. Pulley, J. Effenberger, M. Rougvie, M. Abdullah, Arch. Biochem. Biophys., **111**, 153 (1965).
- 16) T. Fujiwara, N. Tanaka, S. Kobayashi, Chem. Lett., 739 (1990).
- 17) A. Croft, R. Bartsch, Tetrahedron, **39**, 1417 (1983).
- 18) J. Szejtli, J. Incl. Phenom., **1**, 135 (1983).
- 19) 上釜兼人, 澱粉科学, **30**, 247 (1983).
- 20) J. Szejtli, E. Dosa, A. Liptak, P. Nanasi, E. Jodal, A. Neszmelyi, L. Janossy, Hungarian Patent No. 22967 (1980).
- 21) J. Szejtli, A. Liptak, I. Jodak, P. Fügedi, P. Nanasi, A. Neszmelyi, Stärke, **32**, 165 (1980).
- 22) E. Brewster, N. Bodor, 第 8 回シクロデキストリンシンポジウム講演要旨集, 1989 年 11 月, p. 3-4.
- 23) 上釜兼人, Pharm. Tech. Japan, **4**, 59 (1988).
- 24) J. Szeman, H. Ueda, J. Szejtli, E. Fenyvesi, Y. Machida, T. Nagai, Chem. Pharm. Bull., **35**, 282 (1987).
- 25) E. Fenyvesi, M. Szilasi, B. Zsador, J. Szejtli, F. Tudos, In Proc. 1st Int. Symp. on cyclodextrins., 1981, p. 345-356.
- 26) K. Uekama, M. Otagiri, “CRC Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems Vol. 3”, CRC Press Inc., Boca Raton, Florida, 1987 p. 1-40.
- 27) K. Uekama, N. Hirashima, Y. Horiuchi, F. Hirayama, T. Ijitsu, M. Ueno, J. Pharm. Sci., **76**, 660 (1987).
- 28) M. Umemura, H. Ueda, K. Tomono, T. Nagai, Drug Design and Delivery, **6**, 297 (1990).
- 29) 小田恒郎, 小暮靖夫, 原 耕三, 高久 肇, 奥 重機, フードケミカル, **3**, 20 (1987).
- 30) P. Taylor, W. Whelan, Arch. Biochem. Biophys., **113**, 500 (1966).
- 31) D. French, M. Abdullah, Biochem. J., **100**, 6 (1966).
- 32) 小林昭一, 食品加工技術 **8**, 91 (1988).
- 33) 小泉京子, 日特開昭 **62**-281855 (1987).
- 34) 小泉京子, 岡田安代, 窪田洋子, 宇多村敏子, 日特開昭 **63**-27440 (1988).
- 35) K. Koizumi, Y. Okada, Y. Kubota, T. Utamura, Chem. Pharm. Bull., **35**, 3413 (1987).

- 36) Y. Okada, Y. Kubota, K. Koizumi, S. Hizukuri, T. Ohfuji, K. Ogata, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 2176 (1988).
- 37) 小泉京子, 岡田安代, 窪田洋子, 檜作 進, 第5回シクロデキストリンシンジウム講演要旨集, 1986年12月, p. 2.
- 38) M. Yamamoto, A. Yoshida, F. Hirayama, K. Uekama, *Int. J. Pharm.* **49**, 163 (1989).
- 39) T. Shiraishi, S. Kusano, Y. Tsumuraya, Y. Sakano, *Agric. Biol. Chem.*, **53**, 2181 (1989).
- 40) T. Shiraishi, D. Fujimoto, Y. Sakano, *Agric. Biol. Chem.*, **53**, 3093 (1989).