

¹³C 標識ニトレンジピン光学異性体の分子運動性に及ぼす高分子添加剤の影響

(国立衛研) ○阿曾幸男、宮崎玉樹、川西徹

Effect of polymer excipients on molecular mobility of ¹³C-labeled nitrendipine enantiomers

(National Institute of Health Sciences) Yukio Aso, Tamaki Miyazaki, Toru Kawanishi

The crystallization rate of (+)-nitrendipine in HPMC solid dispersions was smaller than that of (-)-nitrendipine. ¹³C-NMR relaxation measurements of ¹³C-labeled nitrendipine enantiomers suggest that this difference may be explained in terms of differences in the molecular mobility as measured by ¹³C spin-lattice relaxation time in the rotating frame of dihydropyridine ring carbon.

はじめに

ニトレンジピンはカルシウムレセプター拮抗薬として用いられる不斉炭素を有する医薬品である。水に難溶解性であるため、非晶質化して用いることが試みられているが、保存中の結晶化は有効性の低下を引き起こすため問題になる。光学分割した非晶質ニトレンジピンの結晶化速度はヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)やヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどのセルロース誘導体が共存するときにエナンチオマー間に差がみられ、(-)-体に比べ(+)-体の結晶化速度は遅く、安定であった。一方、ポリビニルピロリドン(PVP)のように不斉炭素を有しない高分子が共存するときにはエナンチオマー間で差が見られなかった。ニトレンジピンエナンチオマーの結晶化速度に及ぼす高分子添加剤の影響を、¹³C-標識ニトレンジピンを用いて測定した ¹³C-NMR 緩和時間に基づき考察した。

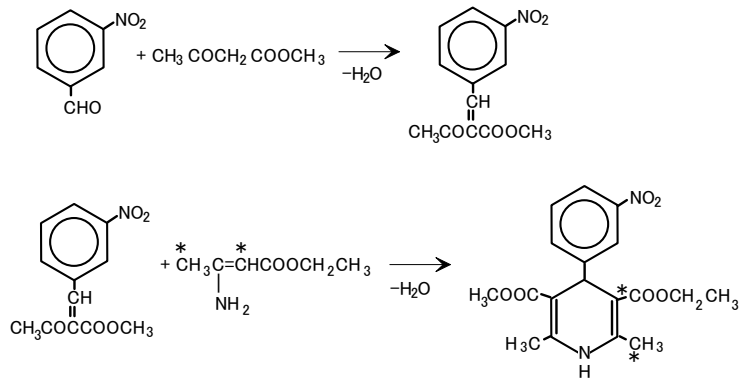
実験

¹³C 標識ニトレンジピンは ¹³C 標識アセト酢酸エチル(Cambridge Isotope Laboratories, Inc.)を用い、下に示すスキームに従って調製した。得られたニトレンジピン(純度 97%、HPLC)をキラルカラム(CHIRALCEL OJ-H、ダイセル化学工業)を用いて光学分割し、光学純度がほぼ 100%の ¹³C 標識ニトレンジピンエナンチオマーを得た。ニトレンジピン単独あるいはニトレンジピンと高分子との混合物を 170°C に加熱し、急冷することによって非晶質ニトレンジピンあるいは固体分散体を調製した。¹³C-CP/MAS NMR (Varian、400MHz) を用い、T₁ および T_{1ρ} の測定を行った。

キーワード (緩和時間、結晶化、非晶質)

著者ふりがな あそゆきお、みやざきたまき、かわにしとおる

¹³C 標識 Nitrendipine の合成



結果および考察

¹³C 標識ニトレンジピンの CP/MAS NMR スペクトルはジヒドロピリジン環およびメチル基の炭素に帰属されるシグナルが非標識体と同様の 100ppm と 20ppm 付近に観測された。熔融法によって得られた非晶質ニトレンジピンについて、27°Cにおいて T₁ 及び T_{1ρ} の測定を行ったところ、非標識ニトレンジピンの 100ppm および 20ppm の炭素の T₁ は 78s および 22s であったのに対し、標識ニトレンジピンにおいては 27s および 25s であった。標識体においてはジヒドロピリジン環炭素とメチル炭素の間でスピン拡散が起こり、両炭素の T₁ に差が見られないものと考えられる。一方、100ppm および 20ppm の炭素の T_{1ρ} は 160ms および 110ms であり、異なる温度依存性を示した。非標識ニトレンジピンの 100ppm および 20ppm の炭素の T_{1ρ} が 370ms および 46ms であることから、スピン拡散の影響は無視できないと考えられるが、以下の検討においては 100ppm に見られるジヒドロピリジン環炭素の T_{1ρ} を運動性の指標として用いた。非晶質ニトレンジピンのジヒドロピリジン環炭素の T_{1ρ} の温度依存性を Fig. 1 に示す。エナンチオマー間に結晶化速度の差が見られなかった薬物単独系や PVP との固体分散体において、T_{1ρ} もエナンチオマー間に差が見られなかった。それに対して、(-)体のニトレンジピンに比べ(+)体が安定であった HPMC との固体分散体においては、差は小さいものの、(+)体の T_{1ρ} が(-)体より大きい傾向がみられた。HPMC との固体分散体においては(+)体の方が運動性が低いため、(-)体より安定であると考えられる。T_{1ρ} の差が小さい理由はスピン拡散の影響と考えられ、¹³C-標識する部位を適切に選択することが重要と考えられる。

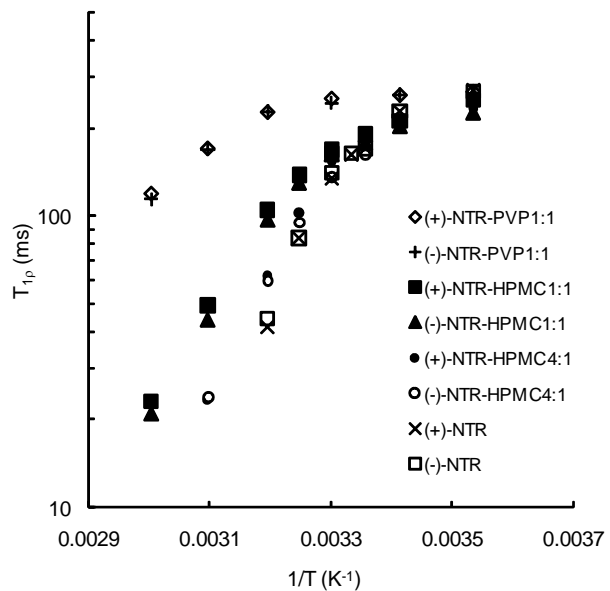


Fig. 1 Temperature dependence of T_{1ρ} of dihydropyridine ring carbon of amorphous nitrendipine (NTR).