

# シクロデキストリン包接による抗ヒスタミン薬およびアルンド酸の苦味マスキングに関する研究

熊本大学大学院薬学教育部 生命薬科学専攻 医療薬学講座 製剤設計学分野 宮本祐司

医薬品の不快な味や臭いはノンコンプライアンスの大きな要因であり、様々な製剤学的手法を用いた橋味・橋臭（苦味マスキング）の研究が行われている。また、医療の現場において、嚥下能力の低い小児や高齢者では液剤や口腔内崩壊錠が望まれていることから、苦味マスキングは医薬品開発を行う上で重要である。そこで、本研究では、シクロデキストリン (CyDs) のゲスト分子との複合体形成に伴う化学的苦味マスキング機能に着目して、苦味を有する医薬品の苦味マスキングおよびその機構解明を企図した。

本研究では、苦みを有する医薬品として塩基性薬物である抗ヒスタミン薬および難治性神経変性病の新規治療薬であり酸性薬物であるアルンド酸を対象とし、親水性 CyDs を用いた苦味マスキング検討を行った。塩基性薬物である抗ヒスタミン薬は一般的に苦味を持つと考えられており、アレルギーや乗り物酔いなどが対象疾患であることから、シロップ剤や口腔内崩壊錠が望まれている医薬品もあり、苦味マスキングは製剤設計において重要となる。そこで、CyDs 包接による抗ヒスタミン薬の苦味マスキングを企図した。また、アルンド酸の対象疾患である筋委縮性側索硬化症 (ALS) では筋力低下に伴う嚥下障害が出現することから、嚥下障害のある患者でも服用しやすい剤形として口腔内崩壊錠または液剤が必要とされていたが、アルンド酸は油状物質であり難水溶性であること、常用量が高いこと、さらに、舌に対して苦味・刺激性があることが口腔内崩壊錠並びに液剤開発において問題であった。そこで、アルンド酸の粉末化および溶解性、苦味・刺激性などの製剤特性の改善を企図して検討を行った。本研究では、溶解度法、スペクトル法、粉末 X 線回折法などにより、薬物と CyDs との相互作用を液体並びに固体状態で検討すると共に健常人パネラーによる官能試験、味センサなどにより CyDs による苦味抑制効果の定性並びに定量的評価を行った。さらに、抗ヒスタミン薬の検討においては、味覚受容器である味蕾細胞をモデルとした脂質膜への薬物吸着およびウシガエル舌咽神経の味覚応答に対する CyDs の影響を検討し、また、アルンド酸と CyDs の固体複合体および物理混合品の溶出性検討を行い、CyDs 包接に伴う薬物の苦みマスキング評価を実施した。以下に本研究で得られた知見を要約する。

- 1) 水溶液中における抗ヒスタミン薬と CyDs との複合体の安定度定数を算出した結果、ジフェンヒドラミン塩酸塩、エピナスチン塩酸塩系の安定度定数は  $\alpha$ -CyD <  $\gamma$ -CyD <  $\beta$ -CyD  $\approx$  HP- $\beta$ -CyD の順に、ヒドロキシジン塩酸塩、セチリジン塩酸塩、クロルフェニラミンマレイン酸塩系の安定度定数は  $\gamma$ -CyD <  $\alpha$ -CyD <  $\beta$ -CyD  $\approx$  HP- $\beta$ -CyD の順に増大した。
- 2) 固体状態における抗ヒスタミン薬と CyDs との相互作用を粉末 X 線回折および DSC により検討した結果、CyDs 共存系で薬物由来の回折ピークや融解ピークが消失し、複合体形成が示唆された。
- 3) リポソーム懸濁液に抗ヒスタミン薬を添加すると薬物はリポソームに吸着し、この系に CyDs を添加すると、CyDs 濃度依存的に薬物吸着は抑制され、この吸着抑制効果は薬物/CyDs 複合体の安定度定数の大きさと対応した。

- 4) 抗ヒスタミン薬を用いた味センサの評価において、アニオン性脂質膜により測定した結果、CyDs 添加により薬物のセンサ出力値は低下した。また、相対値および Change in membrane Potential caused by Adsorption (CPA) 値を用いて主成分分析を行った結果、PC1 軸は苦味を示す軸として定義され、PC1 値は CyDs 添加により減少し、複合体形成による苦味の抑制が示唆された。
- 5) 抗ヒスタミン薬を用いたウシガエルの舌咽神経味覚応答による評価において、 $\beta$ -CyD による苦味抑制効果が電気生理学的に確かめられた。
- 6) 抗ヒスタミン薬の官能試験において、CyDs の苦味軽減効果は複合体の安定度定数の大きさに依存し、相互作用が強いほど軽減効果が大きいことが明らかとなった。特に、これらの薬物に対しては、安定度定数の大きい  $\beta$ -CyD および HP- $\beta$ -CyD の有用性が示唆された。さらに、官能試験から得られたビタースコアは味センサの主成分分析により得られた PC1 値とよく相関した。
- 7) 油状物質であるアルンド酸は CyDs 添加により混練法により粉末化可能であり、その混練体の粉末 X 線回折による解析から、アルンド酸と CyDs は複合体を形成していることが示唆された。また、固体複合体による溶出試験 (粉末法) により、固体複合体からの薬物の溶解速度は物理的混合物の場合よりも優れることが確認された。
- 8) 水溶液中におけるアルンド酸と CyDs との相互作用を検討した結果、アルンド酸は CyDs とモル比 1:1 で包接複合体を形成することが示唆され、安定度定数は  $\gamma$ -CyD < HP- $\alpha$ -CyD < HP- $\beta$ -CyD  $\approx$   $\alpha$ -CyD  $\approx$   $\beta$ -CyD の順に増大した。
- 9) アルンド酸を用いた味センサの評価において、HP- $\beta$ -CyD は濃度依存的にアルンド酸のカチオン性脂質膜への吸着を抑制し、後味の指標となる CPA 値も抑制した。
- 10) 固体状態におけるアルンド酸の官能試験において、物理的混合物が固体複合体よりも優れた苦味・舌刺激性抑制効果を示し、 $\gamma$ -CyD の物理的混合物が最も優れていた。これは、物理的混合物からのアルンド酸の溶出が固体複合体に比べて遅いことに起因すると考えられた。
- 11) 溶液状態におけるアルンド酸の官能試験においては、HP- $\beta$ -CyD 添加系においてアルンド酸の苦味・舌刺激性が著しく軽減された。これは HP- $\beta$ -CyD とアルンド酸の強い相互作用に起因すると考えられた。

以上述べたように、本研究で検討した塩基性薬物である抗ヒスタミン薬は、CyDs と包接複合体を形成することにより、苦味が軽減されることが示唆された。また、酸性薬物であるアルンド酸は CyDs により粉末化が可能であり、また、固体状態並びに溶液状態において、アルンド酸の苦味・刺激性が CyDs 添加により著しく軽減された。本研究で得られた知見は、CyDs による苦味マスキングの製剤設計を行う際の有用な基礎資料になるものと考えられる。