

3P074

種々の局所麻酔薬によるインドメタシンの疎水性変化の分子構造的要因

(東京理科大・薬) ○建内 遼、遅沢周亮、佐川直輝、島田洋輔、後藤 了

The molecular structural factor of various local anesthetics in regulation of indometacin hydrophobicity

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science) ○Ryo Tateuchi, Naoki Sagawa, Syusuke Osozawa, Yohsuke Shimada, Satoru Goto

【序】

油などの物質が水に溶けない性質を疎水性といい、反対に物質が水に溶ける性質を親水性という。有効な薬物はこの相反する二つの性質を適当なバランスで併せ持つことが求められる。なぜなら、薬物の疎水性は生体膜や組織間の疎水性障壁を透過させるため、患部に浸透するには好ましいものである一方、薬物が血流を通じて体内のあらゆる部位に達するには親水性が重要だからである。疎水性の指標としては分配係数が用いられる。分配係数とは水と油のような互いに混じり合わない二つの液相中に物質が溶解しているとき、物質の水相中の濃度に対する油相中の濃度の比である。特にオクタノール/水分配係数は1-オクタノールが生体膜の疎水的性質をよく反映すると考えられていることから、薬物の吸収性の指標となる。

これまでに塩基性物質が酸性物質の分配係数を濃度依存的に増加させることが知られていた。これは両者によって形成された会合体が、見かけの分配係数を増大するためと考えられた。また、非ステロイド性抗炎症薬インドメタシン(IM)は酸性物質であり、これが塩基性物質である局所麻酔薬(LA)のリドカイン(LC)と熱力学的に安定な複合体を形成する¹。IMのオクタノール/水分配係数がLCを添加によって増強されたことから本研究ではIMとLCが会合体を形成すると仮定し、この分配係数変化に寄与する化学構造的要因を探索する。

【実験】

水相をリン酸緩衝液(0.1 M Pi, pH = 6.45)、油相を1-オクタノールとして、IMに種々のLAを添加しフラスコ振盪法(6 hr 振盪、16 hr 静置)にて分配係数の測定を行った。IM濃度は紫外可視吸光度計を用いて定量した。

【結果と考察】

Fig. 1にIMの分配係数に対する各LAの影響を示した。縦軸はIM単独の分配係数(P'_0)に対するLA存在下のIM分配係数(P'_{IM})の比の常用対数を、横軸は各LAの濃度を示している。それぞれのLAについて濃度依存的な直線が得られた。LCはほとんど変化が無い

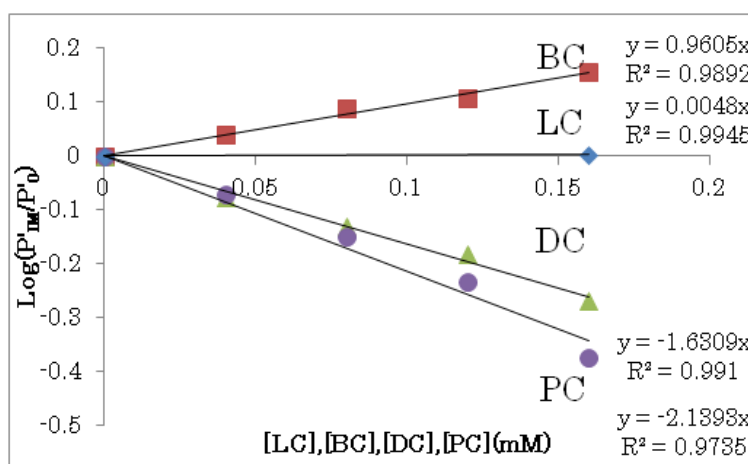


Fig. 1. 各局所麻酔薬によるIM分配係数の変化

が、ブピバカイン(BC)はIMの分配係数を増加し、ジブカイン(DC)、プロカイン(PC)は分配係数を減少した。したがって、BCはIMの疎水性を増大させ、DCとPCはIMの疎水性を減少させた。

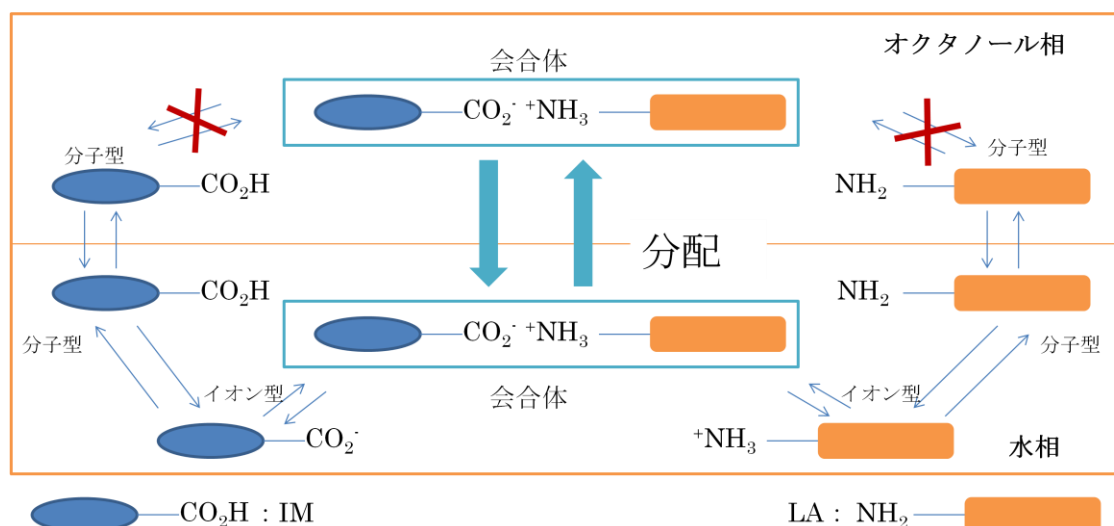


Fig. 2. IM と LA との会合体形成モデル

このようなIMの疎水性の変化を説明するためにFig. 2のような会合体形成を予想した。Fig. 2においてオクタノール相では、IMやLAは分子型のみが存在し、水相では分子型とイオン型の両方が存在する。さらに、水相ではイオン型となったIMとLAが静電引力による会合体を形成する。このモデルにおいてIMのみかけの分配係数はIM単独による分配係数と会合体としての分配係数の和で表される。ここで、会合体が疎水性であるならば油相への移行が容易となり、IMのみかけの分配係数は増大し、反対に、親水性であるならばみかけの分配係数を減少する。それならば、BCは疎水性会合体を、DCとPCは親水性会合体を形成する。我々は、このような疎水性がスイッチする会合体が形成される分子構造的な要因を考えるために、LAのアミノ基の位置に注目した。BCとDCとPCを比較すると、芳香環からのアミノ基からの距離に特徴がみられた。BCでは距離が4原子分であるのに対し、PCとDCでは5原子分であった。この距離差から会合体としての疎水性が変化しているのではないかと考えている。

この分子構造的な要因を決定することができれば、IMとLAとの相互作用だけでなく、薬物一般に応用することで新たなドラッグデザインが可能となる。その結果、より薬物の吸収性を増したり、選択性を向上することで副作用を低減させたりすることが期待される。さらには、中枢への疎水性障壁である血液脳関門との関係性を考慮すると、社会問題化している向精神薬の多種大量処方や薬物乱用に対する問題提起に繋がると考えている。

【参考文献】

1. Y. Shimada, S. Goto, H. Uchiro, H. Hirabayashi, K. Yamaguchi, K. Hirota, H. Terada, "Features of heat-induced amorphous complex between indomethacin and lidocaine", *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 102(2013), 590-596