

## 2P041

### インドメタシンの疎水性変動に対する局所麻酔薬の構造活性相関

(東京理科大学・薬<sup>1</sup>、東京理科大学・薬<sup>2</sup>) ○建内 遼<sup>1</sup>、佐川直輝<sup>2</sup>、島田洋輔<sup>1,2</sup>、後藤 了<sup>1,2</sup>

### The structure-activity relationship of local anesthetics for variation of hydrophobic of indomethacin

(Graduate School of Pharmacy, Tokyo University of Science<sup>1</sup>, Faculty of Pharmacy, Tokyo University of Science<sup>2</sup>)○Ryo Tateuchi<sup>1</sup>, Naoki Sagawa<sup>2</sup>, Yohsuke Shimada<sup>1,2</sup>, Satoru Goto<sup>1,2</sup>

#### 【背景・目的】

薬物が至適な条件で薬効を発現するためには親水性と疎水性の適切なバランスを保つことが必須である。従来より、疎水性の指標として用いられてきたのはオクタノール/水分配係数であり、これは生体膜の疎水的性質をよく反映すると考えられる。

これまでに、非ステロイド性抗炎症薬インドメタシン (IND) の見かけの分配係数が局所麻酔薬 (LA) リドカインを添加することで増大させられることが明らかとなっている。そこで、本研究では種々の LA およびプロカインアミド、イミプラミンによる IND の分配係数変化と示差走査熱量測定 (DSC) を用いた LA の熱力学的解析および IND と LA の混合物の <sup>13</sup>C-NMR 測定により両者間の相互作用を解析した。

#### 【方法】

水相にリン酸緩衝液 (0.1 M Na-Pi、pH = 6.45) を用い、IND のオクタノール/水分配係数をフラスコ振盪法 (6 hr 振盪、16 hr 静置) にて測定した。

さらに、種々の LA を添加した時の IND の分配係数を増大する効果  $V_L$  を以下の式のように定義した。(Eq. 1)

$$V_L = \frac{\log P' - \log P'_0}{[LA]} \quad (1)$$

ここで  $\log P'$ 、 $\log P'_0$  はそれぞれ LA 存在下、非存在下における IND の分配係数である。 $[LA]$  は LA の濃度を示す。

DSC 測定は窒素気流 30 mL/min とし、昇温速度 10 K/min で加熱した。融解エンタルピーはエネルギーフローを解析して求めた。

<sup>13</sup>C-NMR 測定では溶媒として CDCl<sub>3</sub> を用い、各モル分率における IND と LA の混合物の化学シフト変化を観察した。

#### 【結果と考察】

リドカインを加えたとき、リドカインの濃度の増大によって IND の分配係数は直線的に増大した。また、全ての薬物において、添加すると IND の分配係数は同様に増大した。この結果から Eq. 1 を用いて各種 LA の  $V_L$  を求めると、添加分子の大きさに対応した  $V_L$  の増大がみられた。そこで、 $V_L$  に対し、物理化学的パラメータとの相関を検討した。その結果、 $V_L$  は LA の  $pK_a$  とは相関を示さなかったが、LA の真の分配係数  $\log P_{LA}$  と良好な相関を示した。(Eq. 2)

$$V_L = 23.8 \log P_{LA} - 13.4 \quad (2)$$

(±5.35)                      (±17.2)

$$n = 7, r = 0.893, s = 18.1$$

この結果から、LA が間接的に IND の水相における化学ポテンシャルを増大するのではなく、LA と IND の直接的な分子間相互作用によって、複合体を形成したため見かけの疎水性が増大することが強く示唆された。また、Eq. 2 において、切片が大きく、また標準誤差も大きいことから  $V_L$  に対し他の物理化学的パラメータの寄与が考えられる。

Fig. 1 ではリドカインとブピバカインだけが直線関係から大きく下回っている。メピバカインは環構造を有するのに対してリドカインにはなく、またブピバカインには環構造に結合した長い炭化水素鎖がある。つまり、リドカインとブピバカインはメピバカインよりも分子間相互作用が強いために、個別の  $\log P_{LA}$  が分子構造から推測されるより、大きく見積もられている。それならば個々の分子における疎水性だけではなく、分子間相互作用の程度が IND の  $V_L$  に影響を及ぼす可能性があると考えられる。

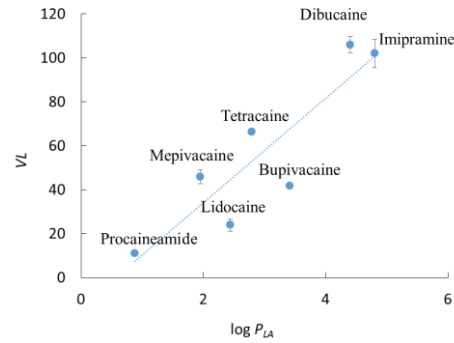


Fig. 1 LA の疎水性  $\log P_{LA}$  と  $V_L$  の相関

そこで、DSC を用いて LA の融解エンタルピーを観測し、これを融点でわり算した融解エントロピー  $\Delta S_{obs}$  を計算した。この際、DSC による測定では LA はすべて塩の結晶を使用した。ブピバカイン塩とメピバカイン塩は融点が高く、融解エンタルピーを求めることができなかった。そして、 $V_L$  に対し、 $\log P_{LA}$  に加え、もう一つのパラメータとして  $\Delta S_{obs}$  を使用し、ブピバカインとメピバカインの二つを除いた  $n=5$  で重回帰分析を行った。その結果、 $n$  の減少で相関係数  $r$  は 0.952 に増大となったが更に 0.987 と向上し、このことから  $\Delta S_{obs}$  と  $\log P_{LA}$  は  $V_L$  に対し強い相関があると考えられた。(Eqs. 3 and 4)

$$V_L = 26.1 \log P_{LA} - 18.0 \quad (3)$$

(±4.83)      (±16.3)

$$n = 5, r = 0.952, s = 15.4$$

$$V_L = 23.8 \log P_{LA} - 0.439 \Delta S_{obs} - 43.6 \quad (4)$$

(±3.24)      (±0.189)      (±15.2)

$$n = 5, r = 0.987, s = 9.87$$

この相関から、この分子間相互作用の形成には、LA の  $\Delta S_{obs}$  で表される温度依存性の高い動的な構造の関与が推定された。

LA と IND の混合モル比 1:1 おける  $^{13}\text{C}$ -NMR 測定ではリドカインとの混合物において IND のカルボキシル基の炭素は IND 単独時に比べ、電離に対応する化学シフト変化が見られたのに対し、ジブカインとの混合物では見られなかった。これに加え、 $V_L$  の値が  $pK_a$  に依存しないことを考慮すると IND と LA における分子間相互作用は単なるイオン性相互作用ではなく構造特異的なものであると考えられた。

多剤併用における薬物の相互作用といえば薬物同士の酵素などのタンパク質に対する競合等による影響が考慮されやすいが、こうした IND と LA にみられるような疎水性を変化させる相互作用の存在は多剤併用において、タンパク質を介さない、投与された薬物そのものにおける分子間相互作用による吸収性の変化を示唆し、多剤処方に対し有用な問題提起となると考えられる。