

## 2C06

### *S*-イブプロフェン/リドカイン混合物が水相で形成する複合体相の解析

(東京理大・薬<sup>1</sup>, 東京理大薬 DDS 研セ<sup>2</sup>, 東京理大総研<sup>3</sup>)○片岡 洸<sup>1</sup>, 塩野 香菜子<sup>1</sup>, 建内 遼<sup>1</sup>, 島田 洋輔<sup>1,2,3</sup>, 後藤 了<sup>1,2,3</sup>

### Analysis of the complex phase formed by *S*-ibuprofen / lidocaine mixture in the water phase

(Faculty of Pharmaceutical Science, Tokyo Univ. Sci.<sup>1</sup>, Center for Drug Delivery Res., Fac. Pharm. Sci., Tokyo Univ. Sci.<sup>2</sup>, Res. Inst. Sci. Tech., Tokyo Univ. Sci.<sup>3</sup>)○Hikaru Kataoka<sup>1</sup>, Kanako Shiono<sup>1</sup>, Ryo Tateuchi<sup>1</sup>, Yohsuke Shimada<sup>1,2,3</sup>, Satoru Goto<sup>1,2,3</sup>

#### 【背景・目的】

近年開発された多くの医薬品候補は難水溶性のためバイオアベイラビリティ(BA)が低く、この性質の克服が大きな課題となっている。BA を上げるためにより多量の医薬品を服用することは副作用の頻度を増す一因となりうるため、溶解性の向上は重要な課題である。溶解性改善のために固体分散体、共融混合物、アモルファス化、ナノ化など多くの手法が検討されている。ここで、薬がどの条件において溶解性を変化させるかを見極めることは欠かすことができない。本研究は医薬品における溶解度のコントロールによる BA の向上を目的とし溶解性の変化要因を調査する。

従来、難水溶性薬物である消炎鎮痛薬のインドメタシン(IND)と局所麻酔薬のリドカイン(LID)は共融混合物を形成することで融解エンタルピーを減少させ溶解性を向上させることがわかっている。1) 同様に難水溶性である消炎鎮痛薬の *S*-イブプロフェン (*S*-IBU)と LID が共融混合物の形成による溶解度の上昇が期待される。*S*-IBU/LID 混合物に示差走査熱量測定 (DSC) を行ったところ単一の共融点がない薬物の共融混合物としては独特な相図が得られた。この混合物を pH 7.18 の緩衝液に加えたところ複合体相が見られた。このような特殊な融解挙動の混合物は溶解度を減少させたため、水相で形成される複合体相について解析した。

#### 【方法】

様々なモル比にて *S*-IBU/LID 混合物を調製し DSC を用いて T-x 相図を作成した。また、この等モル混合物に対し <sup>1</sup>H-NMR、FTIR、レーザーラマン顕微鏡を用いて測定した。

試験管に pH 7.18 のリン酸緩衝液 (0.1 M Na-P<sub>i</sub>) 5 mL に等モルの加熱融解させた *S*-IBU/LID 混合物を過剰量加え 0~120 h の間で HPLC を用いて *S*-IBU の溶解度を測定した。また、このとき形成された複合体相についても <sup>1</sup>H-NMR で測定した。

【結果・考察】 *S*-IBU/LID 混合物の DSC の結果から幅広い融解吸熱ピークが得られた。そこでこのピークの分離を行ったところ三つの独立したピークがみられ三段階の相転移が起きて

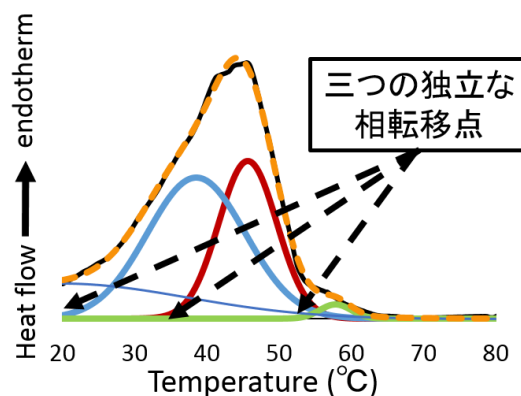


Fig.1. DSC から得られた *S*-IBU/ LID 混合物の融解吸熱ピークをガウス関数で分離

いることがわかった。(Fig.1)この相転移温度から作成した *S*-IBU/LID 相図は IND/LID 共融混合物の相図と異なる結果が得られた。(Fig.2) この混合物においてどのような相互作用が融解につながるかを <sup>1</sup>H-NMR を用いて調べた結果、LID のアミドとアミン近傍のメチレンのプロトンのピークが高磁場にシフトしたことからこの独特な融解はこの二つの官能基が関与した分子間相互作用によるものだと考えられる。*S*-IBU/LID 混合物の融解挙動についてさらに検討するため、接触させた *S*-IBU/LID 混合物を FTIR で測定したところ LID のアミド-NH-に帰属される 768 cm<sup>-1</sup>におけるピークの増大が見られた。したがって (Fig.1)にて丸で示した沿う転移は LID ではないかと考えられる。

加えてこの混合物の相転移をレーザーラマン顕微鏡で測定したところ LID の結晶が *S*-IBU の結晶を包み込むような形で融解するのが見られた。(Fig.3)また、融解した液体と包まれた固体部分のラマンスペクトルを測定すると、液体から LID と類似したスペクトルが、固体から *S*-IBU と類似したスペクトルが得られた。この結果より *S*-IBU/LID 混合物は包晶という現象を起こしながら融解すると考えられる。つまり、Fig.2は 18°Cの線において LID の界面で相転移がおり下から 37°Cの線ですべての LID が相転移し 48°Cの線ですべての *S*-IBU が相転移することを表していると考えられる。

ここで、包晶を形成する *S*-IBU/LID 混合物が共融混合物と同様に溶解度を向上させる機能があるかを確かめるために pH 7.18 のリン酸緩衝液における溶解度測定をしたところ *S*-IBU 単体よりも溶解度が約 2 倍下がることがわかった。この複合体相を <sup>1</sup>H-NMR で測定すると LID のアミドの-NH-と *S*-IBU のカルボニルの-OH においてピークの高磁場シフトが見られたことから、この複合体は水素結合で形成することがわかる。この結果から、*S*-IBU/LID 混合物はそれぞれの成分よりも疎水性の複合体を水相で形成することが分かった。加えて、この複合体形成が *S*-IBU/LID の溶解度を下げる要因となると考えられる。

#### 【参考文献】

1) Y. Shimada, S. Goto, H. Uchiro, H. Hirabayashi, K. Yamaguchi, K. Hirota, H. Terada, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **2013**, *103*, 664-665.

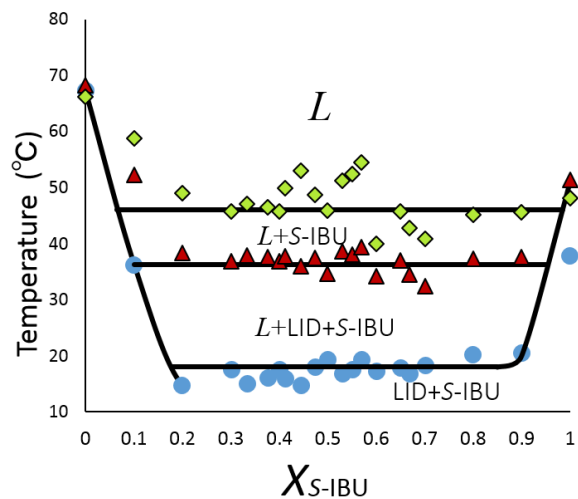


Fig.2. *S*-IBU/LID 相図;三段階の相転移が起きていることを示す。



Fig.3. レーザーラマン顕微鏡による *S*-IBU/LID 混合物が固相と液相に分離した状態の観察