3B14

局所麻酔薬存在下におけるインドメタシンの溶解性向上と熱力学特性

（東京理大・薬[1], 東京理大薬DDSセ[2]、東京理大総研[3]）○建内 遼[1],佐川 直樹[1],片岡 洸[1],塩野 香菜子[1],島田 洋輔[1,2,,3],後藤 了[1,2,3]

Solubility improvement and thermodynamics of indomethacin under the existence of a local anesthetics

(Faculty of Pharmacy, Tokyo Univ. Sci.[1] , Center for Drug Delivery Research, Fac. Pharm. Sci., Tokyo Univ. Sci.[2], Res. Inst. Sci. Tech., Tokyo Univ. Sci.[3]) ○Ryo Tateuchi[1], Naoki Sagawa[1], Hikaru Kataoka[1], Kanako Shiono[1], Yohsuke Shimada[1,2,3], and Satoru Goto[1,2,3]

【背景・目的】

現在、睡眠導入薬やうつ病の治療として同系統の医薬品の重複した処方が多剤大量処方と呼ばれ社会問題となっている。薬を複数併用することは、予期しない薬物間相互作用による重篤な副作用や作用過度といったリスクが伴う。こうした問題に対し、薬物代謝酵素の競合（抗がん剤のソリブジン事件）や薬物輸送タンパク質の競合（抗凝血薬などで起こる）が誘発するリスクについては研究や情報提供が盛んである。しかし、併用される薬物分子同士の物理化学的な相互作用による影響が論じられることが少ない。

これまで我々は、非ステロイド性抗炎症薬インドメタシン（IND）が局所麻酔薬（LA）リドカイン（LID）と混合することにより、非晶質複合体を形成し、溶解度を向上させることを明らかにしてきた。[1] さらに、IND に対して LID を加えると IND の見かけの疎水性を増大させる。[2] こうした溶解度や疎水性に対する影響は薬の患部への送達性に対して決定的な影響を及ぼす。このことから我々は、IND と LA にみられる反応が上述の薬物の物理化学的な相互作用による薬効変動のモデルとなると考えている。そこで、本研究では種々の LA を用い、IND の分配係数、溶解度の測定、及び示差走査熱量測定（DSC）による熱力学的解析から、両者間の相互作用を検討する。

【方法】

水相にリン酸緩衝液（0.1 M Pi、pH = 6.45）を用い、様々な局所麻酔薬を添加して IND の 1 - 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。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。融点、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。融解エントロピーは *Clausius* の定義式より計算した。[3] 各種濃度の LA のリン酸緩衝液（0.1 M Pi、pH = 6.45）に過剰量の粉末 IND を加え、IND 濃度を HPLC で定量することで溶解度を測定した。

【結果・考察】

<u>IND のみかけの分配係数の測定</u>

IND 分配係数は添加する LA の濃度に依存して直線的に増大した。添加した LA の単位濃度あたりの IND 分配係数の増大値は LA の疎水性と直線的な正の相関が得られた。LA の疎水性と相関することから、IND と LA は複合体を形成することで、IND のみかけの疎水性を上昇しているということが示唆された。

<u>IND の水溶性の測定</u>

Figure 1 に IND 分配係数を最も増大させた LA のジブカイン（DIB)または LID を IND に対

し、添加して水溶解度を測定した結果を示した。濃度依存的に DIB は IND 溶解度を減少させ、LID は IND 溶解度を増大させた。このことから LID は IND の油に対する溶解度だけでなく、水に対する溶解度を上昇させることが明らかとなった。

DSC による IND-LA 混合物の熱分析

さらに、IND-LID、IND-DIB 混合物について DSC 測定を行った結果を Table Ⅰに示した。IND-DIB、IND-LID の等モル混合物及び単体の IND、DIB、LID の融解エンタルピー及び融点を観測し、その値から IND のモル分率理想溶解度（X_i）を計算した。IND 単独においては X_i は 0.146 であったのに対して、IND-LID、IND-DIB はそれぞれ 0.859, 0.683 であり、IND 単独時より増大したことが分かった。理想溶解度は、溶媒の性質に依らない固体の分散性を表す。このことから、LID は IND 分配係数の増大が小さく、かつ IND の理想溶解度を大きく上昇させることから水に対する溶解度を増大させたと考えられた。

【結論】

こうした水や油に対する溶解度を増大させるような相互作用は、薬の吸収性が高くなることが予想される。そのため、多剤併用に伴う作用増強や副作用の発生などの弊害に対する新たな問題提起に繋がると考えられる。

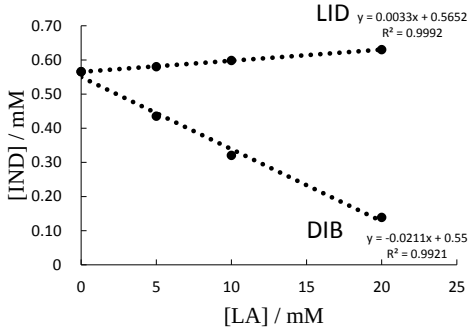

Figure 1. IND 溶解度の LID、DIB 濃度依存性

Table Ⅰ. IND-LA 混合物の融解エンタルピー、融点、理想溶解度

	$\Delta_{fus}H$ / kJ・mol^{-1}	T_m / K	X_i
IND	35	431	0.146
DIB	28	336	0.576
LID	15	341	0.715
IND : DIB = 1:1	30	322	0.683
IND : LID = 1:1	11	324	0.859

【参考文献】

(1) Shimada, Y.; Goto, S.; Uchiro, H.; Hirabayashi, H.; Yamaguchi, K.; Hirota, K.; Terada, H. *Colloids Surf., B* **2013**, *102*, 590-596; **2013**, *103*, 664-665.

(2) Tateuchi, R.; Sagawa, N.; Shimada, Y.; Goto, S.. *J. Phys. Chem B*. **2015**, *119*, 9868-9873.

(3) Goto, S. QSAR study for transdermal delivery of drugs and chemicals. In *Colloid and Interface Science in Pharmaceutical Research and Development*; Ohshima, H., Makino, K., Eds.; Elsevier: Amsterdam, 2014; pp 121-129.