

3B09

イブプロフェン/リドカイン混合物の複合体形成が膜透過性に与える影響

(東京理大・薬) ○片岡 洗, 塩野 香菜子, 建内 遼, 島田 洋輔, 後藤 了

The effects of the complex formation in ibuprofen/lidocaine mixture on their membrane permeability

(Fac. Pharm Sci., Tokyo Univ. Sci.) ○Hikaru Kataoka, Kanako Shiono, Ryo Tateuchi, Yohsuke Shimada, Satoru Goto

【背景・目的】有機カチオンとアニオンで構成された塩は室温で液体状態となり、これをイオン液体という。イオン液体は医薬品の経皮吸収を促進させる効果が見出されているが、人体に対し毒性を持つものが多い。近年、塩化コリンと尿素のように水素結合を介した共融混合物による液体が Deep Eutectic Solvents (DES) として研究されている¹⁾。これらは比較的毒性が低く、生体投与を見込んだ研究が進んでいる。従来、我々は消炎鎮痛剤であるインドメタシン(IDM)と局所麻酔薬であるリドカイン(LDC)を混合することで共融混合物を得た²⁾。これらには IDM のみかけの分配係数を向上させることが見出された³⁾。本研究では、IBP に対し同様に LDC を混合したところ室温で融解することを見出した。そこで、この混合物を pH 7.18 の緩衝液に加えたところ水相から分離する疎水相が得られた。これは DES と類似した液体を形成していると考えられるため、この混合物の性質について熱力学的測定を行い、水相で形成される疎水相が IBP の溶解性と膜透過性に与える影響を調べた。

【方法】様々なモル比の IBP/LDC 混合物を調製し示差走査熱量測定(DSC)を用いて相図を作成した。また、IBP/LDC 等モル混合物に対しサンプル温度 70°C、DMSO を溶媒として、¹H-NMR を用いて分子間相互作用の影響を測定した。溶解性について、100 mmol で一定量の IBP に LDC をモル比 1 : 1、3 : 1、1 : 3 となるようにし加熱融解させた IBP/LDC 混合物を試験管に加え、リン酸緩衝液(0.1 M Na-Pi, pH=7.18) 5 mL で 0~72 h の間で溶解させ IBP 濃度を測定した。膜透過性について、フランツ拡散セルを用いてセルロース膜を通過した IBP の濃度を測定した。ドナー容器にモル比 1 : 1 の IBP/LDC 溶液を、レセプター容器に生理食塩水を加え、24 h 後にサンプルを回収した。

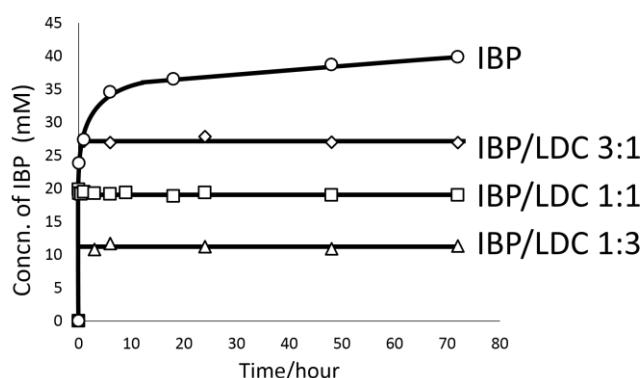


Fig.1. IBP と IBP/LDC 3 : 1, 1 : 1, 1 : 3 混合物におけるそれぞれの IBP の溶解度

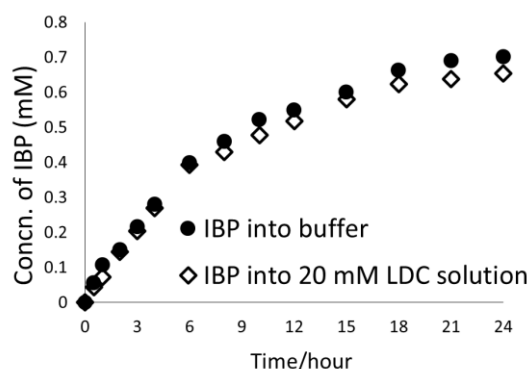


Fig.2. セルロース膜透過後の IBP と IBP/LDC 1 : 1 混合物における IBP 濃度

【結果】 相図を作成したところ、IBP/LDC 混合物はモル比に関わらず、IBP (m.p. 51°C)や LDC (m.p. 68°C)より低い約 17°Cで融解した。次に、¹H-NMR より IBP/LDC 混合物において IBP のカルボニル基と LDC のアミン、アミド基において分子間相互作用が確認された。また、IBPとLDCにおける¹H-NMR スペクトルのシグナルの積分比は1:1であることが分かった。IBP/LDC 混合物はIBP 単独より速やかに溶解するが、IBP の溶解度はモル比に関わらず低下した。(Fig.1)。

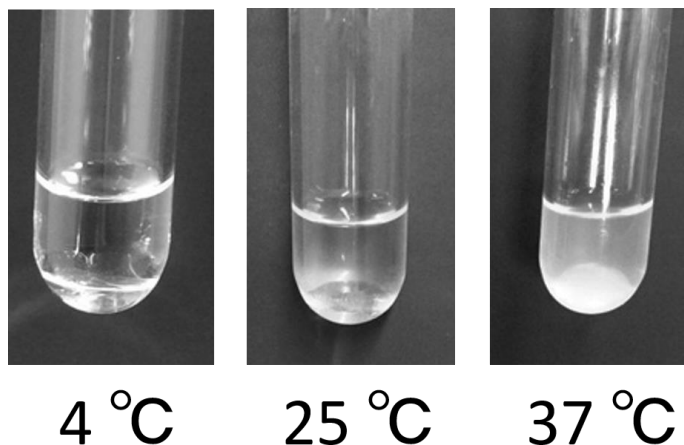


Fig.3. IBP/LDC 1 : 1 混合物における 4, 25, 37°Cにおける溶液変化の観察

また、IBP/LDC 混合物のモル比が 1 : 3 のとき IBP の溶解度が顕著に低下し、IBP/LDC 混合物のモル比が 3 : 1 のとき、IBP の膜透過性実験の結果、Fig.2 より IBP と IBP/LDC 溶液において、膜透過した IBP の濃度に有意な差は得られなかった。加えて、IBP/LDC 1 : 1 混合物は溶液中で、温度が高いほど疎水相の形成が不安定になり溶液の均一性も低下したが、温度が低いほど溶液は均一となり安定した疎水相を形成した (Fig.3)。

【考察】 相図と ¹H-NMR の結果から、IBP/LDC 混合物は分子間相互作用により DES に類似する安定した 1 : 1 の複合体を形成することが示唆された。溶解性について、IBP 単独の溶解度より IBP/LDC 混合物の IBP の溶解度が低下したが、これは温度応答性のある複合体が液中の IBP を取り込み、IBP の飽和濃度を低下させると考えられた。また、IBP は均一に溶解した LDC の存在下でもセルロース膜の透過において影響を受けないことが分かった。

【結論】 医薬品の溶解性に対し影響を及ぼすこのような薬物間の分子間相互作用は種々の場面で見られる。例えば、医薬品の一包化において、その組み合わせ次第で分子間相互作用による医薬品の変色や融解の報告がなされている。薬物間の分子間相互作用により、見た目の変化だけでなく、薬の溶解性変化を見出した本研究結果は、DES を用いた医薬品のみならず別々に投与された医薬品においても同様に溶解性の変化が起こることを示唆した。

【参考文献】

- 1) Andrew P. Abbott, David Boothby, Glen Capper, David L. Davies, and Raymond K. Rasheed, *J. AM. CHEM. SOC.*, **2004**, *126*, 9142-9147
- 2) Y. Shimada, S. Goto, H. Uchiro, H. Hirabayashi, K. Yamaguchi, K. Hirota, H. Terada, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **2013**, *103*, 664-665.
- 3) R. Tateuchi, N. Sagawa, Y. Shimada, S. Goto, *J Phys Chem B.* **2015**, *30*, 9868-9873