

### 3C01

## インドメタシン-シメチジン固体混合物の FTIR スペクトルに対する 特異値分解を用いた相互作用変化の解析

(東京理大・薬<sup>1</sup>)

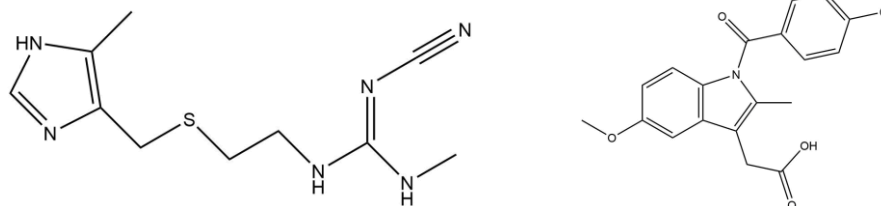
○桑島 航<sup>1</sup>, 八巻 康宏<sup>1</sup>, 塩野 香奈子<sup>1</sup>, 島田 洋輔<sup>1</sup>, 後藤 了<sup>1</sup>

## The Mathematical Analysis of FTIR Spectra of Indomethacin- Cimetidine Mixture for Drug-Drug Interaction Change

(Fac. Pharm. Sci., Tokyo Univ. Sci.<sup>1</sup>)

○Kuwashima Wataru<sup>1</sup>, Yamaki Yasuhiro<sup>1</sup>, Shiono Kanako<sup>1</sup>,  
Shimada Yohsuke<sup>1</sup>, Goto Satoru<sup>1</sup>

【背景】昨今医薬品の作用増強や副作用軽減を目的として多剤併用療法がおこなわれる。多剤併用療法では、複数の医薬品を同時に投与するが、Lidocaine-Indomethacin 混合物の加熱による複合体の形成 [1]や、他の医薬品との同時投与による Indomethacin の分配係数の上昇 [2]など、投与の際に薬物分子間相互作用によって本来医薬品が持っている作用に加え、想定外の作用が生じる可能性があるため、これを解明することは重要な課題である。本研究では、医薬品分子間相互作用およびそれによって生じる物理化学的性質の変化のモデルとして、Indomethacin (IND, m.p. : 428~435 K) - Cimetidine (CIM, m.p. : 412~417 K) 混合物で生じる分子間相互作用に着目し、FTIR 微分スペクトルの解析を試みたので報告する。



Cimetidine

Indomethacin

Fig.1. Cimetidine および Indomethacin の構造式

【方法】様々な温度で加熱し、常温に戻した IND 単独、CIM 単独およびそれらの 1:1 混合物について KBr 錠剤法を用いて錠剤とし、その錠剤について FTIR スペクトルを測定した。その微分スペクトルについて複雑なスペクトルの変化を明確にするため、得られた微分スペクトルに特異値分解を用い解析を行った。また、解析結果に対して  $y=a+b/(1+\exp(-k(T-T_0)))$  の経験式から相転移温度 ( $T_0$ ) を定義した。ここで、 $a$  は曲線のベースライン高さ、 $b$  はシグモイドの幅、 $k$  は曲線の傾きに関するパラメーターであり、ここで算出した  $y$  の最大値を  $y_{\max}$ 、最小値を  $y_{\min}$  とする。

【結果・考察】微分スペクトルの特異値分解を用いた解析から、1:1 混合物では微分スペクトルのピーク減少以外に高温で加熱することで増加した微分スペクトルのピークの存在を示す成分が得られた (Fig.2)。またこれらのプロットについて、上記の経験式を用いて算出した  $T_0$  はピークの減少 (●)・増加 (○) どちらでも 383 K であった。一方、CIM および IND 単独ではそれぞれの融点付近の温度でピークの減少を起し、 $T_0$  は 416.5 K および 439.8

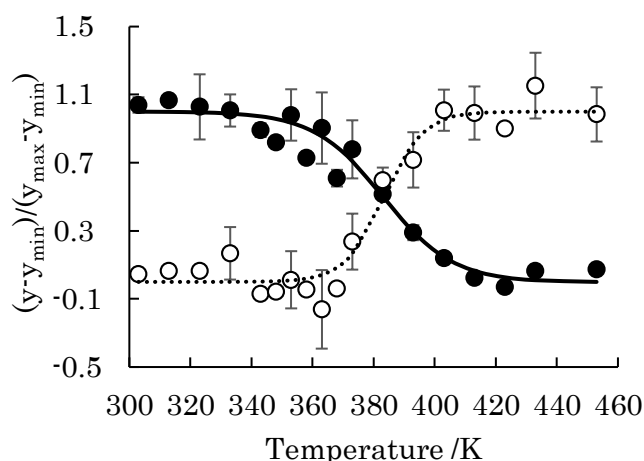


Fig.2. 加熱による CIM-IND1:1 混合物の変化

K であり、1:1 混合物は単独より 30 K 以上  $T_0$  が低下した。また特異値分解の結果から再現した 1:1 混合物、CIM および IND を高温で加熱した場合の FTIR スペクトルでは、CIM の C≡N 結合および IND カルボン酸の C=O 結合によるピーク位置が 1:1 混合物とそれぞれ単独の場合とは異なった (Fig. 3)。これらの結果から 1:1 混合物では単独と比べ相転移温度がより低くまたその反応は緩やかであった。再現した各 FTIR スペクトルにおいて、CIM 中ニトリル基の C≡N 結合のピークおよび IND 中カルボキシル基の C=O 結合のピークが低波数側にシフトしていることから、CIM のニトリル基が作用することで、IND の結晶形に変化が起きたことが分かる。また、IND のカルボキシル基と CIM の相互作用によって生じた結合が、IND 同士の水素結合を阻害することでより低い温度で相転移が起きている。

【結論】以上から特異値分解は複雑な変化を示す FTIR スペクトルやその微分スペクトルを用いた薬物分子間相互作用の解析に非常に有効であると考えられる。

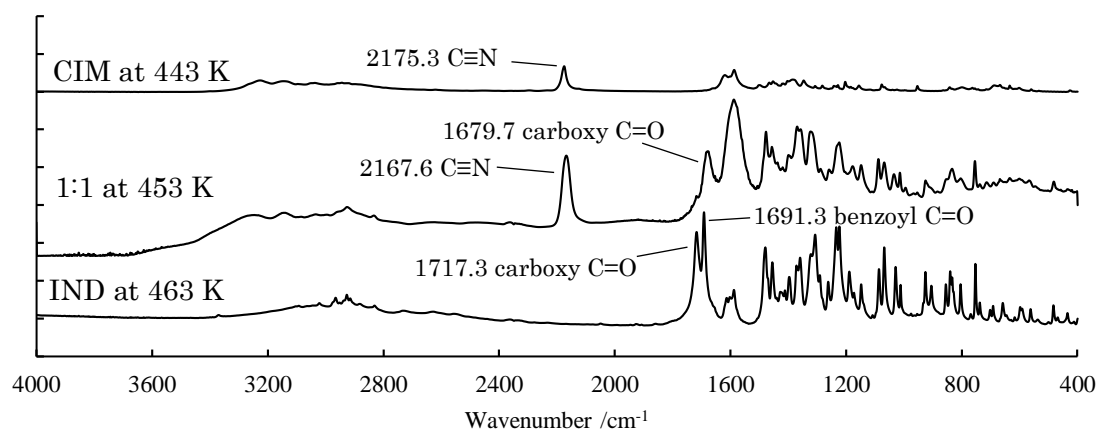


Fig. 3. 再現 FTIR スペクトル

【参考文献】

1. Shimada, Y.; Goto, S.; Uchiro, H.; Hirabayashi, H.; Yamaguchi, K.; Hirota, K.; Terada, H., *Colloids and Surfaces B-Biointerfaces*. **2013**, *102*, 590-596.
2. Tateuchi, R.; Sagawa, N.; Shimada, Y.; Goto, S., *Journal of Physical Chemistry B*. **2015**, *119* (30), 9868-9873.