

オキシブプロカインによるピロキシカムの 過飽和の抑制及び溶解補助効果

¹東京理科大・薬, ²帝國製薬株式会社

○藤田 萌々子¹、島田 洋輔¹、大塚 裕太¹、後藤 了¹、猪尾 勝幸²

Oxybuprocaine Incentivizing the Enhancement of the Observed Solubility of Piroxicam Beyond its Peculiar Supersaturation

○Momoko Fujita¹, Yohsuke Shimada¹, Yuta Otsuka¹, Satoru Goto¹, Katsuyuki Inoo²

¹ Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science, Japan

² Teikoku Seiyaku Co., Japan

【Abstract】

Transdermal administration of piroxicam (PX) and meloxicam (MX) have been attempted because of having serious gastrointestinal problems when oral administration. However, by having low membrane permeability and aqueous solubility, they require absorption enhancer for transdermal administration. Oxybuprocaine (OXY) which is a local anesthetic, increased the membrane permeability of PX but not of MX by mixing into the transdermal patch (WIPO patent 2011074565. 2011 Jun 23). The calculation of the permeability coefficient, there was little difference between PX and MX. Therefore, we focused on the aqueous solubility as the concentration of drugs in the patch base is related to permeability. In this study, the aqueous solubility of PX and MX in the presence of OXY was measured and found that OXY increases the solubility of PX specifically. It was suggested that OXY increases the concentration of PX in the patch and increases the membrane permeation amount.

【序】

経口投与による重篤な副作用をもつ非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) のピロキシカム (PX) 及びメロキシカム (MX) は、経皮投与が試みられている。しかし、経皮投与には水溶性と膜透過性が低いことから、吸収促進剤の配合が求められている。その一例として、基剤中に局所麻酔薬 (LAs) であるオキシブプロカイン (OXY) を配合すると、膜透過性が PX では上昇、MX では低下することが報告されている^[1]。しかし、OXY による膜透過性の増強/抑制効果のメカニズムは明らかでない。従来から、別の NSAIDs を LAs と混合することにより、疎水性や水溶性が変化することが報告されてきた^[2,3]。OXY も PX や MX に対して同様の効果を示していると考えられる。膜透過性の指標となる膜透過係数を算出したところ、PX と MX で差はみられなかったため、膜透過量は基剤中における PX 及び MX の溶解量に依存すると考えらる。そこで PX、MX の水溶性に対する OXY の影響について着目した。本研究では、さらにさまざまな LAs の影響について系統的に比較し、OXY が特異的に PX の膜透過性を向上する要因について検討した。

【方法】

5 mM の OXY、リドカイン (LID)、テトラカイン (TET)、及びジブカイン (DIB) の 4 種類の溶液を pH 6.9 リン酸ナトリウム緩衝液 (1/40 M) を用いて調製した。PX、MX の溶解速度の測定は、緩衝液及び各 LA 溶液に PX または MX を過剰量加え、0~500 時間で振盪し、得られたサンプルについて HPLC を用いた。

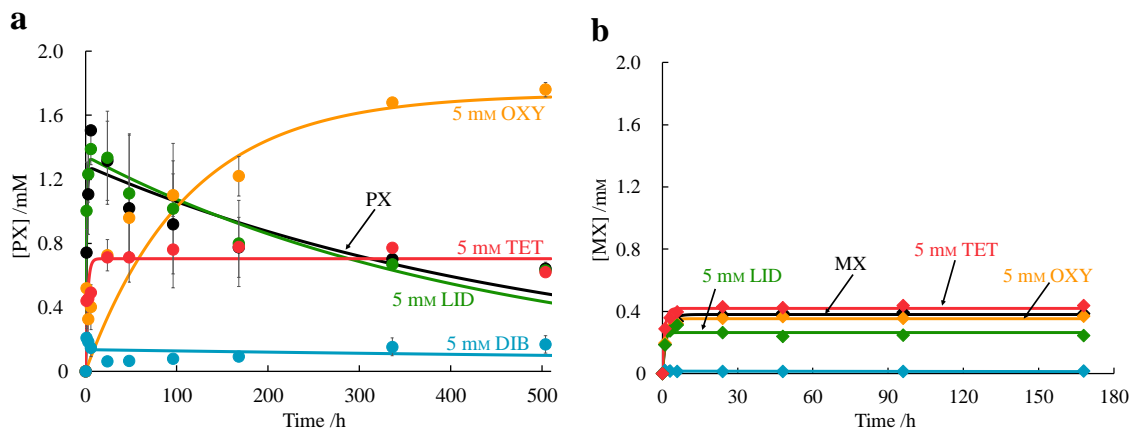


Fig.1 The solubility-time profile of piroxicam (PX) and meloxicam (MX) in local anesthetics (LA) solutions

【結果・考察】

PXはLAs非存在下において、1.5 mMまで急速に溶解し、6時間以降は徐々に濃度が低下する、過飽和の挙動を示した。また、PXの無水物結晶において溶解度が最大値(6時間)に達するまで白濁がみられ、濃度の減少と共に黄色沈殿が得られた。この黄色沈殿は、X線回折測定と熱重量測定よりPX一水和物であった。再結晶によって得られたPX一水和物の溶解度の経時変化を測定したところ、24時間まで濃度が上昇し、その後平衡濃度0.6 mMに収束した。一方、MXは過飽和を示さなかった。MXの融点及び結晶密度がPXに比べて高く、MXは分子内の非結合性1,5型S...O相互作用を有する^[4]。このためMXは無水物結晶でPXよりも結晶安定性が高く、加えて水和物結晶を形成してもエンタルピーの減少は期待できないため過飽和を起こさなかったと考えられる。PXは分子内相互作用をすることができないため、2-ピリジニル部分の回転を可能にするが、溶解したPX分子は時間の経過とともに水分子と会合することで、無水物結晶よりもエンタルピーの低い一水和物結晶を形成することが推測できる。

LAs存在下において、LID以外の溶液中でPX特有の過飽和が見られなかった(Fig. 1a)。OXYは500時間以上において、顕著に水溶性を上昇させたが、TETは平衡濃度を変化させなかった。DIBはPXとMXどちらにおいても大きく水溶性を低下させた。先行研究より、TETは効果がそれほど強くないものの、DIBのように水溶性を低下させ^[4]、今回の実験結果と一致した。しかし、OXYはTETやDIBとは異なり、特異的なPXの溶解性の向上効果が見いだされた。この効果はPXの構造類似体であるMXでは見られなかったため(Fig. 1b)、OXYはPXを分子認識していると考えられた。

【結論】

本研究より、PXは水相に溶解する際に過飽和を起こすことが明らかとなった。LAsはPX特有の過飽和を抑制する効果があり、なかでもOXYはPXの水溶性を顕著に増加させた。よってOXYは水相である貼付剤基剤へのPX溶解量を上昇させることで、PXの膜透過量を増加させたと示唆された。

【参考文献】

- [1] A. Katayama *et al.* WIPO patent WO2011074565 A1. 2011年6月23日
- [2] Y. Nagao *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **120**, 3104-3110 (1998)
- [3] R. Tateuchi *et al.* *J. Phys. Chem B* **119**, 9868-9873 (2015)
- [4] Y. Shimada *et al.* *J. Mol. Struct.* **1155**, 165-170 (2018)