

## 酸性薬物の溶解度増強・抑制スイッチに関わるリン酸イオン

東京理科大・薬

○茶谷仁, 島田洋輔, 大塚裕太, 後藤了

### Contribution of Phosphate Anion Alternative to Enhance/Decline Solubility of Acidic Drug

○Hitoshi Chatani, Yohsuke Shimada, Yuta Otsuka, Satoru Goto

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

**【Abstract】** Solubility of drugs is important characteristics to effect on bioavailability. For ionic drugs, this property is, however, sensitive to different buffers. The solubility and the dissolution rate of ibuprofen (IBU) are changed by the buffer composition.[1] We reported the melting point of IBU went down in the presence of lidocaine (LID) because of a synergy effect of IBU and LID.[2] In other words, their potent intermolecular interaction thermodynamically stabilizes the liquid phase of their mixture. In this work, we examined the influence of the buffer composition and concentration on the solubility of IBP, and the addition of LID. The dissolution process of LID switched to be the exothermic process in phosphate buffer from the endothermic process in the other buffer. We found LID and IBU/LID caused hydrophobic hydration in phosphate buffer.

**【背景・目的】** 薬物の溶解性はバイオアベイラビリティに影響するため重要な物理化学的特性の一つであり、緩衝液の種類によって溶解度は異なることが報告されている<sup>[1]</sup>。我々は、イブプロフェン/リドカイン (IBU/LID) 複合体が分子間相互作用を示し、室温で融解することを報告した<sup>[2]</sup>。薬物間の相互作用が溶解性に影響すると考え、本研究では種々の緩衝液による LID 溶液に対する IBU の溶解度変化、リン酸緩衝液濃度による非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の溶解度変化を調べた。

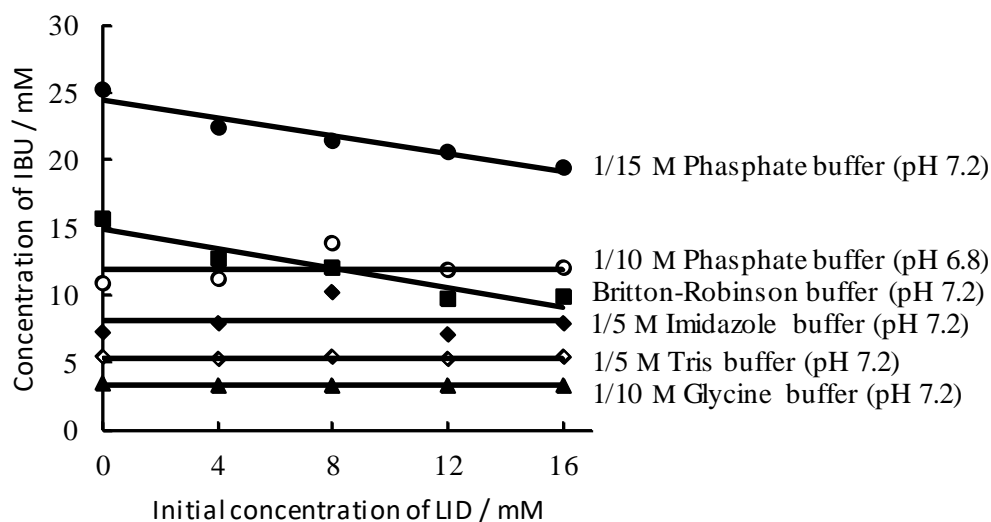
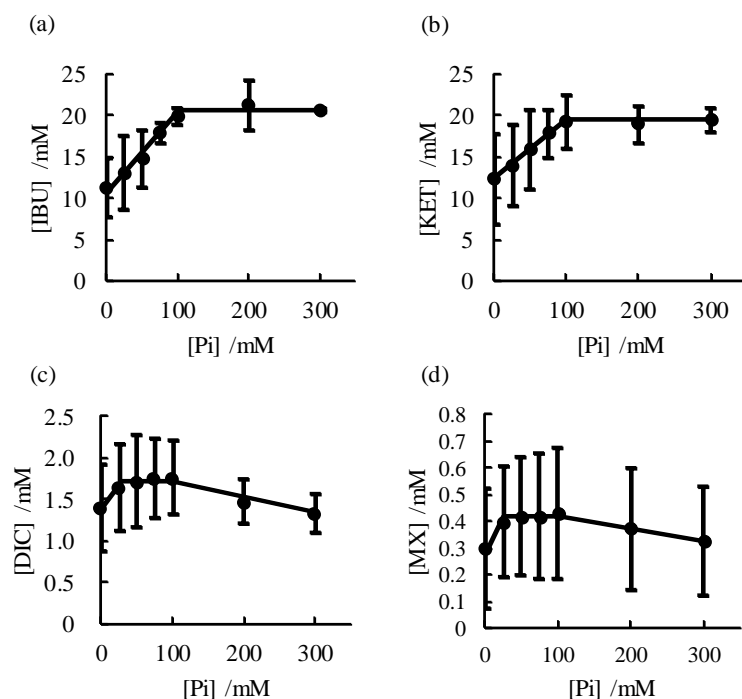


Figure 1. The effect of LID on apparent solubility of IBU in various buffers.

【方法】溶解度の評価は Higuchi と Connor による方法を用いた<sup>[3]</sup>。LID 溶液濃度に対する IBU の溶解度変化は、種々の LID 溶液に過剰量の IBU を加え、25°C で 24 時間振盪 (120 min<sup>-1</sup>) し、濾過した溶液を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で測定した。また、リン酸緩衝液 (pH 6.8) 濃度による NSAIDs の溶解度の検討を同様に行った。

【結果・考察】IBU 溶解度に対する LID 溶液濃度の影響を Figure 1 に示した。リン酸が含まれる緩衝液でのみ LID 濃度依存的に IBU 溶解度が減少することが分かった。そこで、IBU 溶解度に対するリン酸濃度の影響を Figure 2 (a) に示す。IBU はリン酸濃度依存的に溶解度が増強することが分かった。そこで、リン酸濃度による他の NSAIDs 溶解度への影響を Figure 2 (b, c, d) に示した。ケトプロフェン (KET) は溶解度の増強、ジクロフェナク (DIC)、メロキシカム (MX) は溶解度の抑制を示した。IBU、KET はリン酸イオンと薬物の間に水溶性の複合体を形成することで、見かけの溶解度が増強したと考えた。DIC、KET は難水溶性の複合体を形成し、溶解度積に従うと考えた。4°C、25°C、37°C における IBU/LID の溶解度を測定した結果、IBU はリン酸の存在有無に関わらず吸熱過程であり、LID はリン酸の非存在下では吸熱過程であるが、リン酸存在下では発熱過程であることが分かった。このため、リン酸存在下では LID、IBU/LID は溶解プロセスにおいて発熱性であり、疎水性水和を生じることを明らかにした。



#### 【参考文献】

- [1] K.A. Levis *et al.* *Int. J. Psychoanal.* **253**, 49-59 (2003).
- [2] H. Kataoka *et al.* *J. Pharm. Sci.* **106**, 3016-3021 (2017).
- [3] T. Higuchi *et al.*, "Phase-solubility techniques", (Wiley, New York, 1965), pp.117-212

Figure 2. The experimental and predicted concentration of drugs in phosphate buffer.