

28TC-am04

インドメタシンとリドカインによる可溶性複合体形成機構

○島田 洋輔¹, 後藤 了^{2,3}, 内呂 拓実^{1,2}, 牧野 公子^{1,2}, 寺田 弘^{1,2} (1東京理大薬, 2東京理大DDS研セ, 3国際医福大薬)

[背景・目的] インドメタシン (IDM) は NSAIDs として代表的な難水溶性薬物の一つである。IDM のバイオアベイラビリティの向上には溶解度を増加させるなどの物性改善が望ましい。局所麻酔薬であるリドカイン (LDC) を IDM と混合 (IDM+LDC) し、加熱融解することで得られるゲル状物質 (可溶性複合体 IDM/LDC) は溶解度向上に有効であると考えられる。可溶性複合体の形成機構について検討した結果を報告する。

[方法] NMRを用いたIDM, LDC, LDC-HCl 及びIDM/LDCの電子状態の観測: IDM とLDCの種々の混合物をDMSOに溶解したもののNMRスペクトルを解析した。また、溶媒の影響を避けるため、NMRサンプルチューブにLDCの粉末を充填し、LDCの融点よりも高い70℃で加熱融解したサンプルのNMRスペクトルを70℃で測定した。同様にIDM/LDCを170℃で加熱融解したサンプルを70℃で測定した。

[結果・考察] DMSO溶液中でIDMのメチルカルボキシル基をLDC非存在下と、IDM:LDC=1:1の比で共存している状態で比較した。¹H-NMRにおいてLDC存在下ではCOOHのシグナルが高磁場シフトした。¹³C-NMRではCOOHもCH₂もシグナルに大きな変化がなかった。このためカルボキシル基がイオン化していないと考えられた。また、LDCのジエチルアミノ基のシグナルをIDM/LDCとDMSO溶液中のLDC-HClで比較した。LDC-HClではジエチルアミノ基にHの結合が生じたシグナルが得られたが、IDM/LDCにおいてはHの結合が生じた結果は得られなかった。

[結論] 可溶性複合体は IDM アニオンと LDC カチオンとのイオン結合によって形成されたものではないとの結論が得られた。可溶性複合体は、主として IDM と LDC の間の疎水性相互作用によって形成された可能性が高いと考えられる。