

28X-am04

NSAIDsの溶解性に対するリン酸イオン濃度の依存性

○茶谷 仁¹, 島田 洋輔¹, 後藤 了¹ (¹東京理大薬)

【目的】難水溶性の医薬品の候補化合物は、水溶性の向上が重要な課題となっている。溶解性の改善のためにミセル化製剤、共結晶、シクロデキストリンによる包接化合物などの技術が利用されている。これらの可溶化技術は分子間相互作用を利用したアプローチである。分子間相互作用は溶質分子間のみでなく、溶媒中のイオンとも起こると考えられ、本研究では一般的な緩衝液として用いられるリン酸緩衝液中のリン酸イオンに着目した。モデル薬物として難水溶性薬物で非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) のイブプロフェン (IBU)、ジクロフェナク (DIC)、ケトプロフェン (KET) を用いて、緩衝液中のリン酸イオン濃度による薬物の溶解性変化について調べた。

【方法】各 NSAIDs の濃度 (C) は、種々のリン酸緩衝液 (pH 6.8) 中に過剰量の NSAIDs を加え、25°C、120 min⁻¹ で 24 時間振盪し、濾過した溶液を HPLC で測定した。溶解性変化はリン酸緩衝液中での薬物最大濃度 (C_{max}) を求め、リン酸イオン濃度に対して C/C_{max} をプロットした。

【結果】IBU、KET はリン酸イオン濃度が増加するにつれ C/C_{max} が増加する飽和曲線が得られた。DIC は C/C_{max} が上昇した後、プラトーを経て減少した。また、IBU、DIC、KET の C/C_{max} は、リン酸イオン濃度が 25 mM では 0.19、0.71、0.34 であり、200 mM では 0.73、0.82、0.75 であった。これらの NSAIDs では二種類の溶解挙動がみられ、緩衝液のリン酸濃度に大きく依存することが分かった。

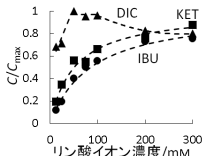


Fig. NSAIDs 溶解性変化