

双性イオンポリマーの利用による難溶性薬剤の析出抑制

(金沢大理工) ○松岡 沙恵・松田 佑也・石崎 建・黒田 浩介

Inhibition of recrystallization of hardly soluble drugs by using zwitterionic polymers (*Faculty of Biological Science and Technology, Institute of Science and Engineering, Kanazawa University*) ○Sae Matsuoka, Yuya Matsuda, Takeru Ishizaki, Kosuke Kuroda

Hardly soluble drugs are investigated drug effects with dissolving in DMSO and then diluting with medium. This dilution causes precipitation of the drugs, and the precipitation makes drug development difficult. We focused on the zwitterionic polymer with long alkyl chain, poly(ZI-C₁₆) to develop an additive to prevent precipitation of hardly soluble drugs from diluted drug/DMSO solutions. We used poly(ZI-C₁₆) and pure water as solvents for precipitation experiments of ezetimibe, a hardly soluble drug. Poly(ZI-C₁₆) inhibited precipitation of ezetimibe compared to pure water.

Keywords : zwitterion; precipitation; hardly soluble drug; ionic liquid; amphipathic

薬効試験では、一般的に難溶性薬剤は DMSO に溶解した後、培地で 100~1000 倍に希釈する^{1,2)}。難溶性薬剤は水溶解性が低く、培地で希釈する際に析出してしまうため薬剤開発を困難にしている。

そこで、DMSO に難溶性薬剤を溶解後、希釈しても析出しないようにする添加剤の開発を目的として、poly(ZI-C₁₆) (Fig. 1(a)) に注目した。

Poly(ZI-C₁₆) は親水性部と疎水性部両方を持つため、水、難溶性薬剤の双方と相互作用して難溶性薬剤の溶解を維持できると考えた。

しかし、poly(ZI-C₁₆) は DMSO に溶解しなかったため、薬剤/DMSO 溶液の添加剤として利用することはできなかった。そこで、希釈する溶媒側に poly(ZI-C₁₆) を添加して poly(ZI-C₁₆) の析出抑制能を検証した。難溶性薬剤であるエゼチミブを 4 wt% になるように DMSO に溶解し、2 wt% poly(ZI-C₁₆) 水溶液で 100 倍希釈して終濃度を 0.04 wt% とする析出試験を行った。溶液中の残留エゼチミブ濃度を HPLC で測定したところ 98.5 % 析出したものの、1.5 % が析出しなかった (Fig. 1(b))。エゼチミブ/DMSO 溶液を純水で希釈した場合は 99.9 % 析出したため、poly(ZI-C₁₆) はエゼチミブの析出抑制に有効であった。Poly(ZI) (Fig. 1(a)) で希釈した場合も 99.9 % 析出した。この結果から poly(ZI-C₁₆) の C₁₆ 基が難溶性薬剤の析出抑制に効果的であることが示唆された。

1) G. Violante *et al.*, *Biol. Pharm. Bull.* **2002**, 25(12), 1600-1603

2) J. Galvao *et al.*, *FASEB J.* **2014**, 3, 1317-1330

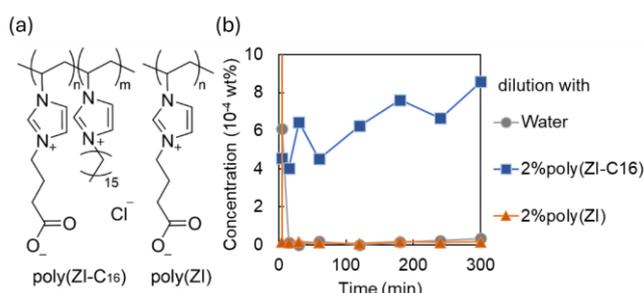


Fig. 1 (a) structures of zwitterionic polymer used in this study **(b)** solubility of Ezetimibe