

種々の pH 依存的な酸性薬物におけるイオン形の油相への分配を考慮した疎水性の検討

(東京理大薬) ○盛武 航太・長谷川 寛治・後藤 了

Hydrophobicity of various pH-dependent acidic drugs considering partition of the ionic form into the oil phase (*Faculty of Pharmacy, Tokyo University of Science*) ○Kota Moritake, Kanji Hasegawa, Satoru Goto

There is a tendency to use $\log D$ rather than $\log P$ as a measure of the hydrophobicity of a drug. The $\log D$ is calculated on the assumption that the ionic form does not partition into the oil phase. However, since the ionic form also has hydrophobic groups, it is expected to partition into the oil phase. In this study, non-steroidal anti-inflammatory drugs (acidic drugs) were selected as a model drug, and the retention coefficient (k) of the reversed-phase was determined at various pH by HPLC measurement. In general, The $\log D$ graph for acidic drugs is an infinite rightward curve with a 45-degree oblique angle at pH over pK_a . However, as shown in Fig. 1 for piroxicam (PRX), a plateau was observed at high pH, resulting in a pH-dependent sigmoidal graph for each drug. This suggests that the ionic form also partitioned into the oil phase. In Fig. 2, a correlation was observed between the molecular $\log k_{[HA]}$ and the ionic $\log k_{[A^-]}$. Since the molecular and ionic forms only dissociate the carboxylic acid, the degree of hydrophobicity change should be uniform and the slope should be close to 1, but the slope was 0.57. Furthermore, meloxicam (MLX), an oxycam, showed a pH-dependent behavior that deviated from the sigmoid type. In this presentation, we will discuss the results of these studies.

Keywords : distribution coefficient; membrane permeability; nonsteroidal anti-inflammatory drug; retention factor; High Performance Liquid Chromatography

薬物の疎水性の指標には $\log P$ より $\log D$ を用いる傾向がある。 $\log D$ はイオン形が油相へ分配しないことを前提に計算する。しかし、イオン形も疎水性基があるので、油相へ分配すると考えられる。本研究では酸性薬物である非ステロイド性抗炎症薬を選択し、種々の pH における逆相 HPLC 測定により保持係数 (k) を求めた。一般的に $\log D$ は酸性薬物の場合、 pK_a 以上の pH では斜め 45 度で無限に右下がりのグラフになる。しかし、結果では Fig.1 のオキシカム系のピロキシカム (PRX) のように、高 pH においてプラトーになり各薬物の pH 依存的なシグモイド型のグラフになった。このことからイオン形も油相に分配されることが示唆された。 Fig.2 において、分子形の $\log k_{[HA]}$ とイオン形の $\log k_{[A^-]}$ は直線性の関係となった。分子形とイオン形ではカルボン酸が解離するだけであり、疎水性変化の度合いが一律のため、傾きは 1 に近づくと考えられるが、傾きは 0.57 となった。更にオキシカム系のメロキシカム (MLX) は、シグモイド型からはずれるような pH 依存的な動きがみられた。発表ではこれらについて、さらに検討した結果を述べる。

