

●薬物動態予測のための物化性スクリーニング試験 (溶解度、分配係数)

TN193

Physicochemical Properties Screening for Predicting Pharmacokinetics of Drug Candidates (Solubility and Log D)

[概要]

薬物動態(吸収・代謝・分布・排泄)は医薬品としての適性を左右する重要なファクターです。そのため、多くの製薬企業の新薬開発において、候補化合物探索段階から薬物動態を予測する *in vitro* 物理化学的性質評価に力が注がれています。

化合物の「溶解度」、「脂溶性」などの物理化学的性質は、体内の吸収や分布に強く関連し、そして薬理効果や毒性の発現にも影響を及ぼします。そのため、吸収や分布を予測する物理化学的性質の評価は、医薬品の開発初期段階における重要な試験であり、種々の分析手法により測定されています。

当社では、「少ない試料量」で、かつ「迅速」に、医薬品候補化合物の吸収性を予測するため、LC-UV 法にて溶解度および分配係数のスクリーニング試験を受託致します。

[試験方法]

1.溶解度

(1)固体溶解法

少量の被験物質に溶媒を添加し、一定温度(例えば 25°C)で一定時間振盪後、遠心分離し、LC-UV 法にて上清の濃度を測定し、溶解度を算出します。

(2)溶液沈殿法

ジメチルスルホキシドに溶解した 10 mmol/L の被験物質に溶媒を添加し、一定温度(例えば 25°C)で一定時間振盪後、LC-UV 法にて遠心分離後の上清の濃度を測定し、溶解度を算出します。96 ウェルプレートで一度に多検体を処理することができます。

2.分配係数

少量の被験物質を *n*-オクタノールに溶解後、緩衝液を添加し、一定温度で一定時間振盪後、分液した各層の濃度を LC-UV 法にて測定、以下の式に従い、分配係数(Log *D*)を算出します。

$$\log D = \log \left[\frac{C_{n\text{-octanol}}}{C_{\text{buffer}}} \right]$$

[実施手順]

1. 溶解度

試料必要量 : 1~10 mg

溶解温度 : 一定温度

振盪時間 : 1.5 時間

LC 分析条件

・ カラム : ODS 系カラム(2.1 mmΦ × 50 mm, 1.7 μm)

・ 検出器 : UV 検出器

(1)固体溶解法

溶媒 : 水、日局 1 液、日局 2 液、各種緩衝液

測定範囲 : 0.001~1.0 mg/mL

(2)溶液沈殿法

溶媒 : 日局 1 液、各種緩衝液

測定範囲 : 0.0001~0.1 mg/mL

2. 分配係数

試料必要量 : 1~10 mg

溶媒 : *n*-オクタノールおよび1/15 mol/L リン酸塩緩衝液

分配処理時温度 : 一定温度

振盪時間 : 1.5 時間

試験方法 : LC-UV 法

LC 分析条件

・ カラム : ODS 系カラム(2.1 mmΦ × 50 mm、1.7 μm)

・ 検出器 : UV 検出器

測定範囲 : Log *D* < 4