

薬物の 2 液相間移行速度におよぼす複合体形成の効果

吉柳節夫,^{*,a} 立山 正,^{b,1)} 井口定男^b新潟薬科大学,^a 九州大学薬学部^bEffect of Complex Formation on Interfacial Transfer Rate
of Drugs across Two Liquid PhasesSETSUO KIRYU,^{*,a} TADASHI TATEYAMA,^{b,1)} SADA0 IGUCHI^bNiigata College of Pharmacy,^a 5829 Kamishin-ei-cho, Niigata, 950-21, Japanand Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University,^b

1-1 Maedashi 3, Higashi-ku, Fukuoka, 812, Japan

The effect of complex formation on the water-benzene interfacial transfer rate of barbital was studied. The transfer rate of barbital from aqueous to benzene phase was much accelerated by the addition of aminopyrine. The association constants of 1:1 barbital-aminopyrine complex in both phases were determined by solubility method. The constants in benzene and aqueous solutions at 30°C were 22.1 and 2.24 M⁻¹, respectively. The best fitting equations for transfer data were numerically analyzed and it was clarified that the time course of the transfer rate of the complex was similar to that of free barbital and that the large value of the association constant in benzene solution resulted in the large transfer rate constant of the complex.

Keywords—interfacial transfer; transfer rate; complex; barbital; aminopyrine; association constant; benzene

薬物の吸収あるいは生体内移行の基本的な素過程である水相-無極性液相間の界面透過過程については薬剤学的にも多くの理論的、実験的検討が行われている。²⁾しかし溶液中での 2 種の薬物の複合体形成とこの過程との関連について検討した例は少ない。そこで水相、ベンゼン相のいずれにおいても複合体を形成するバルビタール-アミノピリン系を用いて、バルビタールの界面透過速度におよぼす複合体形成の効果を検討した。

実 験 の 部

試料 アミノピリン: 日本薬局方品を水より再結晶した。mp 108°C。バルビタール: 試薬特級 (和光純薬) ベンゼン: 試薬特級 (和光純薬) をそのまま用いた。

定量法 アミノピリン: 前報³⁾と同じく小野らの方法⁴⁾により比色定量した。バルビタール (溶解度測定): ベンゼン溶液の場合はその 10 ml にエタノール 3 ml を加え、薬局方アモバルビタールの定量法に準じ 0.1 N KOH エタノール液で滴定し、水溶液の場合はその 10 ml にエタノール 20 ml を加え 0.1 N NaOH で滴定した (指示薬アリザリンエロー GG・チモールフタレイン試液) バルビタール (移行速度測定): 試料ベンゼン溶液 1 ml にクロロホルムを加えて 10 ml とし、その 8 ml をとり 1 ml の 0.5 N HCl を加えて 15 分間振盪する。HCl 層を除き、クロロホルム層を脱水し、その 6 ml をとり 0.5 N アンモニア水 8 ml を加えて 15 分間振盪する。アンモニア水層をとりクロロホルム 8 ml を加えて 30 秒間振盪し遠心分離後アンモニア水層の吸光度を 240 nm で測定した。

溶解度測定 200 ml の三口フラスコに水 (ベンゼン) またはアミノピリン溶液を入れ、大過剰のバルビタールを加えて加熱溶解した後、所定温度の恒温水槽にセットし電動攪拌しながらバルビタール結晶を折出させて平衡に達せしめ (5 時間)、バルビタール濃度を定量した。その結果より会合定数を求めた。

界面透過速度測定 容器として 300 ml (内径 63 mm) のビーカーに下層試料採取のため側方下部より斜め上方に向け側管を付したものをを用い、これを 30°C の恒温水槽にセットし、水層とベンゼン層をそれぞれ同形、同軸のプロペラで定速攪拌した (36 rpm)。また溶媒の蒸発を防ぐため測定の間アルミ箔製のふたを付した。あらかじめベンゼンを飽和させた水を用いたバルビタール溶液あるいはバルビタールとアミノピリンの混合溶液

80 ml を測定容器に入れ、その上に水を飽和させたベンゼン 80 ml を重層し、一定時間間隔で両相より溶液 1 ml ずつを採取し、ベンゼン相のバルビタール、水相のアミノピリンを定量した。試料採取後は同量の溶媒を補給した。水相におけるバルビタールの初濃度は $2.70 \times 10^{-2} \text{ M}$ とし、バルビタールとアミノピリンのモル比が 1:0, 1:2, 1:4, 1:8 の場合について測定を行った。測定の間、水相の pH は 5—6.5 の範囲にあった。なお別に分配平衡に到達させて得た分配係数の値はバルビタール 0.0923, アミノピリン 6.70 (30°C) であった。

結果と考察

アミノピリンとバルビタールはいずれも弱電解質であり、水溶液中では電離平衡が存在する。したがって両成分の各イオン、各分子間での相互作用と二液相間分配が考えられ、極めて複雑な系となるが、以下ではこの実験条件でアミノピリンとバルビタール成分について見かけ上 1:1 複合体形成と分配律が成り立つと仮定して移行速度の考察を行うことにする。溶解度法によるバルビタール-アミノピリン複合体の会合定数は 20°C , 25°C , 30°C においてそれぞれ Table I にかかげる値を示した。複合体形成はベンゼン相で著しく、また各成分の活量係数を 1 とすると、溶液中での 1 M の複合体形成に伴いベンゼン中で $\Delta H = -8.2 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, $\Delta S = -21 \text{ cal} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$,

TABLE I. Association Constants of Barbitol and Aminopyrine in Benzene and Aqueous Solution, M^{-1}

Solvent	Temperature		
	20°C	25°C	30°C
Benzene	35.6	27.8	22.1
Water	2.12	2.06	2.24

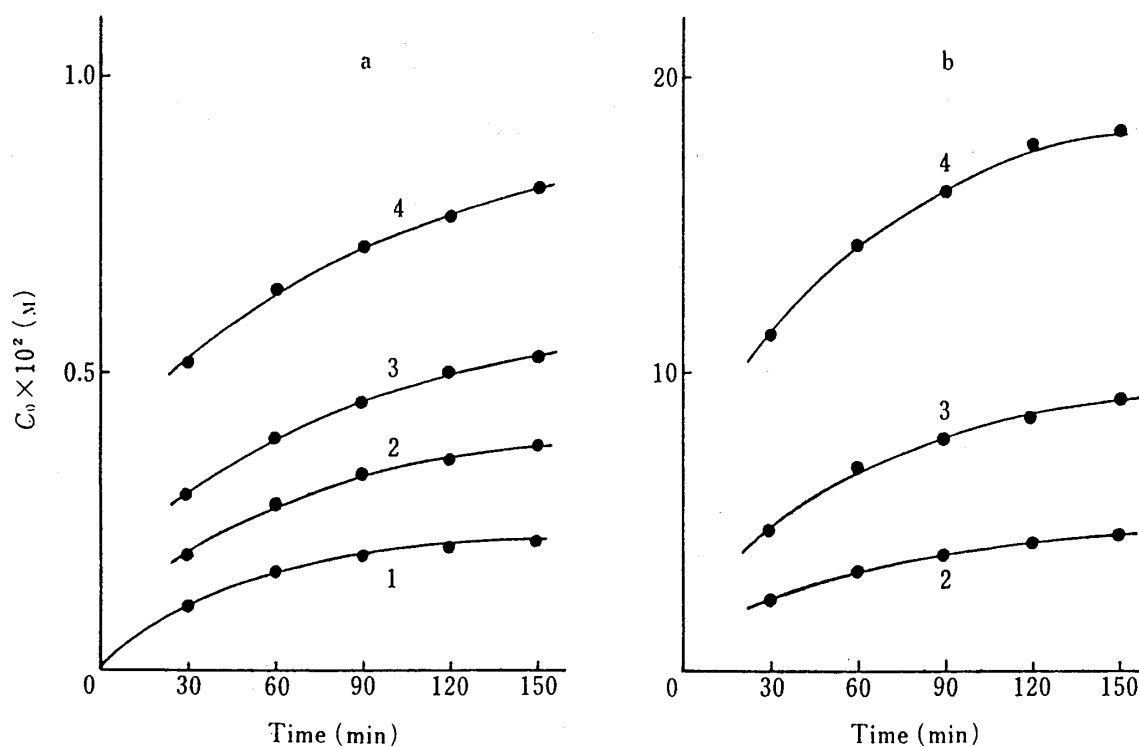


Fig. 1. Transfer of Barbitol (a) and Aminopyrine (b) from Aqueous Phase to Benzene Phase

C_b : Concentration in benzene phase. Initial molar ratios of barbitol and aminopyrine in aqueous phase are 1) 1:0, 2) 1:2, 3) 1:4 and 4) 1:8. Volume of each phase was 80 ml and initial barbitol concentration in aqueous phase was $2.70 \times 10^{-2} \text{ M}$. Temperature: 30°C .

TABLE II. Parameters of the Best Fitting Equation, $C_0 = C_{0,e} + (C_{0,e} - D) \exp(-mt)$, of the Concentration of Barbital in Benzene Phase C_0 at time t

Mole ratio ^{a)}	$C_{0,e} \times 10^2$ (M)	$D \times 10^2$ (M)	$m \times 10^2$ (min ⁻¹)
1 : 0	0.225	0	2.06
1 : 2	0.420	0.073	1.44
1 : 4	0.596	0.154	1.24
1 : 8	0.899	0.356	1.21

a) Barbital: aminopyrine in initial aqueous phase.

水中で $\Delta H=0$, $\Delta S=1.6(30^\circ\text{C})$ の値が得られた。この結果から、両相での複合体の形成機構や溶存状態は互にかなり異なっていることがわかった。そこで界面透過において複合体を単一分子と同様に扱えるか、また如何なる速度を示すかについて検討を行った。バルビタールの単独およびアミノピリン共存時の水相からベンゼン相への移行は Fig. 1 に示す通りであった。バルビタールの移行速度はアミノピリンの共存によって著しい上昇を示した。いま単一物質の界面透過を考えると、その物質の水、ベンゼン中の濃度を C_w , C_0 (以下添字 o , w はベンゼン相, 水相を, 略号 A, B, X はそれぞれアミノピリン, バルビタール, 複合体を意味する。また [A], [B] は複合体を形成していない組成成分の濃度とする) とし、分配係数を P とすると透過速度は、

$$\frac{dC_0}{dt} = k \left(C_w - \frac{C_0}{P} \right) \quad (1)$$

で表され (k : 透過速度定数), また分配平衡に到達したときの C_0 を $C_{0,e}$ とすると、

$$\frac{dC_0}{dt} = m(C_{0,e} - C_0) \quad (2)$$

$$C_0 = C_{0,e}(1 - (e^{-mt})) \quad (3)$$

$$\text{ここで } m = k(1+P)/P \quad (4)$$

と表すことができる。アミノピリンが共存する場合のバルビタールの透過速度については、複合体が単一分子と同様な速度式にしたがうと仮定しても、バルビタール, アミノピリン, 複合体の透過と、それに伴う両相での平衡の移動等を考慮した速度式は極めて複雑なものとなる。したがってここでは実測によって得られたベンゼン相中のバルビタール濃度の時間に対する微分値を求めて透過速度 dC_0/dt とし、これをもって以下の考察を進めることにする。測定点が充分でないため通常の数値微分法は適用し難いが、実験式として (2) 式に定数 D を追加

$$C_0 = C_{0,e} - (C_{0,e} - D) \exp(-mt) \quad (5)$$

した (5) 式は時間 30—150 分のデータに対する最適曲線として極めて良く適合したので、30, 60, 90, 120, 150 分のデータを用いて (5) 式のパラメータ $C_{0,e}$, D , m を非線形最小二乗法によって求め (Table II), (5) 式の微分値をもって透過速度とした。ただし微分値の精度が悪いと考えられる最適曲線の両端 (30, 150 分) 付近を省き、時間範囲 40—140 分での dC_0/dt を考察の対象とした。アミノピリンの共存によるバルビタールの速度の増加は複合体自身の透過を考慮しなくもアミノピリンのベンゼンへの分配が大きく ($P=6.70$), ベンゼン相での会合が著しいので、そのための [B]₀ の低下によっても起り得る。この点の検討のため速度 dC_0/dt について非結合バルビタールの寄与と複合体形成成分の寄与とにわけて考えると前者は、

$$k([B]_w - \frac{[B]_0}{P}) \quad (6)$$

で与えられる (バルビタール単独での $k=1.74 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$, $P=0.0923$)。溶解度法によって求めた会合定数が透過速度測定濃度範囲に適用できると仮定して $[B]_w$, $[B]_0$ を計算し、 $([B]_w - [B]_0/P)$ の値と dC_0/dt との関係を求めると Fig. 2 のようになり、共存アミノピリン量が多いほど透過速度に対する複合体の寄与が著しく、と

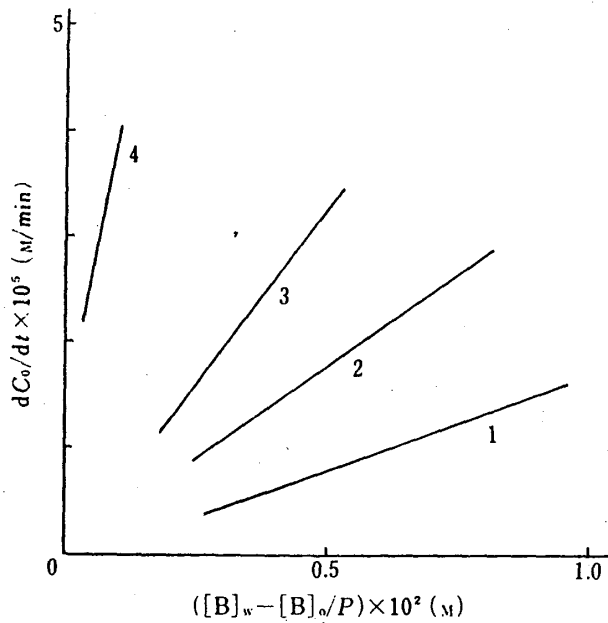


Fig. 2. Interfacial Transfer Rate vs. Free Barbital Concentration

$[B]_w, [B]_o$: Concentrations of free barbital in aqueous and benzene phases. P : Partition coefficient of barbital (0.0923 at 30°C).

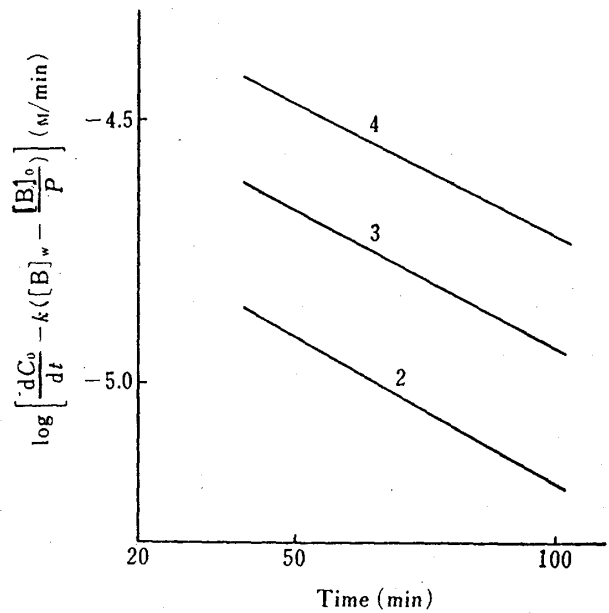


Fig. 3. Transfer Rate of Barbital-Aminopyrine Complex

k : Interfacial transfer rate constant of free barbital ($1.74 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$).

くにモル比 (1 : 8) の場合は透過のほとんどが複合体の寄与によることが認められた。複合体の寄与による部分は dC_0/dt と (6) 項の差であるので、その差の対数をとると時間に対し直線となり (Fig. 3), 複合体もまた (2), (3) 式にしたがうことがわかれた。Fig. 3 から得られる m の値は平均 $1.2 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ の程度であった。複合体の見かけ上の分配係数 P_X を,

$$P_X = \frac{[X]_o}{[X]_w} = \frac{K_o [A]_o [B]_o}{K_w [A]_w [B]_w} = \frac{K_o}{K_w} P_A \cdot P_B = 6.1 \quad (7)$$

と近似すると、複合体の透過速度定数 k の値は (4) 式より $1 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ 程度となり、バルビタール単独の場合の値 $1.74 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ よりはるかに大であった。

以上バルビタールの水よりベンゼンへの移行速度はベンゼン中での複合体形成の著しいアミノピリンの共存によって大きく上昇したが、このことは全透過速度に対する複合体形成の寄与の大きいことで説明できた。

引用文献および注

- 1) Present address: Eisai Research Laboratories, Koishikawa 4, Bunkyo-ku, Tokyo 112, Japan.
- 2) S.A. Howard, M.A. Farvar, A. Suzuki, W.I. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, 58, 1325 (1969); H. Kimizuka, L.G. Abood, *ibid.*, 62, 740 (1973); G.E. Schumacher, J.B. Nagwekar, *ibid.*, 63, 240 (1974); W.J. Albery, J. Hadgraft, *J. Pharm. Pharmacol.*, 31, 65 (1979).
- 3) 吉柳節夫, 坂巻泰尚, 磯部光孝, 井口定男, *薬剤学*, 22, 11 (1972).
- 4) 小野真市, 尾西良一, 丹下順弘, 川村邦夫, 今井敏彦, *薬誌*, 85, 245 (1965).