

難 溶 性 医 薬 品 の
可 溶 化 機 構 に 関 す る 研 究

— 疎水結合を中心として —

森 本 雍 憲



難溶性医薬品の

可溶化機構に関する研究

——疎水結合を中心として——

Studies on the solubilization
of water-insoluble drug

role of hydrophobic interaction

森本 雍 憲

		目 次	
総論の部	緒言		-----1
			-----1
第1編	アミノピリンおよびイソプロピル アンチピリンの水に対する溶解性		-----3
第1章	アミノピリンおよびイソプロピ ルアンチピリンの水に対する溶 解度の温度変化		-----4
第2章	溶解過程の熱力学的解析		-----7
第3章	溶解性と水構造の関係についで の考察		-----9
第2編	バルビツレートの溶解補助作用と その機構		-----11
第1章	アミノピリンおよびイソプロピ ルアンチピリンに対するバルビ ツレートの溶解補助作用		-----12
第1節	水におけるバルビツレートの 溶解補助作用		-----13
第2節	バルビツレートの溶解補助作 用と分子量の関係		-----16
第2章	溶解補助作用に対する溶媒の影 響		-----17
第1節	t-BuOH-n-Heptane 混合溶媒の影 響		-----17
第2節	dioxane および ethylene glycol と 水の混合溶媒の影響		-----19

第3章	バルビツレートの溶解性と溶解補助作用の關係	----22
第1節	バルビツレートの水に対する溶解度	----23
第2節	バルビツレートの水およびベンゼンに対する溶解度の比	----24
第4章	バルビツレート分子の見掛けのモル容積および平面積と溶解補助作用の關係	----26
		----27
第5章	可溶化機構と水の特異的性質の關係	----30
第1節	可溶化機構における水構造の役割とその熱力学的解析	----32
第2節	可溶化機構における水の表面張力の役割とその熱力学的解析	----35
第6章	バルビツレートの溶解補助機構に關する考察	----37
第3編	ピラゾロン誘導体の溶解補助作用とその機構	----39
第1章	アミノピリンに対するピラゾロン誘導体の溶解補助作用	----39
第1節	ピラゾロン誘導体の溶解補助作用	----40
第2節	溶解補助作用に対する溶媒の影響	----42

第2章	溶解補助作用の解析	----	44
第1節	溶解補助作用の熱力学的解析	----	44
第2節	ピラゾロン誘導体分子の平面面積と溶解補助作用との関係	----	45
第3節	溶解補助剤の分子種と溶解補助作用との関係	----	47
第3章	ピラゾロン誘導体の溶解性と溶解補助作用の関係	----	49
第1節	ピラゾロン誘導体の溶解性の解析	----	50
第2節	ピラゾロン誘導体の水およびベンゼンに対する溶解度の比	----	53
第4章	ピラゾロン誘導体の水構造に対する影響	----	55
第1節	アンチピリン誘導体の水構造に対する影響	----	56
第2節	フェニルブタゾンの水構造に対する影響	----	58
第5章	ピラゾロン誘導体の溶解補助機構に関する考察	----	60
結論		----	61
謝辞		----	63

実験の部	-----	64
第1編 実験の部	-----	64
〔I〕 アミノピリンおよびイソピルアンチピリンの溶解度の測定	-----	64
(1) 試料	-----	64
(2) 溶解度の測定	-----	64
(3) 定量法	-----	64
(4) 実験結果	-----	65
〔II〕 溶解過程の熱力学的解析	-----	66
(1) 融解熱の測定	-----	66
(2) モル容積の測定	-----	67
第2編 実験の部	-----	69
〔I〕 バルビツレート溶液におけるアミノピリンおよびイソプロピルアンチピリンの溶解度の測定	-----	69
(1) 試料	-----	69
(2) 溶解度の測定	-----	69
(3) 定量法	-----	69
(4) バルビツレートの可溶化能の計算	-----	70
〔II〕 バルビツレートの物理化学的性質の測定	-----	70
(1) バルビツレートの溶解度	-----	70
(i) 実験法	-----	70
(ii) 定量法	-----	70
(iii) 実験結果	-----	73
(2) モル容積の測定	-----	74
(3) 平面面積の測定	-----	74
〔III〕 アミノピリンおよびバルビツレートの赤外線スペクトルの測定	-----	75

(IV) 溶解度実験の熱力学的解析	----	76
(1) 水における可溶化現象の解析	----	76
(2) 水-エチレングリコール混合溶媒に おける可溶化現象の解析	----	76
 第3編 実験の部		
(I) ピラズロン誘導体溶液におけるアミノ ピリンの溶解度の測定	----	78
(1) 試料	----	78
(2) 溶解度の測定	----	78
(3) 定量法	----	78
(4) 実験結果	----	79
(II) ピラズロン誘導体の物理化学的性質の 測定	----	80
(1) 平面積の測定	----	80
(III) 安息香酸誘導体溶液におけるアミノピ リンの溶解度の測定	----	80
(IV) ピラズロン誘導体の溶解性	----	81
(1) Hildebrand equation の適用	----	81
(2) 水およびベンゼンに対するピラズロ ン誘導体の溶解度	----	81
(V) ピラズロン誘導体溶液の構造性の検討	----	82
(1) 電導度の測定	----	82
(2) フェニルプタゾンの SDS 溶液に対す る溶解度	----	82
 引用文献		
	----	87

総論の部

物理化学的性質、特に疎水結合を中心としてこれら難溶性医薬品に対する溶解補助機構について解明を行ない、さらに溶解補助剤の選択における理論的根拠について考察を加えた。

以下、それらの結果を三編にわたり論述する。

第1章 アミノピリンおよびイソプロピルアンチピリンの水に対する溶解性

実験に用いたアミノピリン (AM) およびイソプロピルアンチピリン (IPA) は、以下の構造式を有するピラゾロン誘導体である。これらの pK_a は、AM、5.0、IPA は 1 よりも小さく、ほとんど中性の化合物である。これら二種の医薬品の溶解性を検討するため、水および、0.2M -NaHCO_3 溶液に対する溶解度を 5~45° の温度において測定し、温度変化に対する溶解度を検討した。その結果は Fig. 1 および 2 に示すように絶対温度の逆数に対して溶解度の対数をとって表わした。

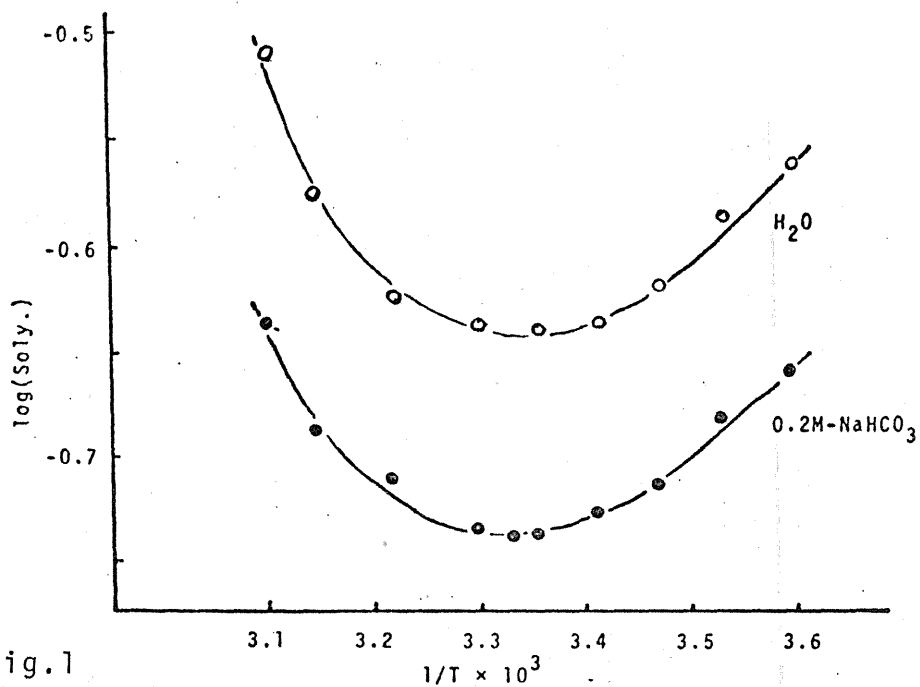
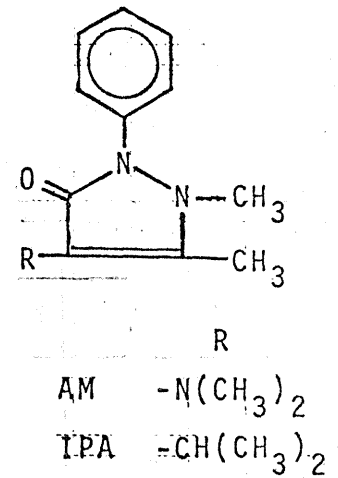


Fig. 1

LOGARITHM OF THE SOLUBILITY OF AM VS RECIPROCAL ABSOLUTE TEMPERATURE

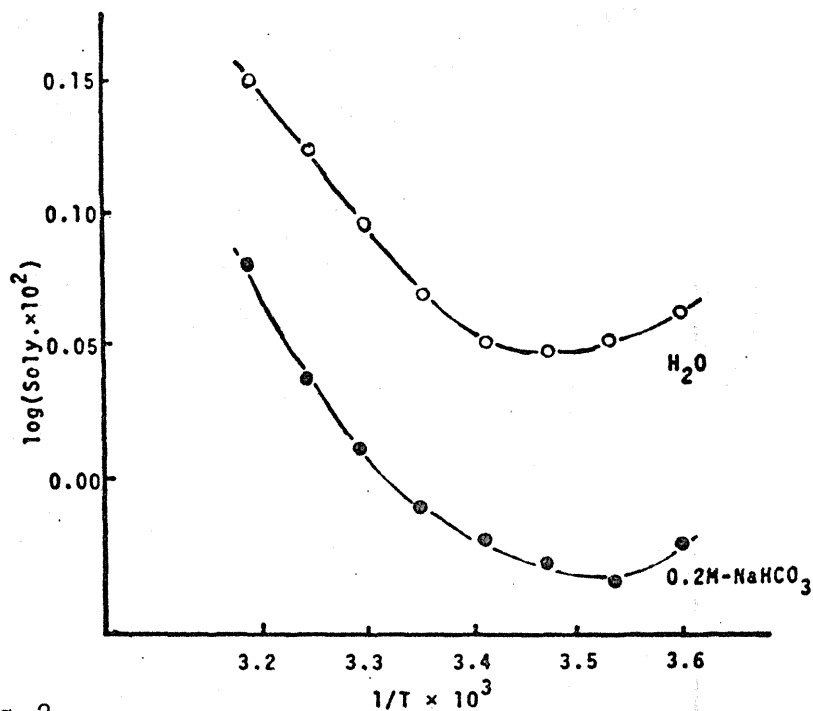


Fig. 2

LOGARITHM OF THE SOLUBILITY OF IPA VS RECIPROCAL ABSOLUTE TEMPERATURE

Fig. 1 より明らかのごとく、25° 付近を境として、温度の上昇並びに下降につれて AM の溶解度はいずれも増加することが認められた。この結果は、B. Charonnat が報告したように 20° に溶解度の極小点をもつという事実⁽²⁾ともほぼ一致していた。

一方 Fig. 2 の IPA においては、溶解度の極小点は AM のそれとは異なり水においては、15° 近辺に 0.2M-NaHCO₃ 溶液においては、10° 近辺に存在した。

このような特異な溶解パターンは、溶媒をベンゼンおよびジクロルエタンのような有機溶媒に変えると消失し、Fig. 3 および 4 に示すように温度の上昇とともに溶解度も増加するという正常なパターンを示した。この有機溶媒における結果から水における特異なパターンは、溶媒を水のような極性の高い溶媒の場合のみ出現する可能性が強く、この場合にみられる特異的な溶解パターンは AM および IPA と水との相互作用によることが推測された。

また、水におけるよりも $0.2M-NaHCO_3$ 溶液に対する溶解度が AM, IPA のいずれの水の場合においても低いことは、主としてナトリウムイオンの塩析効果によるものと考えられる。

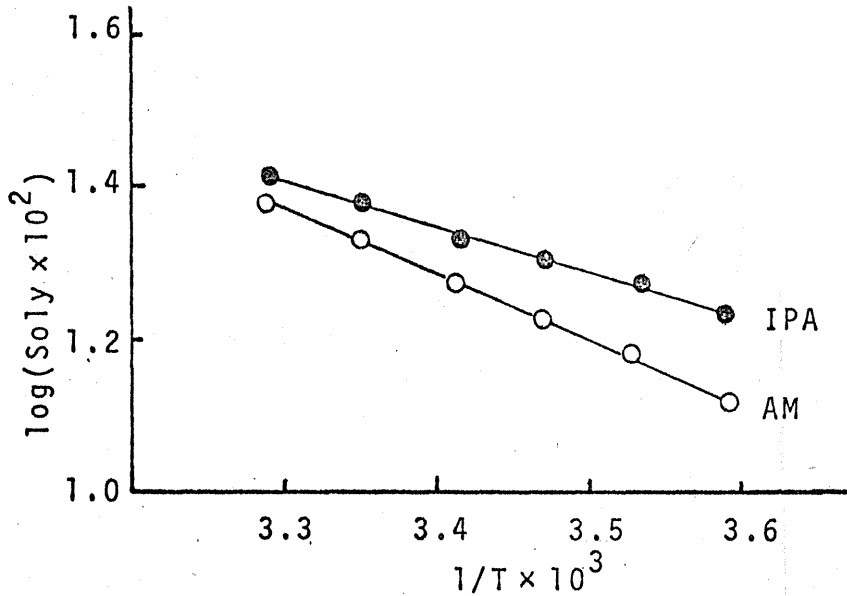


Fig. 3 Logarithm of Solubility of AM and IPA vs Reciprocal Absolute Temperature in Dichloroethane

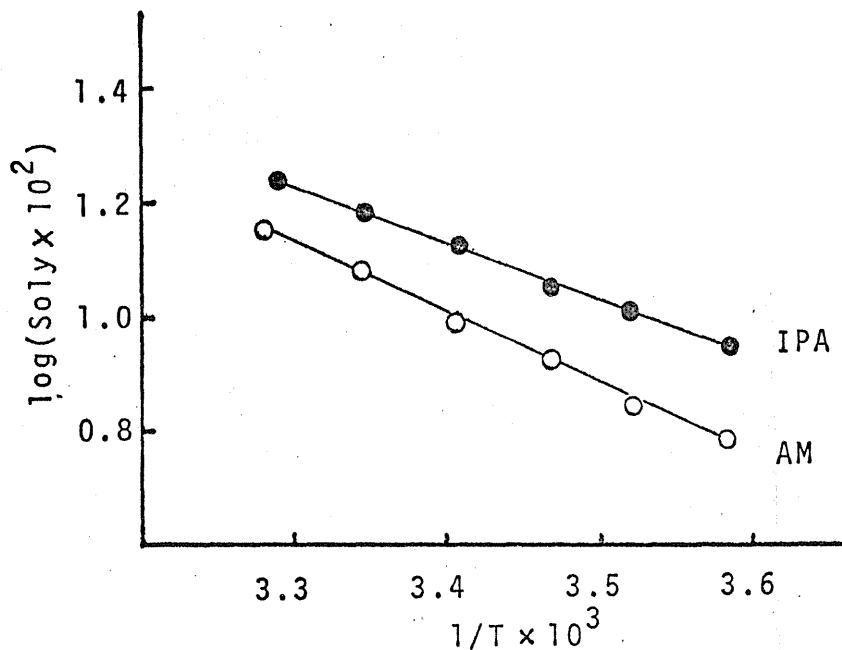


Fig.4 Logarithm of Solubility of AM and IPA vs Reciprocal Absolute Temperature in Benzene

第2章 アミノピリンおよびイソプロピルアンチピリンの水に対する溶解過程の熱力学的解析

前章で述べたAMおよびIPAの水における特異な溶解挙動を Bohon, Claussen らの方法⁽³⁾に従って熱力学的に解析した。以下 Claussen らの解析法に従って行った結果を示す。

AMおよびIPAの水への溶解過程は、等温平衡であると見なすことが出来るため、その時の自由エネルギー変化 (ΔG_{sol}) はゼロとなる。そのため、溶解エントロピー (ΔS_{sol}) は(1)式で示される。

$$\Delta S_{sol} = \Delta H_{sol} / T \quad (1)$$

ここで用いる溶解エンタルピー (ΔH_{sol}) は

$$\Delta H_{sol} = RT^2 \left\{ \frac{d \ln s_{oly}}{dT} \right\} \quad (2)$$

で表わされる。ここで s_{oly} は、AMおよびIPAの溶解度を表わす。 ΔH_{sol} は(2)式のように示されるが、ここでは Fig. 1 および 2 の曲線を用い各温度における接線を引きこれより ΔH_{sol} を算出した。なお、 ΔH_{sol} は、それぞれ医薬品についてその融解熱を含んだ値としてとして示されるので、この融解熱を ΔH_{sol} から差し引いた値 ΔH_{sol} を(1)式で用いる。一方飽和溶液が、かなり希薄であるとその時の混合エントロピー (ΔS_M) は、(3)式のように示される。

$$\Delta S_M = R \ln V_w / V_M \quad (3)$$

ここで V_w は、溶積1モルを含む溶液の容積を示し、 V_M は純粋な溶質のモル容積を表わす。もし溶解過程が、理想的であるならば ΔS_{sol} と ΔS_M は一致するはずである。しかし、Bohon らの報告ではベンゼンなどの芳香族炭化水素の水に対する溶解において、この ΔS_{sol} と ΔS_M との値に一致は見られずその原因として溶媒である水の不規則性の欠除すなわち構造性の増加によるエントロピーの変化を考えて "entropy of freezing (ΔS_f)" として示している。この ΔS_f を用い

て先の(1)と(3)式を考えると ΔS_{sol} と ΔS_M は以下のように関係付けられる。

$$\begin{aligned} \Delta S_{sol} &= \Delta S_M + \Delta S_f \\ &= -2.303R \ln \frac{V_w}{V_M} + \Delta S_f \quad (4) \end{aligned}$$

ここで ΔS_f は、AM および IPA が溶解した時その周囲の水が *ice-like structure* をとることにより生じるエントロピーの変化を意味しているものと考えて差しつかえない。

このような計算により AM, IPA が溶解した時の ΔS_f を求めその結果を Fig. 5 に示した。

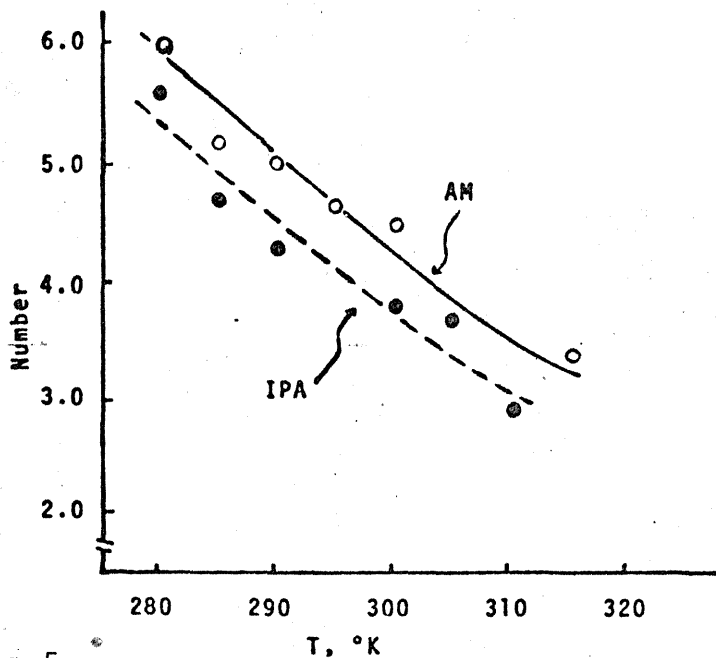


Fig. 5

NUMBER OF ICE MOLECULES FORMING PER AM OR IPA MOLECULE IN 0.2M-NaHCO₃

$N = \Delta S_f / -5.26$ where -5.26 e.u. is the true entropy of freezing to form ice-I.

図の縦軸は、0°で水が通常の氷 (*ice-I*) を形成した時のエントロピー変化 -5.26 e.u. で ΔS_f を割った値を Number ($N = \Delta S_f / -5.26$) として示している。この値から、1モルの AM および IPA が溶解することにより *ice-I* を形成

する水のモル数すなわち *ice-I* 分子の数がわかる。図から明らかごとく、AM および IPA の溶解に伴ってこれら溶質分子の周囲の水の構造性が増すこと並びに形成された *ice-I* の分子数は、予想されるように温度の上昇とともに減少することがわかった。

とである。

次編において、これら疎水性の高い難溶性医薬品の可溶化について述べる。

第2編 バルビツレートの溶解補助作用とその機構

て可のら水のこて低が化粧品真にので、お性高の合あらさ係て
 っる間かたそ、水の究溶解薬の題どさには、物の水結で性れ用関い
 よよ質臭も、水さ他研可医成固な強て言のてる水媒定こ応のつ
 にに溶観がはさにの的をら形めそのい縮液中あ疎溶安。にとに
 在剤のの味てなから系統品れ体た結とつら溶液でち。のた明化機
 存性中化興いがら以系薬こ合の型とにか水溶媒わが質っ解溶機
 の活液変らつ究明剤、医て複そ動類係なび水溶を合白なの可化
 質面溶態か¹⁾に研が性は性しる。移種関しよの、会蛋に構と溶
 溶界、状く化²⁾の分活て溶とよい。荷ののかお質水、³⁾⁴⁾⁵⁾¹⁹⁾のがか機水可
 存、がの古溶く部面い難主に強、電力とし水お質水、²⁾⁴⁾⁵⁾¹⁹⁾のがか機水可
 共はる媒は可多の界つてで用が強、引化。り蛋用²⁾⁴⁾⁵⁾¹⁹⁾部そ明溶あた
 が、象い溶てるてり、にいま作観合、間溶た。至が利た。性水が可でない。
 が現でのいよっなら、に化用水相互た結子可¹⁷⁾¹⁸⁾に水極さとの媒分多
 質る水下つにまかが溶をこ相き素分とか¹⁷⁾¹⁸⁾明¹⁷⁾¹⁸⁾に水極さとの媒分多
 物すら存在に剤相のな可品、向て水く水な最果¹⁷⁾¹⁸⁾明¹⁷⁾¹⁸⁾に水極さとの媒分多
 い加知存構活性と構しる薬は子れば効るれく¹⁷⁾¹⁸⁾明¹⁷⁾¹⁸⁾に水極さとの媒分多
 く増く質機活用機かよ医題分さえにあさと究性¹⁷⁾¹⁸⁾明¹⁷⁾¹⁸⁾に水極さとの媒分多
 にをよ溶化面応のしに¹⁷⁾¹⁸⁾明¹⁷⁾¹⁸⁾に水極さとの媒分多
 け度てや溶界のそ。物特うで検例志で目ご¹⁷⁾¹⁸⁾明¹⁷⁾¹⁸⁾に水極さとの媒分多
 溶解し用可。でにる合、い中みは子溶どべての安ぼる¹⁷⁾¹⁸⁾明¹⁷⁾¹⁸⁾に水極さとの媒分多
 に溶と作のた面¹⁷⁾¹⁸⁾明¹⁷⁾¹⁸⁾に水極さとの媒分多
 水の化互そき用までい化くと液のの分、ん述し¹⁷⁾¹⁸⁾明¹⁷⁾¹⁸⁾に水極さとの媒分多
 そ溶相もて実水き分子少すの¹⁷⁾¹⁸⁾明¹⁷⁾¹⁸⁾に水極さとの媒分多
 かな溶ありとて関¹⁷⁾¹⁸⁾明¹⁷⁾¹⁸⁾に水極さとの媒分多
 役割言水¹⁷⁾¹⁸⁾明¹⁷⁾¹⁸⁾に水極さとの媒分多
 大の¹⁷⁾¹⁸⁾明¹⁷⁾¹⁸⁾に水極さとの媒分多
 水¹⁷⁾¹⁸⁾明¹⁷⁾¹⁸⁾に水極さとの媒分多
 知¹⁷⁾¹⁸⁾明¹⁷⁾¹⁸⁾に水極さとの媒分多
 つ¹⁷⁾¹⁸⁾明¹⁷⁾¹⁸⁾に水極さとの媒分多
 つ¹⁷⁾¹⁸⁾明¹⁷⁾¹⁸⁾に水極さとの媒分多
 には、¹⁷⁾¹⁸⁾明¹⁷⁾¹⁸⁾に水極さとの媒分多

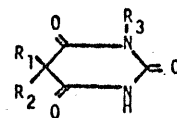
本編においては、これらの真を明らかにすべく溶解補助剤としてバルビツレートと可溶化との関係と関連付けながら溶解度法を用いて検討し、さらには熱力学的解析によって可溶化機構を考察した。

第1章 アミノピリンおよびイソプロピルアンチピリンに対するバルビツレートの溶解補助作用

溶解補助剤として実験に用いたバルビツレート7種は、Table I に示すごとく構造と pKa をもつ。

Table I STRUCTURE OF SOLUBILIZING AGENT

Solubilizing agent



	pKa ₁	R ₁	R ₂	R ₃
1. Barbital (Bar.)	7.9	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H
2. Metharbital (Meth.)	8.2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃
3. Cyclobarbital (Cyclo.)	7.5	C ₂ H ₅	cyclohexenyl	H
4. Hexobarbital (Hexo.)	8.3	CH ₃	cyclohexenyl	CH ₃
5. Phenobarbital (Pheno.)	7.4	C ₂ H ₅	phenyl	H
6. Mephobarbital (Mepho.)	7.7	C ₂ H ₅	phenyl	CH ₃
7. Bucolome (BCP.)	4.4	C ₄ H ₉	H	cyclohexyl

バルビツレートの溶解補助作用に関する報告²⁰⁾およびAMが添加剤によって可溶化されるという報告²¹⁾は二、三存在するが、AMおよびIPAとバルビツレートの系を用いて系統的に可溶化現象を検討した報告は見あたらない。AMとバルビタールの系に関しては古くより分子化合物の形成および結合様式について多くの研究者から興味もたれ Starkenstein,²²⁾ Herzog,²³⁾ Pfeiffer²⁴⁾らの報告が存在する。しかしこれらの研究は、固体状態での医薬品分子の相互作用

を検討したものであり、これらの結果を、可溶化現象の解明に直接適用することは出来ない。本章においては、まずバルビツレートと被溶解物の溶解増量との関係について系統的に検討を行った。さらにバルビツレートの可溶化能の目安として、さらには可溶化機構の解明に用いるパラメーターとして被溶解物の水からバルビツレート溶液へのTransferの自由エネルギーを計算した。又、これらの値を用いバルビツレートの溶解補助作用と分子量との関係についても考察した。

第1節 水におけるバルビツレートの溶解補助作用

30°における溶解度実験よりAMおよびIPAの0.1M-Na₂CO₃溶液に対する溶解度は、Fig.6, Fig.7に示したようにバルビツレートの添加により増加することが明らかになった。

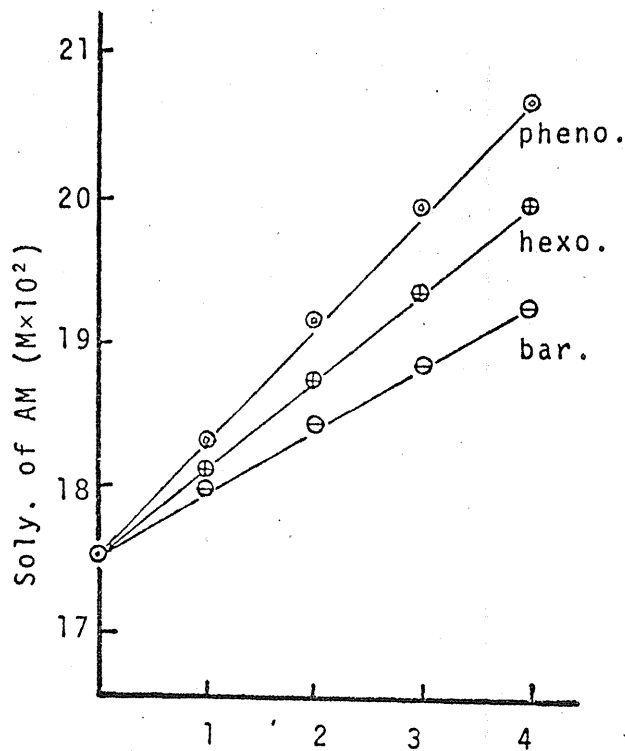


Fig.6 Concn. of additive (M x 10²)

SOLUBILITY DIAGRAM OF AM IN THE PRESENCE OF VARIOUS BARBITURATES IN WATER AT 30.0°

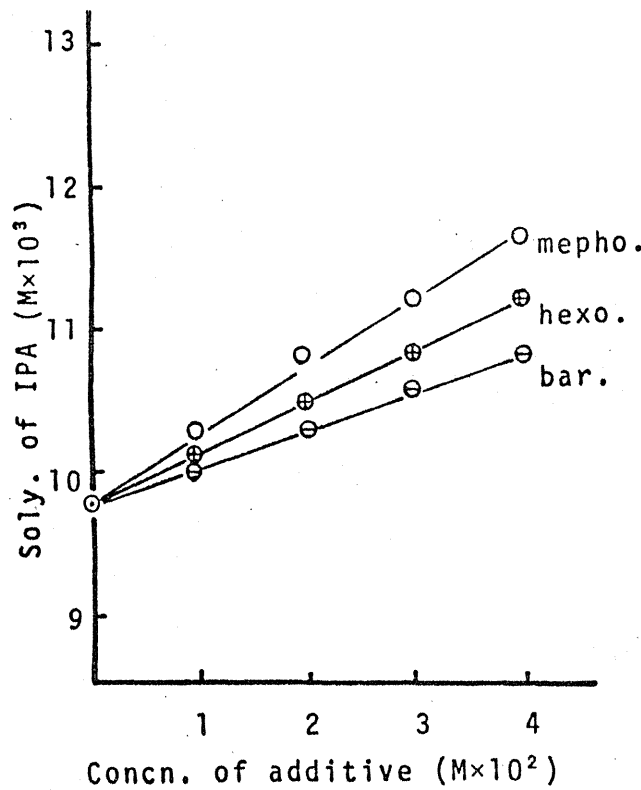


Fig. 7

SOLUBILITY DIAGRAM OF IPA IN THE PRESENCE OF VARIOUS BARBITURATES IN WATER AT 30.0°

図より明らかになごとくバルビツレート¹の添加濃度に比例してAMおよびIPAの溶解度は直線的に増加している。図には代表的な例をそれぞれ示したが他のバルビツレートも同様の結果を示した。ここで注目されるのは、バルビツレートの種類により可溶化能が異なることである。これらバルビツレートの可溶化能と不可分の溶解補助機構について以下検討するのであるが、バルビツレートの可溶化能の一つの指標として被溶解物の水から添加剤溶液へのTransferの自由エネルギー (ΔG_t°)を用いることにした。

Transferの自由エネルギーは、Tanford²⁵⁾らと同様の方法により求めた。すなわち ΔG_t° は(5)式で表わされる。

$$\Delta G_t^\circ = \mu_i - \mu_{i,w} \quad (5)$$

ここで $\mu_{i,w}$ および μ_i は水および添加剤溶液における溶質 i の標準化学ポテンシャルを示す。溶液が溶質 i によって飽和されている時、すべての溶媒における溶質 i の化学ポテンシャルは固体のそれと等しくなり (6) 式が成立する。

$$\begin{aligned} \mu_{i,w} + RT \ln N_{i,w} + RT \ln \gamma_{i,w} \\ = \mu_i + RT \ln N_i + RT \ln \gamma_i \quad (6) \end{aligned}$$

ここで $\gamma_{i,w}$, γ_i は溶質 i の水および添加剤溶液における活量係数を示す。(6) 式は ΔG_t° を求めるため (7) 式に変えられる。

$$\Delta G_t^\circ = -RT \ln (N_i / N_{i,w}) + RT \ln (\gamma_{i,w} / \gamma_i) \quad (7)$$

(7) 式から明らかのごとく、AM および IPA の ΔG_t° は水および添加剤溶液に対するこれら医薬品の溶解度から求まる。本実験においては、希薄溶液を用い、又、溶質である AM は分子型であるため活量係数の測定は行わなかった。

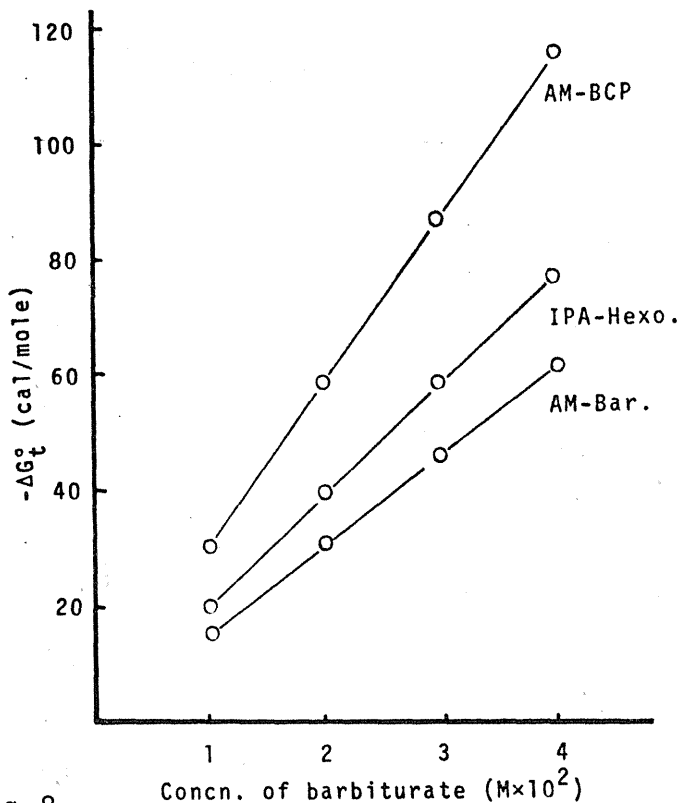


Fig. 8

PLOT OF ΔG_t° OF AM AND IPA FROM WATER TO ADDITIVE SOLUTION AGAINST ADDITIVE CONCENTRATION AT 30.0°

このようにして、AM および IPA の水から種々濃度のバルビツレート溶液への ΔG_t° を求め、その代表的な例を Fig. 8 に示した。図から明らかのごとく、AM および IPA の $|\Delta G_t^\circ|$ の値は、バルビツレートの濃度が増加するに従って大きくなり Fig. 6, 7 に示したようにバルビツレートによる

溶解度増加が直線的であり、また、 ΔG_{tr}° の変化も直線的であった。このことは、種々のバルビツレートを用いて、その可溶化能を比較する時、使用したバルビツレートの濃度が等しければ、可溶化能の指標である ΔG_{tr}° のオーダーは、 ΔG_{tr}° が直線的に変化しているバルビツレートの濃度範囲では変化しないことを意味する。それ故、以下の検討においては、 $|\Delta G_{tr}^{\circ}|$ の値が一番大きい 0.04M バルビツレート、溶液への Transfer の自由エネルギーを計算し用いることにした。

第2節 バルビツレートの溶解補助作用と分子量の関係

前節で述べた計算法により、7種のバルビツレートをを用いて行った AM および IPA に関する溶解度実験から AM, IPA の ΔG_{tr}° を求め Fig. 9 に示した。

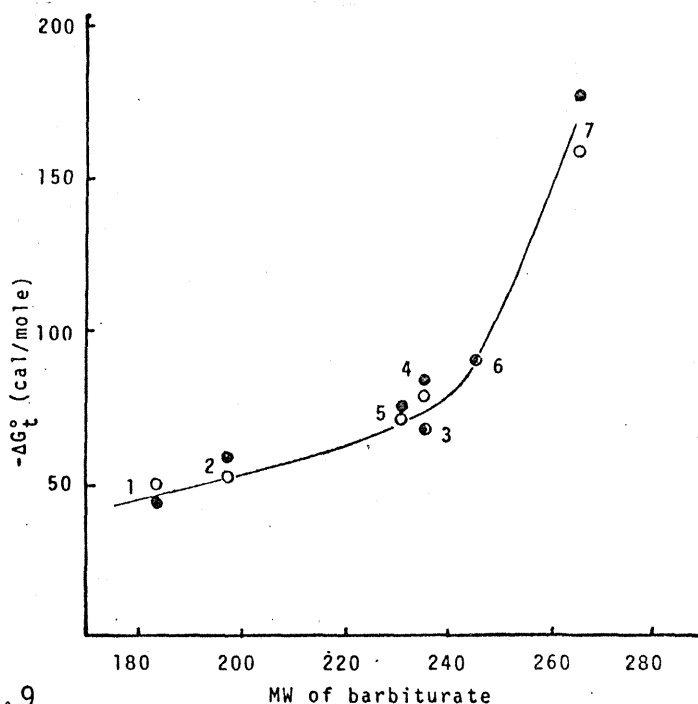


Fig. 9

ΔG_{tr}° OF AM AND IPA FROM WATER TO ADDITIVE SOLUTION AT 30.0°

Symbols designate the additive identity (see Table I).

○, AM-Barbiturates; ●, IPA-Barbiturates.

図から明らかのように、AM および IPA に対するバルビツレートの溶解補助作用は、バルビツレートの分子量の大きいもの程、強いことが認められた。このことは、バルビツレート分子の大きさが溶解補助作用と何らかの関係を有するものと考へられる。

分子の大きさと溶解補助との関係について、*Sinanoğlu*²⁶⁾の報告は、溶解補助作用に對して、本編の第4章に示す通りである。この場合、添加剤の存在は、分子の大きさと溶解補助作用との関係に對して、本編の第4章に示す通りである。この場合、添加剤の存在は、分子の大きさと溶解補助作用との関係に對して、本編の第4章に示す通りである。

第2章 溶解補助作用に對する溶媒の影響

被溶解物であるAMおよびIPAの溶解性が、水に於いて特異的なパターンを示すことは、第1編の結論より明らかである。この可溶性化合物の水含有率の低下は、有機低分子化合物の溶解補助作用に對する影響を考察する。この可溶性化合物の水含有率の低下は、有機低分子化合物の溶解補助作用に對する影響を考察する。この可溶性化合物の水含有率の低下は、有機低分子化合物の溶解補助作用に對する影響を考察する。

本章においては、水以外の溶媒を用いてバルビツレートBarbiturateの溶解補助作用が、溶媒によりどのように変化するかを檢討し、水における結果と比較し可溶化と溶媒の関係を考察した。

第1節 t-BuOH-n-heptane 混合溶媒の影響

溶解度実験を水から、26.5% t-BuOH in n-heptane に変えて行い、先に述べたごとくAMおよびIPAの ΔG_t を計算し、その結果をFig. 10に示した。比較のため水における先の結果も同時に図示したが、図より明らかごとく、AMおよびIPAの $|\Delta G_t|$ は、

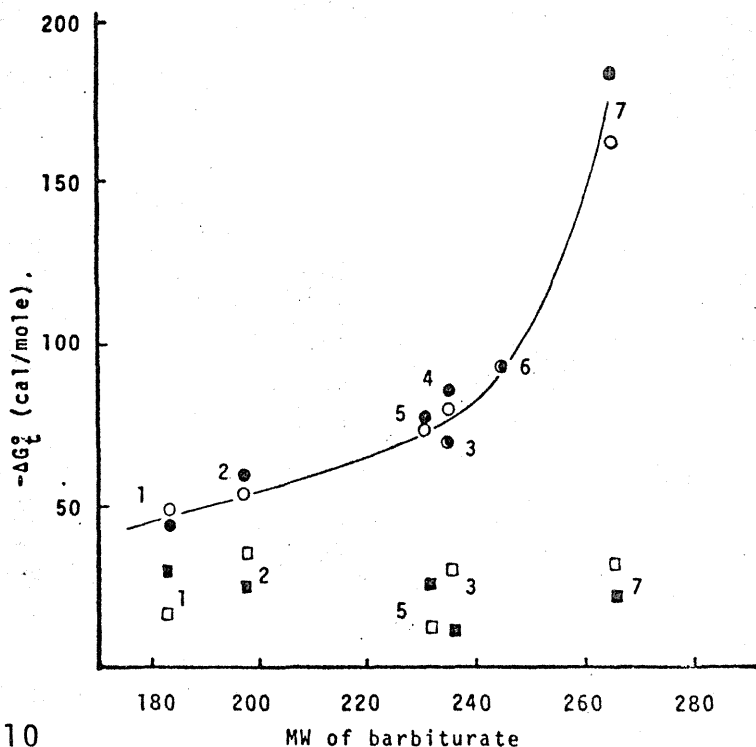


Fig.10

ΔG^{\ddagger} OF AM AND IPA FROM WATER AND 26.5%t-BUTHANOL IN n-HEPTANE TO ADDITIVE SOLUTION AT 30.0°

○, ●, in water ; □, ■, in 26.5%t-BuOH in n-heptane
□, ○, AM-Barbiturates; ■, ●, IPA-Barbiturates.

Symbols designate the additive identity (see Table I).

水におけるよ
りも、有機溶媒
混合有機溶媒
において、か
になり小さくな
っていきな
らには、目に付
くのは、この有
機溶媒におい
ては、可溶化
能とバルビツ
レート分子
量との間に水
における結果
と異なり分子
量との間に関
係は認められ
なかつた。

可溶化能が
小さく、かつ
バルビツレー
トが同じ程度

の可溶化能を示すというこの有機溶媒における結果は、水におけるバルビツレートの溶解補助作用が、溶解補助剤だけによるのではなく、溶媒である水が何らかの関与をしていることを示唆すると考えられる。又、水においては、これらのバルビツレートは、イオン型として存在するが、有機溶媒においては、分子型で存在するので、この分子種の違いが、このような可溶化能の差異を生じさせる一因かもしれない。なお有機溶媒におけるAMおよびIPAとバルビツレートの分子間相互作用としては、電荷移動型の結合および水素結合などが考えられる。Fig. 11はAMとブコロームの四塩化炭素中での赤外スペクトル

を示しているが、ブコロームの 3400 cm^{-1} における遊離型 NH の伸縮振動の吸収強度が AM との水素結合により減少し、かつ 3220 cm^{-1} の吸収が、 3180 cm^{-1} と低波数側へシフトしている様子が認められた。

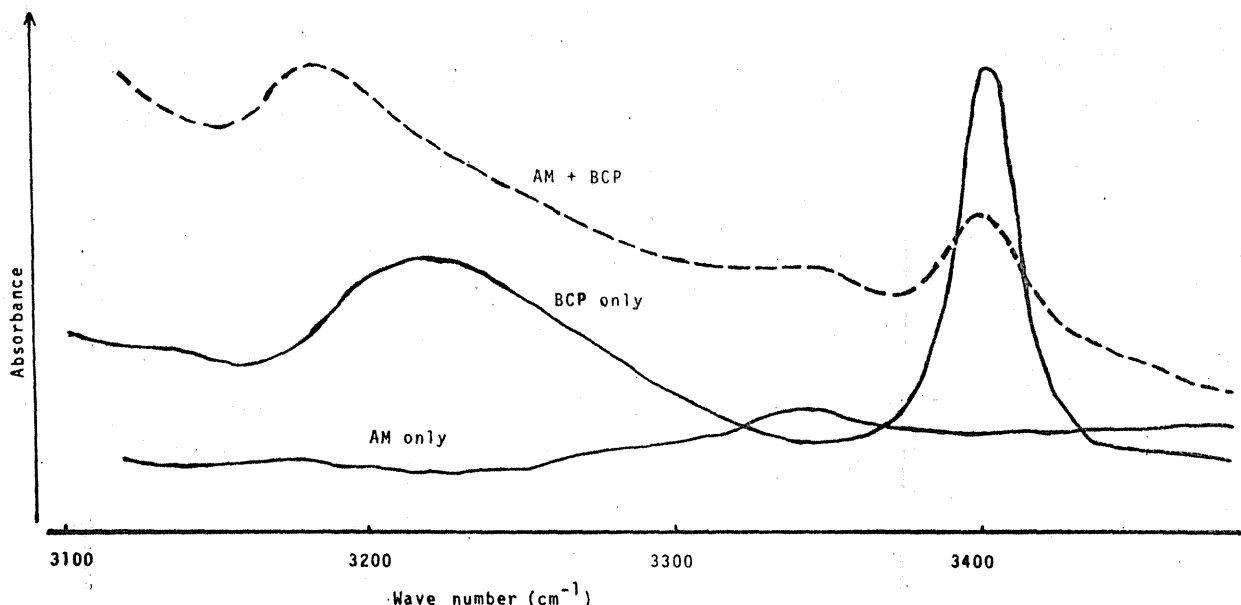


Fig.11 THE INFRARED SPECTRA OF AMINOPYRINE AND BUCOLOME IN CARBON TETRACHLORIDE

しかしながら、この水素結合は、水においては水の強い水素結合能によって弱められることが予測される。同様に電荷移動型の結合も、水においては強くないことが予想され、水におけるこれらの分子間相互作用の溶解補助に対する役割は大きくないと思われる。

第2節 dioxane および ethylene glycol と水の混合溶媒の影響

バルビツレートによる AM および IPA の可溶化が、溶媒である水と関係をもつことが前節の結果より明らかとなったので、溶媒の水含有率を種々に変化させ、可溶化と溶媒、特に水との関係についてさら

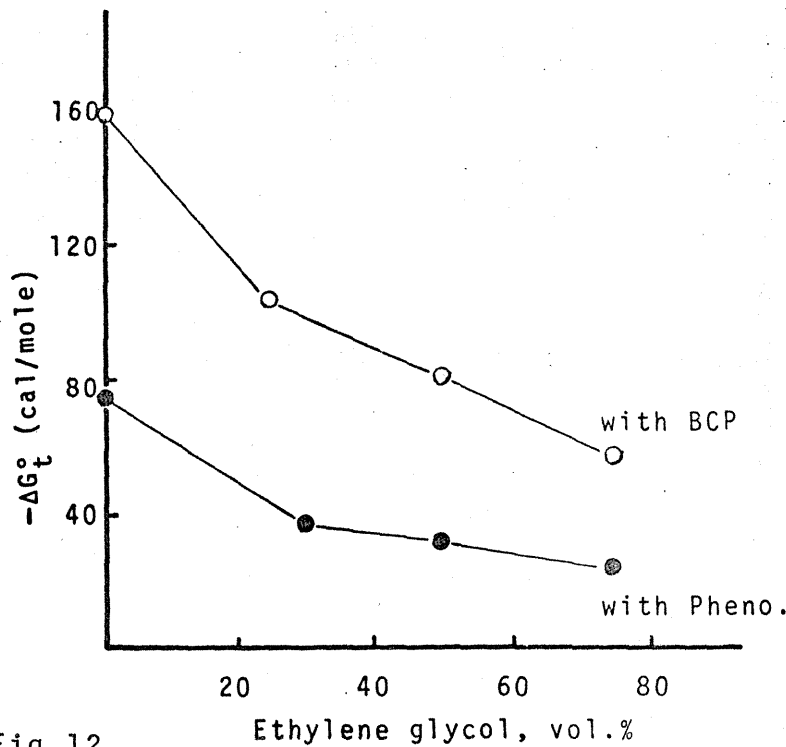


Fig. 12

SOLVENT EFFECT ON ΔG_t° OF AMINOPYRINE FROM WATER AND MIXED SOLVENT TO 0.04M ADDITIVE SOLUTION AT 30.0°

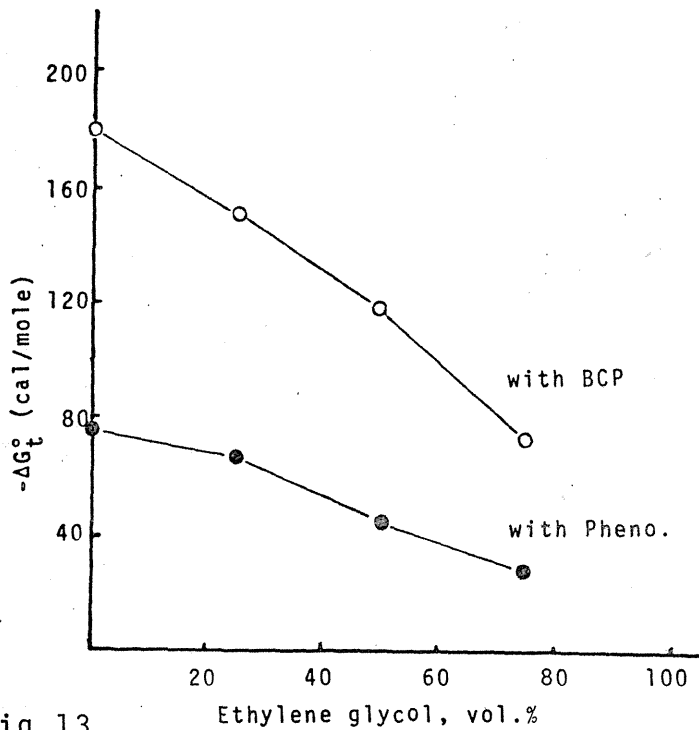


Fig. 13

SOLVENT EFFECT ON ΔG_t° OF IPA FROM WATER AND MIXED SOLVENT TO ADDITIVE SOLUTION AT 30.0°

に検討を加えた。Fig. 12 および 13 は、水とエチレングリコールの混合溶媒においての、フェノール並びにブクロームによる AM および IPA の可溶化の変化を示したものである。AM および IPA のいずれの系においても溶媒の水含有率が低下するに従って、 $|\Delta G_t^\circ|$ も低下し、可溶化能の弱まることが認められた。又、エチレングリコールがプロトドナーの働きを有するので、プ

ロトソアクセプターの功きののみをする dioxane と水の混合溶媒を使用して、混合溶媒の構造的な違いが可溶化に变化を来たすかを検討した。Fig. 14 は、その結果を示しフェノバルビタールによる AM, IPA の可溶化を検討したものであるが、Fig. 12 並びに 13 の結果とよく類似しており、溶媒の水含有率の低下とともに可溶化能も低下した。このことは、混合溶媒の構造的な差異は、可溶化に大きな影響をおよ

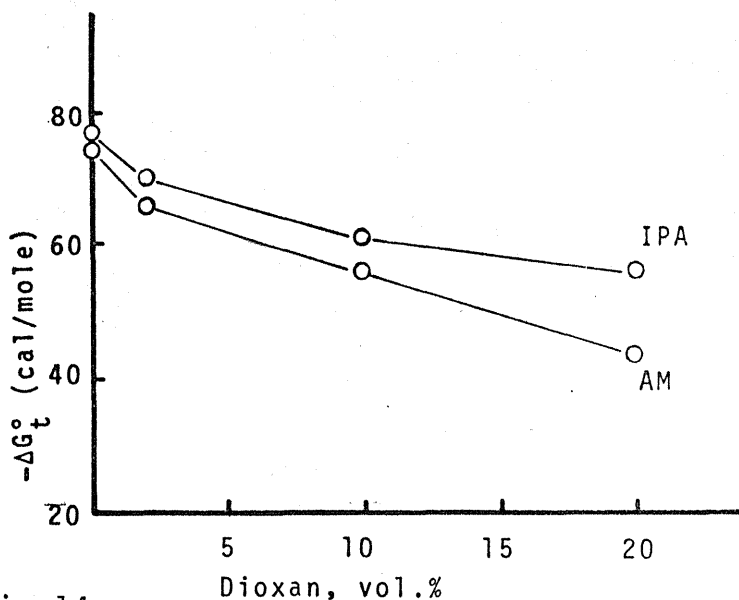


Fig.14

SOLVENT EFFECT ON ΔG_t^\ddagger OF AMINOPYRINE AND ISOPROPYLANITIPYRINE FROM WATER AND MIXED SOLVENT TO 0.04M PHENOBARBITAL SOLUTION AT 30.0°

ぼさず、水の水含有率の変動が重要な役割を演じているということを示すものである。

前節の水と t-BuOH-n-Heptane の実験結果並びに、この節における結果を合わせ考えると、バルビツレートによる AM および IPA の可溶化は、溶媒である水の存在なくしては考えることが出来ず、このことはバルビツレートの溶解補助機構において、これら溶質間に働く分子間相互作用に疎水的相互作用が存在することを予想させる。さらに被溶解物である AM および IPA が水に難溶性であり、疎水性の高

いことは、第1編において明らかにされておき、又、バルビツレートも比較的難溶であることを考へる。先推測されるように思われる。溶化の存在は、この疎水的相互作用と可溶性の性質の相関関係として、溶解補助剤の物理化学的性質の測定から検討し、その役割を明らかにする。

第3章 バルビツレートの溶解性と溶解補助作用の相関

バルビツレートによるAMおよびIPAの可溶化において、これらの溶質分子間に疎水的相互作用の功が認められる。この結果より示されたので、その存在をさらに明らかにすることは、溶解補助剤の構造を解明するたけの助となる。疎水的相互作用は、被溶解物としてAMおよびIPAを用いた溶解補助剤としてのバルビツレートを種々変えた時、当然バルビツレートの疎水性の变化によって疎水的相互作用の程度も変化すると考えられる。

この章においては、バルビツレートの疎水性を水および有機溶媒に対する溶解度から評価し、それらの疎水性とバルビツレートの可溶化能との相関関係について検討を行い、溶解補助作用と疎水的相互作用との関連について考察を加えた。

ここで用いたバルビツレートの疎水性に対する評価の手段は、水に対する溶解度、並びに水と有機溶媒に対する溶解度の比、疎水性を定性的に表わすパラメータとして著者は用いたが、このパラメータは、分子全体の性質を示すものであり、溶解補助作用に因する必要がある。

第1節 バルビツレートの水に対する溶解度

化合物の疎水性を示す一般的なパラメーターは、現在まだ見い出されていないようである。Tanfordらは、²⁵⁾一連のアミノ酸の水に対する溶解度の測定から、アミノ酸側鎖のアルキル基に対してその疎水性を評価した。この報告は、化合物の疎水性を定量的に評価した数少ない例の一つであるが、彼らの方法は、分子全体の疎水性を評価したのではなく、本節の目的であるバルビツレートの疎水性を評価するには不適である。そこで著者は、バルビツレートの水に対する溶解度の対数を取り、その値を疎水性

の一応の目安とした。Fig. 15はAMおよびIPAの ΔG_t° とバルビツレートの疎水性の関係を示したもので、溶解度が小さい、疎水性の高いバルビツレートほど可溶化能の大きいことが明らかとなった。又、ブコローム(図中, No.7)

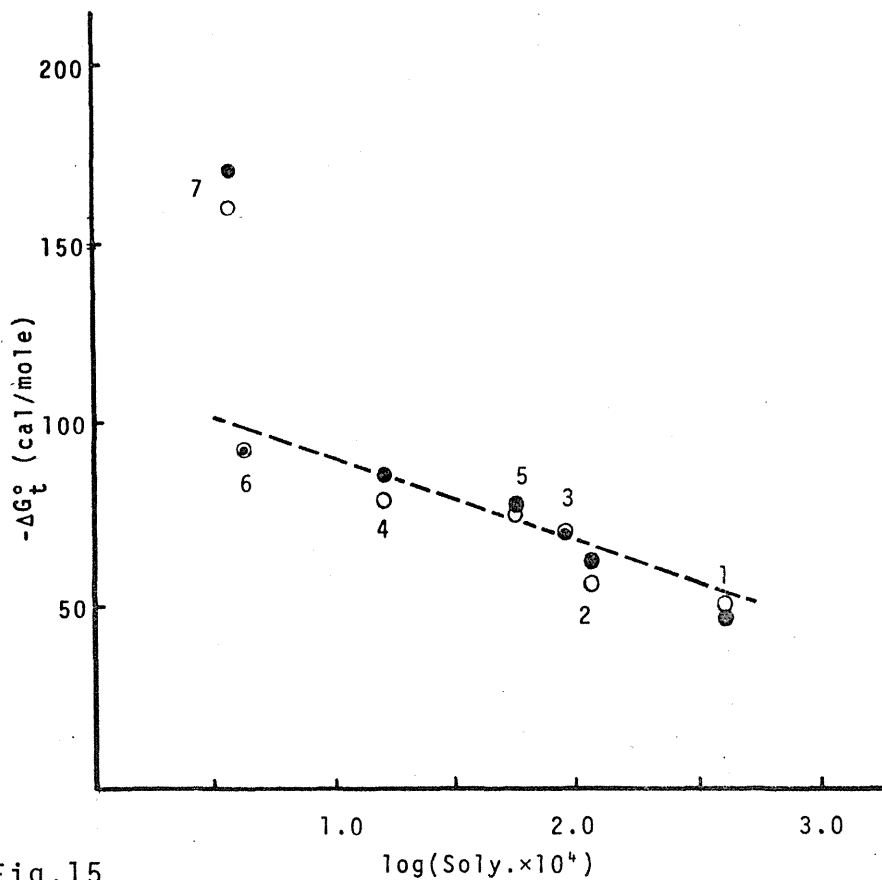


Fig. 15. PLOT OF ΔG_t° OF AM AND IPA FROM WATER TO ADDITIVE SOLUTION AGAINST SOLUBILITY OF BARBITURATES IN WATER AT 30.0°

Symbols designate the additive identity (see Table I).
 ○, AM-Barbiturates; ●, IPA-Barbiturates.

を除くと ΔG° と $\log (Soly.)$ との間にはほぼ直線関係が存在し、バルビツレートの可溶化能は、バルビツレートの疎水性と平行な関係をも有することが認められた。可溶化能と疎水性のこの関係の存在は、溶解補助機構における疎水的相互作用の役割がかなり重要なものであることを示唆するものと考えられる。なおここでブコロームが、直線からずれているが、その説明は、次節で行う。

第2節 バルビツレートの水およびベンゼンに対する溶解度の比

バルビツレートによるAMおよびIPAの可溶化において疎水的相互作用が重要な役割を演じていることが、溶媒としての水の必要性、並びに溶質分子の疎水性と可溶化能の関係から明らか

になった。疎水的相互作用、すなわち疎水結合を定性的に述べると、それは、Fig. 16²⁷⁾に示したごとく、水溶液中に存在する溶質分子の無極性部分が水からしめ出されて (*Squeeze out*) お互いに接触する状態になることを言う。この接触は、水溶媒からのしめ出される傾向すなわち

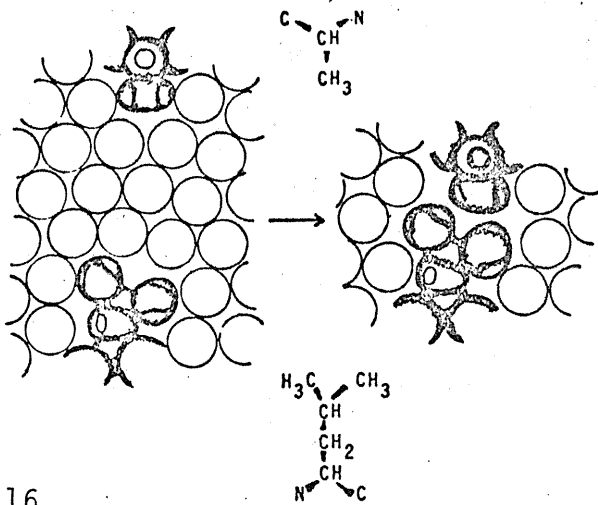


Fig. 16

SCHMATIC REPRESENTATION OF THE FORMATION OF A HYDROPHOBIC BOND BETWEEN EXPOSED ALANYL AND LEUCYL SIDE CHAINS ON A PROTEIN. Neighbor water molecules are shown schematically by circles, without indicating the structure.

Angew. Chem. internat. Edit., 6, 195(1967)
G. Némethy

溶質の疎水性に大きく依存するが、同時に接触した時の無極性部分の親和力の程度にも多少依存することとが推測出来る。

バルビツレートによるAM、IPAの可溶化が、疎水結合の寄与をかなり受けると考えられるならば、先の説明から可溶化能に關係するバルビツレートの疎水性の評価にそれらの溶解度を用いて、 ΔG_t° との關係を検討した前節の方法よりは、補助剤の疎水性と親油性を同時に表わすパラメーターを用いてAMおよびIPAの ΔG_t° との關係を検討する方法がより妥当であると考えられる。このパラメーターとして簡便な数値であるが、バルビツレートの水と油に対する分配係数であるが、バルビツレートの溶解度の値の利用を考えると、バルビツレートの水および有機溶媒に対する溶解度の比を計算して用いるのがここでは有益である。

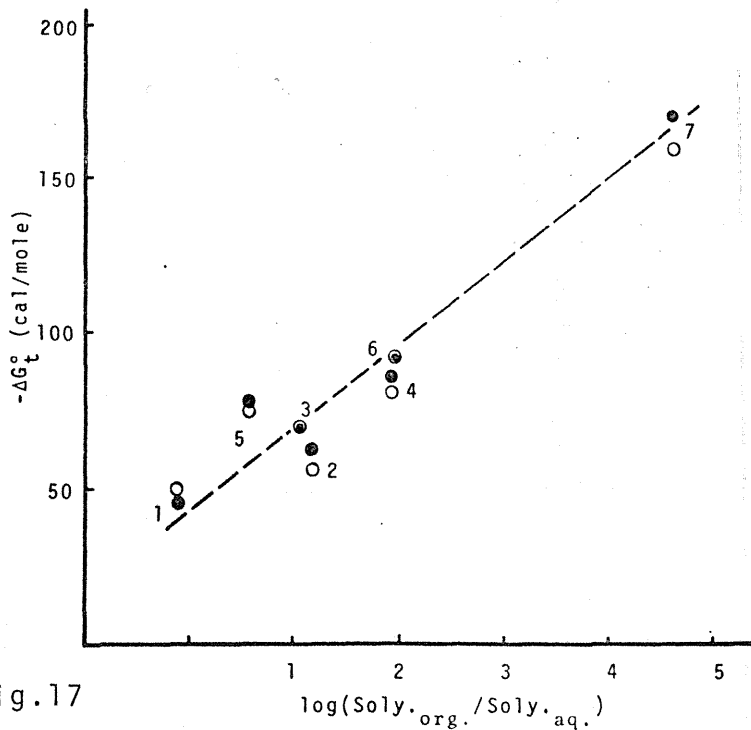


Fig.17

PLOTS OF $-\Delta G_t^\circ$ OF AM AND IPA FROM WATER TO ADDITIVE SOLUTION AGAINST SOLUBILITY RATIOS OF BARBITURATES IN WATER AND BENZENE AT 30.0°

Symbols designate the additive identity.
○, AM-Barbiturates; ●, IPA-Barbiturates.

Fig. 17に、AMおよびIPAの溶解度の比の対数 $\log(S_{org.}/S_{aq.})$ に対してプロットした結果を示した。図から明らかになるとく、両者の間にほぼ直線関係が存在し、バルビツレートの水の溶解しにくく油に溶けやすいため、可溶化能の大きいことが明らかとなった。又、Fig. 15におけるブコローム(No. 7)の直線からのもこの結果から疎水性のパラメーターとして溶解度を用いたことに起因するこが理解される。このバルビツレートの可溶化能と物理化学的性質における相関関係の存在は、バルビツレートによるAMおよびIPAの可溶化が、疎水結合のかなりの寄与を受けて起ることを示唆していると考えられる。

第4章

バルビツレート分子の見掛けのモル容積および平面積と溶解補助作用の関係

被溶物であるAMおよびIPA分子と溶解補助剤であるバルビツレート分子との間には水溶液中で疎水結合が形成されていることは、これまでの実験結果より明らかである。疎水結合が、溶質分子の疎水性に依存することは、これまでに述べたが、分子の構造との関係については、ニミの研究による報告のみである^{28) 29) 30)}。本章においては、AMおよびIPAに対するバルビツレートの溶解補助作用をより詳細に理解するため、これら補助剤のモル容積と分子の平面積と可溶化能との関係を検討し、疎水結合における溶質分子のモル容積および平面積の役割を考察した。

溶液中の溶質のモル容積が溶質の濃度に依存することは(8)式³¹⁾から明らかである。

$$\bar{V}_{app} = \frac{M_2}{d_0} - \frac{1000}{d_0} \frac{(d - d_0)}{c} \quad (8)$$

ここで \bar{V}_{app} は、溶質の見掛のモル容積、 M_2 は溶質の分子量、 C は溶質濃度 (mole/l)、 d および d_0 は溶液と溶媒の密度をそれぞれ表わす。濃度に依存しない部分モル容積 (\bar{V}_0) は、一般に(9)式で示される³¹⁾。

$$\bar{V}_{app} = \bar{V}_0 + S C^{1/2} \quad (9)$$

S は *limiting slope* と呼ばれるものである。バルビツレートの部分モル容積の測定は、

これらの溶解度が低いため困難であることから、本節においては、バルビツレートの濃度が、0.04 M での見掛のモル容積を測定し、それらと AM および IPA の ΔG_t^\ddagger との関係を検討した。実験法の詳細については、実験の部で述べるが、Hyne³¹⁾の方法に従い試料の密度を

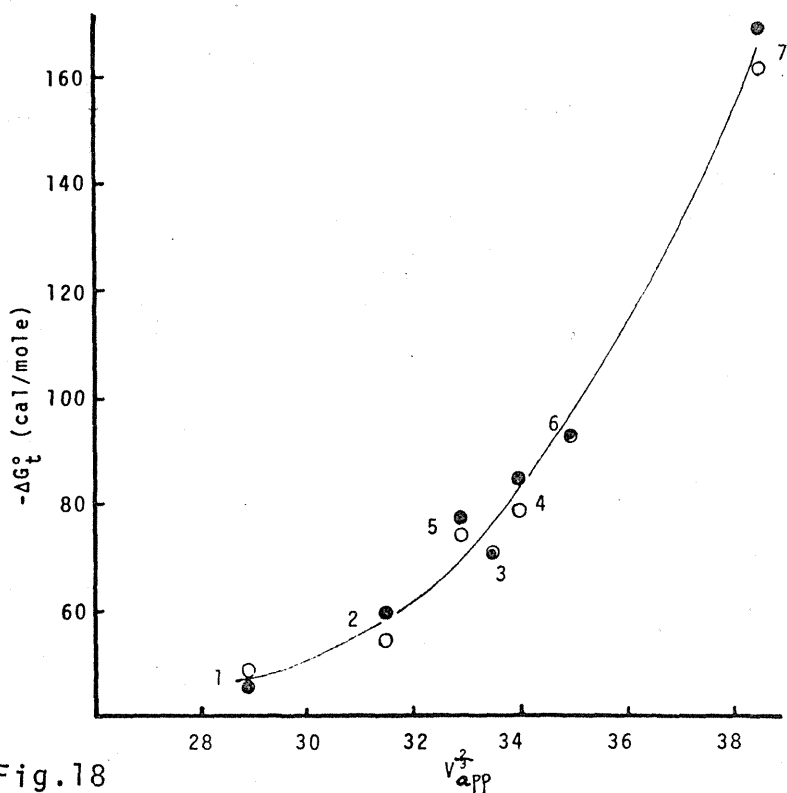


Fig. 18

Relation between ΔG_t^\ddagger of AM, IPA and Apparent Molar Volumes of Barbiturates at 30.0°. Symbols designate the additive identity (Table I).
○, AM-Barbiturates; ●, IPA-Barbiturates.

測定し(8)式からバルビツレートの V_{app} を計算した。
 Fig. 18 に ΔG_t と $V_{app}^{2/3}$ の関係を示した。 $V_{app}^{2/3}$ を用いたのは、次節における分子の平面面積と類似した分子の表面積と体積との間に $V_{app}^{2/3} = aS$ (a は定数、 S は分子の表面積) という関係が存立するため両者の比較に好適であることによる。

図から明らかになごとく、バルビツレートの可溶化能は、これらのモル容積が大きいほど強くなることと認められる。この Fig. 18 は以前に示したバルビツレートの分子量と ΔG_t の関係 (Fig. 9) とよく類似している。この類似性は、パラコールにおける場合と同様にモル容積にも加成性が成り立つことから理解される。ここで用いたバルビツレートのモル容積の増加は、無極性原子団の置換によるものであるから、その結果は、疎水性の増加を示すと考えられるので、この結果は、予想されたところである。

先に述べたモル容積と可溶化能の関係がかなり定性的であるのに比して、分子の平面面積と可溶化能の関係に対する考察は、平面性という具体的な型を指していることから半定量的な意味をもつと思われ。水溶液において平面性を有する溶質分子がその平面部分を重ね合わせるようにして会合するということは Thyrum³²⁾ によっても報告されているが、系統的な研究は Connors³¹⁾ によって行なわれているだけである。著者も Connors の方法に準じ、バルビツレート分子の平面積を Büch のステロ分子モデルを用いて測定し、バルビツレートの可溶化能との相関関係を検討した。Fig. 19 は、その結果を示すものであるが、グコローム (图中、No. 7) の系を除くと極めて良い直線関係を示している。AM および IPA の平面積は、それぞれ 70 , $71.6 \text{ \AA}^2/\text{分子}$ であ

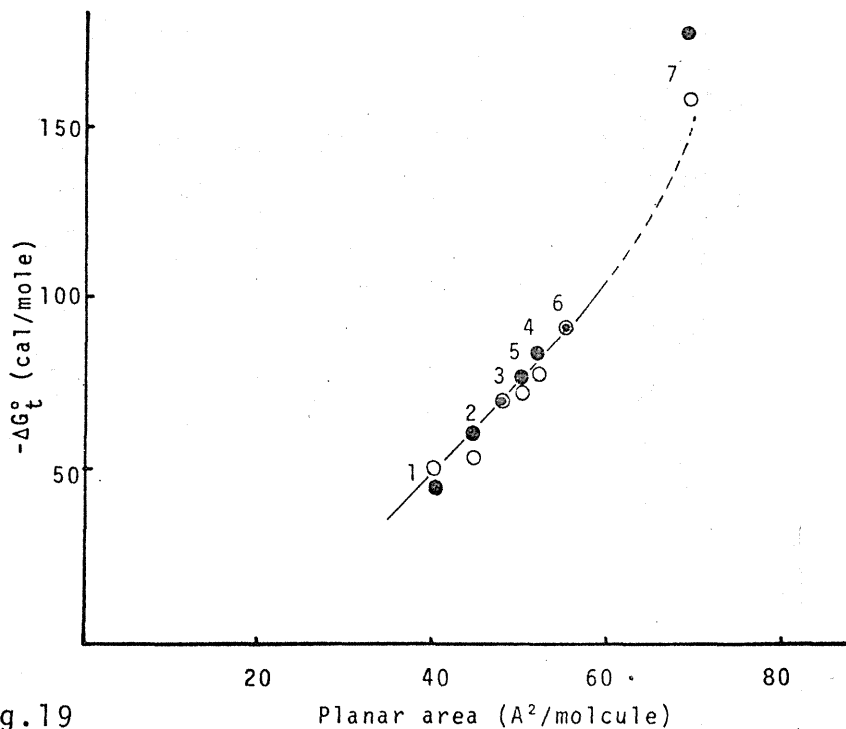


Fig.19

Plot of ΔG_t° of AM and IPA against estimated planar area per molecule of barbiturates at 30.0°

るのでバルビツレートの中はブコロームのみが被溶解物のそれより大きいことになる。又、Table I に示したバルビツレートの分子構造からも明らかなく、ブコロームのみが、他の6種のバルビツレートと構造的に多少異なるところがある。これらが合わさって Fig. 19 においてはブコロームのみが直線からはずれたのではないかと思われる。

一方、他のバルビツレートにおける直線性の存在は、Connors らの説明を用いるとよく理解される。彼らは、平面性を有する分子の疎水結合形成を、Fig. 20 に示すような簡単なモデルで表わした。このモデルを用いて会合の自由エネルギー変化を表わすと (10) 式のごとくなる。

$$\Delta G_t^\circ = [S_A + (S_A - S_B)]G_{MA}^\circ + S_B G_{MB}^\circ + S_B G_{AB}^\circ - (2S_A G_{MA}^\circ + 2S_B G_{MB}^\circ) \quad (10)$$

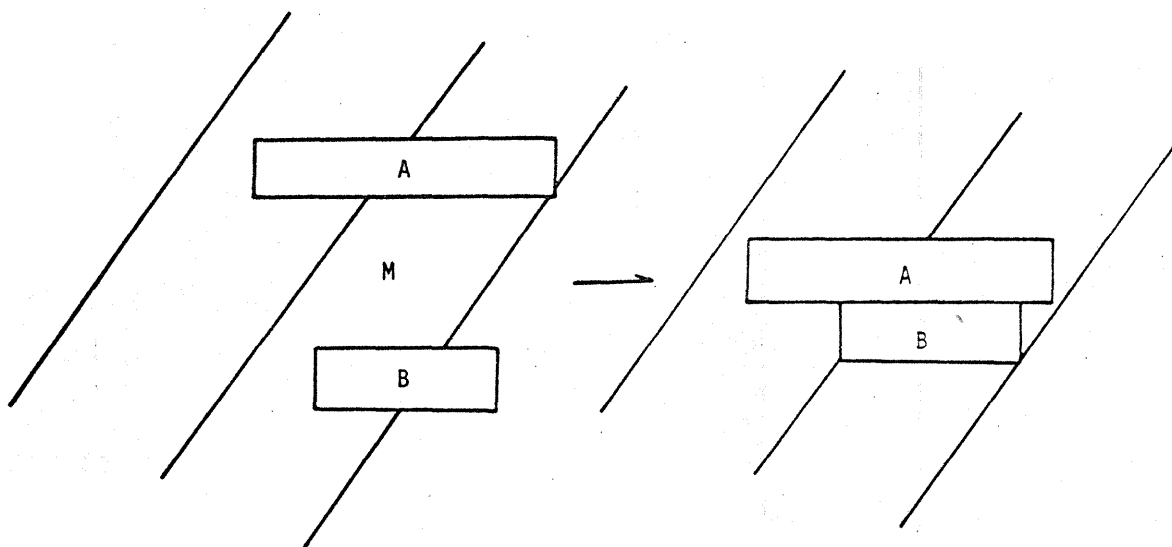


Fig.20 THE FORMATION OF HYDROPHOBIC BOND BETWEEN PLANAR MOLECULES, A AND B, IN MEDIUM M.

The direction of view is in the molecular planes.

ここで S_A , S_B は、溶質分子 A と B の平面積を、並びに G_{MA}° , G_{MB}° , G_{AB}° は、下付文字で示した表面積の単位面積当りの相互作用の標準自由エネルギーを表わす。(10)式は、整理して(11)式となる。

$$\Delta G_t^\circ = S_B(G_{AB}^\circ - G_{MA}^\circ - G_{MB}^\circ) \quad (11)$$

(11)式は、 $(G_{AB}^\circ - G_{MA}^\circ - G_{MB}^\circ)$ 一定であれば、会合の ΔG_t° は、平面積の小さい方の分子のそれに比例することを示している。Fig. 19 における直線性の存在は、バルビツレート分子間で、 G_{AB}° および G_{MB}° の値に大きな差がないことを示唆しているようである。又、疎水結合の分子的描写として、AM および IPA 分子とバルビツレート分子がそれらの平面性を有する部分をお互に配向させている状態をこれらの結果から想定出来るのではないかと思われる。

第5章 可溶化機構と水の特異的性質の関係

バルビツレートによる AM および IPA の可溶化の

機構については、AMおよびIPAとバルビツシート水分子の疎水性に起因した。これら溶解質分子間の疎水性結合、水の特性として、AMおよびIPAは、この起る力が考えられる。水の特性として、AMおよびIPAは、この起る力が考えられる。水の特性として、AMおよびIPAは、この起る力が考えられる。水の特性として、AMおよびIPAは、この起る力が考えられる。

一方、疎水結合の研究において先駆的な役割をはたしたKauzmann²⁾ならばに疎水結合を最初に統計熱力学を用いて解析したNemethy, Scheraga^{3) 4) 5)}は、無極性溶質のまわりでは水の構造性が増加する(エントロピーの減少)が、このような溶質分子が減少し、エントロピーが増大するため疎水結合が起ると考えた。又、このほかにも、Klotz³⁶⁾は、疎水結合をエントロピー効果によると考えているが、水構造との関係についてScheragaらとは、若干考え方に違がある、又、Hildebrand³⁷⁾、篠田^{41) 42)}はエンタルピー効果の寄与を重視しているが、それは、溶媒の表面張力に起因したものではなく混合エネルギーから生じたものである。

しかしながら大別すると疎水結合は、溶媒の構造性に起因したエントロピー効果か、又は表面張力の寄与によるエンタルピー効果のどちらかにより起ると考えられる。

このように疎水結合を考察するにあたり二つの異なった方法が存在する。これは、会合反応といつても可なる。この機構に因してかなり異なった考えを述べては可なる。

この章においては、バルビツレートによるAMおよびIPAの可溶化現象を熱力学的に解析し、疎水結合を起す熱力学的因子がどちらにあるかを検討した。この結果より疎水結合が水の特異的な性質とどのように関係しているかが明らかとなり、可溶化における水溶媒の役割が正しく理解されるものと考えられる。

第1節 可溶化機構における水構造の役割とその熱力学的解析

疎水結合における溶媒と溶質の相互作用は、単に分子間における相互作用からのみでなく、水の液体構造との関連において考えなければならない。このことは先にも指摘したことであるが、特にKauzmannらによって生体高分子が水溶液中で安定した形態で存在するためには、水の構造が重要な役割を果たしていることが提唱されて以来、水構造についての研究が注目されている。

ここでは、疎水結合との関係から、現在一般に受け入れられているFrankとWen^{38) 39)}の“flickering cluster model”について概説する。

彼らの模型によればFig. 21に示したように水は水素結合によってかなりの規則性をもつ部

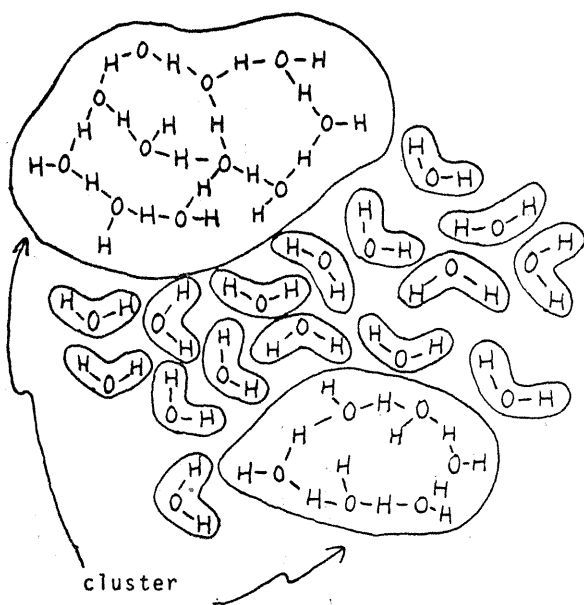


Fig. 21

SCHEMATIC REPRESENTATION OF THE MODEL OF LIQUID WATER, SHOWING HYDROGEN-BONDED CLUSTER AND UN-BONDED MOLECULES

分 (*cluster*) と、不規則な最密充填に近い構造の部分から成り立っている。この *cluster* の寿命は短く、 $10^{-10} \sim 10^{-11}$ sec 程度であり、エネルギーの局所的なゆらぎによって生成消滅が行なわれていると考えられ、これが "*flickering*" と呼ばれる所以である。

このような水溶媒に無極性の化合物例えば、炭化水素が入って行くと Fig. 22 に示したごとくその周囲の水が *cluster* を形成するようになる (エントロピーの減少)。この炭化水素が、お互いに接近し接

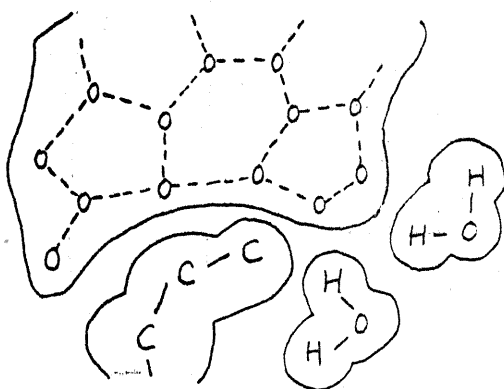


Fig.22

SCHMATIC CROSS SECTION OF HYDROGEN-BONDED WATER CLUSTER NEAR A HYDROCARBON SOLUTE MOLECULE, INDICATING THE FORMATION OF A PARTIAL CAGE AROUND THE SOLUTE

触すると *cluster* が減少し大きなエントロピーの増加が生じる。これが疎水結合の起る原因と考えられる。*cluster* の減少は、エンタルピーの増加も生じるが前者の増加が大きいためエントロピー効果と言われる。

バルビツレートによる AM および IPA の可溶化における疎水結合が、 ΔS および ΔH どちらの寄与を多く受けるかを以下検討した。

ΔH_t および ΔS_t は、それぞれ AM および IPA の水およびバルビツレート溶液に対する溶解度の測定から常法に従って求めた (詳細は実験の部に記載

した)。

AM についての結果は Table II に、IPA については Table III に示した。

Table II THERMODYNAMIC QUANTITIES FOR TRANSFER OF AMINOPYRINE
FROM WATER TO 0.04M ADDITIVE SOLUTION

Additive	$-\Delta G_t^\circ$ (cal/mole)			ΔH_t° (cal/mole)	ΔS_t° (e.u.)
	20°	30°	40°		
1. Barbitol	38	49	52	150	0.7
2. Metharbitol	48	55	71	290	1.1
3. Cyclobarbitol	63	71	78	160	0.8
4. Hexobarbitol	70	78	90	230	1.0
5. Phenobarbitol	70	75	83	130	0.7
6. Mephobarbitol	89	93	111	240	1.1
7. Bucolome	143	159	175	330	1.6

ΔH_t° and ΔS_t° refer to transfer of AM from water to additive solution at 30.0°

Table III THERMODYNAMIC QUANTITIES FOR TRANSFER OF ISOPROPYLANTIPYRINE
FROM WATER TO 0.04M ADDITIVE SOLUTION

Additive	$-\Delta G_t^\circ$ (cal/mole)			ΔH_t° (cal/mole)	ΔS_t° (e.u.)
	20°	30°	40°		
1. Barbitol	39	47	57	240	0.9
2. Metharbitol	58	60	69	50	0.4
3. Cyclobarbitol	63	77	81	200	0.9
4. Hexobarbitol	78	85	98	230	1.0
5. Phenobarbitol	69	77	79	90	0.6
6. Mephobarbitol	86	92	109	260	1.2
7. Bucolome	167	180	198	140	1.1

ΔH_t° and ΔS_t° refer to transfer of IPA from water to additive solution at 30.0°

Table II から明らかである。Table III のごとく、 ΔH_t は、 ΔG_t を示し、 ΔS_t を示す。Table II のごとく、 ΔG_t は、 ΔH_t と ΔS_t から計算される。Table III のごとく、 ΔG_t は、 ΔH_t と ΔS_t から計算される。

第2節

水の熱力学的溶解機構におけるその役割の解析

前節の結果より、水の溶解機構を説明する。Table II と Table III の結果から、 ΔH_t は、 ΔS_t よりも重要である。これは、 ΔG_t が ΔH_t と ΔS_t の和であることからわかる。Table II と Table III の結果から、 ΔH_t は、 ΔS_t よりも重要である。これは、 ΔG_t が ΔH_t と ΔS_t の和であることからわかる。

会合が減少するため負の方向へは変化しないと思われる。⁽⁴⁰⁾このような考え方の妥当性を以下実験した。実験は、AM-フェノバルビタールの系を用いて行い結果を Fig. 23 に示した。

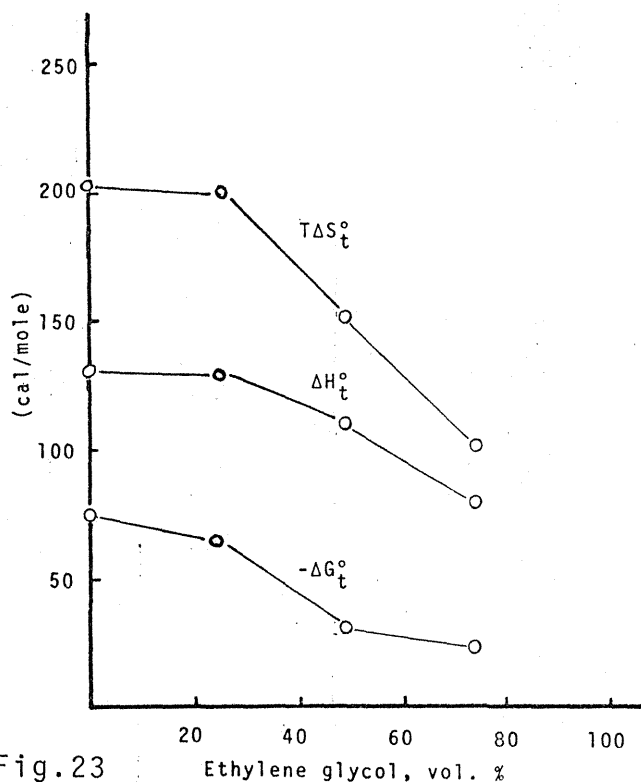


Fig.23

VARIATION OF THE STANDARD THERMODYNAMIC QUANTITIES WITH VOLUME PER CENT ETHYLENE GLYCOL WITH WATER

$T\Delta S_t$, ΔH_t , $-\Delta G_t$ refer to transfer of AM from water and aqueous mixed solvents to 0.04M phenobarbital solution at 30.0°

図から明らかになごとく、水-エチレングリコールの混合溶媒において、エチレングリコールの容積パーセントが増加するに従い ΔH_t , ΔS_t はともに負の方向に変化していくことが認められた。この ΔH_t および ΔS_t の負の方向への変化を、先に述べた溶媒の表面張力が疎水結合において支配的であるということから説明出来ない。これらの熱力学的パラメーターを説明するには、やはり水の構造性を基礎においた方が合理的であり solvophobic な効果の簡単な表面張力モデルに関して、期待した熱力学的変化に対する

水化するなにもれにし子車バの
 可接触とよさ性。分寄とも
 のにらにめ構れ子力IPA
 。のい明合しなら分張び小
 あるIPAが結が異認めト面よは
 であ互おと水子異認めト面よは
 でびおと水子異認めト面よは
 のよがこ疎分持らレのM寄
 もお分るが質のかツ媒Aの
 るM部起るが溶水析ビ溶ら
 すA性り部から解ルが
 唆る極よ大か乳的バか
 示よ無に、水それ的バか
 をにの応はる、水それ的バか
 とト子反応ある、熱化の出で
 こ一分合反である、溶とは系
 るレ質会合媒起は可性との
 いッ溶の会溶りと、面こと
 てびら子の会溶りと、面こと
 ける水分子の、よこら平る一
 受バに質。あとすなび視ツわ
 ま、溶たでこ因し並無ビ思
 与ちけるっのる起か容をルと

第3編 ピラゾロン誘導体の溶解補助作用とその機構

難溶性医薬品の溶解補助剤による可溶化機構をA
 MおよびIPAに対するバルビツレート系の溶解補助作用とし、
 これらの系におよびIPAが可溶化する機構を、至し
 結合に由来した。しかしながら、この溶解補助剤の
 疎水結合の役割が、変えられた時、どの程度まで
 他医薬品に及ぼす影響を、この変化を極
 むら明らかな可溶化機構の全容を知るうえで極
 めて重要なことである。

ここでは、バルビツレートに変わる溶解補助剤と
 ピラゾロン誘導体を用いたが、これらの系を用
 ん、フエニルブタゾンを見当らず、
 報告²⁾がされているにすぎず、
 詳細に及ぼすほとんど明らかにさ
 れない。

本編においては、これらピラゾロン誘導体による
 A Mの可溶化を第2編に於ける結果を参考とし、
 これらピラゾロン誘導体の水構造に対して、
 難溶性医薬品の可溶化機構を、
 疎水結合の観点から考察を加えた。

第1章 アミノピリンに対するピラゾロン誘導体の溶解補助作用

前述のごとくA Mに対するピラゾロン誘導体の
 溶解補助作用は極めて少なく、これら
 溶解補助剤による可溶化の機構はほとんど明らかにされ

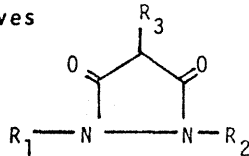
ていない。

この章においては、Table IVに示したピラゾロン誘導体6種を用い、溶解度実験より、AMに対する

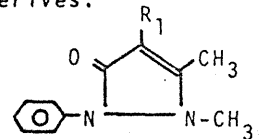
Table IV

STRUCTURE AND IONIZATION CONSTANT OF ADDITIVE

Pyrazolidione derives



Pyrazolone derives.



	pKa ₁	R ₁	R ₂	R ₃
1. Phenylbutazone	4.5	phenyl	phenyl	n-butyl
2. Phenopyrazone	4.8	phenyl	H	phenyl
3. Oxyphenbutazone	4.7	phenyl	p-hydroxy phenyl	n-butyl
4. Antipyrine	1.4	H		
5. 4-Aminoantipyrine	4.4	NH ₂		
6. Aminopropylon	8.7	NH-CO-CH-CH ₃ N(CH ₃) ₂		

これら溶解補助剤の可溶化能を求めた。さらにこれら可溶化能と補助剤の分子量との関係を検討した。又、ピラゾロン誘導体の溶解補助作用と溶媒である水との関係についても検討を加え、これらの結果よりAMに対するピラゾロン誘導体の溶解補助機構について、バルビツレートを用いた場合と比較し考察を加えた。

第1節 ピラゾロン誘導体の溶解補助作用

AMに対するピラゾロン誘導体の溶解補助作用を30°, 0.1M-Na₂CO₃ 溶液において検討した。Fig. 24にその結果を示したが、図から明らかになごとく、添加濃度に比例してAMの溶解度が直線的に増加することが明らかとなった。

他の2種のピラゾロン誘導体、オキシフェンブタ

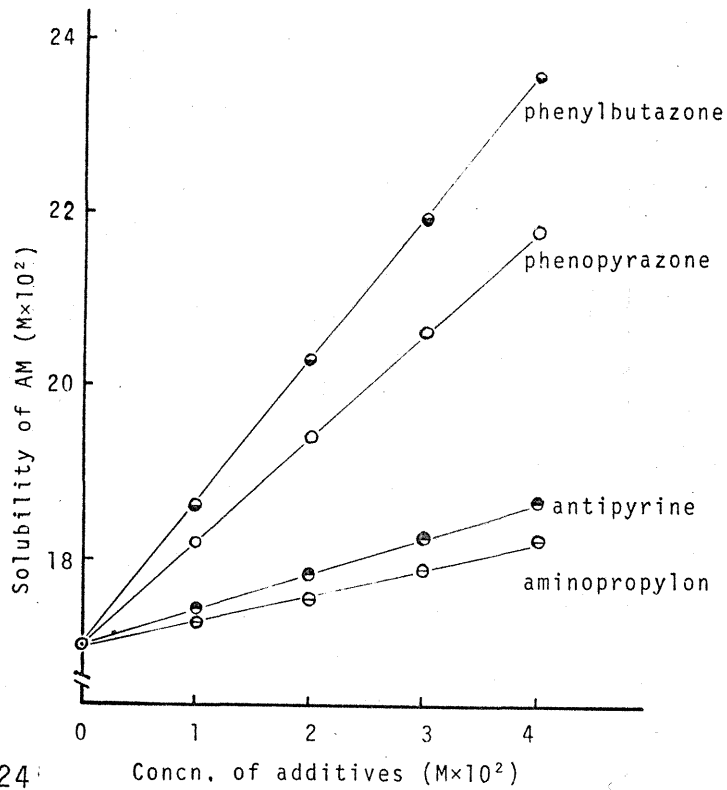


Fig.24 SOLUBILITY DIAGRAM OF AMINOPYRINE IN THE PRESENCE OF VARIOUS PYRAZOLONE DERIVATIVES IN WATER AT 30°

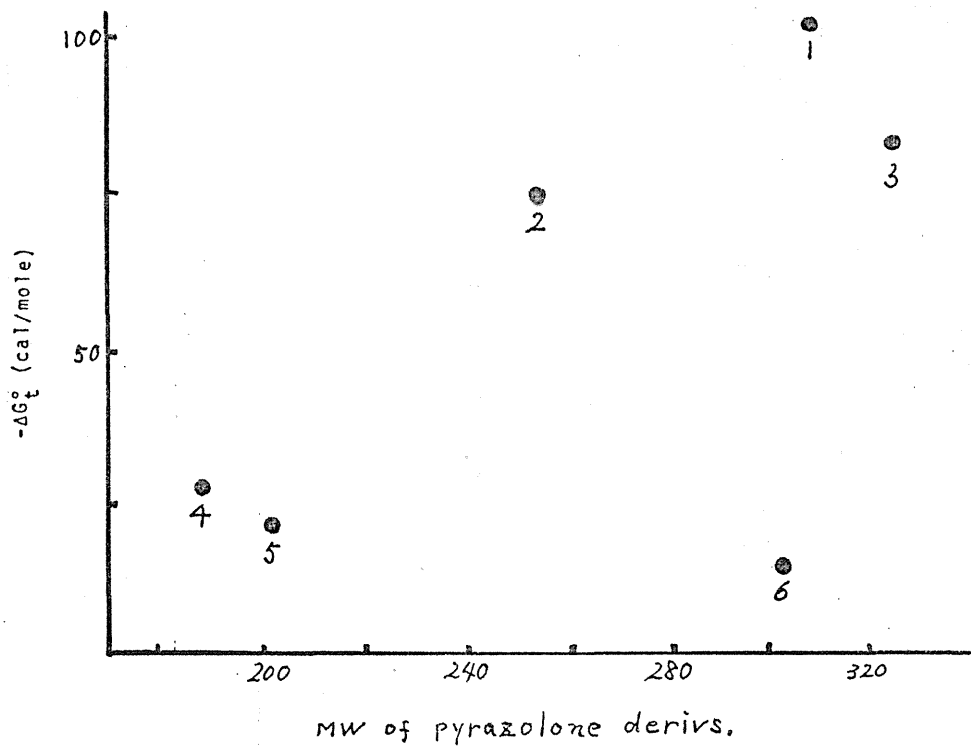


Fig.25 ΔG_t[°] OF AM FROM WATER TO ADDITIVE SOLUTION AT 30.0°

Symbols designate the additive identity (see Table IV).

およびアンチピリンを用いてこれらの可溶化能と溶媒の水含有率との関係を示したものである。

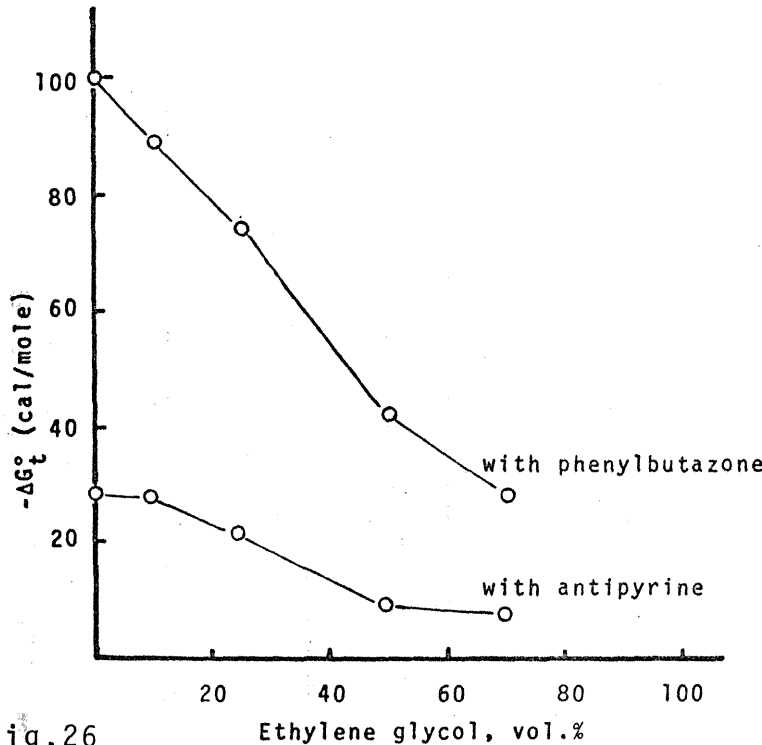


Fig. 26. SOLVENT EFFECT ON $\Delta G_{\ddagger}^{\circ}$ OF AM FROM WATER AND MIXED SOLVENT TO 0.04M ADDITIVE SOLUTION AT 30.0°

いずれも水含有率の低下につれて $|\Delta G_{\ddagger}^{\circ}|$ は小さくなり、混合溶媒における可溶化能の変化は、水における可溶化能の差と類似したパターンを示した。

この結果より、AMとフェニルブタゾンおよびアンチピリンとの系において可溶化と溶媒で

ある水との間にバルビツレートの場合と類似した関係のあることが予想される。

このことは、ピラゾロン誘導体による可溶化も、やはり疎水的相互作用の寄与を受けることを示唆するものと考えられる。

ピラゾロン誘導体とバルビツレートでは、それらの可溶化能と分子量との関係に差異があり、又、バルビツレートによる可溶化が、主として疎水結合によることを考えると、ピラゾロン誘導体による可溶化は、エチレングリコール-水混合溶媒を用いての実験より考えると疎水結合の寄与を否定することは出来ない。

第2章 溶解補助作用の解析

ピラゾロン誘導体による可溶化も前章における結果より疎水結合の寄与を受けることは明らかとなったが、可溶化と分子量との間 (Fig. 25) に相関関係が認められることが出来なかつたことから、バルビツレートに類似した疎水結合の寄与を考慮することは出来ない。

そこで疎水結合の関与について、さらに明らかにするために、可溶化現象を熱力学的に解析し、可溶化と水構造との関係について考察を加えた。さらにバルビツレートにおいては、よい相互関係を示した可溶化能と溶解補助剤分子の平面面積との関係にも検討を加え、バルビツレートの可溶化能とも比較しながら、AMに対するピラゾロン誘導体の溶解補助作用並びにフェニルブタゾン系統とアンチピリン誘導体との可溶化能の差について考察を加えた。

第1節 溶解補助作用の熱力学的解析

ピラゾロン誘導体によるAMの可溶化が、水構造と、バルビツレート類似の関係を有するかを、これ

Table V THERMODYNAMIC QUANTITIES FOR TRANSFER OF AMINOPYRINE FROM WATER TO 0.04M ADDITIVE SOLUTION

Additive	$-\Delta G_t^\circ$ (cal/mole)			ΔH_t° (cal/mole)	ΔS_t° (e.u.)
	20°	30°	40°		
1. Phenylbutazone	82	100	106	260	1.2
2. Phenopyrazone	64	75	82	190	0.9
3. Oxyphenbutazone	70	81	99	360	1.5
4. Antipyrine	25	28	33	100	0.4
5. 4-Aminoantipyrine	22	24	33	150	0.6
6. Aminopropylon	13	17	24	150	0.6

ΔH_t° and ΔS_t° refer to transfer of AM from water to additive solution at 30.0°

ら補助剤の ΔG_{\ddagger} に対する ΔH_{\ddagger} および ΔS_{\ddagger} の相対的寄与から検討を加えた（熱力学的解析法の詳細は実験の部に記載した）。Table V に結果を示したが、 ΔH_{\ddagger} は小さくはあるが正の値を有し、又、 ΔS_{\ddagger} も同じく小さくはあるがこの結果より ΔG_{\ddagger} を負にした熱力学的因子はエンピラックである可溶化が推測され、この結果もトコピド水可溶性と考エたらしく、ピラゾロン誘導体の可溶性の増加は、 ΔG_{\ddagger} の減少による可溶性の増加の結果として考えられる。この結果より ΔG_{\ddagger} を負にした熱力学的因子はエンピラックである可溶化が推測され、この結果もトコピド水可溶性と考エたらしく、ピラゾロン誘導体の可溶性の増加は、 ΔG_{\ddagger} の減少による可溶性の増加の結果として考えられる。

第2節 ピラゾロン誘導体分子の平面面積と溶解補助作用との関係

これは、Table IV に示した通り、構造平面積をより、 ΔG_{\ddagger} の減少による可溶性の増加の結果として考えられる。この結果より ΔG_{\ddagger} を負にした熱力学的因子はエンピラックである可溶化が推測され、この結果もトコピド水可溶性と考エたらしく、ピラゾロン誘導体の可溶性の増加は、 ΔG_{\ddagger} の減少による可溶性の増加の結果として考えられる。

の平面面積との関係を示したが、破線で示したバルビツレートの良い相関関係に比較するとピラゾロン誘導体においては特別な相関は認められなかった。

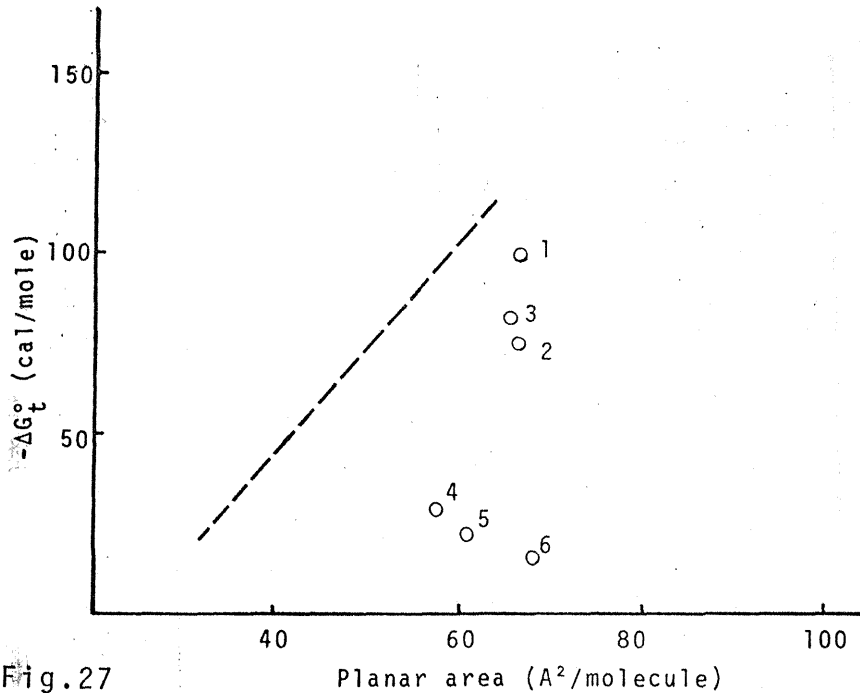


Fig. 27

Planar area (A²/molecule)

PLOT OF ΔG_t^\ddagger OF AM AGAINST ESTIMATED PLANAR AREA PER MOLECULE
PYRAZOLONE DERIVATIVES AT 30.0°

The dotted line shows the system of AM and IPA with barbiturates at 30.0°.

Symbols designate the additive identity (see Table IV).

このように平面性の増加と可溶化能が相関しない
一因として、ピラゾロン誘導体が比較的平面性を有
しないことがあげられるが、アンチピリン誘導体(中
図中、No. 4, 5, 6)がフェニルブタゾン系統(中
No. 1, 2, 3)よりもかなり可溶化能が小さいことは
説明出来ない。ピラゾロン誘導体とバルビツレート
でその可溶化能に差が存在することは、分子構造、
物理化学的性質の相違から当然予想される。このように可溶化
能に差があることは、誘導体中の溶解補助作用に質的
な差が存在することを示唆しているように思われる。

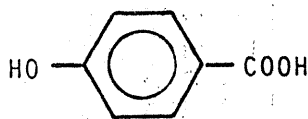
第3節 溶解補助剤の分子種と溶解補助作用との関係

ピラゾロン誘導体のうちフェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、フェノピラゾンは酸性化合物で、他の3種は塩基性ないしは中性の化合物である。Table IV に示したこれらの pKa から明らかなごとく、溶解度実験下 (0.1M-Na₂CO₃, PH11.0) では、前者はイオン型、後者は分子型として存在する。この酸性および塩基性ならびに分子型、イオン型の違いから、可溶化能における差の生じる可能性があるため、この点について検討を加えた。

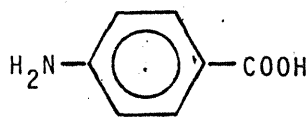
Fig.28

STRUCTURE OF BENZOIC ACID DERIVATIVES

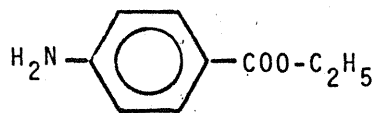
I) p-Hydroxybenzoic acid



II) p-Aminobenzoic acid



III) Ethyl-p-aminobenzoate



ピラゾロン誘導体を液性の変型により分子型、イオン型にそれぞれ変えて実験を行おうが、そのようなことは、被溶解物であるAの分子種の変化を伴うこととなり、実験的に困難である。そのため、安息香酸誘導体を用いて可溶化能と溶解補助剤の酸性、塩基性および分子種との関係につい

て考察した。

用いた安息香酸誘導体3種を Fig. 28 に示した。酸性基をそれぞれ塩基ならびに中性に置き換えて、

それらの可溶化能を比較したが、ethyl-p-aminobenzoate は溶解度が著しく低く、0.05M 溶液を調製することが出来ないため、これら安息香酸誘導体を用いた溶解度実験においては ΔG_t を計算しなかった。Fig. 29 に溶解度実験の結果を示したが、図から明

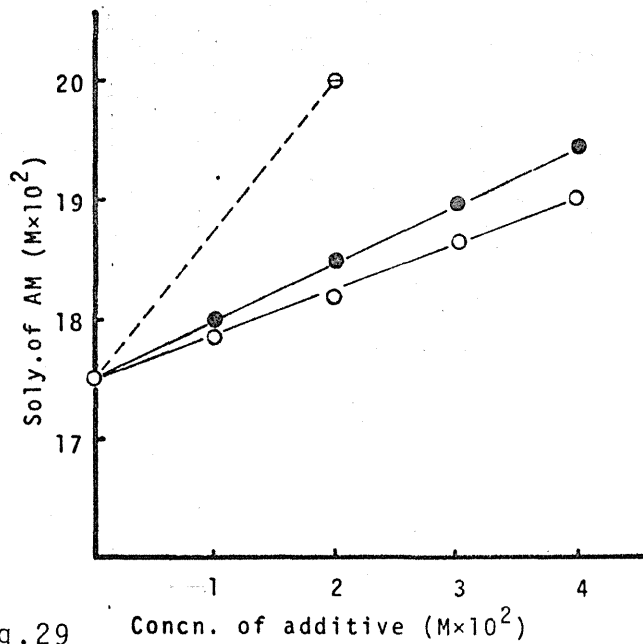


Fig. 29 SOLUBILITY DIAGRAM OF AM IN THE PRESENCE OF BENZOIC ACID DERIVATIVES IN WATER AT 30.0°

○, p-hydroxybenzoic acid ; ●, p-aminobenzoic acid ;
⊙, ethyl-p-aminobenzoate.

らかなごとく、この実験条件下 (pH 11) においては、I では OH 基、COOH 基がともにイオン型であり、II では COOH 基のみがイオン型となり、一方 III においては分子型として存在する。そしてこれらの溶解補助剤の可溶化能は、I < II < III の順になりイオン型よりも分子型の方が可溶化能が強い。

しかしピラゾロン誘導体においてはイオン型で存在する方が溶解補助作用が大きいので、これらの結果を合わせれば AM の可溶化において溶解補助剤の分子種の差は、

そり程大さな影響を溶解補助作用におよぼさないよ
 りに思え。水溶解中での分子会合においては、溶質分子
 がイオン水和の妨害により減少すると一般には考え
 合はれてい。この導体では、この結果を合わせると、ピラ
 ズロンの誘導も可溶化が、かもの
 ズロンの誘導も可溶化が、かもの
 類の明作用が生じた
 互統が生じた

第3章 ピラズロン誘導体の溶解性と
 溶解補助作用の關係

AMに對するピラズロン誘導体の溶解補助作用は、
 ニつの示められた。この実験結
 しかなるかは、まだ定かではない。
 本章に於いては、ピラズロン誘導体の溶解補助作
 用を説明するため、さらに可溶化能の差を説明す
 るために、これら補助剤の溶解性をHildebrand⁽²²⁾⁽²³⁾
 の正則溶解理論を用いて解析し補助剤の溶解性の
 差異を水およびベンゼンにおいて検討した。又、溶
 解補助剤の溶解度および水、ベンゼンに對する溶解
 度の比を用いて考察を加えた。

第1節 ピラゾロン誘導体の溶解性の解析

Hildebrandらの正則溶液理論⁽⁴²⁾によると固体の理論溶解度は(12)式で示される。

$$-\log X_2 = \frac{\Delta H_2^F}{2.303RT} \left(\frac{T_0 - T}{T_0} \right) + \frac{V_2 \phi_1^2}{2.303RT} (\delta_1 - \delta_2)^2 \quad (12)$$

ここで X_2 は、問題とする固体の理論溶解度、 ΔH_2^F は、溶質の融解熱、 V_2 は、溶質のモル容積、 ϕ_1 は、溶媒の容積分率、 T_0 は溶質の融解温度、 T は実験温度、 δ_1, δ_2 は、それぞれ溶媒および溶質の溶解パラメータを表わす。溶解パラメータは(13)式で表わされるように化合物に固有の値である。

$$\delta = \sqrt{\frac{\Delta H_v - RT}{V}} \quad (13)$$

ここで ΔH_v は問題とする化合物の蒸発熱を表わす。本節においては、ピラゾロン誘導体の中からフェニルブタゾンとアンチピリンおよび4-アミノアンチピ

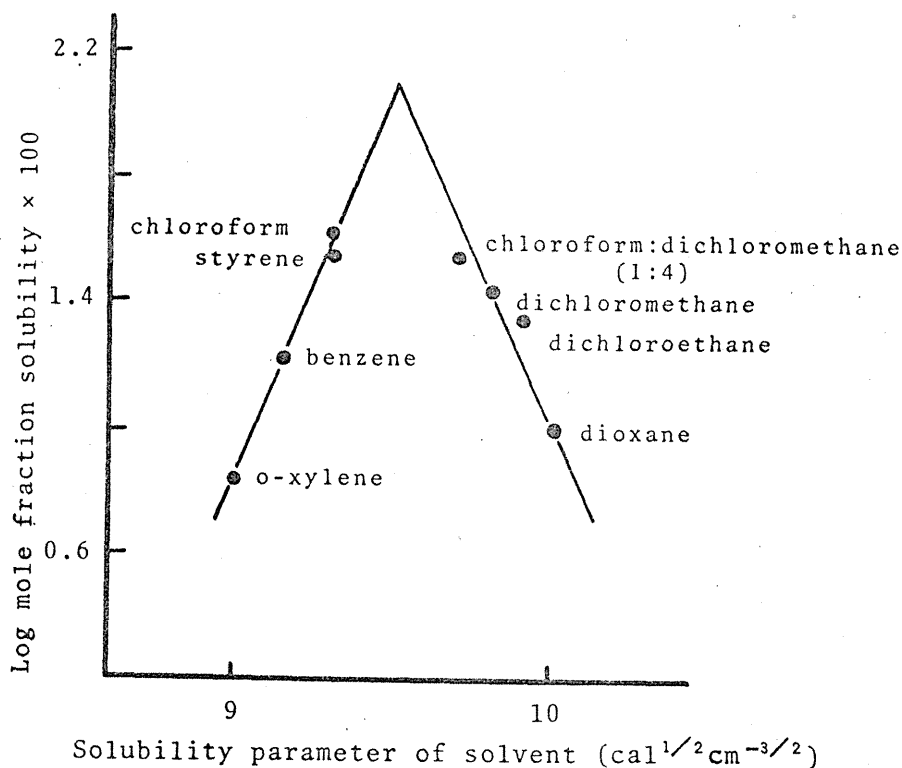


Fig.30 DETERMINATION OF SOLUBILITY PARAMETER

リンを選びその溶解性を検討した。(12)式を用いてその溶解度モル容積は、溶質の溶解パラメータを報告され、モル容積は、溶質の溶解パラメータを測定した。以下その結果を示す。溶質の溶解パラメータが既知の溶媒に対する溶解度の測定から求められる。(12)式から明らかなき溶媒と溶質の溶解パラメータが等しい時、最大溶解度が得られるはずである。Fig. 30に測定結果を示したが、図から明らかなきとく比較的シャープな曲線が得られ、用いた3種のピラゾロン誘導体の溶解パラメータは、9.5であることが明らかとなった。Fig. 31は差動熱量計により求めたこれら溶解補助剤の融臭における融解熱測定の結果を示している。

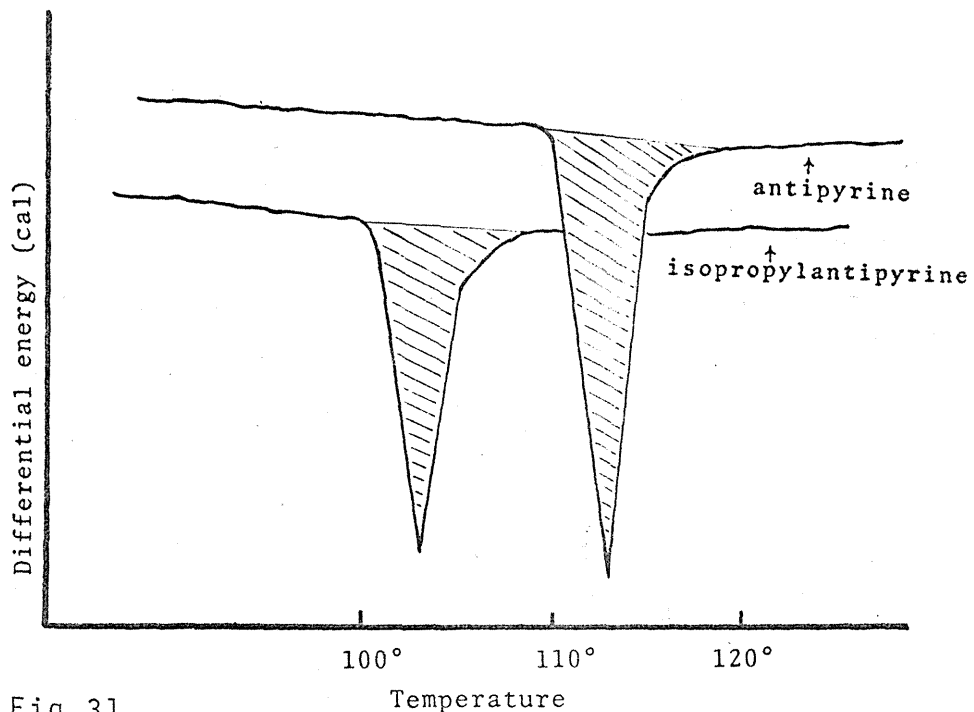


Fig. 31
THERMOGRAMS OF ANTIPIRYNE AND ISOPROPYLANTIPIRYNE BY DSC
Diagonal shading, ΔH^{\ddagger} .

又、これら補助剤のモル容積については、Martin⁽⁴⁵⁾が行ったと同様に 0.04M 溶液における見掛けのモル容積をこれら溶液の密度の測定から求め代用した。

以上述べてきた方法に従ってアンチピリン、4-アミノアンチピリンおよびフェニルブタゾンの融点、見掛けのモル容積、融解熱および溶解パラメーターを Table VI にまとめて示した。

Table VI

APPARENT MOLAR VOLUMES, HEATS OF FUSION AND SOLUBILITY PARAMETERS OF PYRAZOLONE DERIVATIVES

	mp	V*(ml/mole)	ΔH(Kcal/mole)	δ*(cm ^{1/2} cal ^{-3/2})
Antipyrine	112°	160	7.23	9.5
4-Aminoantipyrine	109°	170	6.16	9.5
Phenylbutazone	105°	274	2.81	9.5

* These values were determined at 25.0°.

これらの値を用いて溶媒の溶解パラメーターが既知の水(23.8⁵⁰)とベンゼン(9.15⁴³)に対する理論溶解度を計算し、実測値と比較した。結果を、Table VII に示したが、有機溶媒のベンゼンにおいては、実測値と理論値との間に著しい差は認められ

Table VII SOLUBILITY DATA AT 25.0°

Compound	Solvent	Mole fraction	
		Found	Calcd.
Antipyrine	Benzene	0.0436	0.111
	Water	0.105	1.00×10 ⁻⁷
4-Aminoantipyrine	Benzene	0.0272	0.139
	Water	0.0656	3.30×10 ⁻¹¹
Phenylbutazone	Benzene	0.122	0.359
	Water	5.06×10 ⁻⁷	4.59×10 ⁻⁷

ず、又、溶質向においててもその実測値に、あまり大きな差は存在しなかつた。一方、水においては、アンチピリンと4-アミノアンチピリンで、その実測値と理論値に著しい相違が認められたが、フェニルブタゾンでは両者の値はほぼ一致していた。又、一方アンチピリンとフェニルブタゾンの実測値の間にも大きな差の存在することが明らかとなった。

これら結果より、ピラゾロン誘導体のベンゼンにおける溶解挙動は、3種の溶解補助剤で大きな違がおけないが、水においては、アンチピリンおよび4-アミノアンチピリンとフェニルブタゾンとの間に著しい差のあることが明らかとなった。理論値における相違よりも、実測値における大きな相違は、計算では考慮しない溶質と溶媒の特殊な相互作用が、アンチピリン、並びに4-アミノアンチピリンと水との間に働いていゝることを示唆するものと思われる。その相互作用によりアンチピリン誘導体は、水に対する親和性がフェニルブタゾンに比較して著しく高くそ水が可溶化能と関係していることが本節の結果より推測された。

第2節 ピラゾロン誘導体の水およびベンゼンに対する溶解度の比

ピラゾロン誘導体の溶解性を検討した結果、水においては、フェニルブタゾンとアンチピリン誘導体の間にかんりの相違が存在することが明らかとなった。このことから、ピラゾロン誘導体の疎水性に差があることと相関するのではないかと考え、これら疎水性のパラメーターとして第2編において用いた水に対する溶解度および水、ベンゼンに対する溶解度の比とこれら補助剤の可溶化能との関係を検討した。

Fig. 32 にピラゾロン誘導体の可溶化能と水に対する溶解度の関係を示した。

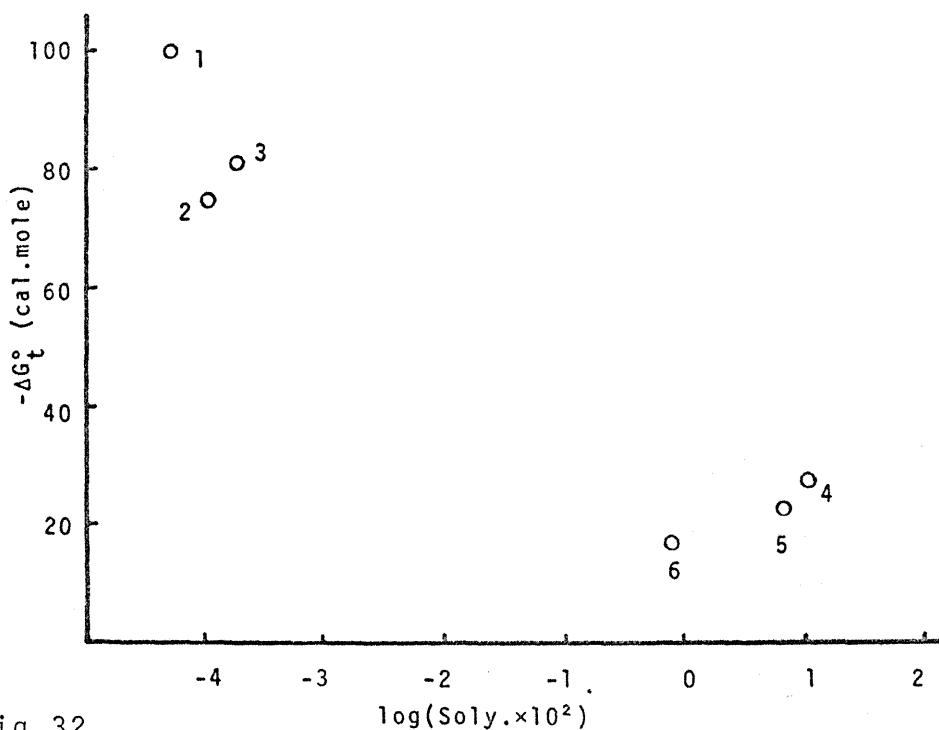


Fig. 32
 PLOTS OF $-\Delta G_t^\circ$ OF AM FROM WATER TO ADDITIVE SOLUTION AGAINST
 SOLUBILITY OF PYRAZOLONE DERIVATIVES IN WATER AT 30.0°
 Symbols designate the additive identity (see Table IV).

図から明らかになごとく、直線的な関係は存在しないが、疎水性が低い、すなわち溶解度が高いアンチピリン誘導体は（図中、No 4, 5, 6）可溶化能が小さい品が、疎水性の高いフェニルブタゾン等の酸性医薬品は、可溶化能が大きいことが認められた。この結果より、可溶化能の差は、これら溶解補助剤の水に対する親和性の著しい違いに起因することが明らかとなった。

もう一つのパラメーターであるピラゾロン誘導体の水およびベンゼンに対する溶解度の比と可溶化能の関係を Fig. 33 に示した。

可溶化能との相関関係は、バルビツレートの場合と同じくパラメーターとして水に対する溶解度を用いる場合よりも、この溶解度の比を用いる方がはるかによく、この結果からも可溶化能における差は、

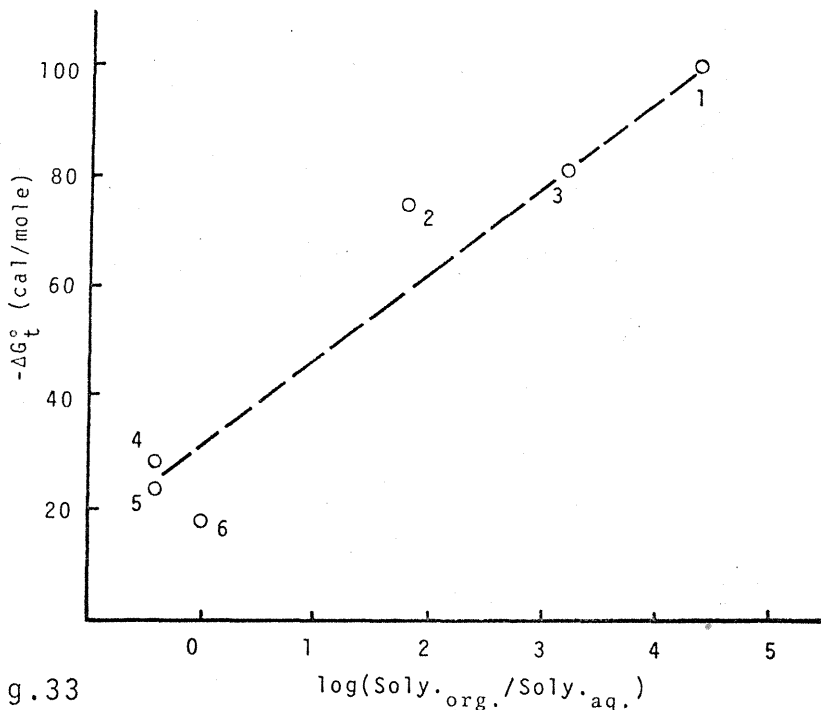


Fig.33

LOT OF ΔG_t^0 OF AM FROM WATER TO ADDITIVE SOLUTION AGAINST SOLUBILITY RATIOS OF PYRAZOLONE DERIVATIVES IN WATER AND BENZENE AT 30.0°

Symbols designate the additive identity (see Table IV).

これらピラゾロン誘導体の疎水性の差、特に水に対する親和性に著しい相違があったことより生じたことが明らかとなった。

第4章 ピラゾロン誘導体の水構造に対する影響

今回、溶解補助剤として用いたピラゾロン誘導体6種は、その可溶化能の違いから二つのクラスに分類出来たが、その違いは、これら溶解補助剤分子と水分子間の親和性の違いに起因することを前章までに明らかにした。これらの可溶化能が、疎水結合の寄与を受けることは、溶媒の水含有率の変化と可溶化能の関係、さらには熱力学的解析によりすでに認められていることであるが、その寄与の程度は、酸

生の補助剤とアンチピリン誘導体では当然異なりそれが可溶化能の差となって現われたものと考えられる。しかしながら、この親和性の違いが、水構造にどのような変化を与えるかは明らかでない。

本章では、ピラゾロン誘導体の水構造に対する影響を界面活性剤を用いて検討し、可溶化能の水構造との関係について考察した。

第1節 アンチピリン誘導体の水構造に対する影響

ピラゾロン誘導体の水構造に対する影響を検討するためイオン性界面活性剤を用い、それらの臨界ミセル濃度(CMC)に対するピラゾロン誘導体の影響から、水構造との関係を推測した。

イオン性界面活性剤のミセルの状態を Fig. 34 に示した。^{4b)}

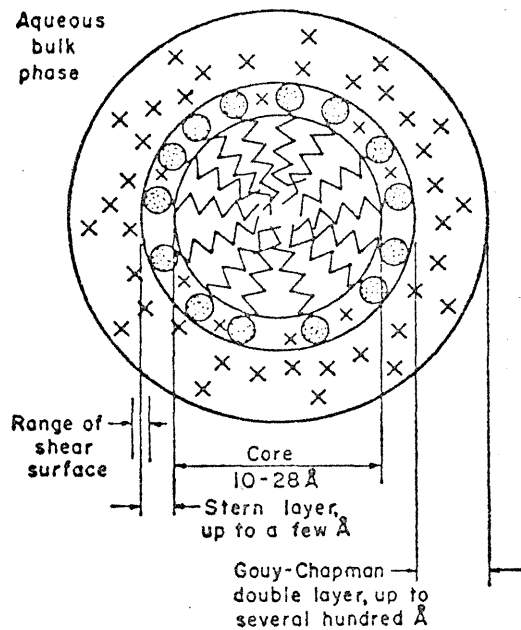


Fig. 34 A two-dimensional schematic representation of the regions of a spherical ionic micelle. The counterions (x), the head groups (⊙), and the hydrocarbon chains (~~~~) are schematically indicated to denote their relative locations but not their number, distribution, or configuration.

ミセル形成は、図から明らかになごとく疎水性基をミセル内部に押し包んだ状態であり、水の疎水性基に対するしめ出し作用によることから疎水結合によると考えられる。この疎水結合は、図の *aqueous bulk phase* の構造性を低下させてしまうと弱まりミセルが不安定になると考えられるため、添加剤による CMC の変化は、添加剤の水構造に対する影響を評価する場合、有効な指標となる。

本実験においては、界面活性剤として、

Sodium dodecyl sulfate (SDS) と *dodecyl-N-dimethyl ethyl ammonium bromide* (DDAB) を用い試料溶液の伝導度測定より CMC を決定した。Fig. 35 に SDS の水および 0.5M-4-アミノアンチピリン溶液における CMC の測定結果を示す。

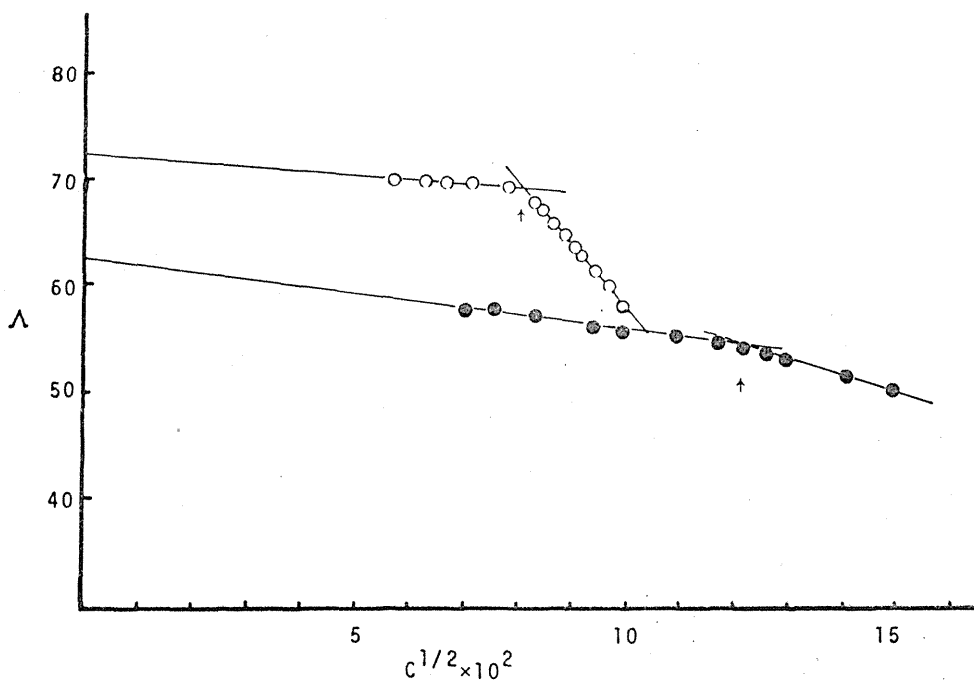


Fig. 35 CONDUCTOMETRIC CURVES FOR SDS AT 25.0°

o, H₂O; ●, 0.5M 4-aminoantipyrine; +, CMC of SDS.

図から明らかになごとく、4-アミノアンチピリンの添加により SDS の CMC が増大したことが認められた。このような実験を SDS だけでなく DDAB を

も用いアンチピリンについても行い結果をまとめて Table VIII に示したが、

Table VIII
CRITICAL MICELLE CONCENTRATIONS (CMC) FOR SDS AND DDAB IN ADDITIVE SOLUTION AT 25.0°

	0	0.5M antipyrine	0.5M 4-aminoantipyrine
SDS	$0.765 \cdot 10^{-3} M$	1.26	1.45
DDAB	$1.33 \cdot 10^{-3} M$	1.46	1.36

These values were determined by conductometry.

この表から明らかになどとく SDS および DDAB に
よるミセル形成は、アンチピリン並びに 4-アミノ
アンチピリンの添加により阻止される。これら添加
剤による溶媒の誘電率の変化は、非常に小さいこと
よりミセルの不安定化は、溶媒である水の構造性が
低下したことによると思われる。このことは、アン
チピリンおよび 4-アミノアンチピリンが水構造を
破壊する尿素類似的作用^{(47) (48) (49)}をすることを示唆し
ており、その性質が疎水結合を弱めるため、これら
溶解補助剤の可溶化能は、小さくなると考えられる。
なぜなら、溶解補助作用に対する疎水結合の寄与が
水構造を破壊する作用のために相対的に低下するか
らである。

第2節 フェニルブタゾンの水構造に対する影響

フェニルブタゾンの水構造に対する影響は、SDS
を用い溶解度法により検討した。Fig. 36 に SDS
の添加によるフェニルブタゾンの溶解度の変化を

示したが、フェニルブタゾン共存により SDS の CMC は、水の場合に比較して低くなることが明らかとなった。

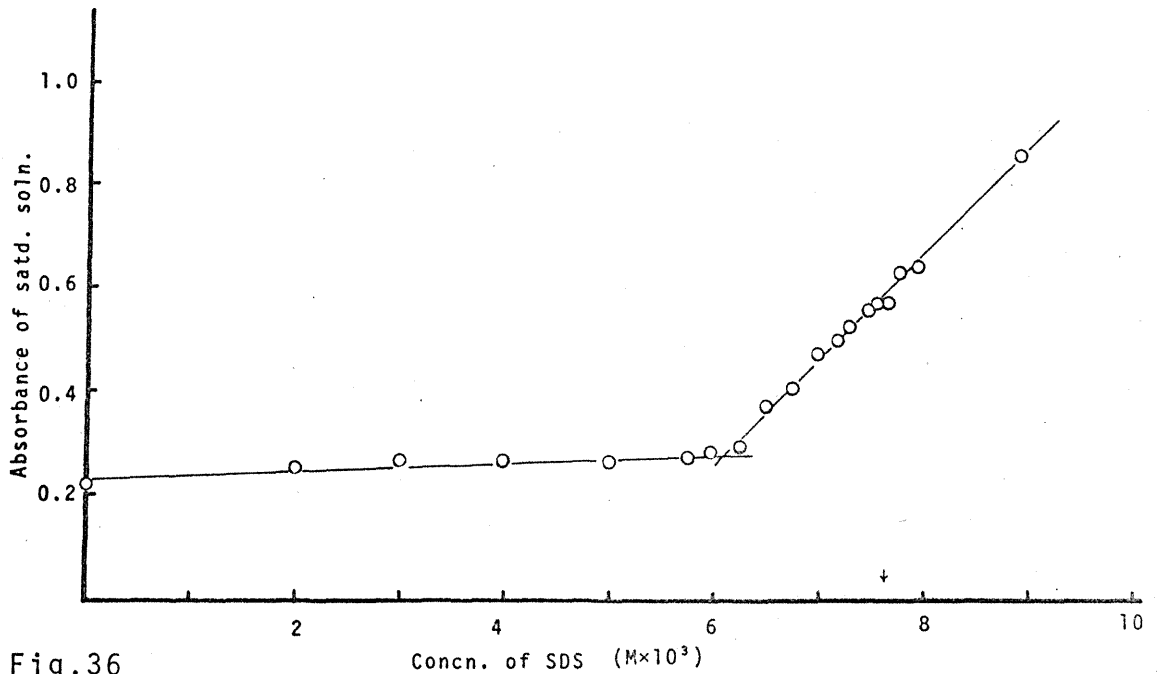


Fig.36

EFFECT OF SDS ON SOLUBILITY OF PHENYLBUTAZONE IN WATER AT 25.0°

+, CMC of SDS alone in water at 25.0°.

このことは、フェニルブタゾンの存在により水構造性が増加することを意味しており、アンチピリンと反対の作用を有することが判明した。

ピラゾロン誘導体の溶解補助作用が疎水結合の寄与を受けるとは、これまでも指摘してきたが、アンチピリン誘導体においては同時に疎水結合を弱める作用をも有しており、その結果として可溶化能が小さくなるが、フェニルブタゾンにおいては、疎水結合を弱める効きが共存しないためその分だけアンチピリン誘導体と比較して可溶化能が大きくなると思われる。

結 論

I AMおよびIPAの溶解性

AMおよびIPAの水に対する溶解度は、25°および75°近辺にそれぞれ極小値を持つが、ベンゼン並びにジクロルエタンでは持たなかった。この結果はこれら溶質分子と水との間に特異な相互作用の存在を示すものである。

溶解現象の解析より、AM、IPAの溶解に伴い水が氷様構造をとることが明らかとなった。このことは、AMおよびIPAが比較的疎水性の高い化合物であることを示すものであった。

II バルビツレートによるAMおよびIPAの可溶化

AMおよびIPAは、用いたバルビツレートにより可溶化される。バルビツレートの可溶化能は、比較して、溶媒を水から有機溶媒に変えると小さくなり、又、バルビツレートの疎水性とよい相関関係を示した。

このことよりバルビツレートの溶解補助作用は、水におけるAMおよびIPAとバルビツレート分子の疎水結合により起ることが明らかとなった。又、可溶化現象の熱力学的解析より疎水結合は、水の特異な構造的性により主として起ることが判明した。

又、バルビツレート分子の平面性とそれらの可溶化能との間に直線関係が認められ、疎水結合において、分子の平面性が重要であることが明らかとなった。

Ⅲ ピラゾロン誘導によるAMの可溶化

AMは、用いたピラゾロン誘導体により可溶化される。それらの可溶化能は、溶媒の水含有率の低下に従い弱くなり、又、可溶化現象の熱力学的解析よりAMの ΔG_t° を負にする効きは、エントロピーの寄与によることが判明したため、ピラゾロン誘導体の溶解補助機構は、疎水結合と密接に関係することが明らかとなった。

又、これらピラゾロン誘導体の可溶化能は、それらの疎水性と比較的相関関係を有しこのことから疎水結合の関与が示めされた。

このように疎水結合により可溶化が起ることが認められたが、ピラゾロン誘導体のうちアンチピリン誘導体は、分子内に疎水基と親水部分を同時に有しているため、疎水結合が弱くと同時に親水部分による水構造の低下を引き起しその結果見掛け上疎水結合が弱まり可溶化能の小さくなることが明らかとなった。

しかしながらバルビツレートの場合と異なり平面性と可溶化能との間に特別な関係は認められなかった。

謝 辞

をを伊論たにる陽ま則、谷上
 導教授学討し氏な畠し佳荒し
 指教大たま諸益小た坂美、申
 御御科まきき室有学い上博礼
 るに薬。だ教き道謝た川お
 なび岡す。た学だ道深い川く
 切並静まい削た海にだ中厚
 懇授、びしを薬い北様た、に
 始授よ表達にをた皆い行、氏
 終教おを鞭び論しのを広諸
 し一授意御並討まき室力見の
 際隆教謝、授たき教協高人の
 に田平で言教またき学に、雅
 究有了ん助助。た化部彦賀
 研学堀し御汎す。い理一範生
 本大学謹る真まを物の戸、
 、道大にな野し言に験一、代、
 み海島授益中た助び突、千
 臨北広教有学い御並に男美
 にたた助し大謝、授ら喜谷
 りつ、二加道感導教さ三大、
 終わわ圭参海く指助。島、大、
 賜賜藤に北深御之す川進、ま

実験の部

実験の部

第1編 実験の部

(I) アミノピリンおよびイソプロピルアンチピリンの溶解度の測定

(1) 試料

AMおよびIPAは、市販の局方品を使用した。これらをベンゼンから再結して、その溶解度を、局方品と比較したが有意な差は認められなかった。

(2) 溶解度の測定

(i) 水

2回蒸留した水および0.2M-NaHCO₃溶液10ml中にAMおよびIPAを一定量入れ、測定温度±0.1°の恒温槽中にて激しく20~24時間振盪し溶解平衡に達した後、上澄液をメンブランフィルター(ザートリウス社製, 0.15μ)で濾過しAM, IPAを定量した。

(ii) 有機溶媒

試薬特級のジクロルエタン(DCE)およびベンゼン5~10ml中にAMおよびIPAを一定量入れ、測定温度で水におけると同様に振盪し、飽和溶液を可及的にすばやく綿栓で濾過しそれを定量した。

(3) 定量法

(i) 水

試料溶液を適宜蒸留水で希釈し、最終段階の希釈を AM は 0.1N-HCl 溶液, IPA は pH 5.0 クエン酸溶液を用いて行い、それぞれ特定の波長 (AM, 256 nm; IPA, 265 nm) における吸光度を測定し、あらかじめ作成した検量線より濃度を算出した。

(ii) 有機溶媒

濾過した飽和溶液の重量を測定後 50~60° でおよそ 20 時間熱し、溶解を溜去させた後再度重量を測定し、溶解度をモル分率により表わした。

(3) 実験結果

上記のようにして測定した結果を Table I に示した。

Table I Solubility of Aminopyrine and Isopropylantipyrene

(i) In water

Temp.	AM		IPA	
	H ₂ O	0.2M-NaHCO ₃	H ₂ O	0.2M-NaHCO ₃
5.3°	2.74×10 ⁻¹	2.20×10 ⁻¹	1.16×10 ⁻²	9.48×10 ⁻³
10.0	2.60	2.08	1.13	9.16
15.0	2.41	1.94	1.12	9.26
20.0	2.31	1.87	1.13	9.52
25.0	2.30	1.84	1.17	9.74
30.0	2.31	1.84	1.25	1.03×10 ⁻²
35.0			1.33	1.09
37.0	2.38	1.94		
45.0	2.65	2.05	1.41*	1.20*
50.0	3.10	2.31		

* Temperature, 40.0°.

Concentration of AM and IPA, mole/liter.

(ii) In organic solvent

Temp.	AM		IPA	
	Benzene	DCE	Benzene	DCE
5.0°	5.92×10^{-2}	1.41×10^{-1}	8.70×10^{-2}	1.75×10^{-1}
10.0	6.68	1.59	1.04×10^{-1}	1.88
15.0	7.86	1.69	1.05	2.05
20.0	9.14	1.88	1.12	2.16
25.0	1.03×10^{-1}	2.12	1.17	2.38
30.0	1.29	2.17	1.23	2.55

Units, mole fraction.

(II) 溶解過程の熱力学的解析

AMおよびIPAの水に対する溶解過程の熱力学的解析法は、総論の部、第1編において述べたので、ここでは省略する。ここでは、 ΔS_{sol} を計算する時必要とされる融解熱(ΔH^F)および ΔS_M の計算で必要とされるAMおよびIPAのモル容積の測定法を示す。又、 ΔS_M 、 ΔS_F 、および N の計算結果を示した。

(1) 融解熱の測定

融解熱の測定は、理学電機製差動熱量天秤(Rigaku DSC CN. 8055)を用いて行った。熱量測定標準試料としてIn(純度99.9999%)を用いて ΔH^F を校正した。簡便にAMおよびIPAのピーク面積とInのピーク面積を比較しそれぞれの分子量につき計算した結果を以下に示した。

Heat of Fusion (ΔH^F)	
AM	6430 cal/mole
IPA	5960 cal/mole

(2) モル容積へ測定

J. B. Hyne ら³⁾の方法に従い(8)式(總論の部記載)を用いてAMおよびIPAのモル容積を計算した。試料溶液の密度の測定は、ワードン氏比重ビンを用いて行った。

飽和試料溶液の入った比重ビンを $25.00 \pm 0.05^\circ$ の恒温槽中に浸し、試料が温度平衡に達した後、比重ビンを取り出し、室温で1.5時間放置後それらの重量をガートリウスセミマイクロ天秤で測定した。計算結果を以下に示した。

Apparent Molal Volume	
AM	201 ml/mole
IPA	217 ml/mole

(3) ΔS_f および N の計算

溶解度の温度変化より ΔH_{sol} を計算し、融解熱を補正した後、 ΔS_{sol} を計算した。又、 ΔS_M を(3)式より求め、さらに ΔS_f 、および N を計算した。結果をTable IIに示した。

Table II Entropy of Solution, Mixing and Freezing
in 0.2M-NaHCO₃

(i) IPA

Temp.	ΔS_{sol} (e.u.)	ΔS_M (e.u.)	ΔS_f (e.u.)	N
280°	-17.8	11.7	-29.5	5.6
285	-12.8		-24.5	4.7
290	-11.1		-22.8	4.3
295	-11.9		-23.6	4.5
300	-8.4		-20.1	3.8
305	-7.8		-19.5	3.7
310	-3.6		-15.3	2.9

(ii) AM.

280°	-25.0	6.5	-31.5	6.0
285	-20.9		-27.4	5.2
290	-19.9		-26.4	5.0
295	-17.9		-24.4	4.6
300	-17.3		-23.8	4.5
305	-13.2		-19.7	3.7
315	-11.2		-17.7	3.4
320	-7.8		-8.3	1.6

第2編 実験の部

(I) バルビツレート溶液におけるアミノピリン およびイソプロピルアンチピリンの溶解度 の測定

(1) 試料

実験に使用したサルファ剤は總論の部第2編 Table I に示した7種であるが、バルビタール、ヘキソバルビタール、フェノバルビタールは局方品を使用した。メタルビタール、メホバルビタールは、市販品を使用した。ブコロームは、武田薬品より分取されたものを使用した。mp. $80 \sim 82^\circ$ 。シクロバルビタールは市販のCa塩より遊離型を取り出し、水-エタノールから再結した。mp. $171 \sim 173^\circ$ 略号は、總論の部第2編 Table I に示したと同じである。

(2) 溶解度の測定

$0.1M-Na_2CO_3$ 溶液並びに水混合溶媒を用いバルビツレートの $0.01 \sim 0.04M$ の溶液を調製しこの溶液 $20ml$ 中にAM又はIPAの一定量を入れ、 $20^\circ, 30^\circ, 40^\circ \pm 0.1^\circ$ の恒温水槽中に浸し、 $20 \sim 24$ 時間振盪する。溶液が溶解平衡に達した後、上澄液をメンブレンフィルターで濾過しAM又はIPAを定量した。

(3) 定量法

(i) アミノピリン

AMの定量は、Brodieら⁽⁵⁾の方法に準じて行った。すなわち、試料溶液をアルカリ性とし、AMをジクロルエタンに転層する。ついで、有機層だけを取り

出し酸性溶液と一諸にしてAMを再度水層に移す。この水層の吸光度を256nmにて測定しあらかじめ作成した検量線より濃度を算出した。

(ii) イソプロピルアンチピリン

試料溶液をアルカリ性にしジエタールと一諸に振盪しIPAを有機層に抽出し、有機層の28nmにおける吸光度を測定し、あらかじめ作成した検量線より濃度を算出した。

(4) バルビツレート可溶化能の計算

バルビツレートの可溶化能として ΔG_t° を(7)式を用いWang 600計算機を使用し、最小二乗法によりAMおよびIPAの単独および0.04Mバルビツレート溶液での溶解度を求め算出した。結果を以下Table IIIに示した。単位はいずれもcal/moleである。

[II] バルビツレートの物理化学的性質の測定

(1) バルビツレートの溶解度

(i) 実験法

水およびベンゼンに対するバルビツレートの溶解度の測定法は、実験の部第1編(II)(2)に示した。

(ii) 定量法

バルビツレートの定量は、小西ら⁵²⁾と同様にGoldbaum⁵³⁾らの変法を用いて行った。飽和溶液を適宜蒸留水にて希釈し最終段階をアルカリ溶液で希釈した後、試料溶液の吸光度をそれぞれ特定波長(以下

Table III ΔG_t° of AM and IPA
(i) AM in water

Barbiturate	Temperature		
	20°	30°	40°
Barbital	36.1	48.7	50.5
	40.1	48.6	52.2
			52.0
Metharbital	44.6	52.6	67.9
	51.5	56.5	73.8
Cyclobarbital	62.1	59.6	69.9
	63.1	81.9	85.4
Hexobarbital	69.7	77.3	83.3
	69.6	77.7	96.6
		77.9	
Phenobarbital	69.5	71.7	81.4
	69.5	77.5	97.1
Mephobarbital	89.1	92.6	105.2
	88.0	93.0	116.7
	90.3		
Bucolome	135.2	157.2	171.1
	151.2	161.5	179.7
(ii) IPA in water			
Bar.	42.4	46.2	53.1
	34.9	54.6	61.5
		39.0	
Meth.	57.6	65.0	60.3
	60.2	59.2	62.9
	60.4	55.1	
Cyclo.	62.8	70.3	69.5
	52.9	77.3	93.0
			81.3
Hexo.	77.4	84.4	98.3
	78.0	84.7	
Pheno.	59.3	71.4	74.2
	82.4	81.9	88.1
	72.8		76.0
	59.8		
Mepho.	86.0	87.5	101.0
		91.0	116.9
		97.9	
BCP	168.7	182.2	190.6
	165.4	178.2	204.6
			194.8
		200.3	

(iii) AM and IPA in 26.5%t-BuOH in n-heptane at 30.0°

Barbiturate	AM	IPA
Bar.	14.6	25.1
	17.3	33.3
Meth.	37.7	17.3
	32.2	32.1
Cyclo.	24.8	3.8
	36.7	14.5
Pheno.	4.3	28.1
	18.3	22.4
BCP	24.8	22.9
	38.1	20.9

(iv) AM and IPA in Aqueous Mixed Solvent at 30.0°

Ethylene Glycol (vol.%)	AM		IPA	
	pheno	BCP	pheno	BCP
0	74.6	159.4	76.7	176.4
25	65.7	102.6	68.0	150.3
50	31.5	82.3	59.9	139.2
		76.8	31.7	100.6
75	23.2	54.8	34.3	73.9
			23.5	

Dioxane (vol.%)	AM-pheno	IPA-pheno
0	74.6	76.7
2	65.9	70.2
	66.5	70.4
10	55.7	60.1
		62.6
20	42.8	54.5
	42.5	47.3

に示す)にて測定し、あらかじめ作成した検量線より濃度を算出した。
有機溶媒の場合は、実験の部第1編(I)(3)に示した重量法を用いて行った。

系 列	アルカリ溶液	測定波長
Oxy Series	0.5N-NaOH	255 nm
N-Methyl Series	pH 11 Carbonate buffer (0.1N)	245 nm

(iii) 実験結果

バルビツレートの溶解度測定の結果を Table IV に示した。

Table IV Solubility of Barbiturates at 30.0°

Barbiturate	Mole fraction soly.	
	0.1N-HCl	Benzene
Barbital	7.48×10^{-4}	5.10×10^{-4}
Metharbital	2.08	8.16×10^{-3}
Cyclobarbital	1.59	1.78
Hexobarbital	2.85×10^{-5}	7.21
Phenobarbital	1.15×10^{-4}	6.03×10^{-4}
Mephobarbital	7.57×10^{-6}	1.21×10^{-3}
Bucolome	6.82	1.30×10^{-1}

(2) モル容積の測定

(i) 分子容の測定

0.1 M- Na_2CO_3 溶液を用い 30.0° で 0.04 M バルビツレート溶液の密度を測定した。詳細は実験の部第 1 編(II)に示した。結果を Table V に示した。

(3) 平面積の測定

Büch のドライディング立体分子模型を使用しバルビツレート分子を組立てる。それを空中に糸でつり下げ真上よりランプで床に投影する。その影の面積をプランイメーター(オーバックシ, 牛方商会)を用いて測定し、縮尺をかけて 1 分子当りの平面面積を算出した。結果を Table V に示した。

Table V
APPARENT MOLAR VOLUMES AND ESTIMATED PLANAR AREA OF BARBITURATES

	$v_{\text{app}}^{\text{a)}$	planar area ^{b)}
1. Barbital	155.8	40.8
2. Metharbital	177.4	44.9
3. Cyclobarbital	198.0	48.1
4. Hexobarbital	195.0	52.4
5. Phenobarbital	189.0	50.7
6. Mephobarbital	207.0	56.4
7. Buclome	239.2	79.2

a) These values were determined at 30.0° .

b) Unit, $\text{A}^2/\text{molecule}$.

(III) アミノピリンおよびバルビツレートの 赤外線スペクトルの測定

四塩化炭素（ドータイトルミナゾール・和光純薬）におけるAM、ブコロームおよびAMとブコロームの混合時の赤外スペクトルを回折格子赤外分光光度計（日本分光DS-701G型）を用いて測定した。本装置の分解能は、 1 cm^{-1} 以内で波数再現性は、 0.2 cm^{-1} である。

AMとブコロームの四塩化炭素中での水素結合によるブコロームのNHの伸縮振動の変化を調べるため測定は $3100\text{--}3800\text{ cm}^{-1}$ の間で行った。

AMおよびブコロームの濃度は、それぞれ 0.17 M 、 0.04 M であり、これは、溶解度実験における濃度に近似させたものである。

測定セルは、 0.1 mm のものを用いた。測定時の室温は、 22.0° であった。

結果は、総論の部第2編第2章第1節（Fig. 11）に示した。

(IV) 溶解度実験の熱力学的解析

(1) 水における可溶化現象の解析

溶解度実験を 20° , 30° , 40° で行い7種のバルビツレートに関する AM および IPA の ΔG_t° を算出する (総論の部、参照)。

$$\Delta G_t^\circ = -RT \ln (N_i/N_{i,w}) \quad (7)$$

又、 ΔH_t° および ΔS_t° は、Gibaldi ら⁵⁴⁾の方法に従って以下に示すように計算した。

すなわち ΔH_t° は、絶対温度の逆数に対する $\log (N_i/N_{i,w})$ の曲線のスロープから求めるが計算は、(14)式を用いた。

$$\Delta H_t^\circ = -2.303R \{d \log (N_i/N_{i,w}) / d(1/T)\} \quad (14)$$

又、 ΔS_t° は (15) 式を用いて計算した。

$$\Delta S_t^\circ = \frac{\Delta H_t^\circ - \Delta G_t^\circ}{T} \quad (15)$$

ΔH_t° の計算においては Fig. 1 に示すように曲線となるものもあるため、 $20-30^\circ$ と $30-40^\circ$ における ΔH_t° をそれぞれ算出し、それらの相加平均を 30° における ΔH_t° とした。

(2) 水-エチレングリコール混合溶媒における可溶化現象の解析

溶媒を水から水-エチレングリコール混合溶媒に変えて可溶化と溶媒の表面張力の関係を検討したものである。エチレングリコールおよび水の表面張力は、Table VI に示した。

又、結果を Table VII に示した。

Table VI Surface Tension⁵⁵⁾

	Temp.	γ
Ethylene glycol	20°	46.49
Water	20°	72.58
	30°	71.03
	40°	69.42

Table VII Thermodynamic Parameters for AM-Pheno.

Ethylene glycol vol.%	$-\Delta G_t^\circ$ (cal/mole)			ΔH_t° (cal/mole)	$T\Delta S_t^\circ$ (cal/mole)
	20°	30°	40°		
0	70	75	83	130	210
25	57	66	69	130	200
50	38	45	47	110	150
75	33	24	40	80	100

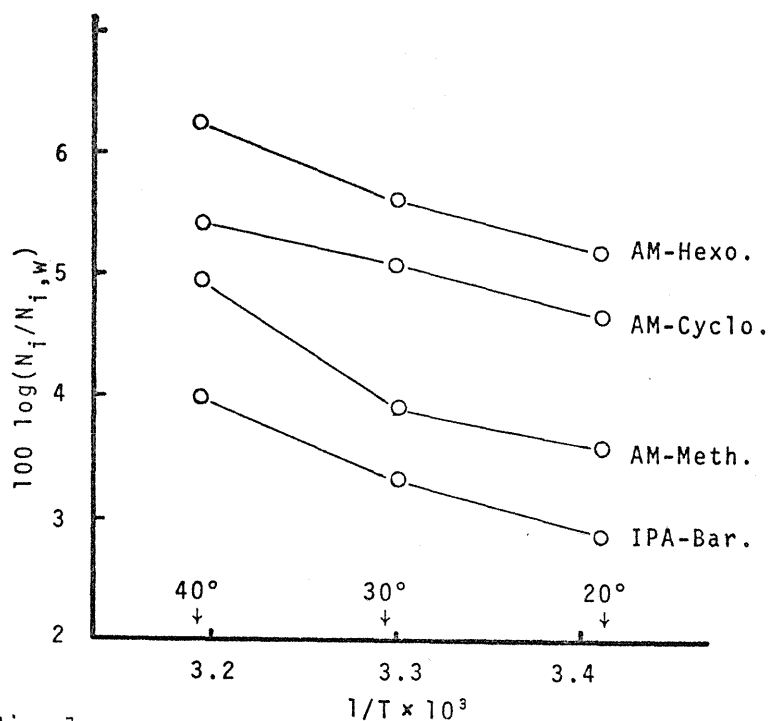


Fig.1
SOLUBILITY OF AM AND IPA IN WATER AND ADDITIVE
SOLUTION AT VARIOUS TEMPERATURE

第3編 実験の部

(I) ピラゾロン誘導体溶液におけるアミノピリンの溶解度の測定

(1) 試料

実験に使用したピラゾロン誘導体は総論の部第3編 Table IV に示した6種であるが、フェニルブタゾンおよびオキシフェンブタゾンは藤沢薬品より分与されたものを使用した。融臭はそれぞれ92-94°, 104-105°であった。フェノピラゾンは大日本製薬より分与されたものを使用した。mp 233~234°。アミノプロピロンは新日本製薬より分与されたものを使用した。mp. 180~181°。α-アミノアンチピリンは試薬特級(第一化学薬品)を、又、アンチピリンは局方品をそのまま使用した。

(2) 溶解度の測定

実験の部第2編(I)(2)に記載した。

(3) 定量法

アミノピリンの定量は、フェニルブタゾンオキシフェンブタゾンおよびフェノピラゾン共存時実験の部第2編(I)(3)に記載したと同様に行った。

アンチピリン、α-アミノアンチピリンおよびアミノプロピロン共存時は、AM が存在しない、これら溶解補助剤の吸収度をあらかじめ測定し、AM が共存するこれら溶解補助剤溶液の吸光度より前者を差し引いてAMの濃度を算出した。

(4) 実験結果

上に述べた実験より AM の ΔG_t° を求め Table VIII および Table IX に示した。

Table VIII ΔG_t° of AM in Water

Pyrazolone deriv.	Temperature		
	20°	30°	40°
phenylbutazone	84.2	97.7	109.2
	80.2	106.1	103.2
phenopyrazone	65.2	80.1	80.6
	62.1	69.2	84.1
oxyphenbutazone	68.4	84.2	96.5
	71.7	78.1	102.1
antipyrine	30.4	29.5	36.7
	24.7	31.4	32.3
4-aminoantipyrine	21.6	29.8	35.4
	25.9	19.9	29.7
aminopropylon	18.4	22.5	33.9
	8.4	17.2	24.8
	14.5	17.3	26.5
	15.8	16.7	20.5

Table IX AM in Aqueous Mixed Solvent at 30.0°

Ethylene glycol (vol.%)	$-\Delta G_t^\circ$ (cal/mole)	
	phenylbutazone	antipyrine
0	100.2	28.1
10	89.1	28.1
25	74.6	21.8
50	42.1	9.3
75	28.1	8.3

(II) ピラゾロン誘導体の物理化学的性質

(1) 平面積の測定

測定法は実験の部第2編(II)(3)に記載した。結果を Table X に示した。

Table X Molecular Weight and Planar Area

	MW	Area (Å ² /molecule)
phenopyrazone	252.26	72.7
phenylbutazone	308.37	88.3
oxyphenbutazone	324.37	93.8
antipyrine	188.22	57.7
4-aminoantipyrine	203.24	60.7
aminopropylon	302.37	82.2

(III) 安息香酸誘導体溶液におけるアミノピリンの溶解度の測定

実験法は実験の部第2編(II)(2)および(3)に記載したものに準じる。結果を Table XI に示した。

Table XI Solubility of AM in Additive Solution at 30.0°

additive concn. (mole/lit.)	p-hydroxy benzoic acid	p-amino benzoic acid	ethyl-p-amino benzoate
0	1.75×10^{-1}	1.75×10^{-1}	1.75×10^{-1}
1×10^{-1}	1.78	1.80	
2	1.81	1.84	2.02 ^{a)}
3	1.86	1.89	
4	1.90	1.92	

a) Concentration of additive, 1.92×10^{-2} mole/lit.

(IV) ピラゾロン誘導体の溶解性

(1) Hildebrand equation の適用

ピラゾロン誘導体の融解熱の測定については実験の部第1編(II)(1)で述べた。モル容積についても同様である。溶解パラメーターの測定並びに結果は総論の部第3編第3章において示した。

計算においては、飽和溶液の溶媒の容積分率を最初1と仮定して行い、一次近似で理論溶解度を求め、ついでその値を用い新たな容積分率を計算するといふくり返しの方法を用い容積分率が一定になるまで行った。結果を Table XII に示した。

(2) 水およびベンゼンに対するピラゾロン誘導体の溶解度

水に対するピラゾロン誘導体の溶解度の測定は実験の部第1編(II)(2)および(3)に示した方法により行った。

Table XII Solubility of Pyrazolone Derivatives at 30.0°

Pyrazolone deriv.	Mole fraction soly.	
	H ₂ O	Benzene
oxyphenbutazone	1.78×10^{-6}	3.01×10^{-3}
phenylbutazone	5.06×10^{-7}	1.22×10^{-1}
phenopyrazone	1.02×10^{-6}	6.49×10^{-5}
antipyrine	1.29×10^{-1}	5.28×10^{-2}
4-aminoantipyrine	8.63×10^{-2}	3.54×10^{-2}
aminopropylon	7.49×10^{-3}	7.79×10^{-3}

(V) ピラゾロン誘導体溶液の構造性の検討

(1) 電導度の測定

水および 0.5M-アンチピリン並びに、 α -アミノアンチピリン溶液を用い SDS, D D A B の各種濃度の溶液を調製し、25.0°における溶液の電導度を数字式電導度計(東亜電波, CM-1DB型)を用いて測定した。

結果を Table XIII と XIV に示した。

(2) フェニルブタゾンの SDS 溶液に対する溶解度

SDS の各種濃度溶液に対するフェニルブタゾンの溶解度を測定し、SDS の CMC を求めた。実験法は実験の部第 2 編 (I) (2) に準じたものである。

結果を Table XV と XVI に示した。

Table XIII. Conductivity of SDS solution at 25.0°

Additive	Concn. of SDS	κ	Λ
None	3.99×10^{-3}	2.780×10^2	69.7
	4.51	3.140	69.7
	5.20	3.625	69.7
	5.55	3.800	68.5
	6.24	4.325	69.3
	6.94	4.685	67.6
	7.28	4.905	67.4
	7.63	5.020	65.8
	7.98	5.175	64.9
	8.32	5.310	63.8
	8.67	5.465	63.0
	9.02	5.550	61.6
	9.54	5.725	60.0
	10.06	5.855	58.2
0.5M- antipyrine	4.00	2.130	53.3
	5.00	2.682	53.6
	6.00	3.212	53.6
	7.00	3.752	53.6
	8.00	4.265	53.3
	9.00	4.825	53.6
	10.00	5.297	53.0
	11.00	5.813	52.9
	13.00	6.882	52.9
	15.00	7.797	52.0
	18.00	9.307	51.7
	20.00	10.15	50.8
0.5M- 4-aminoantipyrine	5.00	2.870	57.4
	6.00	3.490	58.2
	7.00	3.998	57.1
	9.00	5.035	55.9
	10.00	5.530	55.3
	12.00	6.625	55.2
	14.00	7.680	54.9
	15.00	8.095	53.9
	16.00	8.637	53.9
	17.00	9.040	53.2
	20.00	10.33	51.7

Table XIV Conductivity of DDAB solution at 25.0°

Additive	Concn. of DDAB	κ	Λ
None	4.23×10^{-3}	4.210×10^2	99.6
	5.93	5.950	100.4
	9.03	8.785	97.3
	11.88	1.125×10^3	94.7
	16.38	1.355	82.7
	17.69	1.390	78.6
	19.32	1.395	72.2
	20.74	1.440	69.4
	7.23	6.950×10^2	96.2
	10.61	9.995	94.2
0.5M- antipyrine	5.00	3.735×10^2	74.7
	6.00	4.345	72.4
	7.00	5.095	72.8
	8.00	5.652	70.7
	10.00	7.125	71.3
	12.00	8.525	71.0
	13.00	9.110	70.1
	16.00	1.095×10^3	68.4
	17.00	1.150	67.7
	19.00	1.265	66.6
	20.00	1.295	64.8
	21.00	1.358	64.7
	0.5M- 4-aminoantipyrine	5.00	3.910×10^2
7.00		5.310	75.9
8.00		5.955	74.4
10.00		7.350	73.5
11.00		7.913	71.9
12.00		8.605	71.7
15.00		1.035×10^3	69.0
17.00		1.140	67.1
18.00		1.190	66.1
20.00		1.290	64.5

Table XV Solubility of Phenylbutazone in SDS Solution
at 25.0°

Concn. of SDS (M)	O.D. ^{a)}	pH ^{b)}
0	0.219	5.1
2.00×10 ⁻³	0.250	-
3.00	0.266	-
4.00	0.263	-
5.00	0.267	5.0
5.75	0.274	-
6.00	0.290	5.0
6.25	0.296	-
6.50	0.369	4.9
6.75	0.391	-
7.00	0.480	4.8
7.20	0.502	4.8
7.30	0.530	4.9
7.50	0.559	4.8
7.60	0.563	4.9
7.70	0.564	4.9
7.80	0.637	4.8
8.00	0.638	4.9
9.00	0.855	4.9
10.0	1.002	4.8

a) These values indicate optical density of saturated solutions by phenylbutazone in the presence of SDS.

b) These values indicate pH of phenylbutazone solution with SDS.

Table XVI Conductivity of SDS Solution with Phenylbutazone at 25.0°

Additive	Concn. of SDS	κ	Λ
None	0	2.085×10	
Phenylbutazone	5.00×10^{-3}	3.748×10^2	75.0
	6.00	4.455	74.3
	6.50	4.745	73.0
	7.00	4.995	71.4
	7.20	5.055	70.2
	7.30	5.120	70.1
	7.40	5.180	70.0
	7.50	5.160	68.8
	7.60	5.255	69.1
	7.70	5.258	68.3
	7.80	5.195	66.6
	8.00	5.375	67.2
	9.00	5.650	62.8

引用文献

- 1) T.Higuchi et al.: J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 43, 465(1954).
- 2) W.Kauzmann: Advan. Protein Chem., 14, 1(1959).
- 3) G.Nemethy, H.A. Scheraga: J. Chem. Phys., 36, 3382(1962).
- 4) G.Nemethy, H.A. Scheraga: J. Chem. Phys., 36, 3401(1962).
- 5) G.Nemethy, H.A. Scheraga: J. Phys. Chem., 66, 1773(1962).
- 6) 中野: 薬剂学, 27, 283(1967)
- 7) K. Connors et al.: J. Am. Chem. Soc., 91, 3597(1969).
- 8) M. Nakano et al.: J. Pharm. Sci., 59, 1103(1970).
- 9) K. Connors et al.: J. Am. Chem. Soc., 93, 7239(1971).
- 10) P. G. Stecher, Ed.: "'Merk Index'" Merk & Co., Inc.(1968).
- 11) R. Charonnat: Compt. Rend., 185, 284(1927).
- 12) R. Charonnat: Bull. Sci. Pharmacol., 34, 545(1927).
- 13) R. L. Bohon, W. F. Claussen: J. Am. Chem. Soc., 73, 1571(1951).
- 14) K. Shinoda et al.: Bull. Chem. Soc. Japan, 41, 2612(1968).
- 15) 篠田耕三: 化学と工業, 21, 1400(1968)
- 16) M. E. L. McBain, E. Hutinson: "'Solubilization and Related Phenomena'", Academic Press(1955).
- 17) H. S. Frank, M. W. Evans,: J. Chem. Phys., 13, 507(1945).
- 18) K. Buils, G. R. Choppin: J. Chem. Phys., 39, 2035(1963).
- 19) I. M. Klotz: Science, 128, 815(1958).
- 20) T. Higuchi et al.: J. Am. Pharm. Assoc., 48, 557(1959).
- 21) G. Gancia: Bull. Chim. Farm., 91, 49(1952).
- 22) Starkenstein: Therapent. Halbmonatfufte, 35, 629(1921).
- 23) Herzog: Apoth. Ztg., 37, 415(1922).
- 24) Pfeiffer: Z. Phtsiol. Chem., 146, 98(1925).
- 25) C. Tanford et al.: J. Biol. Chem., 246, 2211(1971).
- 26) O. Sinanoglu in "'Molecular Associations in Biology," B. Pullman, Ed., Academic Press, New York,(1968), pp 427-445.
- 27) G. Nemethy: Angew. Chem. internat. Edit., 6, 195(1967).
- 28) K. Connors et al.: J. Pharm. Sci., 59, 1271(1970).
- 29) M. Nakano et al.: J. Pharm. Sci., 57, 183(1968).
- 30) 吉田: 薬誌, 93, 1452(1973).
- 31) J. B. Hyne et al.: Can. J. Chem., 46, 2333(1968).
- 32) P. T. Thyrum et al.: J. Pharmacol. Exptl. Therap., 164, 239(1968).

- 33) O. Sinanoglu et al.: Photochem. Photobiol., 3, 333(1964).
- 34) O. Sinanoglu et al.: Federation Proc., 24, S-12(1965).
- 35) O. Sinanoglu et al.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 158, 308(1969).
- 36) I. M. Klotz: Federation Proc., 24, S-24(1965).
- 37) J. H. Hildebrand: J. Phys. Chem., 72, 1841(1968).
- 38) H. S. Frank, W-Y, Wen: Discussion Faraday Soc., 24, 133(1957).
- 39) H. S. Frank: Federation Proc., 24, S-1(1965).
- 40) M. Crothers et al.: Biochemistry, 7, 1817(1968).
- 41) T. Higuchi et al.: J. Pharm. Sci., 59, 1601(1970).
- 42) J. H. Hildebrand et al.: "Regular Solutions" Prentice Hall, Inc., (1962).
- 43) J. H. Hildebrand et al.: "The Solubility of Nonelectrolytes" Dover Publications, Inc., (1964).
- 44) K. C. James et al.: J. Pharm. Pharmacol., 20, 709(1968).
- 45) A. N. Martin et al.: J. Pharm. Sci., 49, 444(1960).
- 46) E. J. Fendler, J. H. Fendler: Advan. Phys. Org. Chem., 8, 275 (1970).
- 47) A. Holtzer et al.: J. Am. Chem. Soc., 83, 4865(1961).
- 48) A. Holtzer et al.: J. Phys. Chem., 71, 3320(1967).
- 49) K. Arakawa et al.: Bull. Chem. Soc. Japan, 43, 3048(1970).
- 50) 篠田耕造: "溶液と溶解度", 丸善(1960).
- 51) B. B. Brodie et al.: J. Pharmacol. Exptl. Therap., 99, 171(1950).
- 52) L. R. Goldbaum: Anal. Chem., 24, 1604(1952).
- 53) 小西良士: 学位論文, 京都大学(1967).
- 54) M. Gibaldi et al.: J. Pharm. Sci., 56, 370(1967).
- 55) J. A. Riddick et al.: "Techniques of Chemistry, vol. II, Organic Solvents" Wiley-Interscience. (1970).