水溶液中におけるピラジナミドとイソニアジドの錯体形成の可能性

田村一雄, 酒井久仁雄*

富山労災病院薬剤部*

Complex Formation from Pyrazinamide and Isoniazid in Aqueous Solution

KAZUO TAMURA, KUNIO SAKAI*

Pharmacy, Toyama Rosai Hospital*

The complex formation between pyrazinamide and isoniazid was studied in the Higuchi-Lach method. The solubility of pyrazinamide increased in parallel with isoniazid concentration at 25°, indicating a complex formation. The increase in solubility of pyrazinamide is due to a complex formation and continues until the solubility of the complex reaches the limit. The results of the experiment indicate that the complex is formed by pyrazinamide and isoniazid mixed at equal ratio. This is substantiated by the finding that the equilibrium constant in the experiment remained stable in the whole range of concentrations.

緒 言

抗結核薬としてのイソニアジドは他種抗結核薬との併用療法が原則とされ、ピラジナミドとの併用投与によっては、両者の抗菌力が増強されるとともに、耐性上昇を著しく遅延することが知られている¹⁾が、今までに両者の水溶液中における相互作用については研究報告がない。著者ら²⁾は抗結核薬併用療法にしばしば使われるイソニアジドとパラアミノサリチル酸カルシウムの相互作用について報告したが、今回はイソニアジドとピラジナミドの水溶液中における相互作用を検討した結果、イソニアジドの共存により水にやや難溶性のピラジナミドの溶解度が著しく上昇することを認めた。これは水溶性の大きな錯体形成によるものであることが考えられる。錯体を純粋に分離し、その性質を測定する必要があるが、錯体を分離することが極めて困難であるため著者らは Higuchi ら³⁾がベンゾカインとカフェインの錯体形成を証明した溶解度法を応用して、ピラジナミドとイソニアジドとの生成錯体間の化学量論的關係を検討したので報告する。

実 験 の 部

試 薬

ピラジナミド, イソニアジドは日本薬局方品, その他

* 魚津市六郎丸992; 992, Rokuromaru, Uozu-shi, Toyama, 973 Japan

の試薬は市販品特級を使用した。

アゾトメーター

アゾトメーターは既報⁵⁾の通りである。

定量操作

ピラジナミドとイソニアジドの定量法

ピラジナミドは第八改正日本薬局方の定量法⁴⁾に従って定量した。イソニアジドの定量法は既報⁵⁾のフェリシアン化カリウム—アゾトメトリー法に従ったが、この方法によるときは共存するピラジナミドは窒素ガスを発生しない。

ピラジナミドとイソニアジド共存時の溶解度測定

過剰量 (1.0 g) のピラジナミドを 50 ml のコルベンにとり、20 ml の蒸留水と一定量のイソニアジドを加え、25° で3時間振とうして平衡に達せしめた後、汙過し、汙液 10 ml についてピラジナミドを定量した。別に汙液 1 ml をとり、蒸留水を加えて全量 500 ml に希釈し、その 1 ml をとりフェリシアン化カリウム—アゾトメトリー法⁵⁾によりイソニアジドを定量した。イソニアジドの添加量を順次増加して得られた結果が Table 1, Fig. 1 である。

結果および考察

25° におけるピラジナミドの溶解度は $1.30 \times 10^{-4} \text{M}$ イソニアジドのそれは $10.43 \times 10^{-4} \text{M}$ であるが、両者共存時のピラジナミドとイソニアジドの最高濃度はそれぞ

Table 1. Total Solubility of Pyrazinamide in Water Containing Isoniazid at 25°

isoniazid added to system concn. $\times 10^{-1}M$	total pyrazin- amide at satura- tion concn. $\times 10^{-1}M$	Equilib. const. (L/M)
0.00	1.30	
1.46	1.51	1.29
2.92	1.73	1.33
4.37	1.97	1.39
5.84	2.15	1.31
7.29	2.37	1.32
8.02	2.50	1.35
8.75	2.61	1.35
9.48	2.73	1.37
10.21	2.81	1.34
10.94	2.89	1.31
11.67	2.92	1.24
12.04	3.00	1.26
12.24	3.08	1.31
12.39	3.04	1.26
13.13	3.12	1.24
13.85	3.06	1.12
14.22	3.08	1.10
14.58	3.10	1.08
		Av. 1.28

X: Values column 1

Y: Values column 2

Fig. 1. Phase Diagram of Pyrazinamide-Isoniazid System in Water at 25°
Molar concn. of solubilized pyrazinamide is plotted against molar concn. of isoniazid
Point Z (X) on the diagram represents the solubility limit of isoniazid

れ $3.08 \times 10^{-1}M$ と $12.24 \times 10^{-1}M$ となる (Fig. 1).
従ってピラジナミドとイソニアジドの共存時における両者の溶解度増加の比は $(3.08 \times 10^{-1}M) - (1.30 \times 10^{-1}M) / (12.24 \times 10^{-1}M) - (10.43 \times 10^{-1}M) = 1.78 \times 10^{-1}M / 1.81 \times 10^{-1}M = 0.98$ となり、ピラジナミドとイソニアジドは 1 : 1 の割合で錯体を形成することが推定されるので、次の式 (1) を適用して錯体形成の安定度定数 K_c を計算した (Table 1).

Table 1 の第 1 列の数値を X とし、第 2 列の数値を Y とすれば式 (1) より K_c は次の計算式によって求められる。

$$K_c = (Y - 1.30 \times 10^{-1}M) / (1.30 \times 10^{-1}M) \{ [X - (Y - 1.30 \times 10^{-1}M)] \dots \dots (1)$$

結 語

ピラジナミドは水に難溶性であるが、イソニアジドの共存下では、両者の溶解度が増加する。この溶解度 (モ

ル濃度) の増加の比が 0.98 であることからピラジナミドとイソニアジドが 1 : 1 の割合で錯体を形成することが推察される。また平衡定数 K_c が、実験濃度の全範囲にわたってほぼ一定の数値を示すこともこのことを支持している。

謝辞 本研究に際し御指導いただいた元名古屋市立大学薬学部塚本長太郎教授に感謝いたします。

文 献

- 1) G.B. Maekness : Am. Rev. Tuber Pulmonary Disease, 74, 718 (1956).
Walsh Me Dermott, Louise Ormond, Carl Mushenhein, Kurt Deuschle, Robert M, Me-cvme, Jr., and Rulph Tompssett : ibid, 69, 319 (1954).
- 2) 田村一雄, 塚本長太郎 : 薬剤学, 33, 200 (1973).
- 3) Takeru Higuchi and John. L. Lach : J. Amer. Pham. Assoc. Sci., 43, 349 (1954).
- 4) 第八改正日本薬局方第一部解説書, 広川書店, C 1394 (1971).
- 5) 田村一雄 : 薬剤学, 32, 150 (1972).