薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
103 (8) 819-824 (1983)

固体状態におけるテオフィリンと数種の脂肪族有機二塩基酸との相互作用

西庄重次郎,* 竹中富美子

神戸女子薬科大学

The Interaction of Theophylline with Several Aliphatic Organic Dibasic Acids in Solid State

JUJIRO NISHIJO* and FUMIKO TAKENAKA

Kobe Women's College of Pharmacy, 19-1, Motoyamakitamachi
4-chome, Higashinada-ku, Kobe, 658, Japan

(Received March 16, 1983)

The formation of solid complex of theophylline and aliphatic organic dibasic acid was tried in aqueous solution. Consequently, solid complexes were formed from theophylline with oxalic acid in a molar ratio of 2:1, and with maleic acid, malonic acid and glutaric acid in a molar ratio of 1:1. However, no solid complexes with succinic acid or adipic acid were formed. The type of bonding of theophylline with an organic dibasic acid was considered to be an intermolecular hydrogen bond between the carboxyl group of the organic acid and nitrogen at the 9-position of theophylline. The reasons that 1:1 complexes tend to be formed were presumed. With a decrease in pK_a , organic acid had a tendency to be stabilized thermally by the formation of its solid complex and the heat of reaction to form solid complex from crystals of its component also increased except maleic acid.

Keywords—solid complex of theophylline; aliphatic organic dibasic acid; X-ray powder pattern; DTA-TG; heat of reaction; intermolecular hydrogen bond

芳香族有機酸である5-クロロサリチル酸とカフェイン¹⁾およびテオフィリン²⁾の固体複合体の結晶構造がX線回折によって研究され、それによると固体複合体形成の第一の推進力は芳香族有機酸の $-\text{COOH}$ とキサンチン化合物の9位の窒素 N との間の分子間水素結合であり、次いで芳香族カルボン酸の芳香核の π 電子とキサンチン化合物の α, β 不飽和ケトンとの局所的な相互作用であるとされている。

著者らは先に、芳香核を持たない有機酸でもカフェインと固体複合体を形成することを報告した³⁾。そこで今回キサンチン化合物と医薬品分子との相互作用の解明の基礎的研究としてテオフィリンと数種の構造と pK_a の異なる脂肪族有機二塩基酸との固体複合体の形成におよぼす要因について検討し、若干の知見を得たので報告する。

実験の部

試薬 テオフィリンは特級試薬を水から再結晶し、80°Cの電気低温乾燥器中で無水テオフィリンに変えて使用した。有機酸は特級試薬を水から再結晶して用いた。本実験で使用した水はすべて蒸留水である。

固体複合体の形成とその組成の決定 先の報告と同様の方法で行った。³⁾

X線回折 既報の装置を用いて測定した。³⁾

示差熱天秤分析 (DTA-TG) 既報の装置を用い空気中で行った。³⁾

赤外吸収 (IR) スペクトル 既報の装置および方法で行った。³⁾

溶解熱の測定 既報の装置および方法で行った。³⁾

実験結果と考察

固体複合体の形成能

実験の部記載の方法で固体複合体の形成を試みた結果を Table I に示す。テオフィリンはシュウ酸とモル比

TABLE I. Solid Complex Formation Ability of Theophylline (Th) with Organic Dibasic Acids and Composition of the Solid Complexes

Organic acid	pK_{a1}	pK_{a2}	Composition
Oxalic acid (Ox)	1.37	3.81	(Th) ₂ Ox
Maleic acid (Mle)	1.92	6.23	Th·Mle
Malonic acid (Mlo)	2.86	5.70	Th·Mlo
Succinic acid (Su)	4.21	5.64	—
Glutaric acid (Gl)	4.34	5.27	Th·Gl
Adipic acid (Ad)	4.41	5.28	—

Fig. 1. X-Ray Powder Diffraction Pattern of the Solid Complexes of Theophylline with Organic Dibasic Acids (—) and the Sums of Each X-Ray Powder Diffraction Patterns of two Components of Solid Complex (.....)

- (1): complex with oxalic acid,
 (2): complex with maleic acid,
 (3): complex with malonic acid,
 (4): complex with glutaric acid.

無水テオフィリンを生成し、したがってa点までの重量減少にはテオフィリンの昇華による重量減少が重なっていると考えられる。吸熱ピーク II は主として脱グルタル酸反応の吸熱変化に対応する。マロン酸の固体複合体では (Fig. 3), 脱マロン酸反応は吸熱ピークを伴って起こる。マロン酸単独では融解後蒸発するので固体複合体とマロン酸単独の熱的性質は異なる。a点で取り出した試料のX線回折図形は無水テオフィリンの回折図形に一致する。シュウ酸およびマレイン酸の固体複合体はマロン酸の固体複合体とよく似た DTA-TG 曲線を示し、吸熱ピークを伴って脱有機酸反応して無水テオフィリンになる。グルタル酸以外の有機酸の固体複合体は

2:1 で、マレイン酸、マロン酸、グルタル酸とはモル比 1:1 で固体複合体を形成するがコハク酸、アジピン酸とは固体複合体を形成しないことが判明した。これらの結果は Table I に付記する有機酸の pK_a ⁴⁾ が小さいほど固体複合体の形成が容易である傾向を示すが必ずしも pK_a のみで説明できない。カフェインはこれらの有機酸とモル比 2:1 で複合体を形成する傾向を示したが、テオフィリンはモル比 1:1 で複合体を形成する傾向を示す。テオフィリンとシュウ酸はモル比 2:1 で固体複合体を形成することおよび有機酸の pK_a が小さいほど固体複合体の形成が容易であることから判断して固体複合体の形成には有機酸の $-COOH$ が重要な役割を果していることは明白である。Fig. 1 に固体複合体および固体複合体のモル比に応じた各成分のX線回折図の和を示す。

固体複合体の DTA-TG

形成した固体複合体の熱的安定性を調べるために DTA-TG を行った。Fig. 2, 3 にグルタル酸、マロン酸の固体複合体の DTA-TG の結果を示す。比較のため同図に有機酸およびテオフィリン単独の DTA-TG 曲線を付記した。Fig. 2 からグルタル酸の固体複合体は吸熱ピーク I を伴って融解した後、吸熱ピーク II, III を伴い2段階に重量減少する。Fig. 2 の a 点での重量減少は全重量減少の 49% でこれは固体複合体中でのグルタル酸の組成 (42.7%) よりも大きいこと、吸熱ピーク III および IV の形状と位置がテオフィリン単独の場合と類似することからグルタル酸の固体複合体ではグルタル酸を脱離して

Fig. 2. DTA-TG Curves of Glutaric Acid (---), Theophylline (.....) and Their Complex (—) in Air

Sample amount: glutaric acid 4.5 mg, theophylline 6.1 mg, complex 10.6 mg, heating rate: 2.5°C/min, sensitivity: $\pm 100 \mu\text{V}$.

融解なしに脱離反応するところから包晶化合物であると考えられる。有機酸とその固体複合体の重量減少開始時の温度を DTA-TG 曲線より求めて Table II に示す。有機酸は固体複合体を形成することによって熱的に安定化され、その安定化の大きさは有機酸の $\text{p}K_a$ が小さいほど大きい傾向にあった。固体複合体形成によるマレイン酸の熱的安定性の増大はその $\text{p}K_a$ から判断すると小さいように思われる。

IR スペクトル

固体複合体および固体複合体の成分の IR スペクトルを測定した。Table III にテオフィリンおよび固体複合体の $\text{C}_8\text{-H}$ および >C=O の伸縮振動を示す。また有機酸の >C=O の伸縮振動も付記した。固体複合体の IR スペクトルには $1590, 1400 \text{ cm}^{-1}$ に吸収を示さないことから有機酸は -COO^- の形をとっていない。しかしながら有機酸の -COOH に起因する吸収が固体複合体で変化することから有機酸は有機酸単独の結晶における -COOH 間の分子間水素結合による鎖状構造と異なる状態にあると考えられる。固体複合体において $\text{C}_8\text{-H}$ に起因する吸収がテオフィリン単独に比較してわずかながら低波数側にシフトし、また >C=O に起因する吸収も低波数側にシフトした。D. Cook⁵⁾ らはサリチル酸とカフェインおよびテオブロミンの間の固体複合体の IR スペクトルを詳細に研究し、サリチル酸の -COOH はカフェインあるいはテオブロミンの 9 位の窒素 >N に分子間水素結合によって結合し、その

Fig. 3. DTA-TG Curves of Malonic Acid (---) and the Complex (—) in Air

Sample amount: malonic acid 5.6 mg, complex 15.3 mg, heating rate: 2.5°C/min, sensibility: $\pm 100 \mu\text{V}$.

TABLE II. Starting Temperatures of Weight Loss of Organic Acids and the Solid Complexes by DTA-TG

Temperature (°C)	
Oxalic acid	100
Complex	146
Maleic acid	118
Complex	122
Malonic acid	121
Complex	141
Glutaric acid	130
Complex	138

TABLE III. ν_{C_8-H} and $\nu_{C=O}$ Absorption Bands^{a)} (cm^{-1}) in the IR Spectra of Theophylline, Organic Acids and Their Complexes

	Theophylline	Complex of oxalic acid	Complex of maleic acid	Complex of malonic acid	Complex of glutaric acid	Complex of 5-chlorosalicylic acid
ν_{C_8-H}	3121 m	3113 m	3113 m	3117 m	3106 m	3107 m (3225 m) ^{f)}
$\nu_{C=O}$	1722 vs	1719 s	1718 s	1767 s	1739 s	1717 s
	1673 vs	1674 vs	1663 vs	1713 s	1718 s	1670 vs
		1656 s, sh	1634 vs, b	1663 vs	1663 s, b	
		(1700 s, b) ^{b)}	(1716 vs, b) ^{c)}	(1709 vs, b) ^{d)} (1744 vs, b)	(1700 vs, b) ^{e)}	(1685 sv) ^{f)}

a) v, very; s, strong; m, medium; b, broad; sh, shoulder.

b) oxalic acid $\cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

c) maleic acid.

d) malonic acid.

e) glutaric acid.

f) 5-chlorosalicylic acid.

Chart 1

際カフェインおよびテオブロミンの C_8-H と $>C=O$ の吸収が高波数側にシフトすると報告した。しかしながらテオフィリンの固体複合体では C_8-H および $>C=O$ に起因する吸収のシフトは逆であった。そこでテオフィリンと5-クロロサリチル酸の固体複合体を文献記載²⁾の方法に従って調製し、IR スペクトルを測定した。その結果を Table III に付記した。5-クロロサリチル酸の固体複合体においてテオフィリンの C_8-H および $>C=O$ に起因する吸収がいずれもテオフィリン単独に比較してより低波数側へシフトした。テオフィリンと5-クロロサリチル酸²⁾の固体複合体形成の第一の推進力が $-COOH$ と9位の $>N$ との分子間水素結合であるところからシュウ酸の固体複合体の構造を Chart 1 の I のように推定した。マロン酸およびグルタル酸の固体複合体においてそれぞれ 1767, 1739 cm^{-1} に観測される吸収はテオフィリンに水素結合していない有機酸の $-COOH$ に起因していると考え、その構造を Chart 1 の II のように推定した。一方、マレイン酸の構造に関する X 線解析³⁾ および IR スペクトル⁷⁾の研究を参考にしてマレイン酸の固体複合体の構造を Chart 1 の III のように推定した。

TABLE IV. Heats of Solution ΔH_{soln} of Theophylline, Organic Dibasic Acids and Their Complexes, and Heats of Reaction $-\Delta H_r$ of Solid Complex Formation from Components Crystals

	m (mmol/kg)	ΔH_{soln} (kcal/mol)	$-\Delta H_r$ (kcal/mol)
Theophylline	2.30	5.0	
Oxalic acid (anhydrous)	1.15	2.0	
Maleic acid	2.30	5.2	
Malonic acid	2.30	4.9	
Glutaric acid	2.30	5.7	
Complex of oxalic acid (2:1)	1.15	16.9	4.9
Complex of maleic acid (1:1)	2.30	11.1	0.9
Complex of malonic acid (1:1)	2.30	11.1	1.2
Complex of glutaric acid (1:1)	2.30	16.4	0.7

固体複合体生成の反応熱

固体複合体の水への溶解熱をテオフィリンの最終濃度が一定になるようにして求め、一方テオフィリンと有機酸の水への溶解熱をそれぞれ最終濃度が固体複合体の最終濃度と同じになるようにして求めた。⁸⁾ 溶解熱の測定は 25°C で行った。結果を Table IV に示す。このような希薄水溶液においてはテオフィリンと有機酸の間にはほとんど相互作用がないかまたは弱いと考えられるのでこのように求めた固体複合体の溶解熱からテオフィリンと有機酸の溶解熱の和を差し引いた値は

で表わされる複合体生成の反応熱と近似的に見なし得る。反応熱 $-\Delta H_r$ を Table IV に付記した。反応熱を有機酸の $\text{p}K_{a1}$, $\text{p}K_{a2}$ の平均値に対してプロットしたところ Fig. 4 のようになり反応熱は $\text{p}K_a$ に依存する傾向を示すがマレイン酸の反応熱はその $\text{p}K_a$ から考えて小さかった。カフェインの場合と同様にシュウ酸の反応熱が特に大きいのはシュウ酸の分子が小さく、 $-\text{CH}_2-$ のような無極性基を持たず固体複合体の形成によってすきまの少ない強い結晶格子を形成するためと考えられる。

考 察

脂肪族有機二塩基酸の $\text{p}K_a$ が小さいほどテオフィリンとの固体複合体形成が容易であることが判明した。有機酸の $\text{p}K_a$ が小さいほど $-\text{COOH}$ とテオフィリンの 9 位の窒素 N との分子間水素結合が起りやすく、固体複合体が形成されやすいと考えら

れる。コハク酸の $\text{p}K_{a1}$ がグルタル酸の $\text{p}K_{a1}$ より小さいにもかかわらず固体複合体を形成しないのはコハク酸の分子間凝集力が強いためと考えられる。テオフィリンとカフェインの 9 位の窒素 N の $\text{p}K_a$ はほとんど同じ⁹⁾ であるにもかかわらずテオフィリンは有機酸とモル比 1:1、カフェインはモル比 2:1 で固体複合体を形成しやすい。テオフィリンは単独でも Chart 1 の A 領域に点線で示す分子間水素結合⁹⁾ を持ち、一方カフェインはそのような水素結合を持たない¹⁰⁾ のでテオフィリンはカフェインより分子間凝集力が大きい。このことはテオフィリンがカフェインよりより高温で昇華、融解すること、あるいは水への溶解度¹¹⁾ が 25°C でテオフィリンは 3.6×10^{-2} mol/l、カフェインは 1.1×10^{-1} mol/l より証明される。先に報告したように凝集力の大きい分子ほど

Fig. 4. The Relation between Heat of Reaction of Solid Complex Formation $-\Delta H_r$ and $\text{p}K_a$ of the Organic Dibasic Acids

○: complex of oxalic acid, ●: complex of maleic acid,
●: complex of malonic acid, ⊙: complex of glutaric acid.

固体複合体を形成しにくいことからテオフィリンはカフェインより複合体を形成しにくくモル比 1:1 の固体複合体をより多く生成すると考えられる。Chart 1 に点線で示す (A 領域) テオフィリンの分子間水素結合の存在は水への溶解熱にも影響を与え、テオフィリンはカフェインより溶解熱がかなり大きい。このことはテオフィリンはカフェインに比べて単独でも分子間水素結合によって安定化するので固体複合体形成による安定化が小さいことを示唆する。予想の通りテオフィリンの固体複合体生成の反応熱はカフェインより小さかった。³⁾

一方マレイン酸はその pK_a から考えて固体複合体形成によってあまり安定化されず、反応熱も小さいのは 1 個の $-COOH$ が主として分子間水素結合よりも分子内水素結合に使用されているためと考えられる。

引用文献および注

- 1) E. Shefter, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 1163 (1968).
- 2) E. Shefter, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 710 (1969).
- 3) 西庄重次郎, 竹中富美子, 米谷郁子, 薬誌, **100**, 732 (1980).
- 4) シュウ酸は坂口武一, 上野景平, “金属キレート III,” 南江堂, 東京, 1970, p. 6. その他の有機酸は A. Albert, E. P. Serjeant 著, 松浦貞郎訳, “イオン定数,” 丸善, 東京, 1963, p. 128.
- 5) D. Cook, Z. R. Regnier, *Can. J. Chem.*, **46**, 3055 (1968).
- 6) M. Shahat, *Acta Crystallogr.*, **5**, 763 (1952).
- 7) H. M. E. Cardwell, J. D. Duntz, L. E. Orgel, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 3740.
- 8) 岡野定輔, 児島昭次, 薬誌, **86**, 547 (1966).
- 9) D. J. Sutor, *Acta Crystallogr.*, **11**, 83 (1958).
- 10) D. J. Sutor, *Acta Crystallogr.*, **11**, 453 (1958).
- 11) テオフィリンの溶解度は J. Nishijo, K. Ohno, K. Nishimura, M. Hukuda, H. Ishimaru, I. Yonetani, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 771 (1982) より得た。カフェインの溶解度はテオフィリンと同じ方法で求めた。