UDC 615.778.475-011

127. 田中信夫^{*1}, 中垣正幸^{*2}: パラアミノサリチル酸とその塩の分解に関する物理化学的研究(第1報) 水溶液中のパラアミノサリチル酸の脱炭酸反応におよぼす pH と Propylene Glycol, Polyvinylpyrrolidone, および界面活性剤の影響

Nobuo Tanaka and Masayuki Nakagaki: Physicochemical Studies on the Decomposition of *p*-Aminosalicylic Acid and its Salts. I. Effect of pH, and Addition of Propylene Glycol, Polyvinylpyrrolidone, and Some Surface-active Agents on the Decarboxylation of *p*-Aminosalicylic Acid in the Solution.

(Osaka Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.,^{*1} and Faculty of Pharmacy, Kyoto University^{*2})

Kinetic studies were made on the decarboxylation reaction of *p*-aminosalicylic acid in a wide range of pH up to 11.6. The relationship between the logarithm of the reaction rate constant, k , and pH is shown in Fig. 2 where the curve is indicated by the solid line, having the minimum value of k in the range of pH 9.2~9.5. This curve is represented by equation (5) which gives a curve indicated by the dotted line in Fig. 2. The same experiments were carried out on aqueous solution of *p*-aminosalicylic acid of pH 1.90, 2.90, and 3.90, with the addition of propylene glycol, polyvinylpyrrolidone, or a surface-active agent as a stabilizer. As indicated in Table I, propylene glycol has no such stabilizing effect (lowering of k/k_0) but such effect was found in polyvinylpyrrolidone. Experiments carried out with polyoxyethylene monolauryl ether of the polymerization degree of 9 and 25, and polyoxyethylene monooleate ester of the polymerization degree of 22, and their results are given in Figs. 4, 5, and 6. It was found from these experiments that, at the same pH and same molar concentration, the greater was the stabilization effect, the higher the HLB.

(Received October 28, 1960)

医薬品の中には不安定なものも多く、これらの医薬品の安定化について数多くの研究がすでに報告されており、Edwards¹⁾, Higuchi²⁾, 野上³⁾等はエステル類薬品の分解を動力学的な見地から研究した。そこで著者等は結核治療剤であるパラアミノサリチル酸(以下 PAS と略)の分解を反応速度的見地より検討した。

一般に PAS は、ナトリウム塩、カルシウム塩等で経口的に投与されているが、これらの水溶液としての製剤は殆んど市販されていない。PAS 水溶液としての製剤の試みは、多くの研究者^{4,5)}によつて報告されているが、いまだ決定的な製剤はみあたらない。もしこれらの PAS 塩を水溶液、または水の多い製剤中で安定化するならば、一層応用範囲が広がるものと考えられる。

しかし多くの薬品分解に関する動力学的研究は、反応速度の非常に速い pH 範囲で実験しているが、安定化のためには、もつと安定な pH 範囲についても実験する必要があるものと考えられる。著者等は、まず PAS の脱炭酸反応を広範囲の pH について実験した。さらに安定剤として、propylene glycol (以下 PG と略), polyvinylpyrrolidone (以下 PVP と略), および界面活性剤(以下 SAA と略)として, polyoxyethylene monolauryl ether と polyoxyethylene sorbitan monooleate を PAS 水溶液に添加し実験した。

pH と反応速度定数との関係 PAS の脱炭酸反応について、すでに Liquori 等⁶⁾は pH 4 以下の非常に反

^{*1} Kashima-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka. ^{*2} Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) L. J. Edwards: Trans. Faraday Soc. **46**, 724(1950).

2) T. Higuchi, A. Havinga, L. W. Busse: J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed. **39**, 405(1950).

3) 野上, 堀岡, 栗津, 山田: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) **6**, 277(1958).

4) R. Lardi, M. Pesetz: Brit. Pat. 678,346; U. S. Pat. 2,647,853 (C. A. **47**, 9998(1953)).

5) R. G. Douris, J. M. Bory: U. S. Pat. 2,667,440 (C. A. **48**, 4781(1954)).

6) A. M. Liquori, A. Lipamonti: Gazz. chim. ital. **85**, 578, 589 (1955).

応速度の速い pH 範囲で実験し, pH 不変の場合, 一次反応となることを報告しているが, 著者等の pH の高い範囲での実験結果からも, 緩衝溶液中で一次反応となつた. 一例として Fig. 1 に示す通り $\log a/(a-x)$ と時間の関係が殆んど直線となるから, 反応速度定数 k は次式より求められる.

$$k = \frac{2.303}{t} \cdot \log \frac{a}{a-x} \quad (1)$$

a, x, t はそれぞれ PAS の初濃度, 同分解量, 反応時間である. この k と pH との関係を知るため, 25° における pH 4.04 以下の Liquori⁶⁾ の実験値, および著者等の pH 5 以上の実験値について, 反応速度定数の対数 $\log k$ を縦軸にとり, pH を横軸にとり図示すると, Fig. 2 の実線で示されるように pH 9.2~9.5 に k の最低値を有する曲線を得た.

Fig. 1.
First-order Disappearance of PAS
in pH 9.05 Buffer

Fig. 2.
Overall Kinetic Constant for PAS
at 25° as a Function of pH
—▲— from Liquori's value
—●— from experiment
----- from calculation

著者等は Fig. 2 の曲線が $\log k$ と pH と殆んど直線関係を示すことから考えて, これを簡単な式であらわすため, H_3O^+ と OH^- の濃度を函数とした式を誘導した.

すなわち, 水溶液中の PAS 分子およびイオンの各組成と k から検討した結果, 反応速度的研究のみでは, 自己分解反応か, 酸塩基触媒反応かを判別することはできなかった.

そこで PAS のカルボキシル基のみの電離について考えると, PAS 分子, PAS イオン, 水素イオンの各濃度を $[\text{PAS}]$, $[\text{PAS}^-]$, $[\text{H}_3\text{O}^+]$ とし, このときの電離平衡定数を K_{COOH} とすると,

$$[\text{PAS}] = K_{\text{COOH}}[\text{PAS}^-] \cdot [\text{H}_3\text{O}^+] \quad (2)$$

となる. 反応速度 v は, このときの反応速度定数を k' とすると,

$$v = k' \cdot [\text{PAS}] = k' \cdot K_{\text{COOH}} \cdot [\text{PAS}^-] [\text{H}_3\text{O}^+] \quad (3)$$

しかし pH 5~11 では (3) 式の $k' \cdot K_{\text{COOH}}[\text{PAS}^-]$ は一定と考えられるから, これを k_{H} とすると, (3) 式は $v = k_{\text{H}} \cdot [\text{H}_3\text{O}^+]$ となり, 反応速度を $[\text{H}_3\text{O}^+]$ の函数で示すことができる. また前記と同様に $v = k_{\text{OH}}[\text{OH}^-]$ と考えることができるから, この両者を総合して次式を得た.

$$k = k_{\text{H}}[\text{H}_3\text{O}^+] + k_{\text{OH}}[\text{OH}^-] \quad (4)$$

この k_{H} , k_{OH} の値を実験値から求めると, 次式の通りである.

$$k_{\text{calc}}(\text{day})(25^\circ) = 4.58 \times 10^3 [\text{H}_3\text{O}^+] + 0.48 [\text{OH}^-] \quad (5)$$

k_{calc} は (5) 式から求められる反応速度定数である. この (5) 式を図示すると, Fig. 2 の点線で示す曲線を得るから, pH 5~11 の範囲では (5) 式から大略の k 値および k の最低値を示す pH を予測することができる.

また 45, 70° についても同様に実験したが, 特にアルカリ性で酸化, 重合等の反応を併発し, Fig. 2 の如き曲線が得られなかった.

Propylene glycol および Polyvinylpyrrolidone を添加したときの反応速度定数への影響 前述の実験と同様に比較的反応速度のはやい pH 1.90, 2.90, および 3.90 の緩衝液に PG, PVP をそれぞれ 1, 3, 6% 添加

Table I. Change of k/k_0 after Adding Various Amounts of Propylene Glycol at pH 1.90, 2.90 and 3.90 (50°)

Concn. (%)	pH		
	1.90	2.90	3.90
1	1.000	0.980	1.000
3	1.000	0.965	0.965
6	1.000	0.953	0.965

Table II. Change of k/k_0 after Adding the Various Amounts of PVP at pH 1.90, 2.90, and 3.90 (M. W. 24,500~50,000)

Temp. (°C)	Concn. (%) \ pH	40			50			60		
		1.90	2.90	3.90	1.90	2.90	3.90	1.90	2.90	3.90
	1	1.00	0.890	1.00	0.920	0.898	0.941	0.914	0.934	0.944
	3	1.00	0.785	0.865	0.886	0.877	0.886	0.832	0.815	0.855
	6	0.900	0.668	0.739	0.861	0.775	0.840	0.746	0.696	0.786

Fig. 3-1.

First-order Disappearance of PAS in
6% Propylene Glycol with pH 1.90
Buffer at 50°

Fig. 3-2.

First-order Disappearance of PAS in
3% Polyvinylpyrrolidone with pH
3.90 Buffer at 50°

Fig. 3-3.

First-order Disappearance of PAS
in 6% EL-9 with pH 2.90
Buffer at 50°

して反応させた結果, 一次反応を示した (Fig. 4). これより k を求め, いずれも添加しなかつたときの反応速度定数 k_0 との比 k/k_0 を求め, この値を Table I, II に示した. この結果, 余り分子の大きくない PG の場合は比較的安定効果 (k/k_0 の低下) は少ないが, PVP のような高分子は interaction 等にも関係するためか^{7,8)}, PAS の分解をある程度阻止できることを知った. また pH 2.90 では PG, PVP 添加の両者共, pH 1.90, 3.90 に比較して安定なる結果を得た.

7) D. Guttman, T. Higuchi: J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed. **45**, 659(1956).

8) S. Sigga: Ibid. **46**, 201(1957).

Fig. 4. Influence of EL-9 on k/k_0

—○— pH 1.90 —●— pH 2.90 —×— pH 3.90

Fig. 5. Influence of EL-25 on k/k_0

—○— pH 1.90 —●— pH 2.90 —×— pH 3.90

Fig. 6. Influence of SO-22 on k/k_0

—○— pH 1.90 —●— pH 2.90 —×— pH 3.90

界面活性剤を添加したときの反応速度定数への影響 前述した通り PVP が安定効果を示すことがわかったので, さらに非イオン界面活性剤として比較的 HLB の高い polyoxyethylene monolauryl ether 平均重合度 9 (以下 EL-9 と略), 同平均重合度 25 (以下 EL-25 と略), および polyoxyethylene sorbitan monooleate 平均重合度 22 (以下 SO-22 と略) を 1, 3, 6% 濃度添加した結果, 前記 PG, PVP と同様に一次反応を示し (Fig. 3), 安定効果についても, Fig. 4~6 を得た. この三者を mol 濃度から比較して考えると, 明らかに HLB の高い方が安定効果が大きいである.

以上の結果から, つぎの事項が考えられる.

1. 安定効果は各 pH 共温度の上昇によつて低下する.
2. 同じ pH で EL-9 と EL-25 を比較すると, 同一 mol 濃度では HLB の高い EL-25 の方が安定効果が大きいである.
3. pH の異なる三者では, pH 3.90 が他の二者に比して, 一定濃度では安定効果が小さいである.

PAS・dodecylamine 塩の脱炭酸反応 PAS が SAA によつて安定化され, この安定効果は pH 3.90 よりも pH 2.90, 1.90 の方が大きいことがわかったので, この反応をさらに抑制する目的で, PAS の dodecylamine 塩 (以下 PASDA と略) を作り, 50°, pH 2.90 で PASDA の分解を検討した結果, SAA の添加の有無にかかわらず一次反応を示した. また, 安定効果を検討した結果, Table III に示す通り, さらに安定化することができた.

Table III. First-order Kinetic Constant and k/k_0 of PAS·DA at 50° (pH 2.90)

Time (min.)	30	60	90	120	150	180	k/k_0
PAS·DA (0.002M)	2.16	2.14	2.10	2.02	2.08	—	0.342
PAS·DA+3%EL-9	1.25	1.44	1.48	1.45	1.43	1.36	0.222

Table IV. List of Buffer

pH	(M)	NaOH (M)	NaCl (M)
1.90	Na ₂ citrate	0.030	0.070 (HCl)
2.90	Na ₂ citrate	0.040	0.060 (HCl)
3.90	Na ₂ citrate	0.055	0.045 (HCl)
5.10	CH ₃ COONa	0.298	0.128 (CH ₃ COOH)
5.64	CH ₃ COOH	0.1047	0.0953
6.30	KH ₂ PO ₄	0.1675	0.0336
6.98	KH ₂ PO ₄	0.1263	0.0758
7.75	KH ₂ PO ₄	0.1000	0.0900
8.55	H ₃ BO ₃	0.0500	0.0118
9.02	H ₃ BO ₃	0.0500	0.0214
9.55	H ₃ BO ₃	0.0500	0.0368
10.40	Na ₂ HPO ₄	0.1000	0.0978
11.08	Na ₂ HPO ₄	0.0500	0.01013
11.60	Na ₂ HPO ₄	0.0500	0.0245

実験の部

1. PAS の分解率の測定 PAS の分解率測定は反応速度が pH によつて非常に異なるため, 反応速度のはい pH 範囲では紫外部吸収法 (UV 法) を使用し, PAS の残存量を測定した. また反応速度の遅い pH 範囲では, 前記 PAS の残存量からでは実験誤差が大きいので, PAS 中の *m*-アミノフェノール (以下 MAP と略) を分離定量し, PAS に換算して分解率を測定した.

A. UV 法: 50 cc メスフラスコに緩衝液を Table IV に示す処方にしたがつて加え, あらかじめ $\pm 0.05^\circ$ の恒温槽に入れ, 約 30 min 放置し, 規定温度とした後 0.1M PASNa 水溶液 1 cc を加え, 正確に恒温槽と同一温度の蒸留水で 50 cc とし反応を開始する. この液を一定時間毎に 2 cc をあらかじめ pH 7.0 の磷酸緩衝液を入れた 50 cc メスフラスコに入れ, 反応停止後正確に 50 cc とし, 300 m μ , 1 cm で吸光度を測定する. 一方 50 cc メスフラスコに pH 7.0 の磷酸緩衝液を入れ, 前述と同様に操作後, 0.1M PASNa 溶液 1 cc を加え正確に 50 cc とし, これよりすみやかに 2 cc をとり, 以下同様に操作し, この吸光度を測定し初濃度とする. 以

上の実験で求めた吸光度より測定時生成した MAP の吸光度を差し引き残存率を求め、(1) 式に代入して、 k_{obs} を求め、この平均値をとった。

B. 比色法：PAS 0.02M を含む各 pH の検液を約 300 cc のアンプル型フラスコに入れ、 N_2 を封入後上部を熔閉し、これを一定日時後に取り出し、必要あれば pH を 7 付近に中和し、これを MAP 5~70 γ /cc となるように調製し、その 5 cc を 50 cc 共栓遠沈管にとり、約 25° で NH_4OH-NH_4Cl 試液 2 滴および 0.2% イミド試液 0.5 cc を加え、よく振盪呈色させ、2 min 後 BuOH 10 cc を加えて呈色物を抽出後、遠心分離し 600 $m\mu$ にて比色定量する。この MAP の値より PAS の分解量に換算し (1) 式に代入して、 k_{obs} を算出した。

試 薬 アンモニア-塩化アンモン試液： NH_4Cl 16 g、強アンモニア水 16 cc を水で全量 200 cc とする。
イミド試薬：100 mg の 2,6-ジクロロヒノロンクロロイミドに BuOH を加え正確に 50 cc とする。

2. PG, PVP, および SAA を添加したときの分解率の測定 前述の UV 法に準じて実験した。

3. 検液の調製 A. PASNa：PASNa は国民医薬品集適品を 30% Me_2CO 溶液より 2 回再結晶。

含量試験：PASNa $\cdot 2H_2O$ として 100.2% (ブローム法)。

B. PG, PVP の添加：PG は国民医薬品集適品をさらに蒸留し、bp 187~189° の留液を使用。PVP は平均重合度 25, As, 重金属について試験して前者は規定以内、後者は 0.001% 以下のものを使用、1, 3, 6% 濃度で実験した。

C. SAA の添加：SAA は日光商会のものをさらにイオン交換樹脂を加えて精製し、灰分の殆んどないことを確認した。この水分を測定し、1, 3, 6% 濃度に相当する量を添加した。

3. PASDA の製法および k の決定 A. 製法：PAS 15.3 g, dodecylamine 18.6 g を別々に約 100 cc の Me_2CO に溶解し、前者を攪拌しながら徐々に後者を加えた後、約 1 L の水を加えると、鱗片状の結晶を得。30% Me_2CO で再結晶、mp 62~64°, 元素分析値 C 67.75, H 10.49, N 8.38。

B. k の決定：前述の操作法と同様に PASDA およびこれに EL-9 を添加し、50°, pH 2.90 で実験した結果、Table III の通り一次反応式より各時間毎の k を計算した結果、殆んど一定値を得た。

終りに臨み、終始御懇切な御指導御鞭撻を賜わった京都大学名誉教授 石黒武雄博士、有益なる御助言を頂いた当研究所 藤沢正男博士、杉本典夫博士、ならびに内海 勇博士に謹謝致します。

田辺製薬株式会社大阪研究所、京都大学薬学部