〔薬学雑誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
88 (4) 383—389 (1968)

UDC 547.863 : 615.778

抗真菌剤の研究 (第8報¹⁾) 各種デカリニウム塩の溶解性に関する研究 (その2)
水, エタノール, プロピレングリコール三成分系混合溶媒中の
デカリニウムアセテートの溶解度および各種
デカリニウム塩の電気伝導度について

安茂寿夫, 和志武三徳, 新海弘之, 鈴木朝和
大正製薬株式会社研究所²⁾

Studies on Antifungal Substances. VIII.¹⁾ Studies on the Solubility of
Various Dequalinium Salts. (2). Solubility of Dequalinium
Acetate in Water, Ethanol, Propylene Glycol
Systems and Conductance of Various
Dequalinium Salts

TOSHIO ANMO, MITSUNORI WASHITAKE, HIROYUKI SINKAI,
and TOMOKAZU SUZUKI

Research Laboratory, Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.²⁾

(Received July 4, 1967)

Solubility of dequalinium acetate (III) in water, ethanol, propylene glycol, and combination of these solvents was determined at 0°, 20°, 40°, and 60° by analytical method using ultraviolet absorption. Conductance of dequalinium salicylate (I), dequalinium chloride (II), and III was measured in water on a Wheatstone bridge, using cells with constants 0.3599.

Its results showed that the salt (III) was more easily dissolved and dissociated in water than the salt I or II. The conductance of these salts, which was calculated by Onsager's equation and from our data, did not agree. It was considered that salt III was a strong electrolyte, and that salts I and II had a "co-solvency" effect.

前報¹⁾においてデカリニウムサリチレート (I), クロライド (II) の各種混合溶媒中における溶解度を測定した結果 I, II は単一溶媒よりも混合溶媒中で溶解度の増大を示したので, Palit³⁾ の報告している "Co-Solvency" 現象が現われているものと解釈した. 本報ではデカリニウムアセテート (III) について同様に溶解度を測定した.

III は Fig. 1 に示すようにカチオン活性剤に類似した構造を有する第4級アンモニウム塩である. その溶解性は I, II に比べて対照的で水にはきわめて易溶性である. このようなデカリニウムの塩の相違による溶解性の差について検討するため, 電気伝導度, 表面張力の測定も行なったのであわせて報告する.

前報同様, 溶媒として水, プロピレングリコール (PG), エタノールを用い, まずそのうちの二成分系の混合溶媒への III の溶解度を測定した. Fig. 2—4 にその結果を示す. III の溶解度は水に依存している.

正三角形図表の内部での溶解度を知るため三成分系混合溶媒中での溶解度を測定した. (Fig. 5—7). その結果二成分系の場合と同様に溶解度は水分含量に依存しており, 混合溶媒中で溶解度の増大が認められた I, II とは対照的である.

Fig. 1. Structure of Dequalinium Acetate

1) 第7報: 薬誌, 87, 74 (1967); 日本薬学会第87年年会, 京都, 1967年4月.

2) Location: Takada-3-chome, Toshima-ku., Tokyo.

3) S.R. Palit, J. Am. Oil Chem. Soc., 69, 3120 (1947).

二成分系および三成分系混合溶媒中での溶解度より Fig. 8—11 に示す正三角形図表を作成した。この図表は二成分系混合溶媒への溶解度を三角形のおおのの一辺にとり、三成分系混合溶媒への溶解度から内部の溶解度をプロットして作成したものである。

Fig. 2. Solubility Curves of Dequalinium Acetate in PG-H₂O System

Fig. 3. Solubility Curves of Dequalinium Acetate in PG-EtOH System

Fig. 4. Solubility Curves of Dequalinium Acetate in H₂O-EtOH System

Fig. 5. Solubility Curves of Dequalinium Acetate in H₂O-(PG:EtOH=1:1) System

Fig. 6. Solubility Curves of Dequalinium Acetate in EtOH-(PG : H₂O=1 : 1) System

Fig. 7. Solubility Curves of Dequalinium Acetate in PG-(EtOH : H₂O=1 : 1) System

Fuoss 等は Bolaform electrolyte なる種々の塩類を合成し、電気伝導度を測定してコロイド化学的な研究を行っている。⁴⁻⁹⁾ その結果、測定した当量伝導度 Λ と(濃度)^{1/2}は直線関係を示すが、Onsager¹⁰⁾の理論式とはいずれも一致せず、Bolaform electrolyte は水溶液中では、一部電解質としての、また一部高分子化合物としての性質を示すことが Onsager の理論式に一致しない原因であると報告している。デカリニウムも Bolaform electrolyte で

Fig. 8. Solubility Curves of Dequalinium Acetate on the Triangle Diagram (0°)

Fig. 9. Solubility Curves of Dequalinium Acetate on the Triangle Diagram (20°)

- 4) R.M. Fuoss, D. Edelson, *J.A.C.S.*, **73**, 269 (1951).
- 5) R.M. Fuoss, Victor F.H. Chu, *J.A.C.S.*, **73**, 949 (1951).
- 6) R.M. Fuoss, H. Eisenberg, *J.A.C.S.*, **75**, 2914 (1953).
- 7) R.M. Fuoss, J.C. Nickol, *J.A.C.S.*, **77**, 198 (1955).
- 8) R.M. Fuoss, D.V. Brody, *J.A.C.S.*, **79**, 1530 (1957).
- 9) S.A. Rice, *J.A.C.S.*, **80**, 3209 (1958).
- 10) L. Onsager, *Physik Z.*, **28**, 277 (1927).

Fig. 10. Solubility Curves of Dequalinium Acetate on the Triangle Diagram (40°)

Fig. 11. Solubility Curves of Dequalinium Acetate on the Triangle Diagram (60°)

あるので、水溶液中における電気伝導度の測定を行なった。当量伝導度 A と $\sqrt{c}$ の関係を Fig. 12 に示す。

電解質の希薄溶液では一般に Onsager の理論式が適用される。

$$A = A_0 - x\sqrt{c} \quad (1)$$

A : 当量伝導度

A_0 : 無限希釈における当量伝導度

$\sqrt{c}$: 濃度

x : A と $\sqrt{c}$ の勾配

ここでデカリニウム塩は 1—2 電解質であるので (1) 式は次のように書き換えられる。⁴⁾

$$A = A_0 - \left\{ 6.86 \times 10^6 \frac{A_0}{(DT)^{3/2}} \times \frac{\frac{2}{3} \left(1 + \frac{\lambda_0^-}{A_0} \right)}{1 + \sqrt{\frac{2}{3} \left(1 + \frac{\lambda_0^-}{A_0} \right)}} + \frac{151.6}{\eta(DT)^{1/2}} \right\} \sqrt{c} \quad (2)$$

D : Conductance

T : Absolute temperature

η : Viscosity

Fig. 12. Conductance of Dequalinium Salicylate (I), Chloride (II) and Acetate (III)

--- theoretical
— measurement

TABLE I. Equivalent Conductance of Anion and Cation on Infinite Dilution

	A_0	$\lambda_0 - a)$	$\lambda_0 + b)$
(I)	67.5	34.0	33.5
(II)	108.0	76.3	31.7
(III)	73.5	40.8	32.7

a) international critical Table Vol. VI, p. 259

b) $\lambda_0^+ = A_0 - \lambda_0^-$

A_0 は Fig. 12 に示した A と $\sqrt{c}$ のグラフで $\sqrt{c}$ を 0 に外挿して求められる。また λ_0^- は Table I により求めることができる。(2) 式より各濃度における A を計算しプロットすると Fig. 12 の点線で示したように

TABLE II. Equivalent Conductance and Dissociation Rate of Dequalinium Salicylate

No.	mg/100 ml	C (gram equivalent)	$\sqrt{C}$	Λ (measured)	Λ Onsager (theoretical)	Dissociation rate $L \times 100$ (%)
1	34.0	9.40×10^{-4}	3.06×10^{-2}	60.2	65.5	87.1
2	30.6	8.46×10^{-4}	2.91×10^{-2}	60.4	65.6	87.4
3	27.2	7.52×10^{-4}	2.74×10^{-2}	60.9	65.7	90.2
4	23.8	6.58×10^{-4}	2.56×10^{-2}	61.6	65.8	91.2
5	20.4	5.64×10^{-4}	2.37×10^{-2}	61.9	65.9	91.7
6	17.0	4.70×10^{-4}	2.16×10^{-2}	62.1	66.1	92.0
7	13.6	3.76×10^{-4}	1.93×10^{-2}	62.5	66.2	92.5
8	10.2	2.82×10^{-4}	1.67×10^{-2}	63.5	66.4	94.0
9	6.8	1.88×10^{-4}	1.36×10^{-2}	64.9	66.6	96.1
10	3.4	0.94×10^{-4}	0.97×10^{-2}	66.5	66.8	98.5
11				Λ_0 67.5		

TABLE III. Equivalent Conductance and Dissociation Rate of Dequalinium Chloride

No.	mg/100 ml	C (gram equivalent)	$\sqrt{C}$	Λ (measured)	Λ Onsager (theoretical)	Dissociation rate $L \times 100$ (%)
1	50	18.97×10^{-4}	4.35×10^{-2}	88.6	103.4	82.0
2	45	17.07×10^{-4}	4.13×10^{-2}	89.3	103.6	82.6
3	40	15.18×10^{-4}	3.89×10^{-2}	90.1	103.9	83.4
4	35	13.28×10^{-4}	3.64×10^{-2}	90.9	104.4	84.1
5	30	11.38×10^{-4}	3.37×10^{-2}	92.2	104.7	85.3
6	25	9.48×10^{-4}	3.08×10^{-2}	93.7	105.3	86.7
7	20	7.59×10^{-4}	2.75×10^{-2}	94.3	105.4	87.3
8	15	5.69×10^{-4}	2.38×10^{-2}	96.8	105.9	89.6
9	10	3.79×10^{-4}	1.94×10^{-2}	98.7	106.5	91.3
10	5	1.89×10^{-4}	1.37×10^{-2}	100.5	106.6	93.0
11	4	1.51×10^{-4}	1.23×10^{-2}	101.3	106.8	93.7
12	3	1.13×10^{-4}	1.06×10^{-2}	102.6	107.1	95.0
13	2	0.75×10^{-4}	0.81×10^{-2}	105.8	107.3	97.9
14				Λ_0 108.0		

TABLE IV. Equivalent Conductance and Dissociation Rate of Dequalinium Acetate

No.	mg/100 ml	C (gram equivalent)	$\sqrt{C}$	Λ (measured)	Λ Onsager (theoretical)	Dissociation rate $L \times 100$ (%)
1	50	17.42×10^{-4}	4.17×10^{-2}	66.6	70.5	90.6
2	45	15.67×10^{-4}	3.94×10^{-2}	67.8	70.6	91.9
3	40	13.93×10^{-4}	3.72×10^{-2}	68.1	70.8	92.6
4	35	12.19×10^{-4}	3.47×10^{-2}	68.0	71.0	92.5
5	25	8.71×10^{-4}	2.95×10^{-2}	68.6	71.2	93.3
6	20	6.96×10^{-4}	2.63×10^{-2}	68.8	71.4	93.6
7	15	5.22×10^{-4}	2.28×10^{-2}	70.1	71.6	95.3
8	10	3.48×10^{-4}	1.86×10^{-2}	70.6	71.8	96.0
9	5	1.74×10^{-4}	1.31×10^{-2}	71.2	72.1	96.8
10	4	1.39×10^{-4}	1.17×10^{-2}	71.5	72.5	97.2
11	3	1.04×10^{-4}	1.01×10^{-2}	71.4	72.6	97.1
12	2	0.69×10^{-4}	0.83×10^{-2}	72.3	72.9	98.3
13				Λ_0 73.5		

なり、実測値とのずれが認められ Fuoss 等の報告と同様の傾向を示した。また、各濃度における見掛けの解離度 (L) すなわち、

$$L = A/A_0$$

を求めると Table II—IV のようになり、I, II に比べて III は解離度が大きいことがわかった。

Fig. 13. Surface Tension of Dequalinium Salicylate (I), Chloride (I) and Acetate (III)

Du Nouy Tensiometer により各濃度における表面張力を測定し Fig. 13 に示した。I のみやや低下が認められるが顕著ではなく II, III はほとんど低下しない。また I, II, III とともに CMC を示すような屈曲点は認められなかった。

以上の結果をまとめるとつぎのようになる。

1. III は水に易溶性で混合溶媒中への溶解度は水分含量に依存した。“Co-solvency” 現象を示す I, II とは対照的な溶解性を示した。

2. 各塩につき当量伝導度を測定した結果、 A と $\sqrt{c}$ との関係は直線関係を示したが Ohnsager の理論式による計算値とはいずれも一致しなかった。このことはデカリニウム塩が強電解質の性質を示すと同時に界面活性剤的な性質も一部に持っているためであると考えられる。これは Fuoss 等の Bolaform

electrolyte に関する見解とよく一致し、また見掛けの解離度を計算すると、III が最も大きな値を示し各濃度とも 90% 以上であった。この事実から、III は強電解質的な性質を示すため水に易溶性であると考えることができ。これに反し I, II は解離度が低いため “Co-solvency” 現象が溶解度に表われているのではないかと推定される。

3. 表面張力を測定した結果、I のみやや低下が認められたが II, III はほとんど低下せず、またいずれの場合も CMC を示すような屈曲点は認められなかった。

実験の部

デカリニウムアセテート EtOH より再結晶したものを 100 メッシュの篩に通し五酸化リンデシケーター中室温にて減圧下、12 hr 乾燥して使用した。mp 278—280°(decomp.).

溶媒 水は日局注射用蒸留水、EtOH, PG は試薬特級を脱水精製後再蒸留して用いた。

混合溶媒の調製 **溶解度測定法** いずれも前報に準じた。

定量法 UV 吸光度法で行なった。III の UV スペクトル、検量線は Fig. 14, 15 に示すとおりである。

電気伝導度測定法 柳本電気伝導度測定装置 MY-7 型を用いた。セルは白金黒電極、標準型 C 型で、セルコンスタントは 0.3599 のものを使用した。測定に用いた水はイオン交換樹脂にて精製した後、窒素気流中にて常法により蒸留したもので比伝導度は $1.39 \times 10^{-6} \Omega^{-1} \text{cm}^{-1}$ (25°) のもので

Fig. 14. Ultraviolet Spectrum (in H_2O) of Dequalinium Acetate

Fig. 15. Calibration Curve (in H_2O) of Dequalinium Acetate at 327 $\text{m}\mu$

ある。当量伝導度はつぎのようにして求めた。すなわち、電解質 1 g 当量が 1 cm 隔てた電極間に存在しているときの伝導度を当量伝導度で現わすと

$$A = kV \quad (3)$$

$$k = K/R \quad R: \text{抵抗値}$$

$$K: \text{セルコンスタント}$$

$$V: \text{電解質 1 g 当量を含む溶液の容積 (ml)}$$

となり、この溶液の濃度を c 当量とすれば、

$$A = 1000 \times k/c \text{ (}\Omega^{-1} \text{ cm}^{-1}\text{)} \quad (4)$$

となる。測定は 25° にて行なった。

表面張力測定法 Du Nouy 界面張力計にて各濃度の試料を 25° 恒温槽中、常法により速やかに測定した。