溶解補助剤の研究 (第4報¹⁾) グリコール類およびその誘導体と水との
混液中の薬品の溶解度と誘電率の関係について²⁾

加藤百合子, 大内経子
東京理科大学薬学部³⁾

Studies on Solubilizing Agents. IV.¹⁾ Dielectric Constant Correlations with Drug
Solubility in the Mixtures of Glycols and Their Derivatives with Water²⁾

YURIKO KATO and TSUNeko OHUCHI

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Science University of Tokyo³⁾

(Received July 30, 1971)

Solubility of phenobarbital, salicylic acid, and caffeine in a mixture of 12 kinds of solubilizing agent and water was measured, and the relationship between the solubility and dielectric constant was examined.

In a mixed solvent of water and ethylene glycol, diethylene glycol, or triethylene glycol, possessing only a hydrophilic group, a plot of dielectric constant against the logarithm of solubility expressed by molar fraction gave a straight line, and it would be difficult to consider that these solubilizing agents undergo association in the mixed solvent. In contrast, in the mixed solvent of water and cellosolve, carbitol, dipropylene glycol, methylcarbitol, or 1-methoxy-2-propanol, which possess both hydrophobic and hydrophilic groups, the same plot gave one flexion in the straight line, indicating that these solubilizing agents undergo association at a specific concentration, some kind of a sudden change occurs in the internal structure of the mixed solvent, and a change in the solubility of phenobarbital and salicylic acid occurs at this concentration, and a maximum solubility in caffeine. Further, in the mixed solvent of water and butylcellosolve, butylcarbitol, hexylene glycol, or isopropylcellosolve, there were two flexions in the straight line, suggesting that these solubilizing agents undergo stronger association.

著者の一人加藤は、前報^{4,5)}において、13種類の溶解補助剤と水との混液の性質について報告した。本報では、これら混液中における薬品の溶解度と誘電率の関係を検討し、若干の知見を得たので報告する。

すでに医薬品の溶解度に関して、溶媒混液の混合割合を種々変化させた場合、溶質の溶解度に極大が生じることが報告されている。⁶⁻⁸⁾ Moore⁹⁾は、種々の溶媒混液の誘電率の値を実験的に算出する方法を考案し、誘電率と溶解度の間に相互関係があると報告し、Chertkoffら¹⁰⁾は、溶媒混液中の安息香酸の溶解度を測定し、Hildebrandの solubility parameter の概念を適用している。その後 Restaino ら¹¹⁾は、この概念を極性の高い医薬品系にも応用し、溶質と溶媒両者の極性にほとんど差がないような系には適用可能であると報告している。一方 Paruta ら¹²⁾は、25種類の溶媒について solubility parameter (δ) と誘電率 (ϵ) の間に、

- 1) 第3報：加藤百合子，薬誌，90，1464 (1970)。
- 2) 日本薬学会第88年会で発表，東京，1968年4月；日本薬学会第89年会で発表，名古屋，1969年4月；日本薬学会第90年会で発表，札幌，1970年7月。
- 3) Location: Ichigaya Funagawara-machi, Shinjuku-ku, Tokyo.
- 4) 加藤百合子，佐藤有希，薬誌，90，1187 (1970)。
- 5) 加藤百合子，薬誌 90，1464 (1970)。
- 6) G.M. Krause, J.M. Cross, *J. Am. Pharm. Assoc.*, **40**, 137 (1951).
- 7) C.F. Peterson, R.E. Hopponen, *J. Am. Pharm. Assoc.*, **42**, 540 (1953).
- 8) W.F. Ng, C.F. Poe, *J. Am. Pharm. Assoc.*, **45**, 351 (1956).
- 9) W.E. Moore, *J. Am. Pharm. Assoc.*, **47**, 855 (1958).
- 10) M.J. Chertkoff, A.N. Martin, *J. Am. Pharm. Assoc.*, **49**, 444 (1960).
- 11) F.A. Restaino, A.N. Martin, *J. Pharm. Sci.*, **53**, 636 (1964).
- 12) A.N. Paruta, B.J. Sciarbone, N.G. Lordi, *J. Pharm. Sci.*, **51**, 704 (1962).

$$\delta = 0.22\epsilon + 7.5$$

なる直線関係があり, solubility parameter の代わりに実験的に求めやすい誘電率を用いることが可能であると報告し, Gorman ら¹³⁾ は, 種々の化学的同族体の溶媒や, 溶媒混液の誘電率とそれらに溶解しうる溶質のモル分率の対数は直線を示し, この関係は, 極性, 半極性, 無極性の溶媒および溶質においても得られたと報告している. さらに, Paruta ら^{14,15)} が, 溶質の構造による溶解度の違いについて, dioxane-H₂O 混液および ethanol-H₂O 混液中アンチピリン系薬品の溶解度と誘電率の関係から, 溶質の基および側鎖が溶解度にあたえる影響をのべ, Shihab ら¹⁶⁾ は, polyethylene glycol-H₂O 混液中 paraben 類の溶解度と誘電率の効果について報告している. 次に Lordi ら¹⁷⁾ は, 種々の溶媒混液中のフェノバルビタールの溶解度は誘電率 27—30 の間に極大があることを報告している. サリチル酸について, Paruta ら¹⁸⁾ は, 種々の誘電率既知の溶媒混液中のサリチル酸の溶解度は, 溶媒の種類にかかわらず, ϵ 15 または ϵ 25 において極大値を示すことを見だし, この時の誘電率を dielectric requirement と定義し, これにもとづいて誘電率と溶解度の関係を考察している.

さらに Paruta ら¹⁹⁻²¹⁾ は, xanthine 類として, caffeine, theobromine, theophylline について dioxane-H₂O 混液中の溶解度を測定し, 溶解度曲線のピークに関して, 極性変化による溶質の n 量体形成, もしくは溶媒和や水和による溶解度上昇を予想し, さらに ethanol, methanol, glycol ether と水との混液中における xanthine 類の溶解度を測定し, co-solvent efficiency の理論をとり入れている. また, caffeine 類が水溶液中で自己会合することが Higuchi ら²²⁾ によって定量的研究が報告されている.

著者らは, 前報^{4,5)} と同じ 12 種類の溶解補助剤 (Table I) と水との混液中におけるフェノバルビタール, サリチル酸およびカフェインの溶解度を測定し, 誘電率との関係について検討し, 溶解補助剤の構造と溶解作用との関係について考察を行なった.

TABLE I. List of Investigated Solubilizing Agents

Solubilizing agents	Formula
Ethylene glycol (E.G.)	HOCH ₂ CH ₂ OH
Diethylene glycol (D.E.G.)	HOCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH
Triethylene glycol (T.E.G.)	HOCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH
Ethylene glycol monoethyl ether (cellosolve)	C ₂ H ₅ OCH ₂ CH ₂ OH
Diethylene glycol monoethyl ether (carbitol)	C ₂ H ₅ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH
Dipropylene glycol (D.P.G.)	CH ₃ CHOHCH ₂ OCH ₂ CHOHCH ₃
Diethylene glycol monomethyl ether (methyl carbitol)	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH
Propylene glycol monomethyl ether (1-methoxy-2-propanol)	CH ₃ OCH ₂ CHOHCH ₃
Ethylene glycol monobutyl ether (butyl cellosolve)	C ₄ H ₉ OCH ₂ CH ₂ OH
Diethylene glycol monobutyl ether (butyl carbitol)	C ₄ H ₉ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH
Hexylene glycol (H.G.)	CH ₃ CHOHCH ₂ COH(CH ₃) ₂
Ethylene glycol isopropyl ether (isopropyl cellosolve)	C ₃ H ₇ OCH ₂ CH ₂ OH

結 果

溶解補助剤と水との混液中に溶質としてフェノバルビタールを用いた場合, 溶解度 mg/ml に対して, 溶媒の誘電率をプロットすると, フェノバルビタールの溶解度は, 溶解補助剤の濃度の増加すなわち誘電率の減少に従

- 13) W.G. Gorman, G.D. Hall, *J. Pharm. Sci.*, **53**, 1017 (1964).
- 14) A.N. Paruta, S.A. Irani, *J. Pharm. Sci.*, **54**, 1334 (1965).
- 15) A.N. Paruta, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 1565 (1967).
- 16) F. Shihab, J. Sprowls, J. Nematollahi, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 56 (1971).
- 17) N.G. Lordi, B.J. Sciarone, T.J. Ambrosto, A.N. Paruta, *J. Pharm. Sci.*, **53**, 463 (1964).
- 18) A.N. Paruta, B.J. Sciarone, N.G. Lordi, *J. Pharm. Sci.*, **53**, 1349 (1964).
- 19) A.N. Paruta, B.J. Sciarone, N.G. Lordi, *J. Pharm. Sci.*, **54**, 838 (1965).
- 20) A.N. Paruta, S.A. Irani, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 1055 (1966).
- 21) A.N. Paruta, S.A. Irani, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 1060 (1966).
- 22) D. Guttman, T. Higuchi, *J. Am. Pharm. Assoc.*, **46**, 4 (1957).

Fig. 1. The Solubility of Phenobarbital at 30° versus the Dielectric Constant of Solvent Blends

○: ethyleneglycol	△: methylcarbitol
▲: diethyleneglycol	□: carbitol
□: triethyleneglycol	○: butylcarbitol
△: cellosolve	■: dipropyleneglycol
●: isopropylcellosolve	■: 1-methoxy-2-propanol
△: butylcellosolve	●: hexyleneglycol

Fig. 3. The Solubility of Salicylic Acid at 30° versus the Dielectric Constant of Solvent Blends

○: ethyleneglycol	△: methylcarbitol
▲: diethyleneglycol	□: carbitol
□: triethyleneglycol	■: dipropyleneglycol
△: cellosolve	■: 1-methoxy-2-propanol
●: isopropylcellosolve	●: hexyleneglycol

Fig. 2. The Solubility of Salicylic Acid at 30° versus the Dielectric Constant of Solvent Blends

●: butylcellosolve
○: butylcarbitol

って増加しある特定の濃度より溶解度が急激に上昇している (Fig 1). なお, H.G.-H₂O 混液の場合は, 誘電率 28 のところに極大がみられた.

次にサリチル酸の場合は, butylcellosolve, butylcarbitol-H₂O 混液の場合は, サリチル酸が溶解することによって二層分離を示す (Fig. 2).

これは Paruta ら¹⁸⁾ が dioxane-H₂O 混液中二

Fig. 4. The Solubility of Caffeine at 30° versus the Dielectric Constant of Solvent Blends

○: ethyleneglycol	△: methylcarbitol
▲: diethyleneglycol	□: carbitol
□: triethyleneglycol	○: butylcarbitol
△: cellosolve	■: dipropyleneglycol
●: isopropylcellosolve	■: 1-methoxy-2-propanol
△: butylcellosolve	●: hexyleneglycol

層分離が ϵ 25—55 で観察されたと報告しているが、著者らの場合は ϵ 30—70 の範囲であり、この間での溶解度の測定は不可能であった。他の混液中サリチル酸の溶解度は、混液の濃度の増加すなわち誘電率の減少にしたがって増加しある特定の濃度より溶解度が急激に上昇している (Fig. 3).

カフェインの場合は、溶解度 mg/ml に対して、誘電率をプロットすると、E.G., D.E.G., T.E.G.-H₂O 混液においては、溶解度曲線に極大はみられず、他の9種類の混液においては、いずれも極大がみられた (Fig. 4).

考 察

上記混液の誘電率に対して、フェノバルビタール、サリチル酸およびカフェインの溶解度のモル分率の対数をプロットすると、E.G., D.E.G., T.E.G.-H₂O 混液の場合は、いずれも直線関係が得られた (Fig. 5,6).

Cellosolve, carbitol, D.P.G., methylcarbitol, 1-methoxy-2-propanol-H₂O 混液 (Fig. 7,8) では、屈曲点が1カ所で観察され、その屈曲点はフェノバルビタール、サリチル酸、カフェインいずれの場合もほぼ同じ誘電率を示す点であった。

さらに疎水基の炭素数の多いグリコール誘導体である butylcellosolve, butylcarbitol, H.G., isopropylcellosolve-H₂O 混液においては、屈曲点が2カ所で観察され、その屈曲点はフェノバルビタール、サリチル酸、カフェインいずれの場合もほぼ同じ誘電率を示す点である。なお butylcellosolve, butylcarbitol-H₂O 混液においては、サリチル酸は ϵ 30—70 の範囲で二層分離を示した (Fig. 9—11).

次にカフェインについて、co-solvent efficiency を Paruta

Fig. 5. Solubility of Salicylic Acid and Phenobarbital in Diethylene Glycol-Water Mixtures at 30°

—○—: salicylic acid —△—: phenobarbital

Fig. 6. Solubility of Caffeine in Solvent Blends at 30°

ら²⁰⁾ の定義にもとづいて次式により計算した。

$$\text{co-solvent efficiency} = \frac{\text{溶質の極大溶解度 (mg/ml)}}{\text{溶質の純水中溶解度 (mg/ml)}}$$

計算結果を Table II に示す。

表中 DR は dielectric requirement で極大溶解度における混合溶媒の誘電率である。

E.G., D.E.G., T.E.G.-H₂O 混液においては、溶解度に極大がなく、co-solvency はみられない。これに比べ他の混液においては、溶解度に極大があり、co-solvent efficiency はそれぞれ 1 より大きな値を示し、カフェインの溶解量の増加がみられた。

以上の結果よりフェノバルビタール、サリチル酸およ

Fig. 7. Solubility of Salicylic Acid and Phenobarbital in Cellosolve-Water Mixtures at 30°

—○—: salicylic acid —△—: phenobarbital

Fig. 8. Solubility of Caffeine in Solvent Blends at 30°

Fig. 9. Solubility of Salicylic Acid and Phenobarbital in Hexylene Glycol-Water Mixtures at 30°

—○—: salicylic acid —△—: phenobarbital

Fig. 10. Solubility of Caffeine in Solvent Blends at 30°

Fig. 11. Solubility of Salicylic Acid and Phenobarbital in Butylcarbitol-Water Mixtures at 30°

—○—: salicylic acid —△—: phenobarbital

びカフェインにおける屈曲を示す点の誘電率と濃度および前報^{4,5)}の物性における屈曲点の濃度をまとめて Table III に示す。

親水性基のみを持つ E.G., D.E.G., T.E.G.-H₂O 混液においては、溶解度と誘電率の間に直線関係を示し、これら混液は物性においても屈曲はみられず、これらの溶解補助剤は混液中で会合を起こしているとは考えられない。これに比べ疎水性基と親水性基をあわせ持つ cellosolve, carbitol, D.P.G., methylcarbitol, 1-methoxy-2-

TABLE II. The Co-Solvent Efficiency [Solubility (DR mg/ml)/(Water mg/ml)] for the Caffeine in Various Solvent Blends at 30°

System	DR 40—45	DR 46—50	DR 51—55	DR 56—60
E.G.-water	—	—	—	—
D.E.G.-water	—	—	—	—
T.E.G.-water	—	—	—	—
Cellosolve-water	—	—	—	2.17
Isopropyl cellosolve-water	—	—	2.35	—
Butyl cellosolve-water	—	—	2.58	—
Methyl carbitol-water	—	1.08	—	—
Carbitol-water	—	1.33	—	—
Butyl carbitol-water	—	—	—	1.96
D.P.G.-water	1.80	—	—	—
1-Methoxy-2-propanol-water	1.95	—	—	—
H.G.-water	—	—	—	2.76

DR: dielectric requirement

TABLE III. Physical Properties Correlations with Dielectric Constant and Solubility in Solubilizing Agents

Solubilizers	Dielectric constant of Break point	Break point (%)	Physical Properties Break point (%)
E.G.	—	—	—
D.E.G.	—	—	—
T.E.G.	—	—	—
Cellosolve	56	38	38
Carbitol	46	60	60
D.P.G.	44	60	66
Methylcarbitol	46	60	60
1-Methoxy-2-propanol	40	58	56
Butylcellosolve	67, 24	10, 76	10, 77
Butylcarbitol	67, 24	19, 80	19, 80
H.G.	65, 27	28, 95	28, 95
Isopropylcellosolve	53, 28	37, 72	37, 72

propanol-H₂O 混液では、溶解度と誘電率のプロットにおいて屈曲点が 1 カ所で観察され、物性も屈曲点は 1 カ所であり、しかも屈曲点を示す混液の濃度は物性の場合とよく一致している。これらの溶解補助剤は、ある特定の濃度で会合を起こし、混液の内部構造に何らかの急激な変化が生じ、この濃度においてフェノバルビタールおよびサリチル酸の溶解度に変化が現われ、カフェインの場合は n 量体形成もしくは水和や溶媒和による極大溶解度が生じたものと思われる。さらに butylcellosolve, butylcarbitol, H.G., isopropylcellosolve-H₂O 混液においては、2 カ所に屈曲がみられ、物性も屈曲点は 2 カ所であり、しかも屈曲点における混液の濃度も物性の場合とよく一致している。したがって、これら溶解補助剤は、さらに強く会合していることが考えられる。以上の事実より上記混液の物性による考察を、溶解作用の面から裏付けることができた。

実 験 の 部

試料 溶解補助剤は Table I に示す 12 種類を、常法にしたがって精製して使用した。

種々の濃度 (0—100 w/w%) の溶解補助剤と水との混液調製に用いた水は、電導度水で、その電導度は 1.0×10^{-6} — 1.2×10^{-6} mho.cm⁻¹ である。

フェノバルビタール、サリチル酸およびカフェインは日本薬局方品を使用した。

誘電率の測定 電気化学計器 DE-2 形誘電率計を用い 30°±0.1° で測定。この計器の測定回路は bridge 型

で、高感度でかつ良好な安定度を示し、周波数 5×10^5 cycles/sec で行なった。

溶解度の測定 各濃度の溶解補助剤と水との混液 10 ml 中に被溶解物を一定量入れ、 $30^\circ \pm 0.1^\circ$ の恒温槽中 30 時間、回転、攪拌した後、 $30^\circ \pm 0.1^\circ$ の恒温槽中にて汙過し、汙液について被溶解物を定量した。なお平衡に達する時間は 30 時間で十分であった。

定量法 フェノバルビタールの場合は、pH 9.5—9.7 の buffer で希釈後、日立 139 形分光光電光度計を用い $240 \text{ m}\mu$ にて測定し、^{23,24)} 溶解度を算出した。サリチル酸の場合は、中和エタノールで希釈後、フェノールフタレインを指示薬として 0.1 N NaOH で滴定し、¹⁸⁾ 溶解度を算出した。カフェインの場合は、クロロホルムにて希釈後、日立 139 形分光光電光度計を用い $275 \text{ m}\mu$ ²⁵⁾ にて測定し、溶解度を算出した。

謝辞 本実験の一部に協力された知念チズ子、陳 増子の両氏に感謝します。

23) L.N. Mattson, *J. Am. Pharm. Assoc.*, **43**, 22 (1954).

24) J.K.J. Lim, H.O. Thompson, C. Piantadosi, *J. Pharm. Sci.*, **53**, 1161 (1964).

25) M. Jones, R.L. Thatcher, *Anal. Chem.*, **23**, 957 (1951).