

ポリエチレングリコール複合体の熱安定性

泉川 智^{*,**}, 神戸雄子^{*}

(昭和59年4月5日受理)

Thermal Stability of Poly(ethylene glycol) Complexes

Satoshi Izumikawa^{*,**} and Yuko Kambe^{*}

Poly(ethylene glycol) (PEG) oligomer forms itself into a complex with barbiturates and with urea. The stability of the complexes was studied by kinetic analysis of TG curves for thermal decomposition in N_2 . Activation energies obtained by the OZAWA method are 106.8 and 84.7 kJ mol^{-1} for the urea-PEG 4000 complex and urea, respectively. The time required for 10% weight decrease at the isothermal condition of 100 $^{\circ}\text{C}$ was 7 hours for the urea-PEG complex while it was only 3 hours for pure urea. The activation energies of the barbiturate complexes found are nearly equal to those of corresponding pure barbiturates. The urea complex decomposes according to the first order mechanism but the decomposition of barbiturate complexes is expressed as the zero order reaction.

1. 緒 言

ポリエチレングリコール(PEG)分子は種々のコンホメーションをとり¹⁾, 多くの化合物と複合体を形成する^{2~6)}。Baileyら⁴⁾は高分子量のPEGが尿素との複合体を形成することを見出し, PEG構造単位と尿素とのモル比より平面ジグザグ構造のPEG分子が尿素分子の作る六方晶系格子の筒状空洞⁷⁾中に包接された尿素アダクトであろうと推定している。また, 山所ら⁸⁾はPEG-尿素複合体の単結晶が六方晶系の断面を有することを見出している。一方, PEGがバルビツール酸類と複合体を形成する場合は, バルビツール酸類分子のNH基とPEG分子のエーテル性酸素分子間の水素結合によって複合体となる⁹⁾。これら複合体の熱安定性を, 熱分解反応における活性化エネルギー, および定温分解と仮定したときに計算される一定量分解するまでの所要時間の2点から議論した。また, 分解反応の次数を求めた。

2. 実 験

試料: PEGは和光純薬製試薬一級のPEG 2000, PEG 4000およびPEG 6000をそのまま使用した。尿素は和光純薬製試薬特級をそのまま使用した。フェノバルビタール(以下“pheno”と略す)は岩城製薬製局方品を水から再結晶し, これを室温で保存してII型として用いた⁹⁾。シクロバルビタール(以下“cyclo”と略す)は東京化成規格一級試薬をそのまま用いた。以上の試料はすべて常温で24時間減圧乾燥した後用いた。複合体の調製は, 尿素-PEG複合体およびpheno-PEG複合体は共沈法⁹⁾により, cyclo-PEG複合体は蒸発乾固法⁹⁾により形成した。

装置: TG測定には, 真空理工製TGD-3000RHを用いた。昇温速度は2.5, 5, 10, 20 K min^{-1} で, 窒素気流中($100\text{cm}^3\text{min}^{-1}$)において行った。試料重量は分析精度および試料のパッキング状態を考慮して, phenoの場合約6mg, 他の試料の場合は約9mgとした。DSC測定には, セイコー電子工業製SSC/560Sを用いた。測定条件は, 感度レンジ100 μV , 昇温速度3 K min^{-1} で, アルミパンを用い, 試料重量2~3mgとした。IR測定は日立製作所製260-30型を用いて, KBrマイクロ錠剤法により行った。

* 昭和薬科大学: 東京都世田谷区弦巻5-1-8 〒154
Showa College of Pharmaceutical Sciences,
5-1-8 Tsurumaki, Setagaya-ku, Tokyo 154,
JAPAN.

** 現在, 千葉大学薬学部: 千葉市弥生町1-33 〒260
Present address: Faculty of Pharmaceutical
Sciences, Chiba University, 1-33 Yayoi-cho,
Chiba 260, JAPAN.

3. 結果および考察

複合体形成の確認はDSCによる融点測定およびIR測定により行った。Fig. 1にPEG 4000, 尿素, バルビツール酸類および複合体のDSC曲線を示す。phenoには数種の多形が存在し, Mesleyら⁹⁾は, これら多形のうちで室温において最も安定な型をII型と呼んでいる。このII型と呼ばれているものは, Fig. 1の曲線Dに示すように融解ピークが2つに分離し, 彼らはその理由としてエノール型の存在を推定している。尿素複体の融点は141℃で単独の尿素より約8K高温に現れ, 文献値(143℃)⁴⁾に一致した。またバルビツール酸類複合体については, pheno-PEGはKonoら⁵⁾が報告している結果と一致し, cyclo-PEGはpheno-PEGの場合と同様に各構成成分の融点が消滅し, 単独のcycloの融点より低温にブロードな融点を示した。IR測定の結果はChangら⁶⁾の結果と一致した。

複合体およびその構成成分のTG曲線をFig. 2に示す。複合体の熱分解はその構成成分による重量減少が, はっきりと二つの温度領域に分離され, TG曲線は2段もしくは3段となった。Fig. 2より, 低温部で先に分解するのは複合体中の尿素あるいは, バルビツール酸類の方で, これらの分解による重量減少が起きた後に, PEGの分解が起きた。PEGの分解は複合体の構成成分の一方が完全に分解した後に起ることになるので, 複合体の安定性に関する反応速度論的解析は, 第1段階の重量減少に

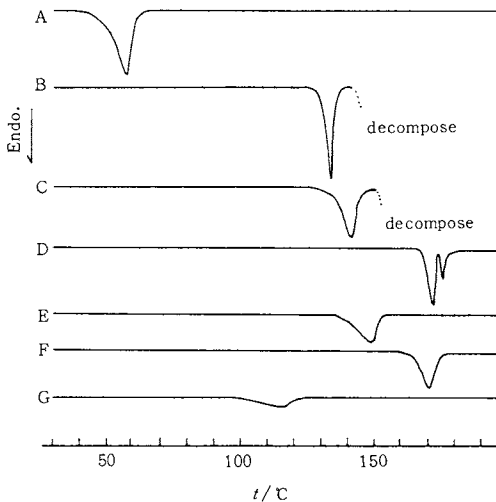


Fig. 1. DSC Curves. A: PEG 4000; B: urea; C: urea-PEG 4000 complex; D: phenobarbital; E: phenobarbital-PEG 4000 complex; F: cyclobarbitol; G: cyclobarbitol-PEG 4000 complex; in nitrogen; heating rate 3 K min⁻¹

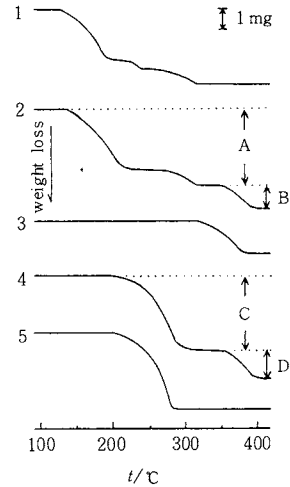


Fig. 2. TG Curves. 1: urea; 2: urea-PEG 4000 complex; 3: PEG 4000; 4: phenobarbital-PEG 4000 complex; 5: phenobarbital; in nitrogen; heating rate 5 K min⁻¹

着目し, 尿素あるいはバルビツール酸類について行った。またFig. 2で, A : Bは尿素 : PEG, またC : Dはpheno : PEGの重量比に対応するから, これよりPEGのモノマーユニット(-CH₂CH₂O-)を基準としたモル比を求めた。複合体の組成は, 昇温速度の影響を受けず, 尿素 : PEGモノマーユニットは2.15 : 1, pheno : PEGモノマーユニットは1 : 2.13, またcyclo : PEGモノマーユニットは1 : 2.16となった。これらの値は, Baileyら⁴⁾による尿素 : PEG = 2 : 1に, またHiguchiら²⁾によるpheno : PEG = 1 : 2にそれぞれ一致した。

小沢法¹⁰⁾により活性化エネルギーE_aを求めた。Fig. 3に尿素-PEG複合体の小沢プロットを示す。この変化率10%から90%までの活性化エネルギーを平均すると, E_a = (106.8 ± 27*) kJ mol⁻¹となった。他の試料も同様な方法によりE_aを求め, その結果をTable 1に示す。尿素単独の場合のE_aは84.7 kJ mol⁻¹となり, この値は文献値85.0 kJ mol⁻¹とよく一致した¹¹⁾。尿素はPEGと複合体を形成した場合, E_aが約22 kJ mol⁻¹増加した。バルビツール酸類はPEGと複合体を形成しても, E_aに変化が認められなかった。

次に, 小沢の定義に従って換算時間θ¹⁰⁾をつぎの式から算出した。

$$\theta = \frac{E_a}{\phi R} \cdot P \left(\frac{E_a}{RT} \right) \quad (1)$$

*1 $\sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=0}^N (x_i - \bar{x})^2 / N}$ として算出。Table 1についても同様。

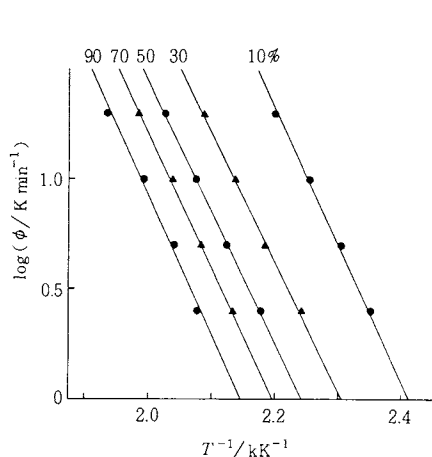


Fig. 3. The Ozawa plot of urea-PEG 4000 complex in nitrogen; the numbers in the figure show the residual fraction $100(1-x)$, where x is the conversion

ここで、 ϕ は昇温速度、 $P(E_a/RT)$ は Doyle¹²⁾ によって導入された P 関数である。さらに θ を用いて、定温分解と仮定した場合の分解時間 t を求めた。

$$t = \theta \cdot \exp\left(\frac{E_a}{RT}\right) \quad (2)$$

Table 1 に一定温度で 10% 分解するのに要する時間を示す。尿素は PEG と複合体を形成することで、100°C において 10% 分解するのに要する時間は 3 時間から 7 時間に延長したことになる。バルビツール酸類は PEG と複合体を形成しても、180°C における分解時間には変化が認められなかった。

さらに θ から反応次数を求めた。

$$\int_0^x \frac{dx}{g(x)} = A \cdot \theta \quad (3)$$

ここで、 x は反応率、 A は頻度因子、 $g(x)$ は x の関数で反応速度式の反応率依存部分を意味する。 $g(x)$ を一

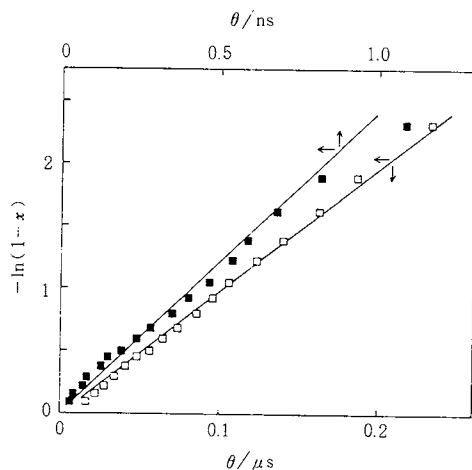


Fig. 4. Relation between the conversion x and the reduced time θ for the first order decomposition.

□ : urea; ■ : urea-PEG 4000 complex; in nitrogen

次反応と仮定し、(3)式の左辺を積分し、その積分値 $-\ln(1-x)$ と θ の関係をプロットして、その直線性から一次反応であるか否かを判断した。Fig. 4 に尿素およびその複合体のプロットを示す。両者ともその直線性より一次反応式に従うことがわかる。Fig. 5 に pheno および pheno-PEG 複合体について同様のプロットを示す。明らかに曲線となって一次反応とはいえない。TG 測定終了後、装置のトップフロー管に付着物があり、その IR スペクトルは pheno のそれに一致した。そこで 0 次反応を仮定して、(3)式の $g(x)$ を 0 次について解き x と θ の関係をプロットした。Fig. 5 において x と θ の直線関係は明らかである。pheno-PEG 複合体は変化率約 80% まで、また cyclo-PEG 複合体は変化率約 50% まで 0 次反応を示す。このことは Fig. 2 に示す TG 曲線において、曲線 4 および 5 の重量減少の初期過程が蒸発であることを意味する。

Table 1. Kinetic parameters of thermal decomposition.

sample	E_a kJ mol ⁻¹	$t^{a)}$		order of reaction n
		h	(100°C) (180°C)	
urea	84.7 ± 2.9	3.0	—	1
urea-PEG ^{b)}	106.8 ± 2.7	7.0	—	1
pheno ^{c)}	84.0 ± 1.6	—	0.8	0
pheno-PEG ^{d)}	85.9 ± 0.9	—	1.2	0
cyclo ^{e)}	85.7 ± 1.3	—	0.8	0
cyclo-PEG ^{f)}	84.2 ± 1.4	—	0.9	0

a) The time required for 10% weight decrease at the isothermal conditions; b) Urea-PEG 4000 complex; c) Phenobarbital; d) Phenobarbital-PEG 4000 complex; e) Cyclobarbital; f) Cyclobarbital-PEG 4000 complex.

以上の結果から尿素複体の熱安定性についてつぎのように考える。Bailey⁴⁾ は彼等の見出した尿素-PEG 複合体について、尿素分子の作る六方晶系格子の筒状空洞中⁷⁾ に平面ジグザグ構造の PEG 分子が包接された尿素アダクトを推定している。本実験に用いた複合体試料においても、このような尿素アダクトが形成されていると考えるならば、単独な尿素と比較して複合体の方が 8K も融点が高温側にシフトしている点や 22 kJ mol⁻¹ という活性化エネルギーの増加

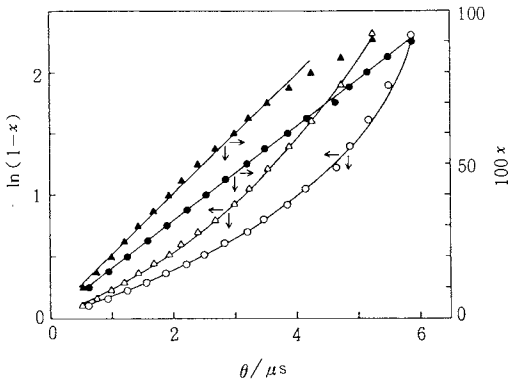


Fig. 5. Relation between the conversion x and the reduced time θ .

○: first order decomposition of phenobarbital; △: first order decomposition of phenobarbital-PEG 4000 complex; ●: zero order decomposition of phenobarbital; ▲: zero order decomposition of phenobarbital-PEG 4000 complex; in nitrogen

も理解できる。尿素-PEG複合体は Fig. 1 の曲線 C に示すように、融解直後に尿素的分解が開始している。複合体の融解によって PEG と尿素的の安定な混合液体が生ずると考えるよりは、付加体の相手であった PEG との相互作用がまだ完全に消失しない間に、結晶格子からくずれた尿素的分子が熱分解してゆくとすれば、複合体中の尿素的の分解の t が 7 時間と延長したこともまた理解できる。また分子量の異なる PEG2000 および PEG6000 との尿素的複合体は、 E_a が各々、 $(104.0 \pm 6.5) \text{ kJ mol}^{-1}$ 、 $(102.5 \pm 4.8) \text{ kJ mol}^{-1}$ となり、PEG の分子量は熱分解の活性化エネルギーに影響を及ぼさなかった。

一方、バルビツール酸類-PEG複合体は、融点以上に

において、バルビツール酸類の分子と PEG 分子との相互作用が低下し、PEG 分子の影響が弱まる。そのためバルビツール酸類の分子が単独で存在する場合と大きな差異を示さず、バルビツール酸類の分子が蒸発していくものと考えられる。

以上、複合体構造の熱安定性を定量的に表すことができた。

文献

- 1) Y. Takahashi, I. Sumita, H. Tadokoro, *J. Polym. Sci., Polym. Phys. Ed.* **11**, 2113 (1973).
- 2) T. Higuchi, J. L. Lach, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.* **43**, 465 (1954).
- 3) K. L. Smith, A. E. Winslow, D. E. Petersen, *Ind. Eng. Chem.* **51**, 1361 (1959).
- 4) F. E. Bailey, H. G. France, *J. Polym. Sci.* **49**, 397 (1961).
- 5) K. Kono, Y. Takeda, H. Nogami, T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.* **22**, 165 (1974).
- 6) B. L. Chang, N. O. Nuessel, W. G. Haney, Jr., *J. Pharm. Sci.* **64**, 1787 (1975).
- 7) 竹本喜一, “包接化合物の化学”, 東京化学同人, 東京(1969).
- 8) H. Tadokoro, T. Yoshida, Y. Chatani, S. Murahashi, *J. Polym. Sci.* **B2**, 363 (1964).
- 9) R. J. Mesley, R. L. Clements, B. Flaherty, K. Goodhead, *J. Pharm. Pharmac.* **20**, 329 (1968).
- 10) T. Ozawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **38**, 1881 (1965).
- 11) 神本正行, 坂本龍二, 小沢丈夫, 熱測定討論会第 14 回, 京都(1978).
- 12) C. D. Doyle, *J. Apply. Polym. Sci.* **5**, 285 (1961).