

分配係数

3 分配平衡

水と有機溶媒（1-オクタノールなど）のように互いに混じり合わない二液間に溶質を加えて振り混ぜると、水相と有機溶媒相に溶質が分配され平衡に達する。

1) 分配係数

分配平衡に達したときの各相の溶質濃度の比を分配係数といい、薬物の親水性や疎水性を表す指標となる。

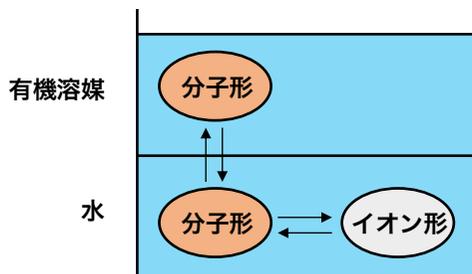
弱電解質の分配係数には、真の分配係数と見かけの分配係数があり、以下の式で表される。

- ① 真の分配係数：各相の分子形のみ濃度比で、薬物に固有の値となる。

$$P_{\text{真}} = \frac{[\text{分子形}]_{\text{油}}}{[\text{分子形}]_{\text{水}}}$$

- ② 見かけの分配係数：各相の溶質の濃度比で、pHによる影響を受ける。

$$P_{\text{見}} = \frac{[\text{分子形}]_{\text{油}}}{[\text{分子形}]_{\text{水}} + [\text{イオン形}]_{\text{水}}}$$

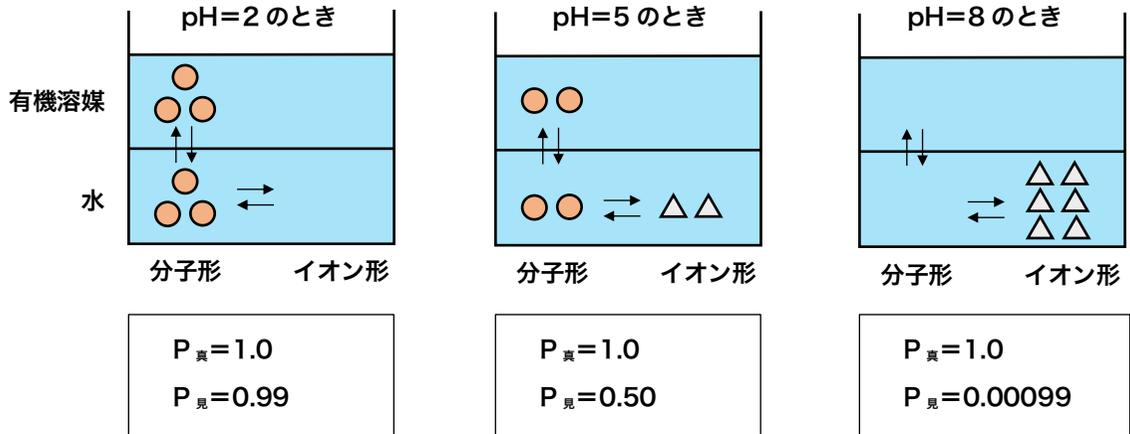


(1) pHによる影響

弱電解質の場合、見かけの分配係数は pH による影響を受ける。

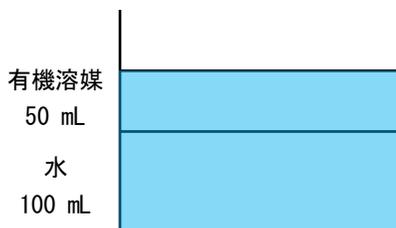
・弱酸性薬物の pH と見かけの分配係数の関係

弱酸性薬物 ($P_{真}=1$ 、 $pK_a=5$ 、水相中の $C_{S分}=3 \text{ mg/L}$) を互いに混ざり合わない有機溶媒と水 1L ずつに 6 mg 溶解した場合



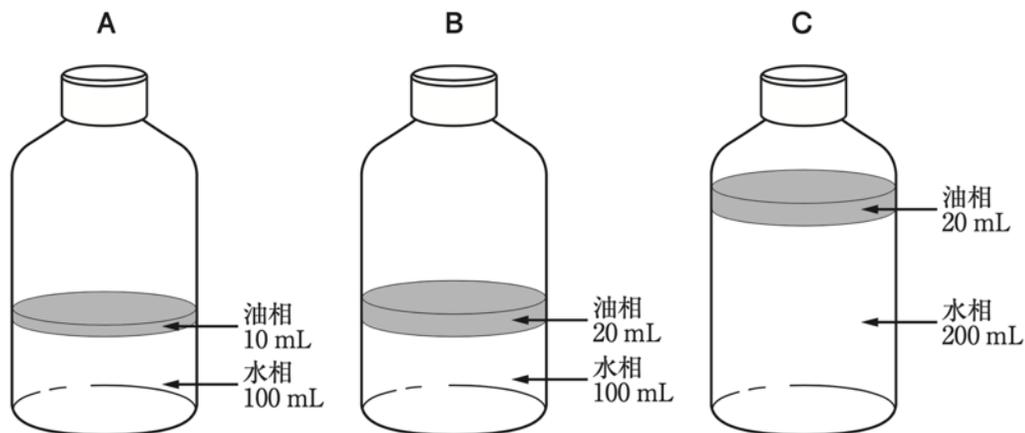
弱酸性薬物は、pH が高いほど、イオン形割合が増加するため、 $P_{見}$ は低下する。
また、イオン形がほとんど存在しないほど pH が低いとき、 $P_{真} \doteq P_{見}$ となる。

例題) 有機溶媒 50 mL と水 100 mL を混合し、中性の薬物 ($P=4$) を 150 mg 溶解したときの各相の薬物量はいくらか。



【練習問題】

問1 乳剤 A、B 及び C はそれぞれ図に示す容積の水と油からなっている。これらの乳剤には非電解質の薬物 1,000 mg が溶解している。25°Cにおける乳剤 A～C の油相及び水相中の薬物濃度に関する記述のうち、最も適切なのはどれか。2つ選べ。ただし、25°Cにおける薬物の油/水分配係数は 1,000 であり、分配平衡に達しているものとする。また、溶解に伴う容積変化は無視でき、両相において薬物は会合しないものとする。(105 回問 178 改)



- 1 乳剤 A と B の油相中の薬物濃度は、ほぼ等しい。
- 2 乳剤 A と C の油相中の薬物濃度は、ほぼ等しい。
- 3 乳剤 B と C の油相中の薬物濃度は、ほぼ等しい。
- 4 乳剤 A の水相中の薬物濃度は、乳剤 B の水相中の薬物濃度のほぼ等しいである。
- 5 乳剤 B の水相中の薬物濃度は、乳剤 C の水相中の薬物濃度のほぼ等しいである。

問2 分配係数は、薬物の脂溶性の指標として用いられる。ある1価の弱酸 HA (pK_a 5.3) が pH5.9 の緩衝液中に溶解している。この緩衝液 200 mL に水と混ざり合わない有機溶媒 50 mL を加えて HA を1回抽出したところ、抽出率は80%であった。この弱酸 HA の分配係数 K_D (有機溶媒中の分子形の濃度/緩衝液中の分子形の濃度) に最も近い値はどれか。1つ選べ。ただし、温度は一定で、混合により有機溶媒と緩衝液の体積に変化はなく、イオン形(解離形)は有機層に移行しないものとする。また、 $10^{0.3}=2$ とする。(107回問96改)

1 50

2 60

3 70

4 80

5 90

問3 74歳男性。意識障害のため救急搬送されてきた。水分貯留をとまなう高血圧性緊急症と診断され、治療方針を話し合う中でニカルジピン塩酸塩とフロセミドの投与が検討された。処方薬の物性を測定する目的で、種々のpHで水溶液(50 $\mu\text{g}/\text{mL}$)を調製し、その5 mLずつに、それぞれ1-オクタノール5 mLを加えてよく振り混ぜ、分配平衡に達した後、水層中の薬物濃度を測定した。以下の表は、処方されたどちらかの薬物の結果である。この結果に関する記述として正しいのはどれか。2つ選べ。

ただし、この薬物は1-オクタノールとの相互作用を起こさず、また、イオン形薬物の1-オクタノールへの分配は起こらないものとする。(101回問205改)

水層のpH	1	2	3	4	4.5	5	5.5	6	7	8
水層中の薬物濃度($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.50	0.50	0.54	1.0	2.0	5.0	12	25	45	50

- 1 塩基性薬物ニカルジピンの測定結果である。
- 2 pH4.5のときのこの薬物のみかけの分配係数は、約25である。
- 3 この薬物の分配係数は、約10である。
- 4 この薬物の pK_a は、約4.0である。
- 5 この薬物の pK_a は、約6.0である