

# di-4-amino-3(RS)-hydroxybutanoic acid maleate の 合成および血液脳関門通過性についての研究

岡山大学医学部脳代謝研究施設機能生化学部門（主任：森昭胤教授）

宮 本 茂 敏

（昭和62年8月8日受稿）

**Key words** : RS-GABOB

di-RS-GABOB-maleate

血液脳関門

## 緒 言

1956年に Florey はザリガニの stretch receptor neuron に対して抑制作用を示す 4-amino-butyric acid (GABA) が哺乳動物の脳中に存在し、中枢神経抑制伝達物質であると報告した。一方、同年、林は、GABA の  $\beta$  位が水酸化された 4-amino-3(RS)-hydroxybutanoic acid (RS-GABOB) が哺乳動物大脳皮質運動系に対し、GABA よりも強い抑制作用を有することを発表した。以来、RS-GABOB に関する生理学的、生化学的研究が多岐にわたりになされてきた。

RS-GABOB はイヌの大脳皮質運動領の電気刺激で起こる間代性けいれんを抑制<sup>1,2,3,4)</sup>し、strychnine, pentylenetetrazole (PTZ) および, picrotoxin 等のイヌ、ウサギおよびマウスにおける薬物けいれんに有効<sup>1,5,6)</sup>であり、更にイヌの自然てんかんに対しても有効<sup>7)</sup>であった。また、イヌおよびネコの運動領の電気刺激の誘発脳波を抑制<sup>8,9,10,11,12,13)</sup>し、ヒトにおいてもてんかん棘波の抑制、あるいは消失、また、電気刺激により誘発された after discharge を抑制する<sup>8,14,12,13)</sup>。一方、ネコの脳灌流実験で RS-GABOB は脳血流量を60%~80%増加<sup>8)</sup>、また、ネコおよびウサギに静脈内投与すると脳血流量が増加<sup>4)</sup>することが明らかにされている。

ラセミ体である RS-GABOB の光学分割については、多くの研究者によって実施されてきたが RS-GABOB の N-benzoyl 誘導体を光学活性な burcin とジアステレオマー塩を形成し、光学分割した例が多い<sup>15,16,17)</sup>。一方、著者らは RS-GABOB の合成中間体である 4-amino-3(RS)-hydroxybutanamide および 4-amino-3(RS)-hydroxybutananilide をそれぞれ光学活性な camphor-10-sulfonic acid および tartaric acid のジアステレオマー塩に導き、再結晶法で光学分割後、加水分解し、R-GABOB と S-GABOB を得た<sup>18,19)</sup>。光学活性な R-GABOB と RS-GABOB の赤外吸収スペクトルを比較すると吸収パターンが非常に異なることから、ラセミ体の RS-GABOB はラセミ混合物 [(RRRR) $n_1$  + (SSSS) $n_2$ ] でなく、ラセミ化合物 [(RSRSRS) $n_3$ ] であることを明らかにした。ラセミ化合物を直接分割することは、至難の業であるが、著者らはラセミ化合物であってもキラル中心を持たないある種の酸または塩基と塩を形成すればラセミ混合物に導くことが可能であると考え、RS-GABOB を RS-GABOB-m-xylensulfonate に導き、優先晶出法で直接光学分割することにも成功した<sup>20)</sup>。

林<sup>1)</sup>および大口<sup>21)</sup>は R-GABOB と RS-GABOB のイヌにおけるけいれん抑制作用を比較して R-GABOB が RS-GABOB より強力な抑

制作用を示すことを報告している。また、森らは、ネコ大脳皮質てんかん焦点の発作活動を R-GABOB は、S-GABOB より著明に抑制すること<sup>22)</sup>、また、ネコの N-amidinobenzamide による発作波に対しても同様の効果があることを見出した<sup>23)</sup>一方、片山は、<sup>14</sup>C 標識 R-GABOB、S-GABOB および RS-GABOB をマウス腹腔内投与し、投与後30分の放射能の脳内移行を検討し、<sup>14</sup>C の脳内取り込み量は、R-GABOB : RS-GABOB : S-GABOB = 20 : 13 : 10 と、R-GABOB が最も高い脳内移行を示すことを確認した<sup>11)</sup>。

著者らは、R-GABOB が RS-GABOB や S-GABOB より優れた薬理作用を有することから RS-GABOB のラセミ化合物性を崩してやれば優れた薬理効果が期待されると考え、RS-GABOB の種々の酸性塩および塩基性塩を合成し、アフリカマイマイ巨大神経細胞の自発発火を指標として、抑制作用を調べ di-4-amino-3(RS)-hydroxybutanoic acid maleate (di-RS-GABOB-maleate) および di-4-amino-3(RS)-hydroxybutanoic acid fumarate (di-RS-GABOB-fumarate) が RS-GABOB より優れた抑制作用を有することを見出した<sup>24)</sup>。また、沼本らは、di-RS-GABOB-maleate をウサギに PTZ 静脈内投与30分前に静脈内投与すると PTZ けいれん発現までの潜時の延長、ネコに PTZ 静脈内投与30分前に di-RS-GABOB-maleate を脳室内に注入した時、扁桃核、海馬回、視床中心核、網様体、黒質、視床腹側核、淡蒼球および大脳皮質での PTZ 発作波出現の

潜時の延長と発作波の軽減、ネコにピククリン静脈内投与30分前に di-RS-GABOB-maleate を脳室内または、静脈内投与すると、ピククリン誘発発作放電の減少、ネコにペニシリンを大脳皮質に投与30分前に di-RS-GABOB-maleate を脳室内または、静脈内投与するとペニシリン誘発発作放電が抑制されるという結果を得ている<sup>25)</sup>。

以上の結果から著者は、di-RS-GABOB-maleate は、RS-GABOB に比較して脳内移行が優れているのではないかと推定し、まず、<sup>14</sup>C 標識 RS-GABOB と di-RS-GABOB-maleate を合成し、それらをマウス腹腔内に投与し、放射能の脳内移行の経時的な変動および全身循環血中での、di-RS-GABOB-maleate の推移を検討した。

## 実験方法

### 第1節 非標識 di-RS-GABOB-maleate の合成。

RS-GABOB 2 mole に対して maleic acid 1.1 mole を混合し、蒸留水に溶解後、減圧濃縮し、アセトンで結晶化して調製した。

### 第2節 <sup>14</sup>C 標識 RS-GABOB および di-RS-GABOB-maleate の合成。

Fig 1 に示したように epichlorhydrin に Na<sup>14</sup>CN を作用せしめ、 $\gamma$ -chloro- $\beta$ -hydroxybutyronitril (<sup>-14</sup>CN) を合成した後、 $\gamma$ -chloro- $\beta$ -hydroxybutyramide (<sup>-14</sup>CONH<sub>2</sub>) を經由し、アミノ化を行う。その後、加水分解して RS-GABOB-1-<sup>14</sup>C を得た。また、di-

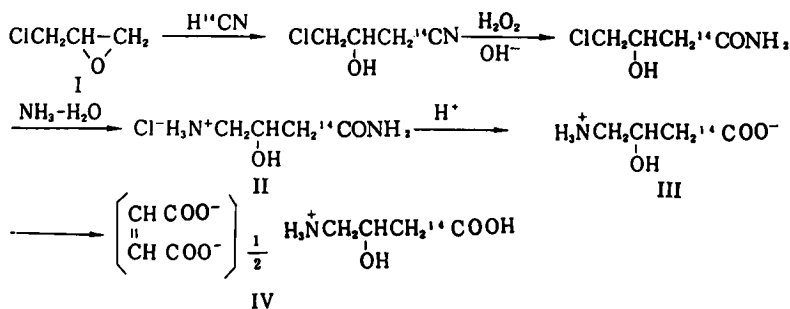


Fig. 1 Synthesis of RS-GABOB-1-<sup>14</sup>C and di-RS-GABOB-maleate-1-<sup>14</sup>C

RS-GABOB-maleate-1-<sup>14</sup>C は RS-GABOB-1-<sup>14</sup>C 2 mole 当量に maleic acid 1.1 mole 当量を加えて、蒸留水で溶解後、減圧下で濃縮乾燥し、アセトンを加えて結晶化を行い合成した。

### 第3節 実験動物

岡山大学医学部総合動物実験室系統維持部門で飼育されている雄性 Swiss 系アルビノマウス (体重25~30g) を用いた。

### 第4節 投与薬液の調製方法および投与方法

RS-GABOB-1-<sup>14</sup>C および di-RS-GABOB-maleate-1-<sup>14</sup>C にそれぞれの非標識化合物を加えて、5.6  $\mu$ Ci/1mg/0.2ml 水溶液を調製し、0.2ml/body をマウス腹腔内投与 (i.p.) した。

### 第5節 放射能測定方法

Fig 2 に示したように RS-GABOB-1-<sup>14</sup>C および di-RS-GABOB-maleate-1-<sup>14</sup>C を雄性マウスの腹腔内に投与し、投与後15, 30, 60,

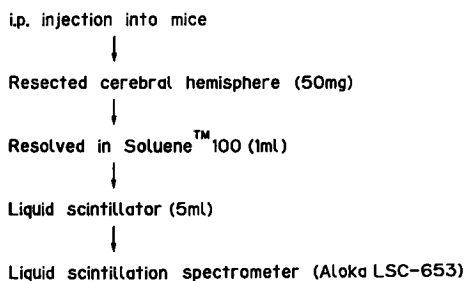


Fig. 2 Method for the pretreatment of samples

120, 180 および 360 分に大脳半球を摘出する (各時点 n=3)。摘出した大脳半球50mg に対し Soluen TM 100 を 1 ml 加えて完全に均一な溶液になるまで振盪し、液体シンチレーター [2,5-diphenyloxazole 0.4% と 1,4-bis-2-(4-methyl-5-phenyloxazole)-benzene 0.01% を含有するトルエン溶液] 5 ml を加え、液体シンチレーションカウンター (Aloka LSC-653) で  $\beta$  線測定を行い、組織 1 mg 当りの放射線量を dpm で算定した。

### 第6節 有意差検定

有意差検定は two-tailed Student's t-test を用いて行った。

## 実験結果

### 第1節 di-RS-GABOB-maleate の合成

RS-GABOB 50.0g (419.7mmole) と maleic acid 27.0g (232.6mmole) を混合して 100ml の蒸留水に溶解する。5.0g の活性炭を加えて吸引濾過する。濾液を 30~35°C で減圧濃縮すると無色のシロップが得られた。このシロップに、100ml のアセトンを加えて結晶化し、5~10°C の冷所に 20 時間放置後、析出結晶を吸引濾取し、減圧乾燥すると融点が 129~130°C を示す di-RS-GABOB-maleate の無色の結晶が 71.5g (収率 96.2%) 得られた。この生成物の特性は下記のとおりであった。IR  $\nu_{\text{cm}}^{\text{KBr}}$ : 3450~2650, 1720, 1550 (Fig. 3), NMR  $\delta_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O}}$  6.33 (2H, s,

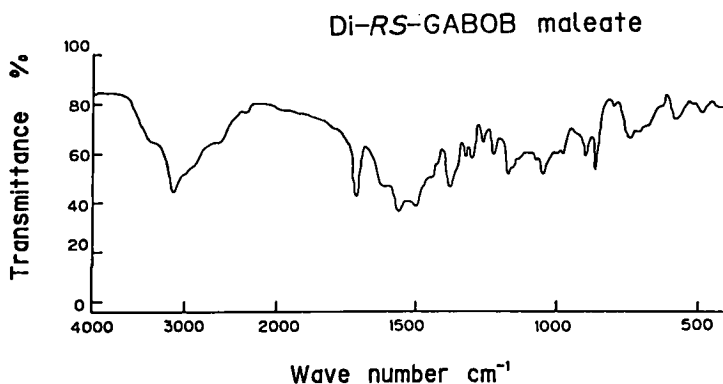


Fig. 3 Infrared Absorption Spectrum of di-RS-GABOB-maleate (in KBr tab.)

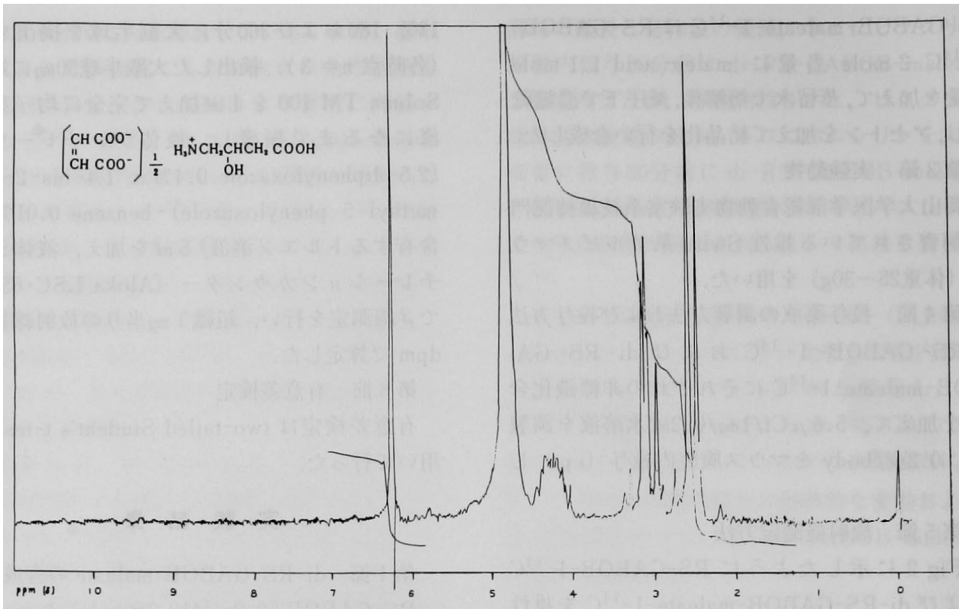
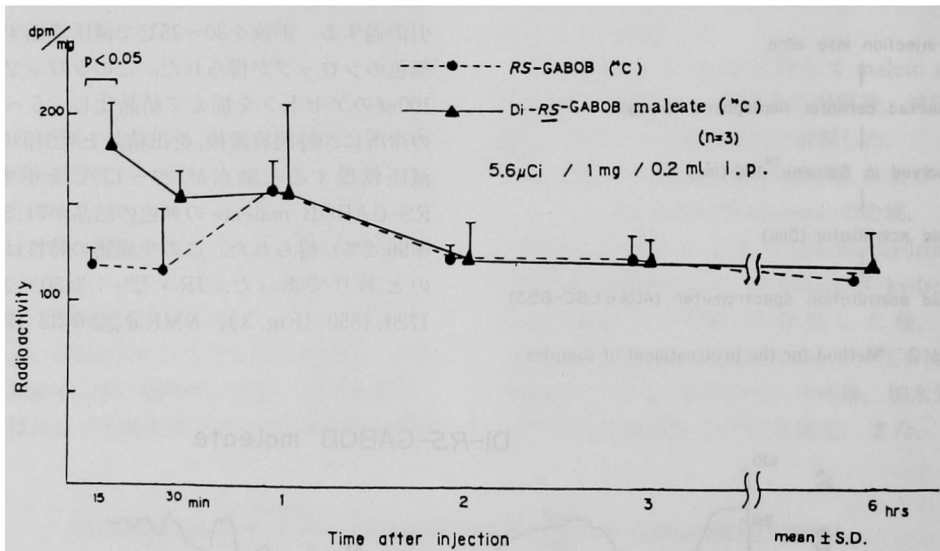


Fig. 4 NMR spectrum of di-RS-GABOB-maleate

Fig. 5  $^{14}\text{C}$ -Incorporation into brain after injection with RS-GABOB- $^{14}\text{C}$  or di-RS-GABOB-maleate- $^{14}\text{C}$ 

$\frac{\text{CHCOO}^-}{\text{CHCOO}^-}$ , 4.26 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ ),  
 3.22 (2H, dd,  $J = 3.5, 13.0$  Hz,  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}$ ),  
 2.98 (2H, dd,  $J = 9.0, 13.0$  Hz,  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}$ ),  
 2.64 (2H, dd, 5.5, 16.0 Hz,  $\text{CHCH}_2\text{CO}$ ),  
 2.47 (2H, dd, 7.0, 16.0 Hz,  $\text{CHCH}_2\text{CO}$ ) (Fig.  
 4)。元素分析：理論値 (%) C. 40.68, H. 6.26,

N. 7.91, 実測値 (%) C. 40.53, H. 6.34, N.  
 7.85.

第 2 節  $^{14}\text{C}$  標識 RS-GABOB および  
 di-RS-GABOB-maleate の合成。

密封容器中  $\text{Na}^{14}\text{CN}$  に濃硫酸を作用させて  
 発生させ、ドライアイス-メタノールで冷却下

に液化させた $H^{14}CN$ 中にメチレンクロライドに溶解した epichorhydrin を加えて一夜反応し、 $\gamma$ -chloro- $\beta$ -hydroxybutyronitril ( $-^{14}CN$ ) を合成した。30% 過酸化水素水に $25^{\circ}C$ で $\gamma$ -chloro- $\beta$ -hydroxybutyronitril を加えて、pH 8.0~8.5で4時間反応する。その後、二酸化マンガンを $0\sim 5^{\circ}C$ で加えて過剰の過酸化水素水を分解後、カラムクロマトグラフィーで精製し、 $\gamma$ -chloro- $\beta$ -hydroxybutyramide ( $-^{14}CO-NH_2$ ) を合成し、炭酸アンモニアを含む28%アンモニア水で $18\sim 20^{\circ}C$ で15時間攪拌後、反応液を活性炭処理し、濃縮し、 $\gamma$ -amino- $\beta$ -hydroxybutyramide  $\cdot HCl$  ( $-^{14}CONH_2$ ) を合成した。これを蒸留水に溶解し、強酸性イオン交換樹脂アンバーライトIR-120に吸着させ、水洗後このイオン交換樹脂を取出し、蒸留水とともに $65^{\circ}C$ で、6時間攪拌後、カラムに移し、水洗後 $2N-NH_4OH$ 水で溶出する。溶出液を濃縮し、少量の蒸留水に溶解し、メタノールを加えて析出する結晶をろ取り、RS-GABOB- $1-^{14}C$ を得た。di-RS-GABOB-maleate- $1-^{14}C$ は、RS-GABOB- $1-^{14}C$ から第1節と同じ方法で合成した。

### 第3節 放射能の Maus 脳内移行実験

RS-GABOB- $1-^{14}C$  および di-RS-GABOB-maleate- $1-^{14}C$  を $5.6 \mu Ci/body$ 、マウス腹腔内投与後の大脳半球中の放射能濃度は、di-RS-GABOB-maleate- $1-^{14}C$  の場合には、投与後15分で最高値 ( $180.8 \pm 29.8 dpm/mg$ ) を示した後、徐々に減少した。一方、RS-GABOB- $1-^{14}C$  の場合には、投与後1時間で最高値 ( $162.0 \pm 16.2 dpm/mg$ ) を示した後減少した。di-RS-GABOB-maleate- $1-^{14}C$  と RS-GABOB- $1-^{14}C$  の放射能の脳内移行を比較すると、投与後15分で有意 ( $P < 0.05$ ) に前者が高く、30分後においてもその傾向が認められた。しかし、投与1時間以降は、両者ともにほぼ同じ濃度で推移減少した。(Fig 5)

## 考 察

光学活性な R-GABOB と光学不活性な RS-GABOB は、Fig. 6 に示したように $\beta$ 位の水酸基の赤外吸収スペクトルの吸収パターンが

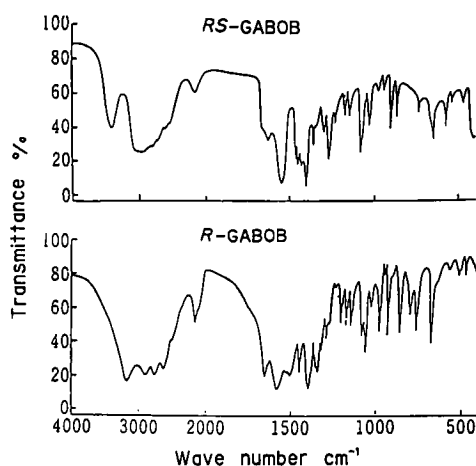


Fig. 6 Infrared Absorption Spectrums of GABOB (in KBr tab.)

非常に異なり、RS-GABOB は、ラセミ混合物でなく、ラセミ化合物であることが明らかである。

また、R-GABOB は、S-GABOB より、優れた薬理効果を有することなどから、血液脳関門の通過性に関しては、立体選択性が高いと、推察された。したがって、血液脳関門の通過性を上昇させ、脳内移行を良好にするため、RS-GABOB を光学不活性な酸および塩基でそれぞれの塩に導き、RS-GABOB のラセミ化合物性を崩し、薬理効果を検討して、di-RS-GABOB-maleate が最もよい化合物であることを見出した。Fig. 3 に示された di-RS-GABOB-maleate の赤外吸収スペクトルと、Fig. 7 に示した di-RS-GABOB-maleate の赤外吸収スペクトルを比較すると、若干異なるけれどもラセミ化合物性は、崩れ、ラセミ混合物に近い形となっていることより、血液脳関門の通過性が上昇し、より優れた薬理効果を発揮するものと推察した。

しかし、本実験結果から全身循環血中に入った di-RS-GABOB-maleate は、Fig. 8 に示したように投与初期においては血中に存在する、 $Na^+$  や  $K^+$  などの各種のカオチンで塩交換され、単分子様の R-GABOB および S-GABOB が生成することも重要な要因となり、立体選択

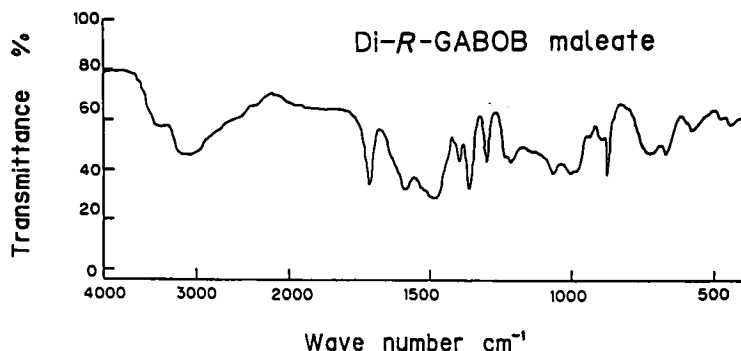


Fig. 7 Infrared Absorption Spectrum of di-R-GABOB-maleate (in KBr tab.)

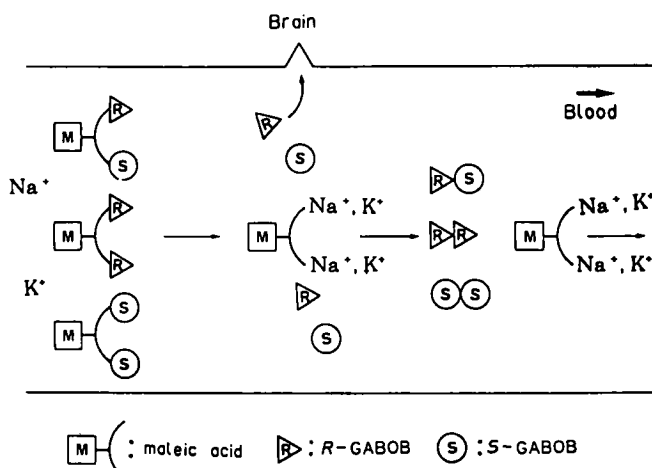


Fig. 8 Transition of di-RS-GABOB-maleate in blood

性の高い血液脳関門をラセミ化合物であるRS-GABOBよりも通過しやすくしており、その後、時間の経過とともに、生成したR-GABOBおよびS-GABOBは単分子様の性質を失い、より安定な結晶構造と思われるラセミ化合物であるRS-GABOBへと変換するため投与1時間以後においてdi-RS-GABOBの脳内移行には差が認められなくなったものと推察された。

また、片山のマウスにおけるR-GABOBの脳内移行の結果<sup>11)</sup>と考え合わせると、R-GABOBとdi-RS-GABOB-maleateのマウスにおける脳内移行は同程度であり、RS-GABOB

をあえて光学分割する必要はなく、全身循環血中で可能な限り長時間単分子様の挙動を示す様に、RS-GABOBを変換すれば立体選択性の高い血液脳関門の通過性をさらに上昇させることが可能であり、ラセミ体の内ラセミ化合物である一般的な医薬品においても広くこの手法は利用出来るものと推察される。

### 結 論

- (1) RS-GABOBは、ラセミ混合物ではなくラセミ化合物であった。
- (2) di-RS-GABOB-maleateはラセミ混合物に類似した挙動を示した。

(3)  $^{14}\text{C}$  標識 RS-GABOB および di-RS-GABOB-maleate をマウス腹腔内投与した際、大脳半球中への放射能の取り込み量は、投与初期（投与後1時間迄）において RS-GABOB-maleateの方が高かった。

(4) di-RS-GABOB-maleate をマウス腹腔内投与初期において全身循環血中では、di-RS-GABOB-maleate は、RS-GABOB の単分子様の挙動を示すため立体選択性の高い血

液脳関門の通過性において、RS-GABOB より優れていると推定された。

## 謝 辞

稿を終るに臨み、終始御懇篤な御指導と御校閲を承りました森昭胤教授並びに、平松緑医学博士に深く感謝の意を捧げます。

また、実験に御協力下さいました教室の皆様にも厚く御礼申し上げます。

## 文 献

1. Hayashi T: The inhibitory action of  $\beta$ -hydroxy- $\gamma$ -aminobutyric acid upon the seizure following stimulation of the motor cortex of the dog, *J Phiciol* (1959) 145, 570~578.
2. Jinnai D., Mori. A.: Biochemical studies on the epileptic cerebral cortex with a special refence to the results of our recent works, *Acta Neurol (Napoli)* (1960) 15, 491~504.
3. 喜多富太郎, 神谷大雄, 柴田邦治, 村山哲男: マウス誘発けいれんに対する GABA, GABOB, NaGA または RNA, DNA の作用, 条件反射 (1966) 71, 11~17.
4. 大塚俊郎, 上村彰一:  $\gamma$ -Aminocrotonic acid 及び  $\gamma$ -Amino- $\beta$ -hydroxybutyric acid (GABOB) の中枢神経運動系に対する作用, *総合医学 臨時増刊号* (1962) 35~38.
5. Koguchi H.: Effects of pysidoxine, GABA, and GABOB on the convulsions of dogs caused by toxopyrimidine or INAH, *J Vitaminol* (1962) 8, 1~9.
6. 藪内百治: Toxopyrimidine 群物質の研究 (XVI) けいれん剤および興奮剤に対する  $\beta$ -Hydroxy- $\gamma$ -aminobutyric acid の抑制作用について, *ビタミン* (1958) 14, 131~145.
7. 林謙, 永井一夫: Complete cure of natural epilepsy of dogs by  $\beta$ -hydroxy- $\gamma$ -aminobutyric acid introduced into their ventricles, 条件反射 (1967) 75, 1~17.
8. 菅谷広司:  $\gamma$ -アミノ酪酸誘導物質のけいれん抑制作用に関する電気生理学的ならびに臨床的研究, *岡山医誌* (1970) 81, 505~518.
9. Akopyan V. P. and Gabrielyan E. S.: Effects of GABA (I) and GABOB (II) on the brain blood circulation and on the EEG in normal and in convulsant centers, *Dohl Akad Nauk Arni.SSR* (1967) 44, 139~144.
10. 奥村二吉, 河井清, 池田久男, 渡辺昌裕, 丸川尚一, 市山卓爾, 山田高春, 引地明義: GABA及びその類縁物質の灌流ネコ脳髓に及ぼす影響, *総合医学* (1962) 19, 25~31.
11. 片山泰人: 4-amino-3-hydroxybutanoic acid (GABOB) の体内代謝と中枢抑制作用に関する研究—特に光学異性体についての比較検討—, *岡山医誌* (1970) 88, 209~221.
12. 大木堯史, 難波真平, 西本詮, 松本圭蔵, 宮本俊彦: 皮質誘発反応に及ぼすGABA及びGABOBの皮質上塗布の影響, *脳と神経*, (1971) 23, 357~362.
13. 谷川雅洋, 大木堯史, 西本詮, 松本圭蔵, 宮本俊彦, 村上昌穂: GABOB( $\gamma$ -amino- $\beta$ -hydroxybutanoic acid) の皮質脳波に及ぼす影響について, 条件反射 (1971) 111, 18~23.
14. 西本詮, 沼本清夫, 森昭胤: GABA及びGABOBの皮質誘導脳波に及ぼす影響について, *総合医学* (1962) 19, 393~397.
15. Musashi A. and Tomita. K.: Konstitutionsemittlug der Isomren der  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hydroxybuttersäure durch erschöpfende Methylierung, *Z Physiol Chem* (1956) 304, 64~68.

16. Tomita, M., Tomita. T. and Tomita. K.: Zur Kenntniss der struktur von Enantiostereomeren der  $\gamma$ -Amino- $\beta$ -hydroxybuttersäure, Z Physiol Chem (1959) 316, 121~126.
17. Lindstedts S. and Lindstedt G.: Synthesis of DL-4-amino-3-hydroxybutyric acid - [carboxy- $^{14}\text{C}$ ], DL-carnitine-[carboxy- $^{14}\text{C}$ ], and (-)-carnitine-(methyl- $^{14}\text{C}$ ), Arkiv Kemi (1964) 22, 93~96.
18. 宮本茂敏, 重岡毅, 黒野昌庸: (3RS)-4-Amino-3-hydroxybutanamide の光学分割, 薬学雑誌 (1979) 99, 628~623.
19. 宮本茂敏, 重岡毅, 今木勝広, 黒野昌庸: (3RS)-4-Amino-3-hydroxybutananilide の合成及び光学分割, 薬学雑誌 (1979) 99, 633~641.
20. 宮本茂敏, 黒野昌庸: (3RS)-4-Amino-3-hydroxybutanonic acid の光学分割, 薬学雑誌 (1979) 99, 642~646.
21. 大口雅人: 高等動物中枢神経の陰性化学伝達物質としての  $l$ - $\beta$ -hydroxy- $\gamma$ -aminobutyric acid ( $l$ -GABOB) について, 日生理誌 (1960) 22, 899~906.
22. Mori A., Kobayashi K., Kishima H. and Katayama Y.: Inhibitory action of (R)-(-)- $\gamma$ -amino- $\beta$ -hydroxybutyric acid on penicillin induced spike activity in cat brain, IRCS Med. Sci. (1975) 3, 124.
23. Katayama Y. and Mori A.: Inhibitory action of (3R)-(-)-4-amino-3-hydroxybutanoic acid on N-aminobenzamide induced seizure activity in cat brain, IRCS Med Sci (1977) 5, 437.
24. 横井功, 森昭胤, 黒野昌庸, 宮本茂敏: 軟体動物巨大神経細胞に対する種々 GABOB 塩類の作用, 日生理誌 (1979) 41, 284.
25. 沼本章博: 4-Amino-3(RS)-hydroxybutanoic acid maleate の抗けいれん作用に関する研究, 岡山医誌 (1983) 95, 987~1001.



## **Synthesis and incorporation into the brain of di-4-amino-3(RS)-hydroxybutanoic acid maleate**

**Shigetoshi MIYAMOTO**

**Department of Neurochemistry, Institute for Neurobiology,**

**Okayama University Medical School.**

**(Director: Prof. A. Mori)**

Resolution of 4-amino-3-hydroxybutanamide and 4-amino-3-hydroxybutananilide was carried out with optically active camphor-10-sulfonic acid and tartaric acid, respectively. Hydrolysis of optically active 4-amino-3-hydroxybutanamide and 4-amino-3-hydroxybutananilide on a strongly acidic resin yielded 4-amino-3(R)-hydroxybutanoic acid (R-GABOB) and 4-amino-3(S)-hydroxybutanoic acid (S-GABOB). As Infrared absorption spectrums of R-GABOB and 4-amino-3(RS)-hydroxybutanoic acid (RS-GABOB) were different, RS-GABOB was shown to be a racemic compound. Although direct resolution of a racemic compound is impossible, RS-GABOB was converted into a racemic mixture as the corresponding salt of mxylenesulfonic acid, and resolution was accomplished by selective crystallization. RS-GABOB is a racemic compound, its incorporation into the brain is a little. It is known that incorporation into the brain of optically active R-GABOB is greater than that of RS-GABOB or optically active S-GABOB. We discovered that the incorporation into the brain of di-RS-GABOB-maleate-1-<sup>14</sup>C, upon i.p. injection was greater than that of RS-GABOB-1-<sup>14</sup>C. As di-RS-GABOB-maleate has the monomolecular action of RS-GABOB in circulative blood, it passes easily through the blood brain barrier.