

〔J. Pharm. Sci., 73, 1407 (1984)〕

Preparation of Spherically Agglomerated Crystals of AminophyllineYOSHIAKI KAWASHIMA, SHIGERU AOKI, HIDEO TAKENAKA,
YASUO MIYAKE***アミノフィリンの球状結晶造粒物の製造**

川島嘉明, 青木 茂, 竹中英雄, 三宅康夫*

造粒等の後処理の必要のない、直接製剤化が可能な球状アミノフィリン(テオフィリン-エチレンジアミン複合体)の製造を試みた。上記目的に合致した結晶は、部分的に互いに溶解する、有機溶媒-エタノール-水系の混合溶媒中で、テオフィリンとエチレンジアミンを反応させて得ることができた。ここで使用した有機溶媒とは、クロロホルム、1-ヘキサノール、イソプロピルアセテート、イソブチルアセテート、イソアミルアセテート、トルエン、n-ヘキササン、n-ヘプタン等である。得られた生成物は、IR, X線回折法, DSC による熱分析の結果、テオフィリンとエチレンジアミンの複合体であり、3種の多形(α , β , γ)を有することが判った。 α , β , γ -形は各々無水物、1モル、2.5モルの結晶水を持つことが判った。溶媒中のエチレンジアミン量が少ない時は、生成物をエタノールで洗浄すると容易にテオフィリンの無水物に変化した。溶媒中の水分量によって、生成物中の結晶水のモル数に変化した。本法で得られた生成物中、 β -形のエチレンジアミン-テオフィリン複合体が、局方品のアミノフィリンに相当することが判明した。本研究によってアミノフィリンの製剤化操作が飛躍的に改善できた。

* エーザイK. K. 製剤センター

〔J. Pharm. Sci., 73, 1535 (1984)〕

Direct Preparation of Spherically Agglomerated Salicylic Acid Crystals During CrystallizationYOSHIAKI KAWASHIMA, MOTONARI OKUMURA, HIDEO TAKENAKA,
AKIO KOJIMA***晶析操作中におけるサリチル酸の直接球状造粒**

川島嘉明, 奥村真也, 竹中英雄, 小島明男*

著者らが開発した球形晶析法 (spherical crystallization technique) を利用して、針状結晶のサリチル酸を晶析操作中に球状の緻密な造粒物にすることを試みた。サリチル酸をエタノール-水-クロロホルム混合液に 40°C で溶解後、系をかく拌しながら 5°C に冷却すると、サリチル酸結晶は析出すると同時に、球状の造粒物に変化した。このサリチル酸の晶析造粒物の結晶化度は、混合溶媒中のエタノールの組成割合が減少する程減少した。晶析造粒物の濡れは、晶析溶媒中のエタノールの組成割合が増大する程減少した。そのため、エタノールの組成割合が高い混合溶媒から得た晶析造粒物ほど溶解速度が減少した。本法で得た球形晶析物の粉体物性は、その特異な形状のため、従来法で得た結晶に較べ飛躍的に改善された。例えば、流動性や充てん性を表わす指数として知られている、安息角やみかけの最密充てん密度は、造粒物では、36°, 0.488g/cm³であったが従来法の結晶では、51°と0.16g/cm³であった。そのため、晶析造粒物は、従来法で得た結晶では不可能であった直接打錠を可能にした。この様に、球形晶析法は、固体制剤設計上極めて有用な方法であることが示された。

* ㈱三和化学研究所