薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
102 (2) 211—214 (1982)

アミノフィリンからのエチレンジアミンの揮散について

石黒義信,* 沢田 勝, 大眉和代, 河部 靖

エーザイ株式会社分析研究所

On the Volatility of Ethylenediamine from Aminophylline

YOSHINOBU ISHIGURO,* MASARU SAWADA, KAZUYO OHMAYU and KIYOSHI KAWABE

Analytical Research Laboratory, Eisai Co., Ltd.,
Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo

(Received August 5, 1981)

The volatility of ethylenediamine from aminophylline preparations was studied. Ethylenediamine liberated from aminophylline tablets was characterized as dibenzo [*f,h*] quinoxaline.

The liberation of ethylenediamine from aminophylline JP and aminophylline tablets could be regarded as a pseudo first-order reaction at 60°C, 70°C, 80°C, 90°C and 100°C. The Arrhenius plots of $\log k_{\text{obs.}}$ vs. $1/T$ were almost linear in the temperature range of 70—100°C.

Keywords—aminophylline; ethylenediamine; volatility; dibenzo [*f,h*] quinoxaline; pseudo first-order reaction

関口¹⁾はアミノフィリン錠としばしば併用される気管支拡張剤, 気道粘液溶解剤等の錠剤を一包化し, 37°C RH 75% の条件下に放置した時に変色を認めたが, テオフィリンの原末ではこれらの気管支拡張剤, 気道粘液溶解剤等に変色を認めなかったという。

そこで, 著者らは変色の原因がアミノフィリン錠と他の錠剤との接触によるものかあるいはアミノフィリン錠からエチレンジアミンが揮散したためにおこる現象かを調べるとともに, アミノフィリンの原末および錠剤について 60—100°C の温度範囲におけるエチレンジアミンの揮散性を検討した。

実 験 の 部

試料および試薬 エチレンジアミン, プロピレンジアミンは市販品を蒸留精製して使用した。9,10-Phenanthraquinone は市販品をクロロホルムに溶かし, フロリジルカラムで精製して使用した。局方アミノフィリンはエーザイ K.K. 製を使用した。アミノフィリンの錠剤はエーザイ K.K. 製のネオフィリン錠 (Lot. D 22 ADC, 成分 1 錠中アミノフィリン 100 mg) を使用した。硫酸オルシブレナリン錠, 塩酸ブロムヘキシン錠として, それぞれ田辺製薬 K.K. 製のアロテック錠 (製造番号 68 リ 51), ビソルボン錠 (製造番号 6Y ラ 20) を使用した。

アミノフィリン錠から揮散したエチレンジアミンの捕集 秤量瓶 (直径 40 mm, 高さ 40 mm) の底部にアミノフィリン錠を 1 錠入れ, 予め 9,10-phenanthraquinone の 0.1% エタノール溶液 0.1 ml を塗布した Silicagel F₂₅₄ (Merck precoated plate) の切片 (25 mm×25 mm×0.25 mm) を両面テープで秤量瓶の蓋の下部に接着させたのち, 室温で 4 日間放置した。その後, この切片をとり出しエタノール 80 ml を加え dibenzo [*f,h*] quinoxaline を温時抽出し, エタノールを減圧留去し残渣にエタノール 0.5 ml を加えて溶かし薄層クロマトグラフィー (TLC), HPLC, マススペクトル分析の試料とした。

加熱試験 アミノフィリンの原末 (40—50 mesh) では 300 mg, 錠剤では 3 錠 (アミノフィリンとして 300 mg 相当量), 錠剤を破碎した粉末 (130—150 mesh) では 600 mg (アミノフィリンとして 300 mg 相当量) を開放型のガラス容器 (直径 30 mm, 高さ 15 mm) に入れ, 恒温器内で 60°C, 70°C, 80°C, 90°C および 100°C で 8 時間, 加熱した。

エチレンジアミンの定量 著者²⁾らの報告した定量法に準じて行った。

結果および考察

1. アミノフィリン錠から揮散したエチレンジアミンの確認

秤量瓶の底部にアミノフィリン錠を入れ、アミノフィリン錠と直接、接触することのないように、秤量瓶の蓋の下部に硫酸オルシブレナリン錠、塩酸ブロムヘキシン錠の各1錠を接着させたのち、室温で1カ月放置しておいたところ、アミノフィリン錠は変色せず、硫酸オルシブレナリン錠、塩酸ブロムヘキシン錠に変色が認められた。この現象はアミノフィリン錠からエチレンジアミンが揮散することによっておこる変化であると考えられる。

そこで硫酸オルシブレナリン錠や塩酸ブロムヘキシン錠の場合と同じように、秤量瓶の蓋の下部に接着させた9,10-phenanthraquinone 含有の Silicagel F₂₅₄ の切片についてエチレンジアミンの検索を行った。エタノール抽出した試料液の TLC の結果を Fig. 1 に示した。

化合物 I は Dragendorff 試薬に陽性の物質で蒸発乾固することにより容易に化合物 II となる。化合物 II はエチレンジアミンと 9,10-phenanthraquinone の縮合反応生成物である dibenzo[*f,h*]quinoxaline と *Rf* 値が一致し、著者ら²⁾の報告したエチレンジアミンの定量法に準じて HPLC で調べたところ、retention time も一致した。また化合物 II はマスペクトルにおいて、分子イオンピーク (*M*⁺) を 230 に示すところから dibenzo[*f,h*]-quinoxaline であると思われる。

2. アミノフィリンの原末および錠剤からのエチレンジアミンの揮散

室温においてアミノフィリン錠の表面から、きわめてわずかながらエチレンジアミンが揮散していることが判明したので、アミノフィリンの原末および錠剤について 60—100°C の各温度におけるエチレンジアミンの揮散性を検討した。

アミノフィリンからエチレンジアミンが脱離、揮散するとき次式が成立するとする。³⁾

$$-kt = \ln \frac{W - W_{\infty}}{W_0 - W_{\infty}} \quad (1)$$

$$k = -\frac{2.303}{t} \log \frac{W - W_{\infty}}{W_0 - W_{\infty}} \quad (2)$$

Fig. 1. Thin-Layer Chromatogram of the Reaction Mixture of PQ and Matter liberated from Aminophylline Tablet

Conditions

Plate; Silicagel F₂₅₄ (Merck precoated).

Solvent; CHCl₃.

Indicator; Dragendorff reagent and UV lamp.

1; dibenzo[*f,h*]quinoxaline.

2; reaction mixture of PQ and matter liberated from aminophylline tablet.

a; substance II.

b; PQ=9,10-phenanthraquinone.

c; substance I.

ここで、*k* はエチレンジアミンの脱離速度定数、*W* は任意の時間 *t* におけるアミノフィリンの原末、錠剤および錠剤を破碎した粉末などの試料中のエチレンジアミンの残存量、*W*₀ は試料中のエチレンジアミン含量の初期値、*W*_∞ は平衡に達した時の試料中のエチレンジアミン含量をそれぞれ示す。(2) 式から横軸に時間を、また縦軸に $\log [(W - W_{\infty}) / (W_0 - W_{\infty})]$ をとってプロットしたところ、Fig. 2, Fig. 3, Fig. 4 に示すようにそれぞれアミノフィリンの原末、錠剤および錠剤を破碎した粉末とも 60—100°C の各温度において、直線関係が成立したことにより、エチレンジアミンの脱離反応は擬一次反応にしたがって進行するものと考えられる。

アミノフィリンの原末、錠剤および錠剤を破碎した粉末いずれも 60°C ではエチレンジアミンの揮散は比較的、ゆるやかであるが温度上昇にともない揮散は早くなり、例えば原末では 100°C に放置した場合、1 時間後にはエチレンジアミンの残存率はわずか 5% となりアミノフィリンとしての性質がほとんどなくなってしまうことから判断して、エチレンジアミンの揮散には温度依存性があることを示唆している。

そこで Fig. 2—4 から、アミノフィリンの原末、錠剤および錠剤を破碎した粉末について各温度におけるエチレンジア

Fig. 2. Elimination of Ethylenediamine from J.P. Aminophylline at Various Temperatures

—○—; 60°C, —●—; 70°C, —△—; 80°C,
—▲—; 90°C, —□—; 100°C,

Fig. 3. Elimination of Ethylenediamine from Aminophylline Tablets at Various Temperatures

—○—; 60°C, —●—; 70°C, —△—; 80°C,
—▲—; 90°C, —□—; 100°C.

Fig. 4. Elimination of Ethylenediamine from Powder prepared from Aminophylline Tablets at Various Temperatures

—○—; 60°C, —●—; 70°C, —△—; 80°C,
—▲—; 90°C, —□—; 100°C.

Fig. 5. Temperature Dependence of Elimination of Ethylenediamine from Aminophylline

—○—; J.P. aminophylline,
—●—; aminophylline tablet,
—□—; powder prepared from aminophylline tablets.

ミンのみかけの脱離速度定数 (k_{obs}) を求め、 $1/T$ 対 $\log k_{\text{obs}}$ の Arrhenius plot を求めたところ、Fig. 5 に示す結果を得た。Fig. 5 の結果より、アミノフィリンの錠剤では 70—100°C の各温度において、原末および錠剤を破碎した粉末では 60—100°C の各温度において直線関係が得られた。

アミノフィリンの原末、錠剤およびその破碎試料の三者の揮散速度を比較すると、破碎試料が最も大きくついで原末、錠剤の順になっており、錠剤を破碎すると原末よりも揮散速度が大きくなることがわかった。

これは原末の粒度 (40—50 mesh) と破碎試料の粒度 (130—150 mesh) では後者の方が小さく、破碎試料が賦形剤によってその揮散が妨げられてもなお比表面積が後者の方が大きいことがその原因になっていると思われる。

次に Fig. 5 の直線の勾配より、アミノフィリンの原末、錠剤およびその破碎試料における脱エチレンジアミン反応の活性化エネルギーを求めたところ、それぞれ 67.0, 98.2, 72.8 kJ/mol であった。

謝辞 本研究に対し御指導を賜った共立薬科大学薬剤学教室教授 藤江忠雄博士ならびに国立病院医療センター薬剤科長 吉本與一博士に深謝いたします。また御協力いただいた当社製薬研究所 町田善正博士に感謝致します。

引用文献および注

- 1) 関口久紀, 日本病院薬剤師会関東ブロック第7回関東学術大会, 大宮, 1977年, 10月.
- 2) 石黒義信, 田部井智三, 沢田 勝, 田中安子, 河部 靖, 薬誌, **100**, 576 (1980).
- 3) Jens T. Carstensen, "Pharmaceutics of Solids and Solid Dosage Forms," by ed. John Wiley and Sons, Inc., New York, 1977, p. 149.