薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
113 (2) 159-166 (1993)

結晶性医薬品の結晶形態と晶癖の研究 (第2報¹⁾) アモバルビタール,
バルビタール及び塩酸エフェドリン²⁾

渡辺 厚,* 大沼惟子
株式会社 顕微光学研究所

Crystal Morphological and Habit Investigations of Crystalline Drugs.

II.¹⁾ Amobarbital, Barbital and Ephedrine Hydrochloride²⁾

Atsushi WATANABE* and Nobuko OHNUMA
Kenbikogaku-kenkyusho, Ltd., 7-4 Matsunouchi-cho,
Ashiya-shi, 659, Japan

(Received September 7, 1992)

Crystal morphology, habit and refractive indices necessary for the analyses of amobarbital, barbital, phase III and ephedrine hydrochloride were studied using a polarizing microscope and partly using a reflexing goniometer. These substances, market products of Japanese Pharmacopoeia XII, were measured for optical properties including key refractive indices to confirm their modifications, and their possible facial angles along the zone of which axis is parallel to the elongated direction was also measured using a goniometer. Stereographic projections were drawn and the crystal habits of market products were shown by orthographic projections. It was also found that one of the key refractive indices of each modification was specially usable for the analyses of crystal habits including their crushed powders.

Keywords—crystal morphology; crystal habit; amobarbital; barbital; ephedrine hydrochloride; polarizing microscope

前報¹⁾で私達はフェニトインの偏光顕微鏡下の干渉色模様を分析して、微細結晶の結晶形態、晶癖等を究明する一方法を開発した。この方法は、難易の差はあっても一般の微小な結晶性薬品にある程度敷衍して応用することができるので、従来のゴニオメータ法と併用して、今後、難溶性医薬品等の結晶形態や晶癖等の研究に広めたいと思う。キー屈折率による偏光顕微鏡分析をより一般的な方法に成長させるのが目的である。本報では、アモバルビタール、バルビタール phase III 及び塩酸エフェドリンの3種医薬品について結晶形態、晶癖及びキー屈折率等の研究を行った結果を報告する。

上記3種の薬品は、バルビタールの3種の多形を含めて、既にそれぞれの結晶系、主屈折率、及びその他の主な光学性等が古い文献に記載されている。^{3,4)} またアモバルビタールについては2種の多形が報告されているが、^{5,6,7)} 結晶の屈折率等のデータが明らかになっているのは1種だけである。著者らの一人渡辺と協同者らは先に表題記載の3種の市販日局薬品について偏光顕微鏡によりキー屈折率等を測定した。⁸⁾ これらのデータは文献の各種データと共に Table I に表示される。この報告では入手できた市販品の結晶形態、晶癖等を追及して、主屈折率、キー屈折率等との相関関係を明らかにし、粉碎末も含めた各 modifications の屈折率による簡易な分子種の分析、同定、確認等の方法の開発や、更には晶癖係数を導入して、単体結晶、倍散粉末中の主薬の粒度分析にも応

TABLE I. Physico-Chemical Properties of the Various Modifications of Amobarbital, Barbital and Ephedrine Hydrochloride

	Amobarbital		Barbital			Ephedrine hydrochloride
	Form I	Form II	Phase I	Phase II	Phase III	
Crystal system	Monocli. ^{3,7)}	Monocli. ⁷⁾	Hexagon. ³⁾	Monocli. ³⁾	Orthorh. ³⁾	Monocli. ^{3,4)}
Principal refractive index	1.467 (n_α) ⁸⁾ 1.533 (n_β) 1.560 (n_γ)		1.526 (n_w) ³⁾ 1.570 (n_e)	1.437 (n_α) ³⁾ 1.558 (n_β) 1.580 (n_γ)	1.463 (n_α) ³⁾ 1.550 (n_β) 1.570 (n_γ)	1.530 (n_α) ⁸⁾ 1.603 (n_β) 1.638 (n_γ)
Key refractive index	1.480 (n_1) ^{8,a)} 1.583 (n_2) ^{b)}				1.460 (n_1) ³⁾ 1.553 (n_2) ^{b)}	1.602 (n_1) ^{b)} 1.64 (n_2)
Optical axial angle			Uniaxial	45° ³⁾	36°	70°
Optic sign				— ³⁾	+ ³⁾	— ³⁾
Elongation	+ ^{3,8)}				+ ⁸⁾	—, + ^{3,8)}
Extinction angle	4—7° ⁸⁾				Parallel ⁸⁾	Parallel
Crystal shape	Elong. prisms ^{5,c)}	Plates ⁵⁾			Plates ³⁾	Elong. plates
Crystal structure (space group)	C2/c ^{7,d)}	P2 ₁ /c ⁷⁾				

a) Corrected data in this paper from the data of 1.471 in the literature.

b) Underlined data is the most reliable key refractive index applicable to all the habits containing crushed powders, and this has been cleared in this paper.

c) From the photomicrographs in the literature of Kato *et al.*

d) Crystal structure of the polymorphic modifications of amobarbital were investigated, where the melting points of both forms were as followings, I: 154—156°C, II: 160—162°C.

用できる道を開拓したいと思う。

実 験 の 部

機器 前報と同様オリンパス BHS-P 双眼偏光顕微鏡⁹⁾と付属品, 及び浸液法のための屈折率測定用浸液キット¹⁰⁾を用いた。面角測定には, ドイツ Fuss 社製の単円反射測角器¹¹⁾を用いた。

試料 本研究に用いた試料は 3 種共 K 大学病院で用いられていた日本薬局方の製品で, 著者らの一人渡辺と協同者らがキヤ屈折率の研究⁸⁾に用いたものと同種である。バルビタールは NF⁸⁾に 3 種の多形が記載されているが, 用いたものは入手できた phase III に相当するものであった。

偏光顕微鏡写真撮影 前報で述べたと同様浸液法を用い, キヤ屈折率に近い浸液を用いて分子種の確認を行った上で, 写真撮影に適切な浸液を選んで撮影した。干渉色や稜角等から前報で行ったような結晶形態を分析する目的で, 色々な条件の下に写真撮影したが, これらは Fig. 1 に白黒写真で示される。

3 次元直視投影図の作成 Fig. 1 の写真をトレースし, 干渉色の縞模様はカラー写真を用いて 1—4 次の赤をトレースした。前報で述べたように赤縞模様から面の勾配を求め, 形状と併せて Fig. 2 に示されるように直視投影図を作成した。

粉碎末の晶癖 結晶の少量をスライドグラスにとり, キヤ屈折率に近い浸液 1 滴を混和し, カバーグラスをのせて鏡検した後, その上に半滴の同じ浸液をのせ, 別のスライドグラスを重ねて押し潰す。粉碎末のベッケ線を試験し, 干渉色と併せて晶癖を検討する。親結晶のキヤ屈折率の 1 つ, 2 つが粉碎結晶と共通する場合が多く, コノスコープによる光軸の鏡検と併せて晶癖と cleavage を

Fig. 1. Polarizing Photomicrographs of the Titled Crystals

(i), crossed polars; (ii), crossed polars inserted a gypsum plate; (iii), parallel polars (an analyzer only).

Fig. 2. Traces of Some Crystals in Fig. 1, and Results of Orthographic Projections

(a) Amobarbital in Fig. 1 (1), (2), (3). (a'), (a'') Powdered amobarbital in Fig. 1 (7). (b) Barbitol III in Fig. 1 (8). (c) Ephedrine hydrochloride in Fig. 1 (11).

Fig. 3. The Results of the Goniometric Measurements and Optical Investigations of the Monoclinic Column of Amobarbital Crystals

Fig. 4. A Stereographic Projection of Amobarbital Crystals Produced from the Results of Fig. 3 and the Edge Angles Measured from the Photos in Fig. 1

調べるのに役立った。

結果と考察

(1) アモバルビタール

なるべく大型の稜柱状の結晶を選び、ゴニオメータ頭部に垂直に立て、正面の面から順次 Fig. 3 に示されるように、c, d, e, f, g, h, a, b とし、測角する。結果を整理すると次の通りである。

$$c : d = g : h = 40.6^\circ ; b : c = d : e = f : g = h : a = 53.6^\circ ; e : f = a : b = 32.2^\circ$$

Fig. 3 に示されるように、アモバルビタールは 8 角形の稜柱で、AA' に平行で紙面に垂直の方向に対称面、BB' の方向に 2 回対称軸が見えている。浸液法の際ステージに平行する幅広い面は c, d のいずれかであろう。Fig. 2 の投影図と稜角等を併せて、これらの結果から Fig. 4 に示されるようなステレオ投影図の作成を試みた。浸液法による自然の結晶形としては、稜柱の広い面 c, d (又は g, h) のいずれかがステージに平行する。Fig. 3 に見られる稜柱の測角結果と単斜晶系の対称要素から、稜柱をその細長い方向を軸とする晶帯 [001] と決定し、面指数をそれぞれ Fig. 4 の大円上に示されるように定めた。この場合図に示されるように、対称面は AA' を含み紙面に垂直で、2 回対称軸の BB' は b 軸に平行する。晶帯 [010] (晶帯軸は b 軸) の (001) : (100) 又は、(101) :

TABLE II. Morphological and Optical Properties of Amobarbital Crystals

Crystal system	Monoclinic, C_{2h}	
Axial angle	$\beta=102^\circ$	
Axial ratio	$a:b:c=2.764:1:3.669$	
Facial angles	$001:(100)=78^\circ$	$E^{a)}$
	$001:101=44.0^\circ$	E
	$001:\bar{1}01=57.5^\circ$	E
	$110:\bar{1}10=40.6^\circ$	$G^{b)}$
	$120:\bar{1}20=32.2^\circ$	G
	$120:110=53.6^\circ$	G

Crystal habit and Optical properties: Elongated prismatic plates of $\{110\}$, as shown in Fig. 1, 2 (a) and 5. Y is weakly inclined with c -axis in the obtuse β , X as well slightly inclined with a -axis, and Z is parallel with b -axis as shown in Fig. 5 (a). As shown in the same Fig., the optic axial plane is almost parallel with (001) and X is an acute bisectrix of the optic axes (optic sign: -).

Key refractive indices measurable on (110) : $n_1=1.478$, $n_2=n_\beta=1.538^*$, n_2 is constantly measurable on the extinction position of the elongated direction.

Cleavage: almost parallel with (110) .

a) Observed values from edge angles. b) Measured values using a reflecting goniometer.

(100),あるいは $(\bar{1}01):(100)$ 等の面角はそれぞれの近似値を稜角で観測することとなる。これには Fig. 1 に示される写真上の稜角が用いられ、ステレオ投影にはこれらのうちから、 $(001):(100)=78^\circ$ 及び $(001):(101)=44^\circ$ を用いた。ゴニオメータで求めた面角と合わせて、ウルフの網を用いて晶帯を結び、交叉掛算により晶帯指数を求め、また晶帯の交点から面指数を計算した。¹²⁾ Table II には、主な面角を含めた結晶形態学的並びに光学的性質等が表示される。

アモバルビタールの単斜晶系稜柱状晶を、Fig. 4 のステレオ投影から、前報¹⁾で述べたように直視投影図に作成し、その中に光軸、光軸面等を書き入れたのが Fig. 5 (a) である。光軸面垂線の Y は対称面 (010) の面内で c 軸と交わり、その角度と方向は (110) 面の消光位から求められる。浸液法の際ステージに平行する (110) 面は (010) 面と約 21° に交わっている。 (110) 面の消光位からは n_β に近いキ一屈折率の

n_2 と、 n_α に近い n_1 が測定される。Fig. 5 (b) は Fig. 1 (e), (f) にみられる (101) 面が稜角として現れるように、 b 軸に垂直の方向を正面にとり、右側上方の視点からの直視投影図である。

アモバルビタールの結晶を実験の部で述べたように粉碎すると、結晶は大体 (110) のへき開面に沿って細かく碎ける。Fig. 1 (7) がその写真である。キ一屈折率 $n_2:1.538$ の浸液でベッケ線消失がみられる。

(2) バルビタール Phase III

前章 Fig. 1 (8) と Fig. 2 (b) に示される板状晶の直消光する稜を、ゴニオメータ頭部に垂直に

Fig. 5. Orthographic Projections of Amobarbital Crystals Using the Stereographic Projection

(a) An example of habits shown in Fig. 1 (1) and 2 (a). (b) An example of habits shown in Fig. 1 (5) or (6) viewing from a direction of b -axis, $18^\circ 23'$ right side and $6^\circ 26'$ upper side.

Fig. 6. Results of the Goniometric Measurements and Edge Angles of Barbitol Phase III Crystals

立て、この稜を軸とする晶帯の測角を行った。等価の稜角を平均値として整理した結果は Fig. 6 に示される。Fig. 6 の結果を前章 Fig. 2 (b) の光学的性質及び対称面、対称軸等と併せて Fig. 7 に

Fig. 7. A Stereographic Projection of Barbitol III Crystals Produced from the Results of Fig. 2 (b) and 6

示されるようなステレオ投影図を作成した。バルビタールの主な面角を含めた結晶形態学的性質と光学的性質は Table III に表示される。Fig. 8 には、Fig. 1 (8) の晶癖をステレオ投影図からの直視投影図法で描いた結果が示され

Fig. 8. Orthographic Projection of Barbitol Phase III Crystals Using the Stereographic Projection

An example of practical habits appeared in Fig. 1 (8).

TABLE III. Morphological and Optical Properties of Barbitol Phase III Crystals

Crystal system	Orthorhombic, V_h
Axial ratio	$a : b : c = 0.730 : 1 : 1.780$
Facial angles	$001 : 101 = 67.7^\circ$ $G^{b)}$ $(100) : (110) = 36.1^\circ$ $E^{a)}$ $(110) : (210) = 34.0^\circ$ E $(210) : (2\bar{1}0) = 37.0^\circ$ E

Crystal habit and Optical properties: Thick plates of {001}, slightly elongated along b -axis. X is parallel with a -axis, and Z is parallel with c -axis, thus the optic axial plane is parallel with (010). Thereby Z is acute bisectrix of the optic axes as shown in Fig. 7 (optic sign: +). Y is parallel with b -axis.

Key refractive indices measurable on (001): $n_1 = n_\alpha = 1.463$, $n_2 = n_\beta = 1.553^*$. n_2 is measurable almost constantly from all the barbitol III habits including crushed powders.

Cleavage: parallel with (001) incompletely.

a) Observed values from edge angles. b) Measured values using a reflecting goniometer.

Fig. 9. The Results of the Goniometric Measurements and Optical Investigations of Ephedrine Hydrochloride Crystals

TABLE IV. Morphological and Optical Properties of Ephedrine Hydrochloride Crystals

Crystal system	Monoclinic, C_{2h}
Axial angle	$\beta = 108.5^\circ$
Axial ratio	$a : b : c = 1.664 : 1 : 0.556$
Facial angles	$100 : 001 = 71.5^\circ$ $G^{a)}$
	$001 : 011 = 59.0^\circ$ G
	$100 : 111 = 57.0^\circ$ G

Crystal habit and Optical properties: X is inclined *ca.* 7° with c -axis in the acute β . Z is inclined about 25° with a -axis in the obtuse β , then the optic axial plane is parallel with (010) and X is an acute bisectrix (optic sign: -).

Key refractive indices measurable on (001): $n_1 = n_\beta = 1.602^*$, $n_2 = n_\gamma = 1.638$. n_1 is measurable constantly even in the case of crushed powders, though n_2 is changeable depending upon a rotation of needles. Cleavage: parallel with (001) or sometimes (100).

a) Measured values using a reflecting goniometer.

Fig. 10. A Stereographic Projection of Ephedrine Hydrochloride Crystals Produced from the Results of Goniometric Measurements and Optical Investigations Shown in Fig. 9

Fig. 11. Orthographic Projections of Ephedrine Hydrochloride Crystals Using the Stereographic Projection

る。バルビタール III を実験の部で述べたように粉砕したものの写真は Fig. 1 (9), (10) に示される。これらの結晶には直消光する稜があり、キー屈折率 $n_2 : 1.553$ に近い浸液で観察するとベッケ線が消失する。もう 1 つのキー屈折率 1.460 の方はベッケ線消失が認められる場合と、そうでない場合とがあった。(001) 面に沿ったへき開性は存在するが顕著ではない。

(3) 塩酸エフェドリン

この薬品も Fig. 1 (11), (12) に示されるように、細長い板状晶で、大型結晶を選び、長軸方向をゴニオメータ頭部に垂直に立て、この晶帯の測角を行った。結果は、偏光顕微鏡による光学的性質

と共に Fig. 9 に示される. 大型結晶の [100], [001] 晶帯をゴニオメータで観察し, (011), (111) 面を測角した. これらの結果から Fig. 10 に示されるステレオ投影図を作成した. 塩酸エフェドリンの結晶形態並びに光学的性質と晶癖図はそれぞれ Table IV と Fig. 11 に示される. 塩酸エフェドリンの結晶を実験の部で述べたように破碎すると Fig. 1 (12) が得られる. (001) 又は (100) に沿ったへき開性があり, 細長い板状又は針状で直消光し, キー屈折率 n_1 : 1.602 に近い浸液でベッケ線消失が生ずる.

(4) 考察

序文でも述べたようにこの研究は, 偏光顕微鏡による屈折率測定から, 分子種の分析, 同定, 確認等と簡易な粒度分析の道を開こうとしているので, そのためには結晶形態, 晶癖等を追究して, 主屈折率, キー屈折率等とこれらとの関係が明白になる必要がある. この研究で目的はほぼ達成され, 特に, C群に属してやや不安定だったアモバルビタールのキー屈折率の性格が明らかになり利用度が増大した.

序論の Table I 中にアンダーラインで示したように, この研究でキー屈折率の 1 つがその物質に特に固有性が強い場合があることが分かった. この屈折率は多くの場合主屈折率の 1 つ, 例えば n_g に一致し, また結晶の伸長方向とも同一で, 結晶が回転しても変わらない. へき開性の関係から粉碎末でもこのキー屈折率だけは生きている場合が多く, 分析, 同定, 確認等の上から重要なデータになるだろう.

引用文献及び注

- 1) 第 1 報: 渡辺 厚, 大沼惟子, 薬誌 **112**, 405 (1992).
- 2) 日本薬学会近畿支部第 41 回大会 (西宮, 1991) に発表, 要旨集, 42 頁.
- 3) National Formulary XIII, 1st Supplement, 1970, p. 1041.
- 4) A. N. Winchell, "The Optical Properties of Organic Compounds," 2nd Ed. Academic Press Inc. New York, N.Y., 1954.
- 5) Y. Kato, M. Kohketsu, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 968 (1980).
- 6) Y. Kato, M. Kohketsu, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 268 (1981).
- 7) B. M. Craven, E. A. Vizzini, *Acta Cryst.*, **B 25**, 1993 (1969).
- 8) A. Watanabe, Y. Yamaoka, E. Akaho, K. Kuroda, T. Yokoyama, T. Umeda, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 1599 (1985).
- 9) オリンパス光学工業 (株), 東京都千代田区神田駿河台 3-4, 竜名館ビル.
- 10) 和光純薬工業 (株), 大阪府中央区道修町 3 丁目 1-2.
- 11) 日本地学社, 京都市中京区ふ屋町通り御池上る.
- 12) 渡辺 厚, "医薬品の偏光顕微鏡分析," 広川書店, 東京, 1991.