フェノバルビタールの微細化^{1,2)}

加藤百合子, 松浦正治

東京理科大学薬学部³⁾Pulverization Method for Phenobarbital^{1,2)}

YURIKO KATO and MASAHARU MATSUURA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Science University of Tokyo³⁾

(Received April 23, 1977)

Phenobarbital was pulverized by recrystallization from glycols and their derivatives, and correlation of difference in the degree of pulverization with the solvent was studied. The crystalline form of the pulverized phenobarbital were also examined. The degree of pulverization of phenobarbital by recrystallization from glycols and their derivatives decreased with increase in the carbon atoms in the hydrophobic chain of these solvents. Two different solid phases (hydrate and form II) of pulverized phenobarbital were examined, and the hydrate (with 1 mol H₂O) was transformed into form II (anhydrate) on being kept in a desiccator under a reduced pressure at room temperature.

Keywords—phenobarbital; pulverization; glycols; glycol derivatives; particle size distribution; heat of fusion

難溶性医薬品においては、その粒度の違いが薬剤の有効率 (bioavailability) に著しく影響をおよぼすことが知られている。

著者の一人加藤は、アスピリンの結晶を微細にすると局方アスピリンに比べ血中濃度および尿中排泄量が大となること^{4,5)} およびアスピリンの微細化¹⁾ について報告した。本報では、フェノバルビタールについて、グリコール類およびその誘導体を用いて再結晶することにより微細化を行ない若干の知見を得たので報告する。

実験の部

実験方法

微細化方法 フェノバルビタール (結晶の大きさ約 100—150 $\mu \times$ 100—200 μ , 厚さ 100—150 μ) 4 g を溶媒 20 g に加温溶解し (約 80°), 温時ろ過し, ろ液を直ちに約 200 ml の冷水中 (1—3°) に投入し, 外部を冷却し, 870 rpm にて, 3 分間攪拌し, 析出した結晶を直ちに減圧ろ過し, 溶媒を洗い落とすために, この結晶を同温の冷水で十分に洗浄し, デシケーター中乾燥して, 微細薄片結晶フェノバルビタールを収率約 85% で得た。再結晶に用いた溶媒は, グリコール類およびその誘導体 8 種 (Table I) である。

また温度の影響をみるために, 同様の操作により, 結晶析出時および結晶洗浄時の水温を 25 $\pm$ 1° にて再結晶を行なった。

試料 フェノバルビタールは日本薬局方品を使用した。

再結晶用溶媒は Table I に示す 8 種類を, 常法により精製蒸留して使用した。

粒子径の測定 PSA-2 形日立粒度分布測定装置を用い, 沈降法 (光走査法) にて測定した。分散媒としてフェノバルビタールの場合は, 流動パラフィン 92%, *n*-ヘキサン 8% の混液を, 微細薄片結晶フェノバルビタールの場合は, 流動パラフィン 72%, *n*-ヘキサン 28% の混液を用いた。

X 線回折パターンの測定 理学電機 Geigerflex-2012 (Ni-filter, CuK α 線) を用いた。

示差走査熱量天秤 (DSC-TG) 理学電機示差走査熱量天秤 (CN. 8085DI) を用い, 標準物質として α -Al₂O₃ を使用し, 昇温速度 5 k/min で行なった。

1) Microcrystallization Method for Drug II: 加藤百合子, 戸川祥子, 渡辺久子, 薬剤学, 34, 135 (1974).

2) 本報を (Microcrystallization Method for Drug III.) とする。日本薬学会第 96 年会, 名古屋, 1976 年 4 月発表。

3) Location: 12, Ichigaya Funagawara-machi, Shinjuku-ku, Tokyo.

4) 野上 寿, 加藤百合子, 薬剤学, 15, 152 (1955).

5) 加藤百合子, 戸川祥子, 石井喜美子, 薬剤学, 33, 185 (1973).

TABLE I. Solvents used for Recrystallization

Solvents	Formula	Number of carbon atoms in hydrophobic chain
Ethylene glycol (E.G.)	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	
Ethylene glycol monoethyl ether (Cellosolve)	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$	2
Ethylene glycol isopropyl ether (Isopropyl cellosolve)	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_3\text{H}_7$	3
Ethylene glycol monobutyl ether (Butyl cellosolve)	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_4\text{H}_9$	4
Diethylene glycol (D.E.G.)	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	
Diethylene glycol monomethyl ether (Methyl carbitol)	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	1
Diethylene glycol monoethyl ether (Carbitol)	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$	2
Diethylene glycol monobutyl ether (Butyl carbitol)	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_4\text{H}_9$	4

結 果

1—3° で再結晶した微細結晶フェノバルビタールについて、沈降法（光走査法）により得られた体面積平均径を Table II に示す。

TABLE II. Mean Diameter by Sedimentation Method of Pulverized Phenobarbital at 1—3°

Solvents	Mean diameter (μ)	Standard deviation
—(J.P. ^a)	99.88	35.75
E.G.	15.48	4.30
Cellosolve	18.57	7.33
Isopropyl cellosolve	23.98	11.05
Butyl cellosolve	28.59	11.00
D.E.G.	20.58	6.94
Methyl carbitol	16.40	5.19
Carbitol	21.50	11.30
Butyl carbitol	29.91	9.59

^a) Commercial phenobarbital.

TABLE III. Mean Diameter by Sedimentation Method of Pulverized Phenobarbital at 25±1°

Solvents	Mean diameter (μ)	Standard deviation
—(J.P. ^a)	99.88	35.75
E.G.	19.86	7.08
Cellosolve	22.22	9.90
Isopropyl cellosolve	30.75	11.68
Butyl cellosolve	40.50	16.38
D.E.G.	24.10	10.80
Methyl carbitol	22.72	7.43
Carbitol	28.02	9.88
Butyl carbitol	41.33	19.39

^a) Commercial phenobarbital.

Fig. 1. Particle Size Distribution of Phenobital Recrystallized from E.G. and Its Derivatives at 1—3°

同様に $25 \pm 1^\circ$ で再結晶した微細結晶フェノバルビタールの体面積平均径を Table III に示す。

つぎに、局方フェノバルビタールおよび E.G. 系の溶媒から 1—3° で再結晶した微細結晶フェノバルビタールについて、沈降法より得た histogram を Fig. 1 に示す。

局方フェノバルビタールは、87—116 μ を中心に 174 μ まで分布している。これに比べ微細化度のもっとも大きい溶媒 E.G. から再結晶微細化した結晶は、14—21 μ を中心に 28 μ まで分布しており、E.G. 系の他の溶媒 (cellosolve, isopropyl cellosolve, butyl cellosolve) に比べ狭い範囲で均一に微細化されていることが分った。

同様に D.E.G. 系の溶媒から 1—3° で再結晶した微細結晶フェノバルビタールについて、沈降法より得た histogram を Fig. 2 に示す。

微細化度のもっとも大きい溶媒 methyl carbitol から再結晶微細化した結晶は 12—18 μ を中心に 30 μ まで分布しており、D.E.G. 系の他の溶媒 (D.E.G., carbitol, butyl carbitol) に比べやや均一に微細化されていることが分った。

Fig. 2. Particle Size Distribution of Phenobarbital Recrystallized from D.E.G. and Its Derivatives at 1—3°

Fig. 3 および Fig. 4 は、それぞれ局方フェノバルビタールを $25 \pm 1^\circ$ で再結晶微細化した場合の histogram である。

Fig. 3 は E.G. 系の溶媒から再結晶した場合で、微細化度のもっとも大きい溶媒 E.G. から再結晶微細化した結晶は 10—20 μ を中心に 40 μ まで分布しており、E.G. 系の他の溶媒に比べ狭い範囲で均一に微細化されていることが分った。Fig. 4 は D.E.G. 系の溶媒から再結晶した場合で、微細化度のもっとも大きい溶媒 methyl carbitol から再結晶微細化した結晶は 20—30 μ を中心に 40 μ まで分布しており、D.E.G. 系の他の溶媒に比べやや均一に微細化されていることが分った。

Fig. 3. Particle Size Distribution of Phenobarbital Recrystallized from E.G. and Its Derivatives at $25 \pm 1^\circ$

Fig. 4. Particle Size Distribution of Phenobarbital Recrystallized from D.E.G. and Its Derivatives at $25 \pm 1^\circ$

考 察

1— 3° および $25 \pm 1^\circ$ で再結晶した微細結晶フェノバルビタールについて、それぞれ E.G. 系の溶媒の疎水性基の炭素数に対して体面積平均径をプロットし Fig. 5 に示す。その結果、疎水性基の炭素数増加に伴って粒子径が次第に大きくなり、両者の間に直線関係が得られた。したがって、親水性基が同じならば疎水性基の炭素数が多い程微細化度が低下していることが分った。

Fig. 6 に 1— 3° および $25 \pm 1^\circ$ で再結晶した微細結晶フェノバルビタールについて、それぞれ D.E.G. 系の溶媒の疎水性基の炭素数と体面積平均径の関係を示す。その結果、疎水性基の炭素数増加に伴って粒子径が次第に大きくなり、両者の間に直線関係が得られた。したがって、E.G. 系の溶媒の場合と同様に親水性基が同じならば疎水性基の炭素数が多い程微細化度が低下していることが分った。また 1— 3° より $25 \pm 1^\circ$ で再結晶した場合の方がいずれも粒子径は大となっている。これは結晶成長速度が高温になるほど大きいと思われる。

Fig. 5. Relationship between Mean Diameter and Number of Carbon Atoms in Hydrophobic Chain of E.G. and Its Derivatives

○—○: at 1— 3° . ●—●: at $25 \pm 1^\circ$.

Fig. 6. Relationship between Mean Diameter and Number of Carbon Atoms in Hydrophobic Chain of D.E.G. and Its Derivatives

○—○: at 1— 3° . ●—●: at $25 \pm 1^\circ$.

TABLE IV. The Solubility of Phenobarbital in Solvents-Water Mixtures (10 w/w %) at 25°

Solvents	Solubility (mg/ml)
Cellosolve	2.20
Isopropyl cellosolve	3.10
Butyl cellosolve	4.15
Methyl carbitol	2.51
Carbitol	3.07
Butyl carbitol	4.25

次に, E.G. 系および D.E.G. 系の溶媒と水との混液 (10 w/w%) 中のフェノバルビタールの 25° における溶解度を Table IV に示す.

さらに, Fig. 7, Fig. 8 にそれぞれ E.G. 系および D.E.G. 系の溶媒の疎水性基の炭素数に対して, これら溶媒と水との混液 (10 w/w%) 中のフェノバルビタールの 25° における溶解度をプロットした. その結果, いずれも疎水性基の炭素数が多い程フェノバルビタールの溶解度が大となり, 両者の間に直線関係が得られた. 以上の事実より, E.G. 系, D.E.G. 系ともに疎水性基の炭素数増加に伴って溶解度が大となり, したがって粒子径が増大したと思われる.

Fig. 7. Relationship between Solubility of Phenobarbital at 25° and Number of Carbon Atoms in Hydrophobic Chain of E.G. and Its Derivatives

Fig. 8. Relationship between Solubility of Phenobarbital at 25° and Number of Carbon Atoms in Hydrophobic Chain of D.E.G. and Its Derivatives

一方, 再結晶した微細結晶フェノバルビタールについて結晶状態を検討した. フェノバルビタールには, 多数の polymorphism が報告されている.⁶⁻¹⁰⁾ Fig. 9 に微細結晶フェノバルビタールの X 線回折パターンを示す. Hydrate と Form II (無水物) は明らかに異なっており, E.G. 系および D.E.G. 系の溶媒から再結晶した微細結晶フェノバルビタールは, いずれもまず hydrate として得られ, この結晶を室温で減圧デシケータ中保存する

- 6) M. Brandstätter-Kuhnert, M. Aepkers, *Mikrochim. Acta*, **1962**, 1055.
- 7) B. Cleverley, P.P. Williams, *Tetrahedron*, **7**, 277 (1959).
- 8) 大場琢磨, 小山良子, 衛生試験, **84**, 4 (1966).
- 9) R.J. Mesley, R.L. Clements, B. Flaherty, K. Goodhead, *J. Pharm. Pharmacol.*, **20**, 329 (1968).
- 10) H.M. EL-Banna, A.R. Ebian, A.A. Ismail, *Pharmazie*, **30**, 455 (1975).

Fig. 9. X-Ray Diffraction Patterns of Two Crystalline Modifications of Phenobarbital

a: hydrate, b: form II.

Fig. 10. Thermograms of Two Crystalline Modifications of Phenobarbital by DSC-TG

a: hydrate, b: form II.
—: DSC curves. ----: TG curves.

TABLE V. Heat of Fusion of Pulverized Phenobarbital

Solvents	Heat of fusion (kcal/mol)
—(J.P.)	4.09±0.03
E.G.	5.34±0.13
Cellosolve	5.50±0.01
Isopropyl cellosolve	5.34±0.22
Butyl cellosolve	4.89±0.08
D.E.G.	5.11±0.01
Methyl carbitol	5.12±0.03
Carbitol	5.11±0.04

と form II (無水物) に変化した。Form II (無水物) は, Mesley ら⁹⁾ の報告にあるように, もっとも安定な形であり局方品がこの形に属している。

さらに微細結晶フェノバルビタールについて, DSC-TG により熱的挙動を測定し Fig. 10 に示す。Hydrate の場合, 示差走査曲線 (DSC) では 70° 付近で脱水によると考えられる吸熱ピークがみられ, 熱重量曲線 (T.G.) においても DSC の脱水ピークに対応して約 7% の減量が観察された。したがって hydrate は水 1 モルを含み, 徐々に水を失ない Form II (無水物) へ転移する。

また hydrate, Form II とともに 175° 付近に融解ピークがみられ, これも Mesley ら⁹⁾ の報告とよく一致している。

最後に DSC 曲線より融解熱を求め Table V に示す。その結果, 局方フェノバルビタールは, 約 4.09 kcal/mol であり, これに比べ局方品 (Form II) を E.G. 系および D.E.G. 系の溶媒から再結晶した微細結晶フェノバルビタールは, 約 4.89—5.50 kcal/mol であり両者の間に違いがみられた。この融解熱の違いは, 転移による結晶格子の歪みなどが影響しているものと思われる。