



日本バリデーション・テクノロジーズ株式会社 執行役員 理学博士 原田 恒博

## D-Mannitol を用いた結晶多形の検討

### 実験

Crystal16 を使い、D-Mannitol をサンプル化合物として 2 種類の結晶形を作製しました。80 °C のサンプル溶液を 2 種類の冷却速度で冷却し、析出する結晶形を肉眼で確認しました。

\*サンプル化合物の情報

#### D-Mannitol

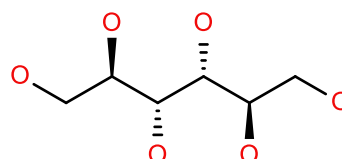
CAS 番号：69-65-8

化学式：C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>

分子量：182.17

溶解度：216 mg/ml (25 °C) 文献値

AND Enantiomer



過去の文献上、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\delta$  の3つの結晶形が知られており、後者の2つの結晶形が Crystal16 で観察できることがメーカーの検討で分かっております。

#### メーカー発表の結晶形

・ $\beta$ -form needle/rod



・ $\delta$ -form spherulites



#### 米持先生の文献<sup>1)</sup>

Table. 4 D-マンニトールの結晶特性

	$\beta$ (無水物安定形)	$\alpha$ 形	$\delta$ (無水物準安定形)
結晶状態	板状の結晶粉末	板状の結晶粉末	微小な針状結晶
融点 (°C)	166	166	~158
転移温度 (°C)			130
特徴的な PXRD ピーク位置 (°)	14.6	13.6	9.7
	23.4	17.2	

## 1. 測定サンプルの調製

D-Mannitol の文献上の溶解度を参考にして、350 mg/0.5 ml の測定用サンプルを2つ調製しました。溶媒は水です。

#### 引用文献

1) Etsuo YONEMOCHI, Effects of formulation factors on the crystal structure of freeze dried alcohols, Proc. Hoshi Univ. No.57, 2015



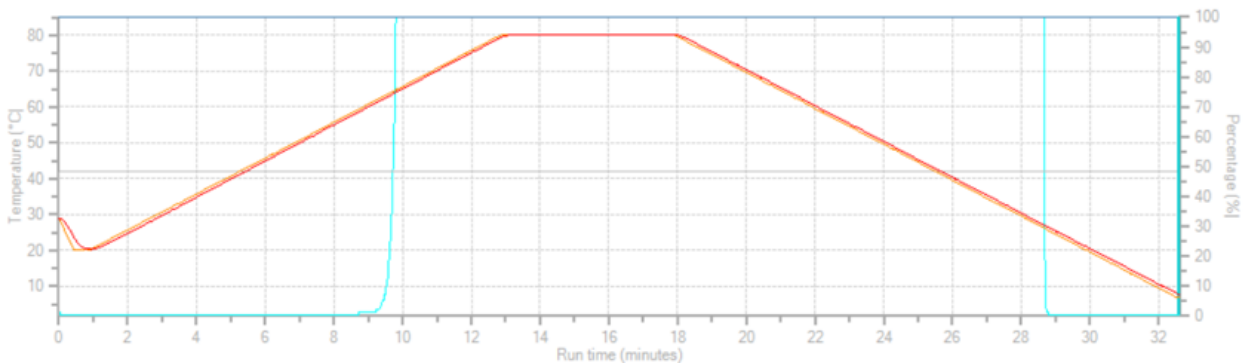
## 2. 測定条件の選択

Reactor A と B を使います。以下のように測定条件を設定しました。溶解過程は同じ条件ですが、析出過程で冷却の速度を変えました(赤字表示)。

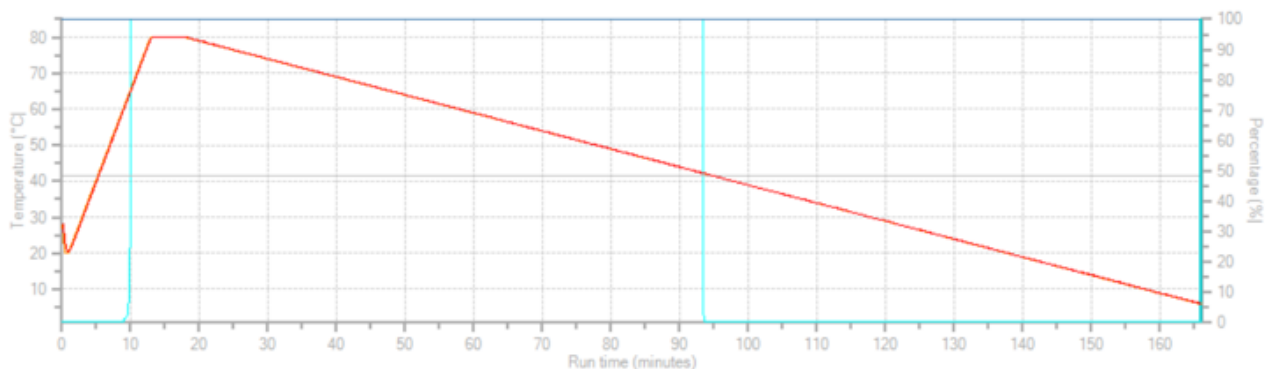
Reactor A	Reactor B
1. 20 °Cから開始。攪拌:600rpm 2. 5 °C/min で 80 °Cまで昇温 3. 80 °Cで 5 分待機 4. -5 °C/min で降温 5. 室温で 1 秒待機	1. 20 °Cから開始。攪拌:600rpm 2. 5 °C/min で 80 °Cまで昇温 3. 80 °Cで 5 分待機 4. -0.5 °C/min で降温 5. 7 °Cで 1 秒待機
測定時間:33 分	測定時間:167 分

## 3. 測定結果

Reactor A … 65 °C付近で溶解します。析出は 27 °C付近から始まります。

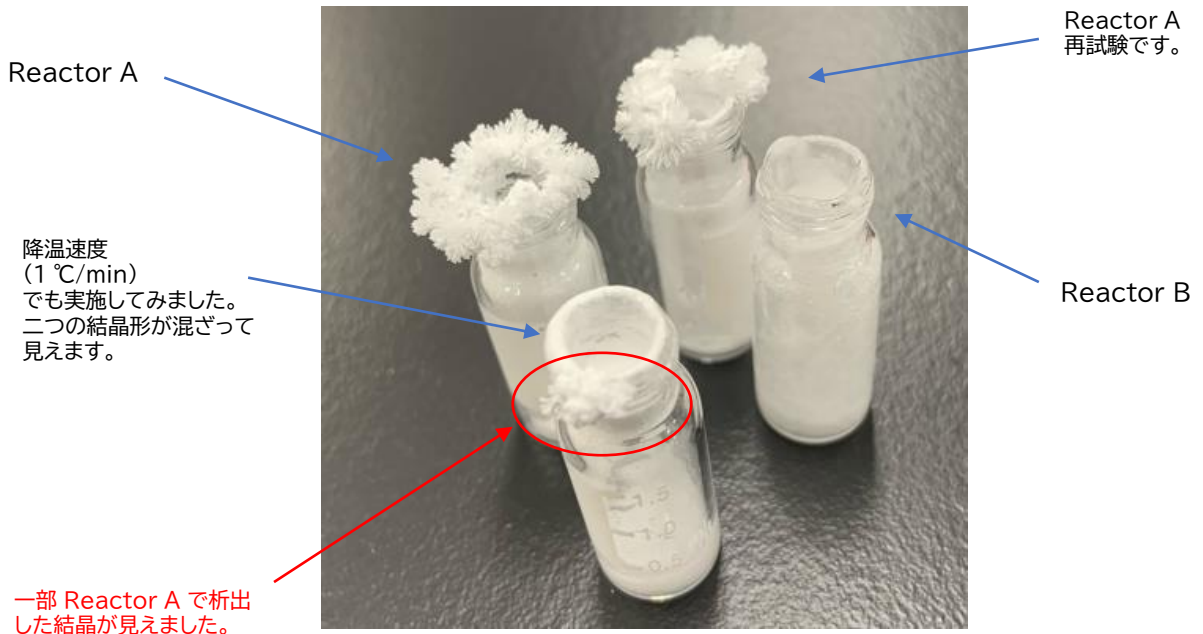


Reactor B … 65 °C付近で溶解します。析出は 43 °C付近から始まります。



## 結果

測定終了後、一晩開封放置後の状況です。Reactor B の方のはっきりした結晶形は不明です。Reactor A の方は針状結晶に見えました。肉眼で観察しても、2者の形状ははっきり異なっていました。



## 今後 顕微鏡及びラマンスペクトルによる確認

Crystal シリーズ

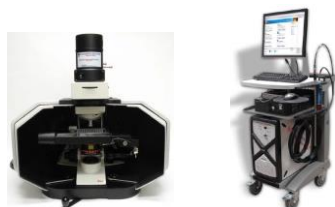


2種類の結晶



結晶サンプルの供与

顕微ラマン装置

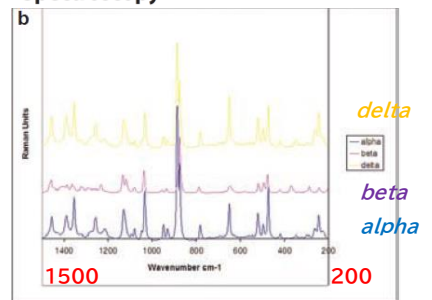


結晶形の顕微鏡確認とラマンスペクトル測定

ラマンスペクトル



by Peng Ye and Thomas Byron  
**Characterization of D-Mannitol by  
Thermal Analysis, FTIR, and Raman  
Spectroscopy**



b) Raman spectroscopy of D-mannitol.

AMERICAN LABORATORY • AUGUST 2008 Volume 40, Number 1424 - 27

文献情報



得られたスペクトルと  
文献上のデータを比較  
して、結果を考察します。



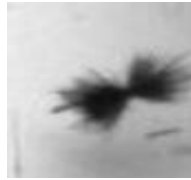
## 参考資料 (メーカー発表)

### D-mannitol の多形形成における冷却速度の影響

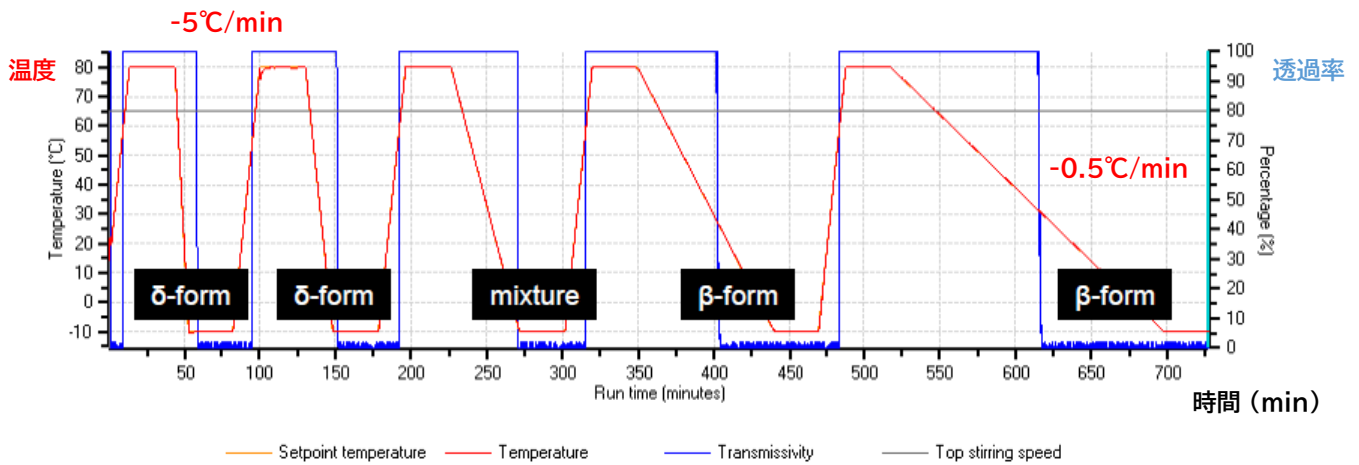
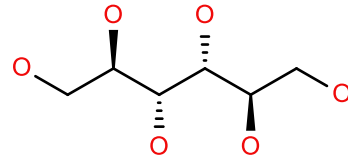
・β-form needle/rod



・δ-form spherulites



AND Enantiomer



**Crystal16**



**CrystalBreeder**



**CrystallineRR**  
SEE IT ALL



日本バリデーション・テクノロジーズ株式会社

■ お問い合わせ 共通TEL : 050-3536-1817 (IP) 共通FAX : 048-964-9930