



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

Sulfathiazoleを用いた結晶多形の検討

実験

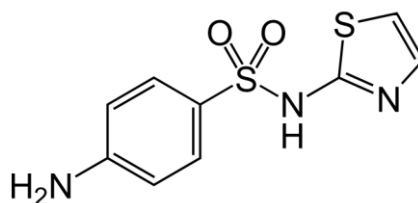
5つの結晶多形が存在することが既知である、Sulfathiazoleをサンプル化合物として、Crystal Breederを評価しました。Sulfathiazoleと16種類の有機溶媒に、Crystal Breederの各バイアルに設置し、懸濁、加温しながら化合物を完全に溶解しました。その後、徐々に冷却しながら結晶が析出した場合、XRPD※で構造多形の解析を行いました。

※XRPD : X-ray powder diffraction

*サンプル化合物の情報

Sulfathiazole

CAS 番号 : 72-14-0
化学式 : C₉H₉N₃O₂S₂
分子量 : 255.31
溶解度 : 373 μg/ml (25 °C)
LogP : 0.05 (DRUGBANKデータ)



結晶化 : 冷却法 (加温で完全に溶解させ、その後冷却して結晶化)

化合物を16種類の有機溶媒に懸濁させる



65°Cまで加温し、化合物を完全に溶解



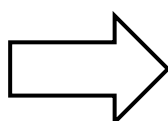
溶液を -1°C/min および -10°C/min で0°Cまで冷却し、析出した個体をXRPD※で評価

結果 1

初回は、仕込み濃度30mg/mLで65°Cまで加温したところ、どの溶媒にも溶解しませんでした。そこで、仕込み濃度を10mg/mLに下げた結果、6溶媒に溶解しました。

仕込み濃度 30mg/mL
(3mg/100μL)
→65°Cで全溶媒に溶けない

Methanol
Ethanol
2-Propanol
1-Butanol
Benzyl alcohol
Acetonitrile
Ethyl acetate
1-Propyl acetate
1-Butyl acetate
Methyl ethyl ketone
Methyl isobutyl ketone
Tetrahydrofuran
1,4-Dioxane
Anisole
Toluene
Chlorobenzene



仕込み濃度 10mg/mL
(1mg/100μL)
→65°Cで6溶媒に溶解する

Methanol
Ethanol
2-Propanol
1-Butanol
Benzyl alcohol
Acetonitrile
Ethyl acetate
1-Propyl acetate
1-Butyl acetate
Methyl ethyl ketone
Methyl isobutyl ketone
Tetrahydrofuran
1,4-Dioxane
Anisole
Toluene
Chlorobenzene



結果 2

6溶媒に対して、それぞれ異なる冷却速度(-1°C/minと-10°C/min)にて結晶多形析出を観測したところ、溶媒ごとに異なる多形(以下テーブルのform)と析出温度が観測されました。

	10mg/mL 溶解温度	溶解後析出温度 (-1°C/min)	form	溶解後析出温度 (-10°C/min)	form
Benzyl alcohol	24.8°C	(0°Cで過飽和のまま)	-	(0°Cで過飽和のまま)	-
Methyl ethyl ketone	45.8°C	(0°Cで過飽和のまま)	-	(0°Cで過飽和のまま)	-
Ethanol	55.8°C	26.2°C	II + IV	10.2°C	II + IV
Acetonitrile	40.9°C	24.3°C	II	9.2°C	II
Methanol	29.4°C	9.2°C	III	(0°Cで過飽和のまま)	-
Tetrahydrofuran	42.8°C	31.1°C	V	29.3°C	I ? + V
1,4-Dioxane	-	-	IV + V	-	IV + V
2-Propanol	-	-	III + IV	} 従来の測定方法で 得られた結果と同様	
Ethyl acetate	-	-	III + IV		
Chlorobenzene	-	-	III + IV		
1-Butanol	-	-	III + IV		
1-Propyl acetate	-	-	III + IV		
1-Butyl acetate	-	-	III + IV		
Methyl isobutyl ketone	-	-	III + IV		
Anisole	-	-	III + IV		
Toluene	-	-	III + IV		

結論

Crystal Breederを使い、Sulfathiazoleをサンプル化合物として、複数の結晶形を作製してみました。用いる溶媒の違いにより、4種類の結晶形を確認出来ました。

Form IVは、densityルールによると、常温で最も安定した多形です。

Form IV > III > II > V > I

Bakar et al., int. J. Pharm., 414 (2011), 86 ~ 103.

結晶化法	Form
従来の測定方法	III + IV
Crystal Breeder (冷却法)	I ? II III IV V



Crystal 16



Crystal Breeder



Crystalline RR
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