

Sulfathiazole を用いた結晶多形の検討

フィジオマキナ株式会社 執行役員 理学博士 原田恒博

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、XPRD で構造多形の解析を行いました。

※XPRD : X-ray powder diffraction

*サンプル化合物の情報

Sulfathiazole

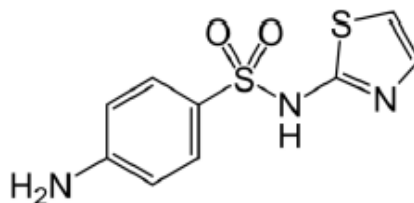
CAS 番号 : 72-14-0

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 XPRD 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/100 μL)

→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/100 μL)

→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		
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		

従来の測定方法で
得られた結果と同様

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.

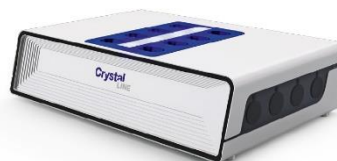
結晶化法	Form
従来の測定方法	III + IV
Crystal Breeder (冷却法)	I ? II III IV V



Crystal
BREEDER



Crystal
16



Crystal
LINE