

Application News

No. T152

熱分析
Thermal Analysis

医薬品の結晶多形

Polymorphism of Medicine

はじめに

Introduction

同一の化学組成でありながら結晶構造が異なるものを結晶多形といいます。それぞれの結晶形では、溶解性や安定性等の特性が異なるため結晶多形の評価は医薬品開発において重要です。DSCは、試料の前処理がいらず測定時間も短い点で結晶多形を検討する手段の一つとして有効です。結晶形が異なれば融点や融解熱量が異なるため、DSCによって評価することができます。ここでは、DSCを用いた結晶多形の測定例をご紹介します。

A. Naganishi

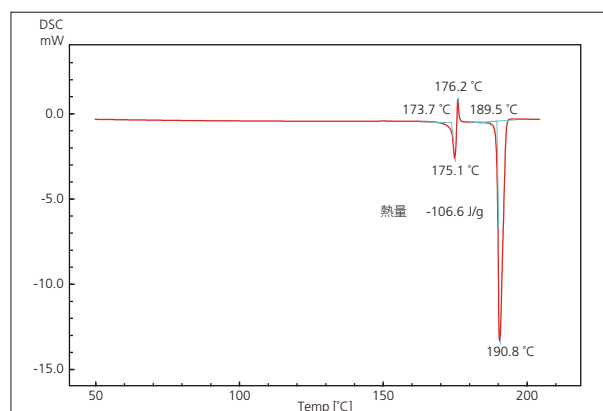


Fig. 1 カルバマゼピンI形のDSC測定
DSC Measurement of Carbamazepine Form I

カルバマゼピンの測定

Measurement of Carbamazepine

カルバマゼピンは、抗てんかん薬として使用されており、複数の結晶形が存在することが知られています。ここではカルバマゼピンI形 (Fig. 1) とⅢ形 (Fig. 2) を測定しました。それぞれ190 °C付近に鋭い吸熱ピークが見られます。これはⅢ形結晶の融解に相当します。I形では170 °Cから180 °Cにかけて吸熱ピークが見られます。これはI形結晶が融解後、安定形であるⅢ形へ再結晶化を起こしたためと考えられます。

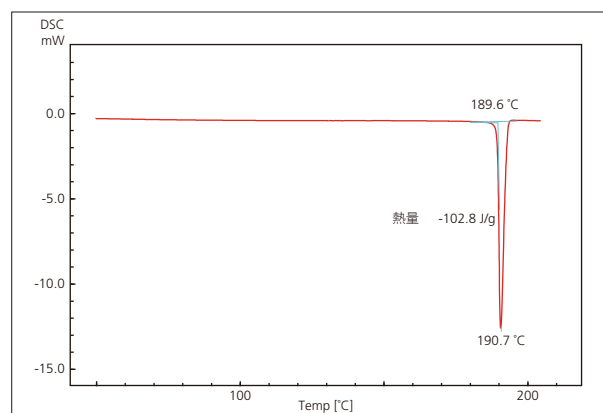


Fig. 2 カルバマゼピンⅢ形のDSC測定
DSC Measurement of Carbamazepine Form III

スルファピリジンの測定

Measurement of Sulfapyridine

スルファピリジンを205 °Cまで加熱 (1st run) 後、冷却して再加熱 (2nd run) しました (Fig. 3)。

1st runでは192.2 °Cで安定相の融解ピークのみ見られましたが、2nd runでは54.7 °Cでガラス転移が見られ、101 °Cで結晶化が、181.9 °Cで準安定相の融解ピークが観察されました。

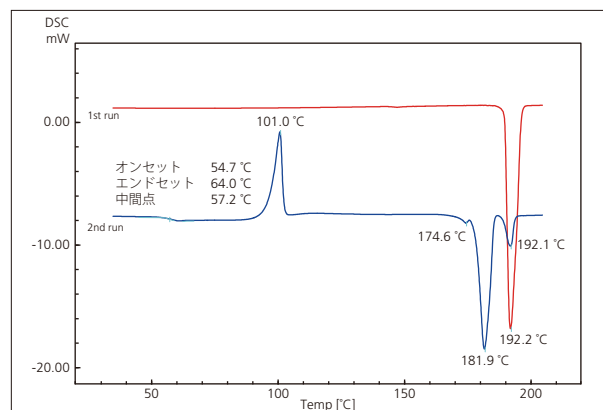


Fig. 3 スルファピリジンのDSC測定
DSC Measurement of Sulfapyridine

■トリパルミチンの測定

Measurement of Tripalmitin

トリパルミチンも結晶多形を持つことが知られています。Fig. 4の1st runに見られる61.6 °Cの吸熱ピークは安定した結晶形であるβ形の融解に相当します。

次にCooling（冷却過程）では42.5 °Cに発熱ピークが見られます。これは準安定結晶形であるα形の結晶化に相当します。2nd runでは45 °C～58 °C付近に見られる吸熱ピークではα形の融解とβ形の結晶化が連続して起こっています。またβ形の不完全な結晶化によって60 °C付近のβ形融解熱量が小さくなっています。

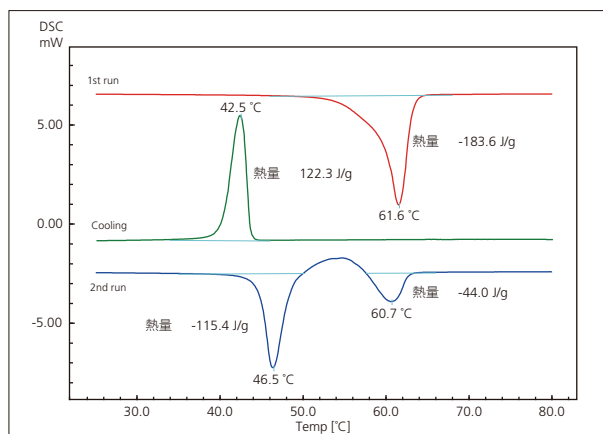


Fig. 4 トリパルミチンのDSC測定
DSC Measurement of Tripalmitin

■座薬の測定

Measurement of Suppository

Fig. 5は市販の座薬の加熱（1st run）・冷却（Cooling）・再加熱（2nd run）のデータです。1st runと2nd runで融解ピークの形状が変化しています。これは熱処理の方法により座薬中のトリグリセライドの結晶形が変化したことによるものです。結晶形が異なると融解特性、ひび割れ性などが変化するため、最適な熱処理条件を検討する必要があります。

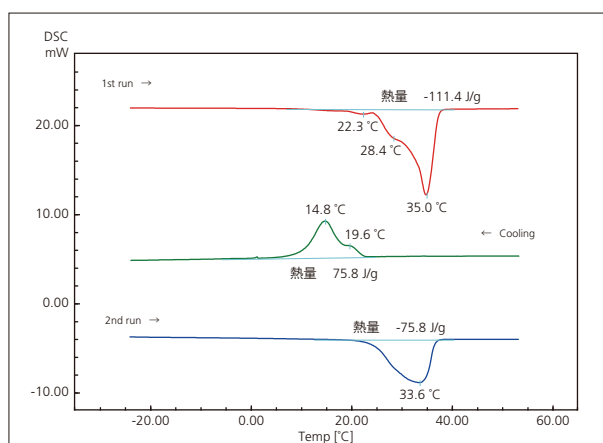


Fig. 5 座薬のDSC測定
DSC Measurement of Suppository

■スルファチアゾールの測定

Measurement of Sulfathiazole

Fig. 6はスルファチアゾールの測定結果です。169.8 °Cのピークは準安定形から安定形への転移、201.1 °Cのピークは安定形の融解と考えられています。

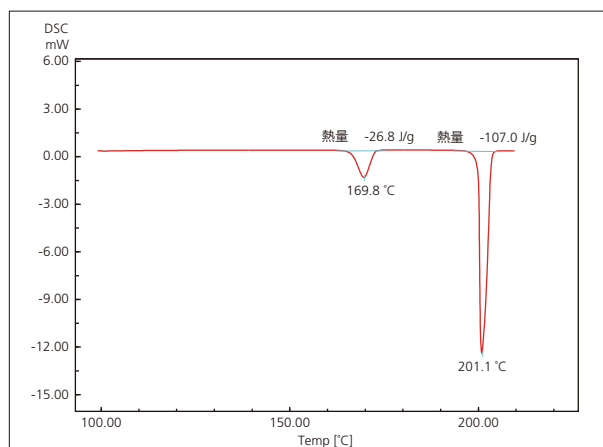


Fig. 6 スルファチアゾールのDSC測定
DSC Measurement of Sulfathiazole