

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

Carbamazepineを用いた共結晶の検討

実験

Crystal 16 を使い、Carbamazepine をサンプル化合物として、共結晶の形成を検討しました。Carbamazepine 及び co-former の混合割合を変化させたとき(モル分率を変化させます)、飽和温度(Ts)がどのように変化するかを見て共結晶の可能性を追求したところ、安定領域(Ts が上昇する部分)が現れ、共結晶の形成が推測されました。

*サンプル化合物の情報

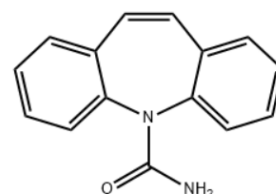
Carbamazepine(CBZ)

CAS 番号 : 298-46-4

化学式 : C₁₅H₁₂N₂O

分子量 : 236.27

溶解度 : 25 mg/ml (25 °C) in EtOH 溶解度曲線上の値



Co-formers

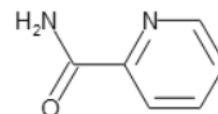
Picolinamide (PA)

CAS番号 : 1452-77-3

化学式 : C₆H₆N₂O

分子量 : 122.13

溶解度 : 150 mg/ml (25 °C) in EtOH 溶解度曲線上の値



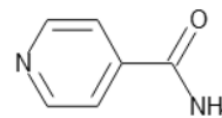
Isonicotinamide (INA)

CAS番号 : 98-92-0

化学式 : C₆H₆N₂O

分子量 : 122.13

溶解度 : 70 mg/ml (25 °C) in EtOH 溶解度曲線上の値



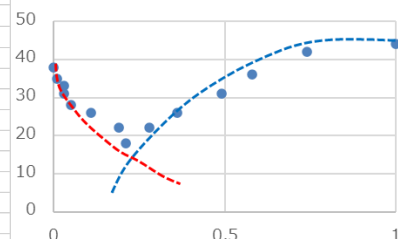
1. 測定サンプルの調製

下表赤色の部分に従って、14種類のEtOH溶液を調製しました。

CBZ-INAの場合

		$\chi_{CBZ} / \chi_{CBZ^*(T)} + \chi_{INA} / \chi_{INA^*(T)} = 1$				$y_{CBZ} = \chi_{CBZ} / (\chi_{CBZ} + \chi_{INA})$		
CBZ と INA								
	Ts	$\chi_{CBZ^*(T)}$	χ_{CBZ}	$\chi_{INA^*(T)}$	χ_{INA}	yCBZ	CBZ(mg)	INA(mg)
1	44	0.050/236	0.050/236	-	0	1	50	0
2	42	0.048/236	0.045/236	0.120/122	0.008/122	0.74	45	8
3	36	0.040/236	0.035/236	0.10/122	0.013/122	0.58	35	13
4	31	0.038/236	0.031/236	0.09/122	0.017/122	0.49	31	17
5	26	0.031/236	0.023/236	0.08/122	0.021/122	0.36	23	21
6	22	0.025/236	0.017/236	0.07/122	0.022/122	0.28	17	22
7	18	0.022/236	0.013/236	0.06/122	0.025/122	0.21	13	25
8	22	0.025/236	0.014/236	0.07/122	0.031/122	0.19	14	31
9	26	0.031/236	0.011/236	0.08/122	0.052/122	0.11	11	52
10	28	0.035/236	0.009/236	0.08/122	0.059/122	0.05	9	59
11	31	0.038/236	0.007/236	0.09/122	0.073/122	0.03	7	73
12	33	0.039/236	0.005/236	0.10/122	0.087/122	0.03	5	87
13	35	0.040/236	0.003/236	0.11/122	0.102/122	0.01	3	102
14	38	0.042/236	0	0.12/122	0.120/122	0	0	120

Ts と yCBZ の関係グラフ (INA)



表中の数値を用いて Ts と yCBZ のグラフを作成してみました。共結晶の生成が起こらなければ、各 yCBZ のサンプルが示す溶解温度は上記の曲線様の形を示すものと考えられます。

* : その温度での、それぞれの成分の飽和モル分率
Ts値は、それぞれの成分の溶解度曲線のグラフから読み取っています。

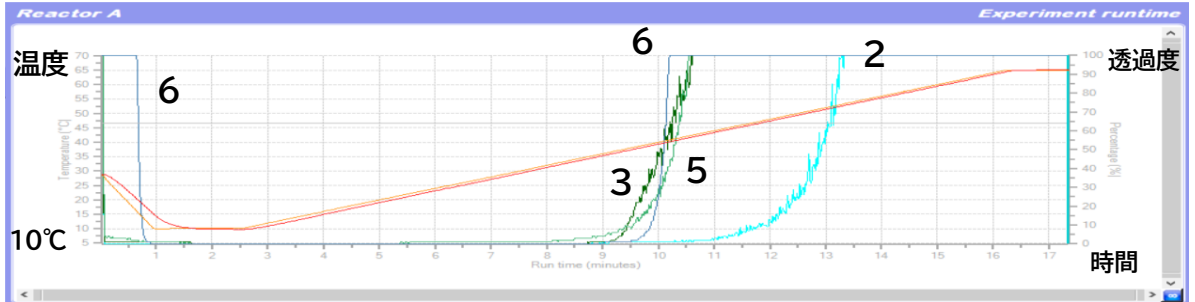


2. 測定条件の選択

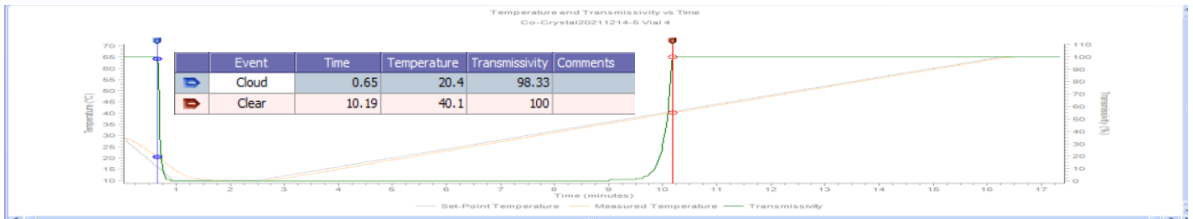
それぞれの組み合わせで、それぞれ 10 ~ 12 種類のサンプル溶液を用い、10 °Cから開始。4 °C/min で昇温し、65 °Cまで上げ、1 分間待機後、実験終了。

3. 測定結果

C16 測定画面例 CBZ-INA(サンプル番号: 2, 3, 5, 6)

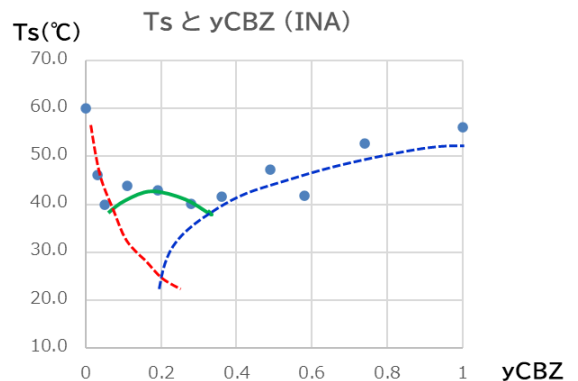
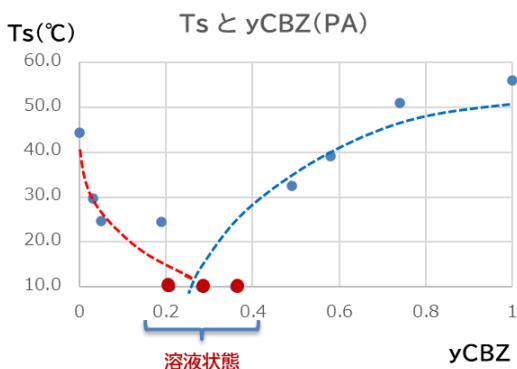


CrystalClear 解析例(CBZ-INA サンプル番号 6)



	Ts (予測値)	Ts (実測値)	yCBZ	CBZ(mg)	PA(mg)
1	44	56.0	1	50	0
2	42	51.0	0.64	45	13
3	36	39.1	0.44	35	23
4	31	32.6	0.31	30	34
5	26	10.0	0.26	24	34
6	22	10.0	0.18	18	42
7	18	10.0	0.12	14	51
8	22	24.5	0.10	14	62
9	26	28.8	0.06	11	103
11	31	29.7	0.03	7	131
14	38	44.4	0	0	210

	Ts (予測値)	Ts (実測値)	yCBZ	CBZ(mg)	INA(mg)
1	44	56.0	1	50	0
2	42	52.7	0.74	45	8
3	36	41.9	0.58	35	13
4	31	47.3	0.49	31	17
5	26	41.6	0.36	23	21
6	22	40.1	0.28	17	22
8	22	42.9	0.19	14	31
9	26	43.8	0.11	11	52
10	28	39.9	0.05	9	59
11	31	46.2	0.03	7	73
14	38	60.1	0	0	120



Carbamazepineを用いた共結晶の検討

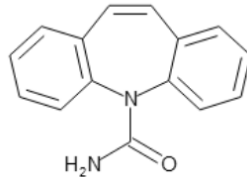
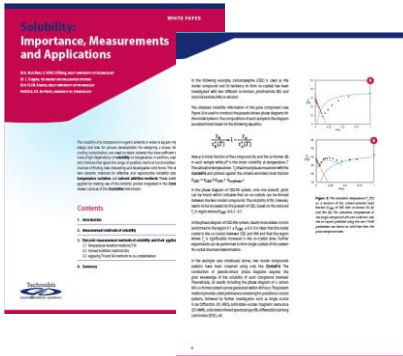
結果

CBZ と INA の場合、yCBZ が 0.2 付近のサンプルでは、両者を混合後、しばらく攪拌していると溶液が得られ、その後新たな結晶が析出しました。その結晶は 45 °C 付近で溶解しました。共結晶の形成が考えられます。同条件下、CBZ と PA の場合は、yCBZ 0.2 付近で結晶の析出は見られませんでした。

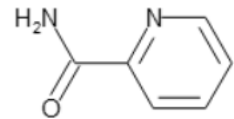
今後

CBZ、INA、析出結晶、それぞれのラマンスペクトルを比較予定です。

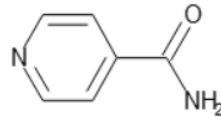
参考資料 (メーカー発表)



CBZ (カルバマゼピン)



PA (ピコリンアミド)



INA (イソニコチンアミド)

$$Y_{CBZ} = X_{CBZ} / (X_{CBZ} + X_{co-former})$$

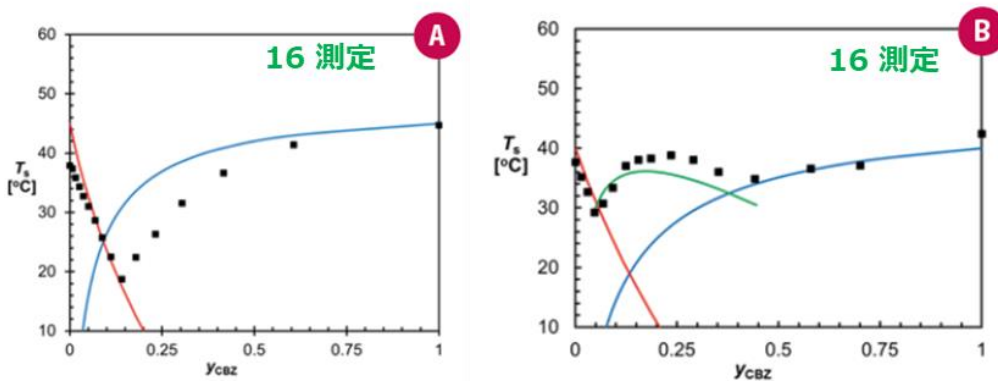


Figure 5: The saturation temperature T_s [°C] as a function of the solvent-excluded mole fraction y_{CBZ} of CBZ with co-former PA (a) and INA (b). The saturation temperatures of the single-component API and co-former and the co-crystal predicted using the van 't Hoff parameters are shown as solid lines from the pure-component axes.



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