

## 外場印加による医薬化合物アスピリンの準安定形晶出 Crystallization of metastable phase of pharmaceutical compound aspirin by applying external field

阪大院工<sup>1</sup>, 京府大生命環境<sup>2</sup>, 阪大レーザー研<sup>3</sup>, 創晶<sup>4</sup>,  
埼玉大院理工<sup>5</sup>, 東工大生命理工学院<sup>6</sup>, 立命館大生命科学<sup>7</sup>, 東北大院理<sup>8</sup>  
○釣優香<sup>1</sup>, 仁井滉允<sup>1</sup>, 丸山美帆子<sup>2,3</sup>, 岡田詩乃<sup>4</sup>, 安達宏昭<sup>1,4</sup>, 吉川洋史<sup>1,5</sup>, 高野和文<sup>2,4</sup>,  
村上聡<sup>4,6</sup>, 松村浩由<sup>4,7</sup>, 井上豪<sup>1,4</sup>, 塚本勝男<sup>1,8</sup>, 今西正幸<sup>1</sup>, 吉村政志<sup>1,3</sup>, 森勇介<sup>1,4</sup>  
Grad. Sch. of Eng., Osaka Univ.<sup>1</sup>, Grad. Sch. of Life and Environ. Sci., Kyoto Pref. Univ.<sup>2</sup>, ILE, Osaka Univ.<sup>3</sup>,  
SOSHO Inc.<sup>4</sup>, Dept. of Chem., Saitama Univ.<sup>5</sup>, Sch. of Life Sci. and Tech., Tokyo Inst. of Tech.<sup>6</sup>,  
Dept. of Biotech., Ritsumeikan Univ.<sup>7</sup>, Grad. Sch. of Sci., Tohoku Univ.<sup>8</sup>  
○Y. Tsuru<sup>1</sup>, K. Nii<sup>1</sup>, M. Maruyama<sup>2,3</sup>, S. Okada<sup>4</sup>, H. Adachi<sup>1,4</sup>, H. Yoshikawa<sup>1,5</sup>, K. Tkan<sup>2,4</sup>, S. Murakami<sup>4,6</sup>,  
H. Matsumura<sup>4,7</sup>, T. Inoue<sup>1,4</sup>, K. Tsukamoto<sup>1,8</sup>, M. Imanishi<sup>1</sup>, M. Yoshimura<sup>1,3</sup>, and Y. Mori<sup>1,4</sup>  
E-mail: tsuri@cryst.eei.eng.osaka-u.ac.jp

### はじめに

これまで我々は医薬化合物に対して、超音波やレーザー等の外場印加による新しい結晶多形の晶出技術を報告してきたが<sup>1,2</sup>、技術の汎用化のためには様々な化合物において多形制御を実現する必要がある。解熱鎮痛剤として用いられているアスピリンは、現在 I 形（安定形）の他に II 形（準安定形）の存在が知られているが、構造が酷似していることから同一結晶内においても多形が混在することが報告されている<sup>3</sup>。結晶育成環境に添加物（無水アスピリン）を加えることで II 形の晶出が可能となっているが<sup>4</sup>、純粋な II 形の晶出には至っていない。そこで本研究では、超音波印加やレーザー照射によるアスピリン準安定形の晶出制御について取り組んだ。

### 実験と結果

アスピリン-アセトニトリル溶液を 1 mL バイアル瓶に分注し、温度 25°C の過飽和溶液 ( $\sigma_1 = 0.13-0.38$ ) を作製した。25°C に冷却して 1 日経過後も全て未晶出であったため、超音波印加またはレーザー照射による結晶化を試みた。まず超音波を印加したところ、 $\sigma_1 = 0.13$  または 0.38 において結晶化が確認できた。得られた結晶を溶液中で Raman 分光法により評価すると、晶出結晶内に II 形が含まれていることが分かったが、超音波印加では核生成頻度が高くなり II 形のみを選択晶出は困難であった。そこで次に、 $\sigma_1 = 0.23$  の過飽和溶液にパルス幅 250 fs、繰り返し周波数 1 kHz のフェムト秒 Ti:sapphire レーザーを照射し、結晶化を試みた。平均出力 32 mW、照射時間 10-30 s の条件において結晶が晶出したが、上記と同様に核生成頻度が高く多形の混在が見られた。核生成頻度低下に向けた条件探索を進めたところ、レーザーを低出力で短時間照射（平均出力 1.5 mW、照射時間 0.5 s）することで、結晶数が減少することが分かった。さらに検討を重ねた結果、Fig.1 に示すように溶液中に単一の結晶を得ることに成功し、Raman 分光法により II 形であることが分かった。得られた II 形結晶を含む溶液に I 形結晶を共存させると (Fig.2(a))、II 形結晶の角からステップが現れ、内側に向かってステップが進む様子が見られた (Fig.2(b))。結晶表面を再度 Raman 分光法により評価した結果、I 形滴下前 (Fig.1) の結晶では全く見られなかった I 形特有のピークが現れたことから、II 形の表面に I 形が成長したと考えられる。以上の結果から添加物等を用いずに II 形の結晶化を実現した。現在、II 形選択晶出の詳細な条件探索を進めている。

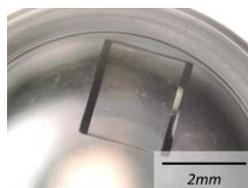


Fig.1 A Form II crystal obtained by laser irradiation.

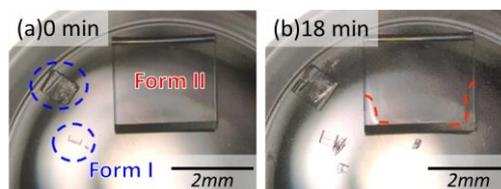


Fig.2 Bright-field images of a form II crystal just after adding form I crystals (a), and 18 min after adding form I crystals (b).

### 参考文献

- 1) Yo. Mori *et al.*, Appl. Phys. Express, **8** (2015) 065501.
- 2) K. Ikeda *et al.*, Appl. Phys. Express, **8** (2015) 045501.
- 3) A. D. Bond *et al.*, Angew. Chem. Int. Ed., **46** (2007) 618.
- 4) A. D. Bond *et al.*, CrystEngComm, **13** (2011) 399.