

医薬品化合物アスピリンの成長過程における相転移のその場観察

In-situ observation of phase-transformation during crystal growth of pharmaceutical compound aspirin

阪大院工¹, 京府大生命環境², 埼玉大院理工³, 創晶⁴, 東北大院理⁵, 阪大レーザー研⁶

○釣優香¹, 丸山美帆子^{1,2}, 吉川洋史³, 岡田詩乃⁴, 安達宏昭^{1,4},
高野和文^{2,4}, 塚本勝男^{1,5}, 今西正幸¹, 吉村政志⁶, 森勇介^{1,4}

Grad. Sch. of Eng., Osaka Univ.¹, Grad. Sch. of Life and Environ. Sci., Kyoto Pref. Univ.²,

Dept. of Chem., Saitama Univ.³, SOSHO Inc.⁴, Grad. Sch. of Sci., Tohoku Univ.⁵, ILE, Osaka Univ.⁶

○Y. Tsuru¹, M. Maruyama^{1,2}, H. Y. Yoshikawa³, S. Okada⁴, H. Adachi^{1,4},

K. Takano^{2,4}, K. Tsukamoto^{1,5}, M. Imanishi¹, M. Yoshimura⁶, and Y. Mori¹

E-mail: tsuri@cryst.eei.eng.osaka-u.ac.jp

はじめに

医薬品に用いられる有機低分子化合物の多くは結晶多形（安定形、準安定形）を有しており、多形によって物理的・化学的特性が異なるため、新薬開発を円滑に進める上で多形探索及び物性評価が重要である。また、長い期間をかけて行われる新薬開発では、販売権の保護のために特許的な観点からも多形を探索し、明確に評価することが必要となっている。これまで我々は、レーザー誘起結晶化技術を用いた多形制御技術を開発してきた[1]。さらに様々な化合物で多形制御を実現するために、より制御が難しい化合物として知られているアスピリン（解熱鎮痛剤）を新たなモデル材料として本手法の高度化を進めている。アスピリンはI形（安定形）とII形（準安定形）の結晶構造が酷似しており、II形のみを選択的に結晶化することが困難であることが知られているが[2]、我々は核形成頻度を制御することによってII形のみを晶出を実現した[3]。また、今回得られたII形を用いた相転移のその場観察に加え、成長中の結晶に対して起こっている相転移のその場観察を試みた。

実験と結果

アスピリン-アセトニトリル溶液（濃度 91.8-95.6 mg/mL）を 1 mL バイアル瓶に分注した後、25 °C まで冷却し、過飽和溶液（ $\sigma=0.18-0.23$ ）を作製した。自然核発生していないことを確認した後、フェムト秒レーザー照射（ $\tau=250$ fs, $\lambda=800$ nm, 1 kHz）による結晶化を行った。パルスエネルギーを 30 μ J/pulse として 30 s 照射すると I 形と II 形が混在している多数の結晶が晶出したが、1.5 μ J/pulse で 0.5 s 照射することによって純粋な単一の II 形結晶化に成功した。次に、得られた II 形が 1 日安定であることを確認した後、I 形を共存させることで相転移のその場観察を行った。その結果、II 形の結晶表面が荒れていき、外形を維持したまま結晶表面上に I 形が成長していくことが分かった。この結果は、これまで得た結晶が成長後には I 形であっても、核発生直後の成長初期は II 形である可能性があることを示唆している。そこで、成長過程で II 形から I 形への相転移が進行することをより詳細に確認するために、上記と同様にして作製した過飽和溶液に II 形を含む複数の微小結晶をシーディングして、ラマン分光法による多形同定を行いながら結晶成長をその場観察した。ラマン分光法による測定は 2 分ごとに行い、I 形特有のピーク（290 cm^{-1} ）強度の経時変化を調査した。その結果、成長に伴って 290 cm^{-1} の強度上昇が確認され、成長初期には II 形であった結晶が I 形に相転移していくことが示された (Fig. 1)。以上の結果は、アスピリン II 形のように成長中の相転移によって結晶形が消失してしまう場合があるため、多形探索を進める上で成長初期の結晶に対しても多形同定を行うことが重要であることを示している。

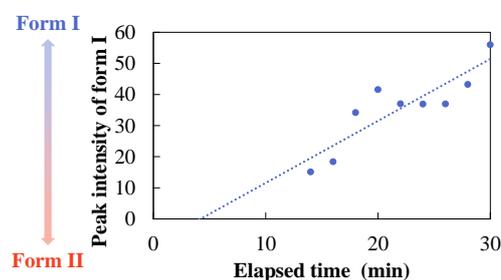


Fig. 1 Change of the peak intensity of form I in Raman spectroscopy. This result suggests that form II transformed into form I during crystal growth.

参考文献

[1] K. Ikeda *et al.*, Appl. Phys. Express, **8** (2015) 045501. [2] A. D. Bond *et al.*, Angew. Chem. Int. Ed., **46** (2007) 618. [3] Y. Tsuru *et al.*, Appl. Phys. Express, **12** (2019) 015507.