

水和物結晶多形観測のための湿度変化下
in-situ粉末X線回折測定技術の検証
**Evaluation of humidity-dependent in-situ X-ray powder diffraction data
collection system and analysis of polymorphism of hydrate crystals**

菅原 洋子^a, 山村 滋典^a, 大野 正司^b, 近間 克己^b, 中島 淳一^b,
小島 優子^c, 橋塚 貴彦^d, 日良 健次郎^d, 三浦 圭子^e
Yoko Sugawara^a, Shigefumi Yamamura^a, Masashi Ohno^b, Katsumi Chikama^b, Junichi Nakajima^b,
Yuko Kojima^c, Takahiko Hashizuka^d, Kenjiro Hira^d, Keiko Miura^e

^a北里大学理, ^b日産化学工業(株), ^c(株)三菱化学科学技術研究センター, ^d大日本住友製薬(株),
^e(財)高輝度光科学研究センター
^aKITAZATO UNIV., ^bNISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.,
^cMITSUBISHI CHEMICAL GROUP SCIENCE AND TECHNOLOGY RESEARCH CENTER, INC.,
^dDAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD., ^eJASRI

水和物結晶多形の観測を必要とする複数の事業関係者を含めた産業基盤共通の実験検証課題として、転移条件既知の有機物粉末を用いて水和物・無水物間の結晶多形転移観測について実験検証を行い、BL19B2 粉末回折装置および湿度制御装置の利用価値を確認した。今後の利用展開が期待される。

キーワード： 粉末X線回折、結晶多形、in-situ 湿度変化

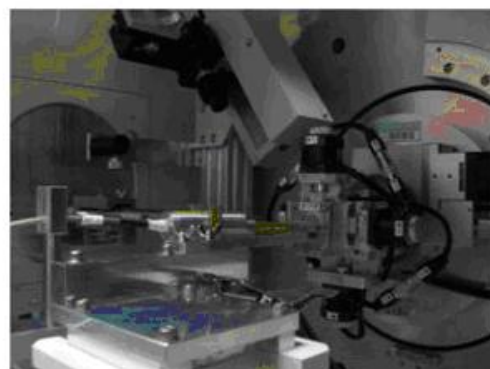
背景と研究目的：

医薬品原薬の結晶多形の解析に、放射光施設を利用した粉末 X 線回折データを用いる例が増えてきているが、薬効の違いにつながるような溶解性の違いを伴う結晶多形が見られる例が多々あり、その原因として水和量の違いが問題となることが多い。水和物の結晶多形出現に関しては、外湿度の影響による相転移の詳細が粉末試料などを用いて研究されてきているが[1][2][3]、湿度を環境変数とする測定を正確に行えるような実験環境は整備されておらず、懸案事項となっていた。そこで、共同研究者の JASRI 三浦を中心として、2009B 期に、産業利用ビームライン BL19B2 備品の湿度制御装置 HUM-1 を用い、その粉末回折装置の特徴を活用した実験の検証が開始された[4]。その実績のもとに、本課題では、関連産業界ユーザーの共通基盤技術習得を念頭におき実験を遂行した。試料としては低湿度領域において湿度に依存した結晶構造転移がおり、その詳細が明らかにされているグアノシン二水和物等を用い、低湿度領域に焦点を絞り、水和・脱水過程の粉末回折実験を行った。相対湿度 20%以下の領域において、in-situ 測定が十分な精度を持って行えることが検証された。

実験：

湿度制御には、BL19B2 備品の湿度制御装置 HUM-1 (リガク XRD-DSC 用オプションと同等品) および乾燥窒素ガスフローを用いた。粉末試料を特注品の開放系で保持するポリイミド製ホルダーに載せ、同じく専用に整備した吹付用アダプター・ホルダーに固定し、上記ホルダーをカプトン筒で囲い、湿度制御ガスを流しながら回折実験を行った (図 1)。また、加熱脱水過程の検証実

験には、ホルダーを斜め下方より加熱する高温制御装置を用いた。基本測定条件は、波長 1\AA 、露光時間 5 分とした。ハッチ内の温度および湿度は、 26°C 、 $56\%rh$ であった。



(HUM-1用一特製試料部吹出・湿度モニター部の設置時写真)

(RIGAKU-HUM1の設置時写真)



図 1. 湿度制御システム設置時の BL19B2 粉末回折装置

結果および考察：

試料として、グアノシン二水和物、およびウリジン $5'$ -リン酸二ナトリウム七水和物、6-チオグアノシン一水和物などを用い、湿度制御下で回折強度の測定を行った。

グアノシン二水和物について、相対湿度 (rh) を脱水過程については、 $20\%rh$ (二水和物)、 $15\%rh$ (二水和物)、 $7\%rh$ (中間状態 1)、 $0\%rh$ (無水物)、加湿過程については、 $0\%rh$ (無水物)、 $5\%rh$ (中間状態 2)、 $12\%rh$ (中間状態 3)、 $55\%rh$ (二水和物) と段階的に変えていくことで、3 種の異なる中間状態を含めた各相の粉末回折図形を得ることが出来た (図 2)。

一方、ウリジン $5'$ -リン酸二ナトリウム七水和物については、脱水過程について、相対湿度を $55\%rh$ (二水和物)、 $7\%rh$ (中間状態)、 $0\%rh$ (1.5 水和物) と段階的に変え、中間状態を含めた各相の粉末回折図形を得ることが出来た。

また、両試料について、湿度設定値を変えた後の粉末回折図形の時間変化を追跡した。グアノシンにおいては各相とも 5 分以内で変化は終了するのに対し、ウリジン $5'$ -リン酸二ナトリウムでは、10 分程度かかるという転移速度の差異を捉えることができることを確認した。

一方、6-チオグアノシンについては、乾燥室素ガス気流下での昇温実験を行い、 300K から 380K まで 10K 刻みの測定を行うことにより、一水和物 (300K) から 0.5 水和物 ($310\sim 320\text{K}$) を経て無水物 (330K 以上) へ変わる過程を追跡出来た。

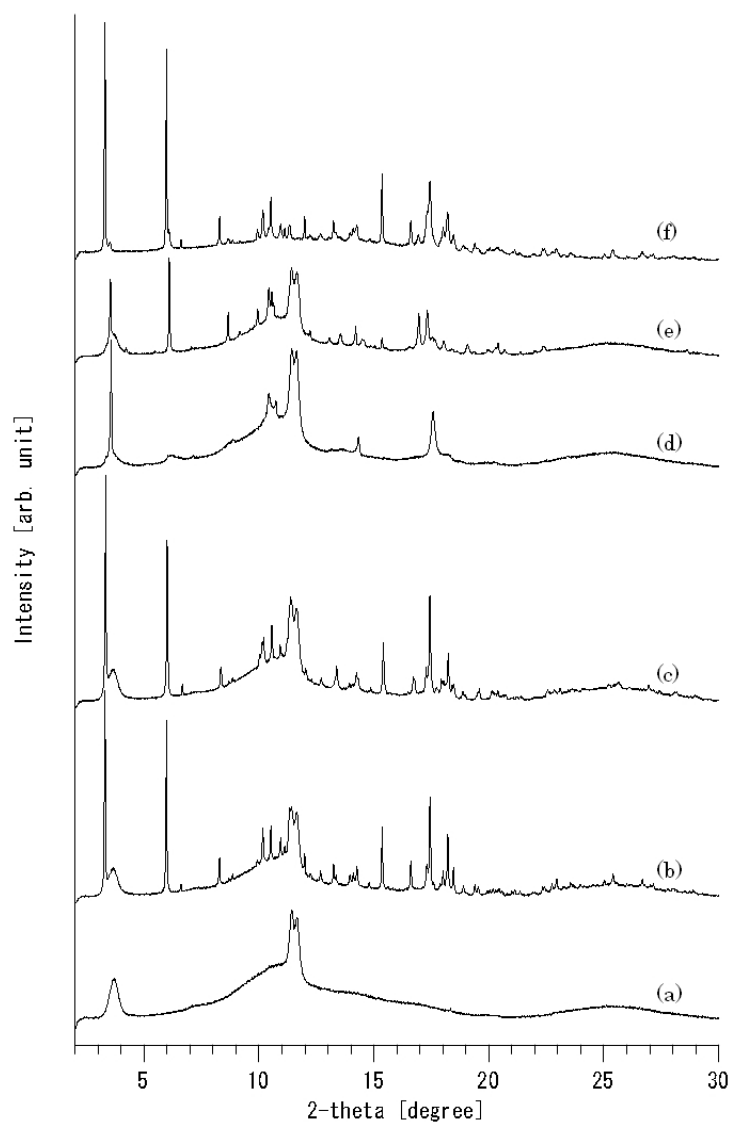


図 2. グアノシンの相対湿度制御下での粉末回折図形変化

- | | |
|-----------------------|----------------------|
| (a) 試料ホルダーおよびカバーからの散乱 | (b) 乾燥過程 20%rh 20 分後 |
| (c) 乾燥過程 7%rh 60 分後 | (d) 乾燥過程 0%rh 15 分後 |
| (e) 湿潤過程 12%rh 40 分後 | (f) 湿潤過程 55%rh 1 時間後 |

以上より、低湿度領域での in-situ 測定が十分な精度を持って行えることが検証出来た。引き続き、2010B 第一期において、高湿度領域の検証を進めていくことを予定している。今後、同実験条件下の測定の必要性を認識している複数の企業ユーザーの利用が期待される。

参考文献：

- [1] T. Fukui et al. *Carbohydrate Research*, **340**, 429 (2005).
- [2] Y. Sugawara et al. *J.Phys.Chem.B.* **106**, 10363 (2002).
- [3] 菅原洋子、日本結晶学会誌、**45**,103 (2003).
- [4] 三浦圭子ら、2009B1904 and 2009B2068 , SPring-8 User Experiment Report.