

## 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II

### Evaluation of humidity-dependent in-situ X-ray powder diffraction data collection system and analysis of polymorphism of hydrate crystals II

菅原 洋子<sup>a</sup>, 山村 滋典<sup>a</sup>, 大野 正司<sup>b</sup>, 中島 淳一<sup>b</sup>, 橋塚 貴彦<sup>c</sup>, 三浦 圭子<sup>d</sup>  
Yoko Sugawara<sup>a</sup>, Shigefumi Yamamura<sup>a</sup>, Masashi Ohno<sup>b</sup>, Junichi Nakajima<sup>b</sup>,  
Takahiko Hashizuka<sup>c</sup>, Keiko Miura<sup>d</sup>

<sup>a</sup>北里大学理, <sup>b</sup>日産化学工業(株), <sup>c</sup>大日本住友製薬(株), <sup>d</sup>(財)高輝度光科学研究センター  
<sup>a</sup>KITASATO UNIV., <sup>b</sup>NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.,  
<sup>c</sup>DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO.,LTD., <sup>d</sup>JASRI

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。

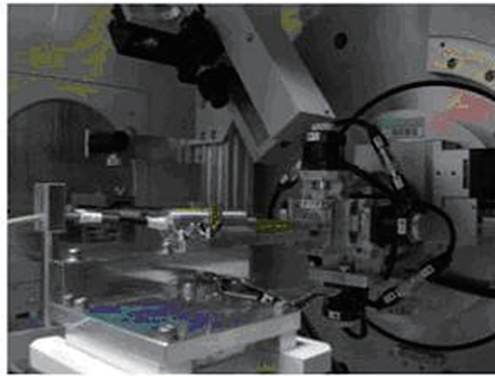
キーワード： 粉末 X 線回折、結晶多形、in-situ 湿度変化

#### 背景と研究目的：

結晶水を含む物質においては、しばしば、温度および湿度に依存して結晶水数が変わり、構造転移が引き起こされる[1][2][3]。このような現象は、医薬品原薬においては品質管理の観点から重要な問題であり、放射光施設を利用して粉末 X 線回折データにより解析を行う例が増えてきている。しかし、湿度を環境変数とした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。このような背景のもとに、共同研究者の JASRI 三浦を中心として、2009B 第 1 期および第 2 期に BL19B2 備品の湿度制御装置 HUM-1 を用い、BL19B2 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]。その実績に基づき、2010A 期には産業基盤共通課題（課題番号 2010A1849）にて、関連産業界ユーザーの共通基盤技術習得を念頭に検証実験を行い、低湿度領域（相対湿度 20%以下）において脱水過程および水和過程の in-situ 粉末回折強度測定が十分な精度を持って行えることが検証された[5]。評価試料としては低湿度領域における湿度に依存した結晶構造転移の詳細が明らかにされているグアノシン 2 水和物等を用いた。これを受けて本課題では、高湿度側の検証実験を行った。

#### 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）および窒素ガス発生装置（コフロック、M3NT-5）を用いた。特注品のポリイミド製ホルダー（開放系）に粉末試料を載せ、これと同じく専用に整備した吹付用アダプター・ホルダーに固定する。ホルダーをポリイミド膜筒で囲い、筒内へ湿度制御ガスを流しながら回折実験を行う構造となっている(図 1)。



(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：

基本測定条件は、波長1Å、露光時間5分とした。ハッチ内の温度および湿度は、25℃、26%rhであった。試料としては、6-チオグアノシンー水和物およびアデノシン5'-一リン酸二ナトリウム七水和物を用いた。6-チオグアノシンー水和物は、脱水過程においては相対湿度(rh)10%付近で脱水反応が始まり、湿潤過程に置いては、60%rh近傍でもとの一水和物状態を回復することが実験室系の粉末X線回折測定で確認されている。まず、相対湿度を約3%rhとして脱水後、60%rhへ上げ、一水和物状態へ回復することを確認した。アデノシン5'-一リン酸二ナトリウム七水和物(風乾品；構造A)は70%rhより高湿度条件におくと湿潤変化(構造B)がおこる。また、乾燥過程では10%rh以下で脱水反応がおこり(構造C)、再び加湿すると、30%rh近傍で、もとは異なる構造(構造D)に移行する。まず、50%rhで構造Aであることを確認の後、80%rhとして構造Bへの湿潤変化を確認(図2(a))、また、2%rhへ下げ、乾燥状態に相当する構造Cへ移行したことを確認後、再び40%rhとして、構造Dへ移行することを確認した(図2(b))。以上の実験により、40%rh、60%rh、80%rhでの構造変化を捉えることができた。なお、前回までの実験では、吹付用アダプター・ホルダーを覆うポリイミド膜筒にカプトン(デュポン製)等を用いたために、それに由来する回折ピークが低角側( $2\theta=2\sim 3^\circ$ 領域)に存在し、多少問題となったが、今回、特注ホルダーと同素材の非晶質性のポリイミド膜を使用することにより、この問題が解消された。また、湿度制御装置への乾燥窒素の供給源として窒素ガス発生装置(99.9%純度、0.3MPa)を用いることにより、0%rhから90%rh領域において、安定した加湿空気の供給が簡易操作にて実現されることが確認出来た。

### 結論：

以上より、2010A 期産業基盤共通課題(課題番号 2010A1849)における低湿度側での in-situ 測定の検証に引き続き、本課題において、高湿度側においても精度良い測定が出来ることが検証できた。このような条件下の測定の必要性をもつ複数の企業ユーザーの今後の利用が期待される。

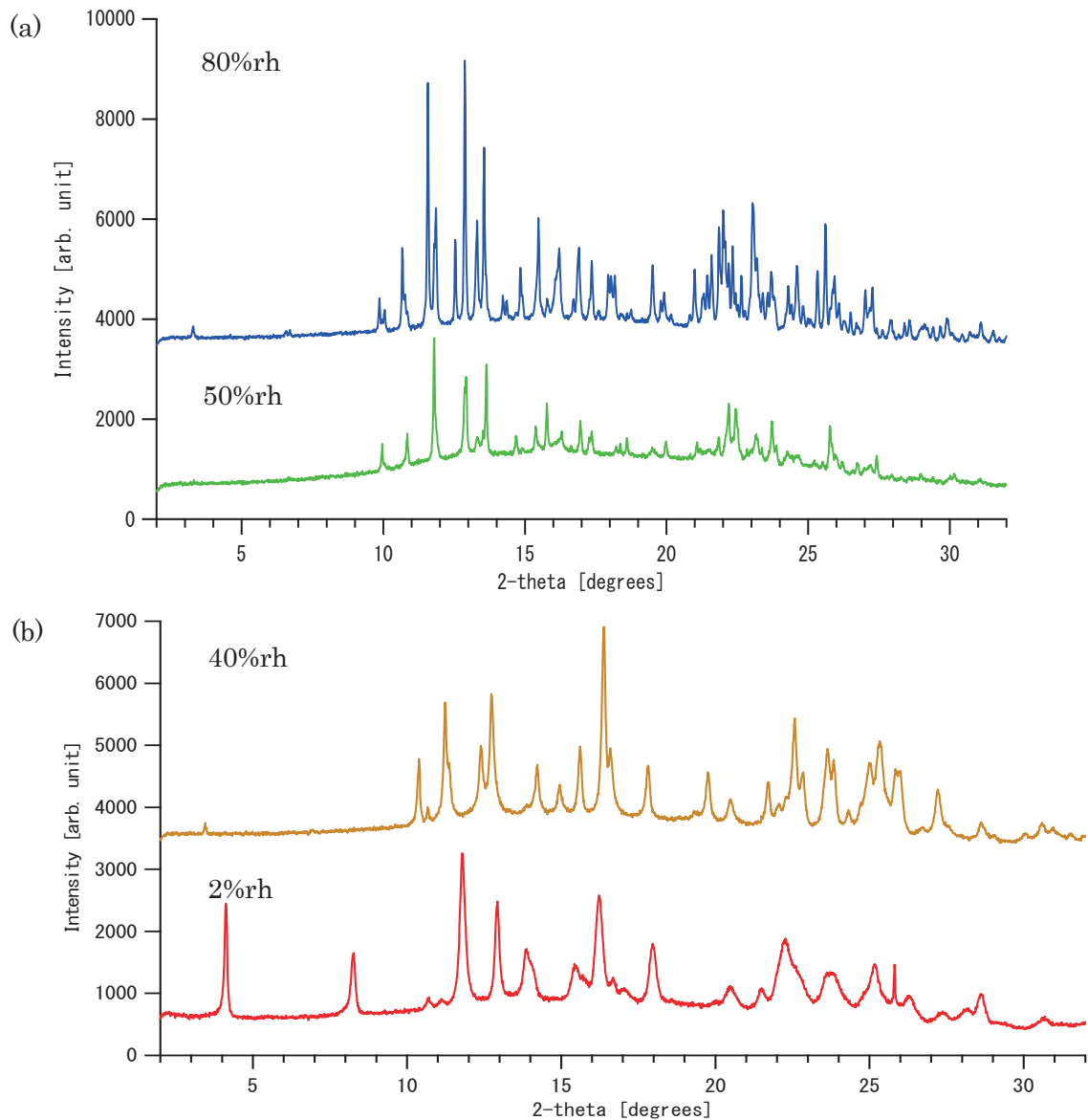


図 2. アデノシン 5'-リン酸二ナトリウム水和物の相対湿度(rh)に依存した構造転移  
 (a)50%rh における構造 A から 80%rh における構造 B への X 線粉末回折図形変化  
 (b)2%rh における構造 C から 40%rh における構造 D への X 線粉末回折図形変化

参考文献：

- [1] T.Furuki 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.
- [5] 菅原洋子ら 2010A1849, SPring-8 User Experiment Report.