

水和物結晶多形観測のための高温高湿度下  
in-situ 粉末 X 線回折測定技術検証  
Evaluation of in-situ X-ray powder diffraction data collection system under  
high-temperature with high-humidity conditions and analysis of  
polymorphism of hydrates

菅原 洋子<sup>a</sup>, 山村 滋典<sup>a</sup>, 三浦 圭子<sup>b</sup>  
Yoko Sugawara<sup>a</sup>, Shigefumi Yamamura<sup>a</sup>, Keiko Miura<sup>b</sup>

<sup>a</sup>北里大学理, <sup>b</sup>(財)高輝度光科学研究センター  
<sup>a</sup>Kitasato Univ., <sup>b</sup>JASRI

水和物・無水物間の結晶多形転移現象の観測において、高湿度高温条件での脱水転移の方が結晶性の保持が良好である系や、各状態の分離が良好となる系が見いだされている。BL19B2 粉末回折装置に設置されている湿度制御装置と下から加温するタイプの高温吹付け装置を併用して、温度および水蒸気圧同時制御下測定を行い、本測定法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、水和物結晶多形、in-situ 湿度変化

#### 背景と研究目的：

医薬品原薬等の品質管理の観点から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現象は重要な問題であり、その解明が必要とされている。我々は 2010A 期および 2010B 期に産業基盤共通課題にて BL19B2 粉末回折装置を用いた水和物結晶多形観測のための湿度変化下 in-situ 粉末 X 線回折測定技術検証を行い、低湿度側および高湿度側での水和物相転移(水和-脱水過程)を微量・迅速・効率的に追跡可能であることを確認するとともに、参加した関連企業ユーザーに当該装置の特性を生かした測定に対する理解と関心を高めることに貢献した[1,2] また、国際学会での発表も実施している[3]。一方、これまでの実験室系の実験において、低湿度室温条件と比べ、高湿度高温条件での脱水転移の方が結晶性の保持が良好である傾向が見られる系や、各状態の分離が良好となる系が見いだされている。構造転移に伴い結晶性が低下すると、試料に由来するピーク幅が広がり、放射光の高分解能という長所を生かす上で支障が生じる。そこで、本課題では、実験室系において既に高湿度高温条件下の構造転移に関するデータを得ているグアノシン水和物等を試料とし、BL19B2 粉末回折装置に設置されている湿度制御装置 HUM-1 と下から加温するタイプの高温吹付け装置を併用して、温度および水蒸気圧同時制御下での測定の検討を行った。

#### 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、これを同じく専用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すと同時に、ホルダーの下方より高温吹き付け装置により加温した状態で、回折実験を行った(図 1)。

### 結果および考察：

グアノシンについて、水蒸気圧 0.8kPa 条件下で、加熱脱水転移前後の X 線粉末回折図形の測定を行った。粉末 X 線回折図形変化を図 2 に示す。0.8 kPa は室温での相対湿度 25 %に相当しており、室温においては 2 水和物が安定な湿度領域に相当する。昇温により、40 °C 近傍から粉末回折図形変化がおこり始め、45°C 近傍において 2 水和物から無水物への中間状態にあたる 1.7 水和物への転移を観測できた。この後、水蒸気圧を下げ無水物への転移の確認も行った。グアノシン 2 水和物は、脱水により、1.7 水和物、0.3 水和物を経て無水物へと移行する。室温においては、相対湿度 5%以下で 1.7 水和物への転移が起こり始めるが、引き続き、第二段階の 0.3 水和物への変化が始まるため、1.7 水和物状態を単一相として安定に作り出すことは難しい。今回の高水蒸気圧条件下での昇温実験において、0.3 水和物が混ざること無く 1.7 水和物状態を単一相として作り出せることを確認できた。従って、室温において狭い湿度領域で多段の脱水反応が起こる系に対する、本課題で取り上げた高温高水蒸気圧下での in-situ 粉末 X 線回折測定の有効性が示された。また、今後の測定に向けて、装置に対する熱負荷を最小にし、効率的に、かつ精度よく温度—水蒸気圧同時制御下で in-situ 粉末 X 線回折測定を可能としていくための改良要件を確認した。

### 今後の課題：

温度および水蒸気圧同時制御下測定の有用性が確認された。産業利用を進めていく上で、測定試料の多様性を考え、より広い水蒸気圧条件、温度条件での測定を可能としていくことを次の課題として、実験検証を計画していく。

### 参考文献：

- [1] 菅原洋子ら, 2010A1849, SPring-8 User Experiment Report.
- [2] 菅原洋子ら, 2010B1803, SPring-8 User Experiment Report.
- [3] K. Miura et al, *Acta Cryst.* (2011)A67, C240.

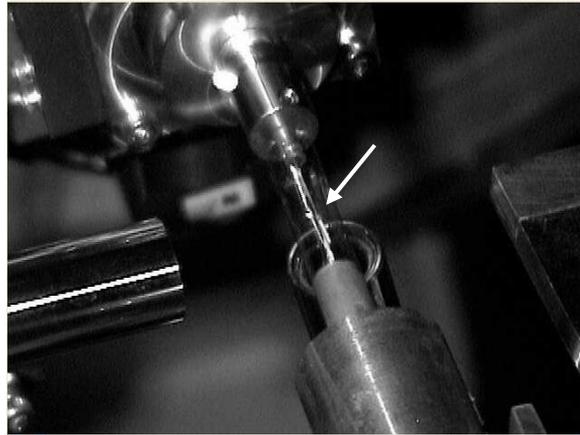


図1. BL19B2 粉末回折装置における温度-湿度同時制御測定時の試料周りの配置試料ホルダーをカプトン筒で覆い、写真手前の筒より水蒸気圧制御窒素ガスを導入し、下から窒素吹付高温装置にて加熱制御を行っている様子を示す。

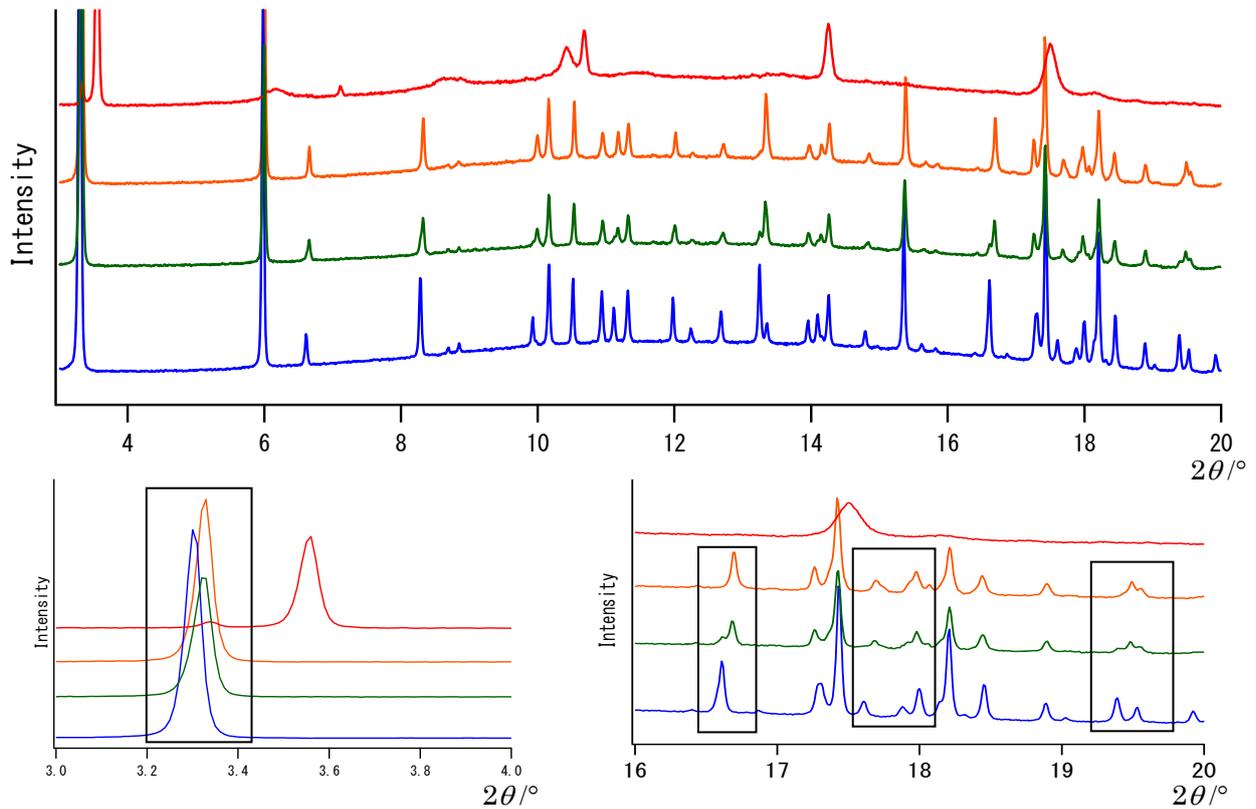


図2. グアノシンの水蒸気圧 0.8 kPa 条件下(相対湿度 25%相当)での昇温に伴う 2 水和物から 1.7 水和物への粉末 X 線回折図形変化(波長 1 Å)  
 $2\theta=3\sim 20^\circ$  領域全体(a)と  $2\theta=3\sim 4^\circ$  (b)および  $2\theta=16\sim 20^\circ$  (c)領域の拡大図(黒枠内: 2 水和物、1.7 水和物間で回折ピーク位置の変化が明確な領域). 各図とも下段より室温(青線)、40 °C 近傍(緑線)、45 °C 近傍(橙線)、最上段に参考として無水物(赤線)を表示。