

Crystalline による結晶形移行の確認

フィジオマキナ株式会社 白濱茜

【目的】

複数の結晶形を持つ化合物の場合、晶析条件を設定することで、特定の結晶形を得ることができる。目的の結晶形が安定形の場合は、他の結晶形を経ても最終的に安定形に移行するケースが多いため、比較的簡単に取得することができる。しかし、特許回避や研究用途の目的で準安定性の結晶を取得したい場合、適切なタイミングで反応を停止させることは難しい。

そこで、本検討では、カメラ機能を有する Crystalline (Technobis 社製) を使用し、結晶形の移行タイミングを確認し、簡便に目的の結晶形を回収できる条件を設定できるか確認した。

【試料の調製】

カルバマゼピン約 200 mg を Crystalline 測定用バイアルに量り取り、2-プロパノール 5 mL を加えて測定試料とした。

【試験①】

カルバマゼピンは、急速に冷却することで、針状のⅡ型結晶が得られ、その後ブロック状のⅢ型へ移行していく。Ⅱ型結晶の生成タイミング、Ⅲ型結晶への移行タイミング確認のため、以下のプログラムで測定を実施した。攪拌にはボトムスターラーを使用し、700 rpm で行った。

1. 70℃まで溶液温度を上げ、カルバマゼピンが完全に溶解していることを確認
2. -20℃/min で 20℃まで冷却
3. 20℃で 4 時間保持

【結果①】

20℃到達後、速やかにⅡ型結晶が生成され、その後 10 分以内にⅢ型結晶への移行を開始し、15 分後にはほぼすべての結晶がⅢ型に移行した (図 1)。

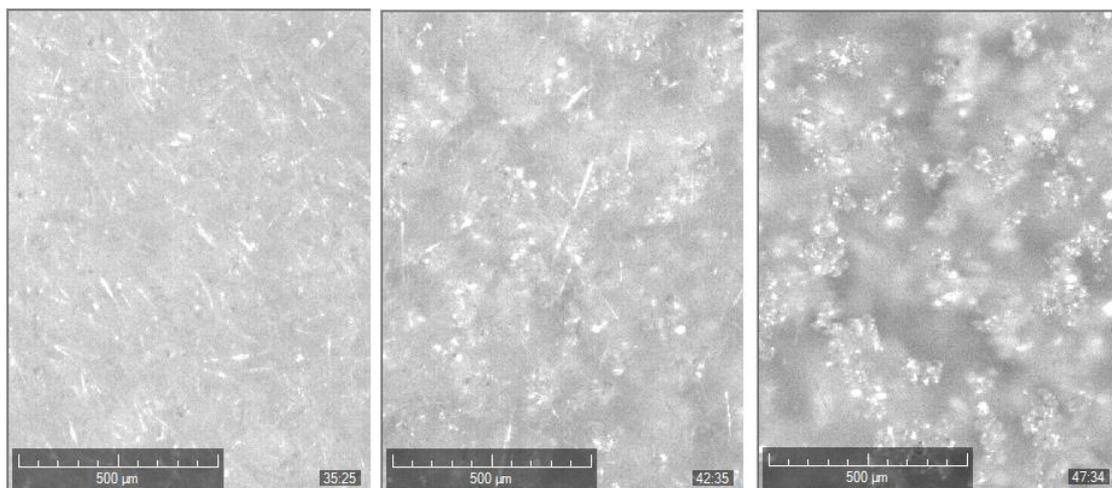


図 1 Crystalline におけるカメラ画像

左：Ⅱ型結晶生成，中央：Ⅲ型結晶への転移開始，右：Ⅲ型結晶への転移

【試験②】

Ⅱ型結晶を回収できる条件確認のため、20℃到達後のプログラムを以下の3パターンに分けて測定を実施した。

- A. 5分後に攪拌停止。ろ過して結晶回収
- B. 5分後に攪拌停止し、4時間後まで静置。ろ過して結晶回収
- C. 4時間後まで攪拌したまま維持（試験①と同じ）。ろ過して結晶回収

回収した結晶につき顕微鏡で観察し、結晶形を確認した結果を図2~4に示す。

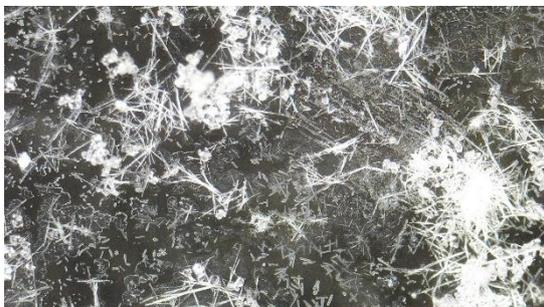


図2 プログラム A の結晶



図3 プログラム B の結晶



図4 プログラム C の結晶

プログラム A の結晶では、主にⅡ型結晶が得られた。一部Ⅲ型結晶が見られるが、ろ過して結晶を回収する工程の時間経過に伴い発生したものと推測される。プログラム B の結晶では、ごくわずかにⅡ型結晶が見られるものの、大半がⅢ型結晶に移行していることが確認された。プログラム C の結晶では、ほぼ完全にⅢ型結晶に移行していることが確認された。

これらの結果から、カルバマゼピンは時間経過とともにⅡ型結晶からⅢ型結晶への移行し、攪拌されているとより移行が進みやすいと推察される。したがって、Ⅱ型結晶を取り出したい場合は、Ⅱ型結晶が生成してから速やかに回収する必要があるといえる。

【まとめ】

今回検討に使用したカルバマゼピンのように結晶形が速やかに移行する場合、移行前の結晶形を得るためには、結晶の生成および結晶形の移行タイミングを適切に把握する必要がある。Crystalline のカメラ機能を使用することで、バイアル内の状況を観察し、簡単に目的のタイミングを確認することができる。また、今回は使用していないが、Crystalline には開始時間を設定する機能もあり、目的の結晶生成に時間がかかる場合であっても、回収可能な時刻にプログラムが終了するように設定できるため、結晶形生成の条件検討ツールとして有用であるといえる。