

平成21年 6月12日現在

研究種目：基盤研究（A）
研究期間：2007～2008
課題番号：19206082
研究課題名（和文） 有機化合物結晶の多形発現情報のデータベース化
および新たな多形の発現法
研究課題名（英文） Database construction of organic polymorphs
and new methods to create novel polymorphs
研究代表者
松岡 正邦（MATSUOKA MASAKUNI）
東京農工大学・大学院共生科学技術研究院・教授
研究者番号：40016671

研究成果の概要：

有機物結晶を中心とした多形および多形間の転移（多形転移）現象について文献調査と実験的な研究を行った。まず、約500の物質に関する文献データを収集し、データベースの掲載項目と書式を決定し公表した。新たに購入した雰囲気制御機能をもつXRD/DSC装置に有機結晶多形の固相転移について、水分の影響と添加物の作用を検討した。さらに、遊星ボールミルを用いたグリシンの固相多形転移速度、アミノ酸を中心とする化合物を対象とする多形発現、ハロゲン化アルカリ金属塩結晶のメカノケミカル効果を明らかにした。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	28,400,000	8,520,000	36,920,000
2008年度	8,400,000	2,520,000	10,920,000
年度			
年度			
年度			
総計	36,800,000	11,040,000	47,840,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：プロセス工学・化工物性、移動動作、単位操作

キーワード：結晶多形、多形の発現、多形の転移、転移速度、XRD-DSC装置、
多形のデータベース

1. 研究開始当初の背景

(1) 有機物の結晶多形現象（化合物結晶が複数の結晶構造をとる現象）および多形間の転移に関する研究は、特に、医薬品関連の化合物を対象として全世界で活発に行われており、多くの事例が報告されている。さらに、米国のFDAによるPAT（Process Analytical Technology）の推進に伴って、現象のその場（in situ）観察に基づいたプロセスの理解と制御を積極的に進める動きが加速していた。

(2) しかしながら、結晶多形が発現する条件および多形間の転移機構や速度に関して、十分に解明されているとは言えない状況にあった。計算化学の急速な進展によって分子構造から取り得る結晶構造を予測する試みがなされていたにも関わらず、最も安定な多形の結晶構造を予測できていない状況であった。

(3) この原因として以下のことが考えられた。

- ・与えられた化合物に対して最も安定な結晶多形を決定する理論的な研究が不十分である。有機化合物の分子形状には結合に基づく多くの自由度があり、結晶構造と分子構造を同時に予測することが容易ではない。

- ・大量に報告されている結晶多形のデータの整理（すなわちデータベース（DB）化）が不十分である。なお、これまでデータの信頼性に関する視点がないことから、報告例の中には再現性の確認を要するものが含まれている可能性があり、データの整理と共に評価が必要である。

- ・不安定な構造の結晶はより安定な構造の結晶へと転移する。この多形間の転移に対して多くの機構が提出されているが、個別の報告

にとどまっており、それらを体系的に取り扱った研究がない。また、データの信頼性についての議論が不足している。

2. 研究の目的

以上の背景から本研究の目的は以下の3点とする。

(1) これまでに報告されている多形のデータの収集と実験条件の整理を行いデータベース化する。

(2) 既往の研究で用いられた実験方法の主なものについて再現して多形が発現および転移挙動の再現性を確認する。

(3) 新たな実験方法（メカノケミカル（MC）法およびマイクロ波（MW）照射法）により多形が発現と転移を促進する多形研究の手法を開発する。

3. 研究の方法

(1) 結晶多形のデータベース作成：

これまでに報告されている多形のデータの収集と実験条件の整理を行いデータベース（DB）化する。多形物質の調査を行い、DBとして活用できるように汎用性を持つソフトウェアを採用して公表する。

(2) 結晶多形データの再現性の確認：

既往の研究で用いられた実験方法の主なものについて多形が発現および転移挙動の再現性を確認する。従来の実験的な研究報告では多形が発現条件が明確ではないものや安定性の確認精度が不明確なものが多いために、実験方法として温度や湿度などの雰囲気条件を厳密に制御するとともに試料を取り出さずに分析できる装置によるデータとの比較が不可欠である。このために、テオフィ

リンなど広く多形の研究で用いられている物質を対象として確認実験を行う。

(3) 新たな結晶多形の実験法の提案：

新たな実験方法（メカノケミカル（MC）法およびマイクロ波（MW）照射法）により多形の発現と転移を促進する多形研究の手法を開発する。多形間の転移に関する研究は、実際に転移実験を行い、その機構や転移速度を測定することが主であるが、対象物質によっては、転移の進行が著しく遅く、実験そのものに時間がかかるといった問題点がある。この問題点の解決および新規の多形の発現を期待して、MC法およびMW照射法を用いた新たな実験方法の提案・開発を行う。

4．研究成果

(1)約 500 の有機化合物の結晶多形データを収集し、そのうち約 200 についてデータベースに入力して公開した。入力作業は継続中である。

(2)DSC/XRD 装置を用いて結晶多形の転移挙動の解明および同装置のもつ雰囲気制御機能を活用して転移速度を詳細に検討し安定多形への転移挙動をテオフィリンおよびカフェインに関して明らかにした。

(3)結晶多形の発現を遊星ボールミルを用いてアミノ酸を中心として実験的に検討し、これまでに新規な多形を見出した。

(4)遊星ボールミルによる多形転移機構を解明するために、グリシンを用いた転移実験に加えて、固相再結晶化および固相反応の現象をアルカリ金属のハロゲン塩類を用いて系統的に検討し、固溶体形成および置換反応の進行を確認すると共に粉碎条件と転移速度の関係を明らかにすることができた。

5．主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者に

は下線）

〔雑誌論文〕(計 4 件)

M. Matsuoka, K. Danzuka, Solid-state Recrystallization Behavior of Binary Inorganic Salt Systems in Mechanochemical Processing, *J. Chem. Eng., Japan*, 印刷中、査読有

K. Matsuo, M. Matsuoka, Kinetics of Humidity Driven Solid-State Polymorphic Transition of Theophylline Anhydrates, *J. Chem. Eng. Japan*, 40, 541-549, 2007、査読有

K. Matsuo, M. Matsuoka, Kinetics of Solid State Polymorphic Transition of Caffeine, *J. Chem. Eng. Japan*, 40, 468-472, 2007、査読有

K. Matsuo, M. Matsuoka, Solid State Polymorphic Transition of Theophylline Anhydrate and Humidity Effect, *Crystal Growth and Design*, 7, 411-415, 2007、査読有

〔学会発表〕(計 12 件)

山田記央、羽田麻衣子、松岡正邦、メカノケミカル法による有機結晶多形の発現と制御、化学工学会第74年会、2009年3月18-20日、横浜国立大学、神奈川

阿部友昭、羽田麻衣子、松岡正邦、メカノケミカル法によるアミノ酸の固溶体の形成、化学工学会第74年会、2009年3月18-20日、横浜国立大学、神奈川

岸祥史、羽田麻衣子、松岡正邦、Theophyllineの固相多形転移における湿度の影響、化学工学会第74年会、2009年3月18-20日、横浜国立大学、神奈川

Y. Kishi and M. Matsuoka, Effect of Humidity on Polymorphic Transition of

Theophylline, *8th International Conference on Separation Science and Technology*, 2008年10月3-4日、Karuizawa, Japan

Y. Nakata, Y. Kiyosawa, K. Kagara and M. Matsuoka, Controlled Manufacturing of Polymorphic Mixtures of MPPQ, *8th International Conference on Separation Science and Technology*, 2008年10月3-4日、Karuizawa, Japan

M. Yamanobe-Hada, K. Danzuka and M. Matsuoka, Effect of Seeding on Solution-Mediated Transformation of DL-Methionine, *8th International Conference on Separation Science and Technology*, 2008年10月3-4日、Karuizawa, Japan

赤松俊介、松岡正邦、結晶多形転移に及ぼすマイクロ波の影響、化学工学会第40回秋季大会、2008年9月24-26日、東北大学、宮城

餘舛拓哉、羽田麻衣子、松岡正邦、古泉善行、反応晶析によるDL-メチオニン結晶の形態、結晶多形、嵩密度、化学工学会第40回秋季大会、2008年9月24-26日、東北大学、宮城

岸祥史、羽田麻衣子、松岡正邦、結晶多形の転移速度に及ぼす添加物の影響、化学工学会第40回秋季大会、2008年9月24-26日、東北大学、宮城

M. Matsuoka, J. Hirata, S. Yoshizawa, Kinetics of Polymorphic Transition of Glycine in Mechano-Chemical Processing, *17th International Symposium on Industrial Crystallization*, 2008年9月14-17日、Maastricht, The Netherlands

H. Takiyama, T. Minamisono, Y. Osada, M. Matsuoka, Operation Design Strategy for Controlling Polymorphism in the

Anti-Solvent Crystallization, *17th International Symposium on Industrial Crystallization*, 2008年9月14-17日、Maastricht, The Netherlands

平田隼也、羽田麻衣子、松岡正邦、メカノケミカル法による有機結晶の多形発現と転移速度、分離技術会年会、2008年6月6-7日、明治大学、神奈川

〔図書〕(計 1件)

松岡正邦、分離技術会、分かりやすい結晶多形、2008年、100頁

〔その他〕

結晶多形のデータベースの構築：
http://www.tuat.ac.jp/~indcryst/poly_morphDB/index.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松岡 正邦 (MATSUOKA MASAKUNI)
東京農工大学・大学院共生科学技術研究院
・教授
研究者番号：40016671

(2) 研究分担者

滝山 博志 (TAKIYAMA HIROSHI)
東京農工大学・大学院共生科学技術研究院
・准教授
研究者番号：40251582
羽田 麻衣子 (HADA MAIKO)
東京農工大学・大学院共生科学技術研究院
・助教
研究者番号：90365883

(3) 連携研究者

なし