

M117

メカノケミカル法による Theophylline の固相多形転移と添加物の影響

(東農工大院工) (学) 岸 祥史・(正) 松岡 正邦

【背景および目的】

固体試料に機械的エネルギーを加えると、多形転移や新規多形の発現が期待できる。また2成分で混合粉碎することで co-crystal の形成など、従来の微粒化だけでなく、新たな固相の形成手法として考えられている。

本研究では、Theophylline をモデル物質とし、機械的エネルギーによる高温安定形 (Form I) から室温安定形 (Form II) への転移現象を調査した。この転移は、乾燥状態では進行せず、湿度によって加速することが知られている¹⁾。また、分子構造が類似しているプリン誘導体を添加物とし、新規な多形の発現および転移速度へ与える添加物の影響を検討した。

【実験方法】

粉碎による転移

80 の乾燥機内に1時間保持した Theophylline (Form I) ($w=1, 0.995, 0.99, 0.95$ mass fraction) と添加物 ($1-w=0, 0.005, 0.01, 0.05$) を全量で 0.5 g 秤量し、遊星ボールミル (Retsch, PM100) を用いて下記の条件で粉碎した。粉碎前の操作は湿度の影響を無くするために全てグローブボックス内で行い、粉碎容器内は乾燥窒素で置換した。

容器容量：50 ml
 容器・ボール材質：Stainless steel
 ボールサイズ, 個数：φ 1 cm, 10 個
 公転速度：100 rpm
 添加物：Theobromine, Caffeine, Uric acid, Paraxanthine

粉碎後の試料は XRD を用いて結晶構造解析を行った。転移率は、Form II ($2\theta = 7.2, 12.6^\circ$)、Form I ($2\theta = 11.3, 22.6^\circ$) を着目ピークとし、各時間の回折強度から以下の式を用いて算出した。

$$\alpha_t = \frac{I_{7.2^\circ, t} + I_{12.6^\circ, t}}{I_{7.2^\circ, t} + I_{12.6^\circ, t} + I_{11.3^\circ, t} + I_{22.5^\circ, t}}$$

【実験結果と考察】

Form I ($w=1$) を湿度非存在下でメカノケミカル処理を行った結果、Form II への転移は 24 時間程度でほぼ完了し、Avrami の 2 次元式で Fitting したところ良い一致を示した²⁾。算出した転移速度定数を基準として 4 種類の添加物と混合粉碎した際の転移速度を比較したところ、Uric acid を除いた 3 つの添加物によって転移が遅くなり (Fig.1) Paraxanthine ($1-w=0.05$) を用いた場合には、 $2\theta = 9.3^\circ$ に新たなピークが出現した。

XRD パターンの変化から、粉碎時間の増加と共に、回折強度の著しい減少と Form II の特徴的なピークの出現が確認でき、転移過程において部分的に不安定(非晶質)な構造を經由していることが考えられる。そこで、最も遅延効果があった Theobromine を用いて (総試料：1 g, 材質：Tungsten carbide, 公転速度：300 rpm, $1-w=0.05, 0.10, 0.20$)、Form II と混合粉碎した試料を製後、乾燥条件下 40 の恒温槽内に保持し、XRD パターンの経時変化を観察した。得られた、各時間の XRD パターンから Form II に特徴的なピーク ($2\theta = 12.6^\circ$) を用いて、Scherrer の式から結晶子サイズを算出した結果、最終的な結晶子サイズは約 45-47 nm となり Theobromine 組成の増加と共に結晶子サイズの成長速度が遅く、添加物は結晶子の成長を阻害することがわかった (Fig. 2)。

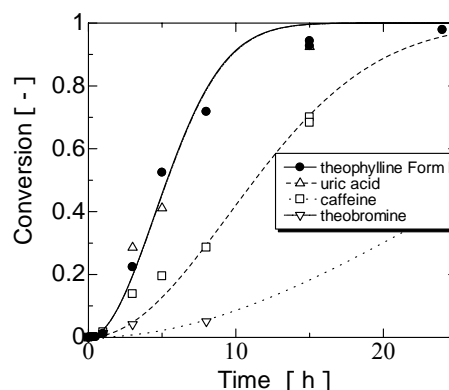
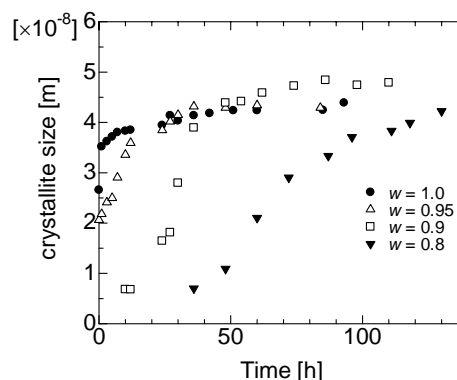
Fig.1 添加物 ($w = 0.95$) による転移率の経時変化

Fig.2 結晶子サイズの経時変化 (添加物: Theobromine)

【参考文献】

- 1) 岸, 松岡 化学工学会 第 74 年会, 横浜, G113 (2009)
- 2) 岸, 松岡 化学工学会 第41回秋季大会, 広島, M220 (2009)

*E-mail: mmatsuok@cc.tuat.ac.jp

*Tel 042-388-7059 FAX 042-387-7944