

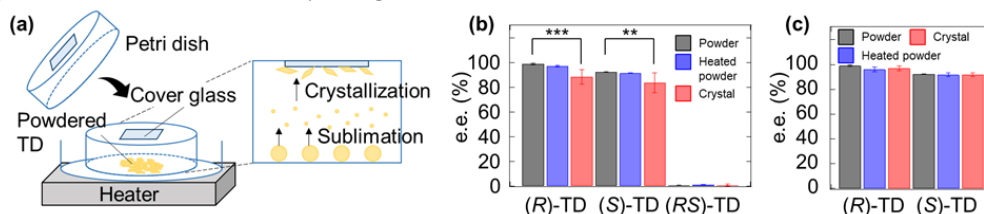
昇華法を用いたサリドマイド単結晶成長およびラセミ化の検証

(早大院先進理工¹・早大総研機構²・熊大院工³・東大工⁴・名工大工⁵)○吉良美月¹・志賀勇太¹・中川鉄馬²・松本綾香¹・時田桂吾¹・寺澤有果菜³・チョウコン¹・蔦尾滉一¹・中西卓也²・吉田知史⁴・佐藤宗太⁴・柴田哲男⁵・朝日透^{1,2}

Growth of thalidomide single crystals using sublimation method and evaluation of racemization (¹Faculty of Adv. Sci. & Eng., Waseda Univ., ²Comp. Res. Org., Waseda Univ., ³Faculty of Eng., Kumamoto Univ., ⁴Faculty of Eng., the Univ. of Tokyo, ⁵Dept. of Eng., Nagoya Inst. of Tech.) ○Mizuki Kira¹, Yuta Shiga¹, Kenta Nakagawa², Ayaka Matsumoto¹, Keigo Tokita¹, Yukana Terasawa³, Kun Zhang¹, Koichi Tsutao¹, Takuya Nakanishi², Satoshi Yoshida⁴, Sota Sato⁴, Norio Shibata⁵, Toru Asahi^{1,2}

3'-(*N*-phthalimido)glutarimide, commonly named thalidomide (TD), is one of the most famous chiral drugs, and its serious side effect caused by the teratogenicity of the (*S*)-enantiomer only has led to drug-related incidents.¹⁾ To understand the pharmacodynamics and pharmacokinetics of TD, it is useful to understand its physicochemical properties not only in solution but also in solid state.^{2,3)} Therefore, in this study, we examined the process of crystal growth of solid-state TDs. We grew single crystals of (*R*)-, (*S*)-, and (*RS*)-TD using the sublimation method, and confirmed that the sublimation method is effective for growing TD crystals through Raman spectroscopy and single crystal X-ray structure analysis⁴⁾. The change in enantiomeric excess (e.e.) during crystal growth was also investigated by HPLC analysis, which revealed that TD undergoes chiral inversion during sublimation under normal laboratory conditions. On the other hand, chiral inversion was not observed under low humidity conditions, and this suggests that the interaction with water vapor in the air is a cause of this phenomenon. This is an important finding to prevent undesirable effects in the purification of chiral drugs using sublimation.

Keywords : Thalidomide; Crystal growth; Chiral inversion; Sublimation



本図は American Chemical Society から承諾を得て転載

3'-(*N*-フタルイミド)グルタルイミド、通称サリドマイド (TD) は、最も有名なキラル医薬品の一つであり、(*S*) 体のエナンチオマーのみが示す催奇形性によって生じた重篤な副作用が薬害事件を引き起こした¹⁾。TD の薬力学・薬物動態を理解するためには、溶液状態だけでなく固相状態での物理化学的性質も有用である^{2,3)}。よって本研究では、固体 TD の結晶育成の過程について、検証を行った。昇華法を用いて (*R*)-、(*S*)-、(*RS*)-TD の単結晶を育成し、ラマン分光法や単結晶 X 線構造解析を通じて、昇華法が TD 結晶の成長に有効であることを確認した⁴⁾。また、HPLC 解析により結晶育成中のエナンチオマー過剰率 (e.e.) の変化を調べた結果、通常の実験室環境下では昇華中に TD がキラル反転を起こすことが明らかになった。一方、低湿度環境下ではキラル反転は観察されず、空気中の水蒸気との相互作用がこの現象の原因であることが示唆された。この結果は、昇華を利用したキラル薬物の精製において、望ましくない効果を防ぐために重要な知見である。

1) G. Blaschke, *et al.*, *Arzneimittel-Forschung* **1979**, 29, 1640-1642. 2) B. Knoche, *et al.*, *J. Chromatogr. A*, **1994**, 666, 235-240. 3) K. Nishimura, *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, **1994**, 42, 1157-1159. 4) E. Tokunaga, *et al.*, *Sci. Rep.*, **2018**, 8, 17131. 5) M. Kira, *et al.*, *Cryst. Growth Des.*, **2024**, 24, 3133-3139.