

## 波長選択的赤外線放射を用いた結晶多形制御

(阪大院工<sup>1</sup>・日本ガイシ<sup>2</sup>) ○藤内 謙光<sup>1</sup>・近藤 良夫<sup>2</sup>

By wavelength-selective infrared radiation during recrystallization, we have been able to control the interactions between molecules and regulate different crystal polymorphs. (<sup>1</sup>Graduate School of Engineering, Osaka University, <sup>2</sup>NGK INSULATORS) ○Norimitsu Tohnai<sup>1</sup>, Yoshio Kondo<sup>2</sup>

Polymorphism control is a critical process in the development of pharmaceuticals and functional materials. In the case of pharmaceuticals, different polymorphs can lead to alterations in properties such as solubility and stability, which can significantly impact the bioavailability of drugs. Typically, polymorphism is managed by altering factors such as the solvent, temperature, rate, and recrystallization method during the process. In this study, we developed a wavelength-selective infrared radiation device using metamaterials and successfully controlled the polymorphism of active pharmaceutical ingredients (APIs) by irradiating specific wavelengths of infrared during recrystallization. Small and medium organic molecules aggregate through non-covalent bonds such as van der Waals forces, hydrogen bonds, and  $\pi$ - $\pi$  interactions between molecules, and crystals are constructed hierarchically. Infrared radiation has been shown to directly excite the vibration of functional groups involved in intermolecular interactions, thereby inhibiting the formation of specific bonds. Additionally, these molecules are solvated in their solutions, and selective desolvation can be promoted by infrared radiation. These effects can be utilized to control crystal polymorphism. In this presentation, we will discuss the control of crystal polymorphism of active pharmaceutical ingredients, including ritonavir and febuxostat.

*Keywords : polymorphs, wavelength-selective infrared radiation*

結晶多形を制御することは医薬品や機能性材料の開発において極めて重要なプロセスである。特に医薬品開発において異なる結晶多形は、溶解度や安定性などの性質に変化をもたらし、医薬品の吸収速度や生物学的利用能に重大な影響を与える。さらにそれに付随して結晶多形の制御は、製薬会社の特許および開発戦略を大きく左右する。一般的に結晶多形は再結晶時の溶媒や温度、速度、再結晶方法によって制御される。今回我々はメタマテリアルを用いた波長選択的に赤外線放射可能なデバイスを開発し、再結晶時に特定波長の赤外線を照射することによって医薬品原薬（API）の結晶多形の作り分けに成功した。結晶化する際、医薬品原薬などの有機低分子～中分子は、分子間に働くファンデルワールス力、水素結合、 $\pi$ - $\pi$ 相互作用などの非共有結合によって集合し、階層的に結晶が構築される。赤外線はこれら分子間力にかかわる官能基を直接振動励起することができ、特定の結合形成および結晶核成長を阻害することができる。また、それらの分子は溶媒中で溶媒和されており、赤外線を照射することにより選択的な脱溶媒和を促進することができる。これらの作用により結晶多形を制御することができた。本発表ではリトナビルやフェブキソスタットを始めとした医薬品原薬の結晶多形制御に関して発表する。