

ポリマー界面を用いた医薬化合物イブプロフェンの準安定形結晶成長 Metastable crystal growth of pharmaceutical compound ibuprofen by using polymer induced hetero nucleation

阪大院工¹, 創晶², 北大低温科学研³, 京府大院生命環境⁴, 埼玉大院工⁵,
東工大院生命理工⁶, 立命館大生命科⁷, 東北大院理⁸, 阪大レーザー研⁹
仁井 滉允¹, 岡田 詩乃², 安達 宏昭^{1,2}, 丸山 美帆子^{3,4}, 高野 和文^{2,4}, 吉川 洋史⁵,
村上 聡^{2,6}, 松村 浩由^{2,7}, 井上 豪^{1,2}, 塚本 勝男^{1,8}, 吉村 政志^{1,9}, 森 勇介^{1,2}
Grad. Sch. of Eng., Osaka Univ.¹, SOSHO Inc.², Inst. of Low Temperature Sci., Hokkaido Univ.³,
Grad. Sch. of Life and Environ. Sci., Kyoto Pref. Univ.⁴, Dept. of Chemistry, Saitama Univ.⁵,
Grad. Sch. of Biosci. and Biotech., Tokyo Inst. of Tech.⁶, College of Life Sci., Ritsumeikan Univ.⁷,
Grad. Sch. of Sci., Tohoku Univ.⁸, ILE, Osaka Univ.⁹
K. Nii¹, S. Okada², H. Adachi^{1,2}, M. Maruyama^{3,4}, K. Takano^{2,4}, H. Yoshikawa⁵, S. Murakami^{2,6},
H. Matsumura^{2,7}, T. Inoue^{1,2}, K. Tsukamoto^{1,8}, M. Yoshimura^{1,9}, and Y. Mori^{1,2}
E-mail: nii@cryst.eei.eng.osaka-u.ac.jp

医薬化合物には結晶多形（安定形、準安定形）が存在し、製剤に適した多形の制御が行われている。これまで、解熱鎮痛薬のアセトアミノフェンをモデル材料として、ポリマーを用いた準安定形の晶出制御を報告してきた¹⁾。解熱鎮痛薬に用いられるイブプロフェンは2種類の多形が報告されており、融点は安定形のI形が76°C、準安定形のII形は16°Cと多形間で大きく異なっている。先行研究では、過冷却状態（0°C以下）のイブプロフェン融液からII形の晶出が可能となるが、24時間以内にI形へと相転移することが報告されていた²⁾。そこで本研究では、ポリマー界面を用いた不均一核生成によって、新しいII形晶出技術の開発に取り組んだ。

イブプロフェンI形（純度99%）約0.4gを、テフロンシート（3mm×5mm×0.5mm）を入れたガラス製バイアル瓶（1ml）に入れ、90°C環境に静置して融解させた。その後、過冷却状態となる0°Cに急冷することで結晶化を試みた。その結果、Fig.1に示すようにテフロンシートを入れた場合は、10本のサンプル全てにおいて3時間以内にシートからの結晶化を確認することができた。得られた結晶を40°C環境下に移すと融解することから、晶出結晶はII形であることが分かった。一方、7~8時間後にはI形の結晶化が始まり、Fig.2(a)に示すように24時間後には結晶全体がI形へと相転移した（40°Cで未融解）。そこで、0°C環境でII形の結晶化が始まった後、低過冷却状態となる10°C環境下に移して静置した。この環境下ではI形の核発生を抑制しながら、Fig.2(b)に示すように融液全体がII形で結晶化し、その後1週間以上安定に存在することが確認できた。なお、40°C環境では結晶が全て融解することから、I形は含まれていないことが示唆される。以上の結果から、ポリマー界面での不均一核生成と低過冷却状態での結晶成長を組み合わせることで、イブプロフェン準安定形であるII形が選択的に晶出できるという新しい知見が得られた。

1) Yo. Mori *et al.*, Appl. Phys. Express, **10** (2017) 025501.

2) P. Andrew Williams, *et al.*, Cryst. Growth Des. **12** (2012) 5839.

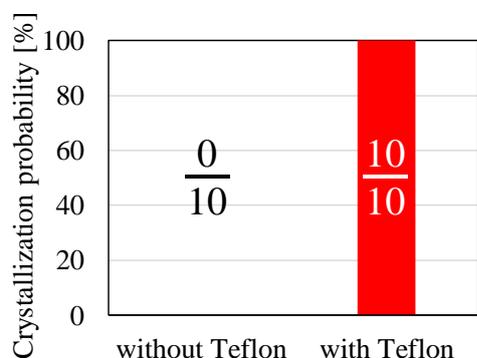


Fig.1 Crystallization probability of ibuprofen within 3 h at 0°C.

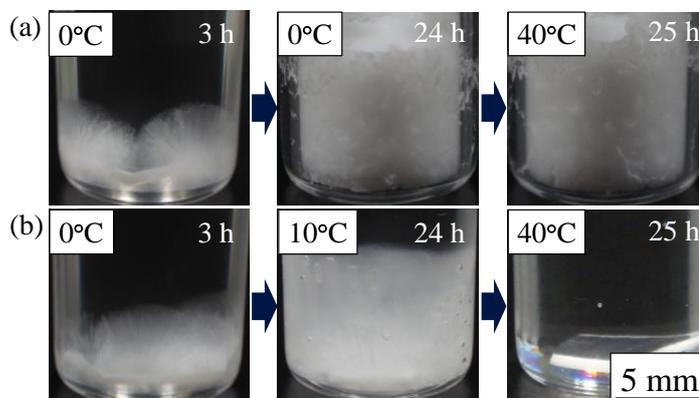


Fig.2 (a) Form II crystals, which were initially crystallized, were transformed to form I during 24 h at 0°C. The crystals were unmelted at 40°C. (b) Form II crystals obtained at 0°C were gradually grown at 10°C while preventing crystallization of form I. The crystals were completely molten at 40°C.