

溶液媒介相転移による医薬化合物アセトアミノフェンの準安定形成長 (II) Metastable crystal growth of pharmaceutical compound acetaminophen by using solution-mediated phase transformation (II)

阪大工¹, 阪大院工², 創晶³, 埼玉大院理工⁴, 阪大院理⁵,

京府大院生命環境⁶, 東工大院生命理工⁷, 立命館大生命科学⁸, 東北大院理⁹

○藤本吏輝¹, 森陽一朗², 高橋義典², 丸山美帆子², 吉川洋史^{2,4}, 岡田詩乃³, 安達宏昭^{2,3},
 杉山成⁵, 高野和文^{3,6}, 村上聡^{3,7}, 松村浩由^{3,8}, 井上豪^{2,3}, 塚本勝男^{2,9}, 吉村政志², 森勇介^{2,3}

Sch. of Eng., Osaka Univ.¹, Grad. Sch. of Eng., Osaka Univ.², SOSHO Inc.³, Dept. of Chem., Saitama Univ.⁴,

Grad. Sch. of Sci., Osaka Univ.⁵, Grad. Sch. of Life and Environ. Sci., Kyoto Pref. Univ.⁶,

Grad. Sch. of Biosci. And Biotech., Tokyo Inst. of Tech.⁷, Sch. of Life Sci., Ritsumeikan Univ.⁸,

Grad. Sch. of Sci., Tohoku Univ.⁹

○R. Fujimoto¹, Yo. Mori², Y. Takahashi², M. Maruyama², H. Yoshikawa^{2,4}, S. Okada³, H. Adachi^{2,3}, S. Sugiyama⁵,
 K. Takano^{3,6}, S. Murakami^{3,7}, H. Matsumura^{3,8}, T. Inoue^{2,3}, K. Tsukamoto^{2,9}, M. Yoshimura², Yu. Mori^{2,3}

E-mail : fujimoto@cryst.eei.eng.osaka-u.ac.jp

はじめに

これまで我々は、超音波印加による結晶化技術を用いて解熱鎮痛薬アセトアミノフェンの準安定形 (II 形) の晶出制御を報告してきた[1]。最近、II 形結晶よりも不安定形 (高溶解性) である三水和物の結晶化に成功し、溶液中で結晶が安定に存在できることを明らかにした[2]。溶液中に複数の多形が共存すると、不安定形の溶解、安定形の成長が進むことが一般に知られている (溶液媒介相転移)。そこで我々はこの現象に着目して II 形と三水和物間の溶解度差が小さくなる低温条件で溶液媒介相転移を行い、経時安定性に優れる高品質 II 形結晶が得られることを明らかにした[3]。

実験と結果

アクリル変性シリコーンポリマーが主成分の接着剤をバルク状にしたものを用いて、アセトアミノフェン I 形 (精製原料) の超純水溶液 (濃度 40 mg/ml, 温度 0°C) から三水和物飽和水溶液を作製した。この三水和物結晶を含む溶液を II 形との溶解度差 2.2 mg/ml (過飽和度 $\sigma=0.24$ 相当) が生じる温度 10°C に昇温し、超音波印加によって晶出した II 形微結晶を含む飽和水溶液 50 μ l を加えた。滴下後、三水和物結晶の溶解を通して II 形結晶が成長した。本条件では溶液媒介相転移が緩やかに進行するため、II 形結晶は平均 5 μ m/h 程度 (長軸方向) で低速成長した。その結果、溶液インクルージョン等の欠陥が抑制された高品質な II 形結晶が得られ、粉末 X 線回折によって経時安定性が向上していることが明らかになった。一方、Fig. 1(a)に示すように、得られた II 形結晶には滴下した種結晶に由来する比較的大きく成長した低品質結晶が含まれていた。そこで新たにシーディング方法を改良した結果、Fig. 1(b)に示すように長軸長 0.4 mm 程度で均一化した II 形結晶が得られ、比較的大きな 0.8 mm 以上の結晶を低減させることに成功した (Fig. 2)。同様に粉末 X 線回折によって評価したところ、得られた II 形結晶は通常のシーディング方法の結晶に比べ、更に経時安定性が向上していることが確認された。以上の結果から、我々が開発した溶液媒介相転移を使った新しい準安定形成長法は、シーディング条件の検討を進めることで今後更に高度化することも期待される。

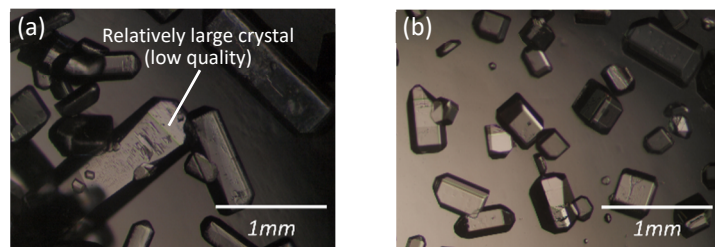


Fig. 1 Acetaminophen form II grown in saturated solution of trihydrate crystals at 10°C. (a) Normal seeding method, (b) New seeding method.

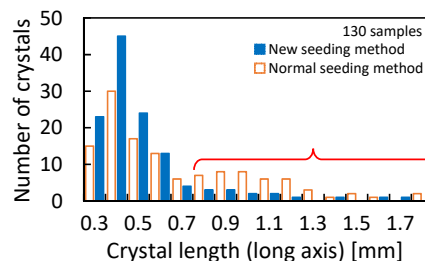


Fig. 2 Size distribution of form II crystals obtained by each seeding method at 10°C.

参考文献

- [1] Yo. Mori *et al.*, Appl. Phys. Express **8**, 065501 (2015).
- [2] Yo. Mori *et al.*, Appl. Phys. Express **10**, 015501 (2017).
- [3] 藤本吏輝 他, 第 77 回応用物理学会秋季学術講演会 14p-A25-18, 2016.