

28T-pm15

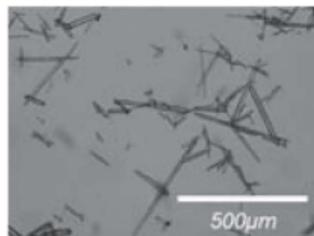
超音波印加によるアセトアミノフェンの結晶多形制御

○森 陽一朗¹, 池田 憲治¹, 山田 利彦¹, 西村 健¹, 高橋 義典¹, 丸山 美帆子¹, 吉川 洋史^{1,2}, 岡田 詩乃³, 安達 宏昭^{1,3}, 杉山 成⁴, 松村 浩由^{1,3}, 高野 和文^{3,5}, 井上 豪^{1,3}, 村上 聡^{3,6}, 吉村 政志¹, 森 勇介^{1,3} (¹阪大院工, ²埼玉大院理工, ³創晶, ⁴阪大院理, ⁵京府大院生命環境, ⁶東工大院生命理工)

【目的】医薬化合物アセトアミノフェンには、現在3種(I, II, III型)の多形が報告されている。市販製剤は、安定性を重視して全てI型が選択されているが、準安定形であるII型は薬効や錠剤化時の圧縮特性に優れ、その安定性は結晶内欠陥と相関があるとの報告もなされていることから、II型の晶出制御と高品質化は、II型の製剤化や汎用的な多形制御法を考えるにあたり、重要な意義があると考えている。そこで本研究では、新たな多形制御技術の開発を目指し、超音波印加によるアセトアミノフェンII型の多形制御を試みた。

【方法】アセトアミノフェン水溶液(濃度 32mg/ml、飽和点 43°C)を調製し、90°Cで溶解させた後、小型容器(1ml)に分注した。その後55°Cから0°Cまで3°C/hで温度降下させて過飽和状態(過飽和度 3.8)とし、0°C到達後約3日経過した時点で静置条件下での結晶化確率を求めた。次に、未析出であった溶液に対し超音波印加を行った。印加周波数(28, 45, 100kHz)をパラメータとし、II型晶出制御の可能性を検証した。

【結果・考察】静置条件下では0/50本(0%)と全く晶出が無かったのに対し、超音波印加の場合、28kHzでは6/9本(67%)、45kHzでは6/10本(60%)と高確率でII型の晶出がみられた。但し、100kHzの場合、0/10本(0%)と全く晶出は確認できなかった。以上より、超音波印加は晶出促進効果をもつこと、周波数依存性があることが明らかとなり、また、アセトアミノフェンII型晶出には低周波の超音波印加が有効であった。



II型結晶