

# 28J-pm04

高溶解性アセトアミノフェン結晶多形の選択晶出

○森陽一郎<sup>1</sup>, 高橋義典<sup>1,2</sup>, 丸山美帆子<sup>1</sup>, 池田憲治<sup>1</sup>, 福喜多俊<sup>1</sup>, 吉川洋史<sup>1,3</sup>, 岡田詩乃<sup>2</sup>, 安達宏昭<sup>1,2</sup>, 杉山成<sup>4</sup>, 高野和文<sup>2,5</sup>, 村上聡<sup>2,6</sup>, 松村浩由<sup>1,2</sup>, 井上豪<sup>1,2</sup>, 吉村政志<sup>1</sup>, 森勇介<sup>1,2</sup> (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)

【目的】医薬化合物アセトアミノフェンは3種(I, II, III形)の多形が知られており、最も溶解性が低い最安定相のI形が製剤として利用されている。準安定相のII形やIII形は経時安定性(安定相への転移)に課題があり、晶出制御技術も確立されていない。本研究では最も不安定なIII形の結晶化を目的として、添加物が晶出多形に及ぼす影響を調査した。

【方法】アセトアミノフェン(I形、純度98%)粉末を再結晶精製したものを原料として使用した。この原料を超純水に加え、濃度32mg/ml(飽和点52°C)の溶液を調製した。温度60°Cで溶解、濾過した後に、1mlバイアル瓶に0.8mlの溶液を分注して0°Cに冷却し、過飽和状態(過飽和度3.4)を保った。この時、あらかじめ樹脂系の添加物Aを加えたものを20本、比較対象として用意した無添加のものを10本準備して、12日経過後の結晶化確率、及び晶出結晶の溶解度を調査した。

【結果】無添加溶液からは全く結晶化が見られなかったのに対し、添加物を加えた系では1日経過後から結晶の晶出が見られ、12日経過後には20本全てから結晶の晶出を確認した。このうち、19本は薄板状の結晶であった。この結晶が晶出している上澄みの飽和溶液から温度20°Cにおける溶解度を調べたところ、事前に測定していたI形およびII形の溶解度よりもそれぞれ1.7倍および1.4倍高い溶解度を示した。この結果は、得られた結晶は報告されているIII形、あるいは別の新しい準安定形である可能性を示しており、構造解析、経時安定性の調査を行う予定である。