

# 医薬品原薬の回分冷却晶析工程における 溶媒組成および過飽和度の影響

石川 大樹, 伊藤 康広, 三上 貴司

## Influence of solvent composition and supersaturation on batch cooling crystallization of API

Daiki ISHIKAWA, Yasuhiro ITO, Takashi MIKAMI

(Received on Feb. 12, 2013)

### Abstract

The influence of supersaturation on crystal size distribution was investigated by using a batch typed cooling crystallizer. In batch crystallization without seeding, it was clear that the crystal size distribution depended on supersaturation. Mean size increased by 3.5 times, FWHM increased by 3.2 times with supersaturation increasing by 16 times. It was concluded that low supersaturation was better in order to obtain monodisperse crystals.

キーワード：バッチ晶析, 医薬品原薬, 単分散結晶

### 1. はじめに

医薬品原薬の場合, 生体内で薬効を発現することから, bioavailability (生物学的利用能) に配慮した結晶品質設計が重要となる. とくに, バラツキの少ない, 粒の揃った単分散結晶を薬物として投与した場合, 生体内における原薬粉体の溶解・吸収速度のバラツキを抑止できることから, 体内の狙った患部に効率良く薬物を作用させることができる<sup>1-2)</sup>. しかし, 一般の工業晶析操作においては, 2次核発生・凝集・破砕などが粒径分布の単分散性を損なう原因となることから, これらを回避する運転操作が必要である. しかしながら, 二次核発生に伴う粒径分布の多分散化は, 工業晶析操作する上で避けることが難しい. 種晶添加量に着目した二次核の抑止策として, 2002年に岩手大の久保田ら<sup>3-4)</sup>が提唱した「シーディング法」が有名である. 久保田らは, カリミョウバン-水系の回分冷却晶析において, 種晶を多量に添加して十分な「表面積」を与えておくことで, 二次核が抑止され, 単分散結晶が得られることを見出した. シーディング法は, 幅広い製造品目で適用

可能であるが, 医薬品原薬や食品成分などとりわけ結晶純度が重要となる場合, シーディング法を適用することができない. これは, 種晶添加に伴い種晶中の不純物が混入するためである. これに対し筆者は, 自然発生する一次核の個数と粒径を制御し, シーディング法で必要とされる分量の種晶が添加された条件と等しくなるような条件を晶析装置内で実現することで, 自然発生する一次核があたかも種晶の役割を果たすと考えられ, 単分散結晶の製造が望めると考えた.

本研究では, 粒径や形状のバラツキが少ない粒の揃った単分散な医薬品原薬の晶析製造を目的として, 実機を模擬した回分冷却晶析装置による操作設計を試みた. 対象物質は, バファリンやバイエル・アスピリンなどの一般感冒薬として広く汎用・市販されているアセチルサリチル酸 (アスピリン) を用いた. 溶媒として, アスピリンが易溶を示すエタノール溶液を用いた. アスピリンの冷却晶析をエタノール溶媒中で行う際, 副生成物であるサリチル酸が生成しないエタノール組成の選定を行い, 粒径分布に対する過飽和度の影響を検討した.

## 2. 実験方法

本研究で用いた実験装置の概要図をFigure 1に示す。晶析装置にジャケット式反応槽（東京理化工機製，BJ-10N），恒温槽に晶析システム用プログラム恒温循環装置（東京理化工機製，PCC-7000）をそれぞれ用いた。

### 2.1 エタノール組成の検討

実験条件をTable 1に示す。所定量のエタノール溶液（関東化学）に、イオン交換水を加え500 mLとし、装置容積1 Lのジャケット付き回分晶析装置に仕込んだ。アセチルサリチル酸（関東化学）を適量添加し、250 rpmの撹拌を与えながら50℃に保ち完全に溶解した。250 rpmの撹拌を与えながら50℃から5℃へ線形冷却することで結晶を析出させた（過飽和度49.97 g/500mL-solvent）。晶析後、得られた結晶懸濁液を吸引濾過し、室温にて24時間以上乾燥させたものを粉末X線回折分析することで、製品結晶の定性を行った。

### 2.2 粒径分布に対する過飽和度の影響

実験条件をTable 2に示す。所定の温度に保った装置容積1 Lの回分冷却晶析装置に99.5%エタノール30 vol%溶液500 mlを仕込み、所定の温度におけるアセチルサリチル酸の溶解度の9割に相当する量を添加し、250 rpmの撹拌を与えた。ここで、初期温度の溶解度と設定温度（本研究では、すべて10℃で統一）の溶解度の差で表される過飽和度 $\Delta C$ は、3.1～50 g/500mL-solventの範囲で変化させた。アセチルサリチル酸が完全に溶解したことを確認した後、10℃まで線形冷却することで、結晶を析出させた。晶析時間は、過飽和度が完全に消費したとみなせる120分とした。その後、晶析槽より結晶懸濁液をサンプリングし、実体顕微鏡（オリンパス製，SZX-10）を用いて得られた結晶を観察した。撮影した結晶写真より500個の粒径データを得ることで、顕微鏡法に基づき、粒径分布を解析した。平均粒径は、粒径データを算術平均することで算出した。また、粒径分布幅は、FWHM（Full Width Half Maximum,半値全幅）を用いて評価した。

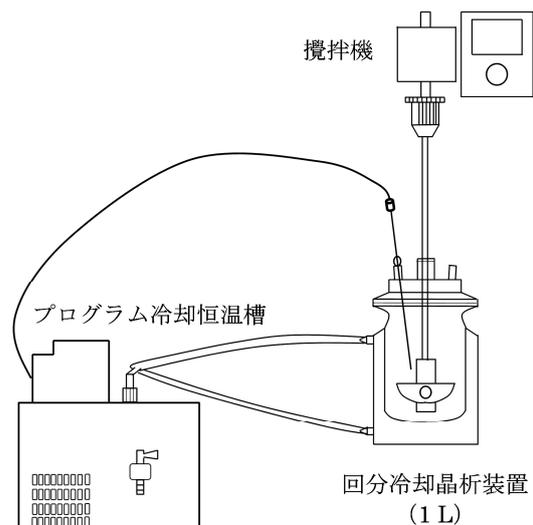


Figure 1 A scheme of experimental apparatus

Table 1 Operation parameters

Concentration of ethanol [vol%]	0,20,30,40,50
Initial temperature [°C]	50
Final temperature [°C]	5
Volume of crystallizer [L]	1
Volume of raw solution [L]	0.5
Agitation rate [rpm]	250

Table 2 Operation parameters

Supersaturation [g/500mL-solvent]	3.1,7.4,20,33,50
Initial temperature [°C]	20,30,40,45,50
Final temperature [°C]	10
Concentration of solvent [vol%]	30
Volume of crystallizer [L]	1
Volume of raw solution [L]	0.5
Agitation rate [rpm]	250
Cooling rate [°C/min]	0.44
Crystallization time [min]	120

### 3. 結果および考察

#### 3.1 エタノール組成の検討

得られたX線回折ピークをFigure 2に示す. エタノール組成0 vol% (水溶媒) と20 vol%の溶媒を用いた場合, 目的物質であるアセチルサリチル酸(ASA)に加え, 副生物であるサリチル酸(SA)のピークが確認された. これは, アセチルサリチル酸が加水分解することでサリチル酸が析出したためと考えられる. エタノール組成30 vol%以上の場合, 副生成物であるサリチル酸のピークは確認されなかった. 溶媒中の水の割合を減少させたことで, 加水分解の反応式がアセチルサリチル酸側へと進んだためと考えられる. 以上より, エタノール組成を30 vol%以上とすることが目的物質であるアセチルサリチル酸を得る上で望ましく, 本研究では, 以降の検討において, すべて30 vol%とした.

#### 3.2 粒径分布に対する過飽和度の影響

得られた結晶の写真をFigure 3に示す. 得られた結晶は, 棒状の板状晶であり, 平均粒径は, バラツキはあるが, 100~300 $\mu\text{m}$ 程度であった. 過飽和度の増大に対し, 粒径およびバラツキは, それぞれ増大の傾向にあることが認められた. さらに, 過飽和度20~50 g/500ml-solventの条件で, 比較的多くの結晶破砕が認められた. これは, 結晶粒径が増大することで, 攪拌翼との衝突頻度が増大した為と考えられる. また, 過飽和度の増大に対し, 長軸方向に成長する傾向があり, 結晶が破損しやすいことも要因の一つと考えられる. 結晶粒子群の粒径分布をFigure 4に示す. 過飽和度3.1 g/500ml-solventの場合, 粒径分布は単峰性を示し, 平均粒径は104 $\pm$ 19  $\mu\text{m}$ 程度, 分布幅を表すFWHMは117 $\pm$ 37  $\mu\text{m}$ 程度であった.

一方, 過飽和度50 g/500ml-solventの場合, 粒径分布は二峰性を示し, 平均粒径は363 $\pm$ 18  $\mu\text{m}$ 程度, FWHMは369 $\pm$ 49  $\mu\text{m}$ 程度であった. 本実験系の場合, 過飽和度の増大に対し, 粒径分布の分布幅は増大の傾向にあり, バラツキが顕著となることが明らかとなった. 過飽和度に対して平均粒径のデータを点綴したものをFigure 5に示す. 本研究の場合, 過飽和度の16倍の増大に対し, 平均粒径は3.5倍程度増大した. なお, 相対誤差幅は,  $\pm$ 20%程度以内であった. さらに, 得られたデータを累乗近似することで以下の実験式を得た.

$$L = 63.2\Delta C^{0.44} \quad (R^2=0.998) \quad \text{Eq.(1)}$$

ただし, Lは平均粒径 [ $\mu\text{m}$ ],  $\Delta C$ は過飽和度 [g/500mL-solvent]

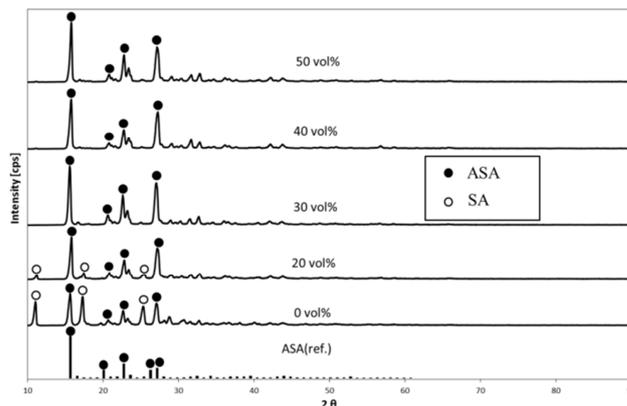


Figure 2 Influence of ethanol composition on XRD patterns of obtained crystals

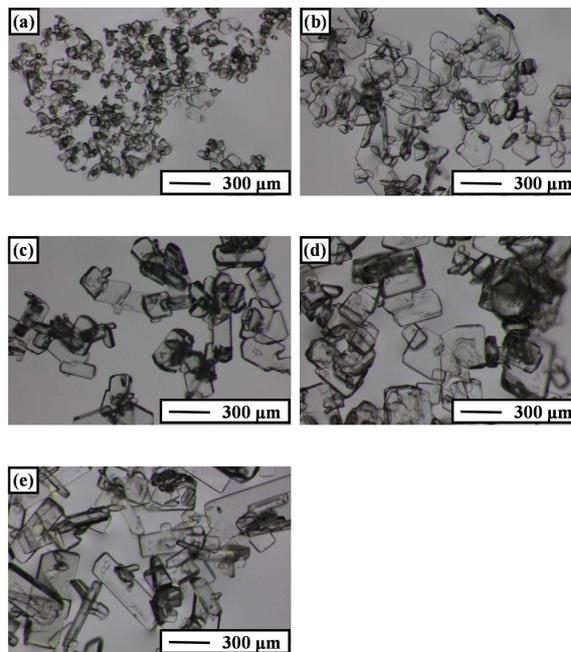
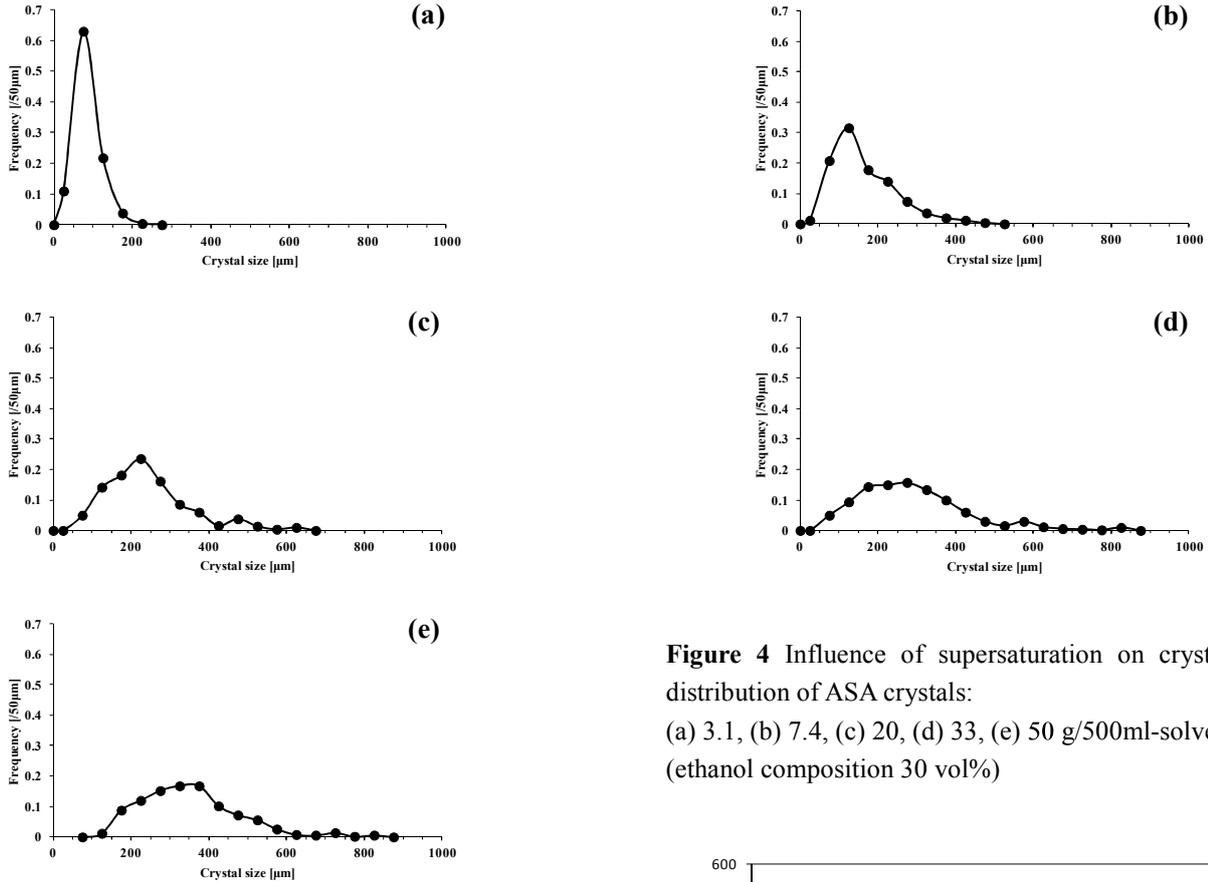


Figure 3 Photographs of obtained ASA crystals: (a) 3.1, (b) 7.4, (c) 20, (d) 33, (e) 50 g/500ml-solvent (ethanol composition 30 vol%)

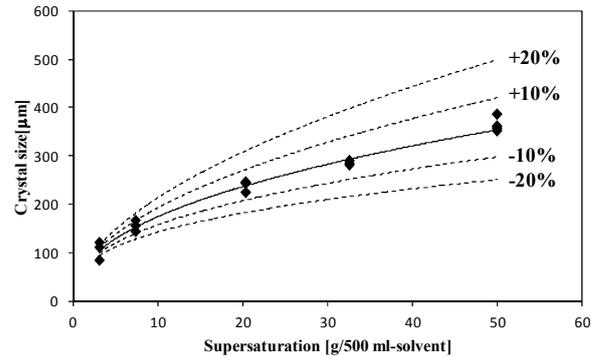


**Figure 4** Influence of supersaturation on crystal size distribution of ASA crystals:  
 (a) 3.1, (b) 7.4, (c) 20, (d) 33, (e) 50 g/500ml-solvent  
 (ethanol composition 30 vol%)

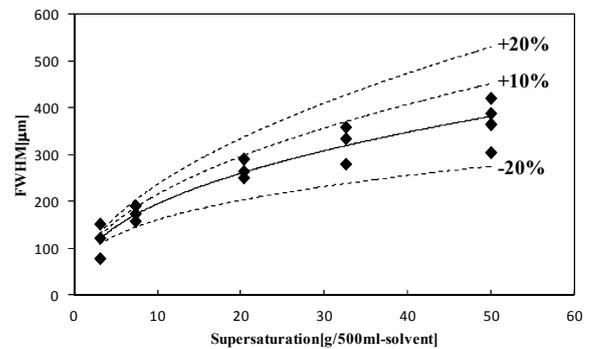
過飽和度に対して分布幅 (FWHM) のデータを点綴したものをFigure 6に示す。本研究の場合、過飽和度の16倍の増大に対し、FWHMは3.2倍程度増大した。なお、相対誤差幅は、±20%程度以内であった。さらに、得られたデータを累乗近似することで以下の実験式を得た。

$$FWHM = 74.1\Delta C^{0.42} \quad (R^2=0.997) \quad \text{Eq.(2)}$$

過飽和度と単分散性の関係について、過飽和度が小さい場合は、核発生は比較的短時間で終了することから、連続的な核発生に伴う粒径分布の多分散化の影響は小さく、かつ生成した結晶粒子が種晶としての役割を果たすことから、分布幅の比較的狭い単分散結晶が得られると考えられた。一方、過飽和度が大きい場合は、核発生は比較的長時間続き、連続的な核発生に伴う粒径分布の多分散化の影響が無視できなくなることから、分布幅の比較的広い多分散結晶となると考えられた。また、得られた平均粒径データを基に単分散性を評価した結果、いずれの実験条件においても単分散分布の条件であるCV10～12%以下 (CVは変動係数。標準偏差を平均粒径で除算した値) を満たさなかったことから、他条件での検討が必要と結論される。



**Figure 5** Influence of supersaturation on crystal size  
 (ethanol composition 30 vol%)



**Figure 6** Influence of supersaturation on FWHM (crystal size distribution width) (ethanol composition 30 vol%)

#### 4. 結言

アセチルサリチル酸原薬の回分冷却晶析において、エタノール溶媒組成 30 vol%以上にて副生物の生成を抑止できた。また、過飽和度を調節することで粒径分布の制御が可能であり、3.1 g/500mL-solvent 程度の低い操作過飽和度で、単峰の粒径分布をもつ、単分散性の良好な製品原薬が得られた。

#### 参考文献

- 1) T. Sugimoto, Monodispersed Particles (Studies in Surface Science and Catalysis), Elsevier Science Ltd, Amsterdam, 2001 (Part 4).
- 2) T. Sugimoto, Adv. Colloid Interface Sci. 28 (1987) 65.
- 3) N. Kubota et.al., J. Chem. Eng. Jpn., 35 (2002) 1063.
- 4) N. Kubota et.al., Powder Technology, 121 (2001) 31.

