

## A208

## 攪拌式濾過乾燥機における結晶の発熱特性評価

(アステラス製薬(株)) ○ (正) 窪田有克\*・竹内博樹・(正) 椋田隆司

## 【緒言】

医薬品の原薬、中間体の製造は、バッチプロセスで行われることが多く、その製造プロセスには結晶の濾過、乾燥工程が存在する。この濾過、乾燥工程では、異物の混入防止や労働安全衛生の観点から、濾過と乾燥を一体化した濾過乾燥機が用いられることがある。この濾過乾燥機には、種々のタイプがあるが、化合物 A の製造において、攪拌式濾過乾燥機を使用し結晶の濾過、乾燥を実施したところ、乾燥終末期に乾燥に用いる加熱熱媒温度を 20℃ 近く上回る異常な結晶温度の上昇が見られた。仮に、この温度上昇が化合物 A の自己発熱に起因し、発熱分解に繋がる場合には、製品の品質だけでなく、安全上も問題となる。そこで、化合物 A の熱安定性を検討したが、化合物 A の分解による発熱でないことを確認した。したがって、異常な結晶温度の上昇の原因は、攪拌式濾過乾燥機の機械的要因、あるいは化合物 A 結晶の特性に起因するものと考えられた。我々は、化合物 A を含む種々の化合物の物性値の調査結果及び実際の発熱発生状況から、化合物 A の攪拌摩擦による発熱と推測し、攪拌による結晶の発熱特性の評価系の構築を試みた。

## 【実験方法】

容器は 500mL のガラス製平底セパラブルビーカー ( $\phi = 70[\text{mm}]$ ) を使用し、攪拌翼は、翼径=59[mm] のステンレス製 2 枚傾斜翼を用いて、攪拌による結晶の上昇温度の測定と、攪拌にかかる力としてトルクの測定を行なった。サンプル温度測定及びデータ取り込みは、K 熱電対及び、データロガー (KEYENCE, NR-600) を使用した。攪拌トルク測定は HEIDON-RX (新東科学) を使用した。放熱を極力抑制するため、ビーカー底、側面及び結晶表面(上部)には、断熱処理を施した。

測定サンプルとして、化合物 A と異常発熱が認められていない化合物 B、化合物 C、化合物 D の四種類の結晶を使用した。サンプル量は 50g、回転数は、50、150[rpm] で実験し、攪拌開始から約 10 分間の温度とトルクの測定を行った。なお、実際の攪拌式濾過乾燥機内では、結晶層が厚く、攪拌翼に接する摩擦面では結晶の自重が荷重としてかかると考え、今回の実験においては、荷重をかけた実験も行った。

## 【結果及び考察】

温度上昇をサンプルの重量、比熱及び実験装置の放熱速度により補正し、発熱量として算出した。攪拌時間を X 軸に、発熱量の積算値を Y 軸としたグラフを Fig.1 に示す。今回問題のあった化合物 A は他の化合物に比べ傾きが大きく、同条件(回転数=150[rpm], 無荷重)で

の発熱速度は約 3~6 倍の値を示すことが判明した。

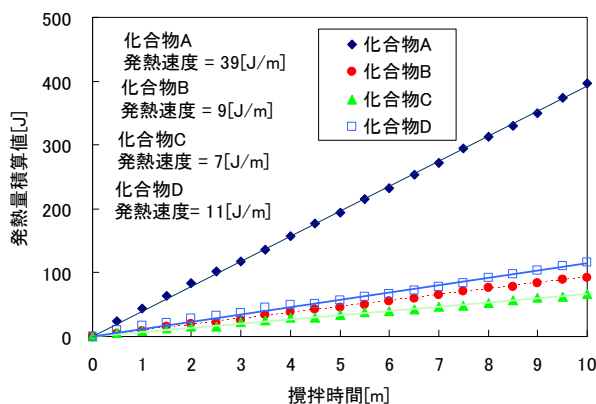


Fig. 1 各サンプルの攪拌による発熱

攪拌トルクを  $P=2\pi nT$  ( $n$  は回転数,  $T$  は攪拌トルク) から攪拌動力値  $P$  に変換し、この攪拌動力値  $P$  を X 軸、攪拌による結晶の発熱速度を Y 軸とし、種々の測定条件で得られた攪拌動力値と発熱速度の関係を Fig. 2 にまとめた。発熱速度と攪拌動力値に相関が認められたことから、結晶の発熱特性評価には結晶の攪拌動力値がパラメータになると考えられた。

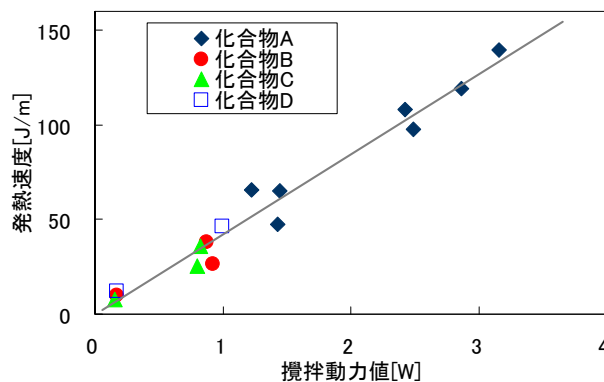


Fig. 2 攪拌動力値と発熱速度の関係

## 【結言】

攪拌式濾過乾燥機での乾燥終末期に見られた異常な発熱は結晶の固有特性に起因することを明らかにした。更にその発熱特性を測定する実験装置を考案し、得られた攪拌動力値と結晶発熱現象との相関性を見出した。したがって、この装置で得られる攪拌動力値を測定することで、攪拌式濾過乾燥機を用いる場合の結晶発熱挙動を推定することが可能と考えている。

\* TEL : 0293-23-4746, FAX : 0293-23-3199  
E-mail : ariyoshi.kubota@jp.astellas.com.