

## M103

## pH-溶解度プロファイルを利用した反応晶析での有機塩結晶の品質制御

(東農工大院 BASE) ○(学)平良 寛之, (正)滝山 博志\*

## 【背景と目的】

医薬品製造では、溶解度を向上させる目的で、反応晶析による塩の生成とその結晶化が利用されている。有機系反応晶析を対象とした既往の研究では、結晶品質に及ぼす原料供給方法の影響など<sup>1)</sup>が検討されているが、その事例の多さにかかわらず、結晶品質(粒径、粒径分布、形態、多形、純度等)の制御方法についての検討はまだ不十分である。結晶品質は、結晶化の推進力である過飽和の生成と、それに続く核化・成長現象に強く依存している。そのため、結晶品質の制御には、過飽和度とその生成方法の制御が重要となる。しかし、反応晶析の過飽和については十分に理解されていない。本研究では、反応晶析を用いた有機塩の結晶化現象について、推進力を平衡論的に議論し、結晶化現象との関係を整理するとともに、結晶粒子群品質制御のための操作方法の検討を目的とした。実験系はL-アルギニン塩酸塩一水和物(結晶化成分)/L-アルギニン無水和物(反応物質)/塩酸(反応物質[塩化水素])の三成分系を対象とした。水溶液中でのL-アルギニン塩酸塩結晶は、42℃以下で一水和物、42℃以上で無水和物が安定に存在することが知られている。

## 【有機反応晶析での過飽和度の算出】

L-アルギニン塩酸塩の一水和物(L-Arg·HCl·H<sub>2</sub>O)と無水和物(L-Arg·HCl)について、pHと溶解度との関係(Fig. 1)、及び、L-Arg又はHCl濃度とL-アルギニン塩酸塩飽和溶液のpH関係(Fig. 2)を、isothermal法により求めた。温度は27.0℃とした。反応物質L-Arg及びHClの添加量が既知であれば、化学量論的に各成分濃度が分かり、Fig. 1及びFig. 2を用いれば、過飽和度 $\sigma = (c - c^*)/c^*$ を算出できる。

## 【有機反応晶析での過飽和と結晶化現象】

HCl(6 mol/l) 150.0 mlに、L-Arg 固体試薬を添加し、L-Arg·HCl·H<sub>2</sub>Oを析出させた。添加は2回に分けて行った(1回目の添加で $\sigma = 0$ の状態にする)。内容積300 ml ジャケット付き晶析槽を用い、攪拌速度は400 rpm、溶液温度は精密恒温槽により制御した。溶液のpHはpHメーターにより測定した。製品結晶はろ過、乾燥後、SEMで観察した。

L-Arg 添加量により最大過飽和度 $\sigma$ を変化させ、結晶化現象を比較した。 $\sigma = 0.5, 0.2$ でのpHの経時変化及び製品結晶をFig. 3に示した。pH変化から、核化速度、誘導時間が $\sigma$ により変化することが確認できた。製品結晶は、 $\sigma$ が大きい程、粒径が小さく、粒径分布が狭くなる傾向が見られた。

## 【有機反応晶析での操作の工夫】

反応晶析でも、過飽和の変調操作を応用し、Tableに示す反応物質の供給方法で晶析を行った。各反応物質の総添加量は、前節の $\sigma = 0.2$ の場合と同量とした。反応晶析でも、変調操作を導入することで、粒径分布が狭い結晶粒子群(Fig. 4)が得られた。

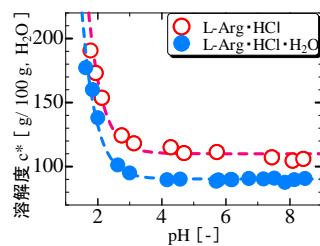


Fig. 1 pH-溶解度プロファイル

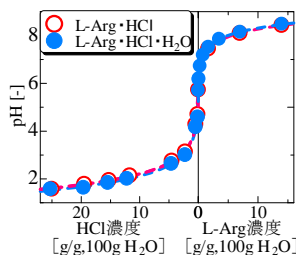


Fig. 2 L-Arg又はHCl濃度と

飽和溶液とのpHの関係

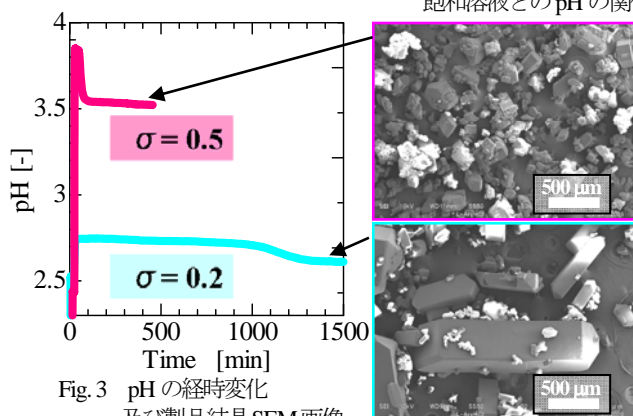
Fig. 3 pHの経時変化  
及び製品結晶SEM画像

Table 反応物質供給方法

操作回数	供給物質	供給量	$\sigma$ (一水和物)
0	HCl	100.0 ml	---
1	L-Arg	75.0 g	-0.07
2	L-Arg	50.0 g	0.60
3	HCl	50.0 ml	-0.19
4	L-Arg	3.0 g	0.02

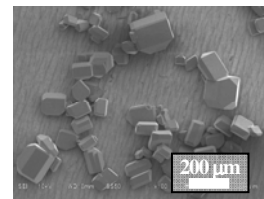


Fig. 4 製品結晶SEM画像

## 【まとめ】

pH-溶解度プロファイルを利用し、反応晶析での過飽和度を算出することで、過飽和度及びその生成方法と、結晶化現象とを関連付けることが可能であった。また、結晶品質(粒径分布)を改善する操作として、過飽和度の変調、すなわち反応物質供給の変調操作が利用できる可能性を示すことができた。

## 【引用文献】

- 1) 例えば Torbacke, M., et al., Chem. Eng. Sci., 56, (2001) 2459

\*TEL&amp;FAX 042-388-7480

E-mail: htakiyam@cc.tuat.ac.jp