

M118 FBRM 粒子カウント数の絶対粒子数変換と医薬品原薬の冷却晶析実験 (I)

(日揮) (法)小針昌則*, 住吉剛史, 川野昌弘 (田辺三菱製薬) (正) 池田一史

はじめに 晶析プロセスの理解には in-situ による CSD(Crystal Size Distribution)の時間的な変化を捉えることが有効である。Focused Beam Reflectance Measurement (以下, FBRM)では, 晶析過程の進行に伴い, レーザーの届く距離が変化するために検査体積が変化し CSD 絶対量としての比較はできない[1]。そこで, 本研究では回分冷却晶析を対象とし FBRM 粒子カウント数の絶対値変換について検討した。

1. 測定装置・実験方法 晶析装置には粒子数測定に FBRM (マトロド社), 濃度測定に ReactIR (マトロド社) を設置し, 各々のサンプリング周期は 30 秒, 種晶なしの冷却晶析過程を測定した。晶析対象物質はエカベトナトリウム (胃炎・胃潰瘍治療剤) 120g, 冷却プロファイルは線形 (80 → 50), 晶析時間は 80 分とした。

2. 絶対粒子数変換 FBRM 粒子カウント数からの絶対値変換の定式化にあたっては, 以下を仮定した。

結晶化した粒子は粒径によらず相似である, スラリー溶液の CSD と FBRM が検出する CSD は相似である。FBRM がスラリー溶液の一部を測定することに着目すると, 両者の関係は次式となる。

$$f_a = A \cdot f_{fb} \quad (1)$$

ここに f_a スラリー溶液の粒径分布ベクトル [# / m³], f_{fb} は FBRM の測定ベクトル [# / m³], A は変換係数 [-] である。すなわち, 溶液体積を V_b [m³], 検査体積を V_{fb} [m³] とすれば, 各々の比が A となる。

$$A = \frac{V_b}{V_{fb}} \quad (2)$$

FBRM の測定ベクトル f_{fb} と変換係数 A より晶析量を求めると次式を得る。

$$W_{FBRM} = V_b \rho_c k_v A \sum_i f_{fb}(i, t) L_{Ri}^3 \quad (3)$$

ここに, W_{FBRM} は FBRM の晶析量 [kg], ρ_c は結晶密度 [kg / m³], k_v は形状係数 [-], $f_{fb}(i, t)$ は f_{fb} の要素 [# / m³], i は FBRM の分画番号, L_{Ri} は粒子の代表長 [m] である。濃度変化から晶析量を求めると次式を得る。

$$W_{ReactIR} = V_b (C_0 - C(t)) \quad (4)$$

ここに, $W_{ReactIR}$ は ReactIR の晶析量 [kg], C_0 は初期溶液濃度 [kg / m³], $C(t)$ は時刻 t における溶液濃度 [kg / m³] である。式(3), (4)は等しいことから, A について解くと次式を得る。

$$A = \frac{C_0 - C(t)}{\rho_c \cdot k_v \sum_i (f_{fb}(i, t) \cdot L_{Ri}^3)} \quad (5)$$

従って, FBRM 粒子カウント数から絶対粒子数への変換は, 次式により与えられる。

$$N_{ab} = A \cdot N_{fb} \quad (6)$$

ここに, N_{fb} は FBRM の粒子カウント数 [#], N_{ab} は絶対粒子数 [#] である。

3. 絶対粒子数変換結果 スラリー濃度と変換係数 A の関係を Fig.1 に, スラリー溶液内の全粒子数を絶対値変換対象とし, カウント数 N_{fb} および絶対粒子数 N_{ab} の時間変化を Fig.2 に示す。

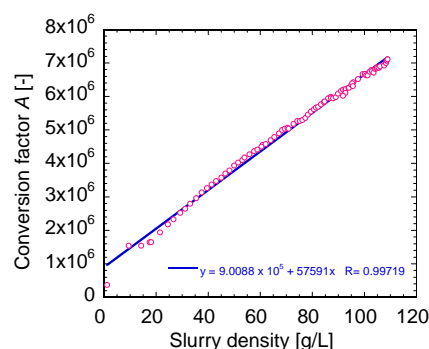


Fig.1 Relationship between slurry density and conversion factor A.

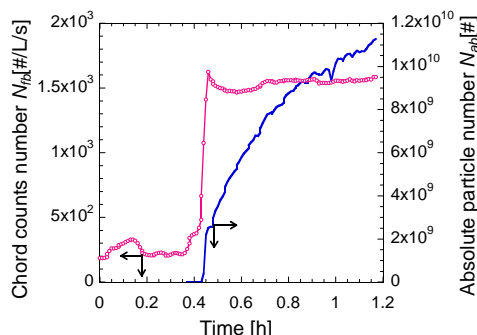


Fig.2 Trend of chord counts number and absolute particle number.

4. 考察 スラリー濃度と変換係数 A との関係は直線となった (Fig.1)。つまり FBRM の検査体積は, スラリー濃度の増加に比例して減少する。一方, カウント数 N_{fb} は核化以降, 極大値を示し, その後僅かに増加する結果となった (Fig.2)。ところが, 変換係数 A による補正を行なうと, 絶対粒子数 N_{ab} は単調増加を示した。本実験においてエカベトナトリウムの凝集は観測されないことから, 絶対粒子数 N_{ab} の時間変化は, 晶析過程の全粒子数の変化を概ね再現していると考えられる。

引用文献 [1]Zai Qun Yu et al., Organic Process & Research Development. 2008, 12, 646

* E-mail : kobari.masanori@jgc.co.jp