

M119

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(Ⅱ)

(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*

1. 緒言

回分式冷却晶析においては、その工業化において伝熱や攪拌といった設備依存型パラメータの影響を考慮したプロセス設計が必要となる。本研究では、冷却操作のスケールアップにおけるリスク要因である局所温度分布が結晶粒径に与える影響について検討した。粒子径の in-situ モニタリングには FBRM(メーテッド社)を用い、解析には(I)で報告した FBRM 粒子カウント数の絶対値変換法を適用した。

2. 対象化合物

エカベトナトリウム(胃炎・胃潰瘍治療剤)を選定した。本化合物の晶析方法は、水(2.5w/w%EtOH含有)からの冷却晶析(80°C→15°C)である。

3. 実験方法

1Lのジャケット付攪拌晶析装置に、エカベトナトリウム120g、晶析溶媒840mLを仕込み、冷却速度および攪拌速度を一定として晶析させた。この時、本装置内に冷却管(シリコンチューブ;6mm ϕ)を挿入し、ジャケットと晶析液の温度差をほぼゼロに維持した状態で、管内を通液する冷媒温度を変化($T_{\text{tube}}=34^{\circ}\text{C}$ 、 14°C 、 5°C)させることによって種々の局所温度分布領域を形成させながら冷却を行った。このような冷却晶析において、冷媒と晶析液の温度差(ΔT)が結晶粒径、特に微小結晶(1~22 μm)の析出挙動に与える影響を調査した。

なお、晶析液中のエカベトナトリウム濃度変化を ReactIR(メーテッド社)、スラリーの粒度分布変化(粒子カウント数)を FBRM にてモニタリングした。得られた結果を下式に代入して変換係数 A を求め、粒子数の絶対値変換を行った。

$$A = \frac{C_0 - C(t)}{\rho_c \cdot k_v \sum_i (f_{jb}(i,t) \cdot L_{Ri}^3)} \quad (1)$$

※式中記号は前報(I)を参照のこと

4. 実験結果および考察

FBRM カウント数でのモニタリングでは、一次核化で一気に粒子数が増加し、その後増加が鈍化する傾向が認められた(図1)が、絶対値変換の結果、初期の粒子数の立ち上がりの傾向は同様に認められるものの、その後も粒子は増加し続け、その増加速度は ΔT の影響を受けることが判った(図2)。すなわち、同一冷却速度下で微小粒子増加速度が ΔT に依存していることから、エカベトナトリウムの核化が

伝熱境膜付近にて支配的に起こっていることが示唆される。

変換前のデータで特徴的であった核化初期の急激な立ち上がりは変換後も認められた。この現象は FBRM の検出限界(1 μm)以下の微小核が立ち上がり以前より発生しており、これが成長することによって一斉に FBRM 検出下限(1 μm)以上に達したためによるものと推測される。また、この立ち上がり時の粒子増加速度も ΔT に依存している。これは、 ΔT が大きいほど、立ち上がり直前の高過飽和な境膜領域において FBRM 検出下限以下の微小核がより多く発生したことによるものと考えられる。

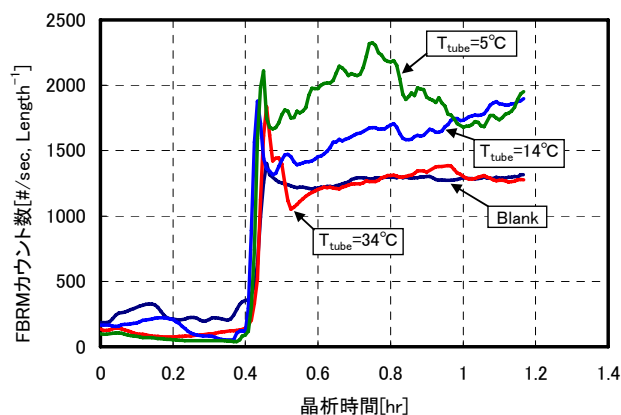


図1 微小結晶の挙動 (FBRM カウント)

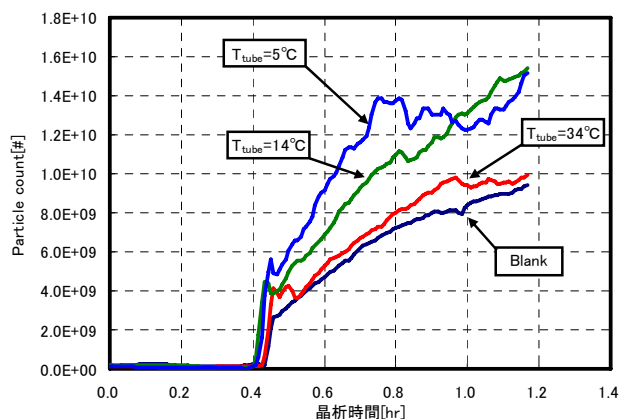


図2 微小結晶の挙動 (絶対値変換)

5. 参考資料

¹⁾池田; 化学工学会第74年会要旨集, G117, (2008)

*E-mail: ikeda.kazufumi@mb.mt-pharma.co.jp