

（第13回）2017年度・研究助成報告

研究題名	医薬品製造プロセスの統合を目指した連続晶析精製/液中造粒技術の開発
研究期間	2017年4月1日～2019年3月31日
研究機関・所属 研究者名	岐阜薬科大学・薬物送達学大講座製剤学研究室 田原耕平

1. 2017（2018）年度研究成果の概要

【目的】分離精製を目的とした晶析中に造粒プロセスを組み込んだ球形晶析法（SC）は、化合物合成後のプロセス統合を可能とする。これまでにSCは回分式で検討されていたが、通常の晶析と比較し複雑な機構であるため、実製造へのスケールアップが困難であった。そこで本研究では、スケールアップ検討を回避でき研究開発の効率化が可能な連続式SCの開発を試みた。【方法】モデル薬物としてフェノフィブラート（FF）を、FFのモデル不純物としてフェノフィブリン酸（FFA）を用いた。メタノールとジクロロメタンの混合溶媒に溶解したFF溶液を、蒸留水中に攪拌下滴下することで、FF造粒物を調製した。連続晶析装置として完全混合槽型のMSMPR（mixed-suspension, mixed-product removal）を使用し、SCの連続プロセス化を試みた。経時的にサンプリングを行い、収率や純度、顆粒物性などの評価を行った。【結果】MSMPRを使用することで、SCによりFF顆粒を長時間連続的に調製することができた。溶媒割合や滞留時間などの調製条件により、FF顆粒物性を制御できることを明らかにした。また、液中造粒と同時に、不純物であるFFAの分離精製が可能であることを示した。

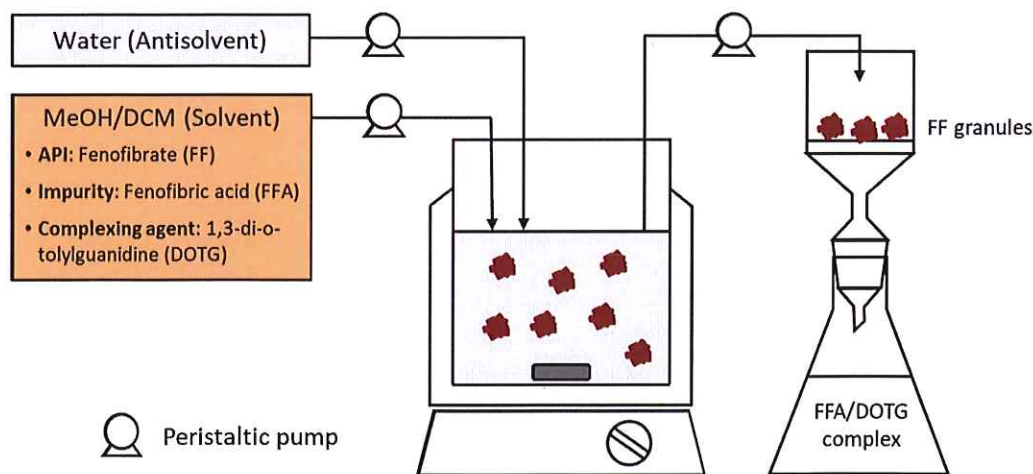


図1 MSMPRによるフェノフィブラート連続球形晶析

2. 助成期間内での研究成果の概要

【背景】

医薬品産業は、バッチプロセスによる製造が主流であるため生産コストが高く、薬剤費の削減や稀少疾病への対応が急務とされている現在、製造プロセスの高効率化が必要である。特に固形製剤生産において、医薬品合成後のポスト反応には、晶析による精製分離、ろ過、乾燥、混合、造粒、打錠など複数の工程が必要で、各単位操作の最適化が求められる。その結果、研究開発のコスト・時間・労力は膨大なものとなる。

近年、抜本的な生産高効率化製法として、連続生産システムが注目されている。連続生産の場合、フレキシブルな生産が可能であり、高品質を維持しつつ、製造コストを大きく低減できる。申請者等は、薬物の晶析中に球形の造粒物が得られる球形晶析法の研究に取り組んできた。球形晶析法は、薬物を溶解する良溶媒と析出させる貧溶媒の適切な混合バランスを決定することで、ワンステップで球形造粒物を調製する手法である。本法は晶析と造粒を同時に行えるため、合成後のポスト反応を短縮でき、連続製造に適している。

しかしながら、晶析時に造粒も行うため通常の晶析よりも精製効率が低い可能性がある。また、これまでの研究は、バッチ生産を想定したものであり、有機溶媒の問題や液中造粒メカニズムが複雑であることなどから、実生産への応用は見送られてきた。

【目的】

そこで、本研究ではこれらの問題を解決し、球形晶析法を実用プロセスのステージに乗せるべく、以下の二点に関して取り組んだ。

- ① 連続プロセス導入による球形晶析法の高効率化
- ② 選択的複合体形成法の活用による球形晶析時の精製分離効率の向上

【実験方法】

1. 試料

モデル医薬品化合物としてフェノフィブラート (FF) を用いた。FF 合成時に問題となると考えられるモデル不純物としてフェノフィブリン酸 (FFA) を用いた。晶析時の精製効率向上を目的として、FFA と複合体を形成することが報告されている 1,3-ジ-*o*-トリルグアニジン (DOTG) を使用した。

2. バッチ式球形晶析法

FF をメタノール (MeOH) とジクロロメタン (DCM) 混液に溶解し、FF 溶液を調製した。FF 溶液を蒸留水中に滴下し、500 rpm で 30 分間攪拌した。フィルターろ過で FF 顆粒を回収し乾燥した。

3. 連続式球形晶析法

完全混合槽型連続晶析装置 MSMPR (mixed-suspension, mixed-product removal) を使用し、球形晶析法の連続プロセス化を試みた。溶媒組成など基本処方バッチ式球形晶析法で検討した条件を使用した。

4. 物性評価

HPLC により FF 顆粒の収率や純度を測定した。粉末 X 線回折装置 (PXRD) や示差走査熱量計 (DSC) により FF 顆粒の結晶性を評価した。走査電子顕微鏡 (SEM) により顆粒形状を観察した。

【結果】

1. バッチ条件での球形晶析法の最適処方検討

バッチ式の FF 球形晶析法における処方条件を検討した。その結果、攪拌速度は 500 rpm、リアクター温度は 40°C~60°C、滞留 (攪拌) 時間は 30 分が FF 顆粒の調製に最適であることを明らかにした。

2. 連続球形晶析法の評価

バッチ検討での処方検討を基に、MSMPR による FF の連続球形晶析を実施した。バッチ式と MSMPR により調製した FF 顆粒の粒度分布を比較したところ、ほぼ同程度であったことから MSMPR による FF 顆粒の連続調製が可能であることを明らかにした (図 1)。FF 顆粒の結晶性はバッチ式と連続式で同じであった。また、処方条件やリアクター温度など MSMPR パラメータを変更することで、FF 顆粒の粒子物性をコントロールできる可能性を示した。

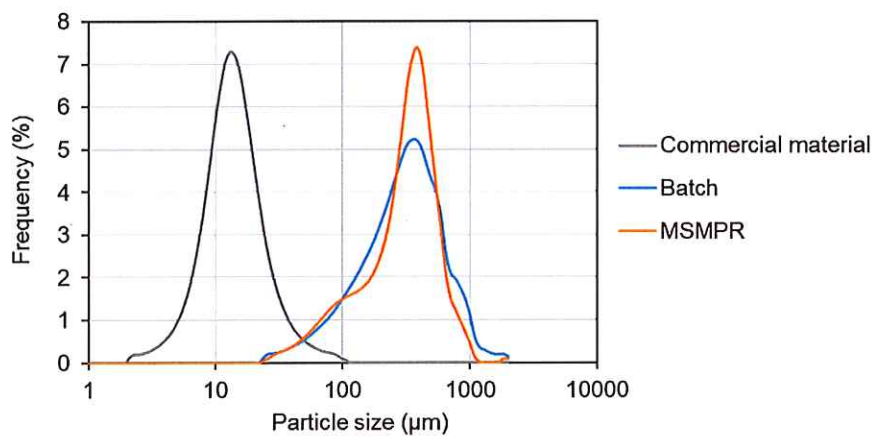


図 1 バッチ式球形晶析法と MSMPR 連続球形晶析法により調製した FF 顆粒の粒度分布比較

3. 球形晶析法における不純物の分離・精製

DOTG を用いた複合体形成法と球形晶析法を組み合わせることで、主薬である FF の収率を低下させることなく、不純物 FFA の顆粒残存率を低下させ FF 純度を向上させることが可能であった。また、DOTG を添加したことによる粒子形状・粒度分布の変化は見られなかった。

3. 研究発表

【論文発表】

Tahara K, Kono Y, Myerson AS, Takeuchi H. Development of continuous spherical crystallization to prepare fenofibrate agglomerates with impurity complexation using mixed-suspension, mixed-product removal crystallizer. *Cryst Growth Des.* 18: 6448-6454. 2018

【学会発表】

Kono Y, Tahara K, Onodera R, Takeuchi H.
Development of continuous spherical crystallization of fenofibrate with impurity complexation using the MSMPR crystallizer
2017 AAPS annual meeting (Nov 12-15, 2017), San Diego, US

Kono Y, Tahara K, Onodera R, Takeuchi H.
Development of continuous spherical crystallization of Carbamazepine using MSMPR crystallizer
AAPS PharmSci 360 (Nov 4-7, 2018), Washington DC, US