

医薬品連続生産システムを目指した晶析技術の基盤研究

Development of crystallization technology for a continuous manufacturing system in the pharmaceutical field

岐阜薬科大学	田原 耕平
派遣期間	2014年6月12日～2015年6月10日
研究機関	Department of Chemical Engineering, Massachusetts Institute of Technology Cambridge, MA 02139, United States
研究指導者	Prof. Allan S. Myerson

In pharmaceutical industry, batch operation is the most common approach for crystallization. With existing batch-based manufacturing methods, the time between the start of the first synthetic step and market release of the finished tablets can be long. In recent years, the continuous manufacturing system has gained significant interest in both academia and industry. Spherical crystallization enables the direct preparation of crystal agglomerates of active pharmaceutical ingredients (APIs) with improved crystal handling properties, the concept of which is suitable for continuous manufacturing. The continuous spherical crystallization of albuterol sulfate as a model API was developed using a mixed-suspension, mixed-product removal (MSMPR) crystallizer. The application of a solvent recycling system for reuse of the antisolvent in the single-stage MSMPR crystallizer was also demonstrated. Spherical agglomerates of albuterol sulfate were obtained via antisolvent crystallization using the MSMPR crystallizer with water as the solvent and an ethyl acetate/emulsifier (Pluronic L-121) mixture as the antisolvent. In the MSMPR crystallizer, the desired solvent to antisolvent ratio was maintained by controlling the flow rates of the feed, antisolvent, and recycle stream, and 90% of the mother liquor was recycled during the continuous spherical crystallization of albuterol sulfate by optimizing the rate of each stream.

研究目的

医薬品産業は、バッチプロセスによる生産が主流であるため、生産コストが高く、効率が悪い産業とされている。薬剤費の削減や患者数が少ない難治性疾患治療薬へ対応が急務とされている現在、医薬品製造プロセスの高効率化が必要である。錠剤など固形製剤における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。このシステムは、開発コストや期間の面でメリットがある。また、フレキシブルな生産量調整が可能であり、厳格な品質管理を維持しつつ、製造コストを大きく低減できる。多くの医薬品の製造に連続生産システムを適用するためには、①連続的な医薬品合成技術（フローケミストリー）と②連続的で簡略化された精製・製剤化プロセスの確立が必須である。本研究では、②

の連続的な製剤化プロセスの開発に焦点を当てる。

医薬品生産において、医薬品合成後のプロセス（ダウンストリーム）には、晶析、ろ過、乾燥、混合、造粒、打錠、カプセル充填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、プラント製造に至るまでの研究開発のコスト・時間・労力は膨大なものとなる。申請者等はこれまでに、化合物の晶析中に球形の造粒物が得られる球形晶析法（Spherical Crystallization）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、医薬品生産プロセスにおけるダウンストリームを一工程に短縮でき、連続生産システムに適している。しかしながら、

これまでの球形晶析法に関する研究は、すべてバッチ生産を想定して検討されたものである。そこで、本研究では、晶析中に連続的に球形造粒物を生産することができる連続球形晶析法（Continuous Spherical Crystallization）の開発を試みた。

研究経過

上述の背景及びこれまでの研究成果をもとに、本研究では、連続的な球形晶析技術の確立を目的とした。連続晶析装置として汎用されている MSMPR（Mixed-suspension, mixed-product-removal）晶析装置を採用し、連続球形晶析を試みた。モデル薬物としてサルブタモール硫酸塩を用いた。水溶性のサルブタモール硫酸塩における球形晶析法は過去の報告を参考に行った¹⁾。貧溶媒として界面活性剤（乳化剤）を含む有機溶媒（エチルアセテート）を用い、薬物水溶液を貧溶媒中へ攪拌下添加する。添加後直ちに液中で擬似エマルジョンが発生し、球形造粒物を製造することができる。本研究では、MSMPR 連続晶析装置により、サルブタモール硫酸塩の球形造粒物を連続的に製造することを試みた。

① バッチプロセスにおける晶析条件の最適化

球形造粒物の物性を決定する主要なパラメータは、溶媒比率（水・有機溶媒）と界面活性剤の種類及び濃度である。本研究では溶媒比率は固定する。HLB（Hydrophile-Lipophile Balance）値の異なる界面活性剤を 10 種類程度用い、さらに選択した界面活性剤の濃度を 0.2% から 4.0% まで変化させた。結晶純度や回収率が最も高い界面活性剤とその濃度を決定し、回収した結晶の各種物性を評価した。その結果、Pluronic L-121 を乳化剤として用いた場合に最も効率良く球形造粒物を調製できることが明らかとなった（Fig. 1）。

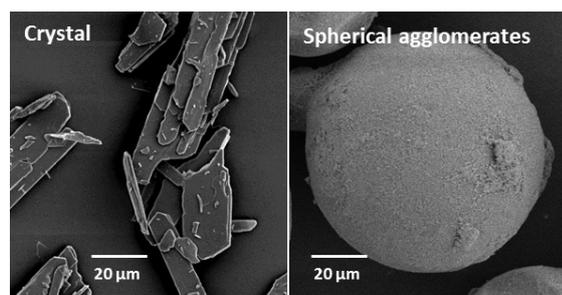


Fig. 1 SEM images of salbutamol sulfate crystals and spherical agglomerates

② MSMPR 晶析装置により連続球形晶析

①で最適化した球形晶析条件を用いて、MSMPR 晶析装置により連続球形晶析を試みた。連続晶析における重要なプロセスパラメータは、攪拌条件、結晶の液中滞留時間（Residence time）、反応容器の温度である。これらのパラメータに着目して生成物の物性との関係を網羅的に解析し、連続晶析条件の最適化を行った。本項目では、攪拌速度は 600 rpm、温度は 5°C に固定した。液中滞留時間を 10 分から 2 時間までの範囲で変化させ、最も回収率や薬物純度が高い条件を決定した。

③ 溶媒リサイクル型 MSMPR 晶析装置の設計

球形晶析法は貧溶媒添加法を応用したものであるため、水溶性薬物に適用する場合、多量の有機溶媒を必要とする欠点があった。そこで、グリーンケミストリーを指向した溶媒循環（リサイクル）型 MSMPR 連続晶析の設計を行った（Fig. 2）。ポピュレーションバランスモデルに基づき計算とシミュレーションを行い、薬物溶液、エチルアセテート（貧溶媒）、循環溶媒の三種類の送液速度を決定した。①で見出した調製条件と②で最適化した液中滞留時間を溶媒循環型 MSMPR 連続晶析装置に適用し、リサイクルを行う溶媒割合と運転時間が最大となるプロセスパラメータを決定した。その結果、約 90% 以上の溶媒をリサイクルして球形造粒物を調製することに成功した。

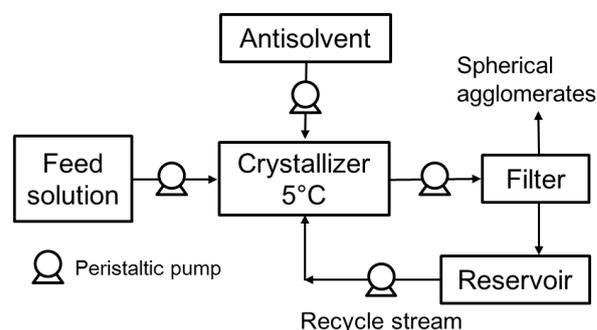


Fig. 2 Schematic diagram of the single-stage MSMPR with solvent recycling

考察

球形晶析法は晶析と造粒を同時に行うことができ、医薬品製造工程の短縮やコスト削減に極めて有利にも関わらず、未だ実生産レベルで使用されていない。その理由として通常の晶析工程と比較し、パラメータが多く反応も複雑であるため、研究開発段階に時間と労力がかかるためと言われている。MSMPR 晶析装置による連続球形晶析は、開発段階で生産レベルに近いスケールで検討することができるため、実際の医薬品製造プロセスへの導入が容易になると予想される。

水溶性薬物における球形晶析法の適用において、多量の有機溶媒の使用も問題視されていた。本研究で確立したリサイクル型 MSMPR 連続晶析装置を用いれば、実用化にあたり、有機溶媒の問題（環境、安全性及びコスト面）も回避することができる。

参考文献

1. Nocent, M., Bertocchi, L., Espitalier, F., Baron, M., Couarraze, G.: Definition of a solvent system for spherical crystallization of salbutamol sulfate by quasi-emulsion solvent diffusion (QESD) method. *J. Pharm. Sci.*, 90: 1620-1627 (2001)

研究の発表

口頭発表
該当なし

誌上発表
該当なし（論文投稿中）