

氏名	高須賀 正博
学位の種類	博士(工学)
学位記番号	第6242号
授与報告番号	甲第3527号
学位授与年月日	平成28年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当者
学位論文名	2次核発生の促進および抑制効果を利用した医薬品原薬の結晶粒度制御
論文審査委員	主査 教授 大嶋 寛 副主査 教授 東 雅之 副主査 教授 小島 誠也

論文内容の要旨

医薬品は、有効成分である原薬と賦形剤、崩壊剤や滑沢剤等によって構成されている。医薬品の製造においては、高品質な製品を恒常的に生産することが必須であり、原薬工程において固液分離やその精製方法として汎用的に用いられる晶析操作もまた同様である。晶析操作で得られる原薬の結晶形、粒度、形状は生物学的利用能（バイオアベイラビリティ）に影響することから、それらを制御することは非常に重要となる。一般的に晶析においては過飽和比を制御することで、得られる粒度を制御することが多い。しかしながら、操作条件によっては所望の粒度を得ることが困難な場合がある。そこで本研究では、新たな操作因子として、高せん断撹拌機によるせん断力やオイルアウト晶析におけるオイル滴径、及び各相の化合物配分率を制御することによって、得られる結晶の粒度制御を試みた。

第1章では、医薬製造における結晶特性制御の重要性を示した。

第2章では、高せん断撹拌機をセミバッチ循環式晶析操作に組み込むことにより、医薬品原薬の微粒子化を試みた。高せん断撹拌機は、ローター及びステーターと呼ばれる二つの部品がマイクロスケールの隙間で設置され、固定されたステーターに対して、ローターが高速回転することで生じるせん断力を推進力とする装置である。医薬品原薬製造で汎用的に用いられている撹拌槽の撹拌翼よりも、高い翼先端速度を実現することが可能であり、高せん断によって得られる撹拌効果を利用して、二次核発生の促進を試みた。本結果は、1000 Lスケールのパイロット製造においてもその効果を実証し、従来の撹拌翼で達成した19.9 μm サイズを凌ぐ6.7 μm までの微粒子化が可能であることを示した。また、この微粒子化が、結晶の粉碎によるものではないことも示した。

第3章では、オイルアウト現象を伴う医薬品原薬の晶析について検討した。オイルアウト現象は、医薬品原薬のような有機化合物を混合溶媒系で用いた場合にしばしば見られる現象であるが、その結晶化機構はあまり解明されていない。オイルアウト後のオイル相が撹拌条件下において液滴となっていることに着目し、その滴径が撹拌速度によって制御できることを見出した。また、オイル滴径を小さくすることで、核発生を抑制することが出来ることを示した。同操作によって得られる結晶は、生産効率に関して優位となる粗大結晶であり、オイルアウトしない系では達成出来ないレベルまで大きくなることを示した。

第4章では、オイルアウト晶析について、混合溶媒の組成を変えた時に得られる結晶の粒度に与える影響について検討した。溶媒組成を変えることで、分離後の両相の溶媒組成や化合物の配分量が変化することに着目し、得られる結晶の粒径やアスペクト比にどのように影響を与えているかを詳細に検討した。オイル滴中において核発生を抑制することができるという第3章の結果を利用し、さらに溶媒組成を制御することでオイル相の割合を増やし、小さいアスペクト比でかつ大きな結晶を生成することに成功した。

第5章では本研究の成果を総括した。

論文審査の結果の要旨

医薬原薬の結晶特性を制御することは、医薬の効能に関わる重要な課題である。原薬結晶の粒子径とその分布は、結晶の溶解度と溶解速度に影響するため、原薬の血中濃度変化で評価されるバイオアベイラビリティ（生体内利用度）に関わる重要な結晶特性の1つとなっている。本論文は、通常の三枚後退翼攪拌下の回分晶析では微結晶化できない原薬（API-B）あるいは大結晶化できない原薬（API-T）について、結晶粒径とその分布を制御する2つの新規な方法、すなわち晶析装置に高せん断攪拌機を導入する方法と過飽和溶液のオイル化（液/液相分離）を利用する方法について検討したものである。

高せん断攪拌機を用いる方法は、半回分式晶析缶に結晶スラリーを外部循環させるループを設け、循環流に挿入した高せん断攪拌機に直接過飽和溶液を連続供給するものである。API-Bの晶析に高せん断攪拌機を導入したシステムを適用し、均一粒径 $10\ \mu\text{m}$ の微結晶生成に成功するとともに、そのサイズが、高せん断攪拌機による大結晶の湿式粉碎で達成できる限界粒子径 $23\ \mu\text{m}$ （球相当平均径）を有意に下回るものであったことから、過飽和溶液に対する高せん断による2次核発生促進効果が重大であると結論している。また、本システムのスケールアップは、翼先端速度を一定とする方法で可能であることをパイロットスケール（1000 L）で実証し、実機での利用を提案している。

オイル化を利用する方法は、核発生頻度が、攪拌下の過飽和溶液の液/液相分離によって生じた液滴（連続相に分散したオイル相；原薬は主としてこの相に分布）の大きさに依存することを見出したことに基づく粒子径制御法である。API-Tの場合、とくに液滴径が $50\ \mu\text{m}$ 以下になると核発生の頻度が著しく低くなることを見出し、液滴径を小さく制御することにより、発生する結晶核の数を抑制して、大きな結晶を製造できることを明らかにしている。さらに、オイル化すると、オイル相と連続相の溶媒組成のいずれもが、仕込み溶媒組成とは異なることから、それを利用して結晶のサイズのみならず、アスペクト比を制御できることを明らかにしている。オイル化晶析は、その操作性の悪さから、企業の製造現場では避けてきた晶析法であるが、本論文では、それを積極的に利用した結晶特性の制御を提案している。

以上、本論文にまとめられた研究成果は、晶析工学の発展に資すること大であり、実用的にも優れている。よって、本論文の著者は、博士（工学）の学位を受ける資格を有すると認める。