

早稲田大学大学院 先進理工学研究科

博士論文概要

論文題目

貧溶媒晶析における速度パラメータ解析と晶析プロセスシミュレーションへの工業応用

Analysis on rate parameters of antisolvent crystallization and industrial application to process simulation

申請者

小寺 孝憲
Takanori KODERA

応用化学専攻 化学工学研究

2021年10月

医薬品産業における研究開発において、晶析操作は重点的に研究される単位操作の一つである。医薬品の有効成分である原薬のうち、低分子原薬を代表とする化学合成により製造される原薬プロセスの開発において特に重要な単位操作となる。一般に多段階の合成工程を経て原薬が合成されるが、特に最終工程となる原薬化工程は晶析の重要性が高い。なぜならば原薬粒子径や結晶多形といった医薬品の有効性に影響を与える原薬の重要物性は晶析により制御されることが多いためである。晶析操作の中でも貧溶媒晶析は原薬プロセスにおいて多用される晶析法の一つである。高付加価値の原薬には通常高い収率が求められ、熱的に不安定な場合も多く、このような原薬プロセス側からの要求に合致する利点が多いためである。

医薬品の開発は効率化が強く求められている。技術進歩が激しく新たな作用機序の新薬により開発環境は大きく変化してしまうため開発スピードの向上が求められる。また原薬の高活性化・高付加価値化等により実験自体への制約がある場合も多い。シミュレーション技術はこれらの課題の一つの解決法となると考えた。一方で学術的な視点からは、結晶の個数に着目した準安定域幅の解釈がなされ、この解釈のシミュレーション適用例が報告された。しかし貧溶媒晶析への適用は報告例が極めて少なく実用化の検証が乏しい。以上の背景から本論文では、医薬品原薬プロセスの研究開発の効率化に資する、貧溶媒晶析シミュレーション技術を確立することを目的として研究を行った。

本論文では、貧溶媒晶析シミュレーション技術の確立とその応用についてまとめた。まず貧溶媒晶析モデルを構築し、モデル中で定義した結晶成長及び一次核化・二次核化の核化速度パラメータを推定する方法を提示した。特に一次核化速度パラメータの推定においては、結晶個数に着目した準安定域幅の解釈を貧溶媒晶析へ拡張し、実験的にパラメータ推定が可能であることを実証した。本論文で提示した方法により決定した晶析速度パラメータは、貧溶媒晶析を許容できる誤差レベルにおいてシミュレーション可能であることが検証できた。さらに適用範囲を広げるために、冷却晶析へ適用し同様の手法を用いて速度パラメータを推定できることを実証した。以上の結果を踏まえ、貧溶媒晶析と冷却晶析を組み合わせた晶析系において、決定した晶析速度パラメータのシミュレーション精度を検証した。結果として、許容できるレベルにおいてシミュレーション可能であることが示された。

本論文は全5章から構成されている。以下に各章ごとの要旨をまとめる。

第1章は序論である。工学的背景を述べ、個数に着目した準安定域幅の解釈を用いたシミュレーションの現状についてまとめ、本研究の目的について述べた。

第2章は貧溶媒晶析のモデリングおよび一次核化速度パラメータ推定のための理論式の導出を行った。個数収支式および物質収支式からなる貧溶媒晶析モデルを構築した。本モデル中では、結晶成長および核化を考慮しており、特に核化に

については一次核化と二次核化を明確に区別した。さらにこれらの晶析速度式はモデルの簡潔性の観点からべき乗則の形とし、速度式中の速度定数および次数を実験的に推定すべき晶析速度パラメータとして定義した。一次核化速度パラメータに関しては、結晶個数に着目した準安定域幅の解釈を貧溶媒晶析へ応用し、その解釈に基づいて貧溶媒滴下終了から核化検出までの待ち時間である修正待ち時間を測定することでパラメータを推定する理論式を導出した。

第3章では貧溶媒晶析における晶析速度パラメータの推定法とシミュレーション結果についてまとめた。まず成長速度パラメータを推定し、次に一次核化速度パラメータは第2章で導出した理論式を用いて推定した。さらにこれらの結果を用いて、二次核化速度パラメータの推定を行った。この二次核化速度パラメータ推定の過程において、一次核化速度パラメータ推定実験では未知とされていた核化検出時の個数密度をパラメータ最適化の手法により最適化できることを見出した。

成長速度パラメータは、大量の微小結晶を種結晶として用いることで結晶成長が支配的になる実験を実施し、貧溶媒晶析モデルを用いた晶析計算では核化は起こらないこととして、パラメータ最適化の方法により決定した。本研究においては、工業的応用を目的としているため、工業的に原薬の粒子径評価に広く用いられるレーザー回折式の粒子径分布測定装置を用いた。レーザー回折式粒子径分布測定装置による測定における光学的特性や、結晶形状の影響を考慮した新たな係数を導入し、種結晶の個数および個数分布を算出することで現象を再現する成長速度パラメータが決定できることを示した。

一次核化速度パラメータは第2章で導出した理論式を用いて決定した。理論式に基づき、実験系に与える過飽和を変化させた実験を行い、修正待ち時間を測定した。個数に着目した準安定域幅の解釈において、検出感度は二次核化の影響を小さく抑え、パラメータ精度を上げるために重要な要素である。そのため本研究において核化は目視により、ごく初期の核化を検出した。結果として理論式を用いて一次核化速度パラメータを実験的に決定することが可能であることを示した。最後に二次核化速度パラメータを推定した。成長速度および一次核化速度パラメータを用いてパラメータ最適化の手法により最適化を行った。この過程において、一次核化速度パラメータ推定時は未知とされていた核化検出時の個数密度の最適化が可能であることを見出した。つまり、核化検出時の個数密度と各速度パラメータの関係性が数学的に表現できることが示唆され、その関係式を用いることで核化検出時の個数密度を推算可能にする手法を提案した。

以上の手法により決定した成長速度および一次核化・二次核化速度パラメータにより、貧溶媒晶析における溶質濃度トレンドおよび製品結晶の個数平均径をシミュレーションできることが実証された。

第4章では、第2章および第3章で示した貧溶媒晶析モデルおよびパラメータ

推定法の応用について検証した。原薬プロセス開発へ応用した場合を考え、その適用範囲を広げるために冷却晶析へ適用した。これにより冷却晶析のみならず、貧溶媒晶析と冷却晶析を組み合わせた晶析系への適用も可能となるためである。貧溶媒晶析モデル、一次核化速度パラメータ推定のための理論式、晶析速度パラメータ推定手法にほぼ変更を加えることなく、同様の手法により冷却晶析における晶析速度パラメータの決定が可能であることを検証した。結果として同様の手法により、成長速度および一次核化・二次核化速度パラメータの決定が可能であった。さらに貧溶媒晶析の場合と同様に核化検出時の個数密度がパラメータ最適化の手法により推算できることが示された。わずかな誤差はあるものの冷却晶析においても溶質濃度トレンドおよび製品結晶の個数平均径がシミュレーション可能であることが示された。

同様の手法により決定された各晶析速度パラメータの比較により、目視による核化検出における検出時の個数密度は既往の研究の値に比べて小さいこと、および貧溶媒晶析と冷却晶析の間における違いはわずかであることが示唆された。さらに今後のシミュレーション適用において重点的に研究すべき課題も見いだされた。最後に決定した晶析速度パラメータを用いて、貧溶媒晶析と冷却晶析を組み合わせた晶析系においてシミュレーションによる検証を行った。貧溶媒晶析の後に冷却晶析を行う晶析系において、決定したパラメータにより許容できるレベルの精度で、溶質濃度トレンド及び製品結晶の個数平均径はシミュレーション可能であることが示された。この結果は本研究において構築した貧溶媒晶析モデルおよびパラメータ推定手法が、シミュレーション技術として原薬プロセス開発へ適用できる可能性があることが示された結果と考える。

第5章は結言であり、本論文で得られた成果についてまとめた。貧溶媒晶析モデリングを実施し、モデルの中で定義した結晶成長および一次核化・二次核化速度パラメータの推定手法を確立した。決定したパラメータは医薬品原薬プロセス開発へ適用可能な精度でシミュレーション可能であることが示された。応用例として本手法を冷却晶析へも適用し、同様にパラメータが決定でき、さらにシミュレーション可能であることも示された。最後に貧溶媒晶析と冷却晶析を組み合わせた晶析系においてもシミュレーション可能であることが示された。以上本学位論文は、貧溶媒晶析モデリングおよび有効な晶析速度パラメータ取得の手法を提示し、決定した晶析速度パラメータを用いたシミュレーション技術として原薬プロセス開発へ適用可能であることを実証した。

早稲田大学 博士（工学） 学位申請 研究業績書

氏名： 小寺 孝憲 印

(2021年 9月 現在)

種類別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）
○ 論文	"Nucleation Kinetics Estimated by Using the Modified Induction Time in Cooling Crystallization and the Applicability to the Combined Process of Antisolvent and Cooling Crystallization", J. Chem. Eng. Jpn., 53(11), 698-707 (2020). Takanori Kodera, Masanori Kobari, Izumi Hirasawa.
○ 論文	"Experimental Estimation of Primary and Secondary Nucleation Kinetics of Antisolvent Crystallization As Measured by Induction Time", Org. Process Res. Dev., 24, 2724-2732 (2019). Takanori Kodera, Masanori Kobari, Izumi Hirasawa.
○ 論文	"Modeling and Growth Kinetics of Antisolvent Crystallization Applied to the Pharmaceutical Industry", Chem. Eng. Technol., 42, 1458-1465 (2019). Takanori Kodera, Masanori Kobari, Izumi Hirasawa.
講演	"Crystallization Kinetics in Antisolvent and Cooling Crystallization Aiming for Process Simulation in Pharmaceutical Industry", The 5th Asian Crystallization Technology Symposium (ACTS-2021), 2021.05.26-28 (on line), Takanori Kodera, Masanori Kobari, Izumi Hirasawa.
講演	“工業応用を志向した貧溶媒および冷却晶析における晶析速度解析”，関西地区分離技術講演会，2020.12.16(オンライン)，小寺孝憲，小針昌則，平沢泉
講演	“貧溶媒晶析および冷却晶析における晶析速度解析と原薬プロセス開発応用への課題”，プロセス化学会 2020ウインターシンポジウム，2020.11.13(オンライン)，小寺孝憲，小針昌則，平沢泉
講演	“医薬品原薬プロセス研究における晶析事例”，関西地区分離技術講演会，2019.12.06(大阪)，小寺孝憲
講演	“原薬粒子径制御に向けた貧溶媒晶析モデリングと速度パラメーターの実験的推定”，7th PhysChem Forum Japan, 2019.11.22(茨城)，小寺孝憲
講演	“医薬品原薬製造プロセス研究における晶析の適用事例”，第50回CEシリーズ講習会(化学工学会関東支部)，2018.12.07(東京)，小寺孝憲
講演	“Modeling and crystallization kinetics of antisolvent crystallization of paracetamol (acetaminophen)”, 25th International Workshop on Industrial Crystallization (BIWIC 2018), 2018.09.05-07 (Rouen, France), Takanori Kodera, Masanori Kobari, Izumi Hirasawa.