

## インドメタシンの貧溶媒晶析における N<sub>2</sub> ファインバブルの導入効果

日大生産工(院) ○ 大野 真知嗣

日大生産工 佐藤 敏幸, 岡田 昌樹, 松本 真和, 日秋 俊彦

### 1 緒言

消炎鎮痛剤であるインドメタシン(IMC)には、安定な $\gamma$ 型、および準安定な $\alpha$ 型と $\beta$ 型<sup>1)</sup>の三種の結晶構造(多形)が存在する。多形により溶解度や溶解速度、バイオアベイラビリティが異なるため<sup>2)</sup>、所望多形を高収率で得るための晶析技術の開発が望まれている<sup>3)</sup>。一般に、有機結晶の多形制御には等温下において操作過飽和の制御が容易な貧溶媒晶析を用いる場合が多い。しかし、析出多形は、オストワルドの段階則に従い、バルク溶液の過飽和の増加に応じて安定型、準安定型、不安定型の順に変化することから<sup>4)</sup>、高い溶解性を持つ不安定または準安定型多形の晶析には、高過飽和を達成するための多量の貧溶媒添加が必要となる。そこで、本研究では、系内に局所的な高過飽和場を創成できるファインバブルをIMCの貧溶媒晶析に適用した。気泡の微細化は、i) 気-液界面積の増大にともなう物質移動・反応吸収の促進、ii) 浮力の減少に伴う気泡の平均滞留時間の増加、iii) 気泡の負の表面電位の増大による気-液界面での相互作用を引き起こす<sup>5)</sup>。本稿では、N<sub>2</sub>ファインバブルの導入が準安定 $\alpha$ 型IMCの核発生速度および生成速度に及ぼす影響について述べる。

### 2 実験方法

#### 2.1 IMCの溶解度測定

IMCの溶媒および貧溶媒として、エタノール(EtOH)および蒸留水(H<sub>2</sub>O)を選択した。EtOH/H<sub>2</sub>O混合溶液に過剰量(65.0 mmol/l)のIMC(C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>4</sub>,  $\gamma$ 型, 和光純薬)を懸濁させ、溶存IMC濃度の経時変化を測定した。時間変化における定常値よりIMC溶解度 $C_s$ を求めた。この際、操作因子として、H<sub>2</sub>Oの体

積割合 $V_{H_2O}$ を0 - 100 vol%の範囲で変化させた。

#### 2.2 ファインバブルを用いたIMCの貧溶媒晶析

##### 2.2.1 気泡発生装置

ファインバブルは、モーターの回転によってインペラー背面に生じる負圧とインペラーの剪断力を利用した自吸式微細気泡発生装置(Tech Ind.製)を用いて発生させた<sup>5,6)</sup>。N<sub>2</sub>モル供給速度 $F_{N_2}$ が0.089 mmol/(l・min)、回転速度が4800 min<sup>-1</sup>の条件下で、平均気泡径 $d_{bbl}$ が25  $\mu$ mのN<sub>2</sub>ファインバブルを得た。

##### 2.2.2 貧溶媒晶析操作

溶液温度が298 Kにおいて、 $\gamma$ 型のIMC-EtOH飽和溶液と貧溶媒であるH<sub>2</sub>Oを2つの異なる添加法により混合した；(1) IMC-EtOH飽和溶液にH<sub>2</sub>Oを瞬時に添加する系(IMC-EtOH/H<sub>2</sub>O系)、(2) H<sub>2</sub>OにIMC-EtOH飽和溶液を瞬時に添加する系(H<sub>2</sub>O/IMC-EtOH系)。IMC-EtOH飽和溶液とH<sub>2</sub>Oを混合すると同時に、N<sub>2</sub>ファインバブルを連続供給し、IMCを晶析させた。混合溶液の総体積を1500 mlで一定とし、 $V_{H_2O}$ を40 - 90 vol%(H<sub>2</sub>Oの添加量: 600 - 1350 ml)の範囲で変化させた。晶析時間 $t$ は5 min以内とした。比較として、N<sub>2</sub>ファインバブルを供給せず、攪拌機(プロペラ型4枚羽根)を用いた晶析操作を行った。所定時間晶析後、結晶懸濁液を吸引ろ過し、313 Kで減圧乾燥させた。析出多形の同定はXRD法により行った。

### 3 実験結果および考察

#### 3.1 貧溶媒の体積割合と液相内の過飽和比の相関

$C_s$ および貧溶媒晶析操作におけるIMC初濃度 $C_0$ を $V_{H_2O}$ で整理した結果をFig. 1に示

Injection Effect of N<sub>2</sub> Fine-bubbles on Antisolvent Crystallization of Indomethacin

Masatoshi OHNO, Toshiyuki SATO, Masaki OKADA, Masakazu MATSUMOTO  
and Toshihiko HIAKI

す。また、 $C_0$  と  $C_S$  から算出した液相内の過飽和比  $C_0/C_S$  も示す。 $C_S$  および  $C_0$  は  $V_{H_2O}$  の増加にともない減少した。 $C_0$  の減少は、混合溶液の総体積一定下での  $V_{H_2O}$  の増加による IMC 飽和溶液量の減少に起因する。結果として、 $V_{H_2O}$  の増加にともない  $C_0/C_S$  は増大することを確認した。

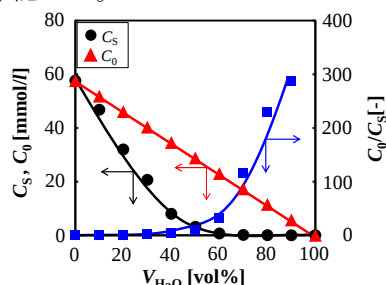


Fig. 1 Relation between  $V_{H_2O}$  and  $C_S$ ,  $C_0$ ,  $C_0/C_S$

### 3.2 $\alpha$ 型 IMC の核発生速度および生成速度に対するファインバブルの導入効果

IMC の貧溶媒晶析において  $V_{H_2O}$  を変化させた場合に得られた多形は、 $N_2$  ファインバブルの導入および溶液の添加法によらず、準安定  $\alpha$  型のみであった。これより、本実験条件は、IMC-EtOH 飽和溶液と貧溶媒である  $H_2O$  の混合により生成する過飽和が多形の選択性に対して支配的な領域であることがわかる。IMC-EtOH/ $H_2O$  系において、 $C_0/C_S$  と準安定  $\alpha$  型 IMC の核発生速度  $r_{nuc}$  および生成速度  $r_a$  の相関を Fig. 2a) に示す。 $r_{nuc}$  は核発生誘導期（結晶核の生成が確認されるまでの待ち時間）の逆数である。また、 $r_a$  は晶析初期における準安定  $\alpha$  型の生成モル濃度の時間変化の傾きより算出した。 $\ln(C_0/C_S)$  が 3.48 以上では、 $r_{nuc}$  および  $r_a$  に対する  $N_2$  ファインバブルの導入効果は些少であることがわかる。一方、3.48 未満では、 $N_2$  ファインバブルの導入により  $r_{nuc}$  および  $r_a$  は  $\ln(C_0/C_S)$  の低い領域で顕著に増大した。これは、気泡の表面電位による気-液界面近傍での IMC および貧溶媒の濃縮<sup>7)</sup>に起因すると推測される。また、 $H_2O$ /IMC-EtOH 系での相関を Fig. 2b) に示す。 $N_2$  ファインバブルの導入によらず、 $H_2O$ /IMC-EtOH 系で得られた  $r_{nuc}$  および  $r_a$  は、IMC-EtOH/ $H_2O$  系に比べ、僅かに増大した。以上の結果より、いずれの添加法においても、 $N_2$  ファインバブルの導入は、低い  $\ln(C_0/C_S)$  での準安定  $\alpha$  型の生成を促進すること、および準安定  $\alpha$  型を高収率で生成するために必要な  $\ln(C_0/C_S)$  を低減できることを確認した。

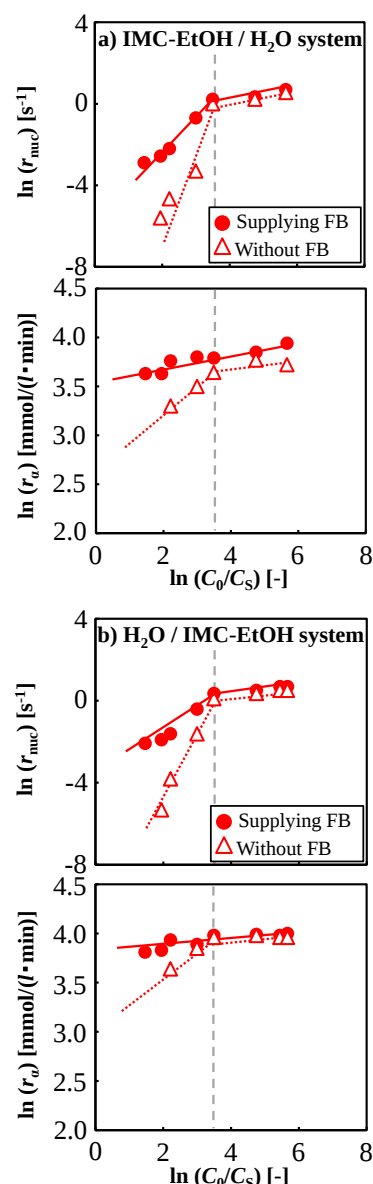


Fig. 2 Relation between  $C_0/C_S$  and  $r_{nuc}$ ,  $r_a$

### 「参考文献」

- 1) N. Kaneniwa *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**(8) (1985) pp.3447-3455.
- 2) M. Blanco *et al.*, *Anal. Chim. Acta.*, **407** (2000) pp. 247-254.
- 3) T. Minamisono *et al.*, *J. Cryst. Growth*, **362** (2013) pp.135-139.
- 4) H. Takiyama, *Adv. Powder Technol.*, **23** (2012) pp.273-278.
- 5) M. Matsumoto *et al.*, *Chem. Eng. Res. Des.*, **88** (2010) pp.1624-1630.
- 6) M. Ohno *et al.*, *Proceedings of 19th ISIC*, (2014) paper ID 219.
- 7) M. Matsumoto *et al.*, *J. Cryst. Growth*, **373** (2013) pp.73-77.