超臨界晶析技術の医薬品製造への応用

Applications of Supercritical Crystallization Techniques to Pharmaceutical Materials Processing

山邊 麻衣子

内田 博久

松岡 正邦

Maiko YAMANOBE

Hirohisa UCHIDA

Masakuni MATSUOKA

Supercritical crystallization techniques have advanced in recent years with increasing applications covering a wide variety of chemical processes. Pharmaceutical materials processing with supercritical crystallizations is a relatively new and efficient approach to prepare high purity and micron-sized particles. In this article, the solubility characteristics of organic compounds in supercritical fluids and the applications of the supercritical crystallization techniques to pharmaceutical materials processing are reviewed.

[*supercritical fluids, pharmaceutical materials, solubility characteristics, supercritical crystallization, particle formation*]

1. はじめに

医薬品は生体関連製品であることから、高純度・高品質であること、およびある一定期間その品質を保証することが極めて重要な課題となっている。例えば、製品中に混入する不純物は微量であっても副作用等の問題を引き起こすため、不純物除去には十分な注意が払われている。サリドマイド事件を例にとると、サリドマイドの成分である N-フタロイルグルタミドには *R* 及び *S* 体が存在し、*R* 体は鎮痛作用を有するのに対し、*S* 体は催奇性を有する。しかし、商品として市場に出回った時点では *S* 体の催奇性は明らかになっておらず、サリドマイドは *R* および *S* 体の等量混合物として商品化され、これを服用した女性の多くが奇形児を産むといった重大な社会問題を引き起こした。また、鎮痛剤として最も一般的であるアスピリンは、特定の会社が製造したものが他社に比べてよく効くといわれたことがあった。当時、このことについての科学的根拠はほとんど皆無であったが、後に調査を行った結果、同一組成を同量含有する製剤でありながらバイオアベイラビリティ (bioavailability) が異なる製品が市場に出ていることが明らかになり、製造方法によって薬効が異なるということが知られるようになった[1]。また、製品としての安定性も重要な課題であり、吸湿による錠剤の崩壊、変色、軟膏剤の固化、懸濁剤中での懸濁成分の凝集や沈殿、液状製剤からの結晶析出などにも細心の注意が払われている。そのため、製剤を設計す

る上では、たとえ薬物原体の有効性や安全性が確認されていても、各剤形に応じて製剤レベルでの品質特性も同時にかつ客観的に保証されなくてはならない[2]。

医薬品は製品形態が結晶である場合が多く、主な製造方法として晶析操作が用いられている。固液平衡関係を利用したこの分離操作は、理論的には混合溶液から純粋な固相を得ることができる(単純共晶系の場合)が、実際には結晶内への母液の取り込みなどによる純度低下が生じ、純粋な結晶を得ることが困難であるといった問題がある。また、結晶粒子群の分散性や溶解特性を均一にするためには、粒径は極めて小さくかつ粒径分布が単分散であることが望まれるが、このような性質を持つ結晶粒子群を製造することは困難である。

これらの問題に対応すべく、新たな晶析操作として超臨界流体を溶媒として用いた「超臨界晶析」が注目されている。超臨界流体は気体と液体の性質を合わせもつ特異な流体であり、超臨界流体に対する溶解度は圧力操作により制御可能であること、また二酸化炭素などを超臨界流体として用いた場合、減圧操作により気体となるため、結晶内に溶媒が残留するといった問題がないこと、析出条件によって得られる結晶の粒径を制御することが可能であるといった利点がある。これらの利点から、超臨界晶析は、近年医薬品分野において特に注目を浴びている晶析法である。

ここでは、超臨界流体に対する有機化合物の溶解特性を概説するとともに、超臨界晶析技術およびそれらの医薬品製造への応用について紹介する。

2. 超臨界流体の特性

2.1 超臨界流体の溶解特性

超臨界流体 (Supercritical Fluid : SCF) は「臨界温度 T_c および臨界圧力 p_c を超えた非凝縮性高密度流体」と定義される[3]。つまり、臨界点を越えた流体は圧縮しても決して液化することではなく、Table 1 に示すように、気体と液体の性質を合わせもつ特異な流体である。SCF の密度は液体と類似しているが、液体に比べて低粘性・高拡散性を有するため、高い物質移動速度が期待できる[3]。また、臨界圧力付近では僅かな圧力変化により SCF の密度が大きく変動するため (Fig. 1), 密度の関数で表される溶媒特性の制御が圧力操作によって行うことができる。事実、Fig. 2 [5] に示すように、超臨界二酸化炭素に対するナフタレンの溶解度は、圧力変化に伴う SCF の密度変化と類似した挙動を示し、臨界圧力付近で溶解度が急激に変化している。これは、臨界圧力付近では、僅かな圧力変化で溶解度を大きく変化させることが可能であることを示している。圧力変化の場合、温度変化を利用した場合に比べて極めて短時間で過飽和を形成することができ、超臨界晶析操作において重要なポイントになると考えられる。

また、二酸化炭素のような常圧下で気体として存在する物質を SCF として用いた場合、減圧により固相 (結晶) が析出する際に、溶媒である SCF は完全に気化し、固相内に残留することがないため、溶液からの結晶化における残留溶媒や結晶相内への母液の取り込みによる純度低下の問題が解消できると期待されている。

2.2 エントレーナ効果

様々な物質が SCF として用いられているが、医薬品の分野では臨界温度が室温付近で、不燃性・無毒である二酸化炭素が多く使用されている。しかしながら、有機化合物の SCF に対する溶解度は溶液に対するそれよりも小さく、高い収率は望めないため、溶解度を高めるために第三成分としてエントレーナ (コソルベント) と呼ばれる溶媒を添加する方法が用いられている。Fig. 3 [6] に示すように、エントレーナとしてベンゼンを用いた場合、超臨界エタンへのフェナントレンの溶解度はベンゼンの添加量とともに高くなる。Fig. 4 [7] はエントレーナ添加による溶解選択性の例である。これは超臨界二酸化炭素に対するアネトールとカリオフィレンの溶解度を示したものであり、図中の破線は各々の純成分の二酸化炭素に対する溶解度を示している。超臨界二酸化炭素にエントレーナとして水を添加 (飽和) したものを溶媒として用いた場合、アネトール

Table 1. Physical properties of gas, liquid and supercritical fluid (SCF) [4].

Physical property	Gas	SCF	Liquid
Density [kg m^{-3}]	0.6~1	200~900	1000
Viscosity [Pa s]	10^{-5}	$10^{-5} \sim 10^{-4}$	10^{-3}
Diffusion coefficient [$\text{m}^2 \text{s}^{-1}$]	10^{-5}	$10^{-7} \sim 10^{-8}$	$<10^{-9}$
Thermal conductivity [$\text{W m}^{-1} \text{K}^{-1}$]	10^{-3}	$10^{-3} \sim 10^{-1}$	10^{-1}

Fig. 1. Relationships between pressure and density of carbon dioxide.

Fig. 2. Solubilities of naphthalene in supercritical carbon dioxide [5].

の溶解度は増加するが、カリオフィレンの溶解度は低下する。このように、エントレーナを添加することにより、特定物質の溶解度を促進させたり軽減させたりすることができる。エントレーナを効率的に用いるためには的確なエントレーナの選定が重要となるが、医薬品分野では安全性の点から水やエタノールが使用さ

Fig. 3. Entrainer effects of benzene on solubility of phenanthrene in supercritical ethane at 328.2 K [6].

Fig. 4. Entrainer effects of water on solubility of anethole and caryophyllene (1 NL CO_2 = 1000 cm^3 CO_2 at 0.1 MPa and 293.2 K = 1.78 g) [7].

れることが多い。

3. 超臨界晶析の原理と適用例

3.1 逆行晶析法

SCF に対する溶解度は温度・圧力とともに変化するが、Fig. 5[3]のようにある圧力を境に溶解度曲線が交差する現象がしばしば見られる。この圧力(図中 p_A および p_B)を交差圧力と呼び、この現象を利用して混合系から単一成分のみを選択的に分離する方法を逆行晶析法と呼ぶ。この方法は異性体の分離を目的として Chimowitz と Pennisi [8] により提案された。成分 A および B からなる混合系において、Fig. 5 のような溶解度曲線の関係が得られる場合、圧力 p において温度を T_L から T_H へ上昇させると、温度 T_H の条件下では成分 A については未飽和であるが成分 B は過飽和状態となるため、成分 B のみが析出する。

Sako ら[9]は、多環芳香族および複素環式化合物の精製を目的として、フェナントレン-アントラセン、フルオレン-アクリジンの 2 成分系の逆行晶析法による分離を試みた。その結果、Fig. 6 に示されるように、これらの系では各々の交差圧力が大きく異なっているため逆行晶析法の適用が可能であることを明らかにし、また初期組成 50 wt% の試料から分離されたフェナントレンの濃度は 99.9 wt% であったと報告している。

この方法は各成分の交差圧力が十分離れている必要があり、Fig. 7 に示した 2,6-および 2,7-ジメチルナフタレン (DMN) 系のように両者の交差圧力が接近している場合には分離は困難である[10]。

Fig. 5. Principle of retrograde crystallization (T_H = higher temp., T_L = lower temp.) [3].

Fig. 6. Solubilities of phenanthrene and anthracene in supercritical carbon dioxide [9].

3.2 RESS 法

RESS (Rapid Expansion of Supercritical Solutions) 法は, 1984 年に Krukonis [11] によって提案され, 後に Matson ら [12] によって具体化された。Fig. 8 は RESS 法の概念図である [13]。溶質を溶解させた SCF を大気圧付近まで急速に膨張させることにより溶解度を激減させ, 溶質は固相 (結晶) として回収される。通常の晶析法と異なり, 物質移動速度や伝熱速度の影響を受けることなく, 高い過飽和を短時間 (10^{-5} 秒以下) で形成することができ, 膨張ノズルの形状や口径等を変化させることにより, ナノからミクロンオーダーの微粒子を析出させることができる。

3.3 RESAS 法

RESAS (Rapid Expansion from Supercritical to Aqueous Solutions) 法は, 水に不溶性の溶質を含む SCF を水あるいは水溶液中に急速膨張させることにより微細な結晶を生成する方法である。Young ら [14] は臓器移植時の拒絶反応防止薬として使われるシクロスポリンをモデル物質とし, 安定な懸濁水溶液の調製を目的として RESAS 法の適用について検討した。Fig. 9 は RESAS 法の概念図である [13]。RESAS 法では, 溶質を含んだ SCF は回収槽の水の中に設置されたノズルから噴出され急速膨張する。その結果, 通常の RESS 法を用いた場合よりも微細な粒子が得られる。さらに, 凝集を防ぎ微粒子を安定に懸濁させるために界面活性剤を加えた水溶液中に分散させることにより, 高濃度の懸濁液が得られることが報告されている。

3.4 GAS 法

GAS (Gas Anti-Solvent Recrystallization) 法は, 通常の晶析操作でも用いられている「貧溶媒添加法」と同じ原理によって結晶を析出させる方法であり, 1989 年に Gallagher ら [15] によって提案された。Fig. 10 に GAS 法の概念図を示す [13]。GAS 法では SCF を貧溶媒として用い, 溶液に SCF を添加すると SCF が溶媒中に溶解し, 溶液の体積が大きく膨張する。その結果, SCF を溶解した混合溶媒の溶解力が低下し, 溶質が析出する。GAS 法は, 溶質を液体溶媒に溶解した後 SCF を添加するため, RESS 法に比べて溶質濃度を高くすることが可能であり, 高い収率が期待でき, さらに熱的に不安定な物質に対しても適用可能である。

Kitamura ら [16,17] は, GAS 法の圧力操作に着目し, Fig. 11 に示した 3 つの段階的加圧法である「stepwise pressurization」, 「rapid pressurization」, 「two-step pressurization」を用いて圧力と析出する結晶多形との関

Fig. 7. Solubilities of 2,6-dimethylnaphthalene (2,6-DMN) and 2,7-dimethylnaphthalene (2,7-DMN) in supercritical carbon dioxide [10].

Fig. 8. Schematic diagram of RESS method [13].

Fig. 9. Schematic diagram of RESAS method [13].

Fig. 10. Schematic diagram of GAS method [13].

係について検討した。モデル物質として、5 種類の結晶多形, type I, II, III, IV および V の存在が報告されているスルファチアゾール(抗菌剤)を用いた。スルファチアゾールのエタノール溶液に、先の 3 つの圧力パターンで貧溶媒として超臨界二酸化炭素を導入し結晶を析出させた。その結果「stepwise pressurization」では type III, 「rapid pressurization」では type I と III の結晶がともに析出した。「two-step pressurization」は先の 2 つの方法で得られた結晶よりも小さい粒径の結晶が得られ、減圧操作によってより高い過飽和が形成されれば type I が得られるだろうと述べている。さらに、超臨界二酸化炭素のかわりに *n*-ヘキサンを用いて実験を行った結果、「stepwise pressurization」, 「rapid pressurization」のいずれにおいても type I および III の結晶がともに析出したと報告している。これらの結果は、超臨界晶析法においても、溶液の場合と同様に、急激に貧溶媒を加え、急速に効果飽和状態を形成することにより、より準安定な多形が析出すること、また溶媒の選択による多形制御の可能性を示唆している。

3.5 ASES 法

Bleich ら[18]は医薬品充填微粒子 (drug loaded micro-particles) の製造を目的として ASES (Aerosol Solvent Extraction System) 法を提案した。ASES 法は、溶質を医薬品、有機溶媒をコソルベントとした溶液を超臨界二酸化炭素中に噴出し微粒子を形成する方法である。Fig. 12 に ASES 法の概念図を示す[13]。様々な溶質および溶媒を用いて実験を行い、得られた粒子の形状・粒径・医薬品の含有量を調べた。モデル物質の医薬品はその極性により選択され、実験の結果、非極性物質は二酸化炭素への溶解度が高く、粒子に内包されるよりも二酸化炭素中に抽出されてしまうため、ASES 法では医薬品充填微粒子を形成しにくいことが明らかになった。一方、ペプチドのような極性物質は SCF に対してほとんど溶解度を持たないことから SCF に抽出されることなく医薬品充填微粒子を形成することが可能であると報告されている。得られた粒子の粒径は医薬品のもつ表面張力の影響を強く受け、表面張力が小さいものほど粒径の小さい粒子が得られると述べている。

3.6 SEDS 法

SEDS (Solution Enhanced Dispersion by Supercritical Fluid) 法[19]は RESS 法を応用したものであり、同軸の円管を組み合わせたノズルから、溶液と超臨界流体とを同時に噴出させることによって結晶を析出させる方

Fig. 11. Three-type pressurization methods; (a) stepwise pressurization, (b) rapid pressurization, (c) two-step pressurization [16].

Fig. 12. Schematic diagram of ASES method [13].

Fig. 13. Schematic diagram of SEDS method [13].

法である。Fig. 13 に SEDS 法の概念図を示す[13]。Kordikowski ら[20]は、SEDS 法を用いてスルファチアゾールの多形の制御について検討し、用いる液体溶媒の種類や液体溶媒と超臨界流体との流量比を変化させることで、析出する多形を制御できると報告している。また Edwards ら[21]は、抗てんかん剤であるカルバマゼピンについて、同法での多形の制御について検討を行っている。

3.7 SCFC 法

Komai ら[22]は Fig. 14 に示した実験装置を用いて、多形を有するチタニルフタロシアニンの微細結晶の生成を試みた。この方法は溶質を溶解した SCF に冷却溶媒を混合し、冷却することにより結晶を析出させるものであり、SCFC (Supercritical Fluid Crystallization) 法と名付けられた。SCF 溶媒・冷却溶媒および各溶媒の温度を操作変数として実験を行い、操作変数による粒径および析出する多形への影響について検討した。SCF 溶媒としてアセトンあるいはエタノール、冷却溶媒として水を用いることにより、準安定多形(α form)の微細な結晶(30~50 nm)が得られたと報告している。

4. おわりに

超臨界流体に対する有機化合物の溶解特性および超臨界晶析技術の医薬品製造への応用について概説した。ここで紹介したように、医薬品製造における従来の溶液からの晶析操作時に生じる多くの問題点は、超臨界晶析技術を利用することにより解消される可能性がある。しかしながら、これらの技術は非常に新しいものであり、現時点では超臨界晶析に関する基礎データ(結晶成長速度など)が非常に少ない。医薬品分野だけでなく多くの化学工業において超臨界晶析の適用による利点は少なくないことから、実用化を念頭に置いた超臨界晶析に関する基礎研究および応用研究がより発展することが期待される。

参考文献

[1] 杉本功, 高橋嘉輝: 粉体工学会誌, **22**, 85 (1985).
 [2] 松田芳久, 辰見英津子: 粉体工学会誌, **21**, 704 (1984).
 [3] 内田博久, 荒井康彦: 熱物性, **13**, 23 (1999).
 [4] 齋藤正三郎 監修: 超臨界流体の科学と技術 (三共ビジネス, 仙台, 1996).

Fig. 14. Schematic diagram of SCFC method [22].

[5] Yu.V. Tsekhanskaya, M.B. Iomtev, E.V. Mushkina: Russ. J. Phys. Chem., **38**, 1173 (1964).
 [6] 荒井康彦, 岩井芳夫, 山本寛: 燃料協会誌, **67**, 822 (1988).
 [7] E. Stahl, D. Gerard: Perfum. Flav., **10**, 29 (1985).
 [8] E.H. Chimowitz, K.J. Pennisi: AIChE J., **32**, 1665 (1986).
 [9] T. Sako, M. Sato, H. Takato, M. Kato: Sekiyu Gakkaishi, **39**, 12 (1996).
 [10] Y. Iwai, Y. Mori, N. Hosotani, H. Higashi, T. Furuya, Y. Arai, K. Yamamoto, Y. Mito: J. Chem. Eng. Jpn., **38**, 509 (1993).
 [11] V.J. Krukoni: in *Proc. Annual AIChE Meeting* (AIChE, San Francisco, USA, 1984), paper 140f.
 [12] D.W. Matson, R.C. Petersen, R.D. Smith: Adv. Cer. Mat., **1**, 242 (1986).
 [13] 内田博久: 図解 ナノテクノロジーのすべて, 監修 川合知二 (工業調査会, 東京, 2001), p. 179.
 [14] T.J. Young, S. Mawson, K.P. Johnston, I.B. Henriksen, G.W. Pace, A.K. Mishra: Biotechnol. Prog., **16**, 402 (2000).
 [15] P.M. Gallagher, M.P. Coffey, V.J. Krukoni, N. Klasutis: in *Supercritical Fluid Science and Technology, ACS Symp. Series 406*, eds. K.P. Johnston, J.M.L. Penninger (ACS, Washington, DC, 1989), p. 334.
 [16] M. Kitamura, M. Yamamoto, Y. Yoshinaga, H. Masuoka: J. Crystal Growth, **178**, 378 (1997).
 [17] M. Kitamura, Y. Yoshinaga, H. Masuoka: Industrial Crystallization 1999, **1** (1999).
 [18] J. Bleich, B.W. Muller: J. Microencapsulation, **13**, 131 (1996).
 [19] B.Yu. Shekunov, M. Hanna, P. York: J. Crystal Growth, **199**, 1345 (1999).
 [20] A. Kordikowski, T. Shekunov, P. York: Pharm. Res., **18**, 682 (2001).
 [21] A. D. Edwards, B. Yu. Shekunov, A. Kordikowski, R. T. Forbes, P. York: J. Pharm. Sci., **90**, 1115 (2001).
 [22] Y. Komai, H. Kasai, H. Hirakoso, Y. Hakuta, H. Katagi, S. Okada, H. Oikawa, T. Adschiri, H. Inomata, K. Arai, H. Nakanishi: Jpn. J. Appl. Phys., **38**, L81 (1999).

[2002年7月22日受理]