晶析造粒操作における結晶形の制御

—トルブタミドの結晶多形の生成機構—

Control of the Crystal Form by the Spherical Crystallization Technique

—Factors Causing Polymorphism of Tolbutamide Spherical Agglomerates—

佐 野 昭 光*, 栗 木 武 男*, 川 島 嘉 明**

Akimitsu SANO, Takeo KURIKI, Yoshiaki KAWASHIMA

竹 内 洋 文**, 日 野 知 証**, 丹 羽 敏 幸**

Hirofumi TAKEUCHI, Tomoaki HINO, Toshiyuki NIWA

Key Words : Tolbutamide, Spherical Crystallization Technique, X-ray Diffraction,
Particle Design, Recrystallization, Polymorphism.

1. 緒 言

著者らは晶析と造粒を同時に行う球形晶析法¹⁾を開発した。本法は晶析した微細結晶が凝集して球形の造粒物として得られ、プロセスの複合および流動性、充てん性等の粉体物性の改善が出来る新しい粒子設計法^{2), 3)}である。

Tolbutamide (TBM)はSimmonsら⁴⁾によりベンゼン・ヘキサン混液およびエタノール・水混液から結晶形A型およびB型をそれぞれ生成することが報告されている。そして、彼らはA型およびB型の溶解性並びに生物学的利用率は同等であるが、B型はホッパー内でブリッジングおよび打錠時にキャッピングを発生し易いことを報告している。また、結晶多形間において圧縮性、溶解性、生物学的利用率等に有意な差があることも知られている^{5), 6)}。このように結晶多形がこれらの二次特性に大きな影響を与えるために、晶析の過程で結晶形をコントロールすることは重要なことであ

る^{7), 8)}。本法は晶析を伴うので、晶析操作をコントロールすることにより、二次物性がより有利な結晶形にすることができる。そこで、本研究ではTBMの結晶多形を製造するために種々の晶析操作法を試み、これら結晶多形の生成要因を明らかにすることを目的とした。

2. 実 験

2.1 晶析操作法

A法：250m³の水(I：晶析溶媒)を円筒容器に入れ、タービン型攪拌羽根で600回転で攪拌しながらTBM5gを溶解したエタノール溶液(II) 50m³と15m³の酢酸イソプロピル(以下IPA；Ⅲ：液体架橋剤)の混液 65m³を瞬時に加えて、TBMを晶析させて25±1°で40分間造粒した。また、ⅡとⅢの混液の組成比を一定にして混液の量を6.5～39m³に変化させて同様に250m³のIに加えて造粒した(図1および図2)。

B法：TBMを含む50m³のⅡと15m³のⅢの混液 65m³を円筒容器に入れ、攪拌しながら、250m³のIを加えてA法と同様に造粒した。また、Iの添加量を50～200m³に変化させてⅡとⅢの混液 65m³に加えて造粒した(図2)。

C法：250m³のIと15m³のⅢの分散液を円筒容器に入れ、攪拌しながら、TBMを含む50m³のⅡを加えて

平成2年9月3日受付

粉体工学会第26回夏期シンポジウム(1990年7月、神戸)にて発表

*ヘキストジャパン(株)医薬総合研究所

(〒350 川越市南台1-3-2) TEL 0492-43-6124 内線 2753

**岐阜薬科大学製剤学研究室

(〒502 岐阜市三田洞東5-6-1) TEL 0582-37-3931

(a) Cylindrical vessel (500ml), (b) Motor, (c) Turbine type agitator (6 blades, agitation speed 600r.p.m.), (d) Water bath (temperature $25 \pm 1^\circ\text{C}$), (e) Regulator

図1 球形晶析造粒装置

I : Water (Crystallization solvent), II : Ethanol,
III : Isopropyl acetate (Bridging liquid)

図2 トルブタミドの球形晶析造粒操作法

造粒した(図2)。

D法：TBMを含むIIを円筒容器に入れ、攪拌しながら、250mlのIと15mlの分散液を加えて造粒した(図2)。

E法：TBMを含む50mlのIIを円筒容器に入れ攪拌しながら、250mlのIを加えて晶析直後、30秒、1分および2分後に15mlのIIIを加えて、造粒した。また、晶析30秒後にIIIの添加量を0.2～10mlに変化させても行った(図2)。

2.2 TBMの再結晶

水・エタノールおよび水・エタノール・IPA混液の組成比を変えた種々の混液にTBMを 50° で溶解した後、 25° で放置して再結晶した。

図3 トルブタミドA型およびB型の粉末X線回折

2.3 粉末X線回折装置による結晶多形の組成比の測定

図3に示すように、TBMのA型は $2\theta = 12.2^\circ$ 、B型は $2\theta = 11.4^\circ$ にそれぞれ固有のピークを示すのでSpurrの方法⁹⁾を準用して各々の固有のピーク強度を求め、式(1)よりTBM造粒物のA型の組成比を測定した。

$$\text{A型の組成比} = \frac{1}{1 + \frac{1}{K} \times \frac{I_B - I_{B'}}{I_A - I_{A'}}}$$

$$1/K = (I_{A50} - I_{A'}) / (I_{B50} - I_{B'})$$

(1)

I_A : 試料の 12.2° におけるピーク強度

I_B : 試料の 11.4° におけるピーク強度

$I_{A'}$: A型の 11.4° におけるピーク強度

$I_{B'}$: B型の 12.2° におけるピーク強度

I_{A50} : A型とB型の混合物(1:1)の 12.2° におけるピーク強度

I_{B50} : A型とB型の混合物(1:1)の 11.4° におけるピーク強度

3. 結果および考察

3.1 晶析操作A～E法におけるTBM造粒物の結晶形および溶液の組成変化

A～D法で得た晶析造粒物の結晶形はA型とB型の混合物で得られ、その組成比は晶析操作法により異なり、B法はA、CおよびD法に比べてB型の組成割合が多く、添加法が結晶形に影響を与えることが示唆された(表1)。そこで、各晶析操作法の溶液組成の変化について考察した。

A法とC法の場合、良溶媒に溶けているTBMは貧溶媒に添加されると、直ちに析出を始める。そして図4に示すように、A法の溶液組成はXより晶析造粒点Sへと、C法ではX'よりSへと変化する。一方、B法

表1 トルブタミド晶析造粒物の結晶形の組成比

	Method A	Method B	Method C	Method D	Method E			
					Immediately	30s	1 min	2 min
Crystal form	A:B	A:B	A:B	A:B	A:B	A:B	A:B	A:B
Composition ratio	9:1-8:2	8:2-5:5	9:1-8:2	8:2-7:3	9:1-7:3	9:1-5:5	1:9-0:10	0:10

S: agglomeration point, R: TBM crystallization point in Method B, Y': TBM crystallization point in Method E, Y": point of addition of isopropyl acetate in Method E.

図4 トルブタミドの晶析操作における溶液組成図

とD法はその逆にTBMが溶けている良溶媒に貧溶媒を添加するので、B法の溶液組成はZ'よりR（B法でのTBMの晶析点）を経てSへと変化するが、Z'～Rの間では、TBMは溶解状態にあり、R以降で晶析する。

一方、E法での造粒物の結晶形はTBMの晶析直後、30秒後にIPAを加えたとき、A～D法とほぼ同様の組成比を示したが、1分および2分後にIPAを添加すると、ほとんどがB型であり、IPAの添加時期はTBMの結晶形に大きな影響を与えた(表1)。すなわち、E法の溶液組成はYからY'（E法におけるTBMの晶析点）を経て晶析を伴いながらY''（E法でのIPAの添加点）へと変化する。そして、このY''でIPAを添加するので溶液組成はSへと変化するが、IPAの添加時期が時間的変化を伴うために、添加時期が早い程Y''の状態は短く、短時間でSへと変化するが、遅い程Y''の状態を長く持続する。このように、溶液の組成変化とTBMの析出はA～E法のそれぞれの操作法によって異なることが示唆された。

3.2 結晶形に及ぼすエタノール、水及びIPAの影響

以上の考察を明らかにするために、晶析造粒点S以外の各々の溶液組成点で晶析造粒を行い結晶形におよぼす溶液組成比の影響を調べた(図5)。A法はエタノール量を、B法は水の量を、さらに、E法ではTBM

E1-E4: Method A, W1-W4: Method B, I1-I4: Method E, S: agglomeration point, R: TBM crystallization point in Method B.

図5 晶析造粒操作A法およびB法における溶液組成比

が析出した後、30秒後にIPAの添加量を変化させて造粒した。

A法ではエタノール濃度の増大に伴ってA型の生成が多くなり、B法では水濃度の増大に伴ってB型の生成が減少し、E法ではIPA濃度の増大に伴い、A型の生成が多くなった(表2)。

また、B法では水濃度がR（水濃度53%）以上になったとき、TBMが析出するので、R付近のW1およびW2の組成比で得た結晶形に着目してみるとほとんどがB型であった。さらに、IPAの濃度が無視出来る組成比I1での結晶形がB型であったことおよび表1に示したIPAの添加時期が遅くなる程B型が生成したこ

表2 種々の溶液組成比で造粒した時のトルブタミド晶析造粒物の結晶形の組成比

Method A			Method B			Method C		
Aggl. EtOH point ratio (%)	A:B		Aggl. Water point ratio (%)	A:B		Aggl. IPA point ratio (%)	A:B	
E1	1.5	3:7	W1	56	1:9	I1	0.2	0:10
E2	3.0	6:4	W2	66	1:9	I2	0.9	4:6
E3	5.8	9:1	W3	74	2:8	I3	1.5	8:2
E4	8.3	9:1	W4	79	3:7	I4	2.9	9:1

Aggl.= agglomeration. IPA= isopropyl acetate. E1-E4, W1-W4 and I1-I4 indicate the respective composition points(agglomeration points) shown in Fig.5.

とよりTBMは水・エタノール混液よりB型で晶析することが明らかになった。

これらの事実よりTBMの結晶形は晶析時の溶液組成に依存することが示唆された。

3.3 再結晶法による結晶形

図6に示した種々の溶液よりTBMを再結晶した。その結果を表3に示した。TBMは水・エタノール・IPA溶液において、R付近ではB型で、S付近に近づくにつれてA型とB型の混合物で得られ、SではほとんどがA型で晶析した。

一方、水・エタノール溶液では、いずれもB型で晶析した。これらの結果は異なる溶液組成比で造粒したときの結果に一致し、これまでの考察を支持した。

3.4 結晶多形の生成要因

球形晶析A～E法で生成する結晶多形の要因を次のように推定した。

A法：系(溶液)はエタノール・IPA混液の添加と同時に晶析を伴いながら、組成変化して瞬時に晶析造粒点Sに達して、この点で大部分がA型の結晶核として発生し、結晶の成長時期を経て大部分がA型の結晶を生成する。一方、界面ではZ'よりR(B法での晶析開始点)を経て組成変化してSに達する。すなわち、界面では良溶媒に溶解しているTBMはRを通過した点

でB型のみで結晶核を発生するが、組成変化の進行と共にA型の結晶核も発生するようになる。

このように、系全体ではほとんどがA型で晶析されるが、界面において少量のB型が生成するので、造粒物はA型とB型の混合物であるが、大部分がA型で生成する。

B法：系はA法における界面での組成変化と同様に推移してZ'よりRを経てSに変化する。TBMはZ'とR間では溶解しているが、Rを通過した点でB型の核として発生し、組成変化と共にA型の核を発生し始め、SではほとんどがA型の核として発生するので、A型の組成割合が多い混合物として得られる。

C法：系はX'より晶析を伴って組成変化してSに到達する。系全体ではSではほとんどがA型を、界面ではY'付近でB型を生成する。その結果、A法と同様にA型とB型の混合物であるが、大部分はA型で生成する。

D法：系はYよりY'付近を経てSに組成変化する。Y'付近でB型が晶析し、S付近でA型を析出するためにA型とB型の混合物が得られる。

E法：系はYよりY'(E法での晶析開始点)を経て晶析を伴いY''に組成変化する。この点でIPAを添加すると系はSへと変化する。系の組成がY''になった時点から2分後にIPAを添加した場合、Y'とY''の間でB型の結晶核の発生が2分間継続する。その後、結晶の成長時期へと移行してB型が生成する。すなわち、2分後にIPAを添加すると、系の組成はY''からSへと変化するが、この時点(晶析2分後)ではB型の核の発生が終了しており、そして、溶液中にはTBMが溶解していないので、SにおいてはA型の結晶核の発生はもはや起こらないためにB型のみが生成する。

一方、Y''になった時点から直後、30秒後、1分後にIPAを添加した場合は、添加時期が早くなる程A型の割合が多くなった。つまり、Y''でのTBMの析出が終了する前にIPAを添加すれば、溶解しているTBMはY''とS間の組成より晶析する。すなわち、溶解しているTBMは系がY''からSへと変化するために、Y''とS間ではA型の核として発生し、成長する。つまり、

図6 再結晶溶媒の溶液組成比

表3 再結晶によるトルブタミドの結晶形の組成比

Crystal form	Recrystallization point*																
	Method A	Method B							Method D			Method E					
		S	B 1	B 2	B 3	R	B 4	B 5	D1	D2	Y'	E	Y''	X	Y	Z	
A	4-8	9-10	8-2	8-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	10	10	
B	6-2	1- 0	2-8	2-8	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	0	0	

* The various composition points of the solution for recrystallization of TBM, shown in Fig. 6.

A型の結晶核の発生の割合はY”からSへの組成の変化が起こるまでの時間に依存する。したがって、IPAの添加時期が早くなる程、A型の結晶の生成がB型の核の生成より多くなってA型の生成が多くなる。

4. 結 論

TBMの結晶多形が発生する要因は晶析操作法の違

いによって生ずる晶析造粒点に至るまでの溶液組成の履歴がそれぞれに異なることによる。すなわち、TBM晶析造粒物の結晶形は結晶核発生時の溶媒の環境(組成)に依存することが明らかとなった。

また、球形晶析法は溶媒の組成をコントロールすることにより、目的の結晶形を得ることが可能であり、有用な粒子設計法であることが示唆された。

引 用 文 献

- 1) Kawashima, Y., M. Okumura and H. Takenaka : *Science*, **216**, 1127 (1982)
- 2) Kawashima, Y., M. Okumura, H. Takenaka and A. Kojima : *J. Pharm. Sci.*, **73**, 1535 (1984)
- 3) 川島嘉明, 半田哲郎, 竹内洋文, 奥村真也 : 粉体工学会誌, **20**, 759 (1983)
- 4) Simmons, D. L., R. J. Ranz, N. D. Gyanchandani and P. Pieotte : *Can. J. Pharm. Sci.*, **7**, 121 (1972)
- 5) Muzaffar, N. A. and M. A. Sheikh : *J. Pharm.* (Lahore), **1**, 59 (1979)
- 6) 有田隆一 : 月刊薬事, **21**, 2737 (1979)
- 7) Kawashima, Y., S. Aoki, H. Takenaka and Y. Miyake : *J. Pharm. Sci.*, **73**, 1407 (1984)
- 8) Kawashima, Y., S. Y. Lin, M. Ogawa, T. Handa and H. Takenaka : *J. Pharm. Sci.*, **74**, 1152 (1985)
- 9) Spurr, R. A. and H. Myers : *Anal. Chem.*, **29**, 760 (1957)

☆ご投稿にあたって

下記申込書の様式に従って、編集事務局宛ご送付願います。

おりかえし原稿用紙を送付いたします。

投 稿 申 込 書

著 者 名 (連絡者名には○印をお願いします。
なお、連絡者が会員の場合は、会員番号もお願いします。)

_____ 会員番号 _____

所 属 _____

連 絡 先 〒 _____ Tel _____

原 稿 種 別 (研究報告の場合は I, II の区別も願います。)

題 目 _____

投稿予定日 _____ 年 _____ 月 _____ 日