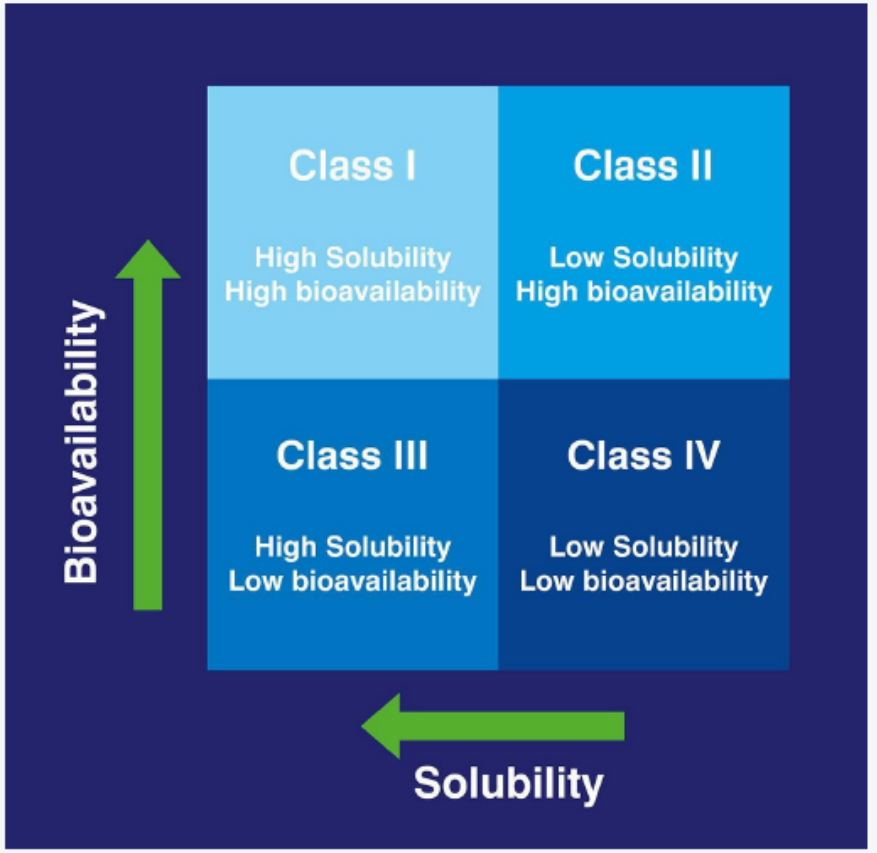
APIの結晶化

Micropore Crystallisation

APIは、それぞれの溶解度とバイオアベイラビリティによって右図の様に分類されています。

- 大部分のAPIは、難溶性のBCS Class II/ IVに分類されます。
- 結果としてパイプラインで製造されるAPIの90%が難溶性薬物です。



Micropore社のマイクロミキシング技術が貢献できること

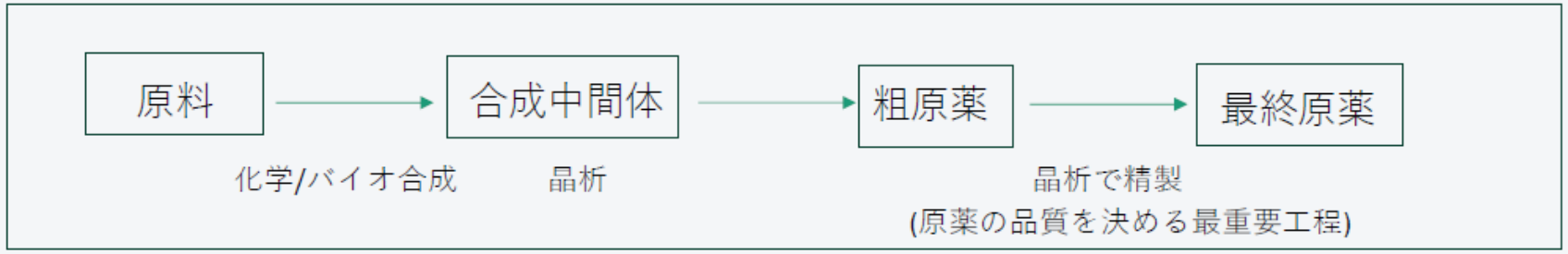
- API結晶化プロセスの制御
- 結晶サイズを小さくすることによる、API表面積の増大。結晶多形の制御。
- 溶出性とバイオアベイラビリティの向上

APIの製造工程

Micropore Crystallisation

原薬の固体状態の特性(晶癖、粒子径、結晶多形等)は、製剤化、安定性、バイオアベイラビリティ等に影響を及ぼす。

一般的な原薬製造の流れ



原薬製造において、晶析は原薬の品質をコントロールする極めて重要な操作であり、
原薬の品質は通常原薬の晶析工程で決まる。

原薬製造の晶析は通常バッチ操作で行われるが、スケールアップが難しい工程であり、
結晶の粒子径や多形に関係したトラブルが多く発生すると言われている。
また、バッチ生産ではバッチ間の品質にばらつきが生じるなどいくつか懸念事項がある。

連続晶析プロセスの開発が注目されている！
(求められる品質の製品を効率的に再現性良く製造できる可能性)

Micropore社メンブレンマイクロミキシング技術によるAPIの連続的な結晶化手法①

Micropore Crystallisation

- 貧溶媒晶析

・化合物の結晶化の方法の1つで、結晶化させたい化合物を溶媒にし、その化合物が不要又は難溶である貧溶媒を添加することで析出を誘起する。

・貧溶媒晶析は、蒸発結晶化プロセスに代わり省エネな方法となり得る。

⇒Micropore社の膜乳化装置を使った貧溶媒晶析では、結晶質粒子、非晶質粒子を生成することができる。

Micropore社メンブレンマイクロミキシング技術によるAPIの連続的な結晶化手法②

Micropore Crystallisation

- 反応晶析

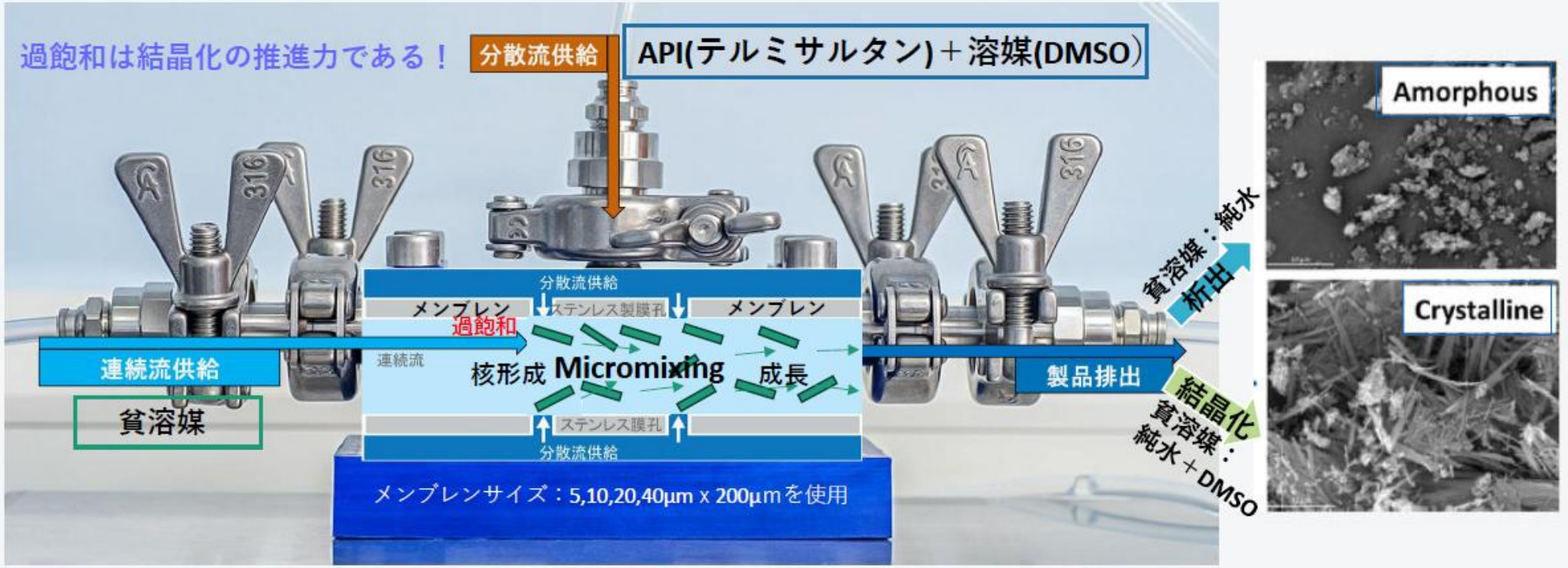
・化学品の製造プロセスでは、化学反応と制御された結晶化を単一のハイブリッドプロセスとして組み合わせることに大きな関心が寄せられているが、従来の化学品製造プラントでは、化学反応プロセスの後に再結晶化が別工程として行われており、一般に反応により化合物が変化してそれに伴い溶解度が急激に変化するため、冷却晶析等に比べて粒度分布をコントロールすることが困難であることが知られている。

・反応晶析では、目的とする生成物に向けた最終的な化学反応と、所望のサイズや形態を得るための制御された結晶化が同時に進行する。

⇒Micropore社の膜乳化装置を使って、液体反応物の層流混合を生成し、反応性の高い混合環境を形成することで、化学反応工程と再結晶化工程を連続して行う事ができ、時間とコストの削減、追加試薬やエネルギーの節約、必要に応じてスケールアップが容易である。

Micropore社クロスフロー膜乳化装置による貧溶媒晶析の例

(Cryst.Growth Des.2023,23,3720-3730 “Antisolvent Crystallization of Telmisartan Using Stainless-Steel Micromixing Membrane Contactors” Matthew John Bennett, Elina Beveniou, Alex Robin Kerr, and Marijana M. Gragosavacより)

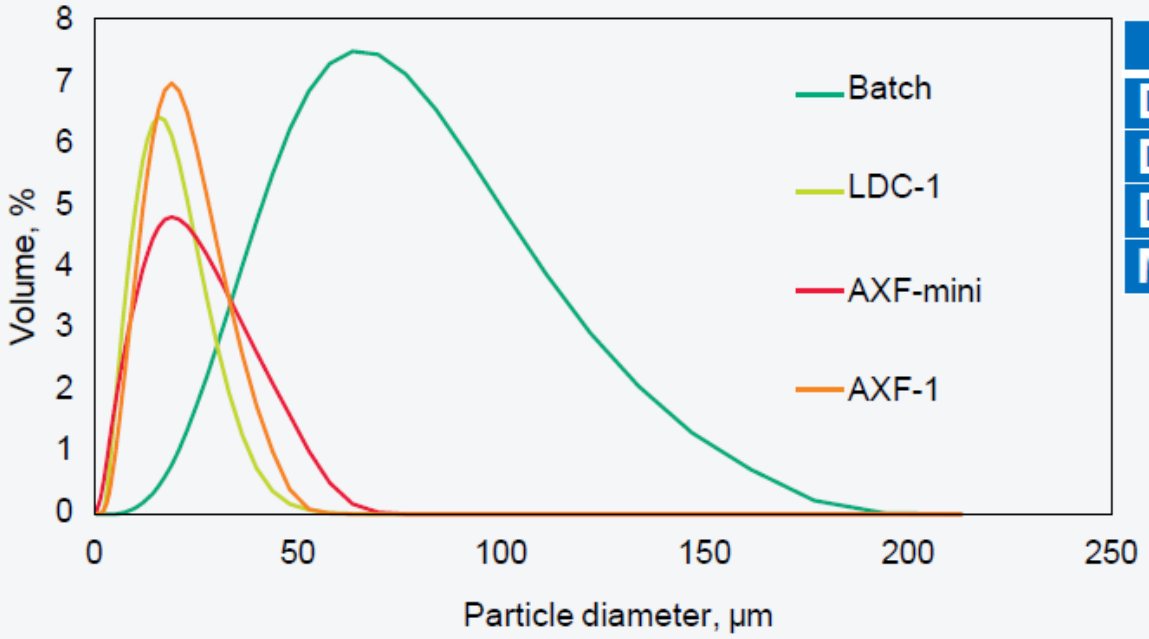


APIの結晶化にクロスフロー膜乳化装置使用の利点：連続相の流れに垂直に供給された分散相中のAPIを含む溶液は、マイクロミキシングにより直ちに過飽和状態となり、連続相の流れに乗って形成された核が押し出される。
メンブレン表面上に生成物の堆積や、メンブレンの詰まりを防ぐ。

テルミサルタンの貧溶媒晶析①

Micropore Crystallisation

高血圧、心不全、糖尿病性腎症の治療に使われる**テルミサルタン**(BCS II)の結晶化(貧溶媒晶析)に関する主要なケーススタディ

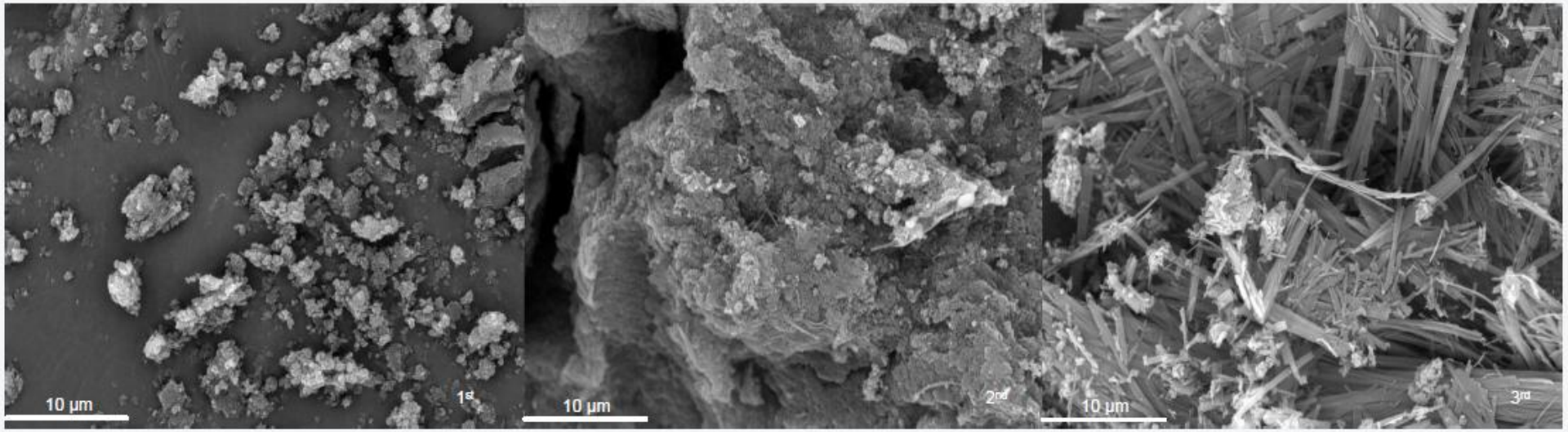


	Batch	LDC-1	AXF-mini	AXF-1
D10 (µm)	30.8	7.0	4.67	6.2
D50 (µm)	63.5	14.3	15.8	14.5
D90 (µm)	114.1	26.4	37.4	28.0
Mean (µm)	68.6	15.8	18.7	16.0

テルミサルタンの貧溶媒晶析②

Micropore Crystallisation

結晶性に関する研究では、メンブレンを用いることで結晶相又は非晶質相のいずれも制御できます。



非晶質性 – AXF-1

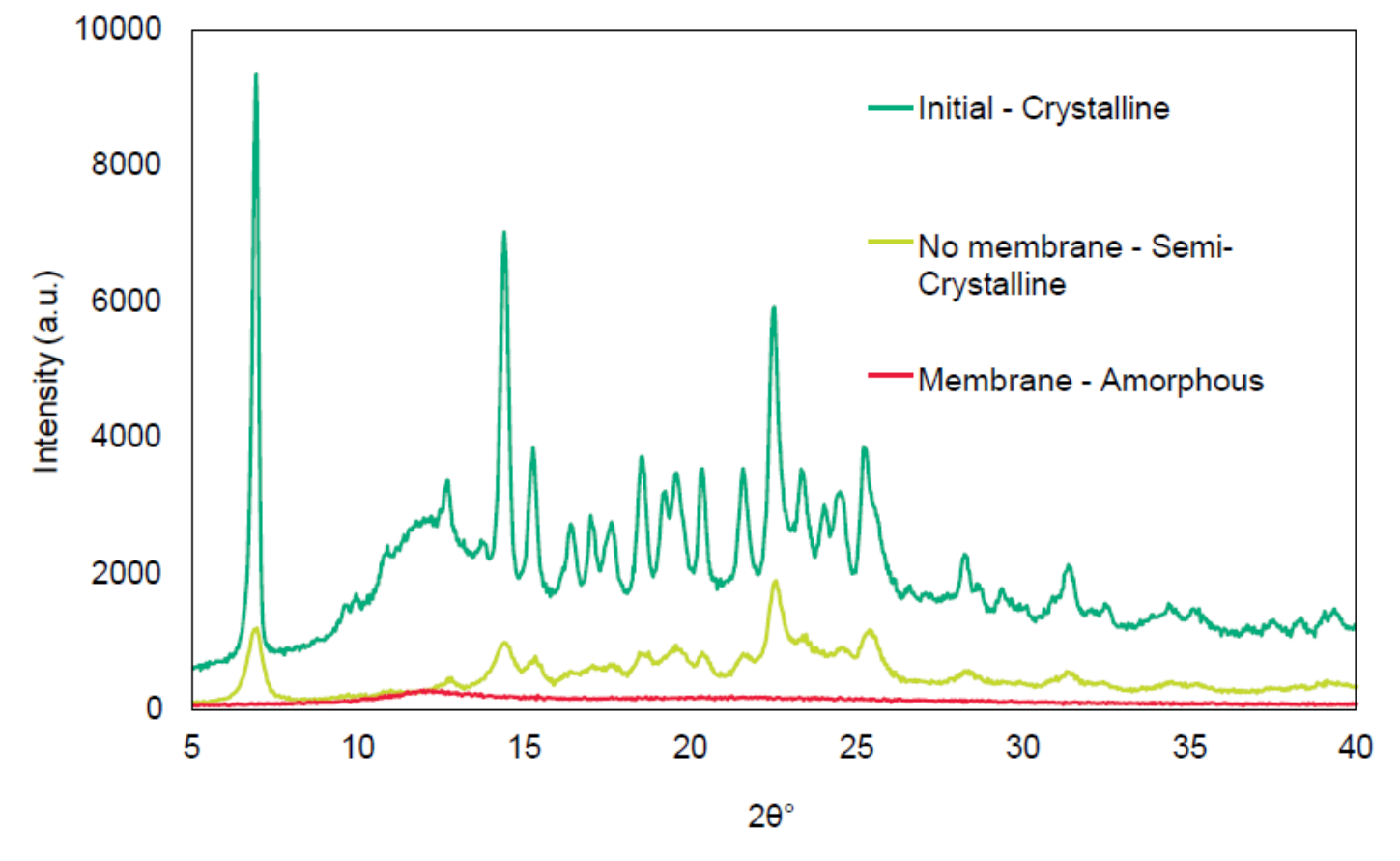
半結晶性 – メンブレンを使用せず

結晶性 – 再結晶化前の状態

テルミサルタンの貧溶媒晶析③

Micropore Crystallisation

メンブレンを使用することによる、結晶性の制御についての研究結果



産業における結晶化プロセス設計
～膜乳化装置を用いた反応晶析への応用～

Micropore Crystallisation

現状のプロセス

・所望の生成物を得るために試薬が混合される多段階反応を伴う傾向がある。
・これらの反応は、温度、pH範囲、圧力などの特定の条件下で実施する必要がある。
・反応ステップの後、副生成物又は残留溶媒のいずれかを介した生成物の分離と精製の為にさらなるプロセスが実施される。

産業における結晶化のプロセス設計で必要となる要素

結晶のサイズ、形状、純度及び多形形態を制御することを目的とする平均サイズの小さな結晶を直接製造するためには、**均一で高い過飽和**、**すなわち高い核生成速度を生じさせることが可能な単離技術と、装置構成が必要となる。**
このプロセスを同時に行うと、反応ステップと再結晶ステップとを分ける必要がなくなる。
(時間と費用を抑えることができる）。**安価で、簡便に、高品質の製品製造につながる！**

Micropore社のクロスフロー膜乳化装置を用いた反応晶析

目的の生成物に対する最終的な化学反応と目的のサイズ及び形態に向けた制御された結晶化とが**同時に起こる。(攪拌などの乱流を起こして固体粒子を生成する従来技術とは対照的)**
クロスフロー膜にでは、連続相の流れを利用して、膜から液滴を離脱させ、メンブレン細孔を通ってくる分散相の流れを押し流すので、均一に流体を混合することができる。

Micropore Crystallisation

連続生産に向けた膜乳化技術を使った製剤の結晶化/非晶質化

- 反応晶析アプリケーションの技術について、国内特許出願中
- 貧溶媒晶析アプリケーションの技術について国内特許出願中
- 難溶性経口製剤の製剤化プロセスにおいて一般的に使用されるスプレードライ法に置き換えて、クロスフロー膜入化技術を使用した連続処理が行える可能性

