

| | |
|---------|---|
| 氏名 | さとう ひろやす 佐藤 弘康 |
| 本籍（国籍） | 埼玉県 |
| 学位の種類 | 博士(工学) |
| 学位記番号 | 工博 第259号 |
| 学位授与年月日 | 平成27年 9月25日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第5条第1項該当 課程博士 |
| 研究科及び専攻 | 工学研究科フロンティア物質機能工学専攻 |
| 学位論文 題目 | 医薬品原薬製造への応用を目指した有機化合物の 晶析現象と操作に関する研究 |
| 学位審査委員 | 主査 准教授 土岐 規仁 副査 教授 八代 仁 副査 教授 平原 英俊 副査 准教授 横田 政晶 |

論文内容の要旨

医薬品（錠剤，カプセル剤等）は原薬（医薬品の有効成分，主に結晶）を製剤化することで製造される．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ため，医薬品製造においては非常に重要であり，それらは通常原薬の晶析工程で決まる．また，原薬製造工程において，晶析操作のトラブルは多く，晶析に起因するろ過や乾燥のトラブルも多い．従って，結晶を設計し晶析をコントロールすることは，原薬製造において極めて重要な課題である．本研究では，医薬品原薬製造への応用を目指し，Orantinib 原薬，及びアスパラギン酸(Asp)を用いて，晶析現象と操作に関する検討を行った．

Orantinib 原薬は，残留イソプロパノール(IPA)量及び粒子径分布がバラツキやすく，中和晶析で最終原薬を得ているためそれらのコントロールが難しいという課題があった．本研究では，実験計画法(DoE)を使用して全 36 実験で，Orantinib 原薬晶析のプロセスパラメータのスクリーニング，最適化，及び検証実験を行い，残留 IPA 量及び粒子径分布のコントロールを両立できるプロセスを見出した．スクリーニングの結果，各パラメータの残留 IPA 量及び粒子径への影響の強さと傾向が明らかとなり，温度と溶媒組成がクリティカルプロセスパラメータであることが判明した．次に，プロセスパラメータの最適化を実施し，応答曲面モデルを作成して，残留 IPA 量及び粒子径分布のコントロールを両立できる最適条件を計算により導き，温度と溶媒組成に関するデザインスペースを構築した．最後に，計算により導いた最適条件で検証実験を実施し，目標とする残留 IPA 量及び粒子径分布の Orantinib 原薬が得られることを実証した．

晶析系に僅かに存在する不純物が結晶多形の析出や転移速度に影響を与えること

や、製品結晶の晶癖を劇的に変化させることがあるため、頑健な晶析プロセスを構築するためには、不純物の影響を明らかにすることは重要な課題である。本研究ではアミノ酸 (Asp) の晶析における不純物 (Asn) の影響を検討した。まず、L-Asp 晶析において、L-, 又は D-Asn の影響について検討した結果、L-Asn 存在下では添加物無添加系又は D-Asn 存在下に比べて顕著な核発生の遅れが Focused Beam Reflectance Measurement (FBRM) で観測され (Fig. 2), 得られた製品結晶形状にも変化が認められた。さらに、製品結晶の分析結果から L-Asn は L-Asp 結晶格子に取り込まれ固溶体を形成していることが示された。従って、L-Asp 晶析において、L-Asn がキラリティー特異的な効果を示し、テーラーメイド添加物として作用することがわかった。次に、速度論的作用メカニズム、即ち、L-Asp の結晶成長速度に及ぼす L-Asn の面選択的効果について検討した。その結果、a 軸方向においては L-Asn の影響は小さく、b 軸方向においては L-Asn 濃度によって L-Asp 結晶成長を促進、抑制、また結晶面が溶解する現象が認められ、c 軸方向においては L-Asp 結晶成長速度は L-Asn 添加量の増量に伴い低下した。さらに、攪拌系、即ち回分晶析においても静置系での結晶成長と同様の挙動を示し、L-Asn の効果は面選択的に作用することがわかった。さらにテーラーメイド添加物の効果を応用して、L-, 又は D-Asn 存在下における DL-Asp の晶析による光学分割を検討した。DL-Asp ラセミ化合物結晶格子を構成する L-, 又は D-Asp の一部が L-, 又は D-Asn に置換した固溶体を形成させ、遊離した L-, 又は D-Asp をろ液から晶析させた。得られた結晶は、L-, 又は D-Asp と L-, 又は D-Asn の固溶体、及び DL-Asp と L-, 又は D-Asn の固溶体との混合物であったが、本研究において考案する新しい方法でラセミ化合物の光学分割が可能であると考えられた。

様々な角度から晶析現象と操作を研究した。Orantinib 原薬晶析においては DoE を使用してプロセスパラメータをシステムティックに検討し目的とする品質の原薬が得られるプロセスを開発した。L-Asp 晶析においては不純物の影響を検討し、L-Asn が引き起こす核発生の遅れを FBRM で観察した。さらに L-Asp 結晶成長に及ぼす L-Asn の影響を速度論的に検討した。これらの技術を組み合わせることで、所望の結晶を設計し、晶析をコントロールできるようになると期待される。そして、これらの技術を医薬品原薬の製造プロセス開発へ応用し、工業化を考慮して高品質の原薬が安定して得られる頑健な製法の確立に活かすことができると考える。

論文審査結果の要旨

医薬品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およぼすため、医薬品製造においては非常に重要であり、それらは通常原薬の晶析工程で決まる。従って、所望結晶を設計し晶析をコントロールすることは、原薬製造において重要な課題である。本研究では、医薬品原薬製造への応用を目指し、Orantinib 原薬 (3-[2,4-dimethyl-5-[(E)-(2-oxo-1H-indol-3-ylidene)methyl]-1H-pyrrol-3-yl] propanoic acid), 及びアスパ

ラギン酸 (Asp) を用いて、晶析現象と操作に関する検討を行った。

本論文は、第 1 章に緒論、第 2 章では Orantinb 原薬を用いて晶析のプロセスパラメータ管理による粒子径分布及び残留溶媒コントロール、第 3 章では、L-Asp 晶析における不純物 [L-, D-アスパラギン (Asn)] の影響、第 4 章では、第 3 章の結果を応用した L-, 又は D-Asn 存在下における DL-Asp の晶析による光学分割に関する研究について、それぞれ述べている。そして、第 5 章では、第 3 章の結果を基礎的に研究し、L-Asn が L-Asp 結晶成長に及ぼす影響の速度論的考察について述べ、最後に、第 6 章に総括を述べている。

第 2 章では、Orantinib 原薬において、残留イソプロパノール (IPA) 量及び粒子径分布のコントロールが難しいという課題があった。そこで、実験計画法 (DoE) を使用して Orantinib 原薬晶析のプロセスパラメータのスクリーニング、最適化、及び検証実験を行い、残留 IPA 量及び粒子径分布のコントロールを両立できるプロセスを見出した。スクリーニングの結果、各パラメータの残留 IPA 量及び粒子径への影響の強さと傾向が明らかとなり、温度と溶媒組成がクリティカルプロセスパラメータであることを見出した。次に、プロセスパラメータの最適化を実施し、応答曲面モデルを作成して、残留 IPA 量及び粒子径分布のコントロールを両立できる最適条件を計算により導き、温度と溶媒組成に関するデザインスペースを構築した。最後に、計算により導いた最適条件で検証実験を実施し、目標とする残留 IPA 量及び粒子径分布の Orantinib 原薬が得られることを示している。

第 3 章では、Asp 晶析におけるアスパラギン (Asn) の影響について検討し、L-Asn 存在下では添加物無添加系又は D-Asn 存在下に比べて顕著な核発生の遅れが Focused Beam Reflectance Measurement (FBRM) で観測され、得られた製品結晶形状にも変化を認めている。さらに、L-Asn は L-Asp 結晶格子に取り込まれ固溶体を形成していることを示している。

第 4 章および第 5 章では、L-Asp の結晶成長速度におよぼす L-Asn の面選択的効果について検討し、a 軸方向においては L-Asn の影響は小さく、b 軸方向においては L-Asn 濃度によって L-Asp 結晶成長を促進、抑制、また結晶面が溶解する現象を見出した。さらにこの効果を応用して、L-, 又は D-Asn 存在下における DL-Asp の晶析による光学分割を検討し、DL-Asp ラセミ化合物結晶格子を構成する L-, 又は D-Asp の一部が L-, 又は D-Asn に置換した固溶体を形成させ、遊離した L-, 又は D-Asp をろ液から晶析させることを示している。得られた結晶は、L-, 又は D-Asp と L-, 又は D-Asn の固溶体、及び DL-Asp と L-, 又は D-Asn の固溶体との混合物である、本研究において考案する新しい方法でラセミ化合物の光学分割が可能であることを示している。

第 6 章では、本論文の総括を述べている。様々な角度から晶析現象と操作を研究し、プロセスパラメータをシステマティックな検討から、目的とする品質の結晶が得られるプロセスを開発し、速度論的な検討もしている。これらの技術を組み合わせることで、所望の結晶を設計し、晶析をコントロールできるようになる

と期待される。そして、これらの技術を医薬品原薬の製造プロセス開発へ応用し、工業化を考慮して高品質の原薬が安定して得られる製法の確立に役立てることができると考えられる。

よって、本論文は博士（工学）の学位論文として合格と認める。

原著論文名

New Optical Resolution Method for Racemic DL-Aspartic Acid by Crystallization in the Presence of D- or L-Asparagine as a Tailor-Made Additive, H. Sato, N. Doki, M. Yokota, K. Shimizu, S.Yano, Journal of Chemical Engineering of Japan (In press: Vol.48, No.9, 2015)