

## 結晶の形態と、破壊：

### APIの湿式粉碎工程でのスケールアップ製造

Merck&Co.社の研究者達は、粒径の低減と制御に必要な製造プロセス、特に、速度とプロセス効率に対する結晶形態の効果を研究しました<sup>1</sup>。結晶構造、形態、および結晶成長エネルギーの分子シミュレーションにより、より良い粉碎技術と設備の選択に成功しました。

薬物や添加剤などの有機結晶性材料から均一な粉末を製造するには複雑な製造工程が求められます。機械設備の設定、化合物特有のプロセスの適切な選択、および均一な粒径と形態の達成といった課題の解決は、研究や製造技術開発への大規模な投資を必要とします。大規模な実験的試行錯誤を伴わずに改良された大量生産法の予測を可能にする技術は、時間と資金を大幅に節約できるため、医薬産業には非常に重要なものです。

近年では、ローター・ステータと湿潤スラリー間の相互作用をモデル化する流体ダイナミクス技術により、粒径のバルク変化を部分的に説明することの出来る計算流体力学（CFD）モデル<sup>2,3</sup>が開発されています。しかしこのモデルは、結晶の最初の寸法や形状、あるいは得られた粉末の外見的類似性がどうであれ、粉碎後の結晶断片形態にかなり差があるような現象を十分に説明していませんでした。結局のところは、得られた形態や粒径の低減の程度は、粉碎された化合物の結晶格子構造に密接に関係しているのでしょうか。

粒径の低減に関する結晶構造とエネルギー論の役割を理解するために、4つのモデル化合物A, B, CおよびDについて分子シミュレーションを行いました。結合エネルギーは、Hartman-Perdok Morphologyモジュール<sup>4</sup>を用いて計算した後、結晶の成長形態を決定しました。付着エネルギーは成長中の結晶の前面に成長片が付着する際に放出されるエネルギーと定義しました。

結晶の劈開特性は、粉碎などの分解操作において重要となります。そしてそこでは、結晶強度を超える外部応力をその劈開面を横切って受けると、明確な劈開面に沿っての優先的な破壊が頻繁に起こります。成長形態モデル<sup>5</sup>に基づけば、開裂が最も起こり易い劈開面は、最小の結合エネルギーを有するものです。従って、結晶構造、形態、分子間の相互作用、付着エネルギーおよび劈開面に関する知識が、粉碎によって生じ得る結果を理解する手がかりを得るのに必要となります。

表1に示すように、シミュレーション結果は予測と実験での形態の間で非常に良く一致しました。化合物A, B, CおよびDの劈開面はそれぞれ001面（結合エネルギー -31.1kcal/mol）、010面（結合エネルギー -35.2kcal/mol）、001面（結合エネルギー -42.4kcal/mol）および002面（結合エネルギー -88.5kcal/mol）であると同等されました。化合物A, B, Cが同等の結合エネルギーであることから、同様の粉碎プロファイルを共用できるが、化合物Dは結合エネルギーが非常に高いため、粒径の低減にはより高いエネルギー出力が必要であるという仮説がたてられました。実験データは、最初の3種の化合物の粉碎成績が全く同様であるという点で予測と一致していました（図1参照）。100回再生した後の化合物Dは、粒径分布の指針である平均体積粒径が他の化合物に比べてかなり（10~15 $\mu$ mほど）高い値でした。これにより、湿式粉碎中に周りの液体によって発生する外部応力は、化合物Dの結合エネルギーに打ち勝ち破壊を促すほどは強くない、との結論が下されました。代わりに媒体（ビーズ）を用いた粉碎では所望の粒径低減が達成され、これもまた予測と適合しました。

## Industry Sector

医薬製造

## Organization

Merck & Co, Chemical Engineering  
R&D and Analytical Research

## Products

BIOVIA Materials Studio Morphology

## 結論

結論として、分子モデルおよび分子シミュレーションを用いて、結晶の結合エネルギーや形態を正確に求めることができます。これらの結果は、結晶がどのように崩壊するか、どれだけのエネルギーが必要であるか、そしてどのような粉碎操作技術が最良であるかを予測することができます。計算科学的アプローチは、実験データだけでは得難い、粉碎中の結晶の破碎メカニズムを理解するための手がかりを与えます。このような手がかりは、最適な操作上のプロセス設計を可能にし、製造工学への重大な一歩を提示できます。分子モデリングや分子シミュレーションは、実験に費やされる時間と労力を著しく低減でき、バルクプロセスと早期での生成物の同定や開発との結びつきをより親接にします。

## References

1. American Pharmaceutical Review, September/October, 2004.
2. Calabrese, R. V., Francis, M. K., Mishra, V. P. and Phongikaroon, S., "Measurement and Analysis of Drop Size in a Batch Rotor-Stator Mixer", Proceedings:10th European Conference on Mixing, H. E. A. van den Akker and J. J. Derksen, Editors, pp. 149-156, Elsevier Science B. V, 2000.
3. Atiemo-Obeng, V. and Calabrese, R. V., "Rotor-Stator Mixing Devices", Handbook of Industrial Mixing (Chapter 8), E. L. Paul, V. Atiemo-Obeng and S. M. Kresta, Editors, John Wiley and Sons, New York, 2003.
4. BIOVIA Inc., San Diego, 2002.
5. Bandyopadhyay, R. and Grant, D. J. W., Plasticity and slip system of plate-shaped crystals of L-lysine monohydrochloride dehydrate, *Pharma. Res.*, 19: 491-196 (2002).

Morphology & Breakage of Crystals: Scale-Up manufacturing during Wet Milling of API