

NaCl 結晶品質制御を可能にする連続製塩プロセスの確立 —MSMPR 晶析装置を活用した球形晶析造粒法—

田原 耕平

岐阜薬科大学薬学部

概要 NaCl などの無機塩は、一般に蒸発晶析により工業的に生産されているが、蒸発操作を伴わない貧溶媒添加晶析(アンチソルベント法)に関しても多くの研究報告がある。アンチソルベント法は一般に室温操作が可能であり、晶析時の加熱や冷却操作を伴わずエネルギー的に有利である。また、比較的瞬時に高純度の結晶を高収率で得られるメリットがある。しかし、異なる溶媒の混合による局所的な過飽和により、得られた結晶は様々な形状を有し、結果として結晶品質の低下を招いてしまう。製品結晶として生産する上で求められる結晶品質の制御、特に粒子径と粒度分布の制御が困難である。

我々はこれまでに、医薬品製造プロセスの統合及び連続化に取り組んできた。特に、アンチソルベント法を利用した晶析プロセス実行時に粒形制御も可能な球形晶析造粒法を中心に研究を行っている。アンチソルベント法は良溶媒と貧溶媒の二種類の溶媒を使用するが、球形晶析造粒法ではいずれの溶媒に対しても相分離する第三の溶媒を少量添加することで、この溶媒が微細な結晶粒子の結合剤として機能し、晶析中に造粒が進行する。さらに本法では、結合溶媒量により粒子径制御が可能である。

そこで本研究では、医薬品分野で確立した球形晶析造粒法を製塩プロセスに応用し、アンチソルベント製塩の欠点である結晶品質を実用可能なレベルまで向上させる。一方、バッチによる製塩は実生産時に大型プラントが必要であり、希少塩などの製造には適さない。そこで、完全混合槽型連続晶析装置(MSMPR)を利用して球形晶析造粒法の連続プロセス化を行った。

まず、バッチプロセスにおける球形晶析造粒条件の最適化を行った。本研究では、NaCl の良溶媒として水を、貧溶媒としてエタノールを使用し、結合溶媒としては医薬品の製造で実績のあるジクロロメタンを使用した。次にバッチプロセスにおいて球形晶析が可能であった処方条件を用いて、MSMPR 晶析装置により連続球形晶析を試みた。

球形晶析法を NaCl 結晶に適用した結果、医薬品の場合と同様に微細な一次粒子が凝集した造粒物を調製することができた。また NaCl 球形晶析法は MSMPR による連続プロセスを適用することが可能であった。本研究では NaCl 微細結晶の結合溶媒としてジクロロメタンを使用した。今後は実際に食品分野でも使用可能な添加剤を用いて液中造粒が可能であるかを検討する必要がある。

1. 研究背景・目的

NaCl などの無機塩は、一般に蒸発晶析により工業的に生産されているが、蒸発操作を伴わない貧溶媒添加晶析(アンチソルベント法)に関しても多くの研究報告がある。アンチソルベント法は一般に室温操作が可能であり、晶析時の加熱や冷却操作を伴わずエネルギー的に有利であ

る。また、比較的瞬時に高純度の結晶を高収率で得られるメリットがある。しかし、異なる溶媒の混合による局所的な過飽和により、得られた結晶は様々な形状を有し、結果として結晶品質の低下を招いてしまう。製品結晶として生産する上で求められる結晶品質の制御、特に粒子径と粒度分布の制御が困難である。

我々はこれまでに、医薬品製造プロセスの統合及び連続化に取り組んできた。特に、アンチソルベント法を利用した晶析プロセス実行時に粒形制御も可能な球形晶析造粒法を中心に研究を行っている(Tahara K et al., Cryst Growth Des. 2015)。アンチソルベント法は良溶媒と貧溶媒の二種類の溶媒を使用するが、球形晶析造粒法ではいずれの溶媒に対しても相分離する第三の溶媒を少量添加することで、この溶媒が微細な結晶粒子の結合剤として機能し、晶析中に造粒が進行する。さらに本法では、結合溶媒量により粒子径制御が可能である。

そこで本研究では、医薬品分野で確立した球形晶析造粒法を製塩プロセスに応用し、アンチソルベント製塩の欠点である結晶品質を実用可能なレベルまで向上させることを目的とした。一方、バッチによる製塩は実生産時に大型プラントが必要であり、希少塩などの製造には適さない。そこで、完全混合槽型連続晶析装置(MSMPR)を利用して球形晶析造粒法の連続プロセス化を行い、高品質なNaCl結晶を低コストで効率的に製造することを目指した。

2. 実験方法

2.1 バッチプロセスにおける塩化ナトリウムの球形晶析造粒

基本処方として NaCl の溶媒には蒸留水を、貧溶媒に

エタノール(EtOH)／ジクロロメタン(DCM)混液を使用した。NaCl水溶液を0.25 g/mLの濃度で調製した。表1の比率でNaCl溶液と貧溶媒の体積が200 mLとなるように混合し、500 rpmで15分間攪拌した。母液をろ過後、回収した結晶を減圧乾燥し、サンプルとした。

2.2 MSMPRによるNaClの連続球形晶析造粒

バッチプロセスで検討した条件を用いてMSMPRによる連続球形晶析造粒を試みた。MSMPRのリアクターには125 mLのジャケット付きセパラブルフラスコを使用した。0.25 g/mLのNaCl溶液(0.25 g/mL)とEtOHの比率を1/1(w/w)、槽内平均滞留時間が15分となるように各溶媒の流速を調整した。リアクター温度は20°Cで500 rpmで攪拌を行った。

2.3 NaCl結晶の評価

平均粒子径・粒度分布はレーザー回折・散乱式粒子径分布測定装置(マイクロトラックMT3000, MicrotracBEL)で評価した。回収したNaCl結晶の形状を走査型電子顕微鏡(SEM, JSM-6510LV, JEOL)で評価した。

3. 結果及び考察

3.1 バッチ球形晶析におけるNaClの結晶特性

NaClの良溶媒として水を用い、貧溶媒としてEtOHを選択した。また析出したNaCl結晶群を凝集させることを目的

表1 バッチ球形晶析造粒法の溶媒比率と粒子径

No.	Solvent (%)			Particle size (µm)		
	Water	EtOH	DCM	D10	D50	D90
1	10	90	0	26.03	45.74	79.65
2	20	80	0	36.15	68.2	148.2
3	30	70	0	37.24	72.89	184.7
4	40	60	0	42.62	91.58	202.1
5	50	50	0	44.01	90.78	224.7
6	40	50	10	48.46	188.2	452.3
7	30	50	20	58.41	126.7	226.5
8	20	50	30	48.91	105.2	210.1
9	10	50	40	60.39	112.4	200.3
10	10	60	30	46.67	75.84	127.4
11	10	70	20	26.2	45.98	88.57
12	10	80	10	9.278	186.8	487.5

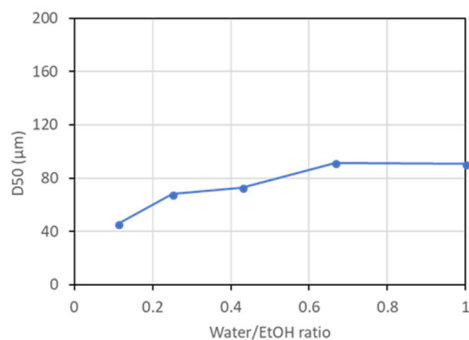
に結合溶媒として DCM を用いた。DCM などの有機溶媒は実際の製塩には使用できないが、まずは医薬品化合物で可能であった溶媒条件を NaCl 球形晶析に適用した。表1に示すように各溶媒の比率を変えて NaCl 結晶を調製し、懸濁液中の NaCl 結晶の粒子径を測定した。まず水と EtOH の比率の影響を観察するために、DCM を添加しない系 (No.1~5) で実験を行った。図 1a に示すように、水の比率が大きくなるほど粒子径 D50 が増大したが、100 μm 以上の造粒物を回収することができなかった。そこで次に DCM 添加が NaCl 結晶の粒子径に及ぼす影響を評価した。EtOH 量を固定し DCM/水の比率を変えた場合 (No.5~9) の粒子径を図 1b に示す。DCM/水の比率が 0.25 (No.6) の時に粒子径が最大となり、これ以上 DCM を増加させた場合には、粒子径が減少した。また水の量を固定し DCM/EtOH の比率を変えた場合 (No.1, No.9~12) の粒子径を図 1c に示す。DCM/EtOH の比率が 0.125 (No.12) の時に粒子径は最大となり、図 1b の場合と同様に DCM 添加量には最適値が存在することが明らかとなった。

次に、回収した NaCl 結晶の形状観察を SEM により行った。表 1 における No.4 と No.6 の処方調製した画像を図 2 に示す。No.4 は結合溶媒として働く DCM の未添加の処方であり、微細な NaCl 結晶が分散している様子が観察された。一方、DCM を 10% 添加した No.6 の系では微細な一次粒子の凝集が観察された。このことから、DCM 添加による NaCl 結晶の液中造粒が可能であることが示唆された。

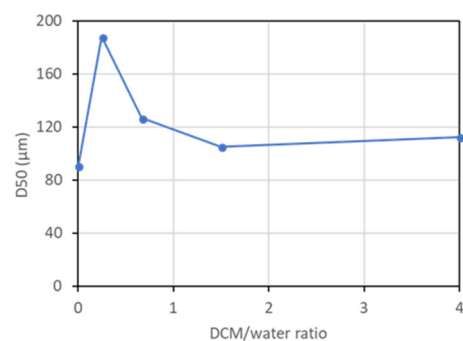
3. 2 MSMPR による NaCl の連続球形晶析造粒

次にバッチ条件で球形晶析が可能であった処方を基本として、MSMPR による連続晶析を実施した。平均滞留時間は 30 分に設定し、各溶媒の送液速度を決定した。

a) water/EtOH (DCM未添加)



b) DCM/water



c) DCM/EtOH

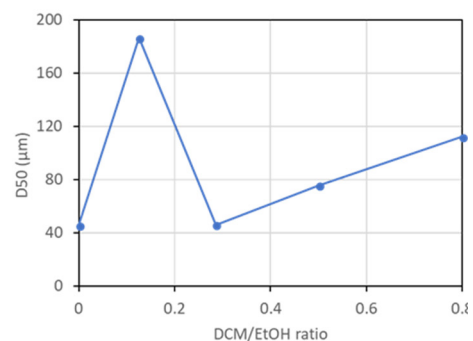
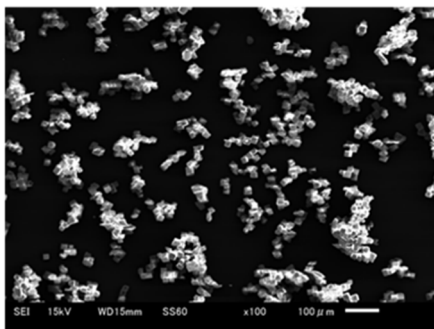


図1 バッチ球形晶析における溶媒比率が NaCl の結晶特性に及ぼす影響

No. 4



No. 6

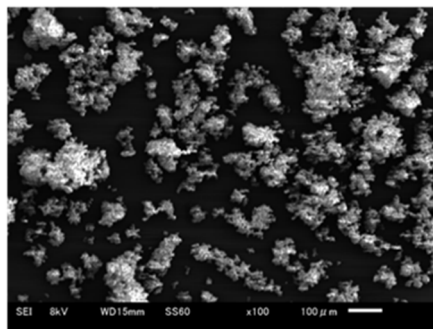


図2 バッチ球形晶析造粒法による NaCl 微細結晶造粒物の SEM 画像 (表 1 の No.4 と No.6)

DCM 未添加である No.5 の処方と 40% の DCM を添加する No.9 の処方により、MSMPR 連続晶析を行った。30 分ごとにリアクターからサンプリングを実施し、NaCl 懸濁液の粒度分布を測定した。結果を図 3 に示す。DCM 未添加の No.5 の場合は時間の経過とともに全体的に粒子径が大きくなる様子が観察された。図 4 には処方 No.5 の MSMPR 連続晶析時における 0.5 h と 2.0 h の時点での NaCl 結晶の SEM 画像を示す。DCM 未添加の場合、時間の経過と共に一部の一次結晶の成長していることが明らかとなった。MSMPR リアクター内に付着・残存した NaCl 微細結晶が時間の経過と共に成長した可能性がある。一方、DCM を添加した No.9 の場合はいずれのサンプリング時間におい

ても、ほぼ同じ粒度分布を有する NaCl 凝集物を回収することができた(図 3 右側)。DCM の添加により微細な一次結晶が凝集した NaCl 造粒物を連続的に製造できる可能性が示唆された。

3.3 結論

球形晶析法を NaCl 結晶に適用した結果、医薬品化合物の場合と同様に微細な一次粒子が凝集した造粒物を調製することができた。また NaCl 球形晶析法は MSMPR による連続プロセス化が可能であった。本研究では NaCl 微細結晶の結合溶媒として DCM を使用したが、今後は実際に食品分野でも使用可能な添加剤を用いて液中造粒が可能であるか検討する必要がある。

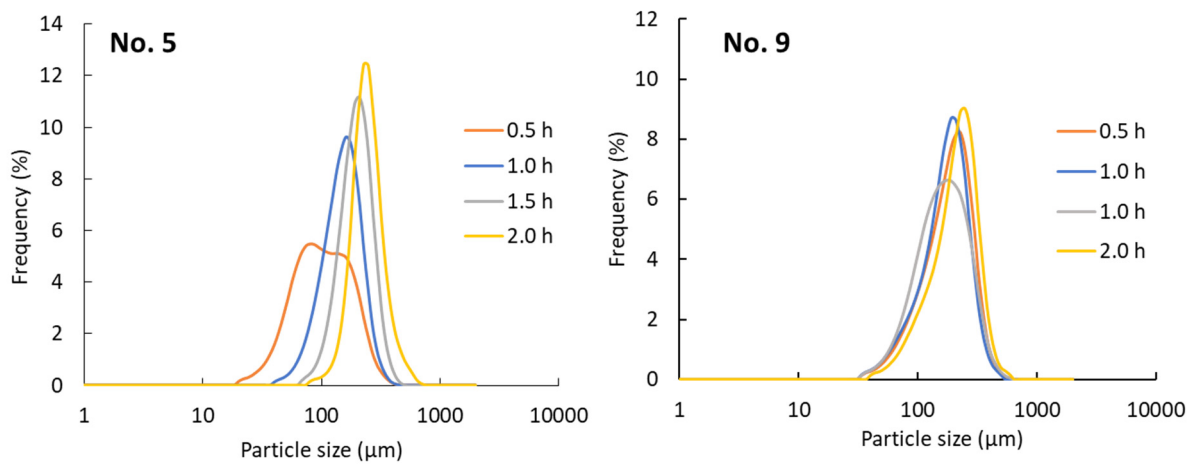


図 3 MSMPR 連続球形晶析における NaCl 結晶の粒度分布の経時的推移(表 1 より No.5 は DCM 未添加, No.9 は 40% DCM を添加した処方)

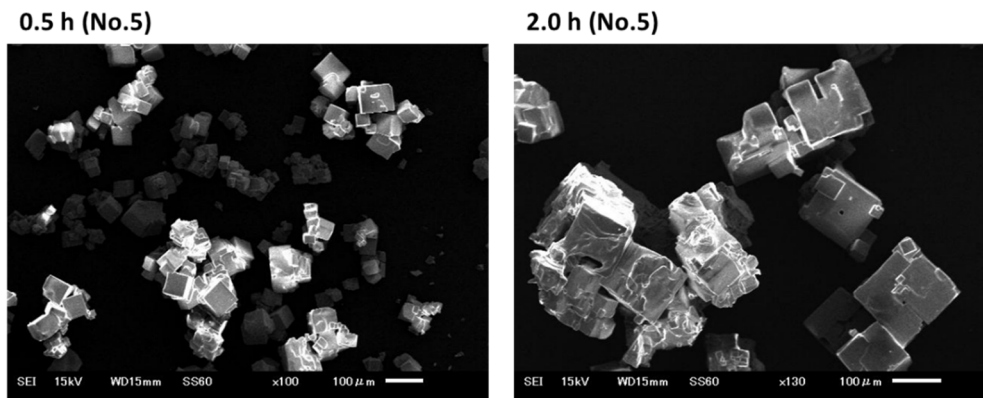


図 4 DCM 未添加処方 No.5 により MSMPR 連続晶析を行った NaCl 結晶の SEM 画像

Development of Continuous Crystallization to Control the Properties of NaCl Crystals — Spherical Crystallization Using MSMPR Crystallizer —

Kohei Tahara

Gifu Pharmaceutical University

Summary

Inorganic salts such as NaCl are generally industrially produced by evaporative crystallization, but there are also many reports on poor solvent addition crystallization (antisolvent method) without evaporation operation. The antisolvent method can generally be operated at room temperature, and it is advantageous in view of energy without heating or cooling operation during crystallization. In addition, there is an advantage that high-purity crystals can be obtained in a relatively high yield in a relatively instant. However, the obtained crystals have various shapes, resulting in low crystal quality. It is difficult to control the crystal quality required for production, particularly control of particle size and particle size distribution.

We have developed integration and serialization of pharmaceutical manufacturing processes so far. Further, our group are focusing on the spherical crystallization method which can also control the particle agglomerates during the crystallization process based on antisolvent method. In conventional antisolvent method, two kinds of solvents, a good solvent and a poor solvent, are used, but in the spherical crystallization particle method, by adding a small amount of a third solvent which lead to phase separation in mother liquor. The third solvent works as a binder between crystallized fine particles, and then granulation proceeds during crystallization. Furthermore, in this method, the particle diameter can be controlled by the amount of bound solvent.

Therefore, in this research, the spherical crystallization established in the pharmaceutical field was applied to the salt production process, and the crystal quality which is a disadvantage of the antisolvent salt have possible to improve to a practically usable level. Meanwhile, batch preparation requires scale-up study for commercial production. Therefore, a continuous process of spherical crystallization was performed using a mixed-suspension, mixed-product-removal (MSMPR) crystallizer.

First, the experimental conditions of NaCl spherical crystallization in batch process was optimized. In this study, water was used as a good solvent for NaCl, ethanol was used as a poor solvent, and dichloromethane was used as a binding solvent. Continuous spherical crystallization was performed with an MSMPR crystallizer using the conditions that enabled spherical crystallization in a batch process.

In the spherical crystallization of NaCl crystal, it was possible to prepare a granulated product in which primary fine particles were agglomerated. In addition, the NaCl spherical crystallization was able to apply a continuous process by MSMPR. In this study, dichloromethane was used as a bonding solvent, but it is necessary to examine other excipients for granulation for practical use in the future.