

塩水による塩析効果を基盤とする高品位な結晶粒子群製造を指向した 新規晶析プロセスの開発

甘利 俊太郎, 滝山 博志

東京農工大学大学院工学研究院

概要 晶析で得られる結晶の形態が繊維状等の場合、固液分離の際にケーキを形成し、濾過性の悪化や純度低下といった問題が発生する。そこで、ハンドリング性に優れている凝集した球形の粒子を作製する晶析手法が注目されている。これまでに、我々はインドメタシン(IMC)－アセトン－水の3成分非溶媒添加晶析にて、NaClが溶解した水溶液(塩水)を添加して液－液分離を誘発することで、析出するIMCの結晶形態が綿状から顆粒状に変化し、固液分離性が大幅に改善することを見出した。しかし、液－液分離を誘発するために添加したNaClや、結晶化成分が溶解していた溶液(母液)は、顆粒状のIMC結晶粒子(凝集粒子)内部に多量に取り込まれるため、結晶純度は大幅に低下する。粒子群の純度回復のために、固液分離後の凝集粒子を再度溶媒中に懸濁させて、不純物を除去(洗浄)する操作がリスラリーである。現状、凝集粒子の粒径や空隙率といった品質がリスラリーによる純度回復の挙動に及ぼす影響は十分に検討されていない。そこで、塩水を添加することで得られる凝集粒子に含まれるNaClがリスラリー中に除去されるメカニズムを解明し、効率的なリスラリーの実現に向けて、望ましい品質を有する凝集粒子群を製造するための晶析操作の設計指針の獲得を本研究の目的とした。

様々な晶析条件で作製した凝集粒子をリスラリー液に懸濁させ、液中のNaCl濃度を測定した結果、晶析時の攪拌速度がリスラリー時の凝集粒子の母液除去率に影響していることが明らかになった。凝集粒子の品質を比較したところ、攪拌速度が速くなるにつれ、凝集粒子の粒径は小さくなっていたが、空隙率には大きな違いはみられなかった。速度解析により、凝集粒子の粒径と母液除去率の経時変化の関係をリスラリー速度定数として評価した結果、リスラリー効率は凝集粒子の粒径に大きく依存することが示唆された。そこで、凝集粒子を粉碎して異なる粒子径の凝集粒子を作製し、リスラリーによる純度回復挙動を比較したところ、小粒径の凝集粒子は高いリスラリー速度が優れていることが分かった。したがって、塩水を用いたIMCの凝集粒子の純度を回復するためには、晶析プロセスにて小粒径の凝集粒子群を晶析プロセスにて作製することが望ましい。以上より、リスラリーにて凝集粒子の純度向上を図るためには、不純物除去に適した品質を有する結晶粒子群を得るための晶析条件の設計が重要であることを見出した。

1. 緒言

晶析にて得られた結晶粒子群の品質は固液分離や乾燥といった下流工程でのハンドリング性に多大な影響を及ぼす^(1,2)。したがって、プロセスの省エネルギー化、低コスト化に向け、結晶粒子群の品質制御が求められている。例えば、ハンドリング性改善のために、粒子同士の凝集を促す凝集剤をスラリーに添加して、マイクロサイズの結晶

粒子群を製造することがある^(3,4)。しかし、凝集した粒子の構造は複雑なので、凝集した粒子間または内部に、結晶化成分や凝集剤を含む溶液(母液)がオクルージョンとして取り込まれ、粒子群の純度が低下することが報告されている⁽⁵⁾。一方、医薬品分野で凝集粒子を製造する手法として、球形晶析法が注目されている^(6,9)。球形晶析法は、川島らによって提案された手法で、エントレーナと呼ばれる

物質によって誘発される液-液相分離 (Liquid-Liquid Phase Separation: LLPS)を利用して球状の結晶粒子群を製造する。これまで、本研究グループでは、塩化ナトリウム (NaCl)をエントレーナとして利用することにより、結晶粒子群の形態を制御する手法を見出している⁽⁷⁾。具体的には、インドメタシン (Indomethacin: IMC) –アセトン–水の三成分非溶媒添加晶析系にて、塩水を添加することによって、析出する IMC の結晶が綿状から顆粒状に変化することを見出した (Figure 1)。

この形状の変化は、添加した塩水に含まれる NaCl によって、塩析効果が生じ、水とアセトンの液-液分離が誘発された結果、IMC の結晶化が溶液中の多数の液滴中で進行したこと起因している。しかし、凝集剤を凝集剤と同様、エントレーナは母液と共に球状の凝集粒子内部に多量に取り込まれていることも明らかになった。したがって、最終製品の純度向上のためには、凝集粒子から NaCl を除去する必要があるが、球状の凝集粒子の内部構造が複雑であるため、通常の洗浄方法では純度を飛躍的に回復することは難しい⁽¹⁰⁾。そこで、工業的には、リスラリーと呼ばれる溶媒置換操作が経験的に用いられている。リスラリーでは、球状の凝集粒子を固液分離後、別の溶媒 (リスラリー溶液)に再度懸濁させて攪拌し、リスラリー溶液とエントレーナを含む母液を交換して、不純物を除去する操作の一つである (Figure 2)。

これまで、リスラリーの操作設計は経験則に基づいており、凝集粒子の粒径や空隙率、形状といった品質がリスラリーによる純度回復の挙動に及ぼす影響は十分に検討されていない。したがって、今後、NaCl をエントレーナとして利用する晶析プロセスを経て、高純度な結晶粒子群を効率的に製造するためには、リスラリーによって不純物が除去されるプロセスを定量的に評価し、純度回復を促す凝

集粒子の品質を明らかにし、その品質をもたらす晶析操作の設計指針を見出すことが重要である。以上より、凝集粒子中に含まれる母液のリスラリー中の排出挙動を定量的に評価し、母液を効率的に除去するための粒子設計指針の獲得を本研究の目的とした。具体的には、IMC – Water – Acetone の三成分非溶媒添加晶析系にて、得られた IMC の凝集粒子からエントレーナとして添加した NaCl を含む母液の除去速度や IMC の粒子特性がリスラリー速度に及ぼす影響を報告する。

2. 実験方法

本研究では、住友化学製の IMC を結晶化物質として使用した。また、Acetone (純度 99.5 wt%), NaCl (純度 99.5 wt%), エタノール (純度 99.5 wt%) は富士フィルム和光純薬工業から購入したものを使用した。また、非溶媒である水ならびにリスラリー溶は蒸留水をイオン交換したものを用いた。

2. 1. 晶析操作とリスラリー操作

晶析操作の手順は、Wada らの論文⁽⁷⁾で報告されている実験方法に基づいて行った。IMC 濃度 11 wt% のアセトン溶液 45 g を 30°C に保温したガラス製ジャケット式晶析槽に加えた後、20 wt% の NaCl 水溶液 180 g を加えて攪拌した。今回は、異なる粒径の凝集粒子を作製するために、晶析時の攪拌速度を変更 (500 rpm, 1,000 rpm, 1,500 rpm, 2,000 rpm) した 4 条件で凝集粒子を作製した。晶析操作後、凝集粒子を含むスラリーを吸引濾過にて固液分離し、母液を含む湿潤状態の凝集粒子を回収した。湿潤状態の凝集粒子 3.2 g を 30°C のリスラリー溶媒 (水) 250 ml に懸濁させ、300 rpm で攪拌した。リスラリーが凝集粒子に含まれる母液排出に及ぼす影響を確かめるため、100°C で 2 時間真空乾燥させた凝集粒子を X 線回折法 (UltimaIV, Rigaku Corp) で測定した。

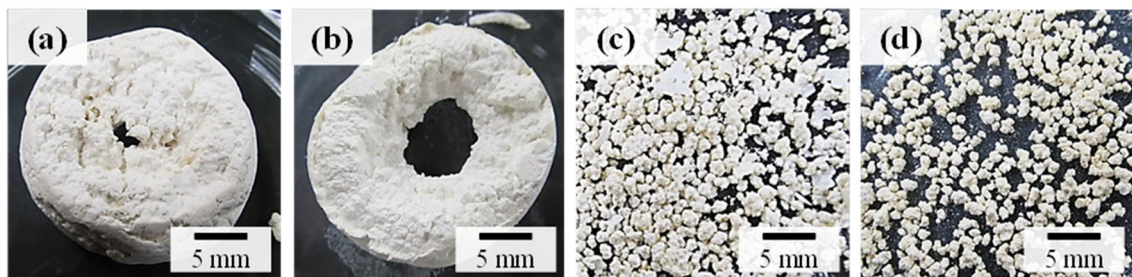


Figure 1 Photomicrographs of the IMC crystalline product obtained from each anti-solvent: (a) 0 mass% NaCl aq. solution (Pure water); (b) 5 mass% NaCl aq. solution; (c) 10 mass% NaCl aq. solution; and (d) 20 mass% NaCl aq. solution presented by Wada et al.⁽⁷⁾

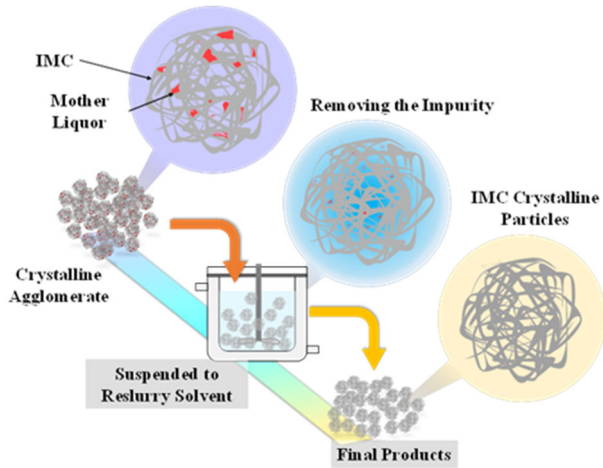


Figure 2 Schematic diagram for process of recovering the purity of aggregates by reslurry.

2. 2. 母液排出挙動の評価

凝集粒子に取り込まれている母液にはエントレーナとして添加した NaCl が含まれているため、リスラリーによって母液が凝集粒子からリスラリー溶液中へ排出されると、リスラリー溶液中の NaCl 濃度が上昇する。そこで、リスラリー中に凝集粒子から母液が排出される過程を推定するために、リスラリー溶液中の NaCl 濃度変化を測定した。具体的には、リスラリー溶液の電気伝導度を測定し、あらかじめ作成した NaCl 濃度と電気伝導度の検量線(式(1))を用いて、電気伝導度の測定値に相当する NaCl 濃度を算出した。

$$C_b = 0.522(\kappa - \kappa_0) + 0.0966(\kappa - \kappa_0)^2 \quad (1)$$

C_b [wt%]はリスラリー溶液の濃度、 κ [S/m]はリスラリー溶液の電気伝導度で、いずれもリスラリー中に測定した。また、 κ_0 [S/m]はリスラリー前のリスラリー溶液の電気伝導度である。リスラリー後、吸引濾過により凝集粒子を回収し、100°Cで2h真空乾燥させた。本研究では、凝集粒子の特性のうち、大きさや内部構造がリスラリーによる母液排出挙動に影響すると予想し、凝集粒子の粒径と空隙率がリスラリー中の母液排出挙動との関係を調べた。凝集粒子の粒径は光学顕微鏡で撮影した画像から Martin 径として算出した。また、平均粒径は面積基準に算出した。

凝集粒子の空隙率は、溶媒浸透法により求めた。得られた凝集粒子を 5 wt%のエタノール水溶液に浸し、粒子内の空隙を溶媒で満たした後、凝集粒子を回収し、質量

を測定した。その後、真空乾燥させて、溶媒を十分に除去し、質量を測定し、式(2)を用いて算出した。

$$\varepsilon = 1 - \left(\frac{\Delta M}{M_{\text{IMC}}} \cdot \frac{\rho_{\text{IMC}}}{\rho_{\text{sol}}} + 1 \right)^{-1} \quad (2)$$

ΔM [g]は真空乾燥前後の凝集粒子の質量差、 M_{IMC} [g]は乾燥後の凝集粒子の質量、 ρ_{IMC} [g/cm³]は IMC の密度 (1.40 g/cm³)、 ρ_{sol} [g/cm³]は充填溶媒として用いた 5wt%エタノール水溶液の密度 (0.98938 g/m³) である。

3. 実験結果・考察

3. 1. 凝集粒子の構造評価

Figure 3 より、繊維状の IMC の凝集粒子の内部は、母液が取り込みやすい多数の空隙を有する構造を形成していることが分かった。一方で、空隙は多数存在し、内部から母液が排出されやすいようなパスが粒子表面から内部にかけて存在することも確認した。なお、リスラリーの前で凝集粒子の粒径に大きな変化は見られなかった。

3. 2. リスラリーによる純度回復挙動の確認

リスラリー前後の凝集粒子の XRD スペクトルの結果を **Figure 4** に示した。

Figure 4 より、リスラリー前のスペクトルには 32°付近で NaCl 由来の鋭いピーク⁽¹⁾が検出されたが、リスラリー後に測定したスペクトルでは観察されなかった。したがって、リスラリーによって、凝集粒子から NaCl を含む母液が完全に除去されていると判断した。

Figure 5 には、リスラリー中のリスラリー溶液の NaCl 濃度の経時変化を示した。

Figure 5 より、NaCl 濃度はリスラリー開始直後に急激に

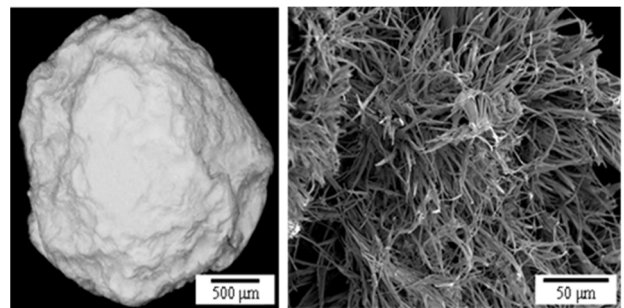


Figure 3 Images of (a) appearance taken by optical microscope and (b) cross section taken by SEM of obtained crystalline particle.

上昇し、最終的に飽和濃度まで達した。したがって、NaClは懸濁させた直後に凝集粒子からリスラリー溶液へ排出されていることが分かった。以上より、凝集粒子の内部に取り込まれた母液はリスラリー溶液と置換され、バルク側に排出されていると考えられる。

3. 3. 晶析時の攪拌速度がリスラリー挙動に及ぼす影響

既往の研究⁷⁾により、NaClを用いたIMCの球状晶析では、晶析時の攪拌速度に応じて、凝集粒子の特性が変化する事が報告されている。そこで、晶析時の攪拌速度を変更して凝集粒子を作製し、各凝集粒子のリスラリー挙動の関係を調べた。なお、凝集粒子の特性がリスラリー効率に及ぼす影響を検証するために、リスラリーは全て同一の条件で行った。**Table 1**に実験条件と平均粒径、空隙率等を示した。なお、NaClの初期含有率は湿潤状態の凝集粒子内に含まれるNaClの質量分率である。

その結果、晶析時の攪拌速度を変更して得られた各粒子群は、既往研究で報告されている通り、粒径が異なることを確認した。また、攪拌速度が上がると、凝集粒子の平均粒径は約3分の1まで小さくなったが、空隙率はわずか7ポイントしか変化しなかった。次に、得られた粒子に関して、下記の式(3)を用いてリスラリーによって凝集粒子から排出されたNaClの量をNaCl除去率として算出した。

$$\eta = \frac{\text{removed mass}}{\text{removable mass}} = \frac{m_0 - m}{m_0 - m_\infty} = \frac{(C_b - C_{b0})M_s}{(C_{b\infty} - C_{b0})M_s} = \frac{C_b - C_{b0}}{C_{b\infty} - C_{b0}} \quad (3)$$

$\eta[-]$ はNaClの除去率、 $m_0[\text{g}]$ は $t=0$ での凝集体粒子に含まれるNaClの質量、 $m_\infty[\text{g}]$ は平衡濃度に達した際に凝集粒子内に含まれるNaClの質量、 $C_{b\infty}[\text{wt}\%]$ は平衡濃度、 $C_b[\text{wt}\%]$ はリスラリー溶液中の濃度、 $C_{b0}[\text{wt}\%]$ は $t=0$ の時のリスラリー溶液の濃度、 $M_s[\text{g}]$ はリスラリー溶媒の質量(=250g)である。

まず、各攪拌条件で得られた凝集粒子のリスラリー中の除去率の見かけの変化を**Figure 6**に示した。

Figure 6より、除去率の変化は晶析時の攪拌速度によって異なることが分かった。具体的には、攪拌速度が上ると、粒子からの母液排出は速くなる傾向が観察された。

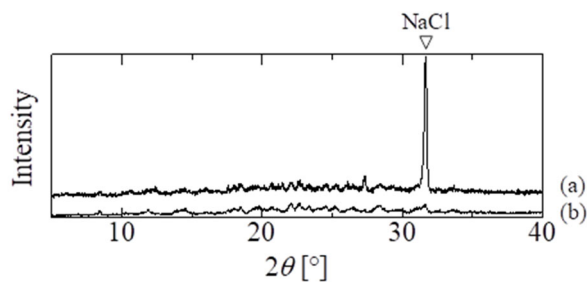


Figure 4 XRD powder patterns of the agglomerate particles (a) before and (b) after applying the reslurry operation.

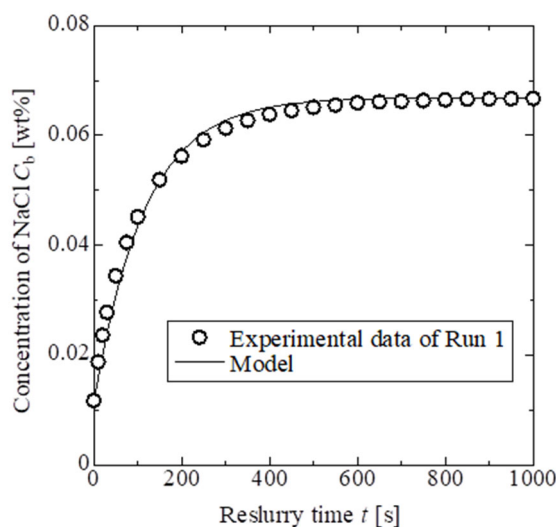


Figure 5 Comparison of the model and the experimental data using the NaCl concentration as a function of time in the reslurry process.

Table 1 Properties of the crystalline particles before reslurry operation.

No.	Agitation speed during crystallization [rpm]	Area average size d [mm]	Porosity ^{†1} [-]	Initial content of NaCl [wt%]
Run 1	500	2.98	0.79	5.2
Run 2	1000	1.61	0.83	9.1
Run 3	1500	1.27	0.86	10.2
Run 4	2000	0.94	0.86	11.6
Run A	600	2.98	0.79	7.1 ^{†2}
Run B	600	1.40	0.79	7.3 ^{†2}

^{†1} Porosity measurement was conducted for the particles after reslurry.

^{†2} The percentage of NaCl mass to dried particles.

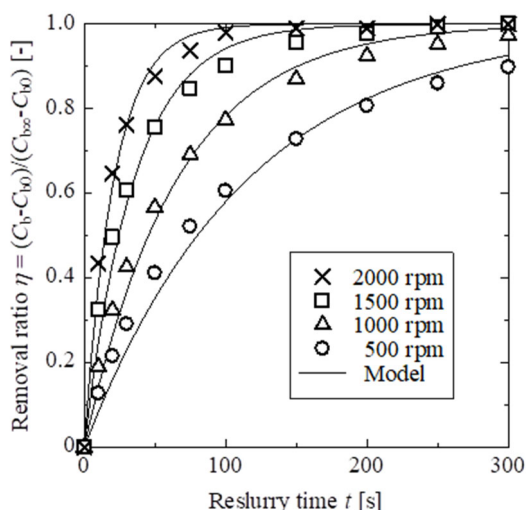


Figure 6 Changes in the removal ratio for each crystalline agglomerate prepared via crystallization with various agitation speeds and the calculation results from the model.

Table 1 に示したように、得られる凝集粒子の粒径は晶析時の攪拌速度に大きく依存する。さらに、リスラリー中に平衡濃度へ達するまでの時間は短くなっていた。以上より、粒径と母液の除去率の変化には関係があると推定し、この関係を明らかにするために、リスラリーの速度解析を行った。

3. 4. 速度論的解析

リスラリー過程を速度論的に解析することによって、凝集粒子の粒子径と除去率の変化の関係を調べた。これまで得られた結果より、NaCl が凝集粒子からバルク溶液へ排出されるプロセスは式(4)のモデルによって表されると仮定した。

$$\frac{dC_b}{dt} = k_v(C_i - C_b) \quad (4)$$

C_b [wt%]はリスラリー溶液中の NaCl 濃度、 t [s]はリスラリーを開始してから経過時間、 C_i [wt%]は粒子と溶液界面での NaCl 濃度である。なお、ここでは、粒子中の NaCl の溶液の濃度分布は均一であると仮定した。**Figure 5, 6, 7** 中の実線が式(4)より求めた η と C_b の関係を示している。各 **Figure** のプロットで示した実験値と実線がおおよそ一致していたことから、式(4)は母液排出挙動を示す上で適切なモデルであることを確認した。

次に、リスラリー速度を評価するために、式(4)のモデル式を用いて、各実験条件でのリスラリー速度定数を算出した。**Figure 7** はリスラリー溶液に投入した凝集粒子の粒径とリスラリー速度定数の関係を示している。

Figure 7 より、リスラリーの速度定数は凝集粒子の粒径に依存し、粒径が 1.5 mm 以下になると、リスラリー速度は著しく促進されることが分かった。したがって、凝集粒子の粒径を小さくすることによって、リスラリー速度を促進できることが示唆された。特に、リスラリー速度定数は粒径の関数として徐々に減少する曲線となっていることから、母液が粒子-溶液界面を介してバルク溶液に輸送されていると考えられる。

さらに、粒径がリスラリー速度に与える影響を確かめるため、次の実験を行った。**Table 1** に示した通り、同じ晶析の操作条件のもとで2つの凝集粒子群を用意した(**Run A**, **Run B**)。Run B では、晶析後、固液分離して得られた凝集粒子を乾燥させ、粒径を小さくするために粉碎し、篩いにかけて、細かい破片を除去した。粒径の影響を比較するため、Run A は固液分離後、乾燥のみを行った凝集粒子である。粒径を比較したところ、粉碎することによって、Run B の凝集粒子は Run A に比べ、粒径は約半分程度になっていた。次に、Run A の粉碎していない凝集粒子と、Run B の粉碎した凝集粒子をリスラリー溶液に懸濁させ、他の実験と同様の条件でリスラリーを行い、リスラリー溶液中の NaCl 濃度の変化を比較した(**Figure 8**)。

その結果、Run A, Run B の凝集粒子いずれの、最終的なリスラリー溶液中の NaCl 濃度は一致した。したがって、粉碎の有無にかかわらず、Run A, Run B で作製した凝集粒子には同じ量の NaCl が含まれていることを確認した。さらに、**Figure 7, 8** より、凝集粒子の粒径が小さいほど、リスラリーによる母液除去速度は向上していることから、リスラリーによる凝集粒子に含まれる母液の除去率は、凝集粒子に大きく依存していることが分かった。

4. 結論

本研究では、非溶媒添加晶析によって作製した凝集結晶の特性がリスラリー速度に及ぼす影響を検証した。IMC の凝集結晶を懸濁させたリスラリー溶液の電気伝導度を測定し、NaCl 濃度の経時変化を調べた。その結果、凝集粒子から排出される母液の除去率は、非溶媒添加晶析時の攪拌速度に強く依存することが分かった。攪拌速度が

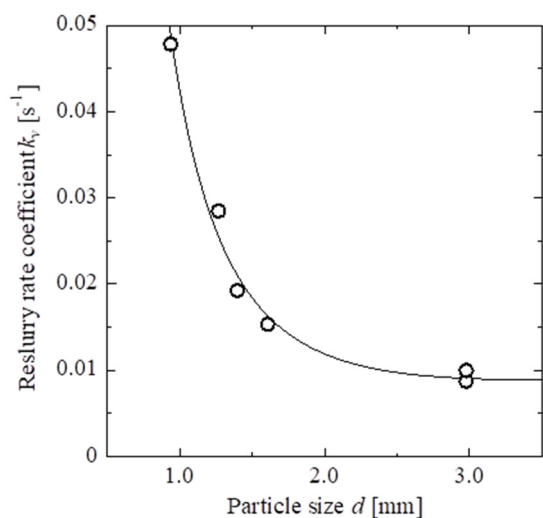


Figure 7 Influence of particle size on reslurry rate coefficient.

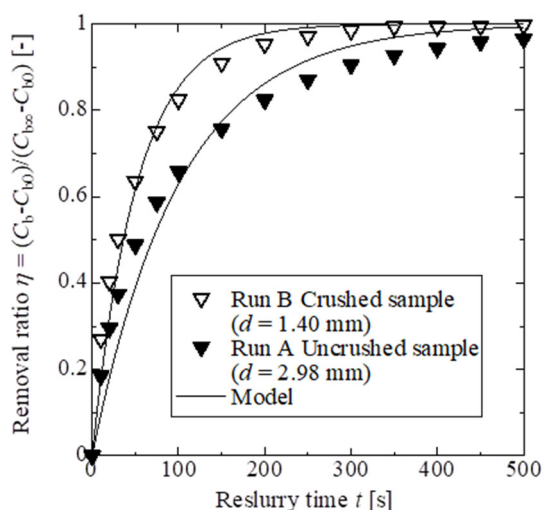


Figure 8 The differences in the reslurry rate of the crushed and uncrushed crystalline agglomerates, and the calculation results from the model.

上がるにつれ、凝集粒子の粒径は小さくなったものの、空隙率はほとんど変化しなかったことから、凝集粒子の粒径が母液の除去率に大きく影響していることが示唆された。

そこで、速度解析によって、粒径とリスラリー除去率の関係を評価し、リスラリー速度定数を算出したところ、リスラリー速度は粒径に大きく依存することが分かった。さらに、粉碎の有無で粒径が異なる凝集粒子を用いた実験により、粒径の違いがリスラリー速度に与える影響を調べた結果、粒径は母液排出に大きな影響を及ぼすことを確認することができた。したがって、リスラリーによる凝集粒子の効果

的な純度回復に向けた粒子設計の指針の 1 つを見出すことができた。

以上より、リスラリーによって、凝集粒子に含まれる母液を効率的に除去するためには、凝集粒子の小粒径化が達成できるような晶析操作の設計が重要であることが明らかになった。

6. 文献

1. Rawlings, J. B.; Miller, S. M.; Witkowski, W. R., Model Identification and Control of Solution Crystallization Processes - a Review. *Ind. Eng. Chem. Res.* 1993, 32 (7), 1275-1296.
2. Yang, Y.; Song, L. C.; Gao, T. Y.; Nagy, Z. K., Integrated Upstream and Downstream Application of Wet Milling with Continuous Mixed Suspension Mixed Product Removal Crystallization. *Cryst. Growth Des.* 2015, 15 (12), 5879-5885.
3. Zhang, H. T.; Chen, Y.; Wang, J. K.; Gong, J. B., Investigation on the Spherical Crystallization Process of Cefotaxime Sodium. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2010, 49 (3), 1402-1411.
4. Thati, J.; Rasmuson, A. C., On the mechanisms of formation of spherical agglomerates. *Eur J Pharm Sci* 2011, 42 (4), 365-379.
5. Wada, S.; Takiyama, H., Proposal of Evaluation Method for Amount of Mother Liquor in Spherical Agglomerates. *J. Chem. Eng. Japan* 2018, 51 (3), 269-275.
6. Kawashima, Y.; Cui, F.; Takeuchi, H.; Niwa, T.; Hino, T.; Kiuchi, K., Improvements in Flowability and Compressibility of Pharmaceutical Crystals for Direct Tableting by Spherical Crystallization with a 2-Solvent System. *Powder Technol* 1994, 78 (2), 151-157.
7. Wada, S.; Kudo, S.; Takiyama, H., Development of simultaneous control of polymorphism and morphology in indomethacin crystallization. *J. Cryst. Growth* 2016, 435, 37-41.
8. Teychene, S.; Sicre, N.; Biscans, B., Is spherical crystallization without additives possible? *Chem. Eng. Res. Des.* 2010, 88 (12a), 1631-1638.
9. Kawachi, H.; Ooshima, H., Crystallization of ergosterol using the water-immiscible solvent hexane and the

characterization of precipitates. J. Chem. Eng. Japan 2005, 38 (12), 990-998.

10. Matsuoka, M., Secondary growth phenomena in industrial crystallization and their effects on crystal quality. J. Chem. Eng. Japan 2002, 35 (11), 1025-1037.

11. Addala, S.; Bouhdjer, L.; Chala, A.; Bouhdjar, A.; Halimi, O.; Boudine, B.; Sebais, M., Structural and optical properties of a NaCl single crystal doped with CuO nanocrystals. Chinese Phys B 2013, 22 (9).

Development of Crystallization Operation for Obtaining Desired Crystalline Particles Based on Salting-out Phenomena

Shuntaro AMARI¹, Hiroshi TAKIYAMA¹

¹Tokyo University of Agriculture and Technology

Summary

Spherical crystallization produces agglomerated crystalline particles, which has been attracting attention improve particle handling. The previous study reported that indomethacin (IMC) α -form crystals, which is usually cotton-like crystal, were formed spherical crystalline agglomerates through the liquid-liquid phase separation (LLPS) by using NaCl as an entrainer. However, the NaCl and the mother liquor in which the crystallized substance was dissolved are usually trapped inside the agglomerated particle as an occlusion, resulting in a significant decrease in purity. Therefore, removing the mother liquor including the NaCl from crystalline agglomerated particles is important to improve crystal quality.

Conventionally, reslurry that is diffusive washing operation is empirically used to remove the mother liquor trapped in the particles. Since particles determine the removal rate of the mother liquor during the reslurry operation, investigation of the influence of the particle properties on removal of the mother liquor from the particles is required to recover the purity.

The purpose of this study is investigation of the particle design for the effective removal of mother liquor based on the quantitative evaluation of mother liquor discharge during reslurry operation. In this study, an anti-solvent crystallization system that involved an IMC–acetone–NaCl aqueous solution was used. The reslurry was performed using particles of various sizes prepared by controlling the agitation speed during crystallization.

It was found that the removal ratio of the mother liquor from the crystalline agglomerates was affected by the particle size. The relationship between the particle size and the reslurry rate was determined by evaluating the reslurry rate coefficient using kinetic analysis. The results showed that the reslurry rate was strongly dependent on the particle size. Consequently, we revealed a design strategy of crystalline agglomerated particles obtained by crystallization for improving the reslurry rate.