



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118215670 A

(43) 申请公布日 2024.06.18

(21) 申请号 202280074240.9

(22) 申请日 2022.11.08

(30) 优先权数据

2021-181884 2021.11.08 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.05.07

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2022/041526 2022.11.08

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/080253 JA 2023.05.11

(71) 申请人 味之素株式会社

地址 日本东京都

(72) 发明人 木村健博 栗原拓哉 梶引康裕

金子雅哉

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

专利代理师 张涛

(51) Int.Cl.

C07H 19/20 (2006.01)

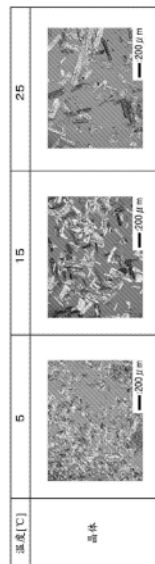
权利要求书1页 说明书9页 附图6页

(54) 发明名称

5'-鸟苷酸二钠·5'-肌苷酸二钠混晶的制造方法

(57) 摘要

根据本发明,提供一种混晶的制造方法,其包含:第一析晶工序,该第一析晶工序使用包含5'-鸟苷酸二钠(G)和5'-肌苷酸二钠(I)的水溶液和NaCl水溶液,通过半间歇式析晶或连续式析晶,形成以无水合物换算时以I/G比=约1的比例包含G和I的混晶,NaCl水溶液的浓度为5质量%以上且饱和浓度以下,包含G和I的水溶液包含5~25质量%的G和5~20质量%的I,G浓度为I浓度的1~1.8倍。



1. 一种混晶的制造方法,其包含:

第一析晶工序,其使用NaCl水溶液和包含5'-鸟苷酸二钠和5'-肌苷酸二钠的水溶液,通过半间歇式析晶或连续式析晶,形成以无水合物换算时以5'-肌苷酸二钠/5'-鸟苷酸二钠比=约1的比例包含5'-鸟苷酸二钠和5'-肌苷酸二钠的混晶,

其中,

NaCl水溶液的浓度为5质量%以上且饱和浓度以下,

包含5'-鸟苷酸二钠和5'-肌苷酸二钠的水溶液包含5~25质量%的5'-鸟苷酸二钠和5~20质量%的5'-肌苷酸二钠,5'-鸟苷酸二钠浓度是5'-肌苷酸二钠浓度的1~1.8倍。

2. 根据权利要求1所述的制造方法,其中,

在第一析晶工序中,将析晶温度维持在40~5℃的范围内。

3. 根据权利要求1或2所述的制造方法,其中,

所得到的混晶实质上不包含非晶GMP。

4. 根据权利要求1~3中任一项所述的制造方法,其不使用晶种。

5. 根据权利要求1~4中任一项所述的制造方法,其还包含:

第二析晶工序,其在比第一析晶工序中的析晶温度低的温度下进行析晶。

6. 根据权利要求5所述的制造方法,其中,

在40~5℃下进行第二析晶。

7. 根据权利要求1~6中任一项所述的制造方法,其中,

NaCl水溶液的浓度为15~27质量%。

8. 根据权利要求1~7中任一项所述的制造方法,其中,

所得到的晶体是通过图像分析测定的长径为30μm以上,短径为20μm以上的晶体。

9. 根据权利要求1~8中任一项所述的制造方法,其中,

在pH6~10下进行析晶操作。

10. 一种混晶的制造方法,其包含:

第一析晶工序,其使用NaCl水溶液和包含5'-鸟苷酸二钠和5'-肌苷酸二钠的水溶液,通过半间歇式析晶或连续式析晶,形成5'-鸟苷酸二钠和5'-肌苷酸二钠的混晶,

其中,

NaCl水溶液的浓度为13~17质量%,

包含5'-鸟苷酸二钠和5'-肌苷酸二钠的水溶液包含15~25质量%的5'-鸟苷酸二钠和15~20质量%的5'-肌苷酸二钠,GMP浓度为IMP浓度的1.1倍,

在第一析晶工序中,析晶温度维持在15℃,

所述制造方法不包含冷却析晶等进一步的析晶工序,

所述制造方法不使用晶种。

5'-鸟苷酸二钠·5'-肌苷酸二钠混晶的制造方法

技术领域

[0001] 本发明涉及作为调味料、医药品等有用的、5'-鸟苷酸二钠和5'-肌苷酸二钠以无水合物换算时大致以1:1而被包含的混晶(“5'-鸟苷酸二钠·5'-肌苷酸二钠混晶”或“I+G晶体”)的制造方法。

背景技术

[0002] 作为5'-鸟苷酸二钠(“5'-GMP2Na”或“GMP”)和5'-肌苷酸二钠(“5'-IMP2Na”或“IMP”)的混晶的制造方法,迄今为止报道了以下方法。

[0003] 作为5'-GMP2Na与5'-IMP2Na的混晶的制造方法,不限于其比例为1:1的混晶,迄今为止报道了如下方法。

[0004] (1) 将5'-GMP2Na和5'-IMP2Na溶解于水中,然后通过冷却、浓缩和醇添加使5'-GMP2Na和5'-IMP2Na作为两者的混晶而析出的方法(专利文献1)

[0005] (2) 将5'-GMP2Na和5'-IMP2Na溶解于包含甲醇等亲水性有机溶剂的水溶液中,由此得到5'-GMP2Na和5'-IMP2Na的混晶(即I+G混晶)的方法、在5'-IMP2Na和5'-GMP2Na的混合水溶液中加入有机溶剂的析晶方法(专利文献2)

[0006] (3) 向5'-GMP2Na作为液底体存在的浆料溶液中缓慢添加含5'-IMP2Na的水溶液,生成I+G混晶(专利文献3)。

[0007] (4) 向5'-GMP2Na作为液底体存在的浆料溶液中缓慢添加含5'-IMP2Na的水溶液时,添加混晶或IMP晶体作为晶种而生成I+G混晶的方法(专利文献4)

[0008] 在所述(1)的冷却、浓缩析晶中,未成为混晶的GMP容易以非晶GMP的形式析出,进而其导致晶体变小或分离性变差。此外,(1)的方法和(2)的方法均使用有机溶剂,但除了设备件数增加以外,从自然环境保护的观点出发,推荐水性的利用或向水性的切换。(3)的方法和(4)的方法是水性的析晶,但为了分别准备GMP和IMP而使得设备件数增加。此外,在GMP浆料中添加IMP溶液的(3)和(4)的方法中,由于非晶GMP的存在而难以提高晶体的回收率、纯度。

[0009] 现有技术文献

[0010] 专利文献

[0011] 专利文献1:日本特公昭54-16582号公报

[0012] 专利文献2:日本特公昭40-12914号公报

[0013] 专利文献3:日本特开平3-215494号公报

[0014] 专利文献4:日本特开平3-223299号公报

发明内容

[0015] 发明所要解决的技术问题

[0016] 在FAO/WHO联合食品添加剂专家会议(JECFA)中,对于5'-鸟苷酸二钠(“5'-GMP2Na,”“GMP”或“G”)和5'-肌苷酸二钠(“5'-IMP2Na,”“IMP”或“I”)的混合物,各自的无水

合物比例相对于无水合物的合计定为47~53% (即I:G=约1:1)。在GMP与IMP的混晶中也要遵守同样比例的产品。

[0017] 本发明的技术问题在于,从预先混合有GMP和IMP的水溶液出发,不使用醇等不良溶剂而在水性中进行析晶,由此取得在进行非水合物换算时为约1:1的比例(I/G比=约1)且分离性良好的混晶。

[0018] 解决技术问题的手段

[0019] 本发明人等进行了深入研究,结果发现,通过使用包含给定浓度的G和I的水溶液和给定浓度的NaCl,在水性中进行半间歇式析晶或连续式析晶,能够解决所述技术问题。即,根据本申请,提供以下的各发明。

[0020] [1]一种混晶的制造方法,其包含:第一析晶工序,其使用NaCl水溶液和包含5'-鸟苷酸二钠和5'-肌苷酸二钠的水溶液,通过半间歇式析晶或连续式析晶,形成以无水合物换算时以5'-肌苷酸二钠/5'-鸟苷酸二钠比=约1的比例包含5'-鸟苷酸二钠和5'-肌苷酸二钠的混晶,

[0021] NaCl水溶液的浓度为5质量%以上且饱和浓度以下,

[0022] 包含5'-鸟苷酸二钠和5'-肌苷酸二钠的水溶液包含5~25质量%的5'-鸟苷酸二钠和5~20质量%的5'-肌苷酸二钠,5'-鸟苷酸二钠浓度是5'-肌苷酸二钠浓度的1~1.8倍。

[0023] [2]根据所述1所述的制造方法,其中,在第一析晶工序中,将析晶温度维持在40~5℃的范围内。

[0024] [3]根据所述1或2所述的制造方法,其中,所得到的混晶实质上不包含非晶GMP。

[0025] [4]根据所述1~3中任一项所述的制造方法,其不使用晶种。

[0026] [5]根据所述1~4中任一项所述的制造方法,其还包含:第二析晶工序,其在比第一析晶工序中的析晶温度低的温度下进行析晶。

[0027] [6]根据所述5所述的制造方法,其在40~5℃下进行第二析晶。

[0028] [7]根据所述1~6中任一项所述的制造方法,其中,NaCl水溶液的浓度为15~27质量%。

[0029] [8]根据所述1~7中任一项所述的制造方法,其中,所得到的晶体是通过图像分析测定的长径为30μm以上,短径为20μm以上的晶体。

[0030] [9]根据所述1~8中任一项所述的制造方法,其中,在pH6~10下进行析晶操作。

[0031] [10]一种混晶的制造方法,其包含:

[0032] 第一析晶工序,其使用NaCl水溶液和包含5'-鸟苷酸二钠和5'-肌苷酸二钠的水溶液,通过半间歇式析晶或连续式析晶,形成5'-鸟苷酸二钠和5'-肌苷酸二钠的混晶,其中,

[0033] NaCl水溶液的浓度为13~17质量%,

[0034] 包含5'-鸟苷酸二钠和5'-肌苷酸二钠的水溶液包含15~25质量%的5'-鸟苷酸二钠和15~20质量%的5'-肌苷酸二钠,GMP浓度为IMP浓度的1.1倍,

[0035] 第一析晶工序中,析晶温度维持在15℃,

[0036] 所述制造方法不包含冷却析晶等进一步的析晶工序,

[0037] 所述制造方法不使用晶种。

[0038] 发明效果

[0039] 根据本发明,能够控制摄入IMP晶体中的GMP晶体的比例。因此,根据本发明,能够摄入大量的GMP晶体,得到I/G比=约1的I+G混晶。需要说明的是,本发明中的I/G比=约1是指各自的无水合物比例相对于无水合物的合计为47~53质量%,换言之,I/G=47/53~53/47。

[0040] 根据本发明,即使不使用晶种也能够得到混晶,因此不需要繁杂的操作,也不需要添加晶种所需的设备。

[0041] 根据本发明,还能够通过控制晶体尺寸来控制I+G混晶的分离性。

[0042] 根据本发明,能够在实质上不形成非晶GMP的情况下得到目标混晶。通过本发明得到的混晶实质上不含非晶GMP,因此能够确保与通过现有技术得到的混晶同等的分离性。

附图说明

[0043] [图1]图1表示IMP和GMP的混合水溶液中的IMP浓度与GMP浓度的关系。

[0044] [图2]图2表示初始放料的NaCl水溶液的NaCl浓度与有效分配系数的关系。

[0045] [图3]图3表示在实施例1中通过析晶得到的混晶的晶体形状。

[0046] [图4]图4表示在实施例2中通过析晶得到的混晶的晶体形状。

[0047] [图5A]图5A表示实施例3中得到的混晶的晶体形状。上段是冷却析晶前的晶体,下段是冷却析晶后的晶体。

[0048] [图5B]图5B表示参考例1的基于间歇水析晶的混晶的晶体形状。

[0049] [图5C]图5C表示参考例2的基于甲醇析晶的混晶的晶体形状。

具体实施方式

[0050] 本发明的方法包含使用包含GMP和IMP的水溶液、和NaCl水溶液,通过半间歇式析晶或连续式析晶,形成I+G混晶的第一析晶工序。

[0051] 本发明中使用的IMP和GMP的混合水溶液当然可以由两者的各产品晶体制造,例如也可以由I/G比在给定范围外的I+G混晶、或利用发酵法、有机合成法等两者各自的制造工序中的粗晶体水平的物质而制造。其中,杂质的含量自然限定为不对I+G混晶的溶解度或晶体生长速度造成影响的程度。

[0052] 本发明中的半间歇(semi-或fed-batch)析晶是指,至少包含GMP和IMP的水溶液、和根据情况而定的NaCl水溶液,连续地或逐次地添加到析晶槽中的析晶。

[0053] 本发明中的连续式析晶是指,至少包含GMP和IMP的水溶液、和根据情况而定的NaCl水溶液,连续地或逐次地添加到析晶槽中,并且连续地回收I+G混晶的析晶。

[0054] 在第一析晶工序中,可以向放料有NaCl水溶液的析晶槽注入IMP和GMP的混合水溶液,也可以将NaCl水溶液、IMP和GMP的混合水溶液同时注入空的析晶槽或放料有水的析晶槽。此时,例如,若以0.05~1.0的空间速度(SV,以相对于总添加量的每1小时的添加量表示的无量纲速度)注入,则析出在IMP晶格中摄入有GMP的混晶。预先放料的NaCl水溶液或水的量可以是在添加总量后也能够搅拌析晶槽内的内容物的程度。为了使NaCl水溶液、IMP和GMP的混合水溶液迅速且均匀地扩散,需要将搅拌保持为良好的状态。此外,为了良好地保持I+G混晶的晶体形状,优选尽可能以低速进行搅拌,优选以空间速度=0.05~1.0进行。更优选为0.1~0.5。进一步优选为0.1~0.3。

[0055] 根据本发明人等进行的实验可知,以放料至析晶槽或与IMP和GMP的混合水溶液一起注入析晶槽的NaCl水溶液的浓度越高,GMP的摄入越多。因此,由式1定义该比例(有效分配系数)。

[0056] [数学式1]

$$\text{有效分配系数} = \frac{\frac{\text{晶体中 GMP 浓度}}{\text{晶体中 IMP 浓度}}}{\frac{\text{母液中 GMP 浓度}}{\text{母液中 IMP 浓度}}} \quad \text{式 1}$$

[0058] 根据本发明人等进行的实验可知,NaCl水溶液的浓度会影响被摄入IMP晶体中的GMP晶体和I+G混晶的大小。NaCl浓度越高,则待摄入IMP晶体中的GMP晶体越被摄入。另一方面,可知若将添加的IMP浓度与母液中的IMP浓度之差设为过饱和度,则过饱和度越大,I+G晶体越微小化。因此,NaCl水溶液的浓度为5质量%以上且饱和浓度以下,优选为15~27质量%。

[0059] 如果投料的GMP浓度高,则未被摄入的GMP发生非晶化而使得分离性降低,如果投料的GMP浓度低,则向IMP晶体的摄入少而无法达到所期望的I/G比=约1,因此需要考虑所述的有效分配系数来设定适当的投料浓度。

[0060] 投料浓度可以通过实验求出给定的温度下的与NaCl浓度相应的有效分配系数以及IMP的饱和溶解度,从而根据计算来确定。其计算方法没有限定,可以通过逐次改变投入的混合水溶液中的IMP和GMP的浓度进行反复计算直至得到期望的I/G比的方法来确定。此时,例如可以参考久保田德昭著的“晶析工学”(东京电机大学出版社,2016年,189~191页)中的物质收支式(12.1),将物质收支式和所述式1的有效分配系数式联立计算。具体如下。

[0061] CS:将析晶开始时的溶质浓度以每单位溶剂质量的非溶剂化物质量表示的浓度[kg-非溶剂化物(unsolvated solute)/kg-溶剂(solvent)]

[0062] W:溶剂质量[kg-溶剂]

[0063] Y:溶剂化物晶体的质量[kg-溶剂化物(solvate)]

[0064] R:溶剂化物与非溶剂化物的式量比

[0065] CM:析晶结束时的每单位溶剂质量的浓度[kg-非溶剂化物/kg-溶剂]

[0066] EDC:有效分配系数

[0067] _{IMP}:下标,表示溶质为IMP

[0068] _{GMP}:下标,表示溶质为GMP

[0069] P:期望的I/G比

[0070] 析晶开始时的IMP和GMP的非溶剂化物质量分别表示为:

[0071] $W \times CS_{\text{IMP}}$

[0072] $W \times CS_{\text{GMP}}$ 。

[0073] 析晶结束时溶剂质量如下。

[0074] [数学式2]

$$[0075] \quad W - Y_{\text{IMP}} \left(1 - \frac{1}{R_{\text{IMP}}}\right) - Y_{\text{GMP}} \left(1 - \frac{1}{R_{\text{GMP}}}\right)$$

[0076] 在开始时和结束时取溶质的物质收支式时,

[0077] [数学式3]

$$[0078] \quad W \times CS_{IMP} = \frac{Y_{IMP}}{R_{IMP}} + \left[W - Y_{IMP} \left(1 - \frac{1}{R_{IMP}} \right) - Y_{GMP} \left(1 - \frac{1}{R_{GMP}} \right) \right] \times CM_{IMP} \quad (1)$$

$$[0079] \quad W \times CS_{GMP} = \frac{Y_{GMP}}{R_{GMP}} + \left[W - Y_{IMP} \left(1 - \frac{1}{R_{IMP}} \right) - Y_{GMP} \left(1 - \frac{1}{R_{GMP}} \right) \right] \times CM_{GMP} \quad (2)$$

[0080] 混晶中的IMP与GMP之比表示为,

[0081] [数学式4]

$$[0082] \quad \frac{Y_{IMP}}{Y_{GMP}} = P \quad (3)。$$

[0083] 以上定义的有效分配系数为,

[0084] [数学式5]

$$[0085] \quad EDC = \frac{\frac{Y_{GMP}}{Y_{IMP}+Y_{GMP}}}{\frac{Y_{IMP}}{Y_{IMP}+Y_{GMP}}} \times \frac{CM_{GMP}}{CM_{IMP}} \quad (4)。$$

[0086] 想要设计的目标变量是 CS_{IMP} 和 CS_{GMP} 。

[0087] 此外,由计算决定的变量是 Y_{IMP} 、 Y_{GMP} 、 CM_{GMP} ,式量比 R_{IMP} 、 R_{GMP} 是常数, W 是设计事项。

[0088] 如果在实验中预先通过实验求出EDC和 CM_{IMP} ,则当 $P=1$ 时,将 CS_{IMP} 逐次代入式(1)~(4),能够决定 CS_{GMP} 。

[0089] 此外,如上所述,I/G比=约1可以为47/53~53/47的范围,因此如果将I/G比的下限值和上限值分别代入式(3)的P来进行计算,则能够分别设定投料浓度的下限值和上限值。

[0090] 关于根据有效分配系数、饱和溶解度的决定和计算而投入的混合水溶液中的IMP和GMP的浓度,GMP的浓度高于IMP,GMP浓度相对于IMP浓度的比例为1~1.8,优选为1.04~1.76,进一步优选为1.04~1.52,进而进一步优选为1.04~1.15。

[0091] 关于投入的混合水溶液中的IMP和GMP浓度,例如,在NaCl浓度为15质量%时,能够与作为目标的I+G混晶的I/G比(质量比)相匹配地将混合水溶液中的IMP浓度设定在5~20质量%的范围内,为了取得I/G比=1的I+G混晶,混合液的GMP浓度需要收敛在由图1的两条直线包围的范围内。它们相当于GMP/IMP的比例为0.92~1.08的范围。即,在图1中,-●-是表示I/G=0.92时的GMP和IMP的投料浓度的直线,-○-是表示I/G=1.08时的GMP和IMP的投料浓度的直线。需要说明的是,本说明书中,只要没有特别记载,单位“%”为质量%。此外,在本说明书中,只要没有特别记载,IMP和GMP的浓度为IMP $2Na7.5H_2O$ 或GMP $2Na7H_2O$ 换算的浓度。

[0092] 通过本发明人等进行的实验可知,析晶温度对晶体的大小产生影响。若提高析晶温度,则晶体变大,因此若在优选5~40℃的范围内进行第一析晶工序,则通过控制晶体尺寸,也能够控制I+G混晶的分离性。第一析晶工序中的析晶温度可以通过控制析晶槽的温度来控制。析晶温度可以设定为5~40℃。在本发明的体系中,用于等待晶体生长的同一温度下的熟化时间几乎不需要,晶体生长快,因此,在将给定量的NaCl水溶液、IMP和GMP的混合水溶液添加到析晶槽中结束时,第一析晶工序有时也完成。可以在第一析晶工序结束之前将析晶温度变更为高温或低温,优选维持在10~25℃,更优选维持在12~17℃时,可得到分离性良好的I+G混晶,因此优选。维持(熟化)时间根据析晶温度、设备而不同,从设备生产率的观点出发,例如优选为1小时~24小时,更优选为3小时~12小时。特别优选在10~25℃的温度下熟化3小时~12小时。

[0093] 此处,分离性良好的晶体是指,实质上不含非晶质,并且拍摄晶体的照片并通过图像分析测定照片中的晶体的长度时,长径为 $30\mu\text{m}$ 以上且短径为 $20\mu\text{m}$ 以上的晶体。

[0094] 注入结束后,可以原样直接进行固液分离,为了提高收率,也可以进行冷却操作。即,本发明还可以包含第二析晶工序,其在比第一析晶工序中的析晶温度低的温度下进行析晶。第二析晶温度例如可以设定为 $5\sim 40^{\circ}\text{C}$,优选在比第一析晶温度低 $10\sim 35^{\circ}\text{C}$ 左右的温度下进行,例如可以在 $5\sim 15^{\circ}\text{C}$ 的范围内进行。此时,如果以 $1\sim 5^{\circ}\text{C}/\text{小时}$ 的速度进行冷却,则可得到分离性良好的晶体。更优选为 $1\sim 3^{\circ}\text{C}/\text{小时}$ 。第二析晶温度也可以维持恒定,也可以在所述温度范围内变更为高温或低温。第二析晶工序中的维持(熟化)时间也根据析晶温度、设备而不同,从设备生产率的观点出发,例如优选为1小时 $\sim$ 24小时,更优选为3小时 $\sim$ 12小时。特别优选在 $10\sim 25^{\circ}\text{C}$ 的温度下熟化3小时 $\sim$ 12小时。通过第二析晶工序,可得到分离性良好的晶体。其中,从避免非晶析出的观点出发,优选不包含冷却析晶等进一步的析晶工序。

[0095] 进行析晶操作的pH只要是在5'-鸟苷酸的二钠盐和5'-肌苷酸的二钠盐的存在区域、即pH $6\sim 10$ 的范围,就可以得到I+G混晶,优选pH为 $7\sim 8$ 左右。需要说明的是,本说明书中的pH为 25°C 下的值。

[0096] 根据本发明的方法,即使没有晶种也能够得到目标混晶,因此能够减少设备的件数。

[0097] 根据本发明,实质上不形成非晶GMP而得到目标混晶。即,若在制造过程中形成非晶GMP,则分离性能极其恶化,实质上无法分离,或者即使强制将水分量多的非晶分离,通过使残留的水分干燥,母液中的杂质也残留在固体侧,品质恶化。但是,根据本发明,实质上避免了非晶GMP的形成,因此也不需要从生成物中除去非晶GMP。因此,根据本发明,能够以较少的工序数、以高收率得到目标混晶。需要说明的是,在本说明书中,就“实质上不包含非晶GMP”而言,如果是不妨碍搅拌的程度,例如不是搅拌的动力负荷升高、或者晶体处于下沉的状态而不浮起这样的状态,则允许非晶GMP的存在。

[0098] 作为本发明,最优选一种混晶的制造方法,其包含:第一析晶工序,其使用NaCl水溶液和包含5'-鸟苷酸二钠和5'-肌苷酸二钠的水溶液,通过半间歇式析晶或连续式析晶,形成5'-鸟苷酸二钠和5'-肌苷酸二钠的混晶,其中,NaCl水溶液的浓度为 $13\sim 17\%$,

[0099] 包含5'-鸟苷酸二钠和5'-肌苷酸二钠的水溶液包含 $15\sim 25\%$ 的5'-鸟苷酸二钠和 $15\sim 20\%$ 的5'-肌苷酸二钠,GMP浓度为IMP浓度的1.1倍,

[0100] 第一析晶工序中,析晶温度维持在 15°C ,

[0101] 所述制造方法不包含冷却析晶等进一步的析晶工序,

[0102] 所述制造方法不使用晶种。

[0103] 实施例

[0104] 实施例1

[0105] 在温度控制为 5°C 的烧杯中加入140g的NaCl水溶液。NaCl浓度如表1所记载,调节为 0% 至饱和食盐浓度的范围。一边搅拌各NaCl水溶液,一边滴加IMP和GMP分别调节为 17.5% 、 18.5% 的水溶液350g。滴加的速度为空间速度0.2。一边搅拌NaCl水溶液一边滴加包含IMP和GMP的水溶液,由此得到I+G混晶。为了将析晶中的pH控制在7.5,监测析晶浆料中的pH,适当添加1N NaOH水溶液。将包含IMP和GMP的水溶液全部滴加后,维持温度 5°C ,熟化

12小时。

[0106] 可知当使初始放料的NaCl水溶液的NaCl浓度增加时,GMP的有效分配系数(EDC)增加(图2)。此处,有效分配系数是相对于晶体中的IMP浓度的GMP浓度与相对于母液中的IMP浓度的GMP浓度的比例,由式1定义。盐浓度越高,有效分配系数越大,可知在IMP晶体中大量摄入了GMP晶体。

[0107] [数学式6]

$$[0108] \quad \text{有效分配系数} = \frac{\text{晶体中 GMP 浓度} / \text{晶体中 IMP 浓度}}{\text{母液中 GMP 浓度} / \text{母液中 IMP 浓度}} \quad \text{式 1}$$

[0109] 通过析晶得到的混晶的晶体形状如图3所示。

[0110] 各条件的过饱和如表1所示,可知过饱和度越大,I+G晶体越细小化。

[0111] [表1]

[0112] 表1初始放料的NaCl浓度和过饱和度的实际值

[0113]

初始NaCl浓度	质量 %	0	10	15	20	27
①IMP浓度	质量 %	17.5	17.5	17.5	17.5	17.5
②母液中IMP浓度	质量 %	7.7	3.3	2.1	1.8	1.4
过饱和度(①-②)	质量 %	9.8	14.2	15.4	15.7	16.1

[0114] 实施例2

[0115] 在控制为温度5℃、15℃或25℃的烧杯中,同时滴加15%的NaCl水溶液140g和IMP和GMP分别调节为17.5%、18.5%的水溶液350g。一边搅拌烧杯内的内容物一边进行滴加。该2液合计的滴加速度以空间速度计为0.2。在烧杯内得到I+G混晶。为了将析晶中的pH控制在7.5,监测析晶浆料中的pH,适当添加1N NaOH水溶液。将15%NaCl水溶液和包含IMP及GMP的水溶液全部滴加后,维持温度,熟化12小时。

[0116] 在该温度下实施析晶。如图4所示,可知通过提高析晶温度,晶体形状变大。

[0117] 参考例1

[0118] (间歇水析晶)

[0119] 向IMP和GMP分别调节为17.7%、18.9%的水溶液中添加50%NaOH溶液,制造pH调节为7.5的水溶液。在该水溶液中添加NaCl使其达到27.6%。然后,升温至45℃,使IMP和GMP溶解后,以5℃/小时的速度冷却至20℃。

[0120] 参考例2

[0121] (甲醇析晶)

[0122] 将浓度45vol%的甲醇水溶液175mL放料至烧杯中,保温在45℃,向其中添加作为晶种的I+G混晶6.3g。用3小时向得到的浆料中同时添加包含78.3g的IMP和79.2g的GMP的水溶液763.0g和95vol%甲醇水溶液。同时添加中,控制烧杯内液相的甲醇浓度为45vol%。然后,以5℃/小时的速度冷却至20℃。

[0123] 实施例3

[0124] 向IMP和GMP分别调节为17.3%、18.5%的水溶液中添加50%NaOH溶液,制造pH调节为7.5的进料液。

[0125] 接着,在烧杯中注入水31g,一边搅拌,一边分别以空间速度0.14和0.06同时添加

上面制造的进料液426g和27.6%NaCl水溶液167g,进行I+G混晶的析晶。空间速度总共为0.2,5小时结束进料。

[0126] 该析晶中将温度维持为恒定,以25℃(条件1)和40℃(条件2)这2个水平实施。进料液中肌苷酸的浓度与设定温度下的饱和溶解度之差(过饱和 ΔC)分别为14.6%(条件1)和12.0%(条件2)。

[0127] 进料结束后,在设定温度下继续搅拌10小时,然后一边在烧杯中搅拌析晶浆料,一边在两个条件下均以3℃/小时的速度冷却析晶至5℃。冷却开始时与结束时的饱和溶解度之差分别为1.7%(条件1)和4.4%(条件2)。

[0128] 在冷却析晶前和冷却析晶结束后对晶体进行显微镜观察时,未成为由间歇水析晶得到的细小的I+G混晶(参考例1、图5B),均得到了与由间歇MeOH析晶得到的I+G混晶(参考例2、图5C)同样的晶体(图5A)。

[0129] 表2中示出实施例和参考例的试验条件和结果的概要。

[0130] [表2]

[0131]

析晶法	实施例1	实施例2	参考例1	参考例2	实施例3
溶剂	水	水	水	甲醇	水
NaCl浓度, %	0~27	15	27.6	未使用	27.6
GMP浓度, %	18.5	18.5	18.9	10.4	18.5
IMP浓度, %	17.5	17.5	17.7	10.3	17.3
GMP浓度/IMP浓度	1.06	1.06	1.07	1.00	1.07
析晶温度, °C	5	5、15或25	20	20	25或40
熟化时间, hr	12	12			5
晶种	未使用	未使用	未使用	使用I+G混晶	未使用
I/G比*1	1.15(0%) 1.14(10%) 1.06(15%) 1.00(20%) 0.99(27%)	1.06(@ 5°C) 1.12(@ 15°C) 1.22(@ 25°C)	1.08	1.00	1.02(@ 25°C) 1.04(@ 40°C)
		推定值 1.06(@ 5°C) 1.07(@ 15°C) 1.05(@ 25°C)			推定值 1.02(@ 25°C) 1.04(@ 40°C)
分离性	NaCl浓度为0%时为不良, 其他情况为良好	良好			良好

*1: 关于实施例1, 括号内表示NaCl浓度。关于实施例2和3, 括号内表示析晶温度。

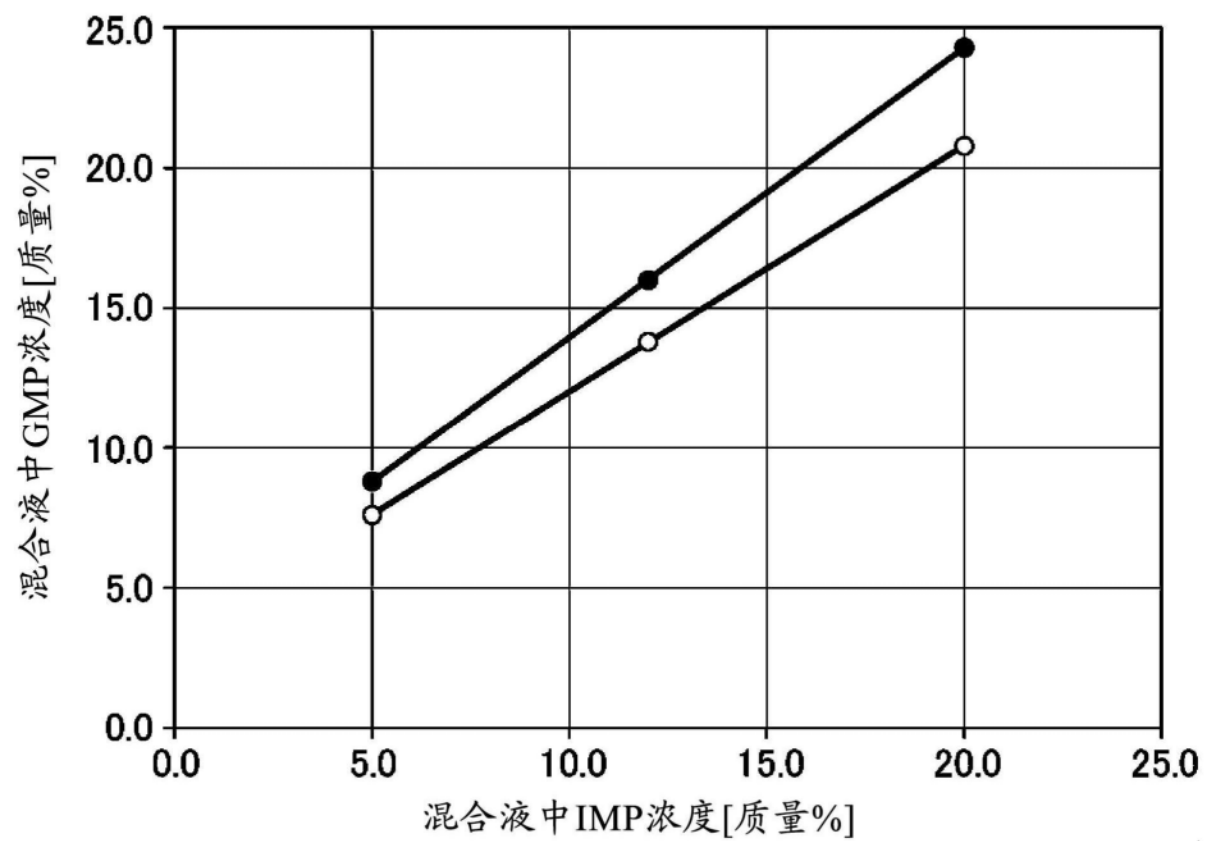


图1

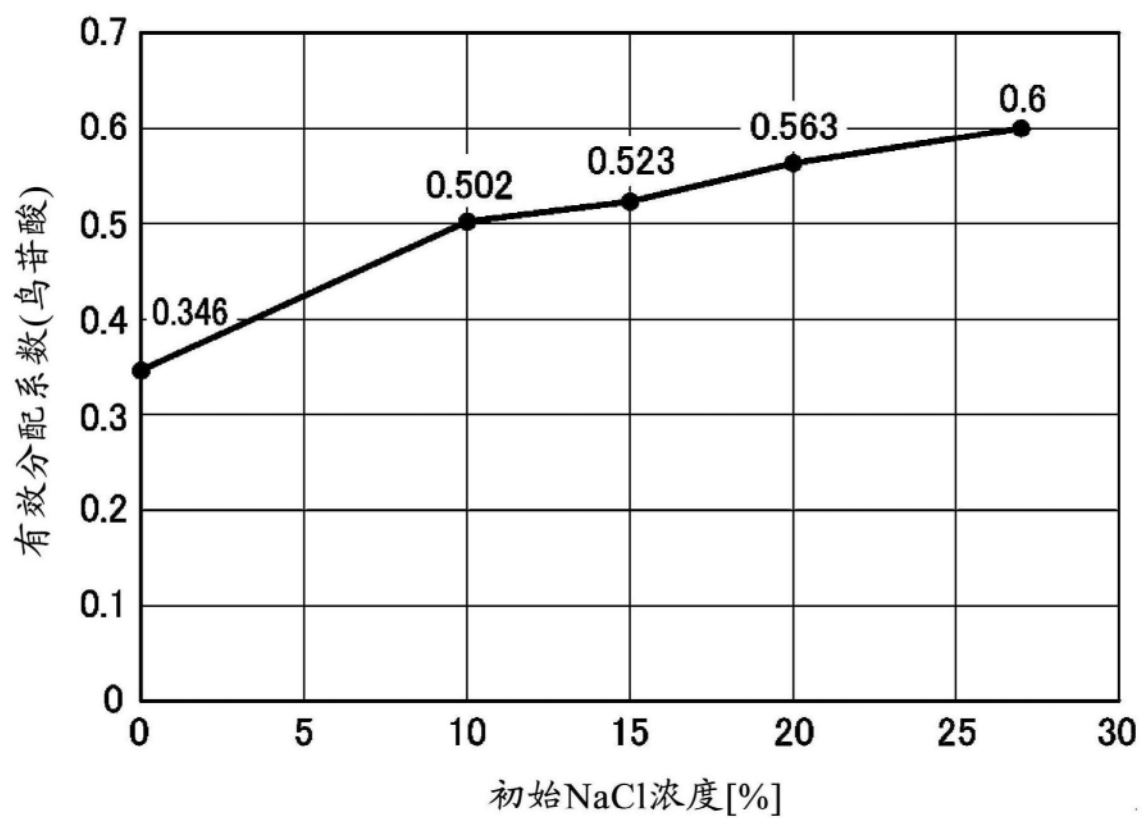


图2

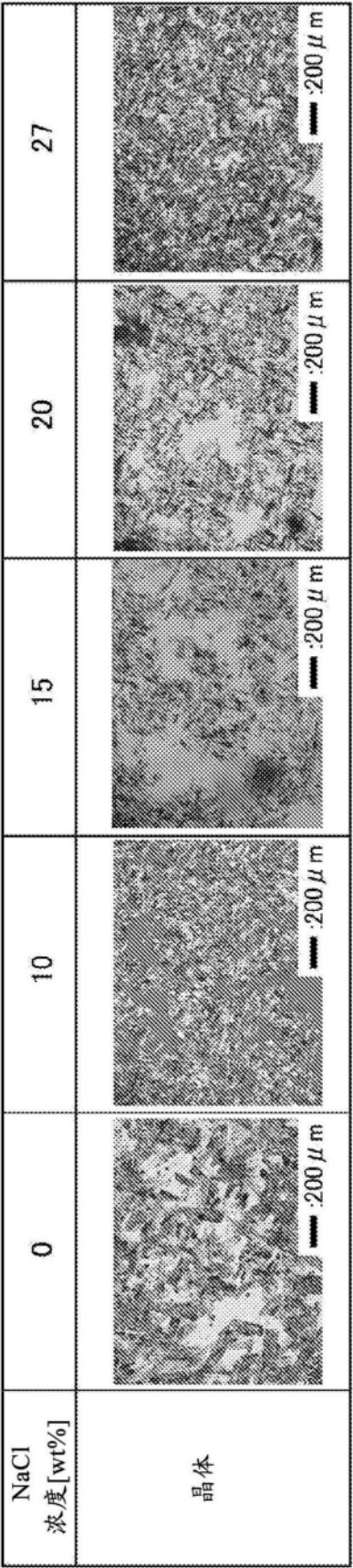


图3

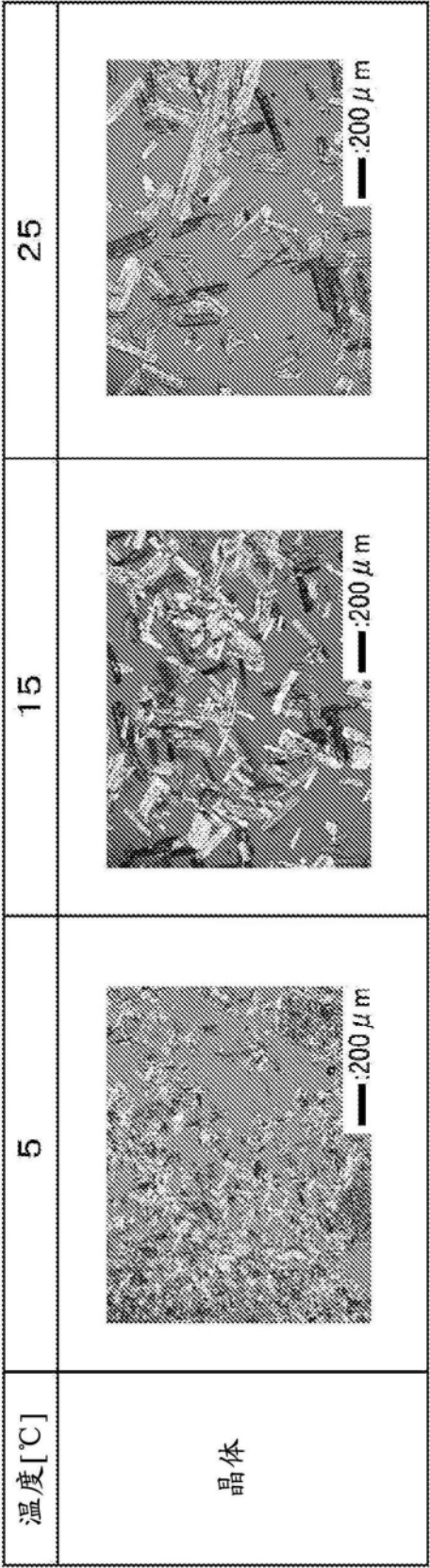


图4

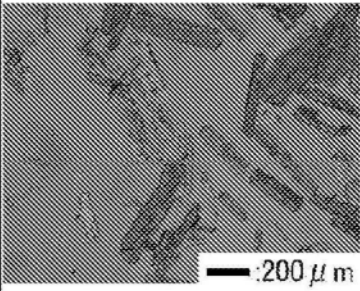
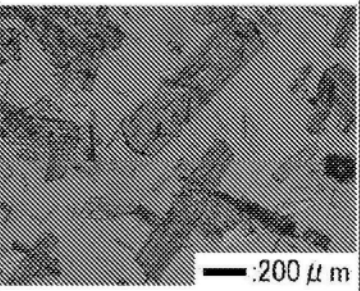
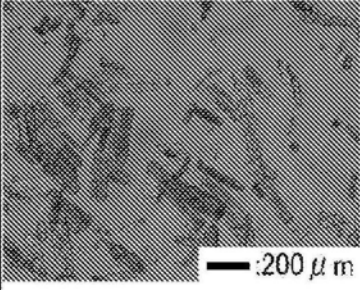
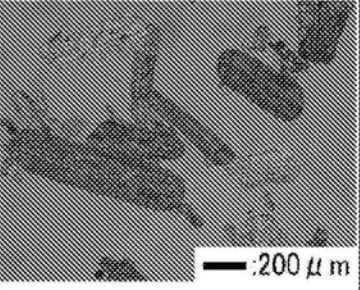
条件	(1)	(2)
温度[℃]	25	40
过饱和度[wt%]	14.6	12.0
晶体		
温度[℃]	25 → 5	40 → 5
过饱和度[wt%]	1.7	4.4
晶体		

图5A

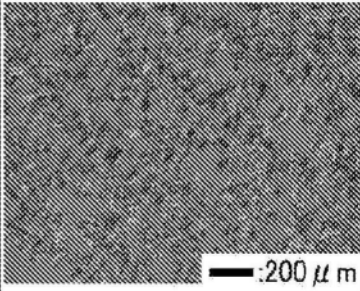
条件	水析晶
温度[℃]	45 → 20
过饱和度[wt%]	16.6
晶体	

图5B

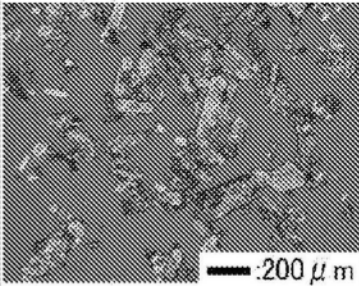
条件	MeOH析晶
温度[℃]	45→20
过饱和度[wt%]	12.6
晶体	

图5C