

過飽和操作による結晶粒子群への品質の作り込み

滝山 博志

1. はじめに

結晶化現象を利用して、目的成分の「分離・精製」と「粒子群製造」を同時におこなえる操作が晶析操作である。結晶成長が起きている限り不安定相の溶液から、安定相の結晶が析出しているので、そこには推進力が働いており、それを過飽和と呼んでいる。結晶化現象を理解し、それを晶析操作に活かすために必要な概念が本特集の主題である“過飽和”である。過飽和の生成と言えば、“平衡論”で決定されるどの程度の値なのかを議論することが必要となるが、非平衡分離操作として分類される晶析操作では、どの程度の速さで過飽和が生成され、あるいは消費されるのかという“速度論”も重要になる。晶析操作の場合、平衡論を議論するには相図で表現される固液平衡（溶解度曲線）が必須となる。そして、その相図上のどこに操作点（溶液状態）が存在し、その操作点をどう動かすのかを議論するのが速度論という理解である。本稿では結晶化の推進力である“過飽和”に焦点を当てながら、結晶粒子群に品質を上手く作り込むための操作戦略について解説したい。

2. 結晶化の推進力としての過飽和

結晶化はクリアな溶液すなわち均一相中で、明確な界面を有する結晶が出現することから始まり（核化）、溶質成分の集積によって結晶が成長する。これらの現象の推進力こそが平衡とのズレである“過飽和”である。すなわち粒径や形態などの特性を制御し、結晶粒子群に品質を上手く作り込むためには、この過飽和を制御する必要がある。晶析

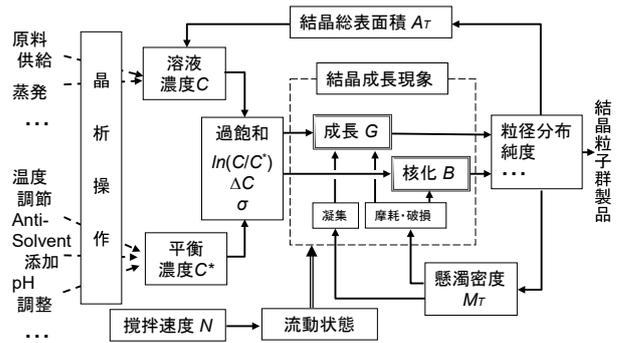


図1 晶析装置内の現象

装置内の現象を模式化すると図1のようになる¹⁾。装置内で結晶が成長するにつれ、溶液濃度が低下することになるので推進力も時間とともに変化し、その後の現象もまた変化する。過飽和を介したフィードバックループがあることが晶析現象の大きな特徴である。

ある温度 T での結晶化の推進力は式 (1) で定義される過飽和 $\ln S$ で表現される。 S が 1 に近い場合には、 σ でも表現可能である。

$$\frac{\Delta\mu}{kT} \cong \ln \frac{C}{C^*} = \ln S = \ln(1 + \sigma) \cong \sigma \quad (1)$$

ここで、 $\Delta\mu$ は化学ポテンシャルの差、 k はボルツマン定数、 C および C^* はそれぞれある温度での溶液濃度と飽和濃度を示している。また $S = C/C^*$ 、 $\sigma = (C - C^*)/C^* = (\Delta C)/C^*$ である。過飽和は、 $\ln S$ や σ で表現される場合が多いが、工業的には単に濃度差 ΔC で示す場合もある。

図1で表現されているように、結晶の核化速度 B 、成長速度 G は、過飽和に依存しており、工業的には次式で表現される場合が多い。

$$B_0 = k_N G^i N^h M_T^j = k'_N \sigma^b P_0^k M_T^j \quad (2)$$

$$G = k_G \sigma^g \quad (3)$$

B_0 は核化速度でも工業晶析では支配的となる二次核化速度、 N は攪拌翼の回転数、 M_T は懸濁密度、 P_0 は攪拌動力、 k_N および k'_N は核化速度定数、 k_G は成長速度定数である。 $i = b/g$ 、 $h = 3k$ で、 b は 1 から 3、 k は 0.6 から 0.7、 j は 1 ま



Built-in Quality at Crystalline Particle Production by Supersaturation Operation
Hiroshi TAKIYAMA (正会員)
1992年 東京工業大学総合理工学研究科修士(工学) 博士(工学)
現在 東京農工大学大学院工学研究院 教授
連絡先: 〒184-8588 東京都小金井市中町 2-24-16
E-mail htakiyam@cc.tuat.ac.jp

2020年5月11日受理

たは2の値が報告されている²⁾。また、 g は1から2程度である。核化速度と成長速度は生産速度を決めるための基礎データであるため、過飽和を見積もることは大切で、そのためには固液平衡データが晶析操作では必要となる。

3. 相図上での過飽和操作の概念

相図で表現される液相線の一部が溶解度曲線³⁾である。ある溶液からの単成分結晶の析出を、**図2**を使って速度論を加えながら考えてみる。

温度 T_0 で初期濃度が C_0 の溶液(点P)を、温度 T_E まで冷却することを考える。まず、操作上の工夫がなければ溶解度曲線を充分越えた時点で核が多く発生し始め、同時に結晶成長が起き、溶液濃度が低下し始める。冷却も同時進行しているので、点Sから点Eの間で過飽和は持続する。この場合、操作点(溶液組成)の軌跡はProfile Aのように変化する。この操作点の軌跡は冷却速度と析出速度の比で決定される。冷却速度を遅くする、あるいは種結晶を導入し、溶質の消費速度を高くしておく、この操作点の軌跡はProfile Bのように溶解度曲線に近づくことになる。このように、操作点を相図上のどの領域を通すのか、あるいは過飽和の経時変化をどのように設計するかが結晶粒子群品質を左右することになるので、操作点の軌跡設計の概念は重要である。

結晶粒子群の製造では、Anti-solventを添加して過飽和を生成する方法(非(負)溶媒添加晶析)も多用されている⁴⁾。**図3**に3成分相図(三角相図)上にAnti-solvent添加晶析による過飽和生成の概念を示す。それぞれの頂点は溶質、良溶媒、Anti-solventである。ある溶液 Solution A(点X)に、Anti-solventの Solution B(点Y)を添加すると、操作点は直線X-Y上を点Y方向に移動し始め、溶解度曲線から離れることで過飽和が生成する。操作点はAnti-solventを添加すると右に動き、結晶が析出すると下に動く。結果として、**図3**に

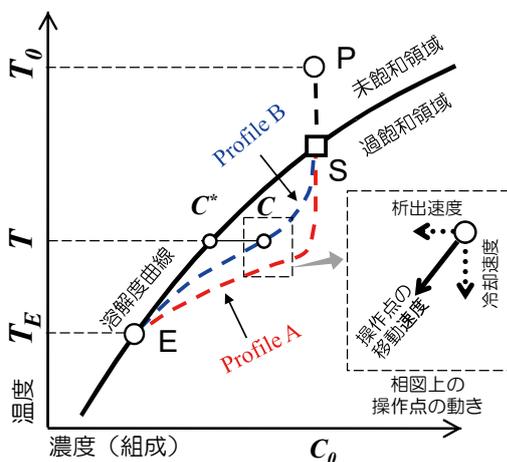


図2 冷却晶析での過飽和操作

示すような軌跡が描かれる。Anti-solventの添加速度を変化させたときに、粒径などの特性が変わり、結晶粒子群としての品質が変化するのはこの軌跡が変わるためである。冷却晶析の場合もAnti-solvent添加晶析の場合も相図は異なるが、相図上を動く操作点の軌跡が変化することで最終的な結晶粒子群の品質が変わることに違いはない。

Anti-solvent添加晶析の場合、2種類の溶液を混合することで過飽和を生成させるが、どちらにどの溶液を添加するので結晶粒子群の品質が変化する。これは晶析操作でのRecipe Engineering⁵⁾である。2種類の溶液を、時間をかけて混合する場合、混合する方向によって、操作点の動きが変わる。すなわち、バルク組成で考えた場合、操作点が点Xから変化する場合と、点Yから変化する場合とがある。その場合、溶液が経験する過飽和 $\ln S$ が全く異なることになる。Anti-solvent添加晶析の原理が分かっているならば、バルク組成を点Yから動かす逆添加と呼ばれる方法によって微細な結晶を析出させることも可能になる。このように、Recipe Engineeringに関わる課題についても、相図を用いた過飽和の速度論的考えを導入することで解釈できる。

4. 多成分系結晶粒子群製造での過飽和操作

結晶性材料の性能改善が見込める新たな物質として、複数成分からなる「多成分結晶」に注目が集まってきている。特に医薬品分野では、共結晶と呼ばれる2種類以上の分子が一定の分子量論比で配列された結晶が注目されている。共結晶は構造が均質な結晶性物質であることに加え、構成成分が室温で固体の中性分子であるものと定義⁶⁾されている。固体安定性など特徴的な物性値が報告されてきているが、溶解性が10倍近く改善できるという報告もある^{7,8)}。

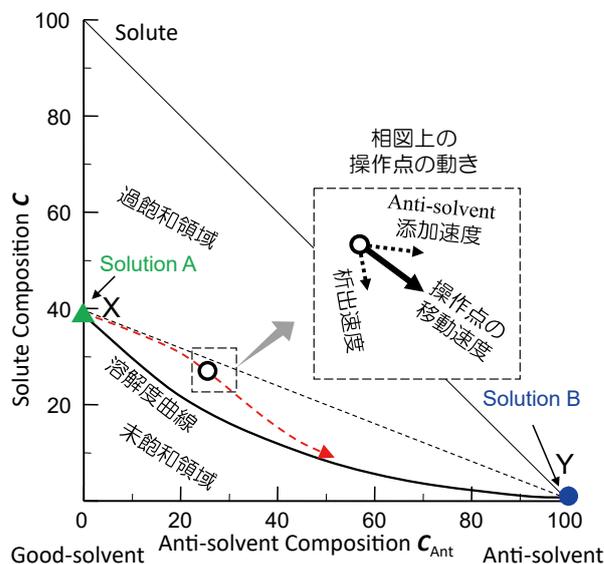


図3 Anti-solvent添加晶析での過飽和操作

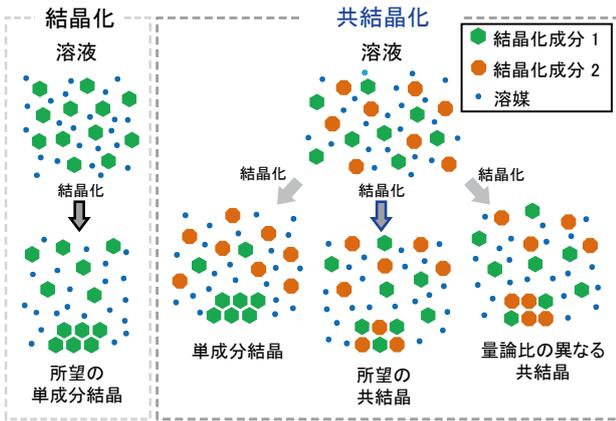


図4 共結晶析出時のリスク

このような共結晶であるが、従来の単成分結晶よりも成分数が多い夾雑系で晶析がおこなわれることとなるため、図4に示すように、単成分結晶や量論比の異なる共結晶が析出してしまい、均質な結晶粒子群製造の実現が不可能になるリスクも存在する。しかし、このような多成分結晶の晶析でも過飽和の概念を導入することで、粒径や形態など加えて成分比をも特性とする結晶粒子群品質の作り込みが可能となる。

4.1 目的成分以外の結晶の析出リスク低減

単一成分系の晶析と同様に相図を使って共結晶の晶析を考えてみる。図5は、カルバマゼピン (CBZ) - サッカリン (SAC) - メタノール (MeOH) 系の303 Kでの相図の一部を拡大した図である。共結晶が析出する領域内で過飽和操作が実現できれば、共結晶を得ることができる。Solution A (CBZリッチな共晶組成溶液 (点A)) と Solution B (SACリッチな共晶組成溶液 (点B)) をある混合比で混合すると、見かけ組成は点Pとなる。この場合、曲線A-BのCBZ-SAC共結晶の溶解度曲線よりも濃度が高くなるので過飽和が生成している。共結晶が析出すると、溶液濃度は点Qに近づく。この手法では、混合後の溶液組成は確実に共結晶領域に位置することになるので、いずれの混合比でもCBZ-SAC共結晶の粒子群が得られる⁹⁾。共結晶の溶解度や過飽和の記述方法には溶解度積などの手法があるが、単一成分系の晶析のように質量分率でも表現が可能である。共結晶の組成が決まっていれば、共結晶濃度 C_{cocry} と共結晶飽和濃度 C^*_{cocry} が算出でき、その濃度差で表現した過飽和 ΔC が推算可能である。

4.2 Anti-solvent添加晶析を併用した共結晶製造

共晶溶液を混合する晶析手法にAnti-solvent添加を組み合わせることは、共結晶の収率の観点から有効である。この場合、Anti-solventが加わるので4成分系となる¹⁰⁾。

図6に4成分相図の模式図を示す。4成分相図は、CBZ - SAC - 混合溶媒の相図と、Co-crystal - MeOH (良溶媒) - 水 (Anti-solvent) の相図の2つの相図を組み合わせた図となっている。過飽和としては、2つの溶液を添加することによ

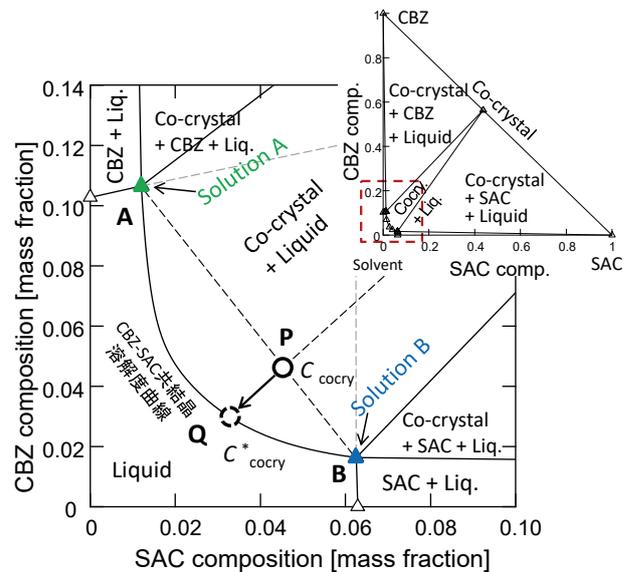


図5 共結晶の相図例と過飽和の生成方法

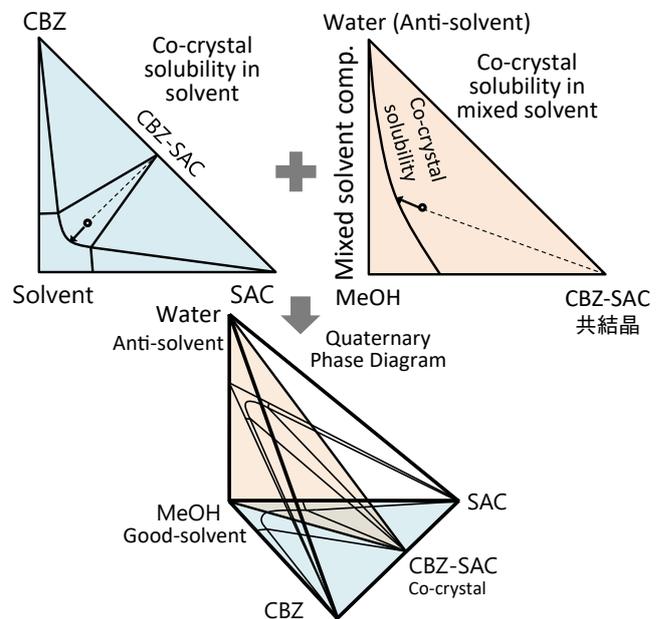


図6 Anit-Solvent添加を加えた共結晶製造時の相図の概念図

て生成する過飽和と、Anti-solventを添加することによって生成する過飽和の2種類が存在することとなる。Anti-solventである水の組成が高くなると、共結晶のみが析出する領域が狭くなるのが特徴的である。

4成分相図であっても、結晶粒子群の品質を制御するために、操作点の軌跡の概念は重要である。共結晶以外の結晶が析出するリスクを低減させるためには、Anti-solventの添加によって狭くなる共結晶のみの析出領域から操作点が逸脱しないように、Anti-solventの添加速度を加減する必要がある。例えば、Anti-solventの添加の工夫として、Anti-solventの添加を2回に分けておこなう¹¹⁾ などの変調操作が考えられる¹²⁾。

このときの過飽和操作を図7に示される3成分相図 (CBZ-SAC-混合溶媒) で表現しながら説明する。 X_w で示される曲線

がCBZ-SAC共結晶の溶解度曲線である。Anti-solvent組成 X_w が高くなるほど溶解度が低くなり、共結晶のみの析出領域が狭くなっていることが分かる。まずSolution AとSolution Bとを混合する。このときの操作点は相図上で1点(点App-Ini.)に定まる。点App-Ini.は過飽和領域であるのでCBZ-SAC共結晶が析出し始め $X_w = 0.0$ の溶解度曲線に近づく。この状態で第1回目のAnti-solvent添加操作をおこなう。溶媒組成変化により領域は狭くなる(図6の網掛け領域)が、操作点は既に $X_w = 0.0$ の曲線付近に移動しているので、操作点は逸脱しない。同時にAnti-solvent添加での溶解度低下による過飽和が生成されることになるので、共結晶は析出を続け、操作点は新しい見かけ組成(点App-1st)に移動する。点App-1stはこの時点での溶解度 $X_w = 0.25$ の曲線よりも濃度が高いので、共結晶が析出する。ここで、第2回目のAnti-solvent添加をおこなう。操作点を留めておくべき領域はさらに狭くなるが、先ほどと同様操作点は領域からは逸脱していない。第2回目のAnti-solvent添加によって新たに過飽和が生成されることになるので、共結晶は析出し続け、操作点は新しい見かけ組成(点App-2nd)となる。共結晶の析出は操作点が第2回目のAnti-solvent添加によって決定される溶解度 $X_w = 0.4$ の曲線に達するまで続く。このように、操作点が領域から逸脱しないように、Anti-solventの添加方法を工夫すれば、共結晶以外の結晶の析出リスクを低減した状態で、共結晶の収量を確保できることとなる。

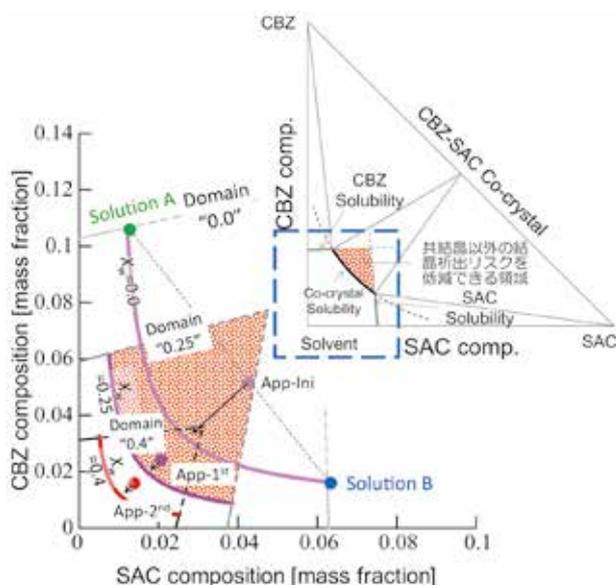


図7 Anti-solventの多段添加による共結晶の安定製造

ここで紹介したAnti-solvent添加を併用した共結晶製造法を、過飽和の観点で整理すると、前述したように同時に異なる2種類の操作によって、過飽和が生成されていることが分かる。よって、ある一定量の共結晶を析出させようとした場合、どちらの操作によってどの程度の結晶量を析出させるのか、すなわち、ある一定の過飽和 ΔC を設計して晶析をおこなう場合、その ΔC を2種類の操作で、どのように実現して分配するかを考慮することも必要となる。そして、それぞれの過飽和を生成する手法によって、得られる結晶の特性が変化することも考えられるので過飽和の生成手法と結晶粒子群品質との関係を検討しておくことも重要である¹³⁾。この考え方は冷却とAnti-solvent添加晶析を同時におこなう操作でも同様である。

5. まとめにかえて

晶析操作で結晶粒子群に品質を作り込む場合、過飽和操作は必須であり、その戦略には相図上に表現される操作点の軌跡設計が重要であることを説明してきた。最近、医薬品などでも連続製造への関心が高くなっているが、晶析を連続化し、加えて安定した製品製造をおこなうためには、操作点を常にある特定の領域に留めておく必要がある。時間とともに操作点が移動しなければ、安定した品質で結晶粒子群を製造できる保証を与えることにもなる¹⁴⁾。今回説明しなかったが結晶多形が存在する場合、固相が複数存在することになるので、相図のどの領域で操作点を動かすのか、また連続の場合であれば、相図上のどこに操作点を固定するかが極めて重要となってくる。オンラインあるいはインラインの測定装置を導入することで、操作点の軌跡は追跡可能となり、今回述べた過飽和操作の戦略は今後ますます重要となるであろう。

参考文献

- 1) 滝山博志：増補新版 晶析の強化書, p.83, S&T出版(2020)
- 2) Lewis, A. E. et al.: *Industrial Crystallization*, pp.91-92, Cambridge Univ. Press (2015)
- 3) Takiyama, H.: *Adv. Powder Technol.*, **23**(3), 273-278 (2012)
- 4) Takiyama, H. et al.: *Trans IChemE*, **76**, Part A, 809-814 (1998)
- 5) 仲勇治, 富永崇：最近の化学工学46, p.47, 化学工学会(1994)
- 6) Aakerøy, C. B. et al.: *CrystEngComm*, **7**(72), 439-448 (2005)
- 7) Shiraki, K. et al.: *Pharm. Res.*, **25**(11), 2581-2592 (2008)
- 8) McNamara, D. P. et al.: *Pharm. Res.*, **23**(8), 1888-1897 (2006)
- 9) Kudo, S. and H. Takiyama: *J. Cryst. Growth*, **392**, 87-91 (2014)
- 10) Kudo, S. and H. Takiyama: *J. Chem. Eng. Data*, **63**(2), 451-458 (2018)
- 11) Takiyama, H. et al.: *Chem. Eng. Res. Des.*, **88**(9), 1242-1247 (2010)
- 12) Nishimaru, M. et al.: *J. Ind. Eng. Chem.*, **36**, 40-43 (2016)
- 13) Nishimaru, M. et al.: *JCEJ*, **52**(6), 579-585 (2019)
- 14) Nishimaru, M. et al.: *J. Cryst. Growth*, **470**, 89-93 (2017)