

## 晶 析

### ・ ・ ・ 過飽和溶液の心を読むためのレシピ

大阪市立大学大学院工学研究科 教授

大嶋 寛

#### 1. 晶析を楽しむ

晶析を楽しむためにはどうすればよいでしょうか。晶析は、蒸留・吸着などとならぶ重要な分離技術の一つです。有機化合物の合成では、最終目標とする化合物が得られるまでにいくつかの反応を経由するのが常ですが、それぞれの反応ごとに生成物を結晶として回収することはよく行われます。最終目標の化合物からすると中間体になるこれらの化合物の晶析では、速く沈殿するとか、濾過しやすい、収率よく回収できるとか、未反応原料や副生成物が混入していないなどが結晶に要求されます。また、晶析は分離技術であると同時に、所望の特性をもった結晶を造る結晶製造技術としての役割もあります。最終製品としての結晶には、さらに要求が厳しくなります。たとえば、粒径が 100  $\mu\text{m}$  ほどで粒径分布が狭く、保存中に固まらず、しかも使用時は速く溶けて、溶解度も高いというような要求です。製品が医薬の場合には、高純度であることは当然として、多形の制御も厳しく要求されます。多形とは、同じ化合物なのに結晶中の化合物の配列が異なる、すなわち結晶構造が異なるものです。このような結晶への要求は、要するに回収する結晶の特性に注文をつけるということです。結晶特性には、粒径、粒径分布、純度、結晶化度、多形、嵩密度、結晶形などがあります。技術者はこれらの要求を満足すべく日々努力しているところです。史記に由来する「照一隅者是国土」（一隅を照らす者、これ国土）は、ロータリーエンジン開発で有名なマツダの2代目社長、松田恒次氏が社員に示されていた言葉として有名ですが、国土と

は国の宝という意味です。居場所はたとえ一隅にあっても、己の役目を果たしている者は国の宝であるという意味です。技術者はまさに国士です。晶析に関わる技術者にとっては、所望の結晶を確実に製造するための晶析操作をデザインするということが役目を果たすこととなります。デザインするためには、化学工学的センスも重要ですが、晶析中に現れる現象を化学や物理化学的に把握することも重要です。そこで、本稿では、できるだけ過飽和溶液中の分子の動きに注意を払いながらいくつかの結晶特性を制御する際の考え方について述べてみようと思います。

たとえば、次のように考えます。結晶の溶解度や溶解速度も重要な結晶特性の一つですが、最近の医薬化合物は化学構造が複雑で結晶化しにくいものも増えているようです。図1に模式的に示すような1つの分子内に複数の官能基がある（図1では3つのアミノ基と2つカルボニル基がある）化合物がそのような医薬化合物だとします。このような化合物は、溶液中では必ず水素結合（ $>N-H \cdots O=C<$ ）を形成して会合しています。水素結合するアミノ基とカルボニル基の組み合わせは様々に可能ですので、図1の右の図に示すように溶液中ではランダムに結合すると考えられます。しかし、結晶を構成している分子間の水素結合は、たとえば図1の左の図に示すように、特定のアミノ基とカルボニル基間で形成されています。したがって、結晶化するためには

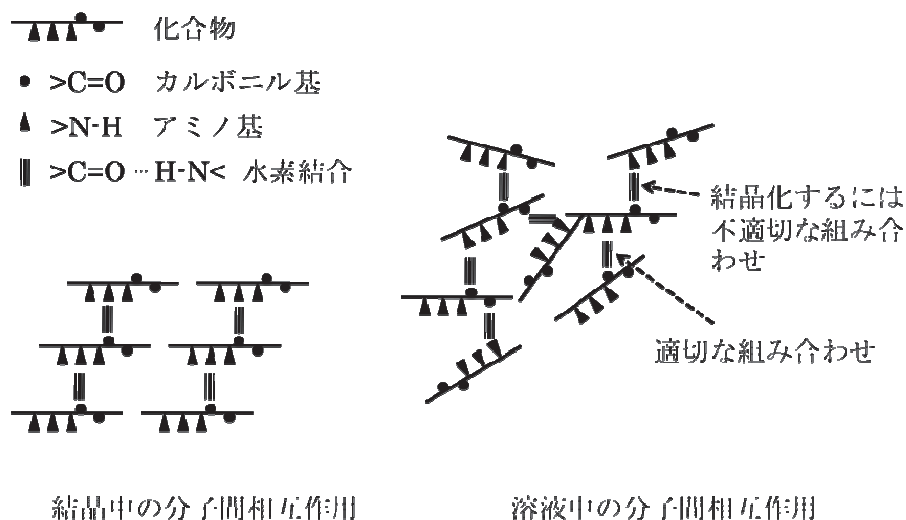


図1 複雑な化合物が結晶化しにくい理由（モデル）

溶液状態のランダムな会合状態から一旦その結合を切って正しく結合し直す過程が必要になります。このような化合物は結晶化しにくいと考えられます。このように化合物の化学構造から溶液の中で起こる現象を推論します。この推論に根拠を与えるには、溶液のNMR（核磁気共鳴）をとって、 $\text{N-H}$ プロトンのケミカルシフトが溶液濃度の増大とともに大きくなる（高磁場側に移動する）ことなどを測定します。これによって、溶液中で水素結合していることが確認できます。このような推論と、それを保証する測定を行うことによって、晶析の課題に対する対策を考えやすくなり、晶析がより楽しくなるのではないのでしょうか。

ところで、上記のような理由で結晶化しにくいとすればどうすればいいでしょうか？ アイデア出してみてください。・・・（待ち時間）・・・1つのアイデアは、溶質分子同士がランダムに水素結合することが問題なので、溶質と水素結合できる溶媒、たとえばアセトンを添加することによって溶質分子間の水素結合を抑えるという操作です。実際、これでスムーズに結晶化できた例があります。試してみてください。

## 2. 粒径と粒径分布の制御

制御したい結晶特性には、粒径、粒径分布、純度、結晶化度、多形、嵩密度、結晶

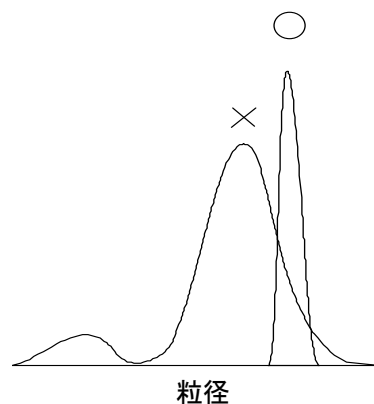


図2 望まれる粒径分布：よい (○), わるい (×)

形などがあります。これらの特性はそれぞれ独立したものではありません。嵩密度は

粒径や粒径分布、結晶形に依存しており、結晶形、純度、粒径などは多形に依存しています。ここでは、代表的な特性、すなわち粒径と粒径分布および多形に注目してそれらを制御するためには何をどのように考えれば良いかを述べます。

微結晶の生成は、粒径分布を広げ、ろ過中に濾布の目詰まりを起こすなどトラブル発生の原因になることから、多くの場合、**図2**の良い例に示すように粒径が適度に大きく単峰性で狭い粒径分布幅の結晶を調製することが望まれています。粒径分布が広くなる、さらには**図2**の悪い例のように2峰性になるのは結晶核発生のタイミングが揃わないためですが、その原因としては、1) 結晶析出中も冷却などによって新たな過飽和が作り続けられる結果、二次核が発生し続ける、2) 晶析槽内の攪拌状態や温度が均一でなく核発生の環境が一様ではない、3) 攪拌翼と結晶の衝突や結晶同士の衝突によって結晶が破碎される、等があります。結晶核には一次核と二次核がありますが、二次核は、すでに存在する結晶の表面を介して形成される会合体の剥離によって発生する、あるいは攪拌翼と結晶あるいは結晶同士の衝突から発生する核と言えるサイズの会合体を言います。一方、溶液中の溶質分子会合体の形成およびその揺らぎによって発生する核を一次核と言っています。多くの結晶が晶析槽内に既に存在する条件では、二次核が支配的であると言われていています。

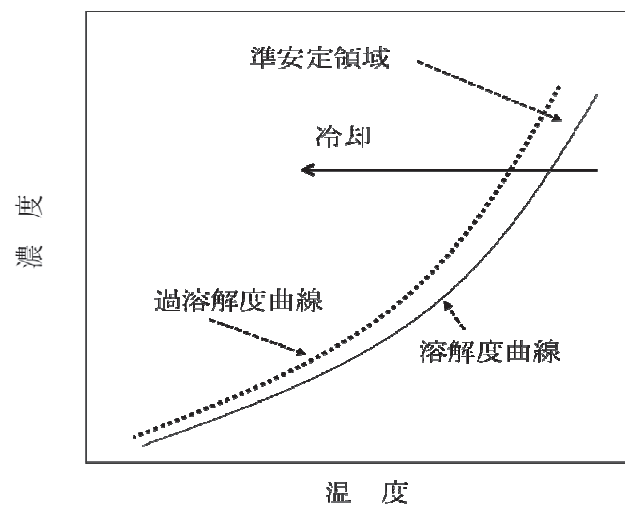


図3 溶解度曲線と晶析操作

微結晶の生成を抑制して、粒径分布幅の狭い大きな結晶を得る方法は大きく分けて2つあります。1つは、二次核の発生を抑えて微結晶が析出しないようにすることで、他の方法は、析出した微結晶を溶解して製品結晶に残らないようにすることです。図3を見ながら冷却晶析操作で前者の方法を説明します。溶液が未飽和である高温から冷却すると溶解度曲線を越えて過飽和領域に入りますが、結晶はすぐには析出せず、少し過冷却が進んでから結晶が析出し始めます。結晶が析出し始めるポイントを結んだ線が破線で示す過溶解度曲線です。この過溶解度曲線は、溶解度曲線のように系が決まれば一義的に決まるものではなく、測定する条件によって異なります。たとえば冷却が速ければ低温側に移ります。過溶解度曲線に至るまで結晶が析出しない理由については、大きく分けて2つの見解があり、1) 過飽和度が小さいため結晶核の発生頻度が低い上に、目視できるほどに成長するためには時間もかかるので、二次核が発生するようにならないと析出していてもそれを認識できないためというものと、2) 未飽和から過飽和になっても溶液の状態、すなわち溶質分子の会合状態や有機化合物であればそのコンフォメーションなどが、溶液温度に見合った状態にすぐには変化できない、しかもその変化にもある程度の過飽和度が必要であるというものです。真相はこれら2つの現象が同時に起こっていると考えるのが妥当だろうと思われれます。したがって、ここでは過溶解度曲線を「目視で結晶の析出が確認できたところ」くらいに理解しておきます。溶解度曲線と過溶解度曲線との領域は結晶核が発生しにくい準安定領域と呼ばれています。準安定領域の温度幅は化合物によって異なり、数度から10°Cを超える場合もあります。準安定領域は、種晶を添加しても現れ、この領域が微結晶の発生を抑制する操作に重要な役割を果たします。

### 2-1 制御冷却法

二次核の生成を抑えて単峰性の粒径分布を得ようとする試みは古くから行われており、1925年にはGriffithsによって種晶存在下で徐々に冷却する方法が提案されています<sup>1)</sup>。その方法は、図3に示す溶液の温度が準安定領域を越えないように徐々に冷

却し、生成する小さな過飽和を種晶の成長のみに消費させてはどうかというものです。これを実現するためには、晶析温度と溶液濃度の関係がほぼ溶解度曲線に沿って進むように冷却速度をコントロールしなければいけません。そこで、1971年 Mullin と Nyvlt は、過飽和度を一定に保ちながら冷却する制御冷却方法 (Programmed Cooling; Controlled Cooling) を提案しました。制御冷却の温度プロファイルは、種晶を添加した直後の晶析初期で溶液濃度が高く結晶析出量が少ないときは徐々に冷却し、結晶量が増えると冷却速度を速めるというものです。Mullin と Nyvlt は、 $K_2SO_4$  と  $(NH_4)_2SO_4$  について実験しましたが、微結晶が少し減少して、平均結晶径がその分増大するという若干の成果が得られたものの、やはり 2 峰性の粒径分布が大きく改善されることはありませんでした。この原因は、計算上は過飽和度を一定に保つ冷却操作であったとしても、実際は準安定領域を出ていたということです。しかし、その後、この方法は実操作で多く試みられているようです。多くの経験から Moore は、この方法は難しいとしながらも種晶添加の方法に問題があるとして、種晶添加を添加した種晶が少し溶けるようなタイミングと量で行うことを推奨しています<sup>2)</sup>。種晶添加のタイミングが遅すぎると準安定領域を超える可能性が大きくなりますので、飽和に達したときに既に種晶が存在するということを狙ったものです。

## 2-2 制御シーディング晶析法

準安定領域で操作するということは、要するに過飽和度が二次核発生を誘発するほどに大きくならないように操作するということですから、久保田らは従来析出結晶量の 0.1~0.5% 添加するのが常であった種晶をさらに多く添加して、冷却によって生じた過飽和を直ちに種晶の成長に消費させる制御シーディング晶析法を提案しました<sup>3)</sup>。この方法は、温度を制御するのではなく、種晶の添加量を制御するというものです。少し詳しく説明します。種晶を添加して、種晶の成長のみが起こる条件下で晶析操作を行った場合に得られる結晶の大きさ  $L$  は、次のように求めることができます。いま、大きさ (代表長さ)  $L_s$  の種晶を重量  $W_s$  (kg) 添加すると、添加した種晶の個数  $N$  は、

$$N = W_s / (\phi \rho L_s^3) \quad (1)$$

となります。ここで、 $\phi$ は、結晶の形状係数（1個の結晶の実際の体積と代表長さで表した体積  $L_s^3$  を関係づけるパラメータ）、 $\rho$ は結晶の密度です。種晶のみが成長する場合を考えますので、晶析後に得られる結晶の個数は種晶の個数と同じです。したがって、重量  $W$  (kg) の結晶が新たに析出する場合、得られる結晶の大きさ  $L$  と種晶の大きさ  $L_s$  との関係は、

$$L / L_s = \{(W_s + W) / W_s\}^{1/3} \quad (2)$$

となります。溶液から析出する結晶に対して添加する種晶の割合（種晶添加率）を  $X_s$  ( $=W_s/W$ ) とすると、(2) 式は、

$$L / L_s = \{(X_s + 1) / X_s\}^{1/3} \quad (3)$$

と書き換えられます。縦軸に  $L/L_s$ 、横軸に  $X_s$  を両対数グラフ上にとると単調減少する曲線が得られます。たとえば、種晶を 2% 添加する、すなわち  $X_s=0.02$  とすると  $L/L_s=3.7$  で、種晶は 3.7 倍に成長するということを表しています。しかし、これだけでは、実際にいくら種晶を添加すればよいのかわかりません。そこで、適当に検討をつけた  $X_s$  に対して  $L/L_s$  が実際にどのようなようになるかを試す数回の実験をします。

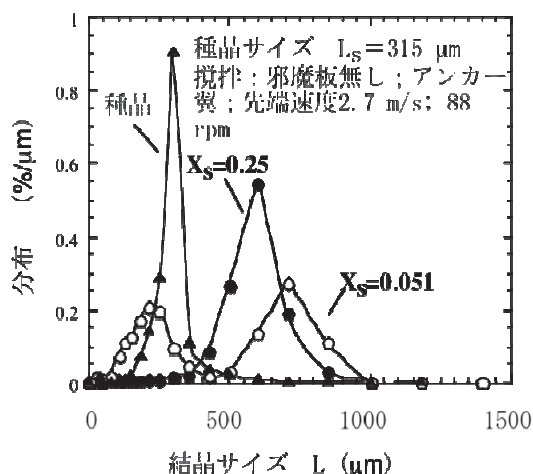


図4 600 L 回分晶析装置を用いた制御シーディング法による  
カリミョウバンの晶析

その結果を前述のグラフにプロットし、それらを結ぶ曲線と(3)式で表される曲線との交点から、添加すべき適切種晶添加量を決定します。図4は、600 L の回分晶析装置を用いてカリミョウバンの制御シーディング晶析を行った例です<sup>3)</sup>。サイズ 315 mm の種晶を 5.1%用いたときは2峰性の粒径分布が得られていますが、25%用いることによって、単峰の分布が得られています。種晶添加量 25%は多いように感じられますが、単峰の分布を得るために必要な量は種晶サイズの二乗に依存しますので、サイズが1/2になれば必要量は1/4になります。制御シーディング晶析は、優れて実用的であり検討する価値は大きいと言えます。

### 2-3 微結晶溶解法

生成した微結晶を溶解して、単峰の粒径分布を持った結晶を製造する方法もあります。冷却操作中に結晶スラリー全体を加熱して微結晶を溶解した後再度冷却する方法とスラリーの一部を加熱部に循環しながら溶解する方法があります。いずれも実際に行われている方法ですが、スラリー全体を加熱する方法としては、晶析初期に発生した微結晶と途中で結晶の破碎によって発生した微結晶の両者を溶解する目的で、2段に昇温・冷却を繰り返す方法も提案されています<sup>4)</sup>。一方、スラリーの一部を加熱部に循環する方法としては、**図5**に示すように外部循環型と内部循環型があります。

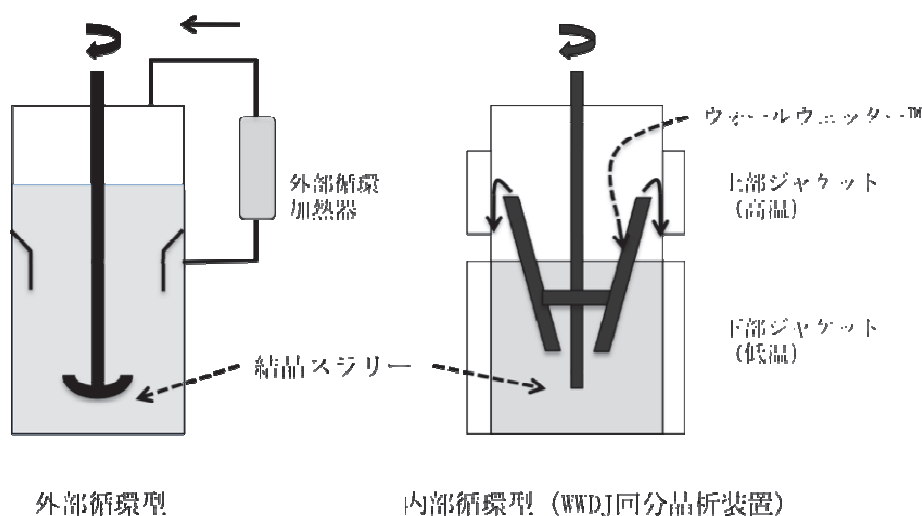


図5 微結晶を溶解させる循環型回分晶析装置

外部循環型は、結晶スラリーをポンプで加熱器に送り、そこで微結晶を溶解して晶析

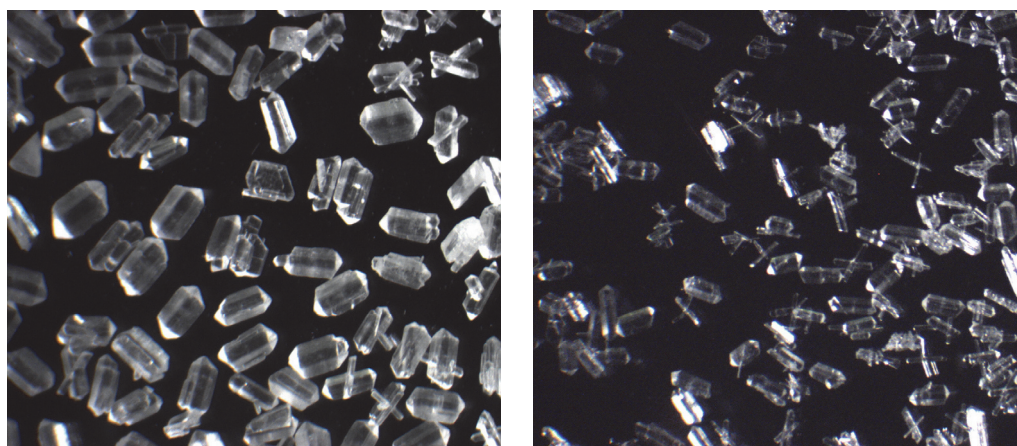


図6 グリシン結晶：(左) WWDJ 回分晶析装置；平均粒径 950 μm、  
(右) 従来型の回分晶析装置；平均粒径 480 μm

槽に戻します。このような装置で微結晶の量を大幅に減少させることができます<sup>5)</sup>。

しかし外部循環型は、医薬の製造を念頭に置いた場合、1) ポンプとラインが必要で構造が複雑になるため、洗浄が不完全になる恐れがある、2) グラスライニング (GL) が採用できない、などの欠点もあります。そこで、図 5 の右に示した内部循環型が開発されています。ジャケットを上下2つに分割して配備し、攪拌軸にウォールウェッター<sup>TM</sup> (関西化学機械製作 (株)) が取り付けられています。ウォールウェッターは、ここでは結晶スラリーを晶析缶上部の壁に散布する、いわばスラリースプリンクラーです。WWDJ 回分式晶析装置 (WW 晶析プラス<sup>TM</sup> (関西化学機械製作 (株))) では、同一容器内で温度が異なる2つの部分にスラリーを内部循環させます<sup>6)</sup>。図 5 では上部ジャケットに温水を、下部には冷水を流します。装置内部に取り付けたウォールウェッターは遠心力を利用して晶析槽 (冷却ジャケットに囲まれる部分) にある溶液あるいは結晶スラリーを汲み上げ、加熱ジャケット壁面に散布します。散布された液は加熱壁に沿って冷却槽に流れ落ち、その間に微結晶が溶解します。生き残った結晶と下部の晶析槽にあった結晶は、溶解した結晶の過飽和分を消費して成長します。このようにして、微結晶を含まないシャープで単峰性の粒径分布をもった結晶を製造できます。

図 6 にグリシン ( $\alpha$ 形) の晶析例を示します。

従来の攪拌槽型回分晶析装置を用いた場合に比較して、大きく、粒径分布に優れた結晶が得られています。図 5 では、ウォールウェッターに攪拌機能も持たせた仕様の図になっていますが、必要に応じて別途攪拌翼を付けることもできます。WWDJ 回分晶析装置の機能を十分に発揮させるには、ウォールウェッターが微結晶を選択的に運ぶことができるように、ウォールウェッターの位置と攪拌力を調整します。

### 3. 結晶多形の制御

結晶多形は、化合物は同じで、結晶構造が異なるものを言います。また、同じ化合物について異なる構造の結晶が存在することを多形が存在すると言います。溶媒が結

晶の構成成分として取り込まれている場合は、擬多形と呼ばれています。数種類の多形が析出することはよくあることですが、多形の存在が確認されていない化合物もあります。同一溶媒から現れる多形は通常2、3種ですが、溶媒が変わると10種ほどの多形が現れることもあります。

結晶構造が異なれば結晶核発生速度、成長速度、形状、結晶の密度、溶解度が異なり、さらにサイズやその分布、嵩密度、ろ過性、沈降性、流動性、純度、溶解速度、生体利用度（BA: Bioavailability）、保存安定性など、多くの重要な結晶特性が異なることとなります。また、多形の確認が特許戦略上極めて重要であることはよく知られています。医薬製造における多形の制御は厳密で、複数の結晶多形の中から、ただ1つを確実に製造することが要求されています。多形を厳しく制限する理由は、医薬として認可を受けた多形を確実に製造するためですが、元々は製薬企業自らが薬のバイオアベイラビリティ（Bioavailability: 生体利用度）や製造のしやすさを考えて決定した多形を再現性良く確実に造るということです。

選択された多形を確実に製造するという観点からは、とくに同一の溶媒から複数種の多形が析出することが問題となります。このような場合には晶析槽内に異なる多形が同時に存在することになりかねないからです。目的の結晶を再現性よく確実に製造することが厳しく要求されている医薬については、原薬あるいは中間体の如何に関わらず、同一の溶媒から複数種の多形が析出することは頻出の検討課題となっています。そこで、同一の溶媒から析出する複数種の多形の中からただ1つの多形を確実に生産するためには、基本的に何をどのように考えればよいかを整理します。多形の制御で検討すべきもっとも重要な課題は、晶析操作中に一旦析出した結晶が別の結晶に変化することを制御する、すなわち溶媒媒介転移を制御することです。溶媒媒介転移は、同じ化合物でも多形によって溶解度が異なるために起こります。

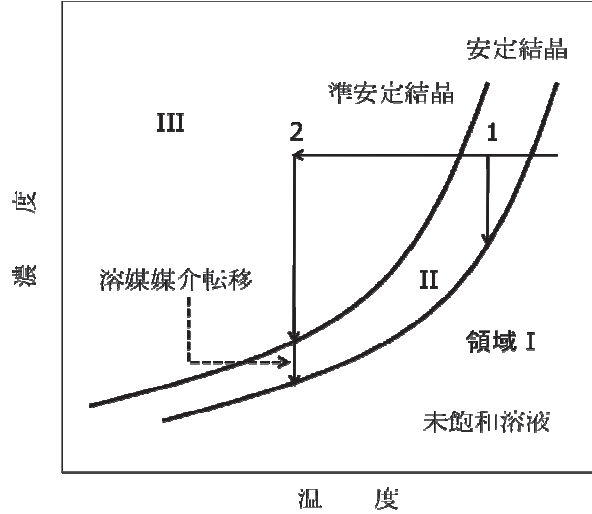


図7 多形結晶の溶解度曲線と溶媒媒介転移

### 3-1 多形の溶媒媒介転移

溶媒媒介転移のメカニズムは次の通りです。図7を見ながら説明します。図7では、2つの多形、すなわち準安定結晶と安定結晶の間で転移が起こる場合を想定しています。図7の未飽和領域から領域IIIのポイント2まで冷却すると、まず、溶解度が大きな準安定結晶が先に析出します。溶液濃度が準安定結晶の溶解度まで減少すると、準安定結晶の析出は止まりますが、依然として安定結晶にとっては過飽和状態にあるため、安定結晶の核が発生する可能性があります。安定結晶の核発生は、準安定結晶の析出が止まって、ある程度時間を経てから起こることもありますが、準安定結晶が析出している途中で起こることもあります。一旦安定結晶の核が発生すると、それが成長して溶液濃度は準安定結晶にとっては未飽和な領域IIに低下します。その状態は準安定結晶にとっては未飽和状態ですので準安定結晶は溶解し始めますが、その溶解速度が通常は安定結晶の成長よりも速いために実際には溶液濃度は下がらず準安定結晶の溶解度に維持されます。これらが連続して準安定結晶がなくなるまで続きます。準安定結晶がすべて溶解すると溶液濃度は安定結晶の溶解度まで下がり、安定結晶のみが存在することになります。安定結晶の核発生は冷却中に領域IIを通過している途中、すなわちポイント1で起こるかもしれません。製造したい結晶が安定結晶である場合は、転移を促進すればよいのですが、準安定結晶を製造したい場合は転移を抑制しなければなりません。医薬の場合はバイオアベイラビリティを考慮して、また医薬

でなくても結晶形状や溶解速度などの結晶特性を考慮して準安定結晶を製造したい例は多くあります。そこで、溶媒媒介転移を制御することが重要になります。

さて、図7の領域 III は、準安定および安定結晶の両者にとって過飽和となる領域で、ポイント2はどちらかといえば安定結晶にとって過飽和度が高い状態にあります。しかし多くの場合、準安定結晶が先に析出するのは何故でしょうか。これを理解することが多形の析出挙動を理解し、溶媒媒介転移を制御するための非常に重要なポイントになります。多形析出の順番は、オストワルド (Ostwald) の段階則、すなわち、「状態間の移行は、不安定な状態から安定な状態に段階的に進む」という法則に従っていると考えられています。エネルギー的に不安定な状態（ポイント2）から安定結晶よりもエネルギー的に不安定な溶液状態と平衡にある準安定結晶がまず析出して、つぎに安定結晶に転移するというものです。しかし、これだけでは「そうですか」という他ありません。実際に過飽和あるいは未飽和溶液中で何が起きているのかわからないからです。

### 3-2 結晶中の分子のコンフォメーションは過飽和溶液中で決まっている

結晶構造が異なるということは、結晶の繰り返し単位を構成している分子の配列が異なるということですが、さらに注目すべきは、1) 分子間に働いている相互作用が異なることであり、2) 分子のコンフォメーションが異なることです。分子のコンフォメーションとは、分子の立体構造です。炭素-炭素原子間 (C-C)、炭素-酸素原子間 (C-O)、炭素-窒素原子間 (C-N) などの一重結合（シグマ結合）は、周囲に立体障害がなければ自由に回転することができますので、可能性として分子は無限とも言える立体構造を取ることができます。しかし結晶のなかでは多くの場合すべての分子が同じ立体構造をしています。正確には複数の構造からなる分子で構成されている結晶も多くありますが、その場合でも決まった構造が規則正しく繰り返されていることには変わりありません。結晶だから当たり前と思われるかもしれませんが、結晶が析出する短い時間にすべての分子が自然に同じ構造（形）になるというのは、やはり驚くべ

きことではないでしょうか。

さて、分子間に働いている相互作用が分子の配列を維持していますので、上記1)の結晶によって分子の配列が異なれば分子間に働いている相互作用が異なるということは当然です。問題は、分子間に働いている相互作用が異なるのでそれに見合うコンフォメーションになったのか、それともコンフォメーションが先で、それに見合う相互作用が働いてその結晶構造になったのかということです。同じ分子でありながら結晶構造が異なる多形の析出挙動を理解するためには、分子のコンフォメーションについて理解することが重要であると思われます。

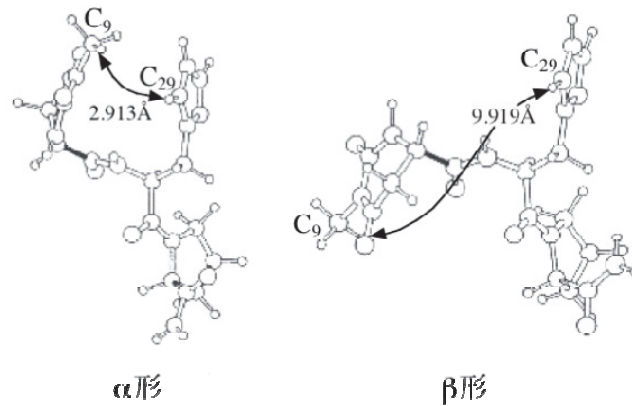


図8 タルチレリンの多形結晶を構成する分子のコンフォメーション

コンフォメーションについて議論するためにタルチレリンの多形現象を見てみましょう。タルチレリンには、2つの多形が知られています<sup>7)</sup>。準安定結晶の $\alpha$ 形（4水和物；三斜晶系：P1）と安定結晶の $\beta$ 形（4水和物；斜方晶系：P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>）です。水媒体中では、先ず準安定な $\alpha$ 形が析出しますが、溶媒媒介転移が起こり、一旦析出した $\alpha$ 形が $\beta$ 形に転移します。また、タルチレリンの溶媒媒介転移は溶媒（水）にメタノールを添加することによって促進されることがわかっています。また、メタノール濃度が高くなると $\alpha$ 形の成長速度は減少し、 $\beta$ 形の成長速度は増大することもわかっています<sup>8)</sup>。これらの結果は、メタノールが $\beta$ 形の出現に有利に作用していることを示しています。さらに、タルチレリンの多形析出に及ぼす種晶添加の影響について検討したところ<sup>8)</sup>、溶媒が水（メタノール濃度=0）の場合とメタノール10%の溶液からは、種晶が $\alpha$ 形であっても $\beta$ 形であっても $\alpha$ 形が析出し、メタノール濃度が30%になると、種晶の多形に関係なく $\beta$ 形が析出することがわかりました。また、メタノール濃度が30%の過飽和溶液中に $\alpha$ 形の単結晶を吊り下げたところ、その単結晶もわずかに成長しましたが、それにも増して多数の $\beta$ 形結晶が $\alpha$ 形の結晶表面から成長しました。これらの結果は、析出する多形が $\alpha$ 形であるか $\beta$ 形であるかを決めているのは、種晶ではなくメタノールであることを強く示唆しています。それではメタノールがどのように $\beta$ 形の出現に有利に作用しているのでしょうか？

図8は、タルチレリンの $\alpha$ 形および $\beta$ 形結晶を構成している分子のコンフォメーションを示したものです。 $C_9$ - $C_{29}$ 間距離の違いに注目して、過飽和に溶解しているタルチレリン分子に対して、 $C_9$ および $C_{29}$ に結合している水素原子間でNMR（核磁気共鳴）の測定法の一つであるnOe（核オーバーハウザー効果）を測定したところ、水溶液中の分子は $\alpha$ 形に近い（正確には、 $C_9$ - $C_{29}$ 間が少なくとも4Å以内に接近した）構造をしており、30%メタノール溶液中では $\beta$ 形に近い（正確には、 $C_9$ - $C_{29}$ 間が少なくとも4Å以上離れた）構造をしていることがわかりました<sup>8)</sup>。この結果は、タルチレリン分子のコンフォメーションが、過飽和溶液中で既に析出する多形のコンフォメーションと同じか近いものになっていることを示唆しています。同様の結果が、やはり2つの多形が存在するBPPI ( $C_{16}H_{12}N_3O_2Cl_2F_3$ , Mw 401.9)についても得られています。これらの結果から、上記の疑問、すなわち「構造が異なる結晶中では分子間に働いている相互作用が異なるのでそれに見合うコンフォメーションになったのか、それともコンフォメーションが先で、それに見合う相互作用が働いてその結晶構造になったのか」という疑問に対しては、コンフォメーションが先に決まっいて、それに見合う結晶が析出するという回答が妥当であると言えます。

### 3-3 図7の領域I、II、IIIでは溶質分子のコンフォメーションが異なる

上記の実験結果は、多形の析出とその制御について重要な指針を与えてくれます。すなわち、図7に示した領域I、II、IIIは、それぞれ未飽和、安定結晶にとって過飽和、安定結晶および準安定結晶の両者にとって過飽和となる領域ですが、溶質分子にとっては、それぞれコンフォメーションが異なる領域だと言うことです。領域IIでは安定結晶の、領域IIIでは準安定結晶のコンフォメーションにそれぞれなっており、未飽和領域のコンフォメーションはおそらくランダムだと推定されます。したがって、図7のポイント1からは安定結晶が析出し、ポイント2からは準安定結晶が析出して当然だということになります。

### 3-4 溶媒媒介転移の制御

溶解度曲線と析出する多形との関係について、溶質分子のコンフォメーションをキーワードに述べてきました。溶解度曲線にまつわる上述の議論は平衡論の話ですが、晶析の現場で重要な溶媒媒介転移の制御はこの平衡論を基盤として、さらに速度論で考える必要があります。実際、領域 III から準安定結晶を選択的に析出させようとしても安定結晶が多量に混入することはよくあります。たとえば、水溶液からのグルタミン酸の晶析では、析出の初期飽和度（溶液濃度／溶解度）に応じて準安定な $\alpha$ 形に安定な $\beta$ 形混入します。析出させるポイント（図 7 ではポイント 2）が準安定結晶の溶解度曲線から離れている、すなわち初期飽和度が大きいと $\alpha$ 形のみが析出しますが、初期飽和度が小さくなるとともに $\beta$ 形の混入が著しくなります。

領域 III からは準安定結晶が排他的に析出するはずなのに安定結晶が混入する原因としては次のように考えられます。まず、図 7 に示すポイント 2 まで冷却しようとするとき必ず領域 II を通過することになりますので、そのときに安定結晶が析出し始める可能性があるということが 1 つ考えられます。また、領域 II を通過中に安定結晶の析出はなく無事領域 III に入ったとしても、安定形から準安定形への溶質分子のコンフォメーション変化が冷却速度に追いつかず、安定形のコンフォメーションを維持したまま領域 III に入ることによって、すなわち非平衡状態が作られるために両者が同時に析出するという可能性があります。そもそも領域 II を通過しているのに安定結晶が析出しないということは、安定結晶の核発生速度が遅いためですが、その原因は単に発生した核の個数が少ないということではなく、安定結晶の溶解度曲線を越えて冷却しても、溶質分子のコンフォメーションがランダムから安定形コンフォメーションに直ぐには変化しないためであるとも考えられます。この議論は図 3 に示した準安定領域の議論とも繋がるものです。さて、このように溶液の状態変化が晶析操作速度（ここでは冷却速度）に追随しないとすると、未飽和から急速に領域 III に突入することによって、領域 II での安定形へのコンフォメーション変化を経ずにランダムからいきなり準安定形のコンフォメーションを達成することができ、排他的に準安定結晶を得

ることができるはずですが。事実、不安定、準安定、安定の3つの多形が同時に析出するある医薬化合物においても、冷却を速くするほど回収される結晶に占める不安定結晶の割合が増し、10 °C/min で急冷することによって不安定結晶のみを回収できています<sup>9)</sup>。ただし、この冷却速度を現場の大容量晶析装置で実現することは難しいため、いくつかの検討の結果、最終的に貧溶媒晶析が採用されました。

このように、結晶析出の推進力に関わる溶解度は平衡論の問題ですが、溶液から結晶析出までの変化の過程はある状態から他の状態に変化する速度に関わる問題です。平衡論で議論される溶解度曲線で仕切られた場（領域）がどのようなものであるかを理解することが過飽和溶液の心を読むことで、その領域上でどのような速度でどのような操作パラメータを動かすかを楽しく考えるのが技術者ということでしょうか。

## 参考文献

- 1) Griffiths, H.: "Mechanical crystallization", *J. of the Society of Chemical Industry*, **7T**, 44 (1925)
- 2) Moore, W. P.: "Optimize Batch Crystallizer: Induction seeding offers a quick and easy way to robust production processes", *Chem. Eng. Progr.*, Sep., 73-79 (1994)
- 3) Jagadesh, D., N. Kubota, M. Yokota, A. Sato, and N.S. Tavare: "Large and Mono-Sized Product Crystals form Natural Cooling Mode Batch Crystallizer", *J. Chem. Eng., Japan*, **29**, 865-873 (1996)
- 4) Takiyama, H., K. Shindo and M. Matsuoka: "Effects of Undersaturation on Crystal Size Distribution in Cooling Type Batch Crystallization", *J. Chem. Eng. Japan*, **35**, 1071-1077 (2002)
- 5) Jones, A. G., A. Chianese, and J.W. Mullin: "Effect of fines destruction on the batch cooling crystallization of potassium sulphate", *Industrial crystallization 84*, Ed. S.J. Jancic and E.J. de Jong, The Hague, Elsevier, Amsterdam, pp. 191-195 (1984)
- 6) Shan, G., K. Igarashi, H. Noda, and H. Ooshima: "Production of Large Crystals with a Narrow Crystal Size Distribution by a Novel WWDJ-Batch Crystallizer", *Chem. Eng. J.* **85**, 161-167 (2002)

- 7) Maruyama, S., H. Ooshima, and J. Kato: "Crystal structures and solvent-mediated transformation of Taltirelin polymorphs", *Chem. Eng. J.*, **75**, 193-200 (1999)
- 8) Maruyama, S. and H. Ooshima: "Crystallization behavior of Taltirelin polymorphs in a mixture of water and methanol", *J. Crystal Growth*, **212**, 293-245 (2000).
- 9) Okamoto, M., M. Hamano, and H. Ooshima: "Active Utilization of Solvent-Mediated Transformation for Exclusive Production of Metastable Polymorph Crystals of AE1-923", *J. Chem. Eng. Japan*, **37**, 95-101 (2004)