

## 晶析プロセスの新たな解釈と溶媒媒介転移

# New Interpreting Crystallization Process and Solvent-mediated Polymorphic Transformation

小針 昌則\*1

Masanori Kobari\*1

\*1 エンジニアリング本部 EN テクノロジーセンター

\*1 EN Technology Center, Engineering Division

### 要旨

工業晶析において、その目的は不純物の分離および製品結晶粒子の結晶構造や粒径分布の制御にある。ところが、晶析現象の詳細な解明は、*in-situ*オンライン測定装置や晶析シミュレーション技術の著しい発展にも係わらず、未だ明らかにされていない。特に、準安定領域MSZW (Metastable Zone Width)の定義や核化速度式の世界的な合意はなく、MSZWに起因する様々な問題が晶析技術の進歩を停滞させたと考えられる。本稿では、オストワルド(Friedrich Wilhelm Ostwald)<sup>a</sup>に始まるMSZWの議論(1897)の新たな解釈とオストワルドの段階則(1900)を再現する溶媒媒介転移シミュレーションを紹介する。

### Abstract

The aim of the industrial crystallization process is to separate impurities from crystalline products and control their crystal structure and crystal size distribution. However, as the interpretation of the crystallization process remains to be completely understood, crystallization modeling technology combining simulation technology and *in-situ* on-line measuring devices effectively has not been widely used so far in spite of the remarkable progress in these technologies. The many questions based on MSZW (Metastable Zone Width) have grown amidst the stagnant technology of crystallization and in particular the vision of metastable zone width and nucleation rate equation worldwide have yet to be agreed upon. This article introduces a new interpretation of MSZW and the numerical solvent-mediated polymorphic transformation for unseeded systems which are proposed based on the concept of Friedrich Wilhelm Ostwald, MSZW (1879) and the Ostwald rule of stages (1900).

---

<sup>a</sup> 1909年、触媒作用・化学平衡・反応速度に関する業績が認められ、ノーベル化学賞を受賞した。MSZWの提唱や結晶多形の振る舞いについて「オストワルドの段階則」を発見した。

## 1. はじめに

晶析プロセスは、一般に他の分離操作と比較し、高い純度の製品が微細な結晶粒子の集合として得られるのが特長であり、その対象は無機系結晶を製品とする工業プロセスから食品、医薬品の有機系結晶の製造プロセスまで、広く用いられている。近年、医薬業界で注目されている PAT(Process Analytical Technology)は、FDA(U. S. Food and Drug Administration)が推進する新しい品質保証・工程管理技術であり、その実現には、さらなる晶析現象の深い理解を必要とする。

晶析プロセスの本質は、晶析法の種類によらず、溶液を過飽和状態あるいは過冷却状態とし、結晶核を発生させ、その結晶核を成長させることにある。一見、単純に見える晶析操作<sup>b</sup>であるが、実際は数多くの問題を抱えている。バッチ冷却晶析を例に挙げると、核化のタイミングがバッチごとに異なり(MSZWが不安定)、製品の粒径分布CSD(Crystal Size Distribution)が安定しない、晶析槽のスケールアップ後に結晶多形や擬多形結晶が生ずるなどの問題がある。これらの対処方法は、晶析結果に影響すると思われる因子を選び出し、操作条件を変更し、試行錯誤により問題を解決している。晶析の分野に多大な貢献をしたオストワルドであるが、彼が提唱したMSZWはバッチ晶析の安定操作範囲といわれているにも係わらず、MSZWが観測系に依存するために晶析プロセスの理解をより困難にしていると考えられる。

本稿では、MSZWは観測系に依存することを解析解とシミュレーションで示し、一世紀以上継続したMSZWに対して新たな解釈を紹介する。また、オストワルドの段階則として知られる結晶多形に注目し、シミュレーションによる溶媒媒介転移の再現例を紹介する。これらの技術は、晶析プロセスの最適設計や最適運転の基礎となる技術として期待される。

## 2. 晶析プロセスと準安定領域(MSZW)

### 2. 1 晶析プロセス

晶析現象は身近なところでよく見かける。発汗後の皮膚表面に現れる塩分や体内で生ずる尿管結石もそうである。しかし、現実の晶析プロセスは、飽和溶液を冷却することで結晶核を発生させ、成長させる。冷却された溶液中では、ある時点からキラキラと結晶が見えるようになり、その後急激に溶液が白濁する。この状態を一般的には核化と定義することが多い。溶解度曲線の任意の温度を出発点とし、冷却後、白濁点の温度を何点か測定した結果が過溶解度曲線と呼ばれる(Fig.1)。その差をMSZWという。MSZWは晶析操作の重要な指標であり、その中では核化が起こりにくいとされている。

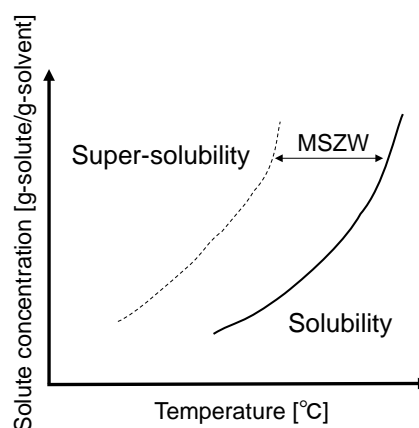


Fig.1 Solubility curves and MSZW.

<sup>b</sup> 晶析操作には冷却晶析、貧溶媒晶析、蒸発晶析、圧力晶析等があり、本稿では冷却晶析について述べる。

晶析を考える上で LaMer の概念図<sup>1)</sup>は広く使われている(Fig.2)。図の過飽和度のピーク近傍では、核化と成長が同時に生ずるため不安定領域と考えられ、MSZW 内では核化が起こらず、成長のみが生ずると考えられている。実際の晶析操作では MSZW 内での運転となるように、冷却速度、攪拌回転数などを調整し、溶液の状態(濃度、温度)が MSZW 内に収まるように運転される。近年では、溶液濃度や結晶個数のオンライン測定により、オンラインフィードバック制御も現実味を帯びてきたが、種晶無添加系での所望の CSD 制御成功例はみあたらない。

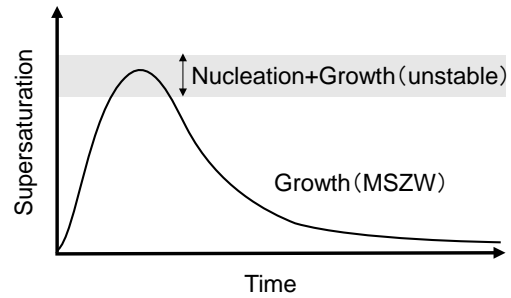


Fig.2 Supersaturation and crystallization time (Concept of LaMer modified by supersaturation).

## 2. 2 MSZW からの一次核化速度パラメータ推定

白濁の検出方法には、その測定原理から①結晶数の検出(肉眼、濁度、粒子個数等)と②溶液濃度の変化(電気伝導度、FT-IR スペクトル、超音波速度、溶液密度等)に大別され、MSZW は晶析開始時の飽和溶液温度と白濁化点の温度の差  $\Delta T_m$  と表現される。MSZW は前節で述べた操作指標だけではなく、MSZW から核化速度パラメータ推定できることが重要である。従来、MSZW から核化速度パラメータを推定する手法として、Nývlt の理論<sup>3)</sup>が提案されていた。しかし、Nývlt の理論では核発生を質量核発生速度と仮定したために、個数収支が考慮されていない。当社では 2008 年に公表された Kubota の理論<sup>4),5)</sup>を導入し、MSZW 測定実験から晶析シミュレーションへと展開している。その概要を以下に紹介する。

一次核発生速度は物質に依存すると考え、Eq.(1)に示す過冷却度  $\Delta T$  のべき乗則で表現できると仮定する。

$$B_1 = k_{b1} (\Delta T)^{b1} \quad (1)$$

冷却速度  $R$  を変化させ  $\Delta T_m$  を求めると、その両対数プロットが Eq.(2)となる(Polythermal method)。切片から  $k_{b1}$ 、傾きから一次核化速度パラメータの核化べき数  $b1$  が求まる。

$$\log(\Delta T_m) = \frac{1}{b1+1} \log \left[ \left( \frac{(N/M)_m (b1+1)}{k_{b1}} \right) \right] + \frac{1}{b1+1} \log R \quad (2)$$

急激に温度を下げ、一次核化速度パラメータを求める方法もある。過冷却度  $\Delta T$  を変化させ白濁までの待ち時間  $t_{ind}$  を測定すると、それらの両対数プロットが Eq.(3)となる(Isothermal method)。同様に一次核化速度パラメータ  $k_{b1}$ 、 $b1$  が求まる。

$$\log(t_{ind}) = \log \left( \frac{(N/M)_m}{k_{b1}} \right) - n \log(\Delta T) \quad (3)$$

Polythermal method や Isothermal method を適用した一次核化速度パラメータ推定では、二次核化の影響により誤差を含むが、冷却速度  $R$  や過冷却度  $\Delta T$  を大きく取ることによって、一次核由来の結晶で構成させ、二次核の影響を少なくすることを明らかにした<sup>11)</sup>。

Kubota の理論の正当性は、実験<sup>7)</sup> や数値解析<sup>8)~11)</sup>により証明されており、当社では世界に先駆け Kubota の理論に着目し、シミュレーションによる晶析実験の再現を実現した<sup>13)</sup>。

### 2. 3 MSZW の解析解とシミュレーション結果

白濁の検出方法は前節に述べたように幾つかの方法がある。この事実からも容易に想像できるように、MSZW は観測系に依存するのではないかという素朴な疑問が生ずる。この問題に終止符を打つ理論が 2013 年に Kubota ら<sup>9)</sup>により公表された。Kubota らは、MSZW の解析解 Eq.(4)を提案しており、その計算結果を Fig.3 に示す。

$$\Delta T_m = \left\{ \frac{R(L_d - L_0)(g+1)}{k_g} + \left[ \frac{R(N/M)_{\text{det}}(b1+1)}{k_{b1}} \right]^{\frac{g+1}{b1+1}} \right\}^{\frac{1}{g+1}} \quad (4)$$

Eq.(4)は MSZW が検出感度 $(N/M)_{\text{det}}$ 、検出器の解像度  $L_d$ 、冷却速度  $R$ 、一次核化速度パラメータ $(b1, k_{b1})$ 、成長速度パラメータ $(g, k_g)$ 、核のサイズ  $L_0$  で一意に決まることを示している。成長速度は Eq.(1)と同様な過冷却度の関数とした。Fig.3 の興味深い結論は、検出感度の減少（たとえば $(N/M)_{\text{det}} = 1000$ ）とともに検出サイズ  $L_d$  の影響が減少し、核化の検出方法に依存しなくなることである。

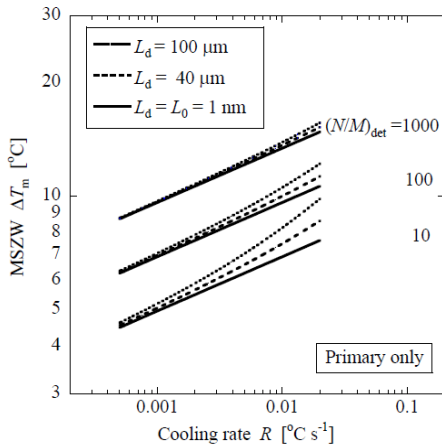


Fig.3 Analytical solution of MSZW in Eq.(4).

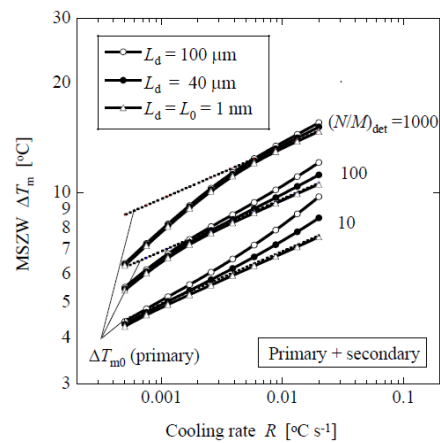


Fig.4 Numerical solution of MSZW with secondary nucleation.

Fig.4 は一次核化に加え二次核化も考慮した晶析シミュレーションの結果である<sup>9)</sup>。高冷却速度では、Eq.(4) は Fig.4 に一致するが、低冷却速度では二次核の影響を受けてしまい、MSZW は小さく測定される。実測においても同じ傾向にある<sup>2)</sup>。

MSZW の解析解と同様に、待ち時間の解析解 Eq.(5)が Kubota ら<sup>14)</sup>により公表された。その詳細については省略するが、興味のある読者は論文を参照されたい。

$$t_{\text{ind}} = \frac{(L_d - L_0)}{k_g \Delta T^g} + \frac{(N/M)_{\text{det}}}{k_{b1} \Delta T^{b1}} \quad (5)$$

このように、バッチ冷却晶析の安定操作範囲と考えられていた MSZW は、観測系(検出装置)、対象物質の核化・成長特性・核のサイズ、冷却速度に依存した物理量であった(Eq.(4))。これらの結果は、オストワルドに始まる準安定領域の議論(1897)の再考を促すものであり、一世紀以上もの間、晶析関係者に盲目的に信じられてきた MSZW からの解放、新たな晶析概念の出発点となるものである。

### 3. 結晶多形シミュレーション

#### 3. 1 結晶多形数学モデル

結晶多形は、オストワルドの段階則として知られている。結晶多形の転移現象は自由エネルギーの高い準安定形が先に出現し、その後安定形が出現する現象をいい、古典的な核化理論においては、核形成のエネルギー障壁  $\Delta G$  の大小により多形の核化を定性的に説明している。しかし、 $\Delta G$  の大小のだけで極めて複雑な挙動を示す結晶多形の転移現象を説明できるだろうか？ 結晶多形には固相転移と溶媒媒介転移があり、本稿では速度論による溶媒媒介転移の計算例を紹介する。溶媒媒介転移は、各々の結晶多形が持つ核化・成長速度パラメータ、ポピュレーションバランス式、マスバランス式とその初期条件によって記述できると考える。溶媒媒介転移のモデルケースとして、結晶多形は準安定形( $\alpha$ 形)と安定形( $\beta$ 形)が存在し、溶解度曲線は互変形、 $\alpha$ 形のみ溶解するとした。他の計算の仮定は参考文献<sup>6)</sup>をされたい。

$\alpha$ 形と $\beta$ 形をもつ結晶多形のポピュレーションバランス式、マスバランス式は各々 Eq.(6)、Eq.(7)で与えられる。

$$\frac{\partial n_i}{\partial t} + G_i \frac{\partial n_i}{\partial L_i} = (B_{1i} + B_{2i}) \delta(L_i - L_0) \quad (6)$$

$$\frac{dC}{dt} = - \sum_i (3\rho_{ci} k_{vi} G_i \mu_{2i} + \rho_{ci} k_{vi} (B_{1i} + B_{2i}) L_0^3) \quad (7)$$

ここに、 $i$ は $\alpha$ または $\beta$ である。 $\alpha$ 形、 $\beta$ 形の核化速度は各々一次核化速度  $B_{1i}$  と二次核化速度  $B_{2i}$  に分けて考え<sup>8)</sup>、Eq.(8)で表現できる仮定とした。

$$B_i = B_{1i} + B_{2i} = k_{b1i} (\Delta T_i)^{b1i} + k_{b2i} (\Delta T_i)^{b2i} \mu_{3i} \quad (8)$$

成長速度は過冷却度の関数と仮定した。

$$G_i = k_{gi} \Delta T_i^{gi} \quad (9)$$

溶媒媒介転移を定式化するには、未飽和状態での $\alpha$ 形結晶の溶解速度を考慮する必要があり、その溶解速度  $D_\alpha$ を次式で表現した。

$$D_\alpha = k_{d\alpha} \Delta T_\alpha^{d\alpha} \mu_{3\alpha} \quad (10)$$

ここに、 $\mu_{3\alpha}$ は $\alpha$ 形の総結晶体積である。

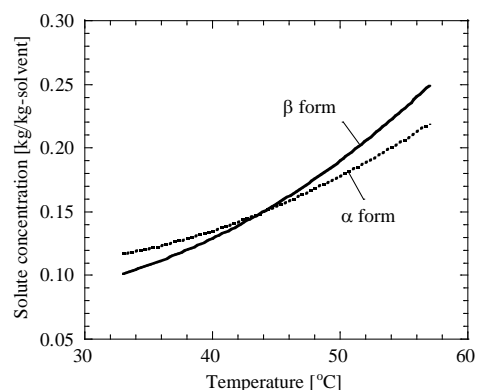
### 3. 2 計算条件および計算手法

$\alpha$  形、 $\beta$  形の溶解度曲線は **Fig.5** に示す互変系とし、冷却温度プロファイルは  $55^{\circ}\text{C}$  から  $35^{\circ}\text{C}$  までの 80 分間の線形冷却後、 $35^{\circ}\text{C}$  を保持した。

シミュレーションパラメータは、 $\alpha$  形、 $\beta$  形の一次核化速度、二次核化速度、成長速度、物性とも両者同じとし、溶解速度のみ  $\alpha$  形に与えた。

偏微分方程式 Eq.(6)は、モーメント法により連立常微分方程式に変換し、物質収支式 Eq.(7)と連立させて種晶無添加系(種晶なし)を解いた。

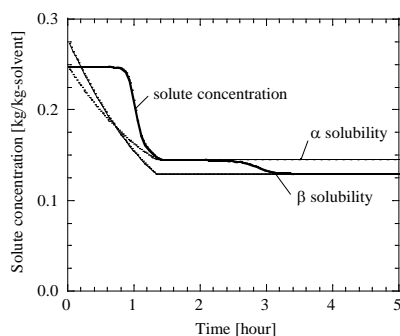
初期条件は、種晶なし( $n_{\alpha}(L_i,0)=0$ ,  $n_{\beta}(L_i,0)=0$ )、バルク初期濃度は  $\alpha$  形の  $55^{\circ}\text{C}$  飽和溶液とした。



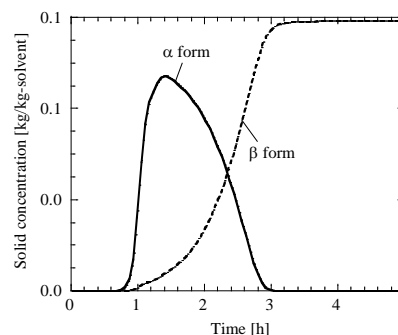
**Fig.5 Solubilities of polymorphs  $\alpha$  and  $\beta$ .**

### 3. 3 シミュレーション結果

溶媒媒介転移のシミュレーション結果を **Fig.6**、**Fig.7** に示す。



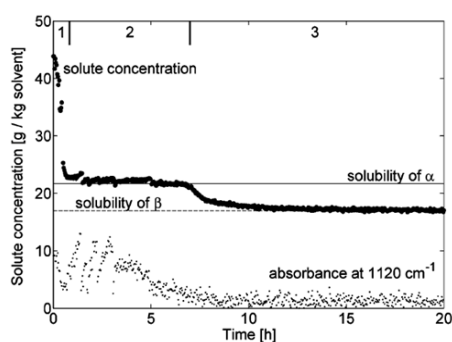
**Fig.6 Solute concentration and solubilities of polymorphs  $\alpha$  and  $\beta$ .**



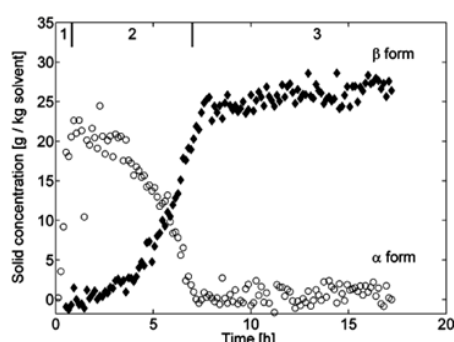
**Fig.7 Solid concentration of polymorphs  $\alpha$  and  $\beta$ .**

濃度トレンド(**Fig.6**)では、2.5 h から 3 h にかけて  $\alpha$  形から  $\beta$  形への溶媒媒介転移が再現された。結晶濃度トレンド(**Fig.7**)では、**Fig.6** で濃度変化のないプラトー領域(1.3 h~2.5 h)において、 $\alpha$  形、 $\beta$  形の核化・成長(溶質の取り合い)、 $\alpha$  形の溶解が生じている。この並列したプロセスが結晶多形現象をより複雑にしている。 $\alpha$  形の結晶濃度は 1.4 h に最大となり、その後  $\alpha$  形の溶解が始まる。 $\beta$  形は  $\alpha$  形より遅れて結晶濃度が増加し、3 h 程度で一定値となる。転移時間は結晶濃度基準において 1.6 h(1.4 h~3 h)となる。このように、初期条件および  $\alpha$  形、 $\beta$  形の速度パラメータを与えることで、溶媒媒介転移を速度論のみで再現した。

溶媒媒介転移の実測例(L-グルタミン酸)を **Fig.8**、**Fig.9** に示す<sup>12)</sup>。シミュレーション結果 **Fig.6**、**Fig.7** は、核化速度、成長速度を硫酸カリウムとしたモデル計算に過ぎないが、単変系である L-グルタミン酸の溶媒媒介転移の傾向をよく再現している。



**Fig.8 Solvent-mediated polymorphic transformation of L-glutamic acid : solute concentration.<sup>12)</sup>**



**Fig.9 Solvent-mediated polymorphic transformation of L-glutamic acid : solid concentration of polymorphs  $\alpha$  and  $\beta$ .<sup>12)</sup>**

#### 4. おわりに

本稿では、オストワルドに始まる準安定領域(MSZW)の議論(1897)に対する解析解とシミュレーション結果を提示し、さらにオストワルドの段階則を速度論で再現した溶媒媒介転移のシミュレーションについて紹介した。MSZWは、バッチ冷却晶析の核化を回避する方法として、長年に渡り晶析操作に適用されてきたが、観測系に依存した物理量にすぎなかったという事実に驚きを禁じ得ない。晶析操作が“Art”と言われてきた一つの要因に、このMSZWの問題があったと考えられる。一方、速度論による溶媒媒介転移シミュレーション技術は、工業晶析において遭遇するトラブル対策への理論的な対処法となりうると考える。

今後の晶析は、オストワルドの束縛から解放され、21世紀の晶析操作を新たな視点から再構築する必要がある。そのためには、速度論を屋台骨とした晶析シミュレーション技術の確立、さらには晶析シミュレーションとCFD(Computational Fluid Dynamics)との連成計算によるスケールアップ技術の確立が必要となる。これらの技術は、晶析プロセスで製造される医薬品やファインケミカルの開発期間の短縮、品質や生産性の向上に貢献するだろう。

#### 参考資料

- 1) LaMer VK, Dinegar RH. Theory, Production and Mechanism of Formation of Monodispersed Hydrosols, *J Am Chem Soc.* 1950;72:4847-4854.
- 2) Mullin JM. Crystallization: (4th edition), Oxford:Butterworth-Heinemann, 2001.
- 3) Nývlt J. Kinetics of nucleation in solutions. *J Cryst Growth.* 1968;3/4:377-381.
- 4) Kubota N. An interpretation of the metastable zone width concerning primary nucleation in anti-solvent crystallization. *J Cryst Growth.* 2008;310:4647-4651.
- 5) Kubota N. A unified interpretation of metastable zone widths and induction times measured for seeded solutions. *J Cryst Growth.* 2010;312:548-554.
- 6) Kobari M, Kubota N, Hirasawa I. Simulation of metastable zone width and induction time for a seeded aqueous solution of potassium sulfate. *J Cryst Growth.*

- 2010;312;2734–2739.
- 7) Mitchell NA, Frawley PJ. Nucleation kinetics of paracetamol–ethanol solutions from metastable zone widths. *J Cryst Growth*. 2010;312;2740–2746.
  - 8) Kobari M, Kubota N, Hirasawa I. Computer simulation of metastable zone width for unseeded potassium sulfate aqueous solution. *J Cryst Growth*. 2011;317;64–69.
  - 9) Kubota N, Kobari M, Hirasawa I. Analytical and numerical study of detector sensitivity and resolution effects on metastable zone width. *CrystEngComm*. 2013;15;2091–2098.
  - 10) Kobari M, Kubota N, Hirasawa I. Deducing primary nucleation parameters from metastable zone width and induction time data determined with simulation. *CrystEngComm*. 2013;15;1199–1209.
  - 11) Kobari M, Kubota N, Hirasawa I. Secondary nucleation-mediated effects of stirrer speed and growth rate on induction time for unseeded solution. *CrystEngComm*. 2012;14; 5255–5261.
  - 12) Schöll J, Bonalumi D, Vicum L, Mazzotti M. In Situ Monitoring and Modeling of the Solvent-Mediated Polymorphic Transformation of l-Glutamic Acid. *Cryst Growth Des*. 2006;6(4);881–891.
  - 13) Kobari M, Mitani T, Kubota N, Hirasawa I. Technical problems in numerical simulation of crystallization. *Proc 9th Int Conf Sep Sci Technol*. Korea, November 2011.
  - 14) Kubota N, Kobari M, Hirasawa I. Effects of detector sensitivity and resolution on induction time reading. *CrystEngComm*. 2014;16;1103–1112..