

M105 非溶媒存在下の液-液界面を晶析場とした有機結晶粒子群製造

(東農工大院・BASE) ○ (正) 滝山 博志*・(学) 伊藤 健司

【背景・目的】

非溶媒添加晶析法は、常温操作可能であり、医薬品の生産などで広く用いられている。しかし、結晶形態の制御が困難、凝集晶が生成しやすいといった問題点がある。結晶形態を過飽和比によって整理する研究例¹⁾があるが、非溶媒添加時に局所的な過飽和が存在すると、脱過飽和時に様々な結晶形態が析出する可能性がある。局所的な高過飽和は、良溶媒と非溶媒の接触面積が小さい、あるいは溶媒拡散速度が遅い場合に顕著に生じると考えられる。よって、それらを緩和する手法があれば非溶媒添加晶析の操作性が向上すると考えられる。

そこで、球状晶析法²⁾を応用し、まず互いに非混和な良溶媒と非溶媒とでエマルジョンを調製し、次に両溶媒を混和させるための結合溶媒を添加することで、過飽和を生成させる手法について実験的に考察した。

本報では、晶析対象-良溶媒-非溶媒-結合溶媒の4成分系で晶析現象を整理し、液-液界面を晶析場とする非溶媒添加晶析で、結晶形態を任意に制御する手法を提案することを目的とした。

【実験方法】

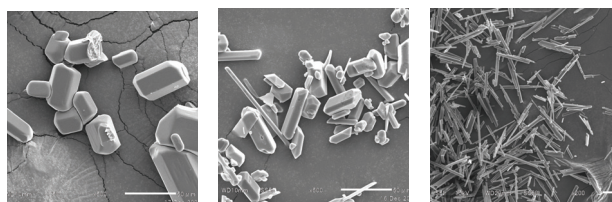
晶析対象はタウリンとした。良溶媒は水、良溶媒に非混和な溶媒(非溶媒)としてヘキサン、結合溶媒としてエタノールを用いた。任意濃度のタウリン飽和水溶液(A液)、タウリン飽和ヘキサン溶液(B液)、任意濃度のタウリン飽和エタノール溶液(C液)を準備した。次に、ホモミクサーにより任意の量のA液とB液を物理的に乳化し、晶析場を調製した。この溶液に結合溶媒として任意の量のC液を添加し、10 min 経過後、生成した結晶を固液分離・乾燥した。結晶はSEMで観察し、結晶形態の評価を行った。

【実験結果と考察】

結晶形態は操作条件に依存し変化した。異なる結晶形態変化が得られた代表的な操作条件を **Table 1** に、結晶形態を **Fig. 1** に示す。

Table 1 Experimental conditions

Run	Sol.A [EtOH]	Sol.B [Hex.]	Sol.C [EtOH]	Sol.A [g]	Sol.B [g]	Sol.C [g]
01	0	1	0.2	21	13	10
02	0.3	1	1	19	13	8
03	0	1	1	21	13	31



Run 01 ($\sigma = 0.1$) Run 02 ($\sigma = 1.8$) Run 03 ($\sigma = 5.8$)

Fig. 1 SEM photomicrographs (scale = 50 μ m)

結晶形態と操作条件との関係を詳細に検討するために、四成分相図を作成した (**Fig. 2**)。

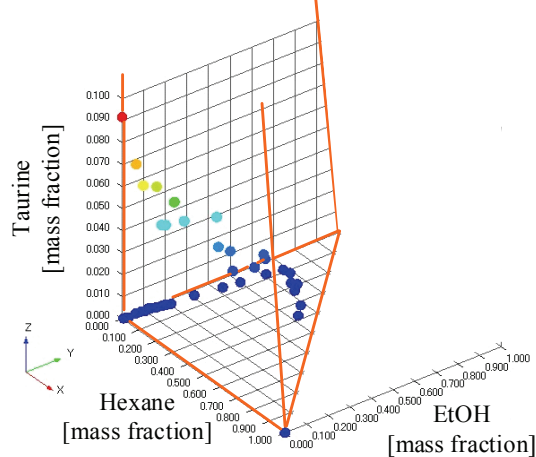


Fig. 2 Taurine - Water - Hexane - EtOH quaternary phase diagram

さらに、過飽和比(σ)での整理を試みた結果 (**Fig. 1**)、タウリン結晶は低過飽和比のときに柱状(Rod)晶に、高過飽和比のときに針状晶(Needle)になることが明らかになった。静置条件の結果と比較すると、二種類以上の結晶形態が混在する操作領域が狭く、局所的な高過飽和の影響が緩和されている可能性が示された。

【まとめ】

四成分相図を作成し、平衡論的に解析することで、過飽和比と結晶形態との相関を得ることができた。また、液-液界面を晶析場として利用することで局所的な高過飽和を緩和できる可能性を示した。

【参考文献】

- [1] Takiyama, H., *et al.*, 8th World Salt Symposium, Vol.1 459-464 (2000)
- [2] Kawashima, Y., *et al.*, *J. the Pharmaceutical Soc., Japan*, 111(8), 451-462(1991)

* E-mail htakiyam@cc.tuat.ac.jp