

液液相分離を伴う晶析プロセスに関する研究

Study on Crystallization Process with Liquid-Liquid Phase Separation

津川 侑平*
Yuhei Tsugawa

1. はじめに

低分子医薬品の開発候補となる化合物については難溶性のものが増加しており、それに伴って晶析プロセス中において液液相分離（Liquid-Liquid Phase Separation：LLPS）が生じることが報告されている [1]。これは Oiling-out と呼ばれ、おもに有機化合物の冷却晶析や貧溶媒晶析時に分散相が生じる液液相分離現象である。LLPS によって溶質が濃厚な相と溶質が希薄な相が形成されるため、LLPS は局所的に組成が異なる特殊な晶析環境を形成する。ゆえに、LLPS 下で晶析を進めると結晶製品の品質に大きな影響を与える。実際に、LLPS 下で得られた結晶は許容できないほどの不純物を含んでいることや、非常にもろい凝集体となること、部分的に非晶質となることが報告されている [2–4]。また、場合によっては晶析がまったく進まないこともある [5]。そのため、晶析プロセスにおいて LLPS を回避することがもっとも一般的な選択となっている。一方で、LLPS 下の特殊な晶析環境を上手く利用することで、単一液相からの晶析プロセスでは得られない結晶生成物の作製を可能にすることや、粒子径や結晶形態、結晶多形、不純物濃度などの結晶特性を制御できるという報告もある [6–10]。つまり、LLPS 下における晶析プロセスを制御できれば、機能性粒子材料の創製が期待される。

LLPS を回避するにしろ、積極的に利用し新たな晶析場とするにしろ、試料の混合、温度や圧力変化から過飽和状態を生成させ、溶質を析出させる一連の晶析プロセスにおいて、メカニズムに基づいた相構造や濃度の時間変化が予測できるならば、LLPS の回避または所望の特性を持つ粒子を得るための条件設定やプロセス設計支援に資することができる。本論文では、非平衡過程における液液界面および固液界面を介した物質移動を実験ならびに計算科学的手法により解析し、LLPS を伴う晶析プロセスにおける相変化挙動について検討した。一連の解析により、操作条件が相分離や晶析過程に与える具体的な影響を評価し、晶析プロセスの設計における指針を示した。

2. 主な研究成果

2.1 貧溶媒添加速度が相状態におよぼす影響 [11]

晶析プロセスは非平衡プロセスであるため、平衡状態図では一相の組成であっても、添加過程において一時的、局所的な LLPS が生じる場合がある。本論文では、典型的な LLPS 系である水（貧溶媒）-エタノール（良溶媒）-ブチルパラベン（溶質）系に対し、Phase-Field 法を適用させ、貧溶媒の添加速度が相状態へおよぼす影響と、一時的、局所的な LLPS の発生機構について検討した。その結果、貧溶媒の添加速度が速くなるにつれて、LLPS が発生することが確認された。一時的、局所的な LLPS は液液相組成が局所的に形成されることで引き起こされ、局所的な相分離の進行と貧溶媒の拡散による系内組成の均一化との競合によって溶質濃厚相が形成されるかどうかが決まる。実際に貧溶媒の添加速度を遅くすることで、低過飽和度を維持し、LLPS を回避する操作戦略も報告されている [12]。つまり、貧溶媒添加晶析における熱力学的に不安定な LLPS を回避するためには、液液相組成を系内に形成させない添加条件や攪拌条件を設定することが重要であることが示された。

2.2 LLPS 系の液液界面近傍における溶液構造 [13]

液液界面を有する晶析プロセスにおいて所望の結晶粒子を得るためには局所的な過飽和の制御が重要となる。つまり、貧溶媒晶析プロセスでは分子レベルで必ず溶液/貧溶媒界面が形成されるため、界面を介した物質移動を考慮してプロセス設計を行う必要がある。

LLPS 系では、非混和系と同様に安定した液液界面を有するが、良溶媒と貧溶媒は混和するため、溶質との多成分間の相互作用によって液液界面が形成される。そのため、水-1-ブタノール系のような非混和系における界面構造とは大きく異なる可能性がある。本論文では、分子動力学法により水（貧溶媒）-エタノール（良溶媒）-ブチルパラベン（溶質）系における LLPS 組成での溶媒拡散と、それに伴う液液界面近傍の溶液構造の変化を解析した。その結果、混和性のある水-エタノール系にブチルパラベンが溶質として存在することで、水およびエタノールのいずれも拡散挙動が変化することがわかった。また、ブチルパラベン-エタノール溶液と水の界面に、強く局在化した良溶媒層が存在することが確認された（Fig. 1）。

さらに、LLPS 系の貧溶媒晶析における特有の現象が確認された。系内における z 軸方向の位置に応じた局所的な組成の解析から、溶質濃厚相の内部と界面、溶質希薄相の内部と

2025 年 3 月 31 日受付
同志社大学大学院 理工学研究科 応用化学専攻
(〒 610-0321 京都府京田辺市多々羅都谷 1-3)
Graduate School of Science and Engineering, Doshisha University
(1-3 Miyakodani, Tatara, Kyotanabe, Kyoto 610-0321, Japan)
* 連絡先 yuheitsugawa@gmail.com

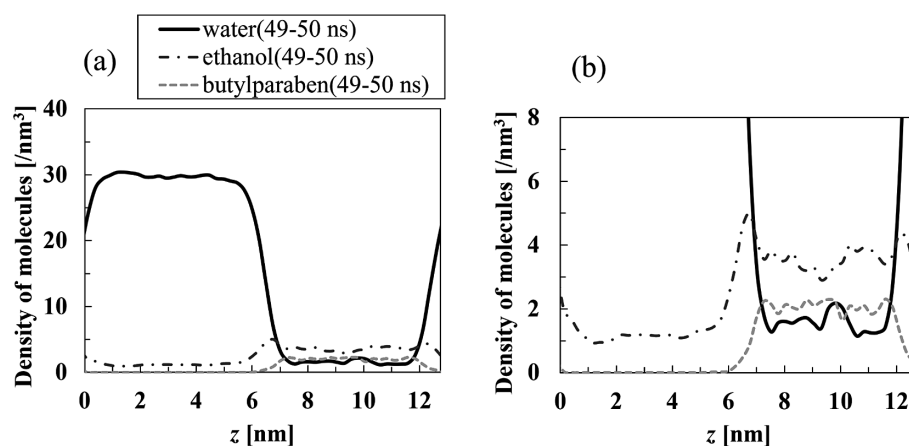


Fig. 1 (a) Number density distribution of molecules in the LLPS system [13]. (b) represents (a) with the vertical axis set to a range of 0-8 nm⁻³.

で明確な組成差が存在することが確認された。特に、界面では平衡状態図における液相組成または液液相組成と一致する未飽和な組成が示された。一方、溶質濃厚相の内部は平衡状態図における液固相組成であり、過飽和状態に相当する高濃度の溶質組成が確認された。非混和系では、界面付近で溶媒同士がわずかに溶解しあうことで、溶質の過飽和度が上昇するため、界面付近においてクラスターが生じ、核生成が起こる。しかし、LLPS系ではFig. 1からわかるように、界面において良溶媒が局在化するため、界面では過飽和状態が形成されにくい。対照的に、溶質濃厚相内部では良溶媒が少なくなること、過飽和状態が形成されやすくなると考えられる。つまり、LLPS系を利用した晶析プロセスでは非混和系のように界面で核が生成されるのではなく、溶質濃厚相内部で核が生成されることが示唆された。

3. 今後の展望

本論文では、実験ならびに計算科学的手法によるLLPS挙動および析出挙動の解析を通して、LLPSを伴う晶析プロセスにおける結晶の形態や品質を制御するための指針を示した。本研究より得られた従来の平衡状態図に基づく設計を補完する非平衡特有の知見に加え、さらなる定量的な評価が可能になれば、LLPSの回避または利用のいずれにおいても、エネルギー効率やコストを抑えつつ高品質な結晶を得るためのプロセス設計に重要な役割を果たすと期待される。

4. 謝辞

本研究の遂行にあたり、終始多大なるご指導ならびにご鞭撻を賜りました同志社大学 理工学部 化学システム創成工学科 白川善幸教授に心より御礼申し上げます。

文献リスト

- [1] Z. Q. Yu, F. K. Zhang, R. B. H. Tan, Liquid-liquid phase separation in pharmaceutical crystallization, *Chem. Eng. Res. Des.* 174 (2021) 19-29.
- [2] S. Daver, N. Rodeville, F. Pineau, J. M. Arlabosse, C. Moureau, F. Muller, R. Pierre, K. Bouquet, L. Dumais, J. G. Boiteau, I. Cardinaud, Process development and crystallization in oiling-out system of a novel topical antiandrogen, *Org. Process Res. Dev.* 21 (2017) 231-240.
- [3] S. Kim, C. Wei, S. Kiang, Crystallization process development of an active pharmaceutical ingredient and particle engineering via the use

of ultrasonics and temperature cycling, *Org. Process Res. Dev.* 7 (2003) 997-1001.

- [4] V. Bhamidi, K. Dumoleijn, D. Guha, S. K. Kirk, A. De Bruyn, A. K. Pymer, From experiments and models to business decisions: a scale-up study on the reactive crystallization of a crop Protection Agent, *Org. Process Res. Dev.* 23 (2019) 342-354.
- [5] J. Lu, Y. P. Li, J. Wang, Z. Li, S. Rohani, C. B. Ching, Study on the oiling-out and Crystallization for the Purification of Idebenone, *Org. Process Res. Dev.* 16 (2012) 442-446.
- [6] M. Takasuga, H. Ooshima, Control of crystal size during oiling out crystallization of an API, *Cryst. Growth Des.* 14 (2014) 6006-6011.
- [7] S. Veessler, E. Revalor, O. Bottini, C. Hoff, Crystallization in the presence of a liquid - liquid phase separation, *Org. Process Res. Dev.* 10 (2006) 841-845.
- [8] M. Sun, S. Du, M. Chen, S. Rohani, H. Zhang, Y. Liu, P. Sun, Y. Wang, P. Shi, S. Xu, J. Gong, Oiling-out investigation and morphology control of β -alanine based on ternary phase diagrams, *Cryst. Growth Des.* 18 (2018) 818-826.
- [9] K. Tanaka, H. Takiyama, Effect of oiling-out during crystallization on purification of an intermediate compound, *Org. Process Res. Dev.* 23 (2019) 2001-2008.
- [10] H. Yang, H. Chen, A. C. Rasmuson, Sandwich crystals of butyl paraben, *CrystEngComm* 16 (2014) 8863-8873.
- [11] Y. Tsugawa, K. Kadota, M. Yoshida, Y. Shirakawa, Utilizing the phase-field method to investigate liquid-liquid phase separation in the ternary system of water/ethanol/butylparaben, *Chem. Eng. Res. Des.* 210 (2024) 339-351.
- [12] S. Kim, C. Wei, S. Kiang, Crystallization process development of an active pharmaceutical ingredient and particle engineering via the use of ultrasonics and temperature cycling, *Org. Process Res. Dev.* 7 (2003) 997-1001.
- [13] Y. Tsugawa, K. Kadota, M. Yoshida, Y. Shirakawa, Solution structure changes near the liquid-liquid interface in anti-solvent crystallization of butylparaben-ethanol solution using the molecular dynamics simulation, *Salt and Seawater Science & Technology* 5 (2025) 42-52.

(学位取得は 2025 年 3 月, 同志社大学)

〈著者紹介〉



2025 年 3 月 同志社大学大学院 理工学研究科 応用化学専攻 博士後期課程修了, 博士 (工学)。2022 年 4 月 ~ 2025 年 3 月 JST SPRING スカシップ学生。

専門: 晶析工学, 計算科学