

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2022年1月20日(20.01.2022)



(10) 国際公開番号

WO 2022/014397 A1

(51) 国際特許分類:
B01D 9/02 (2006.01) *C07C 59/86* (2006.01)
C07D 277/56 (2006.01) *C07D 223/26* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2021/025390

(22) 国際出願日: 2021年7月6日(06.07.2021)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
PCT/JP2020/027266 2020年7月13日(13.07.2020) JP

(71) 出願人: 日本碍子株式会社(NGK INSULATORS, LTD.) [JP/JP]; 〒4678530 愛知県名古屋市瑞穂区須田町2番56号 Aichi (JP).

(72) 発明者: 藤内 謙光 (TOHNAI, Norimitsu); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1-1 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 加藤 大貴 (KATO, Daiki); 〒4678530 愛知県名古屋市瑞穂区須田町2番56号 日本碍子株式会社内 Aichi (JP). 近藤 良夫 (KONDO, Yoshio); 〒4678530 愛知県名古屋市瑞穂区須田町2番56号 日本碍子株式会社内 Aichi (JP). 山田 和成 (YAMADA, Kazunari); 〒4678530 愛知県名古屋市瑞穂区須田町2番56号 日本碍子株式会社内 Aichi (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人アイテック国際特許事務所 (ITEC INTERNATIONAL PATENT FIRM); 〒4600003 愛知県名古屋市中区錦二丁目16番26号SC伏見ビル Aichi (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: REFINING METHOD

(54) 発明の名称: 精製方法

(57) Abstract: This refining method is for crystallizing a compound having at least one crystal form. A specific infrared wavelength and a specific concentration at which a specific crystal form precipitates from a solution in which the compound is dissolved in a solvent are set as a target wavelength and a target concentration respectively. A solution in which the compound is dissolved in the solvent so as to obtain the target concentration is irradiated with infrared light that includes the target wavelength using an infrared emission device capable of emitting infrared light including the target wavelength, and the solvent is made to evaporate and the specific crystal form is made to precipitate while the above irradiation is carried out.

(57) 要約: 本発明の精製方法は、少なくとも1つの結晶形を持つ化合物を結晶化させる精製方法であって、その化合物を溶媒に溶解させた溶液から特定の結晶形が析出する特定の赤外線波長及び特定の濃度をそれぞれ目標波長及び目的濃度に設定し、目標波長を含む赤外線を放出可能な赤外線放出装置を用いて、前記化合物を前記目的濃度となるように前記溶媒に溶解させた溶液に目標波長を含む赤外線を照射させながら溶媒を蒸発させて特定の結晶形を析出させるものである。

WO 2022/014397 A1

明 細 書

発明の名称：精製方法

技術分野

[0001] 本発明は、精製方法に関する。

背景技術

[0002] 目的とする有機化合物を精製する方法として、蒸留、再結晶、クロマトグラフィ、抽出などが一般的に知られている。また、レーザ光を利用した有機化合物の精製方法が特許文献1に開示されている。特許文献1では、結晶形として安定形及び準安定形を含む物質の溶液から準安定形の物質を選択的に製造するにあたり、溶液中へレーザ光を照射することにより気泡を発生させて準安定形結晶核を発生させ、準安定形結晶を選択的に製造している。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：特開2014-189462号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] しかしながら、特許文献1では、レーザ光照射は溶液中に気泡を発生させるために行っており、赤外吸収波長光については着目されていない。

[0005] 本発明はこのような課題を解決するためになされたものであり、化合物を溶媒に溶解させた溶液から特定の結晶形を得ることを主目的とする。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明の精製方法は、
少なくとも1つの結晶形を持つ化合物を結晶化させる精製方法であって、
前記化合物を溶媒に溶解させた溶液から特定の結晶形が析出する特定の赤外線波長及び特定の濃度をそれぞれ目標波長及び目的濃度に設定し、前記目標波長を含む赤外線を放出可能な赤外線放出装置を用いて、前記化合物を前記目的濃度となるように前記溶媒に溶解させた溶液に前記目標波長を含む赤

外線を照射させながら前記溶媒を蒸発させて前記特定の結晶形を析出させる、
ものである。

[0007] この精製方法によれば、化合物を溶解させる溶媒と溶液に照射する赤外線と溶液の化合物濃度とを調整することにより、化合物を溶媒に溶解させた溶液から特定の結晶形を析出させることができる。特定の結晶形が析出する理由は明らかではないが、以下のように考えられる。複数の結晶形を持つ化合物についていえば、通常、溶媒の種類によって化合物の溶解速度が異なる。溶解速度は結晶の析出しやすさに関連があると考えられる。また、照射される赤外線の吸収率が高い結晶形ほど、熱振動が活発になり結晶核が生成されにくくなると考えられる。更に、溶液の化合物濃度も、溶液から析出する結晶形に影響を与えると考えられる。こうしたことから、特定の結晶形が析出するのに適した条件は、化合物を溶解させる溶媒と溶液に照射する赤外線と溶液の化合物濃度とによって決まると考えられる。

図面の簡単な説明

[0008] [図1]精製装置1の斜視図（一部を断面で示した）。

[図2]赤外線ヒーター10の部分底面図。

[図3]フェブキソスタットの赤外線吸収スペクトルを示すグラフ。

[図4]ロキソプロフェンの赤外線吸収スペクトルを示すグラフ。

[図5]カルバマゼピンの赤外線吸収スペクトルを示すグラフ。

発明を実施するための形態

[0009] 以下に本発明の好適な実施形態について説明する。

[0010] 本実施形態の精製方法は、少なくとも1つの結晶形を持つ化合物を結晶化させる精製方法であって、その化合物を溶媒に溶解させた溶液から特定の結晶形が析出する特定の赤外線波長及び特定の濃度をそれぞれ目標波長及び目的濃度に設定し、目標波長を含む赤外線を放出可能な赤外線放出装置を用いて、化合物を目的濃度となるように溶媒に溶解させた溶液に目標波長を含む赤外線を照射させながら溶媒を蒸発させて特定の結晶形を析出させるもので

ある。

[0011] 化合物は、複数の結晶形を持つものであってもよいし、1つの結晶形を持つものであってもよい。

[0012] 例えば、2つの結晶形 a 1, a 2 を持つ有機化合物 X の原料を溶媒に溶かした溶液から、溶媒を蒸発させて特定の結晶形を析出させる場合について説明する。ここでは、予備実験の結果に基づいて特定の結晶形を析出させる場合について説明する。1つめの予備実験では、有機化合物 X の原料を特定の濃度 C 1 [mg/mL] となるように溶媒 p 1 に溶かした溶液に、波長 λ 1 [μ m] を含む赤外線（例えば波長 λ 1 にピークを有する赤外線）を照射させながら溶媒 p 1 を蒸発させたところ、結晶形 a 1 が析出したとする。2つめの予備実験では、有機化合物 X の原料を特定の濃度 C 2 [mg/mL] となるように溶媒 p 1 に溶かした溶液に、波長 λ 1 [μ m] を含む赤外線を照射させながら溶媒 p 1 を蒸発させたところ、結晶形 a 2 が析出したとする。そうした場合、結晶形 a 1 を析出させたければ、1つめの予備実験で使用した溶媒 p 1 と波長 λ 1 [μ m] を含む赤外線と溶液の化合物濃度 C 1 [mg/mL] とを採用する。結晶形 a 2 を析出させたければ、2つめの予備実験で使用した溶媒 p 1 と波長 λ 1 [μ m] を含む赤外線と溶液の化合物濃度 C 2 [mg/mL] を採用する。なお、この例では、同じ溶媒、同じ波長を採用して溶液の化合物濃度を変えることにより結晶形を作り分けたが、特にこれに限定されない。溶媒、波長、化合物濃度の組合せを適宜変えることにより結晶形を作りわけてもよい。例えば、同じ波長、同じ化合物濃度を採用して溶媒を変えることにより結晶形を作り分けてもよい。あるいは、同じ溶媒、同じ化合物濃度を採用して波長を変えることにより結晶形を作り分けてもよい。

[0013] ここで、波長 λ 1 [μ m] を設定するにあたっては、結晶形の赤外線吸収スペクトルと溶媒に対する原料の溶解速度とに基づいて設定するのが好ましい。各結晶形の赤外線吸収スペクトルは異なることが多く、ある波長に対する各結晶形の吸収率は異なることが多い。ある波長を含む赤外線が溶液に照

射されると、その波長に対する吸収率の高い結晶形は吸収率の低い結晶形に比べて熱振動が活発になり結晶核が生成されにくくなるため析出しにくくなると考えられる。一方、原料の溶解速度が速い溶媒と遅い溶媒とでは、結晶核を生成しやすい結晶形が異なると考えられる。そのため、波長 λ_1 [μm] は、結晶形の赤外線吸収スペクトルと溶媒に対する原料の溶解速度とに基づいて設定するのが好ましい。例えば、波長 λ_1 [μm] を含む赤外線として波長 λ_1 [μm] にピークを有する赤外線を用いてもよい。

[0014] また、例えば、1つの結晶形cを持つ有機化合物Yを溶媒qに溶かした溶液から、溶媒qを蒸発させて結晶形cを析出させる場合について説明する。ここでは、予備実験において、有機化合物Yの濃度が c_1 [mg/mL] になるように有機化合物Yを溶媒qに溶かした溶液に、波長 α [μm] を含む赤外線を照射させながら溶媒qを蒸発させたところ、結晶形cが析出したとする。また、有機化合物Yの濃度が c_2 [mg/mL] になるように有機化合物Yを溶媒qに溶かした溶液に、波長 α [μm] を含む赤外線を照射しながら溶媒qを蒸発させたところ、結晶形cは析出せずアモルファスになったとする。そうした場合、結晶形cを析出させたいければ、有機化合物Yの濃度が c_1 [mg/mL] になるように有機化合物Yを溶媒qに溶かした溶液に、波長 α [μm] を含む赤外線を照射させながら溶媒qを蒸発させればよい。例えば、波長 α [μm] を含む赤外線として波長 α [μm] にピークを有する赤外線を用いてもよい。

[0015] 本実施形態の精製方法で精製可能な化合物としては、特に限定するものではないが、例えば、フェブキソスタット、テルフェナジン、インドメタシン、イブプロフェン、ロキソプロフェン、カフェイン、ジクロフェナク、カルバマゼピンなどが挙げられる。また、化合物の原料を溶解させる溶媒としては、特に限定するものではないが、例えば、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール（イソプロパノール（IPA））、1-ブタノール、2-ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノールなどのアルコール系溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル系溶

媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチルなどのエステル系溶媒；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒；アルコール系溶媒と水との混合溶媒などが挙げられる。

[0016] 本実施形態の精製方法では、波長 λ [μm] を含む赤外線を放出可能な赤外線放出装置であれば、どのようなものでも用いることができる。例えば、赤外線放出装置としては、板状の放射体と、熱源としての面状ヒーターとを有するものを用いることができる。また、赤外線放出装置としては、波長 λ [μm] にピークを有する赤外線、特に波長 λ [μm] にピークを有する半値幅の狭い赤外線を放出可能な赤外線放出装置を用いることが好ましい。そのような赤外線放出装置としては、例えば、メタマテリアルエミッターやフィルタ付きの赤外線放出装置などが挙げられる。メタマテリアルエミッターとしては、MIM (Metal-Insulator-Metal) タイプ、マイクロキャビティタイプ、メタアトムタイプ、積層タイプなどが挙げられる。MIMタイプについては、例えば参考文献1 (JSME TED Newsletter, No.74, pp.7-10, 2014) に記載されたものを用いることができる。このMIMタイプについては、後で詳述する。マイクロキャビティタイプやメタアトムタイプとしては、例えば参考文献2 (JSME TED Newsletter, No.74, pp.2-6, 2014) に記載されたものを用いることができる。積層タイプとしては、例えば参考文献3 (ACS Cent. Sci., Vol.5, pp319-326, 2019) に記載されたものを用いることができる。フィルタ付きの赤外線放出装置としては、例えば特許第6442355号公報に記載された赤外線ヒーターを用いることができる。

[0017] 図1は、精製装置1の斜視図であり、一部を断面で示した。図2は、赤外線ヒーター10の部分底面図である。なお、左右方向、前後方向及び上下方向は、図1に示した通りとする。

[0018] 精製装置1は、赤外線ヒーター10を用いてフラットシャーレ20内の溶

液 2 2 から特定の結晶形を析出させる装置である。溶液 2 2 は、複数の結晶形を持つ化合物を溶媒に溶解させたものである。

[0019] 赤外線ヒーター 1 0 は、MIMタイプのメタマテリアルエミッターの一例であり、ヒーター本体 1 1 と、構造体 3 0 と、ケーシング 7 0 とを備えている。この赤外線ヒーター 1 0 は、下方に配置されたフラットシャーレ 2 0 内の溶液 2 2 に向けて赤外線を放射する。

[0020] ヒーター本体 1 1 は、いわゆる面状ヒーターとして構成されており、線状の部材をジグザグに湾曲させた発熱体 1 2 と、発熱体 1 2 に接触して発熱体 1 2 の周囲を覆う絶縁体である保護部材 1 3 とを備えている。発熱体 1 2 の材質としては、例えば W, Mo, Ta, Fe-Cr-Al 合金及び Ni-Cr 合金などが挙げられる。保護部材 1 3 の材質としては、例えばポリイミドなどの絶縁性の樹脂やセラミックス等が挙げられる。ヒーター本体 1 1 は、ケーシング 7 0 の内部に配置されている。発熱体 1 2 の両端は、ケーシング 7 0 に取り付けられた図示しない一対の入力端子にそれぞれ接続されている。この一対の入力端子を介して、発熱体 1 2 に外部から電力を供給可能である。なお、ヒーター本体 1 1 は、絶縁体にリボン状の発熱体を巻き付けた構成の面状ヒーターとしてもよい。

[0021] 構造体 3 0 は、発熱体 1 2 の下方に配設された板状の放射体である。構造体 3 0 は、赤外線ヒーター 1 0 の下方外側から内側に向かって、第 1 導体層 3 1（金属パターン）と、誘電体層 3 4 と、第 2 導体層 3 5（金属基板）と、支持基板 3 7 とがこの順に積層されている。構造体 3 0 は、ケーシング 7 0 の下方の開口を塞ぐように配置されている。

[0022] 第 1 導体層 3 1 は、図 2 に示すように、誘電体層 3 4 上に同じ形状で同じサイズの金属電極 3 2 が互いに等間隔に配設された周期構造をもつ金属パターンとして構成されている。具体的には、第 1 導体層 3 1 は、複数の四角形状の金属電極 3 2 が誘電体層 3 4 上で左右方向に間隔 D 1 ずつ離れて互いに等間隔に配設されると共に前後方向に間隔 D 2 ずつ離れて互いに等間隔に配設された金属パターンとして構成されている。金属電極 3 2 は、厚さ（上下

高さ)が横幅 $W1$ (左右方向の幅)及び縦幅 $W2$ (前後方向の幅)よりも小さい形状をしている。金属パターンの横方向の周期は $\Lambda1 = D1 + W1$ 、縦方向の周期は $\Lambda2 = D2 + W2$ である。ここでは $D1$ と $D2$ とは等しく、 $W1$ と $W2$ とは等しいとする。金属電極 32 の材料としては、例えば金、アルミニウム (Al) などが挙げられる。金属電極 32 は、図示しない接着層を介して誘電体層 34 に接合されている。接着層の材質としては、例えばクロム (Cr)、チタン (Ti)、ルテニウム (Ru) などが挙げられる。

[0023] 誘電体層 34 は、上面が第2導体層 35 に接合された平板状の部材である。誘電体層 34 は、第1導体層 31 と第2導体層 35 との間に挟まれている。誘電体層 34 の下面のうち金属電極 32 が配設されていない部分は、対象物に赤外線を放射する放射面 38 となっている。誘電体層 34 の材質としては、例えばアルミナ (Al_2O_3)、シリカ (SiO_2) などが挙げられる。

[0024] 第2導体層 35 は、上面が支持基板 37 に図示しない接着層を介して接合された金属板である。第2導体層 35 の材質は、第1導体層 31 と同様の材質を用いることができる。接着層の材質としては、例えばクロム (Cr)、チタン (Ti)、ルテニウム (Ru) などが挙げられる。

[0025] 支持基板 37 は、ケーシング 70 の内部に図示しない固定具などにより固定された平板状の部材であり、第1導体層 31 、誘電体層 34 及び第2導体層 35 を支持する。支持基板 37 の材質としては、例えば Si ウェハ、ガラスなどのように、平滑面が維持しやすく、耐熱性が高く、熱反りが低い素材が挙げられる。支持基板 37 は、ヒーター本体 11 の下面に接触していてもよいし、接触せず空間を介して上下に離間して配設されていてもよい。支持基板 37 とヒーター本体 11 とが接触している場合には両者は接合されていてもよい。

[0026] こうした構造体 30 は、特定の波長の赤外線を選択的に放射する特性を有するメタマテリアルエミッターとして機能する。この特性は、マグネティックポラリトン (Magnetic polariton) で説明される共鳴現象によるものと考えられている。なお、マグネティックポラリトンとは、上下2層の導体 (第1

導体層 31 及び第 2 導体層 35) 間の誘電体 (誘電体層 34) 内において強い電磁場の閉じ込め効果が得られる共鳴現象のことである。これにより、構造体 30 では、誘電体層 34 のうち第 2 導体層 35 と金属電極 32 とによって挟まれる部分が赤外線放射源となる。そして、その放射源から放たれる赤外線は金属電極 32 をまわり込んで、誘電体層 34 のうち金属電極 32 が配設されていない部分 (すなわち放射面 38) から周囲環境に放射される。また、この構造体 30 では、第 1 導体層 31、誘電体層 34 及び第 2 導体層 35 の材質や、第 1 導体層 31 の形状及び周期構造を調整することで、共鳴波長を調整することができる。これにより、構造体 30 の放射面 38 から放射される赤外線は、特定の波長の赤外線の放射率が高くなる特性を示す。本実施形態では、構造体 30 が、波長 $0.9\ \mu\text{m}$ 以上 $25\ \mu\text{m}$ 以下 (好ましくは $2.5\ \mu\text{m}$ 以上 $25\ \mu\text{m}$ 以下 ($4000\sim400\text{ cm}^{-1}$)) の範囲内に半値幅が $2.0\ \mu\text{m}$ 以下 (好ましくは $1.5\ \mu\text{m}$ 以下、より好ましくは $1.0\ \mu\text{m}$ 以下) で放射率が 0.7 以上 (好ましくは 0.8 以上) の最大ピークを有する赤外線を放射面 38 から放射する特性を有するように、上述した材質、形状及び周期構造などが調整される。すなわち、構造体 30 は、半値幅が比較的小さく放射率が比較的高い急峻な最大ピークを有する赤外線を放射する特性を有する。半値幅は、特に限定するものではないが、例えば $2.0\ \mu\text{m}$ 以下が好ましく、 $1.5\ \mu\text{m}$ 以下がより好ましく、 $1.0\ \mu\text{m}$ 以下が更に好ましい。

[0027] ケーシング 70 は、内部に空間を有し且つ底面が開放された略直方体の形状をしている。このケーシング 70 内部の空間に、ヒーター本体 11 及び構造体 30 が配置されている。ケーシング 70 は、発熱体 12 から放出される赤外線を反射するように金属 (例えば SUS やアルミニウム) で形成されている。

[0028] こうした精製装置 1 の使用例を以下に説明する。既に述べたように、2 つの結晶形 a1, a2 を持つ有機化合物 X を溶媒に溶かした溶液から特定の結晶形を析出させる場合のうち、結晶形 a1 を析出させる場合を例にとって説

明する。

[0029] まず、赤外線ヒーター 10 の第 1 導電層 31 の下方位置に溶液 22 の入ったフラットシャーレ 20 を配置する。溶液 22 は、有機化合物 X の濃度が C_1 [mg/mL] になるように有機化合物 X を溶媒 p1 に溶解したものである。次に、図示しない電源から入力端子を介して発熱体 12 の両端に電力を供給する。電力の供給は、発熱体 12 の温度が予め設定された温度（特に限定するものではないが、例えば数百℃）になるように行う。所定の温度に達した発熱体 12 からは、伝導・対流・放射の伝熱 3 形態のうち 1 以上の形態によって周囲にエネルギーが伝達され、構造体 30 が加熱される。その結果、構造体 30 は所定温度に上昇し、二次放射体となって、赤外線を放射するようになる。

[0030] この場合、所定の波長 λ_1 [μm] を目標波長に設定し、その波長 λ_1 [μm] にピークを有する赤外線が構造体 30 から放射されるように設定する。具体的には、構造体 30 から放射される赤外線が所定の波長 λ_1 [μm] にピークを有する赤外線となるように、構造体 30 の金属電極 32 の間隔 D_1 , D_2 、金属電極 32 の幅 W_1 , W_2 及び金属パターンの周期 Λ_1 , Λ_2 を設定する。フラットシャーレ 20 内の溶液 22 に波長 λ_1 [μm] にピークを有する赤外線を照射すると、時間の経過と共に溶液 22 の溶媒 p1 が蒸発し、最終的に結晶形 a1 の有機化合物 X の結晶が選択的に析出する。

[0031] 上述した赤外線ヒーター 10 は、目的波長の赤外線を主として放射するように設計されてはいるが、構造体 30 の赤外線放射において、目的波長以外の放射をすべて除外することは困難であり、また大気下では、ヒーター各部からの周囲への対流放熱も予測される。したがって、実際のプロセスを構成する場合、こうした付随の熱流動が起因となって原料等が過度に温度上昇しないよう、装置形状等に各種考慮がなされるべきである。

[0032] 以上詳述した本実施形態の精製方法によれば、化合物を溶解させる溶媒と溶液に照射する赤外線と溶液の化合物濃度とを調整することにより、化合物を溶媒に溶解させた溶液から特定の結晶形を析出させることができる。また

、MIMタイプの赤外線ヒーター10を用いるため、放射する赤外線のパーク波長を目的波長に精度よく合うように設計することができる。ここで、赤外線ヒーター10の第1導体層31は、同じ形状で同じサイズの金属電極32が互いに等間隔に配設された周期構造をもつ金属パターンとして構成されている。赤外線ヒーター10は、金属電極32の横幅W1及び縦幅W2に応じて放射する赤外線のパーク波長が変化する。金属電極32の横幅W1及び縦幅W2は、例えば周知の電子線描画装置による描画とリフトオフにより設計値通りに精度よく作ることができる。そのため、赤外線ヒーター10から放射される赤外線のパーク波長を目的波長に合わせる作業を、比較的簡単に且つ精度よく行うことができる。

[0033] なお、本発明は上述した実施形態に何ら限定されることはなく、本発明の技術的範囲に属する限り種々の態様で実施し得ることはいうまでもない。

[0034] 上述した実施形態では、金属電極32を四角形状としたが、円形状としてもよい。この場合、円形状の金属電極32の直径が横幅W1や縦幅W2に相当する。

実施例

[0035] [実施例1]

フェブキソスタットは、複数の結晶形F1、F2、Q、H1を有することが知られている。各結晶形の赤外線吸収スペクトルのグラフを図3に示す。各結晶形の赤外線吸収スペクトルの波長 $3.7\mu\text{m}$ 、 $6.7\mu\text{m}$ における吸収率を表1に示す。

[0036]

[表1]

化合物名	結晶形	吸収率(－)		
		3.0(μm)	3.7(μm)	6.7(μm)
フェブキソスタット	F1	－	0.27	0.65
	F2	－	0.21	0.56
	Q	－	0.05	0.40
	H1	－	0.03	0.53
ロキソプロフェン	F1	－	0.06	0.40
	F2	－	0.10	0.55
カルバマゼピン	F1	0.44	－	0.52
	F2	0.50	－	0.60
	F3	0.40	－	0.47
	F4	0.47	－	0.55

[0037] フェブキソスタット（製品コード F 0 8 4 7，東京化成工業）25 mg をフラットシャーレ（ ϕ 32 mm $\times$ 16 mm）に量り取り、イソプロパノール（IPA）1 mL を加え、80℃に調温したホットプレート上で2分間加温し、軽く攪拌しながら溶解させることにより試験サンプルを作製した（このときの試験サンプルのフェブキソスタット濃度は25 [mg/mL]）。その試験サンプルに波長6.7 μm を含む赤外線（ここでは波長6.7 μm にピークを持つ赤外線）（放射源温度400℃）を放射することで溶媒を蒸発させ結晶を析出させた。このときの溶液の温度は40℃であった。ここでは、加熱プレートを使用しなかった。赤外線は、MIMタイプの赤外線ヒーター10を用いて放射した。赤外線ヒーター10は、Au製の第1導体層31（ここでは円形の金属電極32を有する層）の高さhを50 nm、Al₂O₃製の誘電体層34の厚みdを190 nm、Au製の第2導体層35の高さfを100 nm、円形の金属電極32の直径（W1，W2に相当）を2.16 μm 、金属電極同士の間隔（D1，D2に相当）を1.84 μm 、周期（ Λ 1， Λ 2に相当）を4.0 μm に設定し、波長6.7 μm にピークを持つ赤外線（半値幅0.5 μm ）を放射させた。析出した結晶について、XRD分析

によって結晶形を同定したところ、結晶形はF 2であった。X R D分析は、X線回折装置（製品名U l t i m a l V, R i g a k u）を用いて行った。

[0038] [実施例 2]

試験サンプルのフェブキソスタット濃度を25 mg/mLから50 mg/mLに変更した以外は、実施例 1と同様にして結晶を析出させた。析出した結晶について、X R D分析によって結晶形を同定したところ、結晶形はF 1であった。

[0039] [実施例 3]

ロキソプロフェンは、複数の結晶形F 1, F 2を有することが知られている。各結晶形の赤外線吸収スペクトルのグラフを図4に示す。各結晶形の赤外線吸収スペクトルの波長3.7 μ m, 6.7 μ mにおける吸収率を表1に示す。

[0040] ロキソプロフェン（製品コードL 0 2 4 4, 東京化成工業）5 mgをフラットシャーレ（ ϕ 32 mm $\times$ 16 mm）に量り取り、イソプロパノール（I P A）1 mLを加え、80°Cに調温したホットプレート上で1分間加温し、軽く攪拌しながら溶解させることにより試験サンプルを作製した（このときの試験サンプルのロキソプロフェン濃度は5 mg/mL）。その試験サンプルに波長6.7 μ mを含む赤外線を放射しながら溶液の温度が80°Cになるように調節し、その状態を維持することにより溶媒を蒸発させ結晶を析出させた。溶液の温度は、ペルチェ素子を利用した加熱プレートに試験サンプルを載置し、加熱プレートの温調機能を利用して調節した。析出した結晶について、X R D分析によって結晶形を同定したところ、結晶形はF 1であった。

[0041] [実施例 4]

試験サンプルのロキソプロフェン濃度を5 mg/mLから100 mg/mLに変更した以外は、実施例 3と同様にして結晶を析出させた。析出した結晶について、X R D分析によって結晶形を同定したところ、結晶形はF 2であった。

[0042] [実施例 5]

カルバマゼピンは、複数の結晶形 F 1, F 2, F 3, F 4 を有することが知られている。各結晶形の赤外線吸収スペクトルのグラフを図 5 に示す。各結晶形の赤外線吸収スペクトルの波長 3.0 μm , 6.7 μm における吸収率を表 1 に示す。

[0043] カルバマゼピン（製品コード C 1 0 9 5, 東京化成工業）25 mg をフラットシャーレ（ ϕ 32 mm $\times$ 16 mm）に量り取り、イソプロパノール（IPA）1 mL を加え、80 $^{\circ}\text{C}$ に調温したホットプレート上で 1 分間加温し、軽く攪拌しながら溶解させることにより試験サンプルを作製した（試験サンプルのカルバマゼピン濃度は 25 mg / mL）。その試験サンプルに波長 3.0 μm を含む赤外線を放射しながら溶液の温度が 55 $^{\circ}\text{C}$ になるように調節し、その状態を維持することにより溶媒を蒸発させ結晶を析出させた。ここでは、加熱プレートを使用しなかった。析出した結晶について、XRD 分析によって結晶形を同定したところ、結晶形は F 2 であった。

[0044] 実施例 5 では、赤外線ヒーター 10 の第 1 導体層 31 の高さ h を 49 nm、誘電体層 34 の厚み d を 44 nm、第 2 導体層 35 の高さ f を 200 nm、円形の金属電極 32 の直径（W1, W2 に相当）を 0.54 μm 、金属電極同士の間隔（D1, D2 に相当）を 0.46 μm 、周期（ Λ 1, Λ 2 に相当）を 1.0 μm に設定し、波長 3.0 μm にピークを持つ赤外線（半値幅 0.5 μm ）を放射させた。

[0045] [実施例 6]

試験サンプルのカルバマゼピン濃度を 25 mg / mL から 120 mg / mL に変更した以外は、実施例 5 と同様にして結晶を析出させた。析出した結晶について、XRD 分析によって結晶形を同定したところ、結晶形は F 3 であった。

[0046] 実施例 1 ~ 6 の結果を表 2 にまとめた。

[0047]

[表2]

実施例	化合物名	波長 (μm)	溶媒	濃度 (mg/mL)	溶液温度 ($^{\circ}\text{C}$)	結晶形
1	フェブキソスタット	6.7	IPA	25	40	F2
2				50		F1
3	ロキソプロフェン	6.7	IPA	5	80	F1
4				100		F2
5	カルバマゼピン	3.0	1-プロパノール	25	55	F2
6				120		F3

[0048] 実施例1～6から、化合物を溶解させた溶液について、溶媒と波長と化合物濃度とを適宜組み合わせることにより、析出する化合物の結晶形が変わることがわかった。別の見方をすれば、溶媒と波長が同じであっても化合物濃度を変えることにより、析出する化合物の結晶形が変わるともいえる。

[0049] 実施例1, 2から、結晶形F1のフェブキソスタットを析出させたい場合には、実施例1のように、溶媒としてIPAを用い、化合物濃度が25 mg/mLとなるようにサンプルを調製し、ピーク波長が6.7 μm の赤外線を照射すればよい。結晶形F2のフェブキソスタットを析出させたい場合には、実施例2のように、溶媒としてIPAを用い、化合物濃度50 mg/mLとなるようにサンプルを調製し、ピーク波長が6.7 μm の赤外線を照射すればよい。

[0050] 実施例3, 4から、結晶形F1のロキソプロフェンを析出させたい場合には、実施例3のように、溶媒としてIPAを用い、化合物濃度が5 mg/mLとなるようにサンプルを調製し、ピーク波長が6.7 μm の赤外線を照射すればよい。結晶形F2のロキソプロフェンを析出させたい場合には、実施例4のように、溶媒としてIPAを用い、化合物濃度が100 mg/mLとなるようにサンプルを調製し、ピーク波長が6.7 μm の赤外線を照射すればよい。

[0051] 実施例5, 6から、結晶形F2のカルバマゼピンを析出させたい場合には、実施例5のように、溶媒としてIPAを用い、化合物濃度が25 mg/mL

Lとなるようにサンプルを調製し、ピーク波長が $3.0\mu\text{m}$ の赤外線照射すればよい。結晶形F3のカルバマゼピンを析出させたい場合には、実施例6のように、溶媒としてIPAを用い、化合物濃度が 120mg/mL となるようにサンプルを調製し、ピーク波長が $3.0\mu\text{m}$ の赤外線照射すればよい。

産業上の利用可能性

[0052] 本発明は、例えば複数の結晶形を有する化合物の特定の結晶形を選択的に得るのに利用可能である。

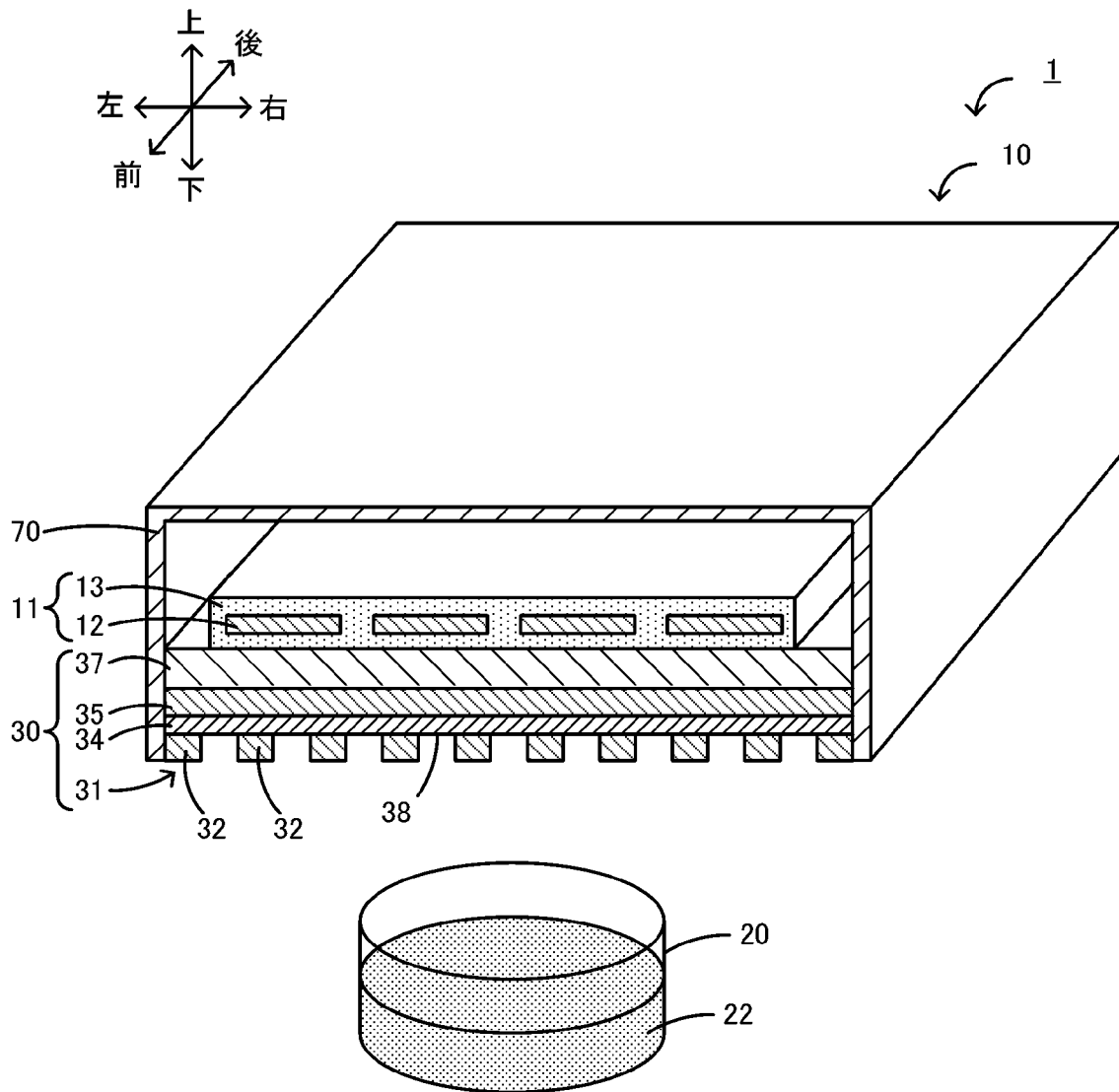
符号の説明

[0053] 1 精製装置、10 赤外線ヒーター、11 ヒーター本体、12 発熱体、13 保護部材、20 フラットシャーレ、22 溶液、30 構造体、31 第1導体層、32 金属電極、34 誘電体層、35 第2導体層、37 支持基板、38 放射面、70 ケーシング、W1 横幅、W2 縦幅、D1, D2 間隔。

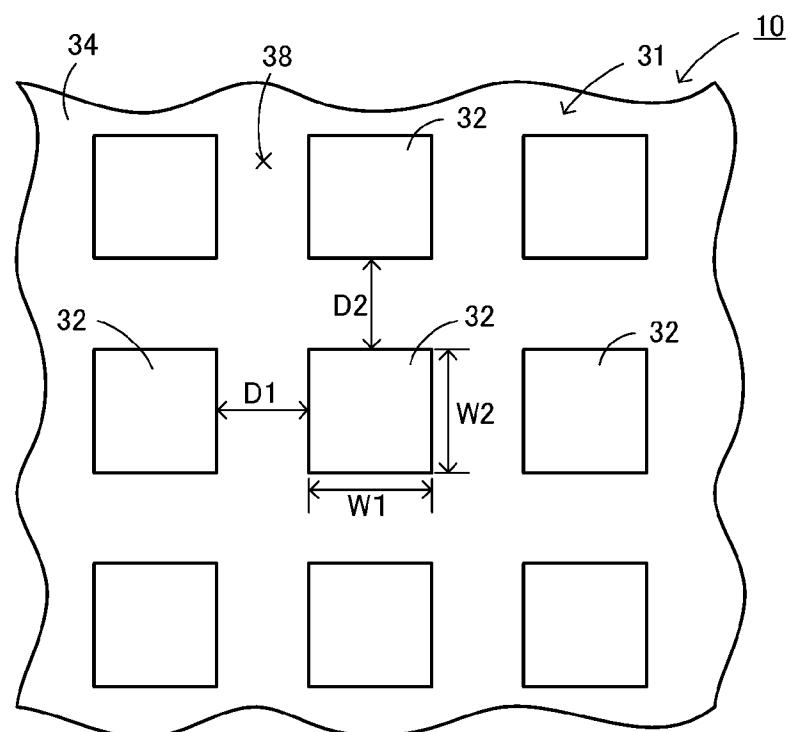
請求の範囲

- [請求項1] 少なくとも1つの結晶形を持つ化合物を結晶化させる精製方法であって、
- 前記化合物を溶媒に溶解させた溶液から特定の結晶形が析出する特定の赤外線波長及び特定の濃度をそれぞれ目標波長及び目的濃度に設定し、前記目標波長を含む赤外線を放出可能な赤外線放出装置を用いて、前記化合物を前記目的濃度となるように前記溶媒に溶解させた溶液に前記目標波長を含む赤外線を照射させながら前記溶媒を蒸発させて前記特定の結晶形を析出させる、
- 精製方法。
- [請求項2] 前記化合物は、複数の結晶形を持つものである、
- 請求項1に記載の精製方法。
- [請求項3] 前記赤外線放出装置は、板状の放射体と、熱源としての面状ヒーターとを有する、
- 請求項1又は2に記載の精製方法。
- [請求項4] 前記赤外線放出装置は、前記目標波長にピークを有する赤外線を放出可能である、
- 請求項1～3のいずれか1項に記載の精製方法。
- [請求項5] 前記赤外線放出装置は、外から内に向かって金属パターンと誘電体層と金属基板とがこの順に積層された構造体から前記目標波長にピークを有する赤外線を放出するものであり、前記金属パターンは、前記誘電体層状に同じ形状で同じサイズの金属電極が互いに等間隔に配列されたものであり、前記金属電極の幅に応じて放射する赤外線のピーク波長が変化する、
- 請求項4に記載の精製方法。
- [請求項6] 前記化合物は、フェブキソスタット、ロキソプロフェン又はカルバマゼピンである、
- 請求項1～6のいずれか1項に記載の精製方法。

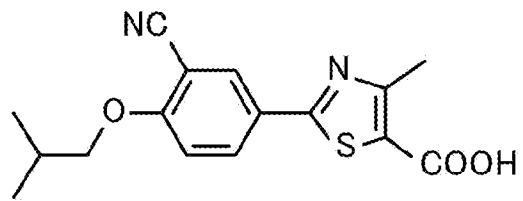
[図1]



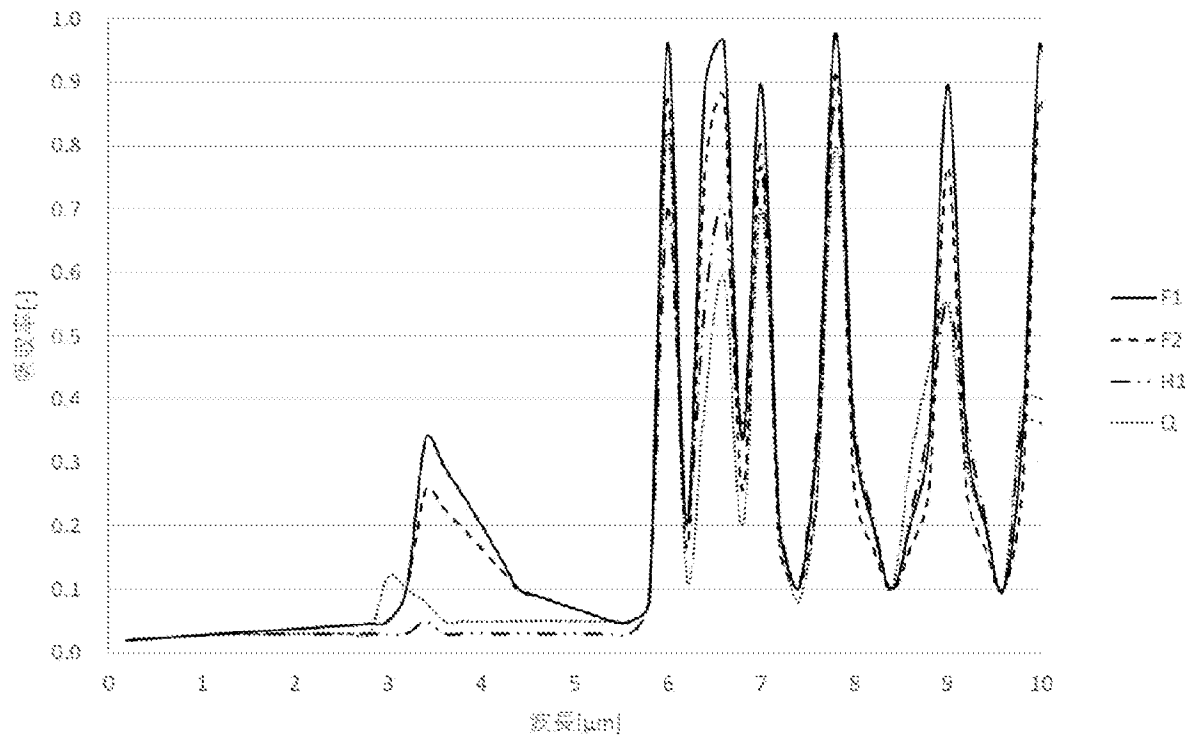
[図2]



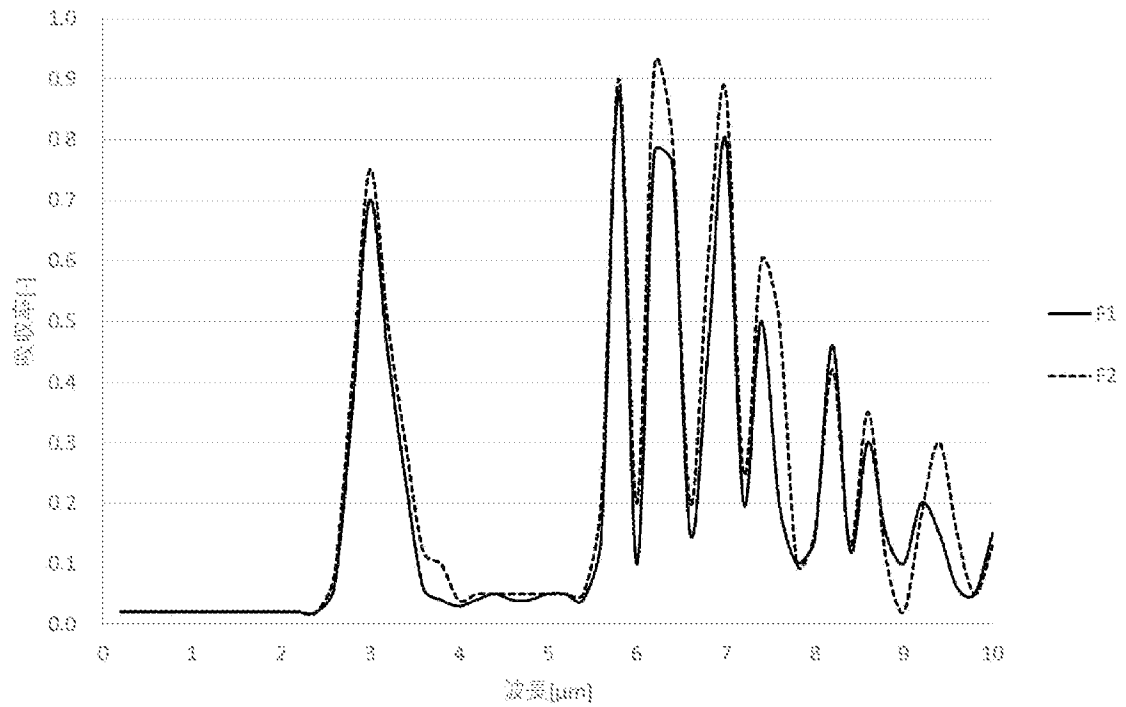
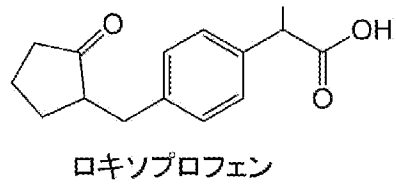
[図3]



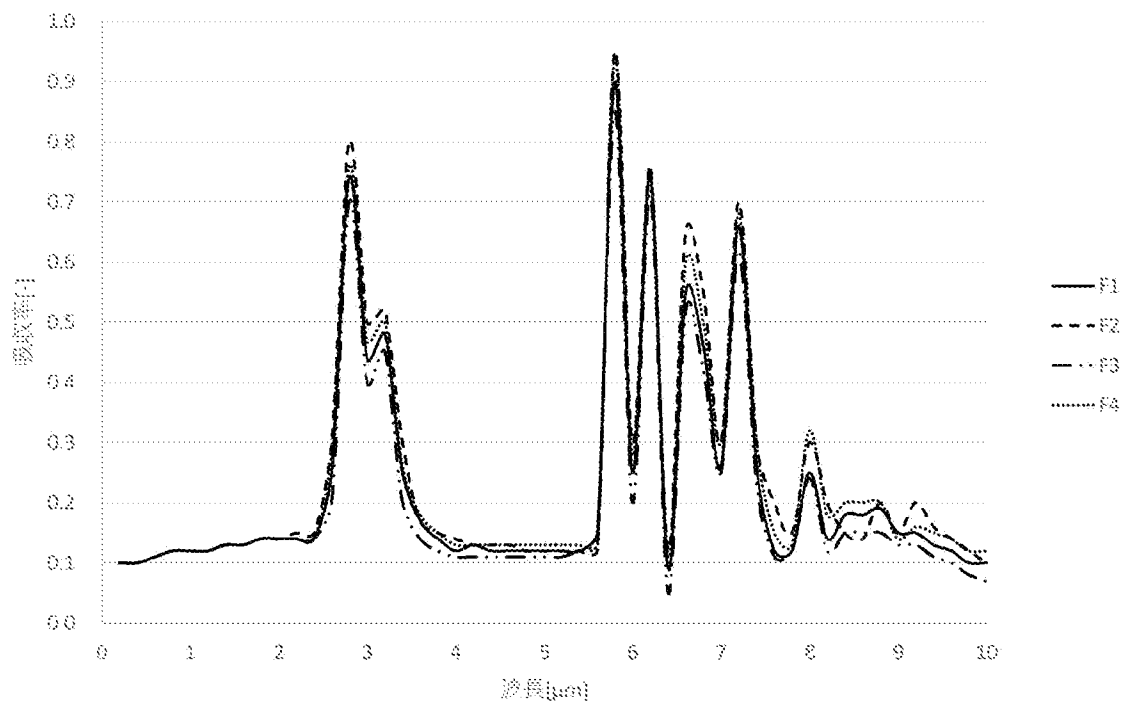
フェブキシソスタット



[図4]



[図5]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/025390

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

B01D 9/02(2006.01)i; C07D 277/56(2006.01)i; C07C 59/86(2006.01)i; C07D 223/26(2006.01)i

FI: B01D9/02 601F; C07D277/56; C07C59/86; C07D223/26

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

B01D9/02; C07D277/56; C07C59/86; C07D223/26

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2021
Registered utility model specifications of Japan	1996-2021
Published registered utility model applications of Japan	1994-2021

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2018/034305 A1 (NGK INSULATORS, LTD.) 22 February 2018 (2018-02-22) claims 1-4, paragraphs [0009], [0025]-[0034], [0044], fig. 3-4	1-6
Y	JP 2004-504596 A (UNIVERSITEIT LEIDEN) 12 February 2004 (2004-02-12) claims 1-4, paragraphs [0007], [0020]	1-6
Y	JP 2012-529537 A (TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.) 22 November 2012 (2012-11-22) paragraphs [0006], [0014]	6



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
07 September 2021 (07.09.2021)Date of mailing of the international search report
21 September 2021 (21.09.2021)Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2021/025390

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2018/034305 A1	22 Feb. 2018	US 2019/0194101 A1 claims 1-4, paragraphs [0012], [0032]-[0041], [0050], fig. 3-4 EP 3501636 A1	
JP 2004-504596 A	12 Feb. 2004	US 2003/0153089 A1 claims 1-4, paragraphs [0008], [0028] WO 2002/006802 A2 EP 1172646 A1 CA 2415561 A1 KR 10-2003-0038568 A	
JP 2012-529537 A	22 Nov. 2012	US 2010/0317702 A1 paragraphs [0006], [0044] WO 2010/144685 A1 CA 2764600 A1 KR 10-2012-0034077 A CN 102803240 A	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） B01D 9/02(2006.01)i; C07D 277/56(2006.01)i; C07C 59/86(2006.01)i; C07D 223/26(2006.01)i FI: B01D9/02 601F; C07D277/56; C07C59/86; C07D223/26										
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） B01D9/02; C07D277/56; C07C59/86; C07D223/26 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2021年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2021年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2021年</td> </tr> </table> 国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2021年	日本国実用新案登録公報	1996-2021年	日本国登録実用新案公報	1994-2021年
日本国実用新案公報	1922-1996年									
日本国公開実用新案公報	1971-2021年									
日本国実用新案登録公報	1996-2021年									
日本国登録実用新案公報	1994-2021年									
C. 関連すると認められる文献										
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号								
Y	WO 2018/034305 A1 (日本碍子株式会社) 22.02.2018 (2018-02-22) 請求項1-4、段落[0009],[0025]-[0034],[0044]、図3-4	1-6								
Y	JP 2004-504596 A (ユニフェルシタイト ライデン) 12.02.2004 (2004-02-12) 請求項1-4、段落[0007],[0020]	1-6								
Y	JP 2012-529537 A (テバ ファーマシューティカル インダストリーズ リミテッド) 22.11.2012 (2012-11-22) 段落[0006],[0014]	6								
☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。										
<table border="0"> <tr> <td> * 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 </td> <td> “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献 </td> </tr> </table>			* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献	“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献						
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献	“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献									
国際調査を完了した日 07.09.2021		国際調査報告の発送日 21.09.2021								
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 小川 慶子 4Q 8014 電話番号 03-3581-1101 内線 3468								

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2021/025390

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO	2018/034305	A1	22.02.2018	US 2019/0194101 A1 請求項1-4、段落[0012], [0032]-[0041, [0050]、図3- 4 EP 3501636 A1	
JP	2004-504596	A	12.02.2004	US 2003/0153089 A1 請求項1-4、段落[0008], [0028] WO 2002/006802 A2 EP 1172646 A1 CA 2415561 A1 KR 10-2003-0038568 A	
JP	2012-529537	A	22.11.2012	US 2010/0317702 A1 段落[0006], [0044] WO 2010/144685 A1 CA 2764600 A1 KR 10-2012-0034077 A CN 102803240 A	