

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 7 月 7 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K18275

研究課題名（和文）冷却晶析操作の新規概念に基づく単分散結晶の製造

研究課題名（英文）Batch cooling crystallization of monodisperse crystals based on novel strategy

研究代表者

三上 貴司 (Mikami, Takashi)

新潟大学・自然科学系・准教授

研究者番号：30534862

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：種々の産業分野で用いられている晶析技術を対象に、寸法や形状が揃った結晶製品の生産を可能にするための手法を検討した。具体的には、高温の原料溶液を低温の原料溶液へ添加して冷却結晶化する「滴下冷却晶析法」を考案し、その条件最適化を本研究課題の主軸に据えた。検討対象の物質は、報告例が多く既往手法との比較検討を行いやすいカリミョウバン水系とした。その結果、新法である滴下冷却法を用いることで、従来法である回分冷却法と比較して（CV70～80%）、製品結晶のバラツキ度合いがCV50%程度まで改善された。そこからさらに添加段数の分割やさし水の添加などの改善を図ることで、CV30～40%程度まで改善している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

粒径や形状が精緻にそろった結晶製品を生産することで、品質のバラツキや不良品の発生を抑えることができる。しかし、製造中に新たな結晶が自然発生するため、粒径をそろえるのはふつう困難である。改善策として、種晶を大量添加する手法が知られているが、不純物混入の問題があるため、医薬品や食品の分野では種晶の利用が敬遠されることもある。本研究は、種晶無添加の条件において粒径の均質化を図ることを目的として、「滴下冷却晶析法」を新たに考案した。その結果、従来法を凌ぐ成果が得られ、本法の優位性が示された。以上の成果は、医薬品・食品分野における種晶無添加条件下での単分散結晶生産の道を切り拓くものである。

研究成果の概要（英文）：Semi-batch cooling crystallization was developed to produce homogeneous crystals. The purpose is mainly to find optimal operation condition, and compare with the traditional batch cooling method. As a result, monodispersity successfully improved from 70-80% (traditional) to 30-40% (this study).

研究分野：化学工学、晶析工学

キーワード：半回分冷却晶析 粒径分布制御 単分散結晶

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

工業晶析操作の要諦は粒径分布制御であり、粒径や形状が均質な単分散結晶の生産が基本となる。単分散化することで、固液分離性の向上に加えて、結晶粉体の流動性改善と偏析抑止に伴う粉体ハンドリング性の向上が期待できる。また、結晶粒子群を複合材向けの素材粉体として用いる場合は、材料の物理化学特性が均質化されることから、高品位化を図ることができる。このように、単分散結晶の利点が多いが、何らかの指針を持たずして製造することは難しい。これは、晶析操作の過程で核発生が起こるためであり、目的の寸法まで成長させた大粒径結晶と後発の小粒径結晶が製品中に混在してバラツキを伴うのがふつうである。この従来課題に対する対応策については、すでに相当数の事例が報告されている。そのうち、本研究が着目した事例として、岩手大の研究グループが開発したシーディング法がある。シーディング法は、大量の種晶を晶析槽内に仕込むことで、冷却により生成した過飽和を受けるに足る表面積を前もって稼ぐというものである。冷却条件の最適化に関する報文も多いが、筆者の所感では、種晶条件の方が粒径分布に対してより支配的な影響を及ぼすこと、さらにはスケールアップが容易であること、のように思われる。このように、冷却晶析操作の場合は、シーディング法が有効であるが、課題も残される。それは、対象物質が医薬品や食品となる場合であり、かりに種晶に不純物が混入していた場合、それを選択的にピッキングすることは困難である。このようなリスクを回避するには、溶液中から種晶となる結晶核を自然発生させることである。この内部シーディングの利用を念頭に置いた、岩手大の同研究グループによる報告例もあるが、手法の確立や操作設計式の提出までには至っていない。

2. 研究の目的

内部シーディング法に基づく手法の確立と操作設計式の提案を目的とする。手法面については、生産現場の既存設備と同形式の装置を用いること、すなわち攪拌槽であること。また、従来法との比較のため、カリミョウバン-水系の冷却晶析操作を検討すること、を念頭に置く。シーディング法の考え方に基づけば、大量の結晶核を自然発生させることが肝要となる。そうしたとき、核発生の段階で過飽和度を高める必要があり、筆者らによる事前の調査では、装置本体を冷却する従前の回分冷却法ではその実現が困難であった。そこで本研究では、温度差のある水溶液をじかに接触させて急冷する滴下冷却晶析法での実現を試みる。本法は、要するに、半回分冷却操作であり、原料供給操作によって過飽和度の操作を行う。このほかにも、単分散結晶生産に関する既往知見を適用する。具体的には、杉本が提唱している核発生と成長の分離の指針に基づき、原料供給段を核化工程と成長工程に分割するとともに、条件最適化を工程ごとに分けて試みる。また、さし水添加による余剰過飽和の解消および余剰核の溶解を、核化工程後の熟成工程で実施する。このようにして、滴下冷却法に関する知見を深め、最終的には最適供給条件式の検討を行う。数値目標は、単分散分布の目安である CV20%とする。

3. 研究の方法

- ①回分冷却操作の検討：新法である滴下冷却晶析法と比較検討を行うための基本データを取得することを目的として、従来法である回分冷却晶析の検討を行った。実験装置には、装置容積 2 リットルのジャケット式攪拌槽(東京理化学器械製)と冷却機能付きの低温恒温槽(東京理化学器械製)を用いた。カリミョウバン飽和水を 1~1.6 リットル仕込み、200~400 rpm の攪拌条件下、30~50℃で保持した。その後、毎分 0.1~1.0℃の冷却速度で 10℃まで線形冷却した。冷却後は、熟成操作を一定時間行い、過飽和を完全に消費させて操作終了とした。その後は、固液分離と室温での乾燥を行い、得られた乾燥結晶粒子群を実体顕微鏡(オリンパス製)で観察して結晶形態や分散状態を解析した。さらに、観察した結晶写真を引き伸ばし、1000 個程度の結晶寸法をノギスで計測することで、粒径分布を解析した。
- ②滴下冷却操作の検討：滴下冷却法を実施し、従来の回分冷却法に対する優位性を検討した。上記と同じジャケット式の回分冷却晶析装置にカリミョウバン飽和水を 0.25~1 リットル仕込み、攪拌条件下で 10℃に保持した。また、晶析槽とは別に原料供給槽を設け、ここにカリミョウバン飽和水を仕込んでスターラーでの攪拌条件下で 30~50℃に保持した。定量ポンプ(古江サイエンス製)を用いて供給槽側の飽和水を毎分 1~50 mL で晶析槽側へ 100~500 mL 供給した。晶析槽の攪拌速度は、200~400 rpm とした。所定量の原料を供給した後は、上記と同様に過飽和を完全に消費させ、固液分離と乾燥を行った後、結晶形態と粒径分布の解析を行った。
- ③二段滴下冷却操作の検討：供給段を核化工程と成長工程に 2 分割して、各工程での条件最適化を試みた。核化工程では、30~50℃のカリミョウバン飽和水を毎分 10~50 mL で 100 mL 供給した。さらに、核化工程で生成した過飽和を完全に消費させるため、攪拌条件下での熟成操作を 60 分間行った。それに引き続いて、カリミョウバン飽和水を毎分 1~20 mL で 100~400 mL 供給し、自然発生させた結晶核を成長させた。成長後も熟成操作を行い、過飽和を完全に消費させた。操作後の手順は、上記と同じである。
- ④さし水添加操作の検討：核化工程と成長工程の間に設けられる熟成工程の改善を試みた。熟成中は、攪拌操作しか行わないため、核化工程での余剰過飽和がコントロールされず、そのことが新たな核発生をもたらすことが予想されていた。そこで、熟成期間中にさし水を添加することで、余剰過飽和の解消を試みた。溶解度データよりさし水の所要量を計算し、回分添加法と半回分添加法を比較検討した。操作後の手順は、上記と同じである。

⑤最適滴下条件式の検討：半回分冷却操作に対応したシードチャートを作成し、成長工程における最適滴下条件式の検討を行った。

4. 研究成果

①回分冷却操作の検討：得られたカリミョウバン製品結晶の平均粒径は、条件にもよるが、おおむね 300~700 μm を推移した。とくに冷却段を 2 段に分割することで、比較的粒径の粗大な結晶が得られたものの、核化と成長の分離の指針通りにはならず、小粒径と大粒径が混在した、幅広の分布となった。小粒径のものは、顕微鏡観察と粒径分布解析により 2 次核由来のものであることが判明し、これを抑止することは困難であった。

②滴下冷却操作の検討：添加量の増大に伴い、過飽和度の最大値は増加傾向にあり、製品粒径は減少した。このことは、生成の過飽和が核発生の促進に支配的に消費されたことを表している。製品粒径の単分散性を示す CV 値の挙動については、有意な変化は認められず、50~70% 台を推移した。いずれの条件も従来の回分冷却法と比較してやや改善が認められたものの、今一つであった。一方、添加速度については、その増大に伴い、製品粒径の増加傾向が認められた。このことは、いずれの添加速度においても、結晶成長に支配的に消費されていることを示している。この結果から推察されることは、操作初期に生成させた内部種晶としての結晶核の個数をそれなりに稼げているということである。言い換えると、過飽和の生成成分を内部種晶が受けとめるに足るだけの表面積が稼げているということである。ただし、CV 値の挙動については、有意な変化は認められず、50~70% 台を推移したことから、添加速度の増大が単分散性の向上につながっているとは言えない。あくまで、添加速度を高めてもなお表面積に余裕があった、というところまでである。

③二段滴下冷却操作の検討：核化工程と成長工程に分割して条件検討を行った。顕著な変化としては、成長工程の添加量を増大させることで、製品粒径の明確な増大傾向が認められた点が挙げられる。添加量を 100 mL から 400 mL まで増大させることで、製品粒径は、400 μm 台から 700 μm 台まで増大した。概算では、添加した液体積がおおむね結晶体積の増大に反映されたことが示された。このことは、先述したように、核化工程で内部種晶の個数と表面積がそれなりに確保されたためと考えられた。さらに添加量を増大させることでさらなる粒径の増大が見込まれるが、装置容積に限りがあり、本研究では最大粒径の検討が困難であった。単分散性を示す CV は、一段滴下法よりも多少改善され、40~70% 台を推移したものの、たんに供給段を分割するだけでは、今一つの結果であった。そこで、成長工程のさらなる改善策として、過飽和の生成速度(原料供給速度)と消費速度(結晶成長速度)の均衡の指針に基づき、選定すべき原料供給量の概算を行った。その概算値に基づき操作したところ、CV は 37% 程度まで改善された。以上を踏まえ、今度は内部種晶の分布改善を視野に、核化工程を見直した。種々の条件検討を行っているが、比較的顕著な効果が認められたのは、原料供給ノズルの本数を分割する手法である。ノズル本数を分割することで、原料溶液があらかじめ物理的に分散されて供給されることになるから、過飽和度が等分されて発生し、このことが均質な内部種晶の生成に寄与したものと推察された。本研究では、ノズルを 3 本以上分割することで単分散性の向上が認められ、CV26% 程度まで改善された。

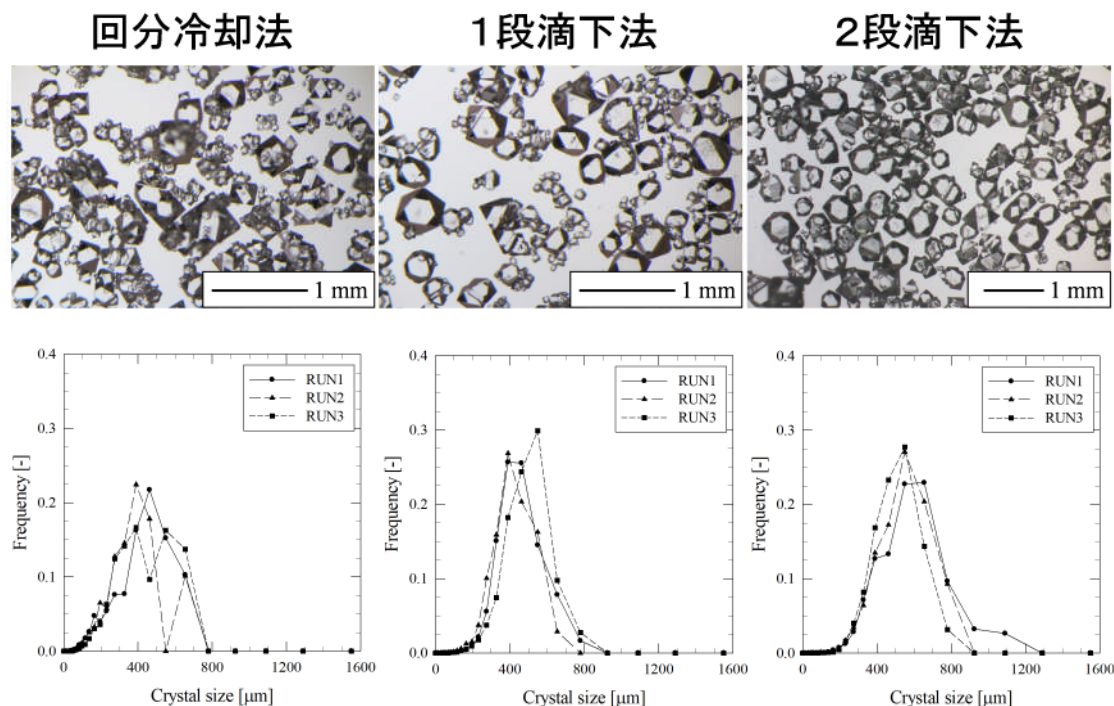


図1 滴下冷却法の検討 [参考文献1・2]

④さし水添加操作の検討：熟成工程において、さし水を添加することにより、核化工程における余剰過飽和が解消された結果、製品粒径のバラツキが改善された。さし水は、一度に全量を添加するよりも、ゆるやかに定量添加する手法において、成績良好であった。さし水は、微小核の溶解よりも余剰過飽和の解消に寄与していることが示された。また、さし水の添加速度には、ある最適値が存在することが明らかとなった。これは、さし水の添加速度が遅すぎると、余剰過飽和の解消が間に合わず、新たな核発生をもたらす一方、添加が早すぎる場合は、微小核の溶解が起こり、その分が新たな核発生の推進力につながることを示唆された。本法を取り入れることにより、CV30%台まで改善された。

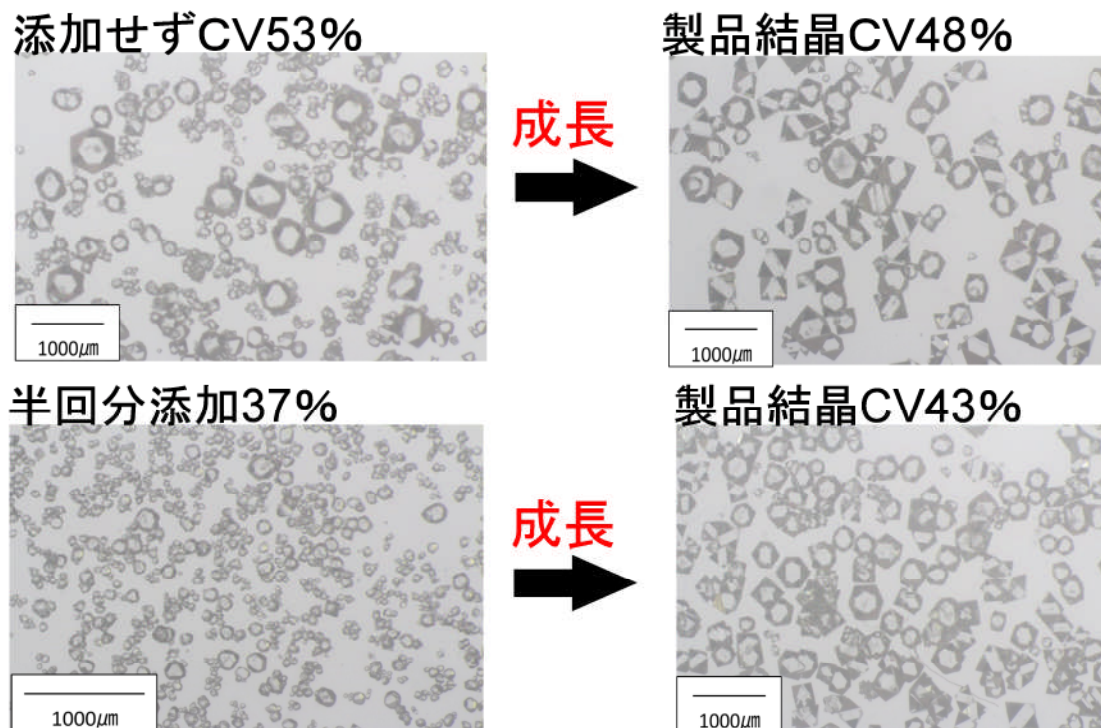


図2 さし水添加法の検討 [参考文献3]

⑤最適滴下条件式の検討：半回分冷却操作に対応したシードチャートを作成し、成長工程における理論滴下量を概算できるようにした。[参考文献4]

参考文献

- 1)海津 里佳; 新潟大学修士論文(2016)
- 2)佐々木数馬; 新潟大学修士論文(2017)
- 3)長谷川直人; 新潟大学修士論文(2018)
- 4)春田 拓也; 新潟大学修士論文(2019)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Takashi Mikami and Rika Kaizu	4. 巻 52
2. 論文標題 Influence of Feed Condition on Crystal Size Distribution of Potassium Alum Obtained by Unseeded Two-stage Semi-batch Cooling Crystallization	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Chemical Engineering of Japan	6. 最初と最後の頁 317-324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1252/jcej.18we122	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takashi Mikami, Rika Kaizu, Tetsu Saito	4. 巻 51
2. 論文標題 Influence of Feed Condition on Crystal Size Distribution of Potassium Alum Obtained by Unseeded Semi-batch Cooling Crystallization	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Chemical Engineering of Japan	6. 最初と最後の頁 454-459
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1252/jcej.17we142	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 三上 貴司, 長谷川 直人, 佐々木数馬, 海津 里佳
2. 発表標題 カリミヨウバンの2段階滴下冷却晶析における粒径分布挙動
3. 学会等名 化学工学会第84年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長谷川 直人, 三上 貴司
2. 発表標題 カリミヨウバンの滴下冷却晶析における希釈水添加の影響
3. 学会等名 化学工学会室蘭大会2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長谷川 直人, 三上 貴司
2. 発表標題 滴下冷却晶析法を用いたカリミョウバン単分散結晶の製造
3. 学会等名 化学工学会東京大会2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 野村 連, 三上 貴司
2. 発表標題 カリミョウバンの反応晶析における粒径分布挙動
3. 学会等名 化学工学会東京大会2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 三上 貴司, 海津 里佳, 佐々木数馬
2. 発表標題 半回分冷却法を用いたカリミョウバン晶析における溶質供給条件
3. 学会等名 化学工学会第82年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐々木数馬, 海津 里佳, 三上 貴司
2. 発表標題 カリミョウバンの滴下冷却晶析における滴下条件の検討
3. 学会等名 化学工学会福島大会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

新潟大学晶析工学研究室
<http://crystallization.eng.niigata-u.ac.jp/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----