

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 27 日現在

機関番号：17701

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26630388

研究課題名(和文)高周波超音波で生成した液中格子空間を用いる結晶径制御

研究課題名(英文)Controlling crystal size under stationary wave field given by a high frequency ultrasound

研究代表者

二井 晋(Nii, Susumu)

鹿児島大学・理工学域工学系・教授

研究者番号：90262865

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：液中への高周波超音波の照射により得られた定在波場において、グリシン結晶を揃った配向状態で格子状に配列させ、格子点に留めた状態で振動を導き、結晶成長を制御できることを明らかにした。超音波の入力強度の増大により粒子成長が促進されたものの、粒子径分布の幅は増大し、粒子径を狭く制御することには至らなかった。高周波超音波におけるもうひとつの特徴的な流動状態である、音響流が支配する場合には定在波場と比べて粒子径の経時変化が小さく、定在波のもとで初期に形成される、粒子径が小さくかつ幅の狭い粒子径分布を導くことがわかった。

研究成果の概要(英文)：Antisolvent crystallization of glycine was conducted under a standing-wave field created by irradiating high frequency ultrasound. With the help of acoustic pressure working on glycine particles, they located highly regularly in the liquid with an interval corresponds to a single wave length. Particles were oriented to direct the longer axis horizontally. Particles glowed with the progress of time under a given ultrasonic power. The size distribution also changed with a transient of time. Therefore, particle size is controlled by choosing an appropriate time for the irradiation. Crystallization behavior of glycine was quite different under a different aspect of wave-field in which acoustic streaming is prevailing. Under the acoustic streaming, no particle orientation and regular locating was obtained. There was no change in particle size with time, and the size was similar to the value obtained at initial stage for the case of standing wave-field.

研究分野：化学工学、物質移動

キーワード：超音波 結晶 物質移動 粒子径

1. 研究開始当初の背景

医薬品製造において結晶形態・粒径は薬効を左右するとともに、プロセス後段での濾過の容易さに影響を与える重要な特性であるため、晶析では結晶形態とともに結晶径を精密に制御することが望ましい。しかし、結晶特性に影響を与える操作因子の影響は複雑で、条件設定が困難なために簡単で優れた制御手法が求められている。機械的攪拌による液混合の不均一さは、個々の結晶間での成長速度の差を生じさせ結晶径分布幅を広げる。そこで、液体空間を格子状に仕切り、空間内で粒子振動や気泡運動を作用させ、「整った」混合場を形成すれば、粒子生成と成長を精密に制御できると考えた。

液体中の3次元格子を作るため、直方体容器の側面から液中に周期的な圧力変動すなわち音波を作用させることを発案した。もしこれが可能なら、格子サイズは音波の周波数により自在に制御できる。申請者は2003年から現在まで溶液への超音波照射による分離操作について研究を進め、エマルションへの1.6 MHz超音波照射により簡単に油/水分離を促進できることを明らかにした。このときセル内部で油滴が格子状に配列したことが、上記のアイデアを得るきっかけとなった。固体粒子では油滴よりも媒体との音響物性の差が大きいため、粒子に対して油滴より強い力(放射力)が作用する可能性がある。

2. 研究の目的

結晶粒子の大きさと結晶径分布を精密に制御するため、液中に高周波超音波を照射して空間を格子状に仕切り、粒子をその中で配列させることができれば、空間サイズと空間内での粒子振動と気泡運動を、超音波の周波数と入力の変化により調節できると期待される。本研究ではアイデアの実現可能性を検証するとともに、各種操作条件が結晶化挙動に及ぼす影響を系統的に明らかにして、空間内の結晶への超音波の作用メカニズムの解明を目的とする。

本研究で取り組んだ項目を以下にまとめ、それぞれについて記述する。

(1) 定在波を得るための条件探索

(2) 定在波場での結晶化挙動

(3) 粒子径制御

3. 研究の方法

結晶化させる固体としてグリシンを、貧溶媒としてエタノールを選択した。結晶化の条件は、所定温度のもとで9.2 wt%のグリシン水溶液とエタノールを等体積で混合した。

装置の概略を図1に示す。超音波照射は、容器の水槽底面に取りつけた振動子から行い、試料を満たしたセルを水槽内に漬ける間接照射とした。

恒温水を循環して298 Kとした超音波照射容器に脱イオン水500 mLを仕込んで、エタノール0.5 mLを満たした高さ44 mm、横10 mm、幅4 mmの石英セルに、グリシン水溶液(9.2 wt%)0.5 mLを滴下してグリシン結晶の懸濁液を得た。セルへのグリシン水溶液の滴下直前に超音波照射を所定の超音波パワーで開始し、90分間連続して行った。設置位置によりセル内では粒子が流動しない場合と粒子が音響流により流動する場合が見られたため、それぞれの状態を設定して所定時間でサンプルを採取して、結晶を顕微鏡観察して粒子径を測定した。

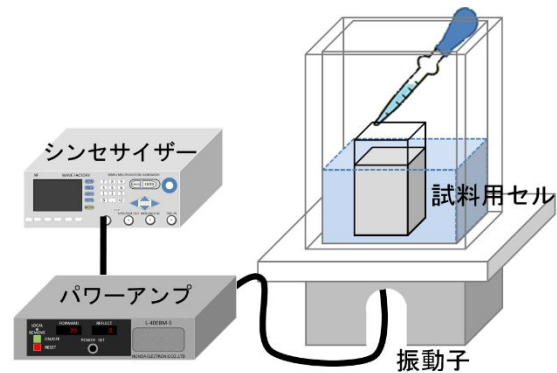


図1 実験装置概略図

調査した超音波条件すなわち超音波周波数と、投入電力を種々変化させた場合でのカロリーメーターから決定した超音波パワーを表1に示す。

表1 超音波周波数と超音波パワー

周波数 [MHz]	超音波パワー [W]
2.0	4.8, 13, 18
5.0	0.6, 3.7, 5.3

4. 研究成果

(1) 定在波を得るための条件探索

調査した超音波照射条件の全てでは定在波を得ることができず、定在波が生成する条件が限られることがわかった。周波数を2 MHzとした場合、最小の超音波パワーである4.8 Wでは定在波が得られたものの、超音波パワーの増大とともに定在波を保てなくなり、音響流と呼ばれる巨視的な流れが生じてセル内部が攪拌された。一方周波数5 MHzでは全ての超音波パワーで定在波が得られ、セルの設置位置により定在波と音響流の両方の条件となることがわかった。図2に5 MHzでの定在波条件でのセル中のグリシン結晶を示し、図3に音響流のもとでの結晶の運動状態(セルの外観)を示す。



図2 定在波下でのグリシン結晶

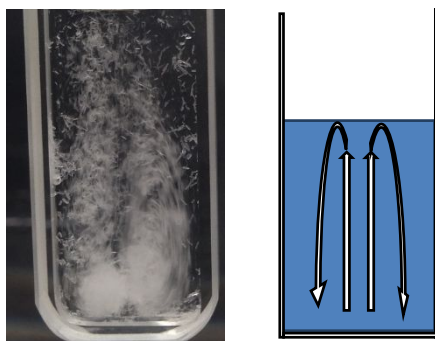


図3 音響流下でのグリシン結晶

図2に示す定在波下では、明瞭な縞模様が観察された。グリシン結晶は液中で長軸を水平に向け等間隔に配列した。縦方向についても水平方向と同じ間隔で粒子が配列しており、これらの間隔は1波長に対応した。ねらい通り、結晶粒子を空間に留めることに成功し、粒子は留まった状態で振動した。空間への粒子を固定する作用は、高周波超音波が粒子に作用する音響放射力によるものである。

一方、図3に示す音響流支配の状態では、セル内で底面中央から液面に向けた噴出流とセル壁面を伝って流下する、循環流が生じ、粒子はこの流れに乗って運動して固定されることがなかった。粒子運動はランダムで、規則的な配列は見られなかった。

以上より、定在波を得るには5 MHzの条件が望ましいこと、高周波超音波のもう一つの特徴として音響流を得る条件を見出した。

(2) 定在波場での結晶化挙動

定在場での粒子の結晶化挙動を論じるにあたり、基準として超音波照射なしでのグリシン結晶の粒子径分布を図4に示す。

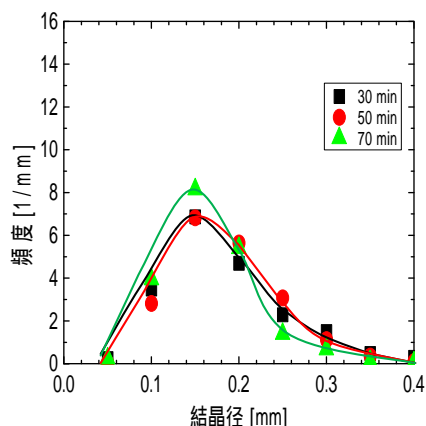


図4 超音波照射なしでのグリシン粒子径分布

時間経過による分布の変化は小さく、モード径1.55 mmで幅広い分布が得られた。典型的な結果として、超音波周波数5 MHzで超音波パワー3.7 Wでの粒子径分布の経時変化を図5に示す。

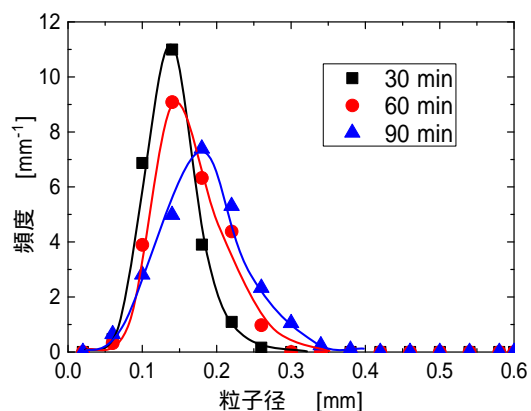


図5 周波数5 MHz, 3.7 Wでの粒子径分布の経時変化

照射後 30 分の粒子径分布は照射なしの場合と大きく変わらないものの、時間経過とともに粒子が成長して粒子径は増大し、分布の幅も大きくなった。超音波パワーを 5.3 W に増加した場合には、この傾向が顕著になり、図 6 に示すように、時刻 90 分では粒子径のピークが 60 分までと比べて大きく右側にシフトした。

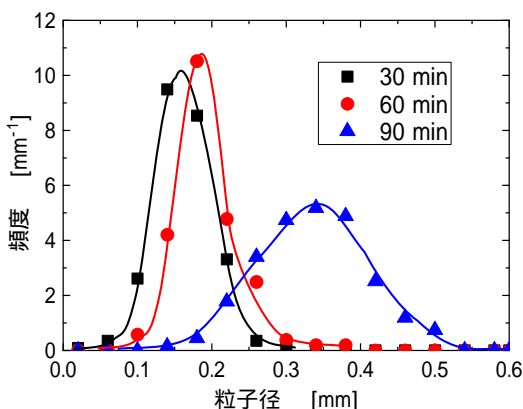


図 6 周波数 5 MHz, 5.3 W での粒子径分布の経時変化

この場合の結晶化挙動は 3.7 W と異なり、60 分を境にセル内部の濁度の急な低下を観測し、その後は濁度が低下した状態つまり結晶粒子が目で明瞭に観察されるようになった。粒子径が大きくなったものの、それらの粒子は沈降することなく、液中の格子空間に留まっていた。このことは、約 60 分後に小結晶の大結晶への組み込みが急激に生じたことを示している。また、結晶短軸方向の大きさの経時変化について、60 分を境として大きい変化が観察され、結晶成長モードの変化を示している。このような急な変化の原因は未解明であり、今後の検討課題である。

90 分で得られた結晶のモード径は 0.335 mm であり、この値は本実験系、すなわち 298 K でのエタノール水溶液での音速を考慮した 5.0 MHz の波長である 0.324 mm にほぼ一致した。このことは粒子が 1 波長に等しい格子幅まで成長したことを示している。

(3) 粒子径制御

格子状空間での結晶成長を達成したものの、照射時間とともに粒子径が大きく、分布幅が広がったことから、粒子径の精密制御に

は至らなかった。4 (1) で述べた、音響流支配のもとでの結晶化挙動では、定在波場での挙動と大きく異なり、粒子径分布の位置と形状の経時的な変化は小さく、30 分から 90 分までの変化はごくわずかであった。

図 7 に、音響流と定在波で得られた粒子径分布の比較を示す。定在波での 30 分における分布は音響流 90 分の分布とほぼ等しい。定在波のもとでは (2) で述べたように分布は時間の影響を大きく受けるため、粒子径、特に長軸方向の大きさを制御するためには操作時間を適切に設定すべきであることがわかった。さらに、定在波のもとでは短軸方向の大きさを制御できることがわかった。

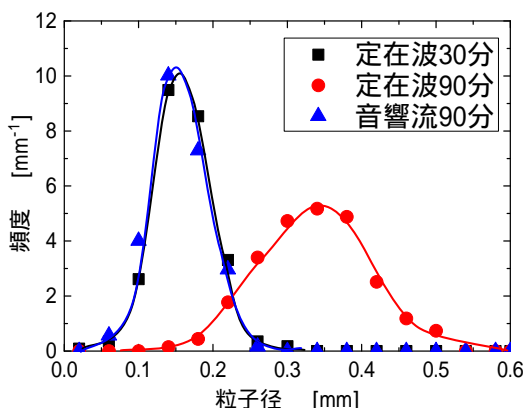


図 7 超音波パワー 5.3 W での定在波と音響流による粒子径分布の比較

以上の結果をまとめると、液中への高周波超音波の照射によって形成させた定在波場において、液体中を格子状空間に仕切り、グリシン結晶の配向を揃えて格子点に留めた状態で振動を導き、結晶成長を制御できることがわかった。超音波の入力強度の増大により粒子成長が促進されたものの、粒子径分布の幅は増大し、粒子径を狭く制御することには至らなかった。

定在波場で観察された特徴的な現象として、特定の時間を境にして濁度が急激に低下し、結晶の短軸方向の大きさが変化することを明らかにした。

定在波場とは異なる流動状態として、音響流が支配する場合には、結晶化挙動が大きく異なり経時的な変化が小さいことがわかった。

高周波超音波による定在波場は、異方性粒子を空間に規則的に配列させ、特徴的な粒子

表面への物質移動を行わせることが期待される。詳細な物質移動特性の解明が今後の課題である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表](計6件)

作本祐一郎、五島崇、水田敬、二井晋、高周波超音波による定在波場を利用したグリシンの粒子径制御、第18回化学工学会学生発表会福岡大会、2016年3月5-6日、福岡大学(福岡県福岡市)

Susumu Nii, Applications of ultrasound technology in crystallization and atomization, Pacifichem 2015, December 15-20, 2015, Honolulu(USA)

Yu-Ichiro Sakumoto, Kei Mizuta, Takashi Goshima, Susumu Nii, Controlling crystal size of glycine under irradiation of megahertz ultrasound, 6th Asian conference on colloid and interface science, November 24-27, 2015, アルカス佐世保(長崎県佐世保市)

Susumu Nii, Takuya Watase, Antisolvent crystallization of glycine under irradiation of high frequency ultrasound, 2nd Asia-Oceania Sonochemical Society Conference, July 25-28, 2015, Kuala Lumpur(Malaysia)

大澤一真、二井晋、高周波超音波照射下でのグリシンの貧溶媒晶析、化学工学会第80年会、2015年3月19-21日、芝浦工業大学(東京都港区)

大澤一真、二井晋、高周波超音波照射下でのグリシンの貧溶媒晶析、第45回中部化学関係学協会支部連合秋季大会2014年11月29-30日、中部大学(愛知県春日井市)

6. 研究組織

(1)研究代表者

二井 晋 (NII SUSUMU)

鹿児島大学・学術研究院理工学域工学系・教授

研究者番号：90262865

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者
なし