

令和 3 年 6 月 28 日現在

機関番号：52301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K15345

研究課題名(和文) 結晶粒子群製造にオゾン処理を応用する新規結晶品質制御手法の可能性の検討

研究課題名(英文) Feasibility study of novel control method for crystals quality by applying ozonation to the production of crystalline particles

研究代表者

工藤 翔慈 (KUDO, Shoji)

群馬工業高等専門学校・物質工学科・助教

研究者番号：50735008

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：晶析操作での粒子群品質制御へのオゾン処理の応用を提案し、その応用可能性を検討した。冷却晶析を対象として、オゾン添加のタイミングや時間などの条件を変更してオゾン処理を組み込んだ晶析実験を行なった。オゾンのみを添加するだけであるが、添加タイミングや量など、添加方法の変更により、結晶粒径や結晶形状などの特性をある程度変更できることが分かった。限定的ではあるが、晶析操作にオゾン処理を導入すれば、より幅広く結晶特性を作り分けることが可能であることを示せた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでに晶析分野でオゾン処理は積極的に活用されてこなかったが、本研究で晶析時のオゾン添加条件によって平均粒径や結晶形状などの結晶特性が変化することを示せた。すなわち、オゾン処理を応用した結晶品質の制御方法の可能性を限定的にはあるが示せた。結晶製品に限らず様々な製品製造に晶析プロセスが利用される。製品品質や製造プロセスに対する要求はより高度になるなか、より幅広く結晶特性を作り分けて制御する結晶製造技術の開発、発展は必須となる。本研究成果は、そのような結晶製造技術の開発に貢献するものであると考える。

研究成果の概要(英文)：The application of ozone treatment to quality control of crystalline particles in crystallization operations was suggested, and its applicability was investigated. For cooling crystallization, experiments were carried out in which ozone treatment was introduced by changing the profile such as the timing and duration time of the ozone addition. It was found that even if only ozone is added, the characteristics such as crystal particle size and crystal shape can be changed depending on the addition method such as addition timing and amount. Although limited, the feasibility of the novel method was shown for creating and controlling the characteristics of crystalline particles by introducing ozone treatment into the crystallization operation.

研究分野：晶析操作、結晶化学

キーワード：晶析操作 結晶特性 オゾン処理 テーラーメイド添加物

### 1. 研究開始当初の背景

晶析操作で得られる結晶の平均粒径および粒径分布、多形（結晶中の分子の配列の仕方）、結晶形態、結晶化度などの特性は、後段の固液分離やハンドリング性にも影響する。そのため、目的や用途、想定される状況に応じて結晶粒子の特性を適切に制御すること、所望の品質を達成することが重要である。晶析操作で得られる結晶粒子群の特性は、核化・成長から成る結晶化現象により左右される。結晶化現象は、その推進力である過飽和度以外にも第三成分の条件（種類、量）によって影響される。特に、添加物により、大幅に結晶品質が変化することが知られている。結晶特性が添加物によって変化する理由として、結晶成長面に添加物が吸着して面の成長速度を変化させることが考えられている。結晶は面によって露出する官能基が異なることを考慮して特定面に吸着する添加物を選択すれば結晶形態などの変更が可能となる。結晶特性を変更して所望の品質の結晶を得るのに効果的なテラーメイド添加物の概念があり、その選択指針として「結晶化成分と類似の構造を持つ添加物を選択すること」が知られている。しかし、特定の結晶品質をターゲットとした具体的な添加物の選択は未だに経験に頼る部分が多く、今日でも種々の添加物の結晶品質への効果の実験的な検討が続けられている。

### 2. 研究の目的

従来、結晶化成分と類似な構造をもつ添加物として、安定な添加物を外部から添加して結晶化させてその効果が検討されてきた。結晶化成分と類似の構造を持ちながらこれまでに検討されてこなかった添加物を選択することで、より幅広い結晶特性の作分けおよび高度な品質制御につながる可能性がある。本研究では、結晶化成分と類似の構造を持ちながらこれまでに検討されてこなかった添加物の選択の方法として、オゾン処理を応用して結晶化成分から添加物を溶液内部で生成させる方法を新規に考案した。少量のオゾン添加して結晶化成分の一部から添加物を創製する場合、添加物が生成される反応は一段階とは限らず、段階的に生じる反応生成物も結晶品質の作り分けのために有効に機能する可能性がある。また、オゾン添加の条件によってこれらの添加物の生成量や割合を変更できると予測される。そこで、主に有機化合物の水溶液からの結晶製造を対象として、オゾン処理で創製される添加物の結晶品質の作り分けへの応用可能性を検討することを目的とした。

### 3. 研究の方法

有機物水溶液の冷却晶析を対象として、無声放電で発生させたオゾン化ガスをバブリングで原料水溶液に溶解させるオゾン処理にて検討を行なった。冷却晶析オゾン処理を実施できる晶析装置をセットアップした（図1）。オゾンは反応する対象物質を段階的に部分的に酸化する性質がある。原料溶液に対してオゾン処理する条件を変更すれば、反応の進行度合いが異なり生成する第三成分（内部生成する添加物）のプロファイルが変化し、得られる結晶粒子群の特性も変化することが予測された。そこで、グリシン飽和水溶液の回分冷却晶析にて、オゾン処理のタイミングや処理時間などのプロファイルを変更して実験を行ない、得られる結晶粒子群の多形や粒径や形状などの特性を比較整理した。また、各実験での溶液を適宜希釈して pH、UV-vis スペクトルを測定して比較した。オゾン処理の条件の違いによる生成物の違い、結晶粒子群特性ならびに品質制御の観点で整理した。

より具体的には、42 の晶析槽にて 40 飽和グリシン水溶液を調製して、図2に示す温度プロファイルとオゾン添加プロファイルでそれぞれ溶液にオゾンを添加して 20 まで冷却した。オゾン発生装置の運転条件は、供給ガス流量、オゾン供給量、それぞれ公称値で 0.03 Nm<sup>3</sup>/h（酸素流量）0.42 mmol/min であった。20 まで冷却した溶液は、20 で 12 時間ホールドした。一連の操作中、晶析槽内は 350 rpm で攪拌した。冷却とオゾン添加のプロファイルを実験条件として、図2に示す 10 種類のプロファイルを試した。得られた結晶粒子群の結晶相や粒径や形状などを評価し、整理した。生成成分の違いを比較検討するために、晶析後の溶液を 10 倍希釈した液の pH、および電気伝導度、

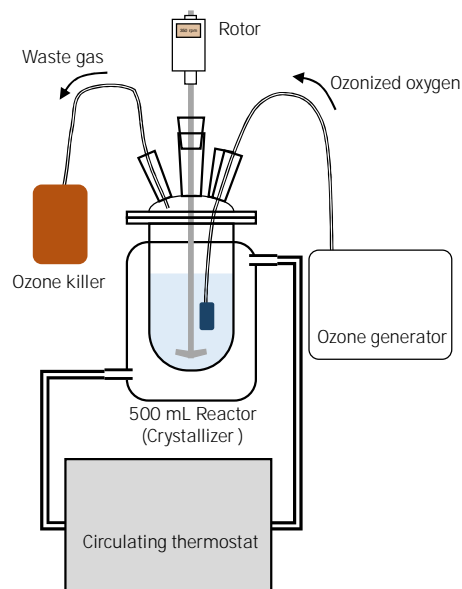


図1 実験装置セットアップ

UV スペクトルを測定した。

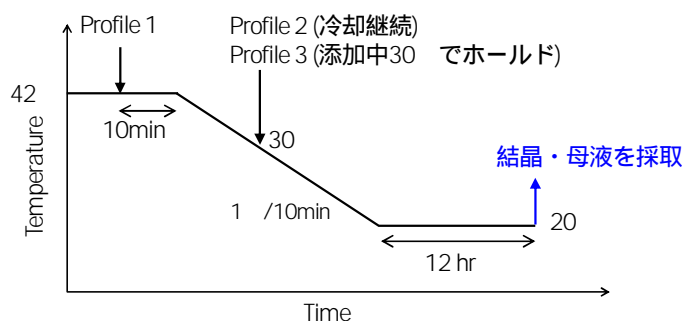


図 2 検討条件としてのオゾン添加プロファイル。各プロファイルについて、添加時間 10, 30, 50 min で実験を実施。

#### 4. 研究成果

各条件で得られた結晶粒子群の XRD ピークパターンを図 3 に示した。オゾン処理をしなかった場合 (Profile 1 (No O<sub>3</sub>)) のみが安定形の 晶で、他はすべて準安定な 晶が得られた。このことから、オゾン処理によって生成された添加物が特定の多形の析出を抑制する可能性があること、すなわち析出する多形の制御にオゾン処理が応用可能である場合があることがわかった。

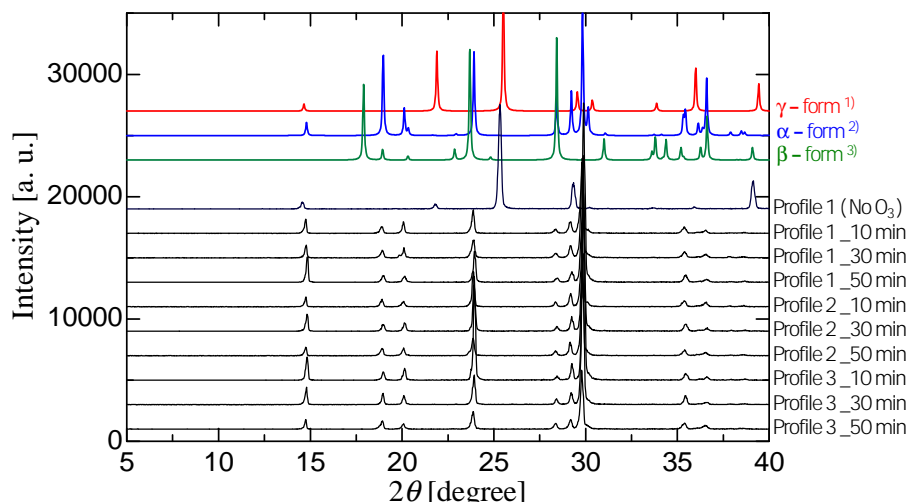


図 3 各プロファイル条件で得られた粒子群の XRD ピークパターン

Profile 1 ~ 3 で得られたα晶の粒子の長軸方向および短軸方向の粒径 ( $n=300\#$  程度) を図 4 に示す。条件によって得られる結晶粒子群の平均粒径、アスペクト比が異なることが図 4 から読み取れる。同一の冷却プロファイル条件下で、オゾン添加量の効果を比較すると、オゾンの添加量の増加に伴いアスペクト比、粒径が傾向をもって変化したことが分かる。同じ添加時間でもプロファイルを変更することで、また同じプロファイルでも添加時間を変更することで長軸、短軸の粒径の範囲を変更できることが分かった。Profile 1 でのみ、得られる結晶粒子群の短軸径がオゾン処理時間の増大とともに大きくなった。添加物は、通常、特定の結晶成長面に吸着して結晶成長を抑制する効果がある。オゾン処理時間が長くなるにつれて、内部で生成する添加物成分の濃度は大きくなる。そのため、同程度の晶析時間で得られる結晶粒子群の粒径は添加物濃度の増大とともに低下するのが一般的とされる。その点で、オゾン処理時間の増加に伴い短軸径が増加している。Profile 1 の結果は意外な結果といえる。もっとも、結晶が経験する過飽和度も考慮する必要があるので、結果についてはより詳しく解析していく必要がある。いずれにしても、プロファイルごとに、得られる結晶の特性が変化したということは、内部で生成した添加物の種類および濃度が変化し、グリシンの結晶化現象に影響をおよぼしたことが考えられた。このことに関連して、図 5 および図 6 に晶析後の母液の pH および UV 吸収スペクトルの測定結果を示す。Profile 2

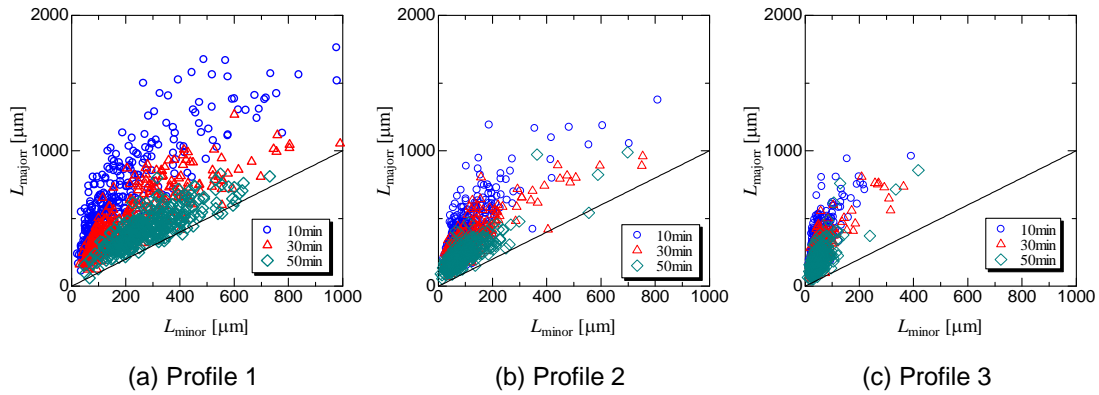


図4 各プロファイルで得られた結晶粒子の長軸径および短軸径

および Profile3 は、pH や UV 吸収スペクトルにそれほど大差はないが、オゾン添加時間の増大による変化の程度に違いがある程度見られる。この溶液の特性の変化は、当初の予想通り、オゾン処理の Profile によって実際に溶液温度などが異なることで反応速度過程が異なったために、内部で生成した添加物の種類および濃度が変化したことを示していると考えられる。結晶化現象に影響し、結晶特性が変化することは妥当と考えられる。Profile1 の結晶特性の変化の傾向が Profile2、3 と異なるのは、Profile1 での溶液の pH および UV 吸収スペクトルの傾向が Profile 2 および 3 とは異なることを鑑みると、妥当と考えられる。

以上より、有機物の水溶液を対象とした冷却晶析にオゾン処理を応用して結晶特性への効果を調べ、オゾン添加のタイミングや添加時間などのオゾン処理の条件を検討することによって、晶析操作へのオゾン処理の応用で結晶粒子群の多形や粒径、粒子形状などの特性をある程度制御できることが実験的に示された。すなわち、晶析操作による結晶粒子群製造にオゾン処理を応用した結晶品質制御手法の可能性が示された。

#### < 引用文献 >

- 1) A.Kvick, et al., *Acta Crystallogr., Sect.B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.*, (1980), **36**, 115
- 2) P.-G.Jonsson, A.Kvick, *Acta Crystallogr., Sect.B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.*, (1972), **28**, 1827
- 3) T.N.Drebushchak, et al., *Acta Crystallogr., Sect.E: Struct. Rep. Online* (2002), **58**, 634

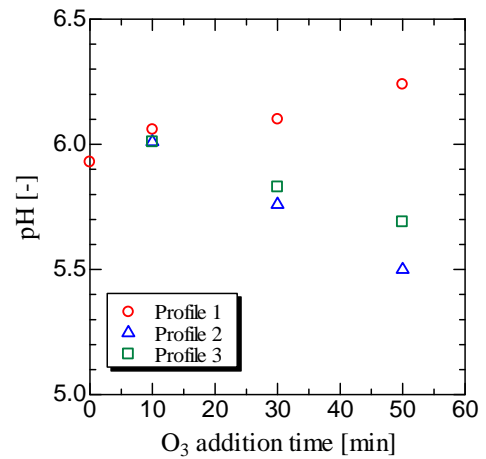


図5 各条件での晶析後の母液 (10倍希釈) の pH

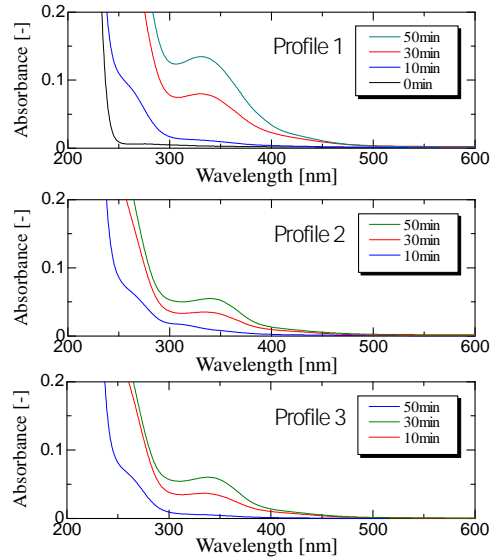


図6 各条件での晶析後の母液(10倍希釈)の紫外可視吸収スペクトル

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ohyama Mitsuki, Kudo Shoji, Amari Shuntaro, Takiyama Hiroshi	4. 巻 75
2. 論文標題 Production of crystalline particles with high homogeneity in reaction crystallization by using pH-solubility-profile	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Industrial and Engineering Chemistry	6. 最初と最後の頁 38 ~ 43
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jiec.2019.03.003	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 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 工藤翔慈、周藤瑞季
2. 発表標題 カルバマゼピン-サッカリン共結晶の溶媒和物に関する一考察
3. 学会等名 化学工学会第51回秋季大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 工藤翔慈
2. 発表標題 晶析操作でのオゾン添加の結晶粒子群特性への効果
3. 学会等名 化学工学会86年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------