

論文内容の要旨

論文題目 「工業晶析装置における結晶品質の制御とその試験方法」

論文提出者 對馬 一平

晶析操作は医薬品、食品、化学物質の単離に古くから使われている単位操作であり、回分式と連続式に分けられ、少量多品種では回分式、大量単一品種では連続式が採用される場合が一般的である。回分式晶析では良好な粒度分布と純度を有する結晶が得られるが、ロット毎の品質のバラつきや生産効率の観点から、少ない生産量であっても連続晶析が注目されている。

工業レベルの晶析装置については、結晶の核発生と成長を制御し、所望の粒径と形状を得るための様々な研究が行われてきた。晶析で多様な粒度を決定する要因は、核発生と成長であり、60年前までは経験的な技術の蓄積により積み重ねられてきたが、連続晶析では **Randolph, Larson** らのポピュレーションバランスモデルで、初めて定量的に粒度分布から核発生速度と成長速度を逆算して議論できるようになった。一方、回分式でも **Kubota, Yokota** らの提案で核発生速度と成長速度を検討できるようになった。さらに回分晶析では、シードチャートモデルにより幅広い過飽和度において厳密に粒度を制御できるようになった。

一方で結晶品質と言えば粒度が主であり、形状や純度などはあまり注目されてこなかった。結晶粒子群の純度や母液の取り込みについては体系的にはまとめられておらず、**Yokota** らが結晶粒子中の母液に一定取り込み量について検討した例と、**Miki** らが結晶粒子群の不純物の分配係数についていくつかの系統の実験で検討した例に限られている。

ここで工業晶析の原点に立ち戻って考えれば、溶液から核発生・成長を繰り返しながら実態の結晶粒子群が生成される過程で、溶質あるいは不純物溶媒の分配も主な因子であることに気がつく。よって、粒度分布から核発生や成長を逆算して検討できるだけでなく、純度—粒径の関係を検討すれば核発生や成長時の不純物溶媒の分配の履歴も検討できることがわかる。加えて、様々な操作因子と結晶品質は相関していることが報告されているが、結晶と溶液物性が異なる場合に変化する。そこで本研究では、5種類の性質の異なる結晶溶質を取り上げ、粒度と純度、結晶形状の関係のデータを蓄積して、操作法と操作因子、結晶及び溶液物性の影響を明らかにすると共に、その試験方法を提案することを目的としている。

第1章は序論であり、工業晶析装置における結晶品質の制御とその試験方法の概要、研究目的について述べている。

第2章では、吸着晶析によるリン酸の精製について検討している。不純物(酢酸)を含む系において、シリカゲルが不純物を選択的に吸着することにより溶液中の酢酸濃度が効率的に

低下できることについて述べている。また、晶析温度とシリカゲル吸着剤の添加率を変化させた実験を行い、リン酸の純度が 99%以上の結晶粒子群が得られることを明らかにしている。

第 3 章では、リン酸の連続晶析における操作条件の結晶純度への影響を検討している。まず、間接冷却による回分式と連続式の晶析実験を行い、本系における操作方法による違いによって得られる結晶純度と形状が異なることを明らかにしている。リン酸($\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$)は一次核発生時の過冷却度が非常に大きい反面、二次核発生時の準安定領域は非常に狭いため、間接冷却以外に直接冷却も採用可能である。そこで直接冷却を用いた実験を行い、間接冷却に比較して結晶形状や純度は同程度のまま、滞留時間を半分にすることができ、装置を小型化できる可能性を示唆している。このように本装置と評価手法を用いることで、操作条件と結晶品質の相関を評価できることを述べている。

第 4 章では、硫酸カリウムの連続晶析における母液混入と不純物分布のモデル化について検討している。結晶粒径 400-500 μm の範囲において母液の混入量が最も小さくなり、それ以外の範囲では母液の混入量が増加し、結晶粒径毎で母液の取り込み量が異なることを明らかにしている。更にコア凝集過程とシェル成長過程に基づく結晶の不純物分布モデルを提案している。

第 5 章では、3 種類の塩における連続晶析における母液混入量について検討している。3 種類の塩の結晶について、先に提案したコア-凝集とシェル-成長過程のモデルで表すことができることを明らかにしている。また、ビッカース硬度が小さい結晶は互いに凝集し、凝集成長した結晶の母液混入率が 3 種類の塩の結晶の中で一番高いことを明らかにしている。

第 6 章では、カリミョウバンの連続晶析における新しい過飽和度モニタリングシステムの開発について検討している。連続晶析プロセスでは、安定運転のために運転過飽和度を低く設計するのが一般的である。過飽和度は結晶純度にはほとんど影響を与えないと考えられているが、この仮定を確認するための体系的な研究は行われていない。また、工業的な晶析工程では、原料液に不純物が含まれることが多い。これらの不純物は、屈折率などの方法で過飽和の度合いを測定することを難しくしている。連続晶析において、直接的に結晶成長速度と過冷却度を測定し、溶解度カーブから平均過飽和度を算出している。また、測定した結晶成長速度とポピュレーションバランスから求めた結晶成長速度がおおよそ一致しており、このモニタリングシステムは結晶成長速度と平均過飽和度の両方を測定できることを明らかにしている。このシステムは、供給溶液に不純物が含まれる工業晶析にも応用可能である。

第 7 章では、本研究の総括である。