

機能制御型回分晶析装置

「WW晶析プラス」

1. 概要

工業晶析では得られた結晶が成分の規格を満たすだけでなく、粒径が大きく、粒径分布も揃っているものが要求されることがよくあります。少量多品種の生産の場合、攪拌機を設けたジャケット式回分晶析装置は構造が簡単でコンタミが少ないことから、多数使用されています。しかし、ジャケットの温度を変化させるだけでは大きな粒径の揃った結晶を得ることは至難の技でした。これらの点を解決するためにウォールウェッターの液を汲み上げる機能を応用して、図1に示したように、まったく新しい発想の晶析装置を開発しました。タンクのジャケットを2段に分割し、上下のジャケット温度を別々に制御できるようにしており、本体液（液プール部）は冷却する下部ジャケットにのみ接触し、上部ジャケット温度を本体液（液プール部）より高くします。液プール部のスラリー液をウォールウェッターにより上部ジャケット面（加熱面）に汲み上げて流下させます。このような方法により持ち上げられたスラリー液の微細結晶を加熱溶解して消すことができ、一方、大きな結晶はウォールウェッターにより持ち上げられても完全に溶解されずに本体液に戻りますので結晶総数を限定させることができます。液プール部に残存する大きな結晶は溶解した微結晶の過飽和分を消費して選択的に成長するわけで、平均粒径を大きくし、かつ粒径を揃えることに成功しました。外部からの温度操作で本体液の温度を制御し、粒径を大きくできる画期的な晶析装置であり、商品名を「W晶析プラス」としました。

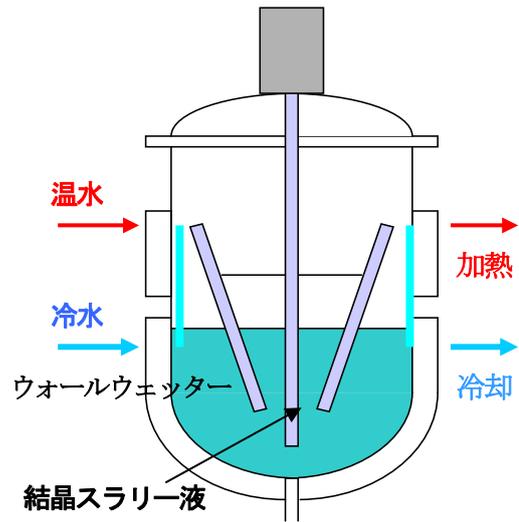


図1 WW 晶析プラスの基本構造

2. 特徴

- 2-1 平均粒径が大きくなる。
- 2-2 微細結晶を少なくできる。
- 2-3 ろ過がしやすくなる。
- 2-4 粒径分布がシャープになる。
- 2-5 汚染が少ない。
- 2-6 洗浄が容易。
- 2-7 GMP対応も可能
- 2-8 多形制御ができる。

3. 適用例

3-1 明礬カリ溶液を用い、工業規模の100リットルのWWDJ装置（ダブルジャケットの略）で冷却晶析をしました。上部ジャケットの温度を三種類変化させ、下部の冷却ジャケット温度を徐々に下げて本体液（液プール部）を47℃から37℃まで冷却速度4℃/hrでコントロールして冷却しました。この装置にWWの代わりにタービン翼を取り付けた比較実験も行ってみました。得られた結晶の重量基準粒径分

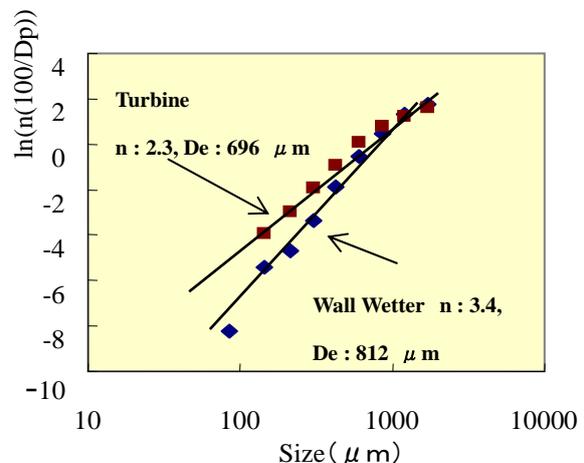


図2 タービン翼とWWによる得られた明礬カリ結晶の粒径分布の比較 (Rosin-Rammler plot)

布を測定し、ロジンラムラー式で評価した結果の一例を図2に示します。WW 晶析プラス法では結晶は大きく、粒径も揃っています。上部加熱ジャケットの温度を50、60、70°Cの3水準に変えた実験結果を図3に示します。液プール（液本体）の液温度は3ケースとも同じで47°Cから37°Cまで4°C/hrで降下させました。WW 晶析プラスを用いれば上部ジャケットの加熱温度を変化でき、加熱温度が高い方が平均粒径が大きく、粒径分布がシャープになる傾向が明確に現れています。

3-2 実験室規模のWWDJ 晶析装置でグリシンの結晶化実験を行い、タービン翼による従来法の実験と比較しました。濃度250g/Lのグリシン溶液を所定の冷却速度で結晶化しました。

晶析温度を55.6°Cから25°Cまで約3時間かけて降下させた場合に得られたグリシン結晶の粒径分布と写真を図4に示し、両法で比較しています。平均粒径は従来法が600 μm 、WWDJ法が1100 μm であり、ほぼ2倍の大きさの柱状結晶（準安定形の α 晶）が揃った粒径で得られていることがわかります。

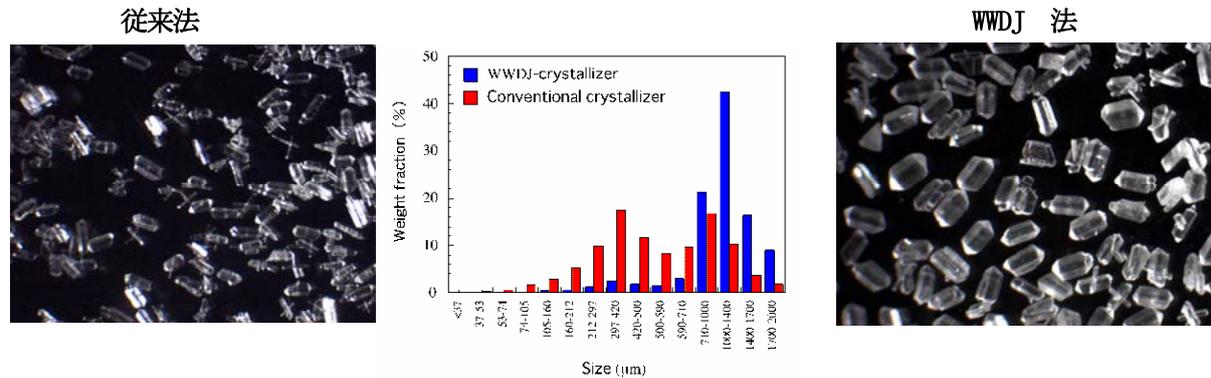


図3 上部ジャケット温度と粒径分布

従来法

WWDJ 法

図4 グリシン結晶の粒径分布の比較

3-3 3-2と同じ装置での新しい研究では冷却速度（下部ジャケットの温度の降下速度）を制御することによりグリシンの多形結晶を任意に作り分けること（多形制御）に成功しています。晶析温度を55.6°Cから25°Cまで約280 min かけて降下したとき、円錐状結晶（安定形の γ 晶）が得られ、WWDJ装置では冷却速度を制御することで、多形の溶媒媒介転移をコントロールできることがわかってきました。

4. 結び

ウォールウェッターの液を汲み上げる機能には粒子をも持ち上げる能力がありますが、微結晶を再溶解して結晶粒子総数を制御して大きな粒子を選択的に成長させられる新規回分式晶析装置を開発し、商品化しました。大きな結晶を粒径を揃えて得ることができ、ろ過もしやすくなりました。冷却速度を制御することにより、準安定形の結晶を溶解させて安定形の結晶への転移を促進する多形制御の可能性も実証できました。大きな結晶が得られることを発展させてGMP対応の晶析→洗浄→ろ過→乾燥が一工程でできる装置（薬晶）を試作しました。当社は最適な装置を組合せ、合理的な設備を納入することをモットーとしており、多数のお客様より支持を受けています。ウォールウェッターおよびWW晶析プラスは関西化学機械製作株式会社の商標登録です。

Slow cooling

γ -glycine

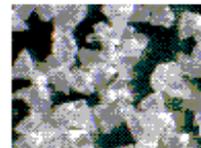


図5 温度の降下速度を小さく制御して得られたグリシンの γ 晶