

## 粒子径分布 (CSD) -コントローラーを内蔵した回分晶析装置「賢晶®」

### 1. 概要

工業晶析では、結晶の成分規格を満たすだけでなく、操作性という観点から、しばしば粒径分布が狭く大きな結晶を製造することが求められます。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工業晶析ではよく用いられますが、ジャケットの温度を変化させる、あるいは貧溶媒の添加速度を変化させるだけでは粒径の揃った大きな結晶を得ることは困難でした。この点を解決するために、回転する CSD-コントローラーを内蔵した新しい晶析装置を開発しました。

### 2. 原理

溶液からの冷却晶析を行う場合、一般に図1のように、溶液の温度低下とともに溶解度が低下し、溶液濃度が溶解度を超えて過飽和状態になりますと核発生し、結晶が次々に発生・成長します。

図のように、冷却を進めると、結晶数が増大し、かつ、結晶粒径が大きくなり、できたての小さな結晶から成長して大きくなった結晶まで幅広い粒径分布になってしまう問題がありました。濾過しやすい大きな結晶に揃えたいならば、結晶数を増やさず、できるだけ一定になるように制御して一定数の結晶を選択的に成長させる必要があります。その方法について検討した結果、新しい晶析装置「賢晶®」を開発しました。

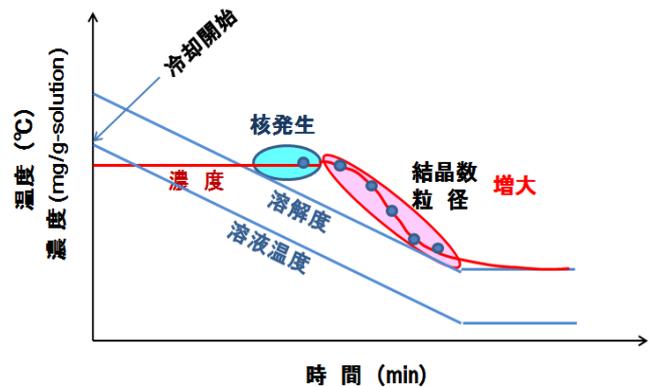


図1 一般的な冷却晶析の変化

賢晶の概略を図2に示します。本体溶液（晶析部）はタンクのジャケット部の冷却水で冷却されます。図のように、タンク内上部に設けた回転する CSD-コントローラーの加熱部（ジャケット）には晶析本体部の溶液より高温の温水を流します。晶析中のスラリー液は回転する CSD-コントローラーの（底部が開孔している）コーン部より入り、遠心力で加熱面まで汲み上げられます。このような液流れに伴われて持ち上げられたスラリー液中の微結晶は加熱溶解して消すことができますが、大きな結晶は完全には溶解されずに液プール部に戻りますので、結晶数を限定することができます。したがって、液プール部に滞在する大きな結晶は、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ので、平均粒径が大きくなり、かつ粒径を揃えることができようになりました。晶析中に CSD-コントローラーを作動させるタイミングを変えることにより、結晶のサイズを変えることができます。さらに、攪拌を調整して、CSD-コントローラーに送る結晶のサイズをコントロールすることもできます。

### 3. 特長

微結晶を少なくし、平均粒径の大きな単峰性の粒径分布の結晶が得られるため、濾過する際の日詰まりの問題が大きく改善されます。また、タンク部の冷却速度や攪拌混合条件だけでなく、CSD-コントローラーの加熱条件、回転条件、加熱開始時期などを便利に制御できる操

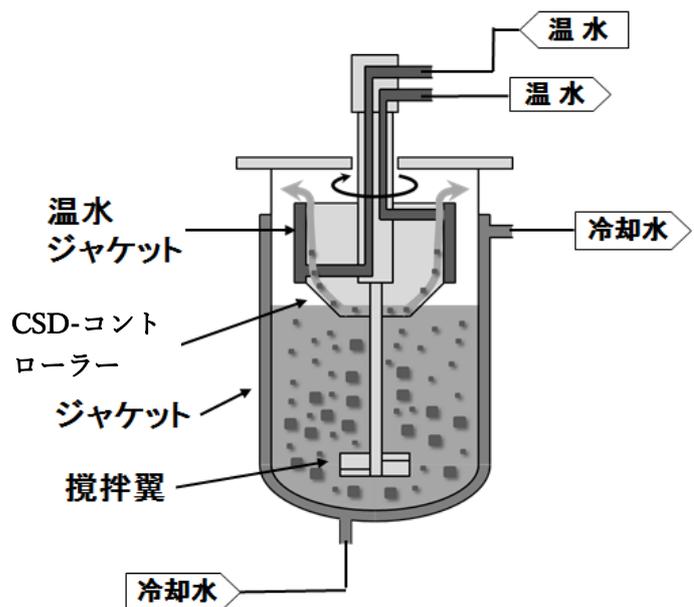


図2 新しい晶析装置の断面図

作性の優れた晶析装置です。

#### 4. 実験例

初期濃度 250 mg/g-solution のグリシン溶液 (10.7 kg) を用い、図 3 に示します 10L の本装置にて冷却晶析をしました。ジャケット温度を徐々に下げて液プール部を 50°C から 25°C まで一定速度 -10°C/h で冷却した実施例を示します。

ここで、CSD-コントローラー部の温水温度を 60°C 一定としました。また、温水による加熱開始時期を 50°C からの冷却開始直後と液プール部が 37°C まで冷却されたときの二つの場合について製品結晶の粒径とその分布を比較しました。さらに、それらの結果を CSD-コントローラーを動作させない場合と比較しました。

得られた結晶の重量基準粒径分布を測定した結果を図 4 に示します。CSD-コントローラーにて温水加熱した場合の方が微結晶が溶解により消されて平均粒径が大きくなり、粒径分布がシャープになる傾向になります。ただし、加熱開始時期は重要な制御パラメータになります。この CSD-コントロー

ラーの加熱開始時期の効果に関しては冷却開始直後から 60°C の温水による加熱を行いますと、結晶が大き成長しすぎて、結晶が晶析缶底部に滞留したことによって凝集体ができ、粒径分布にもバラつきが見られました。溶液温度が 37°C まで下がってから同じ温水で加熱開始した場合、図のように、よりシャープな粒径分布が得られました。すなわち、結晶核が発生し、小さな結晶ができ始めた時点より後に加熱開始する方がよく、加熱開始時期についても最適なタイミングがあることがわかります。

#### 5. 結び

一般的によく数十～数百  $\mu\text{m}$  以上の大きさで、かつ粒径分布の狭い結晶が望まれます。もし、大きな結晶に微結晶が混在すると濾過の際にフィルターの目詰まりが起り、濾過性が悪くなります。粒径分布が二峰性になったり、分布が広がったりする原因は、結晶核の発生と結晶成長が同時に進行すること、攪拌によって結晶が破碎されてしまうこと等が挙げられます。本装置はそれらの問題を解決できる当社オリジナルの新しく進化した晶析装置です。タンクの液プール部の冷却速度や攪拌混合条件だけでなく、CSD-コントローラーの加熱条件、回転条件、加熱開始時期などを簡単に制御できますので、操作性に優れた便利な晶析装置です。



図 3 10L 賢晶

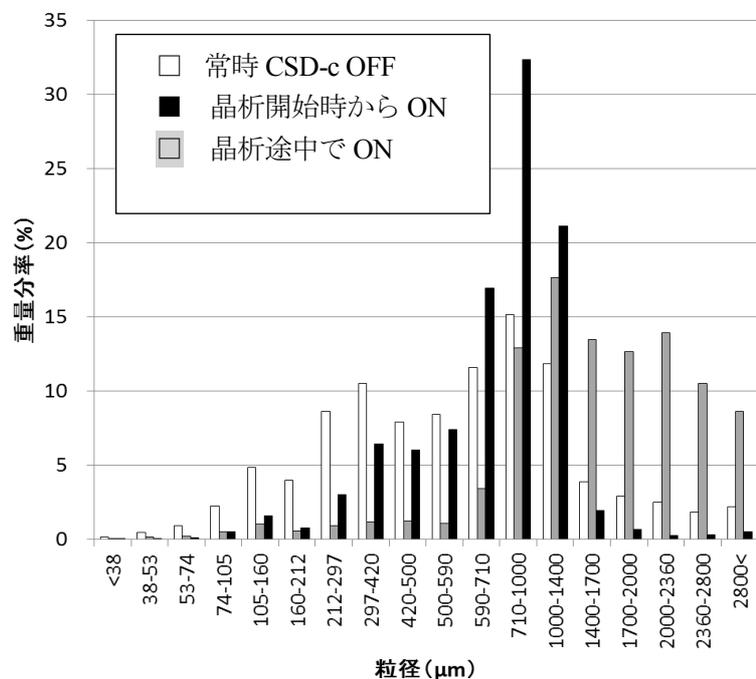


図 4 グリシンの粒径分布