

特集 最先端化学工学を支える晶析技術—現状と今後の展開—

晶析技術は、医薬・食品のみならず、ナノ材料・バイオ材料・電子デバイスのような先端材料開発、あるいは排水・廃棄物からの有価物回収といった環境関連分野などの分離精製といった様々な化学工学分野で活用されている。本特集では、材料界面部会 晶析技術分科会主催の企画として、薬物や食品のマイクロ・ナノ材料創製、電子デバイス材料創製および環境問題・資源問題に対して活用されている溶液晶析、高圧力晶析、超臨界晶析やマイクロデバイス利用晶析といった種々の応用分野の最新動向を紹介する。さらに、結晶化現象の解析に有効な分子シミュレーション技術や集束ビーム反射測定法による *in situ* 分析といった基礎的技術についても紹介する。本特集が、現在の先端化学工学を支えている広範囲な晶析研究についての理解・議論可能な場になれば幸いである。 (編集担当：内田博久)†

晶析操作の現状と今後の展望

滝山 博志

1. はじめに

晶析操作は、結晶粒子群を製造するとともに分離精製をおこなうことを目的とした非平衡分離操作である。晶析操作によって結晶品質を維持し制御するためには、対象となる結晶粒子群の品質を正しく評価し、晶析現象に基づいてその品質を改善するための手法を見いだす必要がある。晶析操作は医薬品製造のみならず、機能性材料など結晶性物質を取り扱う分野、あるいは夾雑物の中から特定物質を回収する分野、さらには環境技術やエネルギー開発技術の分野などその応用分野は多岐にわたっている。しかし、いずれの場合でも結晶性粒子群の品質評価技術や、高度な品質制御技術が要求されてきていることに間違いはない。最近では晶析現象を把握するための様々なセンサーが開発されてきており、それらの技術を用いたより深い晶析現象の理解と、品質制御技術が開発されてきている。本報では核化や成長といった、結晶化現象を利用した晶析技術について、その現状と将来展望について概説したい。



The Current State and Future Prospect of Crystallization Operation
Hiroshi TAKIYAMA (正会員)
1992年 東京工業大学総合理工学研究所博士課程修了 博士(工学)
現在 東京農工大学大学院工学研究院 教授
連絡先：〒184-8588 東京都小金井市中町2-24-16
E-mail htakiyam@cc.tuat.ac.jp

2015年9月24日受理

2. 国際会議に見る注目される結晶品質の動向

晶析分野の国際会議として次の3つがよく知られている。

- (1) ISIC (International Symposium on Industrial Crystallization)
欧州で3年に一度開催
- (2) BIWIC (International Workshop on Industrial Crystallization)
毎年開催
- (3) ACTS (Asian Crystallization Technology Symposium)
アジア地区で2年に一度開催

ISICは毎回300人以上の研究者が参加、またBIWICは約150名程度の研究者が参加する国際会議である。両者とも、所望の結晶粒子群をいかに製造するのかを議論する「工業晶析」が対象となっている。2014年 Toulouse で開催の ISIC19 では、32カ国から総勢337名の参加があったが、国別の参加者数で日本は、開催地のフランス (17%)、近隣のドイツ (15%) に続き3番目 (9%) となっており関心の高さがうかがえる。ACTSは2012年に発足し、その趣旨は次の通りである。“晶析技術は無機物質、有機物質の分離、精製、結晶化物質製造で応用されるに限らずナノ材料、ファインケミカルズ、バイオ製品そしてグリーンプロセスに活用されている。そこで、The Asia Crystallization Technology Society は、グローバルに晶析技術を進展させ、晶析関連の学者や企業研究者に対して、研究者のアイデアや経験や功績を共有するプラットフォームを提供する”。ACTSでも工業晶析に焦点が当てられている。ちなみに ISIC は次

† Uchida, H.

25, 26年度化工誌編集委員 (12号特集主査)
信州大学工学部物質工学科

回、2017年9月3日から6日、アイルランドのダブリン (University College Dublin, UCD) で開催され、ACTSは2016年5月25日から27日、中国の天津(天津大学)で開催される。

ここで、ISICの動向について紹介したい。ISICでは基礎から応用まで様々な晶析技術が議論される¹⁻⁶⁾が図1に示すように、結晶品質では特に粒径分布の注目度が高い。図1は各キーワードを含む発表論文数がまとめている。また、横軸の括弧内は総論文数である。粒径分布に関心が高いのは、1998年に当時の晶析技術特別研究会がおこなった日本国内のアンケート結果と一致している。粒径分布が悪ければ、固液分離に時間がかかり、また、固液分離に時間がかかると、付着母液による純度低下が避けられなくなる。このように粒径分布改善のための対策をおこなうことが、結晶品質全般の改善につながるから注目されている。粒径分布は図2に示すように、結晶化の推進力である過飽和の生成と、装置内の核化と成長による溶質成分の消費のバランスによって決まってくる^{7,8)}。結晶粒子群の成長によって、溶液濃度も変化するので、結晶化の推進力が変更され、その後の現象もまた変化することになる。晶析分野では、粒径分布以外に、純度(Purity)、結晶形態(Morphology)などが議論されてきているが、最近顕著に報告数が増加しているのが結晶多形(Polymorph)である(図3)。多形が変化すると、多くの場合、結晶外形や粒径も変化することから、結晶構造(結晶多形)を所望形に制御しながら、粒径分布など他の品質も同時に制御する必要がある。また、その場測定(インライン測定)技術

として、固相の同定が可能なRaman分析に関する論文数が結晶多形と同期して増加していることが興味深い(図3)。

3. 国際会議に見る分析技術の動向

晶析操作は非平衡分離操作として分類されるので、回分冷却晶析などでは、時間とともに変化するプロセスの状態を把握し予測する技術があれば、より精密な品質制御が可能となる。国際会議でも従来のX線分析技術や熱分析技術以外に、多くのセンシング技術が開発され、実用レベルとなってきている。図4にはX線粉末分析(XRD)、示差走査熱量分析(DSC)を用いた発表論文数の推移がまとめている。最近では、粒子の分布をリアルタイムで測定する粒度分布モニタリングセンサー(FBRM: Focused Beam Reflectance Measurement)の利用が多くなっていることも分かる。特徴的なセンサーについて表1にまとめるとともに、以下に紹介したい。

3.1 粒度分布モニタリングセンサー(FBRM)

このセンサーはプローブ型で、晶析装置内に直接挿入でき、インラインで測定可能である。プローブ窓近傍に焦点が合うレーザー光が高速で回転しており、粒子がそのフォーカスポイントを横切る時に生ずる後方散乱光パルス

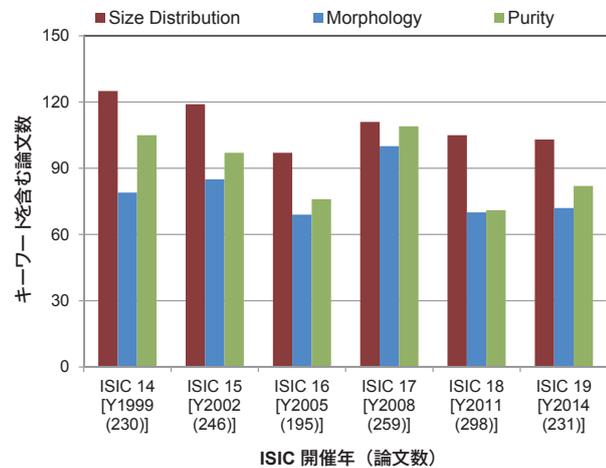


図1 ISICで議論される結晶品質

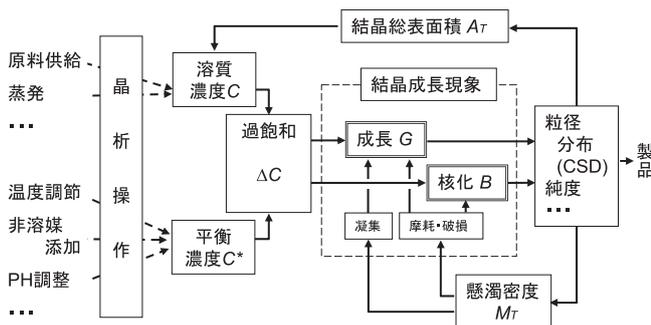


図2 晶析装置内の結晶化現象

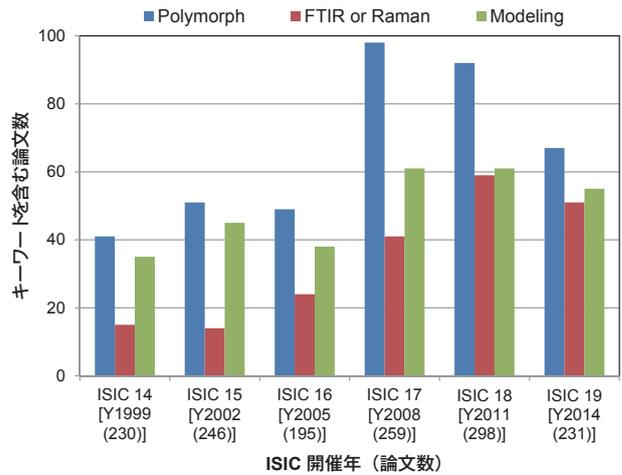


図3 ISICに見る晶析の特徴的な動向

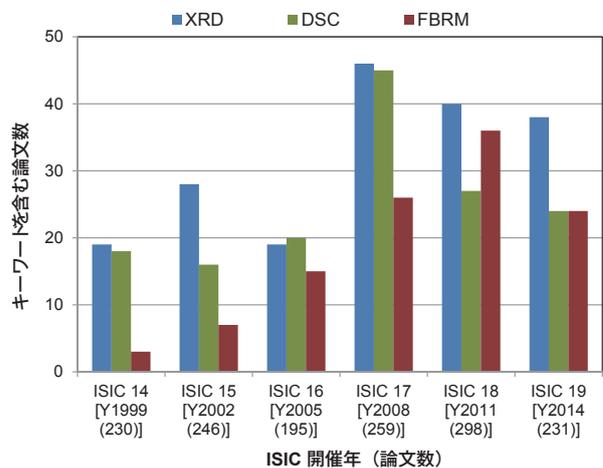


図4 晶析に関する分析技術の動向

表1 晶析現象のその場測定(インライン測定)の技術

測定機器	応用	ユーザー校正の必要性	使用限界
濁度計	溶解と沈殿生成の検知	必要	結晶成長や粒子径の変化の検知は難しい
FBRM	溶解と沈殿生成の検知 結晶成長の傾向	必要無し	他の粒子径測定装置との相関
PVM	懸濁液やエマルションの可視化	必要無し	解像度に制限有り 統計的処理
Raman分析(その場測定)	固相の同定 (固相濃度と組成)	固相変化の傾向に対しては 必要無し	測定濃度範囲に制限有り
UV分析(その場測定)	液相濃度と組成	定量化には必要	測定濃度範囲に制限有り
IR(その場測定)	液相濃度と組成	定量化には必要	水分による吸収有り
NIR(その場測定)	液相濃度と組成	必要	測定濃度範囲に制限有り

を検出する。パルス数が粒子の数、そしてパルス持続時間が粒子の大きさ(コード長と言う)に対応する。得られたコード長分布によって装置内の懸濁状態が把握できる。溶液の加熱冷却を繰り返すことで、曇点と明点を自動計測し、実用的な溶解度と過溶解度曲線を決めたロボティクスの手法も開発されている⁹⁾。さらに、このセンサーを利用することで、微小結晶数が増加したら、自動的に溶液を加熱するようなルールを用いた制御系を導入し、粒径分布の改善をおこなった事例もある¹⁰⁾。

3.2 FTIR

プローブを搭載したFTIRを晶析装置内に設置することで、溶液濃度がオンライン測定可能となる。IRは温度と濃度の影響を受けるので、ある特徴的なスペクトルに着目し、その吸収スペクトル強度を温度と濃度との関数で表現し、それを検量線として用いる方法が使用されている¹¹⁾。ピーク強度と温度はリアルタイムで測定可能なので、その時の溶液濃度と過飽和が算出できることになる。

3.3 ラマン分光器

水分やガラスの影響を受けにくく、リモートファイバーが使用でき、非接触測定が可能であるので、医薬品などの品質管理で急速に応用されている。最近利用されているのは結晶多形の同定と、結晶多形の割合検出である。それぞれの多形の特徴ピーク強度からピーク比を算出して、結晶多形の割合などを検出することが可能となっている¹²⁾。

以上のように晶析操作で、モニタリング手法、特にインラインでの測定手法は既に成熟期といえる。

4. より実用的な晶析技術

ISIC19では、企業研究者が考える将来展望についてパネルディスカッションがおこなわれた。メンバーはグラクソスミスのMei-Yin Lee博士、メルクのRobert Geertman博士、BASFのMatthas Pauls博士、アルバマールのPeater Daudey博士で、3つのトピックスが取りあげられた。私見を含め紹介したい。

4.1 晶析装置の設計と解析

MSMPR (Mixed Suspension Mixed Product Removal 連続晶析)の速

度論的解析は50年以上前にRandolphとLarsonによって確立されていて、学術論文としても、粒径や粒径分布の最適化に関して多くの報告がなされている。しかし、これらの業績を上手く実際の工業晶析に活かしているのかという問題提起であった。学術研究ではモデル化に成功しているので、より実用的な速度論を評価できるようになれば、工業晶析がこれまで経験則に頼っている状況を回避できると考えられる。事実、ソフトウェアパッケージによって単純な回分晶析実験を通じて速度パラメーターのフィッティングが可能になってきていることを考慮すれば、比較的容易かも知れない。

4.2 種結晶添加の考え方

回分晶析では種結晶添加が多く用いられ、その効果も教科書的によく知られている。しかし、その効果は全量種結晶添加(Full Seeding)で、一粒の製品結晶に対して一粒の種結晶が関与する状況に限っている場合が多い。種結晶添加には解決すべき問題がいくつかある。例えば、再現性を考慮した種結晶の準備方法の確立、種結晶添加ポイントの溶液濃度の決定法、種結晶投入装置の設計、乾燥種結晶が懸濁したときの問題点を回避するための、種結晶保存方法の確立などである。それらを考慮すると、全量種結晶添加の方法は実プロセスでは素直に受け入れられない。それに対して、部分種結晶添加(Partial Seeding)や種結晶無添加がある。部分種結晶添加は現在多くの企業で活用され、二次核化のトリガー的な役割を持たせる手法である。晶析途中に高い過飽和度が生成することを予防したり、スケーリングの回避策として利用されたりしている。一方外部から種結晶を一切導入しない手法が種結晶無添加であるが、一次核発生で生じる結晶数は制御が難しく、再現性が低くなっている。

全量種結晶添加は実用的でないにしても、種結晶の効果は結晶粒子群品質を整えるためには絶大である。回分冷却晶析の場合、その冷却温度プロファイルが品質を左右するが、最近はそのプロファイルに昇温を組み込んだ変調操作¹³⁾も研究されている。この手法を応用すると一次核発生した結晶の一部を溶解することで、その結晶粒子群を内部種結晶として利用することが可能となる¹⁴⁾。もちろん種結晶添加に関する将来の方向性として、部分種結晶添加は注目され

と思われるが、先に紹介したオンライン測定装置などがさらに一般的になれば、内部種結晶の考え方も受け入れられると考えられる。

4.3 実用的な溶解度

簡単なようで決して簡単ではないものが溶解度である。溶解度は晶析プロセスを理解するのに必要不可欠な物性値であり、溶液が飽和になるタイミングや、種結晶添加のタイミングの決定、結晶化の推進力である過飽和の推定に用いられる。しかし、溶解度は多形によって異なるし、混合溶媒を用いるときには、溶媒組成によって変化する。また、不純物などの、第三成分によっても溶解度は影響を受ける。一成分で純粋溶媒系であれば決定は易しいが、混合系では溶媒あるいは、第三成分の影響がどの程度かを予測することは簡単ではない。例えば、晶析操作による精製が期待される発酵溶液からの目的成分の回収などの分野では、溶解度のより正確な理解を必要とする。また、医薬品分野で注目されている共結晶製造の分野でも、溶解度の理解が必要とされている。通常の晶析による精製では、単一成分を混合物から分離することになるが、共結晶の場合には、ある決められた組成の固相を分離することになり、多成分系での溶解度のより正確な理解が要求されている。

このように晶析技術を、より実用的に展開させるためには、産業界からの要求に応えるべく、より実学的な理論や知識の移行が必要とされている。

5. 晶析技術の挑戦

最後に現EFCE (European Federation of Chemical Engineering) の Working Party on Crystallization が掲げているトピックスを参考に、今後の晶析技術が挑戦すべき課題を述べたい。

(1) 晶析プロセスの省エネルギー

晶析が、反応といった連続操作の下流に位置する場合、晶析操作も連続化することによって、エネルギー消費やコスト面が有利になると考えられる。従来の判断基準は、市場からの要求に対する迅速さであり、その答えの一つが、回分操作であった。しかし現在、最優先される基準は、環境への影響である。この場合、連続操作がエネルギーあるいはユーティリティーの面から有利となる。事実、精糖工業は数年前に新たな基準を満たすべく連続化に成功しているといえる。ただし、連続化といっても大型装置を用いるかどうかは別である。すなわち、環境への配慮をしながら精密な品質の要求に応えるためには、例えば、マイクロやミリ流路内、あるいは小容量の連続晶析法などが今後、ますます注目されることとなる。現状の技術でもミリ流路を用いることで、10ミクロン以下の有機結晶を連続的に製造することが可能となっている¹⁵⁾。今後、懸濁粒子の輸送現象の制御や、制限された空間での核化制御技術、その場測定を可能にする微小センサー技術、さらにスケールアップ防止技術などと融合しながら分野は進展すると思われる。

(2) 新規晶析プロセスの開発

現在研究が進展している分野として、エナンチオマーを分離するための、クロマト技術と晶析技術との組み合わせによる異性体分離プロセスの開発や、構造異性体分離のための蒸留と融液晶析を組み合わせたプロセス開発がある。また、膜分離と晶析とのハイブリッド化プロセス開発などもある。このように、晶析技術と他の分離操作とがハイブリッド化した新たな単位操作を考えることで、さらなる高効率化が図られると思われる。

(3) PAT (Process Analytical Technology) と制御技術

この数年で飛躍的に技術革新が見られる分野であり、今後も結晶製造装置の現象をリアルタイムで管理できるようなシステム作りが重要となり、その手法開発が必須である。また、晶析のセンシング技術の進展は、モニタリングだけでなく、高度制御システムの構築への展開も期待できる。

(4) 相図のモデル化

結晶化の推進力は、平衡とのずれである。よって信頼ある相図をいかに準備するかがキーテクノロジーとなる。共結晶の製造、オイルアウトの理解やキラル分離にも相図による理解がますます重要となるであろう。

(5) ナノ結晶粒子

医薬品のみならず、電子材料、光学材料で利用されるナノ結晶は今後の開発が期待される領域である。晶析技術が得意としている核化と成長理解は、その分野に対して、精密な製造法や安定性の観点で貢献が期待できると思われる。

晶析操作の技術は、結晶化現象の平衡論的解析と、速度論的な理解とともにおこなわれてきていたが、結晶化の推進力である過飽和を経時的に測定し、粒径分布などの変化を数値データとして追跡できるようになると、晶析現象の精密なモデル化も一挙にスピードアップが図れるであろう。これは、実プロセスへの技術移行時に必須となるスケールアップの問題解決の一助となることも期待できる。結晶性物質を取り扱う分野とその応用範囲は多様化しているが、「結晶化現象の精密な把握」や「晶析現象のモデル化」、そして「実プロセスへの応用技術」は結晶製品製造に関わる問題解決のための共通の基盤となっている。今回の特集が、結晶品質の作り込みに必要な技術を模索している研究技術者の方々に少しでもお役に立てれば幸いである。

引用文献

- 1) Preprints of the 14th ISIC, Cambridge, England (1999)
- 2) Preprints of the 15th ISIC, Sorrent, Italy (2002)
- 3) Preprints of the 16th ISIC, Dresden, Germany (2005)
- 4) Preprints of the 17th ISIC, Maastricht, The Netherlands (2008)
- 5) Preprints of the 18th ISIC, Zurich, Switzerland (2011)
- 6) Preprints of the 19th ISIC, Toulouse, France (2014)
- 7) Takiyama, H. : *Advanced Powder Technology*, **23** (3), 273 (2012)
- 8) 滝山博志 : 晶析の強化書増補版, S&T出版 (2013)
- 9) Liotta, V. et al. : *Org. Proc. Res. Dev.*, **8** (3), 488 (2004)
- 10) Saleemi, A.N. et al. : *Int. J. Pharmaceutical*, **430** (1-2), 56 (2012)
- 11) Lewiner, F. et al. : *Chem. Eng. Sci.*, **56** (6), 2069 (2001)
- 12) Qu, H. et al. : *J. Cryst. Growth*, **311** (13), 3466 (2009)
- 13) Takiyama, H. et al. : *J. Chem. Eng. Jpn.*, **35** (11), 1072 (2002)
- 14) Heffels, S.K. et al. : *AIChE Symp. Series*, **284**, 170 (1991)
- 15) Kudo, S. et al. : *J. Chem. Eng. Jpn.*, **45** (4), 305 (2012)