

電気伝導度による各種晶析現象の制御法の確立 ～NaCl 水溶液からの核生成、成長、不純物効果の解明～

朝熊 裕介

兵庫県立大学大学院工学研究科

概要 【緒言】 医薬、食品などの製造プロセスにおいて、核生成、結晶成長、不純物の分配や成長速度減少等の様々な晶析現象は大変不安定であり、その槽内の予測や制御を困難にしている。当研究室でも、無機電解質水溶液に対して、2次核生成モデルや不純物の分配モデルを考案し、その現象の解明に大きな役割を果たした。本研究では、NaCl や $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ 溶液に代表される電解質溶液のイオン濃度が測定できる電気伝導度や自作濁度計を晶析槽内に導入し、溶液中の現象を解明することを目的とする。

【実験】 ダブルジャケット型晶析槽に電気伝導度のプローブを導入し、電解質溶液のイオン濃度を測定する。また、ペン型の小型顕微鏡を導入し、内部の様子を撮影し、輝度を算出する。

(実験1) NaCl の溶解度は温度依存性が小さいため、冷却晶析における溶液のイオン濃度変化を電気伝導度として捉えることは困難である。そこで、貧溶媒晶析系で小型顕微鏡を懸濁液に挿入し、その輝度の変化から内部の様子の観察を行った。

実験方法は、300 rpm で攪拌させている 300 ml、15°C の NaCl 飽和水溶液に貧溶媒であるアルコール(エタノール、1-プロパノール)を滴下していきながら結晶を析出させた。滴下量はすべて 50 ml とし、滴下速度を変更した。滴下終了後、結晶をろ過乾燥させてから結晶量を測り、レーザー解析で粒度分布を計測する。

(実験2) $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ (MAP: Mono-Ammonium Phosphate) の溶解度は温度依存性が高く、冷却時の析出におけるイオン濃度の変化が電気伝導度として観察され、その電気伝導度の変化によって、核生成および結晶成長速度の情報が得られる。実験方法は、15°C の 300 ml の MAP 水溶液を 300 rpm で攪拌させながら 10°C まで下げ過飽和状態にする。冷却後、種晶 (275 μm) を 2 g 投入し、電気伝導度と温度を一秒間隔で計測する。また、NaCl と同様に粒度分布を計測する。さらに、平均粒径の結晶を顕微鏡で観察し、結晶の縦横比を求めた。本実験では、溶液中の不純物(金属イオン Al^{3+} や金属キレート錯体 Al^{3+} -EDTA) が、核生成、成長に及ぼす影響を検討した。

【結果と考察】

(実験1) NaCl の実験条件における輝度では、滴下速度が速いほど、結晶が析出するため、輝度が急激に上昇する。一方、粒度分布では、滴下速度が速いほうが粒子径が小さい。これは、速い滴下により小さな結晶が生成するため、同じ滴下量でも輝度が上昇したと考えられる。

(実験2) MAP の実験条件における金属イオン (Al^{3+}) の濃度の影響では、高濃度になるほど成長速度が遅くなることを示している。また、成長速度のキレート剤による回復効果を検討するため、EDTA (エチレンジアミン四酢酸) を Al^{3+} イオンと当モル添加し、その影響を検討した。いずれの濃度 (1, 5, 10 ppm) においても、キレートを添加すると、無添加の場合と比較し、成長速度が回復した。

次に、結晶形状に関しては、不純物添加系ではいずれの場合も針状結晶となった。これは、MAP 結晶の (100) 面にのみ不純物が吸着し成長を阻害したためと考えられる。また、縦横比が小さいほど2次核生成を引き起こすことがわかる。

1. 緒言

医薬、食品などの製造プロセスにおいて、核生成、結晶成長、不純物の分配や成長速度減少等の様々な晶析現象は大変不安定であり、その槽内の予測や制御を困難にしている。当研究室でも、無機電解質水溶液に対して、2次核生成モデルや不純物の分配モデルを考案し、その現象の解明に大きな役割を果たした。さらなる現象の解明やモデル化を目指すためには、晶析槽内部データをその場で素早く解析し、操作条件(温度、攪拌スピード等)にフィードバックさせる必要がある。そのため、多くの研究者らが槽内のその場観察をレーザー光などの光学系によって行っている。しかし、攪拌翼、邪魔板が引き起こすよどみなどにより完全混合は不可能であり、測定データは不安定となる。そこで、NaCl 溶液に代表される電解質溶液のイオン濃度が測定できる電気伝導度を晶析槽内に導入し、溶液中の現象を解明することを目的とする。本研究では、NaCl 溶液だけでなく他の電解質水溶液(NH₄H₂PO₄)も用いることによって、製塩プロセスにとどまらず、各種相変化、相平衡プロセスに応用可能であると考えられる。

2. 実験

本研究では、Fig. 1 に示すようなシステムを完成させ、晶析槽内の懸濁密度や過飽和度をリアルタイムで観察した。まず、ダブルジャケット型晶析槽に電気伝導度のプローブを導入し、電解質溶液のイオン濃度を測定する。また、ペン型の小型顕微鏡を導入し、内部の様子を撮影し、輝度を算出する。これらのデータをロガーもしくはパソコンによって回収し、晶析槽の現象を把握しながら、その制御を行う。今回の実験では、溶解度の温度依存性の小さい NaCl(実験 1)と大きい NH₄H₂PO₄(実験 2)の2つの溶質に対して実験を行った。

2.1 実験 1

NaCl の溶解度は温度依存性が小さいため、冷却晶析における溶液のイオン濃度変化を電気伝導度として捉えることは困難である。そこで、貧溶媒晶析系で Fig. 1 の⑤に示すように小型顕微鏡を懸濁液に挿入し、その輝度の変化から内部の様子の観察を行った。実験方法は、300 rpm で攪拌させている 300 ml、15°C の NaCl 飽和水溶液に貧溶媒であるアルコール(エタノール、1-プロパノール)を滴下していきながら結晶を析出させた。滴下量はすべて

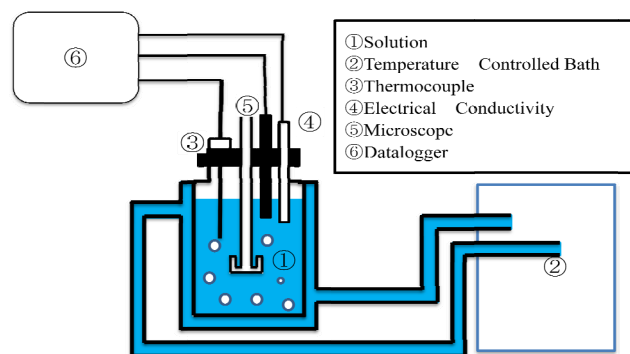


Fig. 1. Experimental Apparatus

Table 1. Experimental conditions for anti-solvent

Anti-Solvent	Dropping Speed (ml/s)
Ethanol	0.01690
Ethanol	0.00625
Ethanol	0.00695
Ethanol	0.00454
1-Propanol	0.00662

50 ml とし、滴下速度を変更した。滴下終了後、結晶をろ過乾燥させてから結晶量を測り、レーザー解析で粒度分布を計測する。NaCl に関する実験条件を Table 1 に示す。

2.2 実験 2

NH₄H₂PO₄ (MAP: Mono-Ammonium Phosphate) の溶解度は温度依存性が高く、冷却時の析出におけるイオン濃度の変化が電気伝導度 (EC: Electrical conductivity) として観察され、その電気伝導度の変化によって、核生成および結晶成長速度の情報が得られる^[1,2]。

実験方法は、15°C の 300 ml の MAP 水溶液を 300 rpm で攪拌させながら 10°C まで下げ過飽和状態にする。但し、10°C に下げる際に結晶が析出した場合は、温度を上げ飽和状態に戻し再度温度を下げる。冷却後、種晶 (275 μm) を 2 g 投入し、電気伝導度と温度を一秒間隔で計測する。計測終了後、電気伝導度から溶解量を計算する。また、結晶を取り出し、ろ過・乾燥させてから結晶量を測り、レーザー解析で粒度分布を計測する。さらに、平均粒径の結晶を顕微鏡で観察し、結晶の縦横比を求めた。本実験では、Table 2 に示すように、溶液中の不純物(金属イオン Al³⁺ や金属キレート錯体 Al³⁺-EDTA)が、核生成、成長に

Table 2. Experimental conditions for Al³⁺ and chelate agent

Impurity	Amount of Chelate [g]	Aluminum conc. [ppm]
Pure	-	-
Al ³⁺	-	1
Al ³⁺	-	5
Al ³⁺	-	10
Al ³⁺ -EDTA	0.00542	1
Al ³⁺ -EDTA	0.027	5
Al ³⁺ -EDTA	0.0542	10
EDTA	0.00542	-

及ぼす影響を検討した。

3. 結果と考察

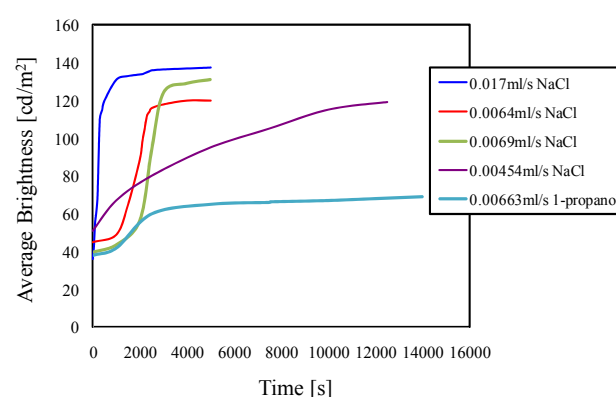
3.1 実験 1

Table 1 の NaCl の実験条件における輝度の結果を Fig. 2 に示す。(a) が示すように、滴下速度が速いほど、結晶が析出するため、輝度が急激に上昇する。そこで、(b) に示すように、滴下量と輝度のグラフに変換した。同じ滴下量でも、滴下速度が速いほうが、輝度がより急激に大きくなるのがわかる。

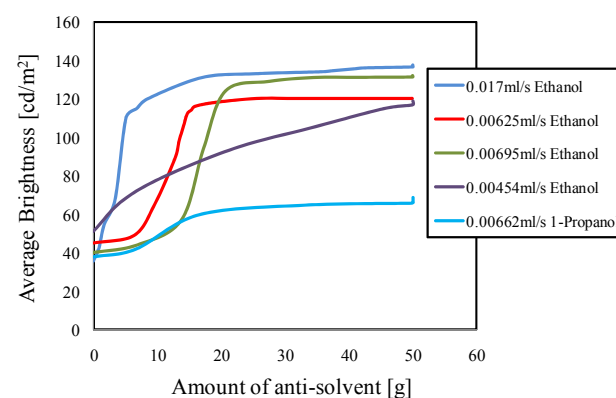
Fig. 3 に滴下終了後の粒度分布を示す。滴下速度が速いほうが粒子径が小さい。これは、速い滴下により小さな結晶が生成するため、同じ滴下量でも輝度が上昇したと考えられる。今回、攪拌スピードを一定にして行ったが、攪拌スピードも粒子径分布に影響を及ぼすと考えられる。しかし、粒子が凝集するため、粒度分布と輝度の関係は、より詳細に検討していく必要がある。

3.2 実験 2

Table 2 の MAP の実験条件における溶解量の変化結果を Fig. 4 に示す。(a) の金属イオン (Al³⁺) の濃度の影響では、高濃度になるほど成長速度が遅くなることを示している^[3]。また、成長速度のキレート剤による回復効果を検討するため、EDTA (エチレンジアミン四酢酸) を Al³⁺ イオンと当モル添加し、その影響を検討した。(b) の溶解量が示すように、いずれの濃度 (1, 5, 10 ppm) においても、キレート剤を添加すると、無添加の場合と比較し、成長速度が回復する^[4]。特に、1 ppm の場合の成長速度は、純粋系のものよりも成長速度が回復した。これは、EDTA のみの添



(a) Relation between time and brightness



(b) Relation between anti-solvent amount and brightness

Fig. 2. Brightness for various dropping condition

加の場合には、成長速度促進効果があり、これが回復効果を上回ったと考えられる。

これらの溶解量の変化をより詳細に検討するため、最終的に得られた結晶の粒径分布を測定した。Fig. 5 にその粒径分布を示す。種晶は平均粒径 275 μm を使用して

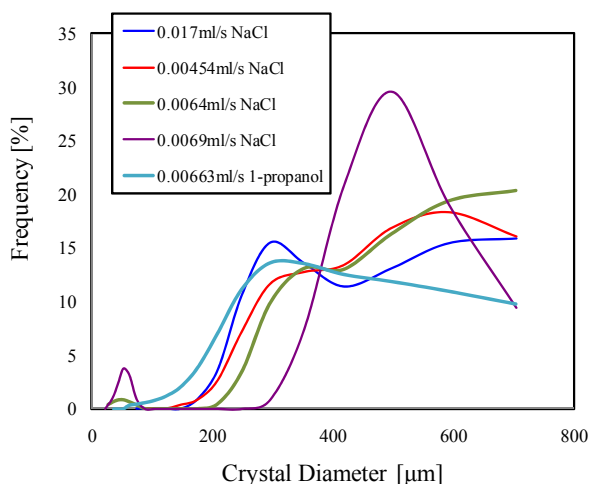
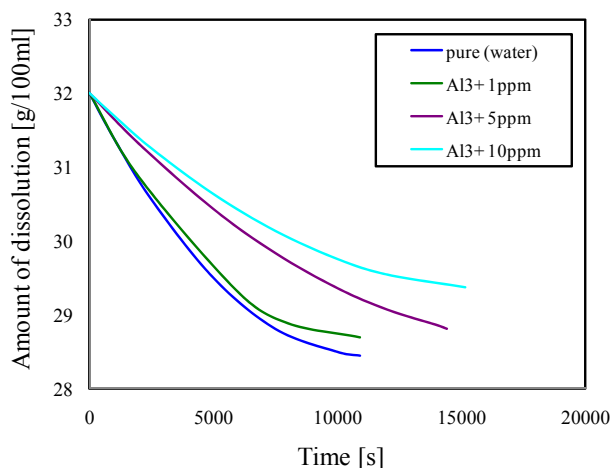
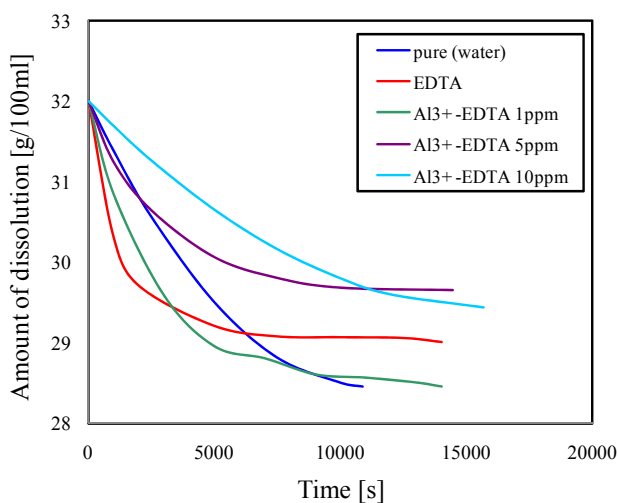


Fig. 3. CSD for various dropping condition

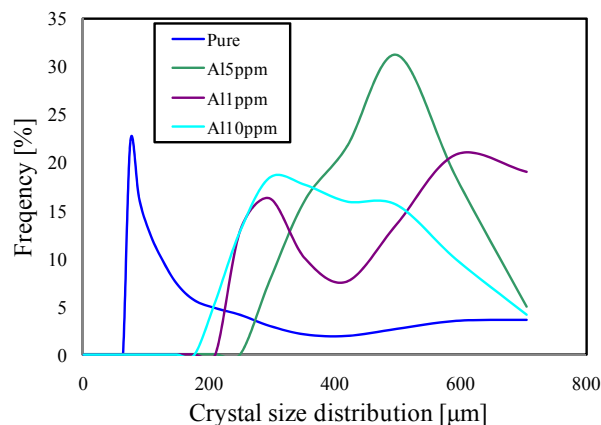


(a) Al³⁺ amount

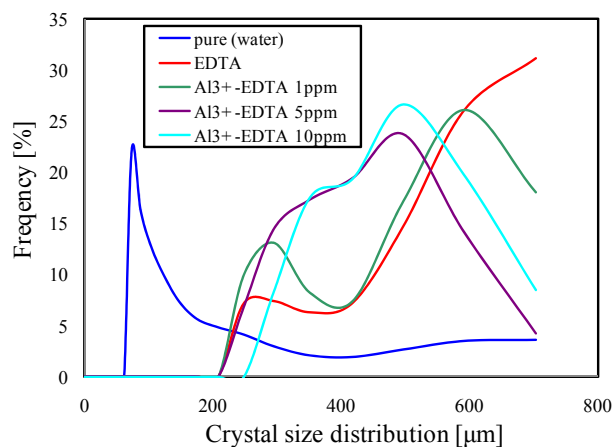


(b) Chelate agent amount

Fig. 4. Dissolution profiles for different kinds of impurity



(a) Al³⁺ amount



(b) Chelate agent amount

Fig. 5. Crystal size distribution for various impurities

おり、それ以下の粒子径や2つのピークを示すものは2次核生成により生成したものと考えられる。不純物を添加すると2次核生成を抑制することを示している。

次に、粒度分布から得られた各平均粒子径における顕微鏡画像を Fig. 6, 7 に示す。不純物添加系ではいずれの場合も針状結晶となった。これは、MAP 結晶の(100)面への不純物が吸着し成長を阻害したためと考えられる^[5]。そこで、各結晶の平均粒径における縦横比を算出した。Table 3 に各結晶の性状を示す。縦横比が小さいほど2次核生成を引き起こすことがわかる。不純物は成長だけでなく、核生成も抑制すると考えられる。ここで、2次核生成の有無は◎が非常に支配的であり、○は2次核生成と成長、△は成長が支配的であることを意味する。一方、析出した結晶は全体的に 70% 近くまで収率は得られたものの、Al³⁺と EDTA を入れた場合は析出速度は向上したものの収率は低下した。

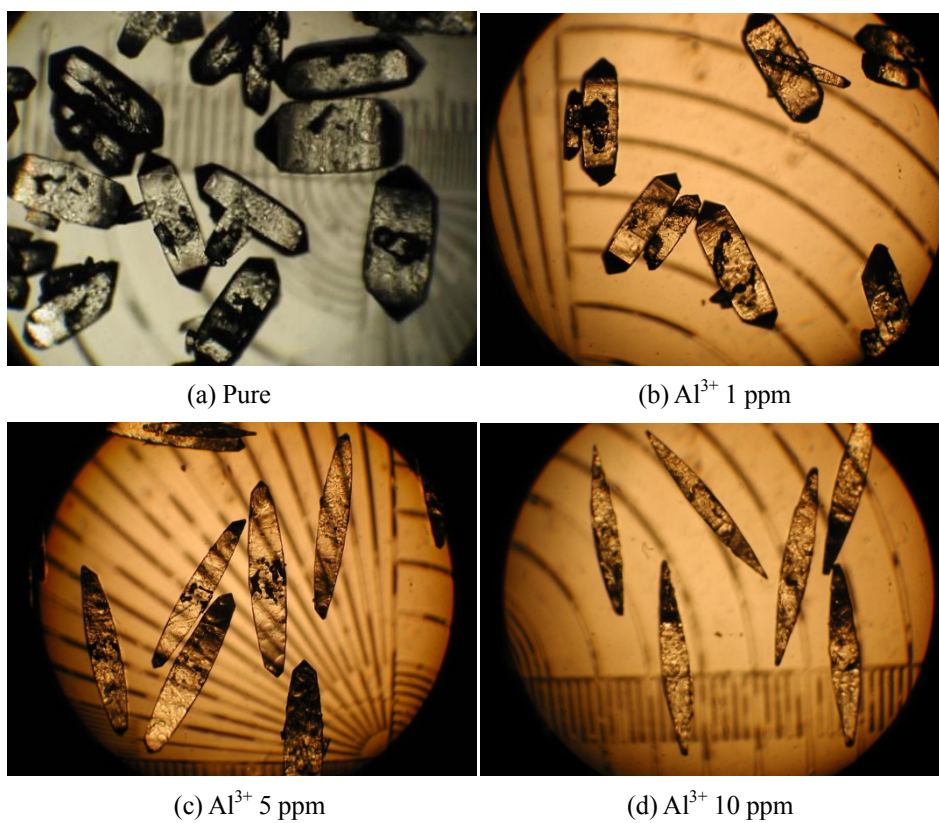


Fig. 6. Crystal shape from solution with Al^{3+}

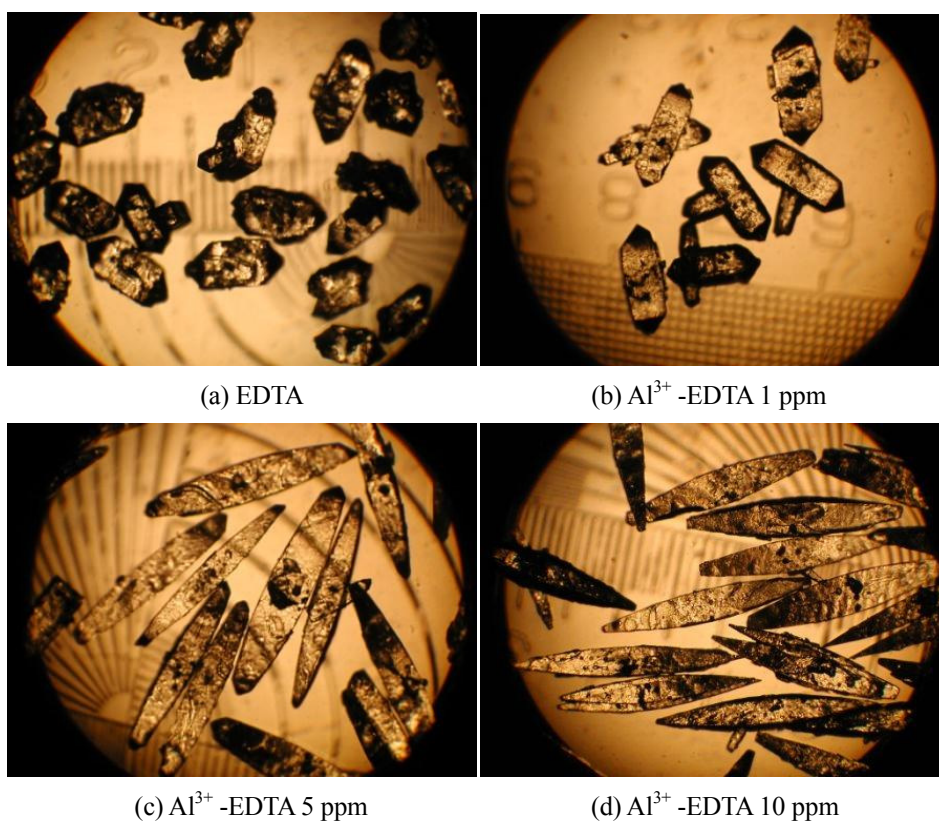


Fig. 7. Crystal shape from solution with Al^{3+} -EDTA

Table 3. Crystal properties obtained for various impurities

	Amount of Crystal [g]	Yield [%]	Average Crystal Diameter [μm]	Aspect Ratio (Long /Wide)	Secondary Nucleation
Pure (water)	17.7	74.8	592	2.83	◎
Al ³⁺ 1 ppm	16.6	69.4	592	3.59	○
Al ³⁺ 5 ppm	15.4	63.7	497.8	5.57	△
Al ³⁺ 10 ppm	14.7	60.3	296	6.05	△
Al ³⁺ -EDTA 1 ppm	16.1	67.1	592	3.35	○
Al ³⁺ -EDTA 5 ppm	13.5	54.8	497.8	6.03	△
Al ³⁺ -EDTA 10 ppm	13.8	56.1	497.8	6.49	△
EDTA	16.5	69.0	497.8	2.27	△

4. 結論

NaCl 水溶液に関する実験では、溶解度の温度依存性が小さいために貧溶媒を滴下し、その懸濁液の輝度を測定することによって、内部の現象を観察した。滴下速度や貧溶媒の種類が粒子径に及ぼす重要な因子であることを示した。今後、輝度値の分布を詳細に検討し、粒子径分布と比較する必要がある。

次に、MAP 水溶液に関する実験では、電気伝導度を用いて溶液内のイオン濃度を測定し、核生成・成長現象を予測した。Al³⁺ が含まれる場合、析出速度が遅くなり、また、キレート剤が含まれると析出速度は純粋系より速くなることを示した。Al³⁺ にキレート剤を当モル投入することによって金属キレート錯体となり、価数が3価から1価に減少する。これにより、不純物の結晶表面への付着が抑制され、成長速度の抑制に繋がったものと考えられる。また、粒度分布から、Al³⁺ やキレート剤添加により2次核生成は抑制

されることを示した。一方、成長速度は回復させるものの、針状結晶が得られ結晶表面への吸着が完全に抑制されないことがわかった。

文献

1. J. Utomo, Y. Asakuma, K. Maeda, K. Fukui, N. Balliu, M.O. Tade, *Chemical Engineering Journal*, 156, 594-600 (2010)
2. J. Utomo, N. Balliu, Y. Asakuma, K. Maeda, K. Fukui, M.O. Tade, *Advanced Powder Technology*, 21, 392-400 (2010)
3. L.A. Guzman, K. Maeda, S. Hirota, M. Yokota and N. Kubota, *J. Crystal Growth*, 181 272 (1997)
4. K. Sangwal, J. Torrent-Burgues, P. Gorostiza and F. Sanz, *Crystal Research Technology*, 34 667 (1999)
5. S. A. de Vries *et al.*, *J. Crystal Growth*, 205 202 (1999)

Establishment of Controlling Various Crystallization Behaviors by Conductivity - Mechanism of Nucleation, Growth and Impurity Effect from NaCl Solution -

Yusuke Asakuma

University of Hyogo

Summary

Introduction Various kinds of crystallization behavior such as nucleation, growth, impurity effect and impurity distribution etc. in manufacturing process of pharmaceutical and food are unstable and causes the difficulty of controlling and predicting crystal quality. In our laboratory, models of secondary nucleation and distribution of impurity have been designed and have played an important role to clarify their behaviors. In this study, the aim is to understand behaviors in crystallizer with the electrolyte solution of NaCl and $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ by means of electrical conductivity and self-produced turbidity meter.

Experimental Prove of electrical conductivity is introduced in crystallizer of double jacket type to measure the conductivity of the solution. Also, brightness of the solution is calculated from motion picture by microscope of pen type.

(Exp. 1) It is difficult to catch the change of ion concentration from the conductivity because temperature dependency of solubility of NaCl is lower. Accordingly, inside of crystallizer is observed by the change of brightness obtained from microscope in anti-solvent crystallization process. Alcohol (ethanol and 1-propanol) as an anti-solvent is dropped into crystallizer pooled with NaCl solution (volume; 300 ml, rotation speed; 300 rpm, saturation temperature; 15°C) and small crystal is precipitated. Dropping amount is 50 ml and the speed is changed as an operating condition. After dropping, size distribution of filtrated and dried crystal is measured by laser diffraction method.

(Exp. 2) Change of ion concentration in precipitation process is measured by electrical conductivity because temperature dependency of solubility of $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ (MAP: Mono-Ammonium Phosphate) is higher. Accordingly, information of nucleation and crystal growth could be obtained. First, saturated solution at 15°C is prepared in 300 ml vessel and the temperature is cooled down to 10°C . Secondly, seed crystal (size; $275\ \mu\text{m}$, weight; 2 g) is inserted into the supersaturated solution and the conductivity is measured at every one second. Finally, crystal size distribution and aspect ratio of average size are measured after crystallization. In this experiment, concentrations of metal ion (Al^{3+}) and/or chelate agent (EDTA; Ethylen diamine tetra acetic acid) are changed as an operating condition to investigate nucleation, growth and impurity effect.

Results and discussion

(Exp. 1) Brightness increases quickly in the case of higher dropping speed because more NaCl crystal is precipitated. On the other hand, crystal size is smaller when the speed is faster. Smaller crystal is obtained by fast dropping because anti-solvent is diffused soon.

(Exp. 2) Higher Al^{3+} concentration in MAP crystallization process causes lower crystal growth rate. Same amount of chelate agent for Al^{3+} concentration shows recovery effect of growth rate. On the other hand, needle crystal is obtained if solution includes metal ion or metal chelate complex. This is reason why impurity with positive charge is adsorbed on (100) face only. Also, crystallization process of smaller aspect ratio causes more secondary nucleation.