

深溝型マイクロリアクタを利用した食塩の貧溶媒晶析

外輪 健一郎

徳島大学大学院ソシオテクノサイエンス研究部

概要 過飽和度は晶析によって得られる結晶の品質を左右する重要な因子である。過飽和度を制御する手法としては多様な技術が存在しているが、近年ではマイクロ流路を利用する技術も注目されている。マイクロ流路においては、その形状や流動条件を最適化することにより極めて高い混合性能を得ることができる。マイクロ流路は処理量が小さいという欠点があるが、簡単な構造で処理量を増大する手法として深溝型マイクロ流路が提案されている。本研究では、塩化ナトリウムの貧溶媒晶析を、深溝型マイクロ流路を利用して実施し、得られる結晶の分布を評価することを目的とした。

まず、マイクロ流路および深溝型マイクロ流路の混合性能の評価を行った。マイクロ流路における流れの可視化実験を行ったところ、混合性能が流量の増大とともに向上する傾向が見られた。また、流路途中にバンドを設けることによっても混合性能の改善がみられることが示された。深溝型マイクロ流路における流体挙動は、まず流れの数値シミュレーションによって検討を進めた。混合状態を評価するため、出口面における流体組成分布の標準偏差に注目した。この値は混合性能が高いときにより小さな値を示す。マイクロ流路の場合と同様に流速を増大させるにつれて混合性能が向上した。また、流路内部に拡大部や切り込みを設けて流れを乱れさせると混合性能が一層向上することも示された。これらの傾向は、混合性能評価に広く用いられているピラモー・ダッシュマン反応を用いた実験によっても確認された。

貧溶媒晶析実験においては、ビーカー、マイクロ流路、深溝型マイクロ流路の3種を用い、結果を比較した。貧溶媒としてはエタノールを用いた。純水の飽和水溶液とエタノールを用いて、マイクロ流路での貧溶媒実験を行うと、閉塞が激しく生じた。そこで、貧溶媒として純水なエタノールではなく、80 vol %のエタノール水溶液を用いて実験を行ったところ、閉塞を回避できることが示された。マイクロ流路を用いて貧溶媒晶析を行うと、ビーカーを用いた場合に比べて微細で粒径がより揃った粒子が得られた。深溝型マイクロ流路を用いた場合においても同様の傾向が見られた。拡大部を有する深溝型マイクロ流路は混合性能が高いため、塩化ナトリウム粒子の粒子径および分散係数を小さくするのに最も有効であった。

1. 緒言

任意の品質を持った結晶を製造する技術は極めて有用である。結晶の代表的な品質としては粒径分布が挙げられる。粒径を調節するためには、過飽和度の制御が重要である。一般に高過飽和条件では核発生速度が増大し、微細な結晶が大量に得られることが知られている。過飽和状態を作り出す手法としてはいくつかの手段があるが、そのうち食塩は、冷却法は適さない。これは飽和濃度の温度依存性が小さいからである。工業的には蒸発による濃縮で過飽和状態とし結晶を析出させる蒸発晶析が一般に用いられている。蒸発晶析では濃縮がゆっくりと進むので、

過飽和度を大きくすることは難しい。

冷却によらない食塩析出法としては、貧溶媒晶析が考えられる。貧溶媒晶析では、良溶媒である水に食塩を溶解させておき、そこに貧溶媒であるアルコールなどを大量に添加することで水の溶媒としての能力を低下させ結晶を析出させるものである。一般に食塩水と貧溶媒との混合速度を大きくすると、過飽和度を大きくすることができる。さらに貧溶媒晶析において、混合速度を自由に变化できれば、食塩結晶の粒径を自由に制御できると言える。しかし、一般の攪拌槽を用いて貧溶媒晶析を行うと、貧溶媒を短時間で均一に攪拌することが難しいだけでなく、高速に大

量の貧溶媒を添加することができないため、精密な粒径制御は困難となる。

そこで本研究では、将来の化学装置として有望視され、既に実用化も進められているマイクロリアクタ⁽¹⁾を活用して貧溶媒晶析を行い、食塩結晶の粒径制御の可能性を探ることとした。マイクロリアクタは代表径が 1 mm 前後の流路(マイクロ流路)で構成された化学装置であり、ミリ秒オーダー以下の短時間での流体混合が可能であるという特徴を有している。大型装置に比べると迅速な混合や除熱を行うことができるという特徴があることから、過酷な条件下での反応や、合成条件の精密な制御による反応収率向上などの効果が確認されており、反応装置としての応用が主体として進んでいる⁽¹⁾。

マイクロリアクタはマイクロ流路で構成されているため、工業的に活用するためには処理量を増大させる技術が必要である。通常は、複数のマイクロリアクタを並列化させる手法(ナンバリングアップ)が採用される。しかし高価なマイクロリアクタを多数用いるのは問題となるケースも見られている。

我々の研究室では大量処理をより容易に実現できるマイクロリアクタとして、深溝型マイクロリアクタを提案している^(2,3)。マイクロリアクタにおいて混合される流体が衝突する方向を水平方向と捉えてみると、高速混合といった特長は水平方向の流路寸法に影響されるものの、垂直方向の寸法にはあまり影響されないと予想される。このことは水平方向の寸法が 1 mm オーダーとしたまま、垂直方向の寸

法を大きくすると処理量を増大できる可能性を示している⁽²⁾。深溝型マイクロリアクタは、以上のようにアスペクト比が大きい流路(深溝型マイクロ流路)を活用したマイクロリアクタを指す。平成 19 年度には NEDO の支援を受け、1,000 t/yr の処理が可能な深溝型マイクロリアクタの開発も完了している⁽²⁾。さらに深溝型マイクロリアクタの内部に微細な切り込みなどを設けたり、流量を変化させたりすることで、混合速度を調整できることも示唆されている⁽⁴⁾。

以上のような背景に基づき、本研究では、食塩の貧溶媒晶析に対する貧溶媒混合速度の影響と、深溝型マイクロ流路の流動特性の検討を進めることとした。

2. マイクロ流路を用いた食塩の貧溶媒晶析

まずマイクロリアクタを用いた貧溶媒の高速混合が食塩の粒径に及ぼす影響について調査を行った。マイクロリアクタは長さ 30 mm、幅 70 mm、厚さ 2 mm のアクリル板を材料として用い、作製した。作製においてはまず、1 枚のアクリル板の上にマイクロマシニングセンター (PMT 社: MICRO-MC2 Light) で幅 0.5 mm、深さ 0.5 mm の溝を切削した。流体の出入りのための穴を設けた別のアクリル板を用意し、これらを重ね合わせて 120°C で融着させ、マイクロリアクタとした。図 1 にその寸法を示す。

まず、作成した流路の混合性能を評価する実験を行った。これには赤色色素であるニューコクシン水溶液を用い、これと水(無色)とを混合して色素の分布を観察した。シリンジポンプを用いてそれぞれの流体をマイクロ流路に

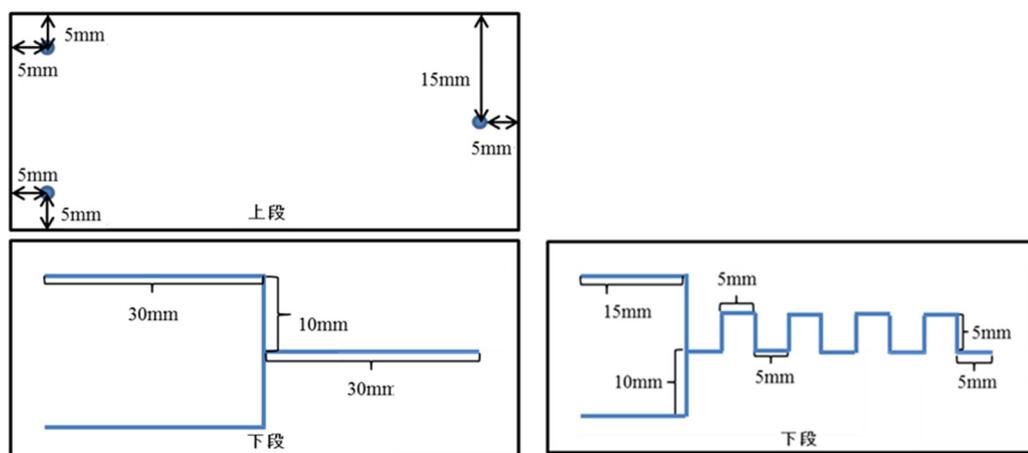


図1. 作製したマイクロ流路の寸法 (左:T字型マイクロリアクタ, 左上:流体の出入りのための穴を備えたアクリル板, 右: 屈曲部を有するマイクロ流路)

導入し、合流部を撮影した結果の一部を図2に示す。この実験では両流体ともに同流量で流している。それぞれの流体の流量が 4 mL/min であった場合には、ニューコキシンの発色が流路の片側のみを観察され、混合が進行していないことが確認された。これは流量が 4 mL/min 以下でも同様であった。5 mL/min 以上とすると図2(右)のように合流後に混合が進行し、ニューコキシンの拡散している様子が観察された。図3には、各流体の流量が 1 mL/min である場合について、屈曲部を有するマイクロ流路におけるニューコキシンの拡散挙動を観察した結果を示す。流量が小さいにも関わらず最初のベンドにおいて流れが乱れ始めている。この条件において流体が合流部から最初のベンドに達するまでの時間は 0.038 s であり、条件を整えることで短時間で混合を達成できることが確認された。

以上の混合性能を有するマイクロ流路を用いて食塩の

貧溶媒晶析を行った。貧溶媒としてはエタノールを用いた。まずエタノール水溶液の濃度と塩化ナトリウムの溶解度の関係を調べたところ図4を得た。

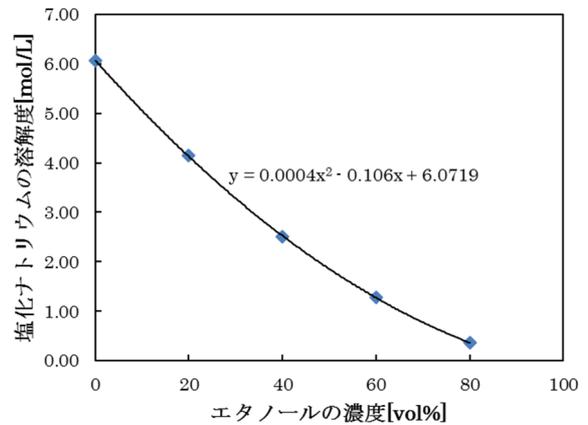


図4. 食塩溶解度とエタノール水溶液濃度の関係

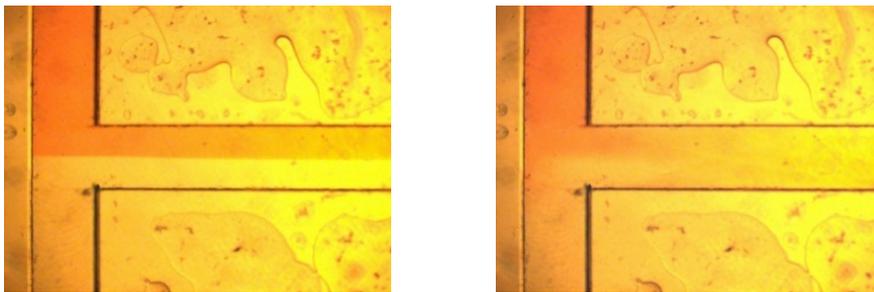


図2. T字型マイクロ流路の合流部の観察結果(左:流量各 4 mL/min, 右:流量各 5 mL/min)

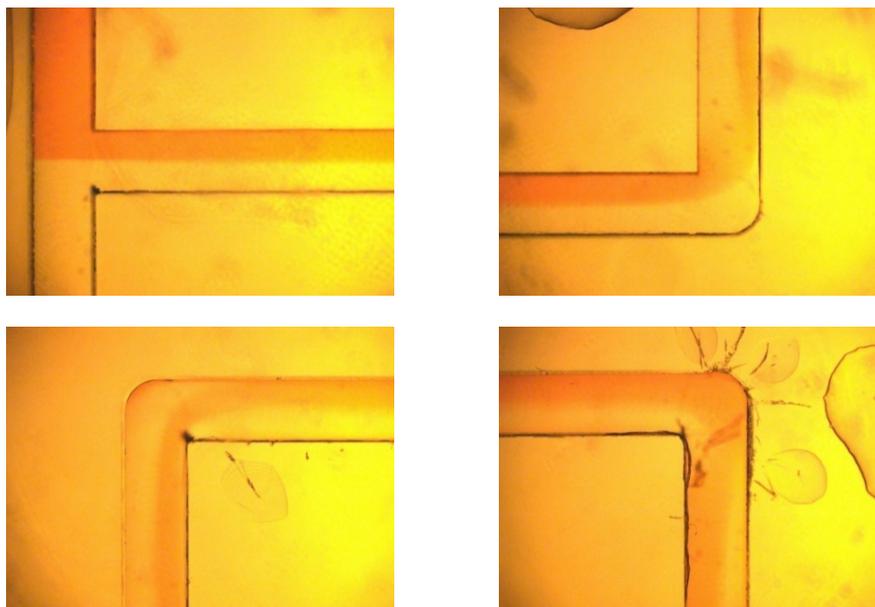


図3. 屈曲部を有するマイクロ流路の観察結果(左上:合流部, 右上:1 番目のベンド, 左下:2 番目のベンド, 右下:3 番目のベンド, 流量は各流体とも 1 mL/min)

飽和塩化ナトリウム水溶液とエタノール水溶液をそれぞれ調製し、バッチ反応器と T 字型および屈曲部を有するマイクロ流路で貧溶媒晶析の実験を行った。純水なエタノールを貧溶媒として用いると流路が閉塞する問題が生じた。そこで、貧溶媒の能力を調節するため、エタノール水溶液を貧溶媒として用い、その濃度を調節することで貧溶媒の能力を制御した。その結果エタノール濃度が 90 vol %以上になると閉塞が生じ 70 vol %以下では結晶がほとんど得られないことが分かった。そこで、本実験は 80 vol %のエタノール水溶液を貧溶媒として用いることとした。

貧溶媒晶析の実験においては、飽和食塩水と 80 vol %のエタノール水溶液をシリンジに仕込み、シリンジポンプを用いて、流量比 1:1 でマイクロ流路に送液した。マイクロ流路を出たスラリーは、300 rpm で攪拌させている 50 mL ビーカーに捕集し 15 分間攪拌した。得られた結晶の粒径分布を計測するため、結晶をデジタルマイクロスコープで撮影し、ランダムに選んだ 200 個の結晶の大きさを測定し、粒径分布を得た。比較のためビーカーでの貧溶媒晶析実験も実施した。結果を図5に示す。

マイクロ流路を用いることによりビーカーを用いた場合よりもメジアン径が小さく、変動係数の小さい粒子が得られていることが確認された。一方で、流量を増大させたり、屈曲部を採用して混合性能を向上させたりすると粒子径が

小さくなると考えられたが、逆に大きくなる結果が得られた。この原因としては混合が悪いときには両流体が接触する面で高い過飽和度が生じて平均粒径が小さくなることや、高速混合することで流路全体が高過飽和状態となって凝集が進行するなどのメカニズムが考えられるが、原因の特定には至っていない。

3. 深溝型マイクロ流路の流動特性

深溝型マイクロ流路は前述のT字型流路の深さを拡張した構造を有している。図2からも分かるように、この構造では流量をある程度大きくしないと良好な混合条件を得ることができない。屈曲部を設けることで混合促進することは深溝型マイクロ流路では現実的でない。一方で、流路内に微細な構造や拡大部を設けることで混合性能を大幅に向上できることが指摘されている⁽⁴⁾。本研究では拡大部や微細構造の寸法を変化させ混合性能に及ぼす影響を調査した。

まず、深溝型マイクロ流路内の流動を数値シミュレーションによって調査した。シミュレーションソフトウェアとしては、Fluent を活用した。2 種の水溶液が混合される場合を想定し、それぞれの流体の物性は水と同一(密度 1,000 kg/m³, 粘度 0.001 Pa・s)とした。流路幅、深さはそれぞれ 0.5 mm, 5.0 mm とした。微細加工などを施す場合には 0.5 mm を単位とする大きさの微細構造を想定した。

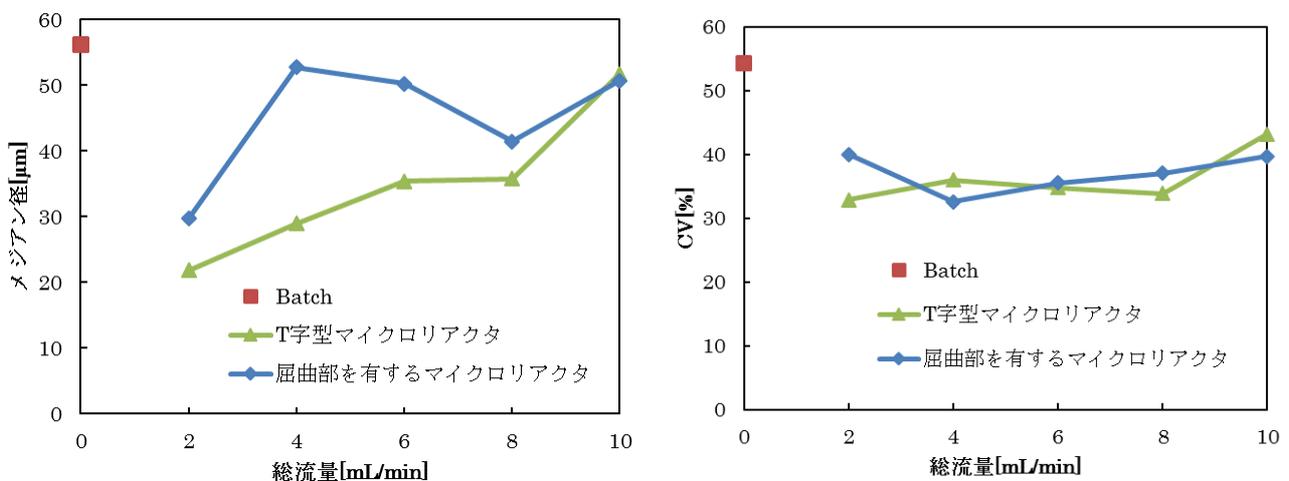


図5. 流量によるメジアン径(左)および変動係数(右)の変化

図6に本研究で想定した深溝型マイクロ流路の形状を示す。切り込みやバッフルなどの形状が異なる5通りのケースを想定した。2つの入口から異なる水溶液が導入されるとし、出口面における流体の濃度分布の標準偏差を求め、図7にまとめた。混合性能が悪い場合には標準偏差は大きく、均一な混合が達成されていれば標準偏差は0となる。最も単純な構造(①)では標準偏差が大きく、混合が進行しにくいことが分かる。一方で、拡大部や切り込みを設けることで混合性能を格段に向上できることが示された。

図6④の形状に着目し、流路寸法が混合性能に与える

影響を調査した。流路長さは混合後8mmとし、拡大後の流路幅を変化させて計算を行い、標準偏差を計算した結果を図8に示す。拡大幅が大きくなるにつれて出口の標準偏差は大幅に低下した。これは拡大幅の増大とともに流れがより強く乱されるためである。一方で、合流部から拡大部までの距離を変化させて混合性能に及ぼす影響も調べた。距離を大きくするにつれて標準偏差は0.2から0.18程度まで低下したものの、距離が2mm以上になると標準偏差はほぼ一定となった。以上より、拡大部の位置よりも拡大後の流路幅が混合性能に大きく影響をあたえることが明らかとなった。

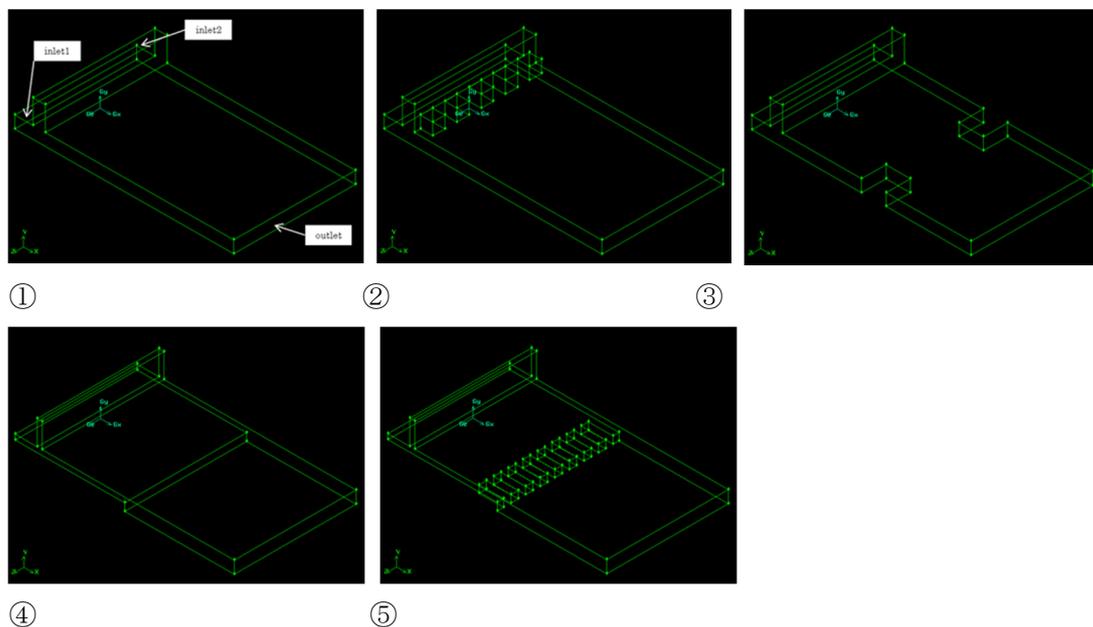


図6. 想定した深溝型マイクロリアクタの形状

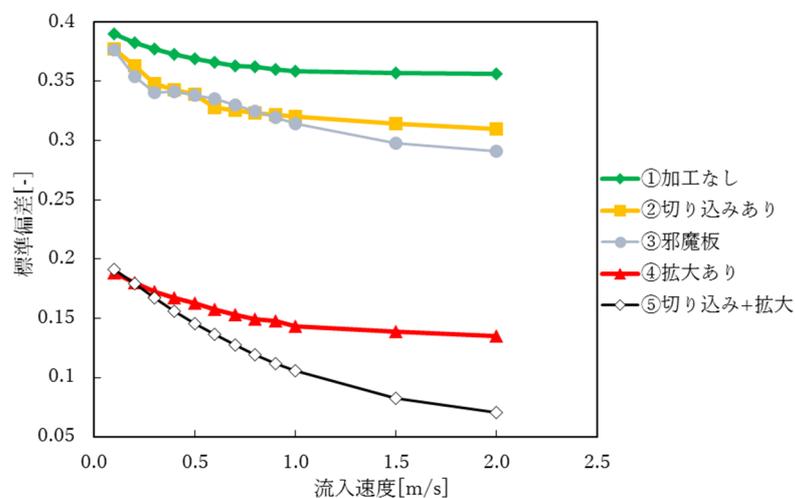


図7. 出口断面における成分分布の標準偏差

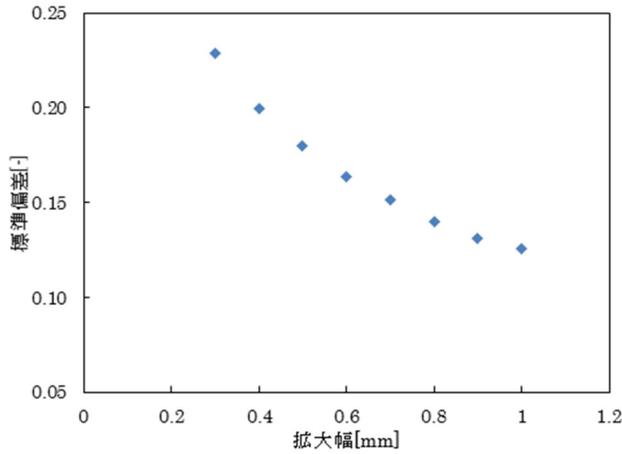


図8. 図6④の流路において、拡大幅が混合性能に及ぼす影響

切り込みをもうけると更に混合性能が向上することが、図7から読み取れる。しかし、切り込みは加工が難しいという欠点があるため、拡大部による混合性能向上効果は魅力的であると言える。拡大部のみによって混合性能をさらに向上させるため、図9に示すように、拡大後に、流路が再度縮小、拡大する形状を想定した検討を行った。この流路では拡大が2度おこなわれることとなり、混合性能の向上が期待される。図9に示すように縮小部から2度目の拡大部までの距離を変化させてシミュレーションを行ったところ、その距離にかかわらず標準偏差は0.06程度でほぼ一定となった。これは図7、図8のデータと比較しても、拡大部のみで達成できる標準偏差としては最低の値であり、高い混合性能を示すことが分かる。

以上の結果を検証するため、図7に示す形状を有する深溝型マイクロ流路を作製し、混合性能を実験的に評価した。この評価にはビラモー・ダッシュマン反応と呼ばれる反応を利用した。この反応は緩衝液中のヨウ素と酸による反応である。混合が迅速に進行すると酸は緩衝作用によってヨウ素に影響を及ぼさない。一方で、混合が遅い場合には、酸によってヨウ素がトリヨードイオンを生じ黄色に着色する。トリヨードイオンによる吸光は352 nmにピークが生じる。この波長での吸光度を混合性能の指標として用いた。吸光が小さいほど混合性能は良好であると言える。

実験で用いるマイクロ流路はアクリル板を素材として作製した。流路形状としては拡大や切り込みのないもの(FMR1)、拡大のみがあるもの(FMR2)、拡大と切り込み

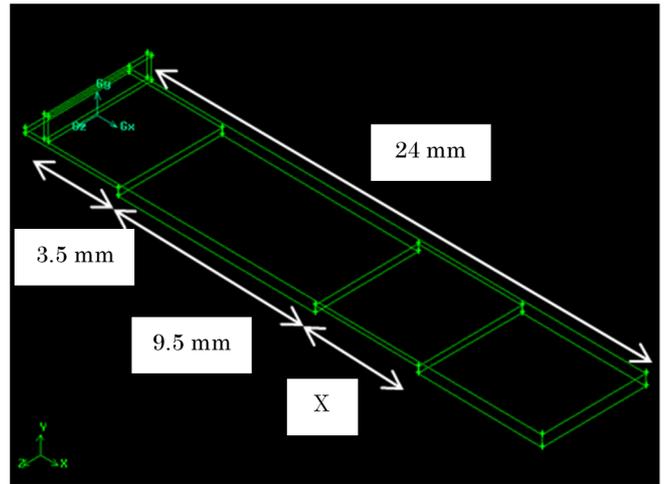


図9. 2カ所の拡大部を有する深溝型流路

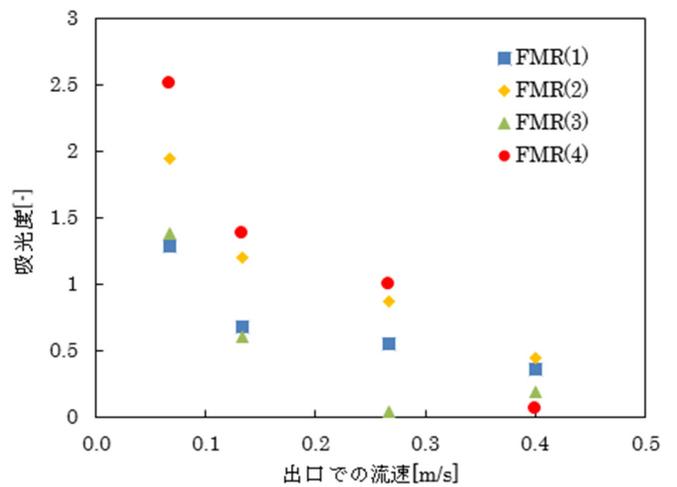


図10. ビラモー・ダッシュマン反応による混合性能評価

があるもの(FMR3)、それに2カ所の拡大部を有するもの(FMR4)の4通りを作製した。

出口の寸法は深さ5 mm、幅0.5 mmであり、拡大部を有する流路については、拡大前の流路幅を0.2 mmとした。作製法は、先述したものと同じである。

結果を図10に示すが、いずれの流路においても流速の向上とともに混合性能が向上する傾向が見られた。これは図7の結果を裏付けるものである。切り込みを有するFMR3は、今回の実験条件の範囲では最も良い混合性能を示した。また、2カ所の拡大部を有するFMR4は低流量条件で混合性能が低くなったが、高流量条件においては、FMR3と同等の混合性能を示した。

4. 深溝型マイクロ流路による食塩の貧溶媒晶析

深溝型マイクロ流路を用いて食塩水と貧溶媒を混合し、得られる結晶の粒度分布を評価した。比較のためビーカーを用いた貧溶媒実験も同時に行った。

ここで使用した深溝型マイクロ流路は、図7に示す①と⑤の形状のものである。これらを用いて食塩水とエタノールを2:1で混合して、ビーカーにスラリーを収集して15分間攪拌した。得られた結晶の画像を顕微鏡で撮影し、解析ソフトImageJを用いて、200個の粒子の大きさを測定した。その結果から平均粒子径などの統計データを算出した。

食塩水として飽和食塩水を用いて行った実験結果を図11に示す。図中、batch はビーカー実験の結果を示しており、FMRは図7①、m-FMRは図7⑤の形状の深溝型マイクロ流路を利用した実験結果である。粒径を見ると深溝型マイクロ流路を用いることによって、ビーカーよりも小さな粒子径が得られている。m-FMRを用いた場合には、FMRよりも平均径を小さくした。これはm-FMRがFMRよりも高い混合性能を示しているためである。しかし、FMRを用いた場合は平均粒子径が大きくなる場合も見られたほか、流量増大とともに平均径が増大する傾向も見られた。これは食塩水の溶媒として水を用いたため、貧溶媒であるエタノールと混合されることで溶解度が大きく変動することが原因である。溶解度が大きく変動すると過飽和度が急激に高くなり核の発生と凝集の双方が促進されたと考えられる。

食塩水の溶媒として純粋な水ではなく、水とエタノールを1:1の体積で混合した溶液を用いて実験を行った。これにより貧溶媒との混合の際の過飽和度の過度な上昇を抑制できると期待される。結果を図12に示す。2種の深溝型マイクロ流路のいずれを用いた場合においても、平均径が小さくなっている。また、m-FMRを用いた場合には、平均径が流速にかかわらずにほぼビーカー実験の約半分に減少した。変動係数も小さくなっており、粒径が揃った粒子が得られることが明らかとなった。

5. まとめ

マイクロ流路を用いた食塩の貧溶媒晶析を実施し、得られる粒子の粒径分布を評価した。マイクロ流路は混合を強化できる化学装置である。欠点として処理量が小さいことが挙げられるが、深溝型マイクロ流路は単純な構造を有し、かつ混合性能を向上できる装置である。流動シミュレーションおよび実験によって混合性能を評価したところ、深溝型の流路内部に拡大部や切り込みなどをもうけることで混合を一層促進できることが示された。深溝型マイクロ流路を用いて貧溶媒晶析実験を行ったところ、マイクロ流路で見られるような、貧溶媒との混合性能向上による粒径の減少が確認された。大きな処理量を確保できる深溝型マイクロ流路は工業的に活用しやすい。貧溶媒晶析における粒径制御に広く活用できる可能性があると言える。

参考文献

- (1) 吉田潤一監修, マイクロリアクター—新時代の合成技術—, シーエムシー出版, 2003; 草壁克己・外輪健一郎, マイクロリアクタ入門, 2008; 前一廣ほか, マイクロリアクターによる合成技術と工業生産, サイエンスアンドテクノロジー社, 2009; 前一廣監修, マイクロリアクター技術の最前線, シーエムシー出版, 2012
- (2) K.-I. Sotowa, K. Takagi, S. Sugiyama, “Fluid flow behavior and the rate of an enzyme reaction in deep microchannel reactor under high-throughput condition,” *Chem. Eng. J.*, 135(S1), pp. S30-S36 (2008)
- (3) K.-I. Sotowa, S. Sugiyama, K. Nakagawa, “Flow Uniformity in Deep Microchannel Reactor under High Throughput Conditions,” *Org. Process Res. Dev.*, 13(5), pp. 1026-1031 (2009)
- (4) K.-I. Sotowa, A. Yamamoto, K. Nakagawa and S. Sugiyama, “Indentations and baffles for improving mixing rate in deep microchannel reactors,” *Chemical Engineering Journal*, 167(2-3), pp. 490-495 (2011)

Antisolvent Crystallization of Sodium Chloride in Deep Microchannel Reactors

Ken-Ichiro Sotowa

Tokushima University

Summary

Supersaturation strongly influences the quality the product crystals obtained from crystallization. There are several techniques to control supersaturation, and use of microchannel is one of the alternatives. It is widely accepted that the microchannels show an excellent mixing performance when the geometry and the operating conditions are optimized. Deep microchannel is a sort of microchannel which can process chemicals at a high rate. This study was conducted to examine the performance of deep microchannel as an apparatus to carry out anti-solvent crystallization.

The mixing performance of microchannels and deep microchannels was examined. The flow visualization experiment showed that the mixing quality in microchannels largely depended on the flow rate. Bends in the microchannel also enhanced mixing of fluids. The fluid flow in deep microchannels was studied by conducting computational fluid dynamics simulation. The mixing quality was evaluated by means of standard deviation of fluid composition on the outlet surface. The study showed that the mixing quality improved by increasing the flow velocity, and by forming internal structures such as expansions and cuts. This was also confirmed in an experiment to evaluate the mixing quality using Villermaux-Dushman reaction.

In an anti-solvent crystallization experiment, saturated sodium chloride solution and ethanol were mixed using flask, microchannels, and deep microchannels. When pure ethanol was used as the anti-solvent, it was not possible to conduct experiment using microchannels due to clogging. Thus, ethanol was diluted with water before the experiment. The results of the size distribution analysis proved that small and narrowly distributed particles can be obtained by employing microchannel for anti-solvent crystallization. Similar results were obtained in an experiment using deep microchannels. Deep microchannels with expanding sections were most effective in reducing both the size and coefficient of variation of the sodium chloride particles.