

フロー晶析装置における流動状態が食塩の析出挙動に及ぼす影響の研究

外輪 健一郎

徳島大学大学院社会産業理工学研究部

概要 生産量が小さいプロセスにおいては回分式装置が通常用いられるが、必要とするマンパワーが大きく、かつ製品品質にばらつきが大きくなりがちであるといった問題が生じている。生産量が小さい製品であっても品質安定化などは重要な課題であることから、少量生産プロセスを連続化、いわゆるフロー化する技術の開発が強く望まれている。大型化学装置は連続操作されるものが多く、設計法操作法が明確になっているが、スループットが小さい装置の場合には、連続処理技術は発展途上にある。

フロー化技術の開発が強く望まれている分離操作の1つが晶析である。本研究において、我々は食塩の貧溶媒晶析をフロー装置で実施し、流れの状態が結晶粒径分布に及ぼす影響を調査した。また、流れの数値シミュレーションを実施してフロー晶析装置における流動状態が結晶成長速度に及ぼす影響を調査した。

食塩の貧溶媒晶析実験では、エタノールを貧溶媒として使用した。PMMA 基板を使用して深さ、幅ともに 0.5 mm のマイクロ流路を作製し、ここに貧溶媒と飽和食塩水を導入し合流させることで貧溶媒晶析を行った。攪拌槽を使用した場合に比べ、平均粒子径および CV 値が小さくなり、マイクロ流路を使うことで核発生が制御できることが示唆された。一方で、マイクロ流路の内部は層流であり、合流部などの流れが大きく変化する部分でのみ流体混合および核発生が進行すると考えられる。この点を回避するためにスラグ流を利用した実験を行った。スラグ流とは微細管路の内部で気泡と液滴が交互に流れる流動状態を指す。スラグ流では液滴内に循環流が生じることが知られており、流路全体にわたって流体混合を進行できる可能性がある。貧溶媒と飽和食塩水を合流させた後に空気を導入できる流路を、内径 1.5 mm の PTFE チューブを用いて作製した。実験の結果流速の増大とともに攪拌速度が増大し、平均径、CV 値がともに減少する傾向が確認された。

流れと結晶成長速度の解析においては、まず攪拌槽とフロー装置における結晶と流体の関係について考察した。攪拌槽内では、結晶に対して流体が一様流で接触していると考えられる。一方、フロー装置ではせん断流が支配的であると考えられる。これらの流動状態を想定して結晶周りの物質移動速度を計算したところ、攪拌槽よりもフロー装置において物質移動速度が大きくなる条件が存在することが示された。

1. 緒言

近年、各種単位操作のフロー化技術が注目されている。生産量が小さいプロセスにおいては回分プロセスが良く用いられているが、必要とするマンパワーが大きく、かつ製品品質にばらつきが大きくなりがちであるといった問題が生じている。生産量が小さい製品であっても品質安定化などは重要な課題であることから、フロー化に対する期待が高まりつつある。

石油化学産業をはじめとする連続プロセス中心の産業では、当然ながら連続操作が可能な反応装置や各種単位操作装置が存在しており、その設計法や操作方法が明らかになっている。一方で、処理量が小さいプロセス、例えば医薬品産業などでは回分装置の技術は成熟しているといえるが、連続装置、すなわちフロー装置の技術は発展途上である。

小型の流通式反応装置としては、マイクロリアクタ技術

に代表される各種の反応装置が存在する。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研究が主体として進んできた^[1]。

近年ではフロープロセス実現の要望の高まりを受け、フロー分離技術の開発に注目が集まっている。分離技術の中でも抽出に関してはマイクロリアクタをはじめとする分野でも広く技術開発が進められている。しかし抽出以外の分離技術への応用は長い間開発が進められてこなかった。

近年になって微細な管路を使った晶析技術に関する研究が注目を集めている。我々は、マイクロ流路を利用した晶析技術の開発およびマイクロ流路における流動状態が結晶析出に及ぼす影響を解明し設計論を提案することを最終目的として研究を進めている。本研究では、2つの検討を実施して知見を集積することとした。第一には、食塩の貧溶媒晶析をフロー系にて実施し、流動条件が析出する結晶に与える影響を実験的に明らかにすることである。第二には、流れの数値シミュレーションによって、フロー晶析における流れと結晶成長速度の関係を解析することである。フロー晶析において攪拌槽とは異なる形態の結晶成長が進行するという報告が見られるが、その理由について検討した例は少ない。流れと結晶成長の関係について考察を進めることは重要である。

2. フロー条件における食塩の貧溶媒晶析

マイクロ流路を利用して、フロー条件下における食塩の貧溶媒晶析を実施した。エタノール濃度による溶解度の変化のデータは図1に示す通りである^[2]。

貧溶媒晶析の実験は、ビーカーを用いた回分式条件、およびマイクロ流路を用いて実施した。ビーカーを用いる実験においては、飽和塩化ナトリウム水溶液 10 mL を 50 mL ビーカーに入れ、マグネティックスターラーで攪拌速度 300 rpm で攪拌させた。この攪拌している溶液に 80 vol%エタノール水溶液 10 mL を一度に添加し、15 分間攪拌を行った。この懸濁液をろ過した後、デシケーターで一晩乾燥させて結晶を得た。得られた結晶はデジタルマイク

ロスコープで観察し、粒度分布を測定した。

マイクロ流路を用いたフロー条件での実験では、まず飽和塩化ナトリウム水溶液と 80 vol%エタノール水溶液をまずシリンジに封入した。各溶液は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。マイクロ流路内でそれぞれの溶液を混合させて、流出する懸濁液を 300 rpm で攪拌させている 50 mL ビーカーに捕集した。ビーカーに懸濁液をすべて捕集後 15 分間攪拌し、この懸濁液をろ過して結晶を得た。得られた結晶はバッチ反応器と同様に粒度分布を測定した。マイクロ流路は 30 mm x 70 mm の PMMA 基板を用いて作成した。マイクロ流路の概形は図2に示すとおりである。図2(下)の形状の流路(幅、

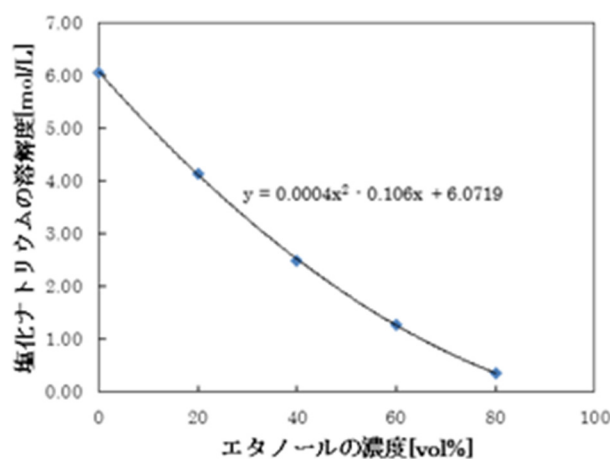


図1: エタノール濃度に対する食塩の飽和濃度の変化^[2]

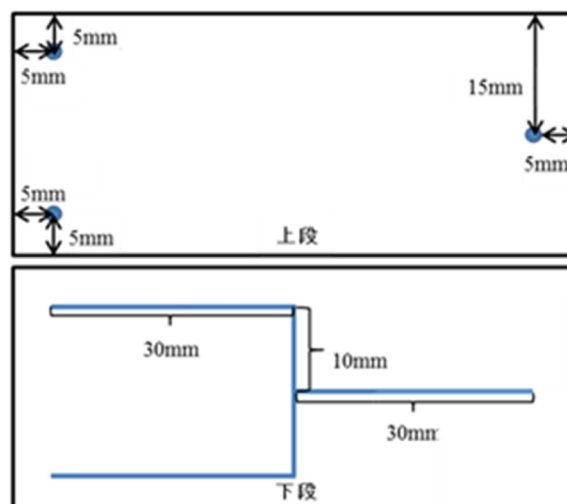


図2: フロー晶析実験で使用したマイクロ流路の寸法 (上) 切削後の流路を封止するために融着させる PMMA 基板の穴位置 (下) PMMA 基板上に切削する流路の形状

深さとも 0.5 mm)を基板上に切削し、その上に穴を開けた別の PMMA 基板(図2(上))を融着させ、流路とした。

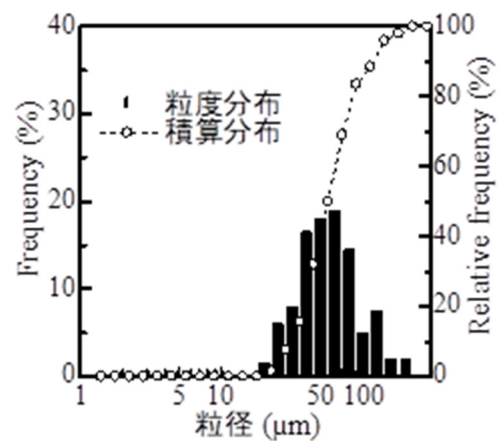
回分晶析、およびフロー晶析で得た結晶の粒径分布の一例を図3、4に示す。フロー晶析を利用することで、回分反応器よりも粒径、分散度がともに小さくなった。特に結晶粒径のばらつきである CV 値は、バッチ反応器と比較して明らかに小さいため、より均一な過飽和および核発生が可能であると言える。回分式晶析において CV が大きくなる原因は、一般に貧溶媒との不均一な混合や、二次核発生による核発生速度の時間的分布が考えられる。マイクロ流路を利用したフロー晶析では、混合開始から核発生までの時間をより均一に揃えることができるために、CV 値が低減したものと考えられる。

一方で流速を大きくすると粒子径が増大する傾向が見られている。今回の流量条件では、レイノルズ数が 60-300 程度であり、マイクロ流路内部は層流となっている。混合は合流部近傍の速度ベクトルが大きく変化する領域で進行する。流速が小さい条件では混合が十分ではなく、核発生はマイクロ流路を出る流路接続部などでの流れの乱れによって生じていると考えられる。一方で、流速が大きくなると合流部でも混合がより進行し、核が発生するようになる。現在の条件では合流部で完全な混合には至らないため、核発生速度が大きくなることはできず、粒子径が増大

したと考えられる。

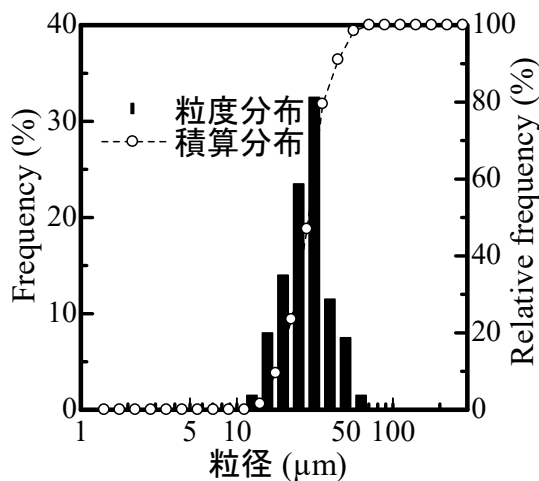
3. スラグ流を用いた食塩の貧溶媒晶析

マイクロ流路の内部の流動は層流となるケースがほとんどであり、合流部などの流れが大きく変化する部分を除けば混合は必ずしも早くない。また、大きな速度分布が生じているため滞留時間が均一ではない。これらの問題を解消する手法としてスラグ流を利用する方法がある。スラグ流とはマイクロ流路内の多相流の 1 形態であり、2 つの相が交互に流れる状態を指す。セグメント流あるいはテイラー流



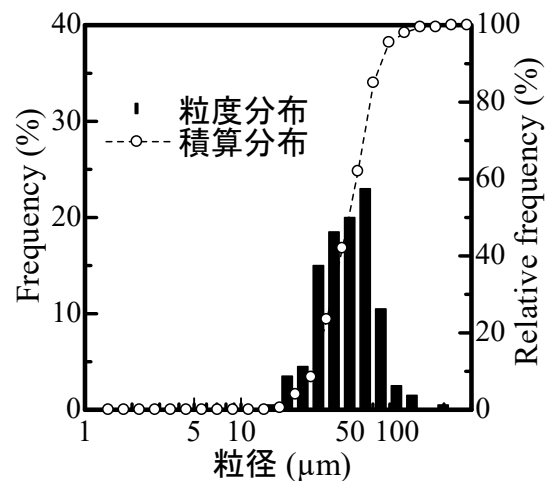
メジアン径=56.1 μm, CV=54.3%

図3:回分操作で得た結晶の粒径分布



メジアン径=21.8 μm, CV=32.9%

(a) 食塩水/貧溶媒=1/1 mL/min



メジアン径=51.8 μm, CV=43.2%

(b) 食塩水/貧溶媒=3/3 mL/min

図4:フロー晶析で得た結晶の粒径分布

と呼ばれることもある。例えば液と空気をマイクロ流路に導入すると、液滴と気泡が交互に流れるスラグ流を生じる。このとき、液滴は気泡によって押し出されるように流通するので液の滞留時間分布を狭くすることができる。また、液滴内部には循環流が生じることが知られており、これによって混合促進の効果も期待できる。スラグ流の実験装置図を図5に示す。流路は、内径1.5mmのPTFEチューブを接続して作製した。食塩水と貧溶媒の合流部から5cm下流にジョイントを設け、空気をシリンジポンプで導入した。食塩水と貧溶媒の流量は同一とし、空気の流量は液の流量と同一とした。図6に実験結果を示す。

スラグ流を利用すると、流路内での混合をより促進することができる。また流速を増大させることでスラグ内の循環速度が増大するので混合速度をより大きくすることができる。

図6を観察すると、メジアン径、CV値が回分式晶析の場合よりも小さくなっており、T字型マイクロ流路を用いた場合と同様に、これらを制御できることが示された。T字型流路とは異なり、流量増大とともに、メジアン径、CV値ともに減少する傾向が見られる。これは流速の増大とともに混合が促進されるためである。マイクロ流路ではレイノルズ数が小さいため流体混合は合流部や出口チューブ接続部など、流路の一部でのみ混合およびそれによる核発生

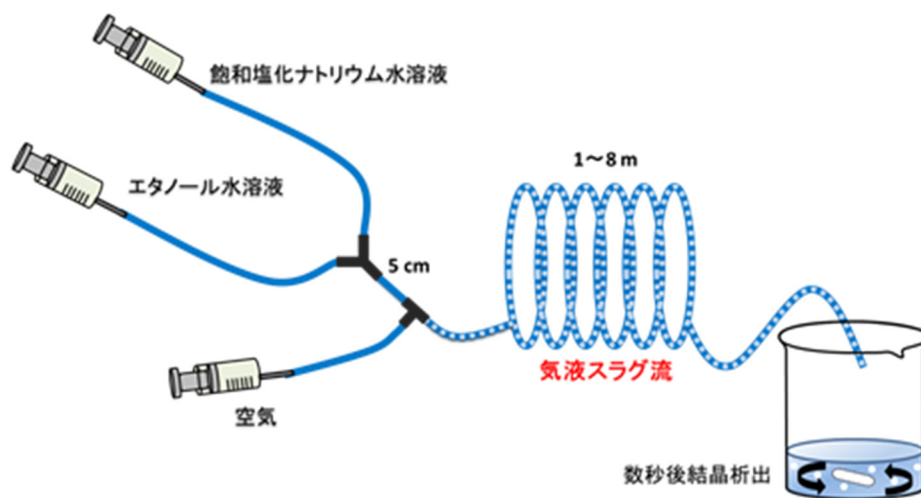


図5:スラグ流を利用した貧溶媒晶析の実験装置

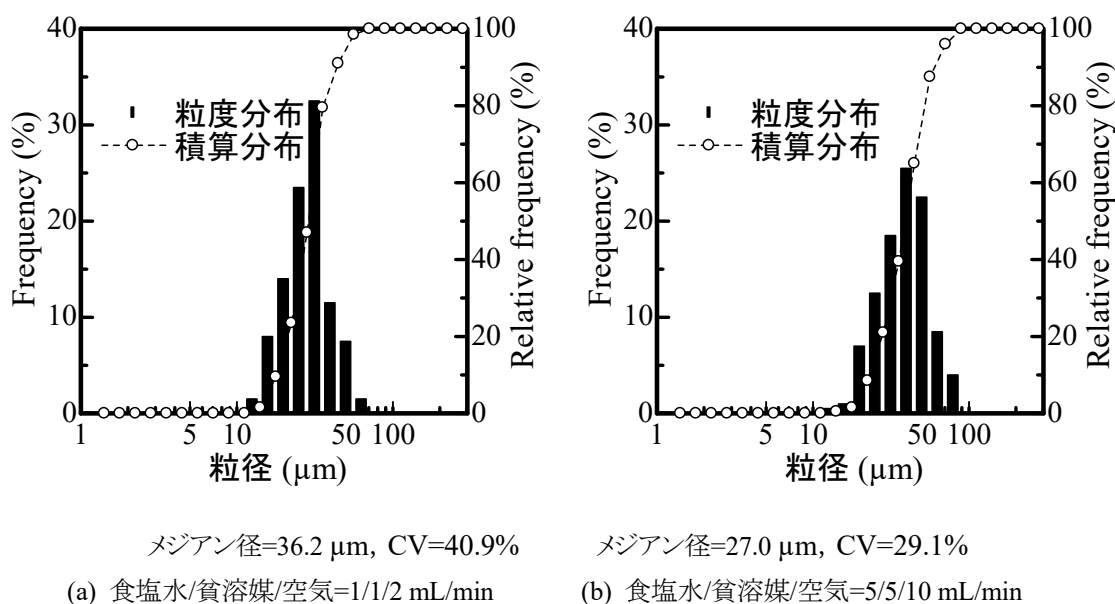


図6:スラグ流を利用したフロー晶析で得た結晶の粒径分布(合流後のチューブ長さを2mとした条件での結果)

が生じる。一方で、スラグ流を利用すると流路全体に存在する液滴内部で循環流による混合が進行する。このため混合の制御がより容易になったと考えられる。

4. 粒子周りの流動状態と結晶成長速度

フロー分離では、管路内を流通させている間に分離を完了せねばならない。晶析の場合には、結晶成長速度を増大させることが極めて重要になる。フロー晶析に関する文献において、結晶成長速度が攪拌槽に比べて増大するという結果が見られる^{3,4)}。フロー装置において攪拌槽よりも成長速度が増大するとすれば、その原因は流動状態の差異にあるとしか考えられない。成長における表面析出過程は、温度と溶質濃度のみに支配されると考えられ、装置による差異が生じるとは考えにくい。一方でバルクから結晶表面への物質移動は流動状態によって大きく変化する可能性がある。

攪拌槽内の流れは攪拌翼によって誘引される循環流となっている。循環の大きさは装置サイズと同じオーダーとなり、粒子よりも十分に大きい。このため粒子のスケールで流れをみると一様流に近いと考えられる。

一方で、フロー装置、とくにスラグ流れを利用する場合やテイラークェット流を利用する場合⁵⁾などでは、粒子の周りには強い剪断力が作用しているものと考えられる。テイラークェット流とは、フロー晶析やプロセス強化の分野で注目を集めている流動形態である(図7)。二重円筒型の装置において、内円筒と外円筒の隙間に流体を満たし、内円筒だけを回転させたとする。回転速度が遅いときは、クェット流れと呼ばれるせん断流が生じる。回転数を増加させ、ある臨界値を超えると内円筒を巻くようにテイラー渦と呼ばれるドーナツ状の渦が生じる。このとき生じる流れはテイラークェット流と呼ばれる。スラグ流における循環流れ

では剪断力にも大きな分布があると考えられるが、テイラークェット流の場合には、明らかにせん断流れが支配的となる。

そこで、一様流とせん断流中におかれた粒子の周りの流動状態と物質移動速度を流れの数値シミュレーションによって評価することとした。シミュレーションソフトとしてはAnsys社のFluentを使用した。図8は、Fluentに入力した計算領域の概略図である。図面中央の黒丸は結晶粒子を表している。食塩は矩形であるが、矩形の結晶を仮定すると流れの方向と結晶面の向きを考慮した検討が必要となる。これによって問題が複雑になるのを避けるため、ここでは球形の粒子を仮定した。計算では結晶1つの周りの流れに注目しており、流路幅は結晶よりも十分に大きい値を採用した。表面集積速度は物質移動に比べて十分に速いと考え、結晶表面で過飽和度は0とした。壁の部分には自由表面で、せん断速度が0であり、また、過飽和度の壁垂直方向のフラックスは0であるとした。過飽和度は流路入口で同様であるとした。過飽和度は入口の値で規格化した値で計算を行った。

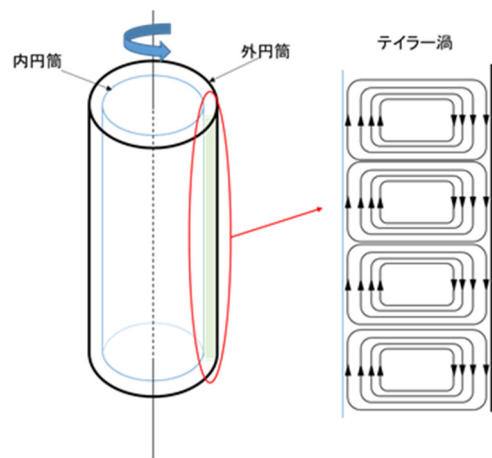


図7:テイラークェット流れの概略図

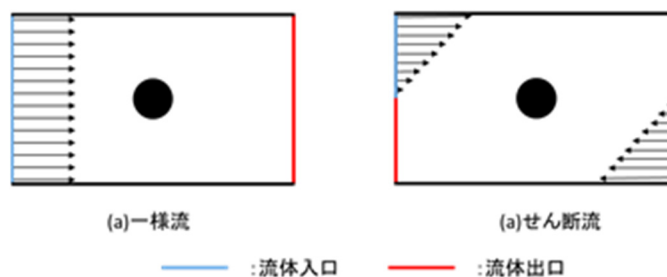


図8:シミュレーションで想定した流路

粒子径 100 μm , 流動状態が一樣流であるときの粒子周辺の過飽和度分布を図9に示す。ここでは、計算領域は2次元であり、流路の幅は 6 mm, 長さは 12 mm として、メッシュサイズは 5 μm とした。速度が小さい場合には、厚い境膜が形成されており、物質移動が阻害されることが示されている。流速が 0.1 m/s 程度まで大きくなれば境膜が薄くなっており、物質移動速度が大きくなることを示している。

図10はせん断流中におかれた粒子周りの過飽和度分布の計算結果である。せん断速度が大きくなるにつれて

濃度境膜が薄くなり、物質移動の抵抗が低下することが示されている。せん断流れでは、粒子付近の速度は 0 に近いいため物質移動的には不利となることも予想された。しかし、せん断速度が大きくなると流れによる過飽和度の輸送効果が十分に大きくなり、境膜を減少させる効果を発現できることが分かった。なお、流れの条件は、一樣流は速度で、せん断流ではせん断速度で定められるので、条件を合わせたうえでの 2 種の流れの物質移動を比較することはできない。

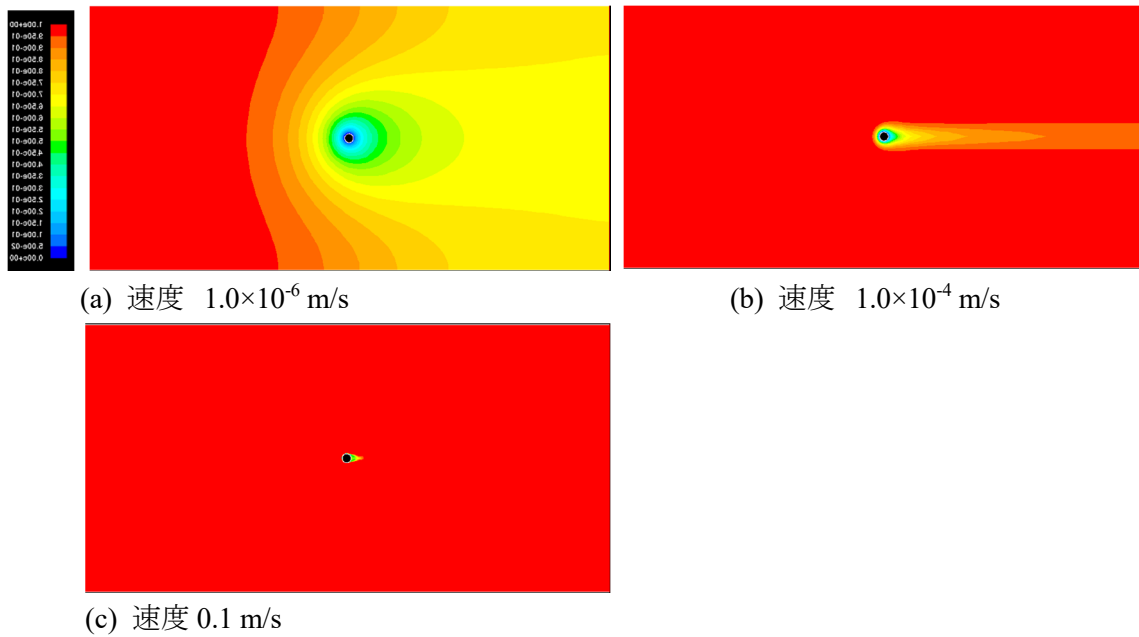


図9: 一樣流中におかれた粒子周りの過飽和度分布

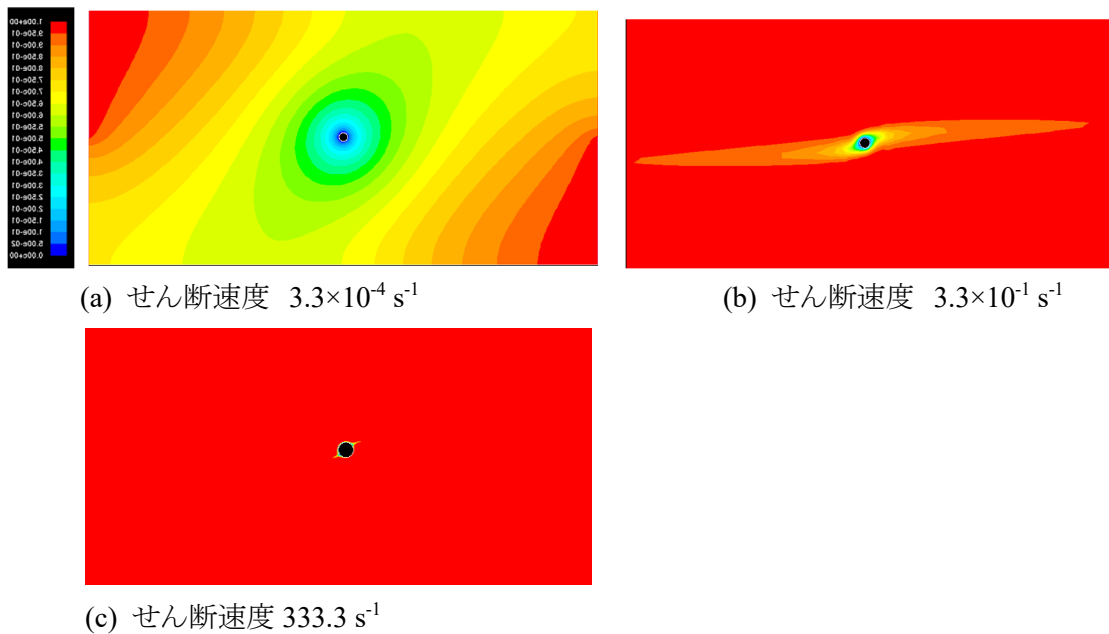


図10: せん断流れ中におかれた粒子周りの過飽和度分布

一様流, およびせん断流中の結晶に向かう物質移動速度を速度およびせん断速度を変化させて求めた。結果を図11に示す。いずれの場合においても速度およびせん断速度が増大するにつれて物質移動速度が増大する。

攪拌槽内の粒子に対しては, 流体が一様流で接していると考えられるが, 粒子と液との相対速度は, 最大でも終末沈降速度程度と考えられる。図11(a)の点線は, 密度 1161 kg/m^3 , 直径 $100 \text{ }\mu\text{m}$ の粒子の終末沈降速度を表している。実現しうる相対速度の最大値がこの値であるとすると, 無次元過飽和度で表した物質移動速度は最大でも約 $2 \times 10^{-8} \text{ s}^{-1}$ となる。

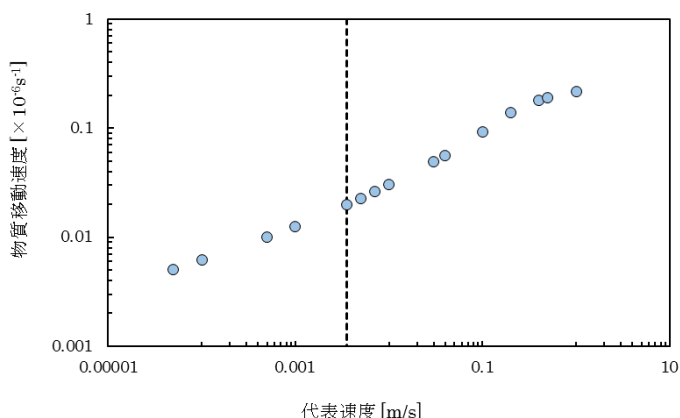
テイラークェット流れにおいては内円筒の回転速度を大きくしていくことで, せん断速度は任意の大きさに設定することができる。Forsythらのクェット流の実験条件によると, 円筒の回転数を大きくすることで, せん断速度 $25\text{-}1000$

s^{-1} の範囲を実現可能であったことが記されている^[6]。図11では, 1000 s^{-1} における物質移動速度の値は約 $1.6 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ に達しており, 一様流よりも約 7.8 倍の大きな物質移動速度を実現可能であることを示している。

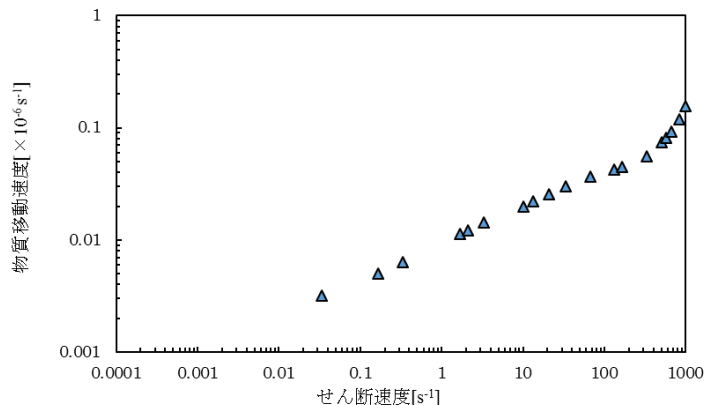
5. まとめ

スラグ流およびテイラークェット流れといった近年注目されている流動状態の様式が晶析に及ぼす影響について調査した。フロー技術で注目されているマイクロ流路では, スラグ流を形成させることにより, 核発生がより均一となり, 平均粒子径および CV 値を, 攪拌槽に比べて小さくする効果が確認された。

フロー晶析でみられる成長速度の促進効果について, 攪拌槽との流れの形態の差異に着目し, 理論的な解析を



(a) 一様流における速度と物質移動速度



(b) せん断流におけるせん断速度と物質移動速度

図11: 一様流とせん断流における単一結晶の周りの物質移動速度 (結晶径= $100 \text{ }\mu\text{m}$)

行った。攪拌槽内では粒子に対して液が一様流で接していると考えられる。液と粒子との相対速度が大きくなると物質移動速度が増大するが、粒子は浮遊しているため、その相対速度は最大でも終末沈降速度程度となり、これによって物質移動速度にも上限が存在する。一方で、テイラー流のようなクエット流れにおいては、粒子に対して液はせん断流で接していると考えられる。このとき、操作条件によってせん断流は任意の大きさに制御でき、物質移動速度を攪拌槽よりも大きい値とすることが可能である。

フロー技術は現在大きな注目を集めているが、晶析などの分離技術が欠如しており有効な装置の開発が急務となっている。本研究によって核発生速度の制御、および結晶成長速度の制御のために有効な流れの形態に関する知見が得られた。この知見を更に発展させることで装置開発に貢献できると期待される。

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, マイクロリアクター入門, 米田出版 (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] 外輪健一郎, 一般財団法人ソルト・サイエンス研究財団研究報告書 (2016)
- [3] M. Jiang, Z. Zhu, E. Jimenez, C. D. Papageorgiou, J. Waetzig, A. Hardy, M. Langston, and R. D. Braatz, “Continuous-Flow Tubular Crystallization in Slugs Spontaneously Induced by Hydrodynamics”, *Cryst. Growth Des.*, 14, pp.851–860 (2014)
- [4] P. Neugebauer and J. G. Khinast, “Continuous Crystallization of Proteins in a Tubular Plug-Flow Crystallizer”, *Cryst. Growth Des.*, 15, pp. 1089-1095 (2015)
- [5] S. Lee, A. Choi, W.-S. Kim, and A. S. Myerson, “Phase Transformation of Sulfamerazine Using Taylor Vortex”, *Cryst. Growth Des.*, 11, pp. 5019-5029 (2011)
- [6] C. Forsyth, P. A. Mulheran, C. Forsyth, N. D. Haw, I. S. Burns, and J. Sefcik, “Influence of Controlled Fluid Shear on Nucleation Rates in Glycine Aqueous Solutions”, *Cryst. Growth Des.*, 15, pp.94-102 (2014)

Effect of Fluid Behavior in flow Crystallizers on Salt Crystallization

Ken-Ichiro Sotowa

Graduate School of Technology, Industrial and Social Sciences, Tokushima University

Summary

Batch processes are widely used in chemical plants, but they also suffer from variation in product quality and large manpower demand. As a mean to circumvent these problems, continuous processing technology is attracting attention of many process engineers. There is an established continuous processing technology in the field of chemical engineering. However, it assumes application to large scale production processes, and thus it is not directly applicable to small scale processes in which batch processes are usually employed.

Crystallization is one of the unit operations that are deserved to be realized in a small scale continuous processes or flow processes. One of the objectives of this study is to clarify the fluid flow condition and the crystal property in flow system. Also we conducted fluid dynamics simulation to study the effect of fluid flow on the crystal growth rate.

Antisolvent crystallization of sodium chloride was conducted using a microchannel under flow condition. The size and CV of crystals obtained from the flow experiment were smaller than those obtained in an experiment using a stirred flask. To further enhance the mixing of fluids, experiment was conducted under slug flow condition. This was realized by injecting air to the mixture of ethanol and saturated sodium chloride solution. With increasing the flow rates of fluids, the mean size and CV reduced. An increase in the flow rates enhances the internal circulation of liquids in slugs, and promotes fluid mixing and subsequent nucleation rate. Thus the nucleation rate depends on the flow rates, which are primary operating parameters in slug flow conditions.

A numerical simulation of fluid flow and mass transfer around a single crystal was also carried out. The results showed existence of operating condition in which a flow apparatus shows a higher crystal growth rate than a stirred tank.