

M120

小容量攪拌槽群による L-グルタミン酸冷却晶析時の多形生成への影響因子解明とその検証

(第一三共) ○須田 有紀子*・有賀 篤 (横国大工) (正)三角 隆太・(正)仁志 和彦・(正)上ノ山 周

はじめに 晶析では多くの影響因子により、スケールアップ、実プラント稼働時に問題が発生する場合があります。影響因子解明が急がれている。そこで、実プラントを想定した不確定因子の少ない小容量攪拌槽群を自作し、冷却晶析による結晶多形生成への影響因子に関して、様々な条件下で約 450 バッチの実験を行い、それを解明・検証した。

実験方法 2 種の多形(準安定晶 α, 安定晶 β)を持つ L-グルタミン酸を用いた。各スケールとも初期の水溶液濃度を 4.8g/dl とし、80°Cにて溶解後、精密ろ過を実施し冷却晶析を行った。

実験装置 影響因子を明確化するため、不確定因子を可能な限り排除した。具体的には実プラントを想定した幾何学的相似形の攪拌槽群(0.3~2000ml)の 5 スケール、攪拌翼、多連)と、安定性・再現性・応答性のある温度制御をもつ装置を用いた。なお、市販品では見あたらず、装置は全て内製した(詳細は発表にて)。

①**容器** 25ml(液量 10ml)を中心に、0.3ml(0.15ml), 1.5ml(0.5ml), 250ml(100ml), 2000ml(1000ml)の実プラントに近い槽底形状をもつ丸底試験管を使用した。
②**攪拌** 各スケールとも攪拌翼(複数種)を使用した。翼径/槽径比は 0.65、翼高さは実プラント実績より決定した。攪拌回転数・液量は、25ml 容器のフローパターン(PIV にて定量化)をもとに決定した。

③**温度と冷却速度の制御** 250ml 容器までの冷熱源にはペルチェ素子を、2000ml はチラーを使用した。温度は溶液内温を測定し、データロガーに記録した。

④**その他** 偏光顕微鏡にて、水溶液をプレラート上に滴下した際の結晶析出・成長の経時変化を画像化した。

実験結果および考察 約 160 バッチの 25ml 容器の実験データを、核化(目視)・冷却速度・熟成条件・攪拌等の約 30 のパラメータにて解析した。結果、取得多形は、白濁開始(多量の結晶析出)時の温度と、冷却開始からそれまでに要した時間を軸にした場合のみ、α または β 結晶の安定的な取得領域と、安定的に取得出来ない中間領域(α または β または混晶)との 3 領域に分類できた(Fig.1)。これより、冷却速度と白濁開始温度が多形生成に最も影響を与えることが明確となり、従来の文献^{1),2)}と比べ、より明快に影響因子を可視化することができた。次に、容器スケールを変更して実験した結果、本分類から逸脱する結果が多く得られ、また、25ml 容器の実験において α または β 取得領域から 10 バッチが逸脱していた。それらに関して原因を考察した結果、これらの逸脱は 7 つのグループに分類でき、過飽和・溶解に係る流動性、および翼表面粗さに係る物理的因子が多形析出・成長に影響を及ぼし発生したと考えた(Figs.2,3)。この検証のため、25ml 容器にて、高流動状態(翼・液位変更)、外乱付加(徐冷・高温時 3°Cの冷却棒挿入)の実験を行った結果、流動に係る逸脱は再現され、逸脱原因の考察の妥当性を確認した(Fig.2 のグループ H,I)。以上より、多形生成の主因は冷却速度と白濁開始時の温度であること、その副因は流動性、ならびに壁や翼などの

活性点での不均質核化であることを解明・検証した。
むすびに 実プラントを想定した不確定因子の少ない小容量攪拌槽群を用いた数多くの実験より、多形生成の主因、影響因子を解明・検証した。一方、その主因である白濁開始については、外乱付加により早期化の可能性を得たものの、その制御については今後の課題といえる。

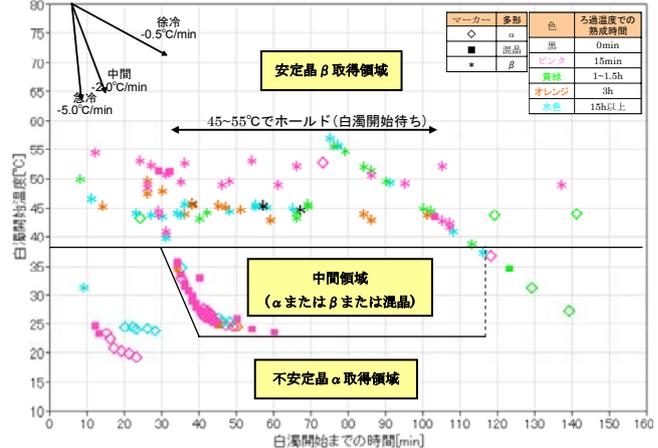


Fig.1 L-グルタミン酸の取得多形の領域分類図

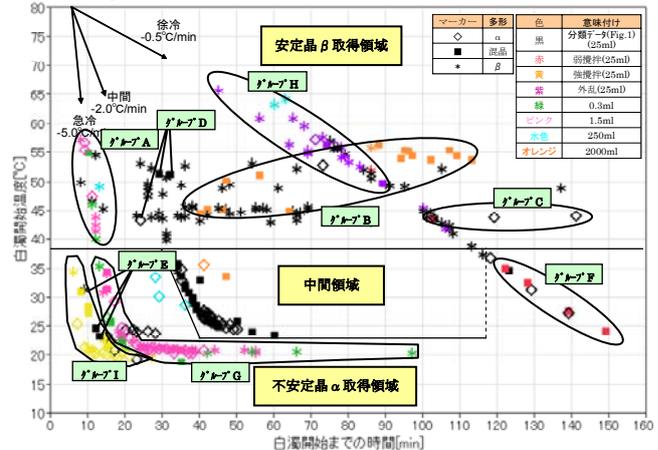


Fig.2 取得領域からの逸脱バッチのグループ分類図

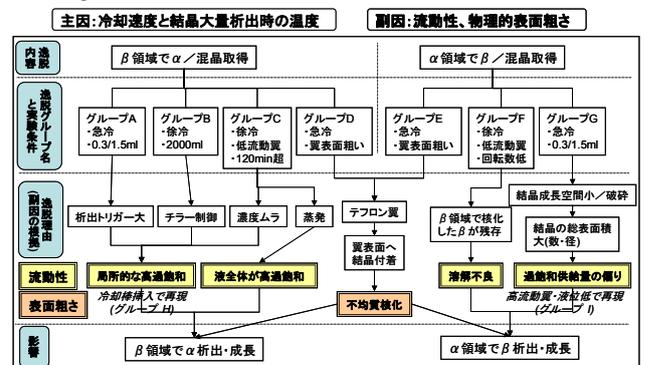


Fig.3 多形生成への影響因子と副因の根拠

【参考文献】

- Scholl, J., et al., *Crystal Growth & Design*, 6, 881-891(2006)
- M.Kitamura, *Journal of Crystal Growth*, 96, 541-546(1989)

*E-mail : suda.yukiko.fk@daiichisankyo.co.jp