

晶析のモデル化技術と CFD との連成技術の紹介

Introduction of the crystallization modeling technique and the technology for combining this modeling with CFD

小針昌則*1

Masanori Kobari*1

*1 エンジニアリング本部 EN テクノロジーセンター

*1 EN Technology Center, Engineering Division

要旨

晶析シミュレーションは PC やソフトウェアの普及とともに実施されるようになったが、速度パラメータの決定は最適化計算に依存しているためにその一般性は低い。そこで、晶析実験と晶析シミュレーションを理論的に結び付けるために、結晶成長の出発点となる液体から固体への相変化が重要と考え、2008年に公表された Kubota の核化理論を世界に先駆け導入し、晶析モデル化技術、さらに CFD(Computational Fluid Dynamics)との連成技術を開発した。

今回開発した晶析シミュレーションは、冷却晶析の白濁点（≒核化点）を精度良く再現することができた。

Abstract:

With the spread of personal computers and applicable software, the simulation technique has come to be also applied to the phenomena of crystallization. However, the existing techniques for crystallization simulation are not generally applicable because the parameter values for the crystallization rate are determined by optimized calculations. In the crystallization phenomena, the phase-change from liquid to solid forms the starting point of crystal growth. We considered this change as most important in the crystallization phenomena and adopted Kubota's nucleation theory published in 2008 for the first time in the world. To realize a simulation theoretically connected with crystallization experiments, we have developed a modeling technology for crystallization, further combined with CFD (Computational Fluid Dynamics) technology. Using this simulation technique, we were able to highly accurately reproduce the phase-change at the clouding point (nearly equal to the nucleation point) in cooling crystallization.

1. はじめに

晶析プロセスは、一般に他の分離操作と比較し、少ないエネルギーで高い純度の製品が微細な結晶粒子の集合として得られるのが特長であり、その対象は無機系結晶を製品とする工業プロセスから食品、医薬品の製造プロセスまで、広く用いられている。近年、医薬業界で注目されている Process Analytical Technology (PAT) は、U. S. Food and Drug Administration (FDA) が推進する新しい品質保証・工程管理技術であり、PAT を晶析プ

プロセスに適用するためには、今まで以上に晶析現象の深い理解が重要となる。

晶析プロセスの本質は、晶析法の種類によらず溶液を過飽和状態あるいは過冷却状態とし、結晶核を発生させ、その結晶核を成長させることにある。一見、単純に見える晶析操作^a であるが、実際は多くの問題を抱えている。バッチ晶析を例に挙げると、核化のタイミングがバッチごとに異なること、晶析槽のスケールアップ後に結晶多形^b や擬多形結晶^c が生ずること、さらには製品の粒径分布 CSD (Crystal Size Distribution)が変わること、などの多くの課題がある。これらの対応では、晶析結果に影響すると考えられる因子を選び出し、晶析操作条件を変更させ実際に晶析を行い、試行錯誤により、問題を解決しているのが現状である。

晶析プロセスは、理論的に保存則と核発生および結晶成長を反映する数学モデルによって晶析過程を厳密に記述できるはずである。ところが、晶析シミュレーションはそれほど普及しておらず、その理由として、実験結果から理論的に核化を取り扱う決定的な手法がないことや、実験データの統計処理や最適化計算で得られた速度パラメータは一般性が低いことなどが挙げられる。また、核化の確率事象を神秘性に置き換えるような準安定領域 MSZW (Meta Stable Zone Width) といった曖昧な概念があることも晶析プロセスの解釈をさらに複雑にしていると考えられる。

本稿では、晶析プロセスを現象に即して厳密に取り扱うための晶析プロセスモデルの紹介と、その晶析プロセスモデルと CFD との連成技術について紹介する。これらの技術は、将来の晶析プロセスの最適設計や最適運転の基礎となる技術として、期待される。

2. 晶析プロセス

2. 1 晶析プロセスの概要とスケールアップの問題点

工業装置において晶析操作は粒子群製造プロセスあるいは分離精製プロセスとして多用されており、その一例を図

1に示す。この図に示す一般的な発酵生産プロセスフローにおいて、晶析操作は粗結晶工程、再結晶工程に使用されている。

たとえばグルタミン酸生産では、さとうきびを原料とし、発酵工程では、発酵菌により培養中に生成されたグルタミン酸の他に、生成物としてアスパラギン酸などのアミノ酸類、原料由来の糖類や着色物

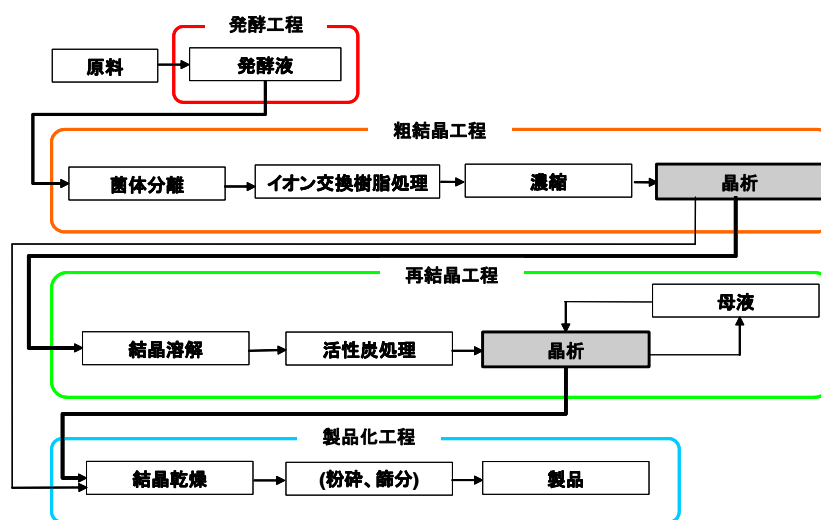


図1 発酵生産プロセスフロー

^a 晶析操作には冷却晶析、貧溶媒晶析、蒸発晶析、圧力晶析等があり、本報では冷却晶析について述べるが、その本質は変わらない。

^b 結晶多形は同一分子でありながら結晶中での分子配列が異なるものをいう。各々の結晶多形間において溶解性、バイオアベイラビリティ、安定性が異なるため、固体医薬品での結晶多形は重要となる。

^c 結晶多形は溶媒和物あるいは水和物や無晶形も含まれ、水和物を擬多形結晶という。

質、微生物由来のタンパク分解物であるペプチド類が生成される。この発酵液の中からグルタミン酸結晶のみを選択的に抽出するのが晶析操作である。

このように晶析操作は、分離精製操作として多くの工業プロセスに採用されているが、晶析装置の設計において核化・成長を厳密に考慮した速度論の適用は殆どなされていない。その理由は、レシピに基づいた生産であれば、晶析現象（核化・成長）は与えられた操作条件とマスバランスの制約の中で進行するために、安定した工業製品が得られるからである。

しかし、近年のグローバル化による工業製品の競合は、国際的分業が進展し、最適な国・場所において生産活動が行われ、より効率的な、低コストでの生産が要請されるようになった。たとえば、サイトチェンジや晶析槽のスケールアップを想定した場合、晶析シミュレーション（速度論）を導入することにより、予めリスクを低減した効率的な製造プロセス設計・検討を可能とし、グローバル化対策の1つの手法となりうると考えられる。

ラボスケールの晶析実験装置は、数 10 mL~2 L 程度のガラス製の晶析槽に回転攪拌翼を実装した装置であることが多く、たとえば、冷却晶析における相似形のスケールアップにおいては、伝熱面積がスケールアップ率の 2/3 乗分の増加となる。そのため、ラボスケールと同様な除熱フラックスが確保できず、スケールアップ後において、①晶析時間延長による生産性低下、②伝熱面積を確保するため母液^dとジャケット間の温度差の増大による槽壁面での微粒化・多形析出等、が生ずることがある。このようなスケールアップに伴う問題点を合理的に解決するためには、晶析プロセスの数学モデルの導入が不可欠となる。

2. 2 晶析プロセスモデル

晶析現象を厳密に取り扱うために、晶析プロセスを数学的・物理的に記述した晶析プロセスモデルを導入する。晶析プロセスは、マスバランス式、エネルギーバランス式、モーメントムバランス式、個数収支となるポピュレーションバランス式(Population Balance Equation, 移流方程式)から構成される(図2)。ポピュレーションバランスが晶析プロセスに特有の保存則となる。なお、晶析プロセスの詳細な数学的な記述は Randolph and Larson の成書¹⁾を参照頂きたい。



図2 晶析プロセスにおける保存則

PBE は場所と時間について各々1階の偏微分方程式で記述され、核発生速度 B と成長速度 G を用いて境界条件を指定できる。境界での単位時間、単位体積、単位長さあたりに発生する核発生速度は、 B/G で表現される。核発生速度はべき乗則で近似でき、一次核発生速度式 B_1 (液相からの核発生)、二次核発生速度式 B_2 (主に衝突による核発生) に分けられる。核化発生速度 B 、成長速度式 G は、各々次のように表現される^{2,3)}。

$$B = B_1 + B_2 = k_{b1}(\Delta T)^{b1} + k_{b2}(\Delta T)^{b2} \mu_3 \quad (1)$$

$$G = k_g(\Delta T)^g \quad (2)$$

ここに、 ΔT は母液とジャケット間の温度差、 k_{b1} , k_{b2} , $b1$, $b2$ は核化速度パラメータ、 μ_3 は懸

^d 晶析の分野では、溶媒に晶析対象物が溶け込んだ溶液を母液という。

濁密度に相当する総結晶体積、 k_g, g は成長速度パラメータである。

Eqs.(1)~(2)と前述のバランス式を同時に解くことにより、晶析プロセスの時間的・空間的变化が明らかとなる。晶析シミュレーションでは、母液からの核発生個数を正確に見積もることが不可欠であり、核発生速度の精度がシミュレーション精度に直接結びつくため、Eqs.(1)~(2)の速度パラメータの精度がシミュレーション成功の鍵を握ることとなる(図3)。

晶析シミュレーションは、計算機の普及とともに1980年代以降数多く実施されたが、それほど普及しなかった。その理由は、濃度トレンドや晶析終了時の重量基準のCSDの実験データを再現するように、最適化計算にて核化・成長速度パラメータを推定していた。近年まで、オンライン測定にて結晶個数やその粒径分布を測定できず、これらの情報が最適化時の評価関数に取り込まれることはなかった。そのため、断片的なバッチ晶析データから得られた核化・成長速度パラメータには一般性がなく、実験を主とする研究者から晶析シミュレーションの支持を得ることができなかった。

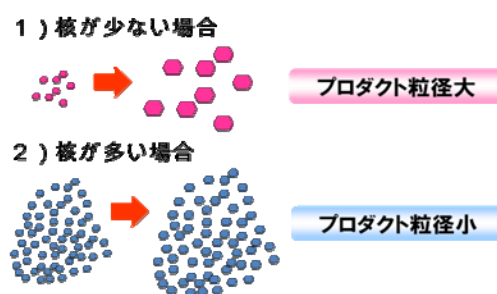


図3 核発生見積りの重要性

2. 3 白濁化現象の検出と核化パラメータ推定

晶析では、飽和溶液温度を徐々に低下させると、ある時点からキラキラと結晶が見えるようになり、その直後一気に母液が白濁化する。この白濁化の状態を核化と定義している。このときの晶析開始時の飽和溶液温度と白濁化点の温度の差 ΔT_m をMSZWと呼ぶ。また、この白濁化の検出方法には、その測定原理から①結晶の検出(肉眼、濁度、粒子個数等)と②溶液濃度の変化(電気伝導度、FT-IRスペクトル、超音波速度、溶液密度等)がある。

従来、白濁検出までの時間や温度から核化速度パラメータを推定する手法にNývltの理論⁴⁾が提案されていた。それは、冷却速度 R を変化させMSZWを測定し、冷却速度 R と ΔT_m の両対数プロットの傾きと切片から核化速度パラメータを推定する方法である。ところが、Nývltの理論では、核発生を質量核発生速度と仮定したために、 $1\mu\text{m}$ の核が10個発生しても、 $10\mu\text{m}$ の核が1個発生しても同じことを意味する。つまり、Nývltの理論では個数収支が考慮されておらず、その理論から得られた核化速度パラメータを晶析シミュレーションに使用しても結晶個数の信頼性はなかった。

Nývltの理論に代わって、2008年に公表されたKubotaの理論^{5,6)}を以下に紹介する。核発生速度はEq.(1)のようなべき乗則で表現されるが、問題の単純化のために一次核発生速度式の B_1 のみを考える。冷却晶析実験において、冷却速度 R を変化させ ΔT_m を求めると、それらの両対数プロットの傾きから速度パラメータの核化べき数 b_1 が次式により求まるというものである。

$$\log(\Delta T_m) = \frac{1}{b_1 + 1} \log \left[\frac{1}{k_{b1}} \left(\frac{N}{V} \right)_m (b_1 + 1) \right] + \frac{1}{b_1 + 1} \log R \quad (3)$$

Kubotaの理論の正当性は、既に数値解析²⁾や冷却晶析実験⁷⁾により証明されている。当初、冷却晶析実験では2次核の影響を受けるため k_{b1} の推定は困難であると考えられていた。しかし、冷却速度を大きく設定することで k_{b1} を推定できることを示した³⁾。

当社では Kubota の理論に着目し、さらに回分晶析操作共同研究の成果^{8,9)} をカリミョウバンの二次核化速度パラメータ推定実験に適用した。最も冷却速度の遅い実験 ($R=0.0167$ [K/s]) を再現する速度パラメータの組み合わせを求めた結果、それらのパラメータは冷却速度 R のみを変化させるだけで、異なる冷却速度実験の実測トレンドを再現した (図 4)。図中、実線は FBRM (Focused Beam Reflectance Measurement) に濃度補正を加えた粒子数実測値、破線がシミュレーションによる計算値である¹⁰⁾。

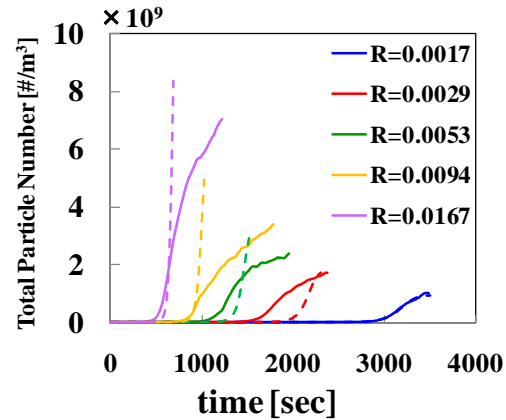


図 4 粒子数実測値(実線)と計算値(破線)

このシミュレーションによる晶析実験の再現は、核化現象および結晶成長を量的に取り扱えたことを示している。たとえばスケールアップにより冷却速度を確保できない場合、スケールアップ後の晶析時間をシミュレーションにより予め予測できることが可能となる。

3. 晶析プロセスモデルとCFDの連成技術

3. 1 CFD 向け連成モデル(Flux モデル)の定式化¹¹⁾

先に紹介した晶析プロセスモデルは、理想的な晶析操作 ①スラリー濃度が槽内で均一、②槽内で均一に核化・成長が生じる、③結晶の破碎・凝集が生じない、④槽内の内壁等に結晶が付着しないこと等を仮定している。このような理想的な晶析操作は、小スケールにおいて満足していると考えられるが、スケールが大きくなるにつれ、伝熱や攪拌等の問題が顕在化する。晶析槽の多くは回分式攪拌槽が適用されており、その母液の運動は時間・場所ともに非定常となるために、スケールアップに伴う伝熱や攪拌等の影響を検討するために晶析プロセスモデルを組み込んだ CFD が必要となる。

当社では、スケールアップに伴うリスク要因を予めシミュレーションで検討するための晶析プロセスモデルと CFD との連成計算技術を開発中である。晶析プロセスモデルと CFD との連成計算においては、計算時間が短縮されるように固相と液相を独立させ定式化した Flux モデルを開発した (図 5)。以下、その定式化を紹介する。

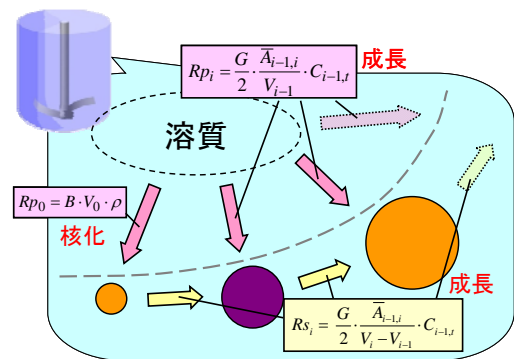


図 5 Flux モデルの概要

核発生による液相から固相への質量フラックスは、核発生速度式 B を用いると次式で表現される (PBE の境界条件に相当する)。

$$Rp_0 = B \cdot V_0 \cdot \rho \quad (4)$$

粒子の成長による液相から固相への質量フラックス R_{pi} は成長速度 G を用いると次式で与えられ、

$$Rp_i = \frac{G}{2} \cdot \frac{\bar{A}_{i-1,i}}{V_{i-1}} \cdot C_{i-1,i} \quad (5)$$

一方、固相内の粒子の成長に必要な質量フラックス R_{Si} は次式となる。

$$R_{Si} = \frac{G}{2} \cdot \frac{\bar{A}_{i-1,i}}{V_i - V_{i-1}} \cdot C_{i-1,t} \quad (6)$$

粒子の成長は液相と固相の各々の質量フラックスと体積の比が等しい条件を用いると、Eqs.(5)と(6)から、代表長 i 番目の結晶濃度の時間変化を表現する Flux モデルの一般式 Eq.(7)を得る。

$$\frac{dC_i}{dt} = G \cdot \left(\frac{L_i^3}{(L_i - L_{i-1}) \cdot L_{i-1}^3} \cdot C_{i-1,t} - \frac{1}{L_{i+1} - L_i} C_{i,t} \right) \quad (7)$$

Flux モデルは、結晶成長にマスバランスを直接組み込んでいるため、CFD 連成計算においては液相側の溶質の減少と固相側の結晶の増加を液相・固相と独立して解くことを実現し、その結果、CFD 連成計算時間を実用的範囲に抑えることができた。また、数学的には PBE を粒径方向に一次風上差分化し、濃度式を組み込むと Flux モデルと等価になる。このことは、Flux モデルが移流方程式そのものであることを意味することから、数値積分の実施にあたっては、移流方程式の数値解法の安定性の指標（クーラン数⁶）を利用できることになる。つまり、Flux モデルと CFD 連成計算においては、クーラン数をステップ毎に確認することにより数値積分が破綻しない枠組みを実現している。

3. 2 晶析プロセスモデルと CFD 連成計算

工業晶析装置は、回分式攪拌槽型装置が多用されるため、スケールアップにおいて流動に関わる諸問題の取り扱いを容易にするためにスケールアップ前後の装置形状を相似に設定する場合が多い。CFD 連成計算においては、晶析槽内温（以下、内温）の冷却晶析温度プロファイルを一定、スケールアップ前後の晶析槽は幾何学的相似構造であるとする（図 6）。

ラボスケールの晶析槽に比べ工業生産晶析槽では、伝熱面積/体積比が小さくなり、両者の晶析時間を同じとするために、相対的に大きな熱流束が必要となる。その結果、内温と壁面の温度差 ΔT は図 7 に示すように、伝熱面近傍の温度勾配が大きくなる。

つまり、壁面近傍では内温の平均温度より低い温度領域が存在し、そこでの核発生が晶析プロセス全体に大きな影響を持つと予想される。このスケールアップ前後の温度分布の相違が、現実の晶析槽のスケールアップにおける結晶多形や擬多形や粒径分布の差異になると考えられる。

図 7 では半径方向の 1 次元の温度分布を図示したが、現実の晶析槽では 3 次元温度分布、さらには流れによる質量、熱、運動量輸送を考慮する必要がある。これらの全体計算、すなわち

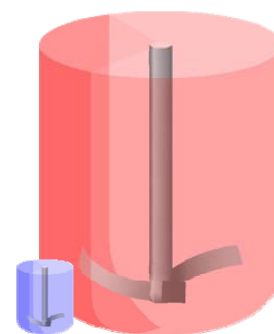


図 6 晶析槽壁面温度分布

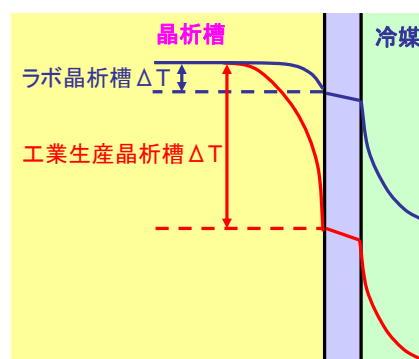


図 7 晶析槽のスケールアップ

⁶ クーラン数 C は移流方程式の数値計算の安定性を決める無次元数であり、 $C \leq 1$ であれば数値計算は安定となる。

晶析プロセスで生ずる 4 つの保存則(図 2)を同一ソフトウェア内で全て取り扱えることが、まさに晶析プロセスモデルと CFD との連成計算を志向する理由である。本連成計算では、CFD モデルのなかに固相と液相を独立させ定式化した Flux モデルを陽的に記述することにより、CFD の収束計算をなくし、計算負荷を大幅に低減させた。現時点においては、200 L 晶析槽の計算時間と実晶析時間が同等である。

4. おわりに

本稿では、晶析プロセスモデルとその CFD との連成技術について紹介した。当社では、Kubota の理論を出発点とする晶析シミュレーションの枠組みを開発し、一次核化と二次核化分離し、それらを理論的に取り扱い、核化に付随するモデリングの曖昧さを一掃した。このようなアプローチは、世界的にも前例がなく、さらに Flux モデルによる晶析プロセスモデルと CFD との連成計算の実現により、従来から云われた”Art”の状態から、現象に即して厳密に晶析プロセスを取り扱うことが出来る環境への道筋を明らかにした。

今後は、晶析プロセスモデルとその CFD 連成計算によるスケールアップ技術の確立およびその検証、さらに、晶析プロセスの冷却速度や結晶粒径の直接制御を行なうことにより、晶析プロセスにて製造される医薬品やファインケミカルの品質や生産性の向上に貢献できるように研究を進めていく予定である。

5. 参考文献

- 1) A.D. Randolph, M.A. Larson, Theory of Particulate Processes, Academic Press, New York, 1988.
- 2) M. Kobari, N.Kubota, I.Hirasawa, J.Cryst.Growth **312** (2010) 2734-2739.
- 3) M. Kobari, N.Kubota, I.Hirasawa, J.Cryst.Growth **317** (2011) 64-69.
- 4) J. Nývlt, J.Cryst.Growth **3/4** (1968) 377-381.
- 5) N. Kubota, J.Cryst.Growth **310** (2008) 4647-4651.
- 6) N. Kubota, J.Cryst.Growth **312** (2010) 548-554.
- 7) Niall A.Mitchell, Patrick J.Frawley, J.Cryst.Growth **312** (2010) 2740-2746.
- 8) 小針,住吉,川野,池田 化学工学会第 75 回年会 M118 & M119.
- 9) 小針,住吉,川野,池田 化学工学会第 76 回年会 N209.
- 10) 三谷,小針,平沢 化学工学会第 76 回年会 N207.
- 11) 住吉,小針,川野 化学工学会第 41 回秋季大会 W215.