

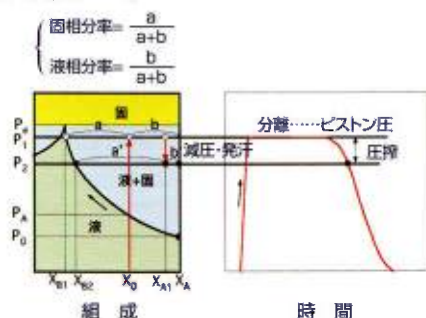
圧力晶析法(圧力を用いた結晶化技術)の試験と評価

近年、化学物質の結晶化により高純度で良質の結晶を得るための晶析は、化学プロセスの分野の分離精製技術としてなくてはならない技術になってきており、とりわけ、医薬・ファインの分野においては、製品結晶の高純度化はもちろんのこと、安定性やハンドリングの観点から結晶形や結晶性状、結晶の完全性や均一性が強く望まれている。このような背景に応じ、(株)神戸製鋼所では、高圧力を用いた結晶化技術である圧力晶析法を世界に先駆けて独自に開発した¹⁾。本法は圧力操作による晶析と減圧発汗精製および高圧圧搾濾過とを組合せた新しい分離精製技術であり、開発当初からユニークな晶析技術として世界的に注目を浴び、商用生産機として1986年に工業化された。以来、産業界の広範囲な分離精製のニーズに応えてその適用範囲を広めるべく、ソフトとハードの両面から種々の改善・開発がなされ、現在では、晶析と結晶化の技術分野で新たな期待も寄せられている。当社では、(株)神戸製鋼所の高圧力装置技術とプロセス技術を背景に、高圧力の受託試験を得意としており、圧力晶析試験をはじめ、超臨界試験、CIP試験、HIP、試験および種々の加圧試験を遂行している。特に、圧力晶析法については、探索的な試験からパイロット試験、サンプル生産までを受託しており、試験装置の販売も手がけている。ここでは、この圧力晶析法について、これまでの試験研究実績を踏まえた実施例のいくつかを紹介する。



圧力晶析法の原理と概要

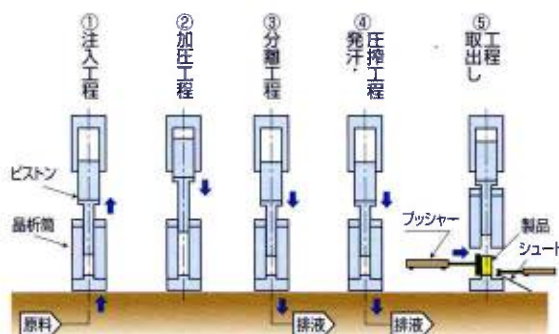
通常の冷却晶析法では温度を結晶化の駆動力として用いるのに対して、圧力晶析法は、不純物を含んだ溶液を数千気圧に加圧し目的物質を結晶化させた後、高圧力を保持したまま固液を分離し高純度の結晶を得る操作を断熱的に行う分離精製プロセスである^{1), 2)}。



第1図 圧力晶析による分離精製の原理

第1図は、圧力晶析による分離精製の原理を、2成分共晶系混合物の固液平衡状態図上で模式的に示したものである。今、組成 X_0 の溶液を P_1 まで加压すれば、理論的には純品の結晶と組成 X_{B1} の母液が生成するはずである。しかしながら、実際には結晶間隙への母液の取込みにより、たとえば純度 X_{A1} の固体と組成 X_{B1} の母液が高压下で平衡する。そこで、第1図中の右の図に示したように、系の加圧力を P_1 に維持しつつ、この母液を分離して行けば結晶は密になり液圧が下がる。そして、液圧 P_2 において結晶は差圧 $P_1 - P_2$ により圧搾され不純物が絞り出される。また、液圧 P_2 では結晶間に閉じ込められた不純物や結晶表面の不純物が優先的に融解して組成 X_{B2} の母液を生じる（減圧発汗）。そこで、この発汗液を減圧過程で分離除去すれば、さらに純度の高い結晶が得られる。しかも、液体にかかる圧力はバスカルの原理により一定な

ため、高圧力下では温度分布、結晶粒度分布、純度の分布などが均一化される³⁾。圧力晶析法の工業的な操作ステップを第2図に示した。



第2図 圧力晶析法の工業操作ステップ図

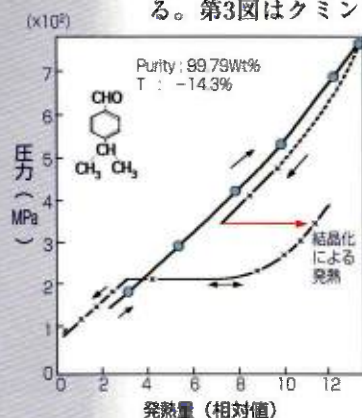
工業操作においては、まず所定の温度に調節した原料スラリーを、ポンプによって高圧晶析筒に注入し、油圧駆動ピストンによって所定の圧力に加圧し目的物の結晶を析出させる。加圧に伴い、筒内は圧縮熱と結晶化潜熱のために昇温するが、この熱の放散を待たず、母液を系外に排出し固液の分離を行う。この間、母液を排出することに伴う減圧により結晶は前述の発汗と圧搾の作用を受け高純度に精製され、製品ケーキとして回収される。

圧力晶析法は晶析の駆動力を従来の温度から圧力に変えたにすぎないともいえるが、一様性をはじめとする圧力特有の諸特性が下記のような実用上さまざまな効果をもたらしている。

- (1) 1回の加圧減圧サイクルで目標純度が高収率で容易に達成される。
- (2) 数分の短サイクルで処理が可能で、大きな生産量を確保できる。
- (3) 設備、プロセスともに簡素である。
- (4) 省エネ、省力プロセスである。

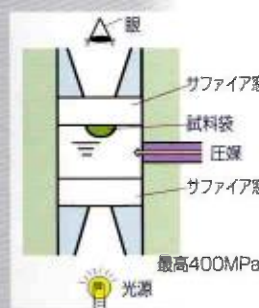
圧力晶析法の利点

- 4) 日本特許 P1144325, P1137955(1982)
 5) Nishiguchi, N. and Moritoki, M., Proc. of Int. Sym. "Preparation of Functional Materials and Industrial Crystallization '89 Osaka", (1989), p.189
 6) 石田敏充ら, 第30回高圧討論会講演要旨集, (1989), 3A14, p.129



第3図 クミンアルデヒドの結晶化

- 7) 守時正人ら, 神戸製鋼技術報, Vol.40, (1990), p.51
 8) Nishiguchi, N. et al., J. Cryst. Growth, Vol. 99, (1990), p.1142
 9) Moritoki, M. and Nishiguchi, N., ACS Symposium Series, Vol.438, (1990), p.220



第4図 高圧光学セル

- 10) 守時正人, 分離技術, Vol.16, (1986), p.1
 11) 守時正人ら, 化学工学シンポジウムシリーズ Vol.7, (1985), p.43
 12) Nagaoka, K. and Makita, T., Int. J. Thermophys., Vol.9, (1988), p.535
 13) Nagaoka, K. et al., Int. J. Thermophys., Vol. 10, (1989), p.27
 14) Pushin, N.A. and Greshnicov, E.V., ZS, F. Phys. Chem., Vol. 118, (1925), p.276

アモルファスの結晶化

圧力晶析では融液からの結晶析出を基本とするが、核の前駆体であるクラスターは、高圧力下において密になり結晶化が促進されるものと予想される。実際、大気圧下の冷却でガラス化してしまう物質が高圧力下で結晶化した例が観察されており、圧力が結晶化に有力であることがわかってい

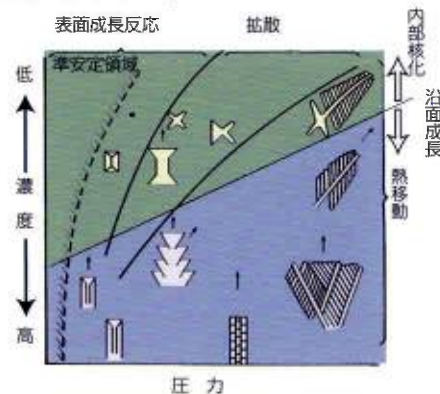
る。第3図はクミンアルデヒドを加圧した場合の発熱量と圧力の関係を測定したものである⁴⁾。

図中、減圧過程において急激な結晶化が起こり(350 MPa付近における結晶化に伴う大きな発熱)、アモルファス化が解消できている。

このように圧力晶析は、従来法では結晶化の困難な物質やアモルファスを結晶化する方法の一つとしても利用しう

結晶の成長形の制御

高圧力下における核発生と伝播および結晶成長挙動の観察は、第4図に示したような高圧光学セルによって可能である^{5),6)}。m-, p-キシレン混合物からのp-キシレン結晶の核化と伝播を観察した結果を第5図に示した^{5),7)}。



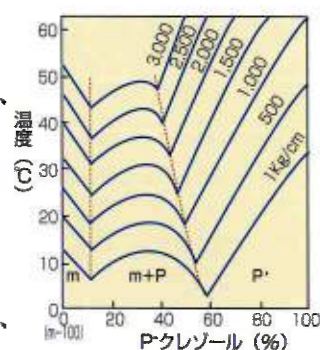
第5図 p-キシレン結晶の核化と伝播

P-キシレンの結晶成長においては、種晶状態とP-キシレン濃度、および圧力過飽和を変化させることによって、板状晶から四角柱状の結晶など様々な結晶成長形が出現する^{7),8)}。このように、高圧力下での晶癖と成長速度は圧力制御によって容易に調節することが可能で、望ましい結晶形を選択的に得る方法として有効である。

また、高圧力下では微細構造が秩序化するという法則があり、高圧力下の欠陥修復現象は、良質の結晶を大形化するのに適している⁹⁾。

結晶の生成領域の拡大

上述の高圧力下における結晶成長の特性は良質の結晶成長を促し、結果として高圧力下の固液平衡状態図にもさまざまな好ましい効果をもたらす^{10)~13)}。高圧力下における共晶組成の変化はその一つで、ウレタン/ベンゼン系¹⁴⁾、m-/p-クレゾール系¹⁵⁾ (第6図)において、加圧により目的物の結晶化領域が広くなり収率が高くなるのはその良い一例である。



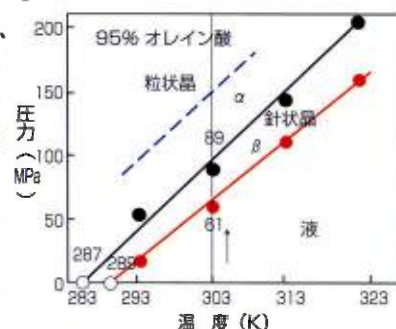
第6図 高圧力下におけるm-, p-クレゾール混合物系の状態図

結晶多形の制御

結晶多形は常圧下でも認められるが、氷と同様にウレタン、フェノールなどの有機化合物においても、高圧力下の多形転移が確認されている¹⁶⁾。不飽和脂肪酸のオレイン酸/ α -リノレン酸混合物系において、高圧力下で α 晶と β 晶の結晶多形が観察された(第7図)¹⁷⁾。

圧力晶析によれば、この α 晶と β 晶の析出、成長挙動を短時間に容易に制御でき、選択的に望ましい結晶を得ることができる。

結晶多形は当然晶癖や粒径などの結晶性状に差異を生じ、製品結晶の品質の差をもたらす。医薬品などにおいては、一般に結晶形によって使用方法や安定性などに影響を与えるといわれ、このような場合に圧力操作により結晶形が制御できることは、選択的な結晶製造という面で極めて有力である。

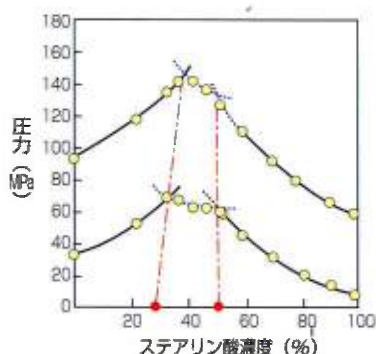


第7図 高圧力下におけるオレイン酸の結晶多形

分子間化合物結晶の消滅

分子間化合物を形成すると各化合物の分離・精製は困難となるが、常圧下で分子間化合物を形成する2成分混合物系の状態図において、高圧力下でこの分子間化合物が消失する傾向が認められる。第6図のm-, p-クレゾール系の状態図において、右側の共晶点が加圧に伴い左にシフトし、中央の2分子間化合物の領域が高圧力下で狭くなり、最終的には消えるものと予想される。この結果、圧力の増加と共にp-クレゾールの生成領域が大幅に増大する。

脂肪酸混合物系において、高圧力下で単一結晶の生成領域が広がった例として、ステアリン酸/パルミチン酸混合物系の状態図がある(第8図)¹⁸⁾。



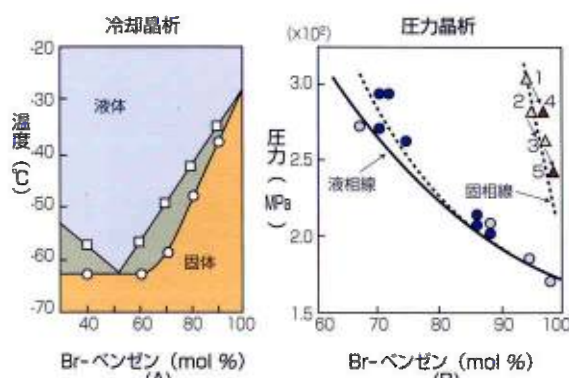
第8図 ステアリン酸/パルミチン酸混合物系の状態図

また、光学異性体混合物においても、同様に、分子間化合物であるラセミ結晶の生成領域が小さくなりキラ結晶の回収領域が広がる可能性がある。

固溶体結晶の消滅

冷却晶析法では分離精製が困難であるといわれる固溶体系の状態図が、圧力下において単純共晶系に近くなる例がある。このような現象はBr-, F-

ベンゼン系および、 α -, β -MN系で確認されており^{19), 20)} (第9図)、圧力が固溶体の消滅に対して極めて有効で、高純度の結晶を得るのに有力な手段であることを示している。



第9図 高圧力下におけるBr-, F-ベンゼン混合物系の状態図

- 15) Moritoki, M. and Hujikawa, T., Industrial Crystallization '84, Elsevier Sci. Publishers, B.V., (1984), p.369
- 16) Bridgman, P.W., Proc. Am. Acad. Arts. Sci., Vol. 51, (1915), 55
- 17) Nishiguchi, N. et al., Industrial Crystallization '93 Warsaw, (1993), 1-031
- 18) 西口信彦ら, 化学工学第59年会講演要旨集, (1993), 0 117
- 19) Moritoki, M. et al., Proc. World congress Chemical Engineering, Tokyo, Japan, 8 G210, (1986), p.968
- 20) 守時正人ら, 神戸製鋼技報, Vol.39, (1989), p.17

適用事例

著者らは、すでに350種以上もの化学物質について、圧力晶析分離試験装置 (写真1) による分離精製テストをユーザー依頼により実施しており、多くの物質について結晶化と分離精製の可能性を見出している (第1表)。これまでの試験では、高機能性樹脂、農薬、医薬などの加工型化学製品の原料または中間体で、比較的ファインな、あるいはスペシャリティを有するケミカルが大半を占めている。特に、芳香族系あるいは環状炭化水素で、蒸留では分離が困難な異性体などの分離に成功例が多い。ナフタリン油からの高純度ナフタリンの分離事例はその典型である (写真2)。

1-, 2-メチルナフタリン混合物は大気圧下で固溶体結晶を析出するため分離が難しいが、圧力晶析により純度99%以上の高純度2-メチルナフタリンが回収された^{19), 20)}。また、香料やトリプトファンあるいはエンブラの原料となるインドールについて、タール系原料油から99%以上の高純度の精製品が得られた²¹⁾。この他、高性能樹脂原料としてのデュレン、エンブラ原料の2,6-ジメチルナフタリン²²⁾



写真1 圧力晶析分離試験装置



写真2 ナフタリンの分離精製

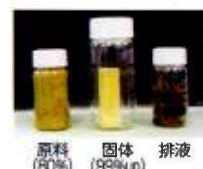


写真3 ビタミンK3の分離精製

などのナフタレン誘導体に対しても、圧力晶析法により98~99%以上の高純度精製が可能なことを確認している。さらに、ビタミンK3 (写真3) や、アミノ酸であるグリシンなどの生体関連物質や医薬品についても適用性を見出している (第2表)。

第2表 圧力晶析法の適用可能物質

官能基	基本構造	芳香族化合物	環状炭水化合物	複素環状化合物	飽和脂肪族炭化水素 C10数値以下
官能基なし (基本化合物)		○	○	○	△
アルキル基 (C4以下)		○	○	○	
アルキル基 (C5以上)		△	*		
水酸基 -OH		○	△		△
カルボン酸基 -COOH		△	*	*	△
ハロゲン類		○	*		
アルデヒド基 -CHO		△			
アミン基 -NH ₂		○	△		*
アミン基 -NHR		△			
ニール基 -OR (C4以上)		○			
スルホン酸基 -SO ₃ H		△			

注) 本表は過去に実施した約300物質のサンプル試験結果を評価して作成したものです。

第1表 圧力晶析試験の実施事例の一例

事例名	試験条件	
	温度 (°C)	圧力 (MPa)
圧力晶析による医薬品の結晶化	-15~20	0.1~400
圧力晶析による化学品の分離精製	20~60	0.1~350
圧力晶析による医薬品の反応晶析	80	300
圧力晶析による食用油の分離	70	0.1~400
圧力晶析による電子材料の単結晶化	15~52	0.1~400
圧力晶析法による医薬品の分離精製	60~110	100~350
圧力晶析法による脂肪酸の高純度化	20~30	100~350

以上、圧力晶析法の原理と概要、高圧力下の結晶析出と成長、および状態図について紹介すると共に、適用事例を示した。

最近、ますます注目されている医薬、バイオ、エレクトロニクス分野においては、加圧による蛋白やアモルファスの結晶化、あるいは単結晶成長など、高圧力の利用が積極的に検討されつつある。今後、この分野の技術開発のブレイクスルーに高圧力下の晶析技術が役立つことを願ってやまない。

[環境化学事業部 技術部 西口 信彦]

- 21) 山本正孝ら, 燃料協会誌, Vol.70, (1991), 534
- 22) 特開平. 1-250329