濾過性に着目した凝集結晶晶析条件の検討

Crystallization Conditions of Crystal Agglomerates Suitable for Filtration Separation

棕田 隆司,^a 下条 芳敬,^a 後藤 邦彰^b

Takashi Mukuta, Yoshitaka Shimojo, Kuniaki Gotoh

Received 5 April 2006 ; Accepted 21 June 2006

Although crystallization process is optimized mainly with respect to the physicochemical properties, the mechanical properties such as the strength of crystal particles are the important factors in the industrial process because the crystallization usually follows the filtration process and the filtration time occupies relatively a long time in the whole processing time. In this study, the crystallization process of a sulfate which forms spherical agglomerate of primary crystal particles has been studied with particular attention to the effect of the operating conditions of crystallization on the filtration characteristics of crystal agglomerates.

The filtration characteristics were evaluated by the specific resistance calculated from Darcy's equation through the filtration experiments carried out under constant pressure drop. The compression ratio is also measured with a tapping method. It was found that the specific resistance has almost no correlation with the compression ratio, suggesting that the compression ratio is an inadequate parameter for the evaluation of the filtration characteristics. The specific resistance of agglomerated crystal is higher at a lower crystallization temperature and a higher mixing speed during crystallization. However, the amount of seed particles has no effect on the specific resistance.

The centrifugal filtration time under optimized conditions were compared with the filtration time under the condition employed in an industrial process. It was confirmed that the filtration time of the tested sulfate crystals can be reduced to a half by optimizing of the operating conditions of crystallization.

Keywords : Crystallization, Filtration, Agglomerate crystal, Darcy's law

1. 緒 言

一般に、医薬品原薬などでは、媒体から有用物質を分離する方法として、晶析操作により粒子状物質を得た後、濾過操作が多く適用される。このようなプロセスでは、晶析操作が製品の純度、結晶形状、色調、粒径分布などの物理化学的特性を制御する重要な単位操作となっている。一方、この晶析操作は製品だけでなく、後に続く濾過操作に対しても大きな影響を与える。

る。すなわち、濾過操作での操作性が悪い粒子、例えば、長い濾過時間や濾過による粒子形状変化が起こる粒子では、濾過後に設定した通りの物質化学的特性が得られないばかりでなく、生産性や作業性にも大きく影響を与える。実際に、遠心分離機などを用いる濾過操作では、遠心時の付加圧力により結晶が破砕されると濾過時に形成されるケーキ層での圧力損失が増大し、濾過時間の増加を招く。したがって、濾過圧力でも破砕されにくい結晶を得ることも、晶析プロセスでは重要となる。

単結晶を生成する晶析操作では、晶析操作で結晶をゆっくり成長させ、粒径の大きな単結晶を得ることで、濾過時間を短くすることが可能である。しかし、**Fig. 1** に一例を示すような凝集結晶を生成する場合には、析出した一次結晶粒子同士が衝突し、次いで粒子間に架橋が析出し、一次粒子が凝結して凝集結晶が形

^a アステラス製薬(株)合成技術研究所
(〒318-0001 茨城県高萩市赤浜160-2) TEL 0293-23-4197
Process Chemistry Labs. Astellas Pharma Inc.
(160-2, Akahama, Takahagi, Ibaraki 318-0001, Japan)

^b 岡山大学大学院自然科学研究科
(〒700-8530 岡山県岡山市津島中3-1-1) TEL 086-251-8084
The Graduate School of Natural Science and Technology,
Okayama University
(3-1-1, Tsushimanaka, Okayama 700-8530, Japan)

Fig. 1 Example of agglomerated crystal (Spherical agglomerate crystal of Wincef)

成されるので、生成する結晶特性のプロセス操作変数依存性は複雑であり、濾過時間を短くするための操作条件を設定するのは困難である。例えば、晶析過程での衝突に影響を及ぼす操作条件としては攪拌速度や種晶量が考えられ、一方、一次粒子の凝結には溶質の濃度や晶析温度が影響すると考えられる。このような過程を経る凝集品の晶析プロセスについて、得られる結晶の流動性や圧縮性などの粉体特性に着目した報告¹⁾はあるが、濾過特性に影響する結晶の強度に着目して操作条件を検討した例はほとんどない。

晶析で生成した粒子の操作性に着目した晶析操作条件に対する検討として、筆者らは、Fig. 2に示した構造を持つ硫酸塩であるアステラス製薬(株)の医薬品・注射用セファロsporin剤ウィンセフ、(-)-5-amino-2-[[[(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(methoxyimino)acetamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]-1-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrazolium hydroxide inner salt monosulfateの晶析プロセスについて、注射用バイアル容器への充填精度に優れた結晶を得るための検討を行った²⁾。このウィンセフの製造では、まず、母核構造を持つ中間体と側鎖酸との縮合反応によりウィンセフの化学構造を構築する。その後、合成樹脂を用いた精製により不純物を除去し、活性部の濃縮を行った後、貧溶媒であるイソプロピルアルコール(以下IPAと略す)を添加して結晶(以下精WINと称す)を得ている。この精

(-)-5-amino-2-[[[(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(methoxyimino)acetamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]-1-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrazolium hydroxide inner salt monosulfate

Fig. 2 Chemical structure of Wincef

WINを用いて無菌化再晶析工程によりウィンセフの無菌原薬が得られる。前報²⁾では、製剤充填工程における充填精度に優れたウィンセフ結晶、すなわち、緻密な球状凝集結晶を析出させることを目的として、晶析プロセスの操作条件である過飽和度、晶析温度、攪拌数について検討を行った。

無菌化再晶析工程前の精WINは、医薬品原薬であるウィンセフと同様に球状凝集結晶であるが、12m³の商業スケールにおいて、その濾過操作に約10時間かかり、プロセス上で大きな問題となっている。この濾過操作では遠心分離機が用いられており、約0.35MPaの圧力が結晶ケーキ層に付加される。このため、この付加圧力により凝集結晶の破碎等が起こり、ケーキ層の圧密化などにより濾過性が低下すると考えられる。

そこで、本研究では、精WIN結晶粒子を対象として、圧力による圧密化が起きにくい、すなわち、圧縮性の小さな緻密な結晶を得ることを目的として、晶析プロセスの各操作変数(晶析温度、攪拌速度、種晶量)が結晶粒子性状に与える影響を実験的に検討した。その検討において、精WIN結晶粒子の性状として、粒子径分布など物理的特性に加え、実際の濾過プロセスを模した加圧条件下において溶媒の透過流量を測定し、Darcyの式より計算されるケーキ比抵抗を用いて濾過特性を評価した。

2. 実験装置および方法

2.1 晶析実験

晶析実験には、内径 D と攪拌翼であるファウラー翼径 d の比を、商業生産スケールでの晶析槽の比と同じ $d/D=0.7$ として幾何相似にした、容量0.02m³のガラス製の晶析装置を用いた。実験操作はFig. 3に示したように、精WIN水溶液に硫酸を添加して硫酸塩とした後、貧溶媒であるIPAを添加し、所定

Fig. 3 Process flow diagram of Wincef

の質量割合 W で種晶を添加した後、収量を上げるために所定温度 T まで冷却した。この晶析装置の操作変数である晶析温度 T は、ウィンセフが熱的に不安定であることから、分解を抑制するためにできるだけ低温で操作することが望ましい。一方で、低温にし過ぎると、結晶化せずにオイルとして析出するので、安定して結晶が析出する温度範囲に設定した。この安定して結晶析出する温度は、晶析前の精 WIN 水溶液濃度 C_0 に依存するため、詳細な温度については後述する。また、もう一つの装置操作である翼回転速度 n は、商業生産スケールの晶析槽攪拌速度範囲 (28rpm~113rpm) と、精 WIN 水溶液単位体積当たりの所要動力が等しくなるように、28~48rpm の範囲とした。これら本実験範囲内では、得られた結晶は、Fig. 1 に示したような球状凝集晶であった。なお、IPA 添加後に溶液は過飽和溶液となっているが、種晶を添加しないと結晶が析出しないことから、IPA 添加速度は晶析プロセスに影響を与えないと判断した。

この晶析操作中、種晶を添加後の一定時間ごとに晶析液をサンプリングし、フィルターを用いて濾過後、高速液体クロマトグラフ法で定量することで晶析液中の上澄み溶液濃度 C の経時変化を測定し、析出率 $(1 - C/C_0)$ の経時変化を求めた。

また、晶析終了後に濾過して得られた湿潤結晶は、棚式乾燥機を用いて約 313K で 15 時間以上真空乾燥した。得られた粉体について、濾過ケーキ層の圧縮性を評価する指標として、タップ法による比容を求めた。このタップ法では乾燥した結晶 5g を測定管に仕込み、約 5cm の高さから 100 回タップした前後の容積から緩め比容および固め比容を求め、緩め比容と固め比容の差を緩め比容で除して圧縮率 R を求めた。また、篩過法による粒度分布測定から平均粒子径 D_{p50} を求めた。

2.2 濾過特性の評価

上述の晶析後、乾燥して得られた精 WIN を粒子濃度 73kg/m^3 で IPA 懸濁し、円筒状の濾過器 (濾過面

積 6.6cm^2 、焼結金網) に仕込んだのち、濾過圧力 0.2MPa で濾過した。ケーキ層表面に IPA が残る状態で濾液の出口を閉じた後、濾過により形成したケーキ層を圧力 0.2MPa の空気で 10 分間圧密し、その後、圧力 0.1MPa で IPA を透過させ、透過液量を測定した。なお、IPA 透過前には、圧密後のケーキ層のリバウンは生じていないことを確認した。また、精 WIN は IPA にはほとんど溶解しないため、再溶解の影響は無視できると考えた。そこで、透過液量から Darcy の式 (Eq.(1)) を用い、透過比抵抗 α を求めた。

$$q = P / (\alpha \cdot \omega \cdot \mu) \quad (1)$$

このようにして求めた比抵抗 α は、圧密状態でのケーキの抵抗であるので、遠心分離機を用いる濾過プロセスで形成される圧密状態での比抵抗に相当すると考え、ここでは、この比抵抗を濾過プロセス中での結晶粒子の濾過特性を表わす指標とした。なお、比抵抗には濾材の透過抵抗も含まれるが、結晶を含まない IPA のみの濾過時間は結晶を含む場合に比べ十分短かったことから、濾材抵抗の影響は無視できると考えた。

また、比抵抗の検討の結果得られた最適操作条件での結晶粒子については、小型遠心式濾過機を用いて、商業生産での遠心力と同じ付加圧力における条件で濾過を行い、従来の晶析条件で得られた結晶粒子と濾過性を比較した。すなわち、乾燥前の晶析液を、 0.35MPa の遠心力で濾過し、圧縮したケーキ層を形成後、晶析液をフィードし、時間ごとの濾過液量を測定した。濾液量が計測されなくなった時間を濾過時間 t_f とし、その時間でのケーキ層の比容および厚さを測定した。

3. 結果と考察

3.1 晶析温度の影響

Fig. 4 に、異なる晶析温度で得られた精 WIN 結晶粒子の透過比抵抗 α を示す。また、図に示した実験結果のうち晶析温度 8, 10, 12℃ について、得られた結晶粒子の特性を測定した結果を Table 1 に示す。図から分かるように、晶析温度が高いほど比抵抗が大きくなった。このとき、比容も大きくなることから、結晶の凝集性の低下、すなわち、疎な凝集結晶の生成により、透過試験時の圧密で粒子の破碎が起きたため、比抵抗が大きくなったと考えられる。

晶析温度 8, 10, 12℃ について、析出率の経時変化を測定した結果を Fig. 5 に示す。晶析温度が低い 8℃ の場合、晶析時間 0.5 時間までに 10% 程度まで急激に上昇し、その後 1 時間程度までは析出量の増加はな

Fig. 4 Effect of temperature on specific resistance

Table 1 Powder characteristics obtained under various temperatures

Temperature, T	(°C)	8	10	12
Volume weight ratio before tapping	(cm ³ /g)	2.74	3.16	3.57
Volume weight ratio after tapping	(cm ³ /g)	2.19	2.37	2.44
Compression ratio, R_c	(%)	20.1	25.0	31.7
D_{p50}	(μm)	88	102	123

($c_{IPA} = 60\%$, $n = 28\text{rpm}$, $W = 0.5\text{wt}\%$)

く、1時間経過後から再度析出量が増加している。この変化傾向から、晶析温度8℃では、高い過飽和度のため、初期に一次粒子が急激に析出し、その後、凝集が起り、凝集1次粒子間をつなぐ凝結による析出量増加が起こったものと考えられる。一方、温度の高い10℃および12℃では、晶析開始後から連続的に増加しており、一次粒子の析出と凝集、凝結が同時に進行しているものと予想される。また、急激な析出量の増加が始まる時間は温度が高い方が早い、その後の増加傾向は8℃の1時間経過以降の増加傾向とほぼ同じである。さらに時間が経過して析出が進み、析出量80%以上となると、析出量は晶析温度に依存し

Fig. 5 Change of crystallization ratio with time

なくなる。これは、本実験範囲内ではいずれの晶析温度でも平衡状態まで到達しておらず、析出速度が遅いために見かけ上温度の影響がなくなったためと考えられる。この結果から、晶析温度は特に晶析初期の析出速度に影響し、緻密な凝集結晶を得るためには、晶析初期の析出速度を抑制する条件が有効であると予想される。

Fig. 4からは、さらに低温にすることで濾過性の改善が期待されるが、IPA濃度60%という条件下では6℃以下で種晶添加前に微細結晶が析出し、晶析中にオイル状物が析出し、安定した晶析操作が困難となった。そこで、IPA濃度を60%から50%とすることで、過飽和度を低下させて低温での晶析を試みた。得られた結晶粒子の比抵抗をTable 2に、晶析操作中の析出率の経時変化をFig. 6に示した。また、得られた結晶粒子の特性をTable 2に合わせて示した。

Table 2に示したように、IPA濃度を変えているので過飽和度は5℃の場合が最も高いが、この過飽和度の大小によらず、Fig. 4の結果と同様、温度が低いほうが比抵抗は小さい。一方、Table 2の結果では、温度が低い方が比容も圧縮率も小さいが、Table 1の8℃の結果と比較すると、温度の高い8℃での圧縮率はTable 2の5℃、0℃よりも小さく、

Table 2 Specific resistance and powder characteristics obtained under various concentration of IPA

Temperature, T	(°C)	10	5	0
Concentration of IPA, c_{IPA}	(%)	60	55	50
Super-saturation ratio, C/C^*	(-)	13.4	15.9	14.5
Specific resistance, α	(m/kg)	1.6×10^{10}	0.4×10^{10}	0.2×10^{10}
D_{p50}	(μm)	102	81	72
Volume weight ratio before tapping	(cm ³ /g)	3.16	2.90	2.69
Volume weight ratio after tapping	(cm ³ /g)	2.37	2.20	2.07
Compression ratio, R_c	(%)	25.0	24.1	22.9

($n = 28\text{rpm}$, $W = 0.5\text{wt}\%$)

Fig. 6 Change of crystallization ratio under various IPA concentration

10℃と比較した場合と異なる。この比抵抗と圧縮率の傾向の相違については、後述する。

析出率変化を見ると、過飽和度の最も高い5℃よりも0℃の方が晶析初期の結晶析出速度が低く、Fig. 5と同様、温度が低いほど結晶析出速度が低くなっている。このことから、晶析初期の結晶析出は、温度による過飽和度の違いよりも、別の温度の要因、例えば溶液の粘度変化などに主に依存していると考えられる。

3.2 攪拌速度

一般に、攪拌が強い場合は凝集結晶が破碎され、また、弱い場合には一次結晶粒子の衝突頻度の低下による凝集阻害が起きることから、凝集に最適な攪拌速度があると考えられる。IPA濃度60%、晶析温度8℃として、攪拌回転数を変えた場合の比抵抗の違いをFig. 7に示す。晶析温度の影響と比較すると変化は小さいが、本実験範囲内においては、回転数の増加に従い単調に比抵抗が増加する。

析出率の経時変化 (Fig. 8) をみると、先の温度の影響と同様、比抵抗が小さい低回転数の方が晶析初期での析出速度が小さい。しかし、結晶粒子の特性を見ると、晶析温度を下げた場合には比抵抗が小さいほうが

Fig. 7 Effect of agitation speed on specific resistance

Fig. 8 Change of crystallization ratio with time under various agitation speed

Table 3 Powder characteristics obtained under various agitation speed

Agitation speed, n	(rpm)	28	38	48
Volume weight ratio before tapping	(cm ³ /g)	2.76	2.67	2.66
Volume weight ratio after tapping	(cm ³ /g)	2.17	2.15	2.2
Compression ratio, R_c	(%)	21.4	19.5	17.3
D_{p50}	(μm)	83	74	73

($c_{IPA} = 60\%$, $T = 8^\circ\text{C}$, $W = 0.5\text{wt}\%$)

粒子径も圧縮率も小さくなるのに対し、攪拌速度を変えた場合 (Table 3) には、比抵抗の小さい低回転の方が粒子径も圧縮率も大きい。攪拌回転数が、衝突頻度が問題とならない程度に高く、かつ、攪拌により凝集結晶が破碎すると仮定すると、強度の低い凝集結晶中の疎な部分は破碎され、強度の高い密な部分のみが残ることから、攪拌速度が高いほうが緻密で強度の高い凝集結晶ができると考えられる。Table 3の圧縮率はこの状況を反映しているものと予想される。原料量が同じで緻密であるために、粒子径 D_{p50} も回転数が高いほど小さい。緻密である場合、温度の影響では比抵抗が小さくなるが、Fig. 7では逆に大きくなっているのは粒子径が小さいことが影響していると考えられるが、これは後に考察する。

3.3 種晶量

晶析温度8℃、IPA濃度60%の条件の下、種晶量を変えた場合の比抵抗をFig. 9に示す。種晶量を増やすと比抵抗は減少するが、0.05wt%から0.2wt%に増加させたときの減少に比べ、0.2wt%から0.5wt%に増加させたときの変化は小さい。また、得られた結晶の特性 (Table 4) を見ると、粒子径に大きな変化はないが、圧縮率は0.2wt%と0.5wt%ではほぼ同じなのに対し、0.05wt%は他に比べて大きい。圧縮率が高い、すなわち、タッピングにより破碎されるな

Fig. 9 Effect of amount of seeding particles on specific resistance

Fig. 11 Effect of amount of seeding particles on the specific resistance

Table 4 Powder characteristics obtained under various seeding amount

Seeding amount, W (wt %)	0.05	0.20	0.50
Volume weight ratio before tapping (cm^3/g)	3.02	2.94	2.86
Volume weight ratio after tapping (cm^3/g)	2.21	2.22	2.15
Compression ratio, R_c (%)	26.8	24.5	24.8
D_{p50} (μm)	101	100	104

($c_{IPA}=60\%$, $T=8^{\circ}\text{C}$, $n=28\text{rpm}$)

どで見かけ容積の減少の大きい結晶ほど比抵抗は大きくなるという点で、晶析温度の影響と類似する。しかし、析出率の時間変化 (Fig. 10) では種晶量が少ないほうが初期の晶析速度は小さく、晶析速度が小さいほうが比抵抗は大きくなり、温度の影響とは反対の傾向になる。

また、温度の影響において最も比抵抗の小さかった晶析温度 0°C 、IPA 濃度 50% の条件の下で種晶量を変えた場合、比抵抗 (Fig. 11) は種晶量に依存しない。一方、析出率の時間変化 (Fig. 12) は、Fig. 10 と同様、種晶量が少ないほうが初期の晶析速度は小さい。

Fig. 10 Change of crystallization ratio under various seeding amount

よって、この条件で種晶量を変えた場合には、析出速度が変化しているにもかかわらず比抵抗はほとんど変化しない。また、Table 5 を見ると、得られた結晶の粒子径はほとんど変化せず、比容、圧縮率と共に明確な変化傾向はなく、ほぼ一定とみなすことができる。

種晶量の影響について、晶析温度 8°C 、 0°C の両方の結果を合わせてみると、晶析初期の析出速度は、種晶量が多い、すなわち、種晶の総表面積が大きい方が大きくなると言える。このことから析出速度は、種晶との衝突確率に依存すると予想される。一方、析出速度と圧縮率、比抵抗との間に明確な関連は見られないことから、種晶量は、晶析温度や回転速度などのように凝結過程には影響しないと考えられる。晶析温度 8°C 、種晶量 0.05wt% では明確な比抵抗の増加が認められたのは、前述の種晶面積が小さいため、種晶粒子単位面積当たりの析出量が多くなり、結晶粒子が集中したことで疎な構造となったためと考えられる。

ここで、粒子特性として求めた圧縮率と粒子径 D_{p50} 、比抵抗の関係について考える。Fig. 13 に示したように、圧縮率を粒子径 D_{p50} に対してプロットすると、IPA 濃度を変えて晶析温度を変えた場合を除

Fig. 12 Change of crystallization ratio under various seeding amount

Table 5 Powder characteristics obtained under various seeding amount

Seeding amount, W (wt %)	0.5	1.0	1.5
Volume weight ratio before tapping (cm^3/g)	2.51	2.44	2.50
Volume weight ratio after tapping (cm^3/g)	2.06	2.06	2.06
Compression ratio, R_c (%)	18.1	15.7	17.4
D_{p50} (μm)	73	74	75

($c_{\text{IPA}} = 50\%$, $T = 0^\circ\text{C}$, $n = 28\text{rpm}$)

Fig. 13 Compression ratio as a function of mean diameter

き、ほぼ1本の直線で表される。すなわち、大きな粒子ほど圧縮率が高い粒子となっていると言える。これは、原料量が同じであるので、粒子が大きいほど疎な粒子となり、タッピングによる機械的な力で破壊されやすくなったためであると考えられる。機械的な力で破壊されやすい粒子であれば比抵抗も大きくなると予想されるが、**Fig. 14**に示したように、比抵抗を圧縮率に対してプロットすると、圧縮率21~23%を超えると圧縮率が高い方が比抵抗は大きくなるが、それ以下では明確な傾向はない。このことから、圧縮率を求める時にタッピングにより結晶粒子に加わる力に比べて、比抵抗を求める時に流体より粒子に加わる力が小さいため、タッピングでは粒子の破碎が起きても、流体による圧密では粒子の破碎が起きない場合があることが考えられる。よって、ある程度緻密な凝集結晶が生成されれば、攪拌速度の影響のように、流体による破碎が起きず、粒子径の大小がそのまま流体透過比抵抗に影響する場合がある。

このことは、濾過過程を模した比抵抗による評価では、圧縮率の評価のように単純な機械的特性の評価ではなく、流体透過にかかわる種々の特性の影響を含めて総合的に評価できるという利点を示す。その一方で、本研究で設定した予圧密圧力では比抵抗は小さく

Fig. 14 Specific resistance as a function of compression ratio

ても、透過圧力を変えると評価結果が変わることも予想される。そこで、最も比抵抗の小さかった晶析温度 0°C 、IPA 濃度 50% と、基準の 8°C 、60% について、透過圧力を変化させてケーキ比抵抗を求めた結果を **Fig. 15** に示す。透過圧力に対して比抵抗は線形に増加し、晶析温度 0°C 、IPA 濃度 50% の条件で得られた結晶のケーキ比抵抗がいずれの圧力でも低い。よって、上記の検討結果は、本研究で対象としている遠心分離機を用いた濾過圧力においても成立すると考えられる。

3.4 検討結果の評価と実用性の確認

濾過性向上の確認のため、比抵抗の検討の結果得られた最適操作条件（晶析温度 0°C 、IPA 濃度 50%）での結晶粒子、および、比較対象として従来の晶析条件で得られた結晶粒子（晶析温度 12°C 、IPA 濃度 60%）を用いて、小型遠心機を用いた濾過実験を行った結果を **Table 6** に示す。この表から、最適化した条件では濾過時間が約 $1/2$ に短縮されることが分かる。

一方、最適操作条件では、濾過後のケーキ層中に含まれる液量の指標となる Dry/Wet 質量比は最適操作条件の方が大きくなり、一方、ケーキ層の厚みは小さ

Fig. 15 Effect of filtration pressure on specific resistance

Table 6 Results of filtration tests using centrifugal filter having 120cm² of filtration area

Crystallization conditions		$c_{\text{IPA}} = 60\%$, $T = 12^\circ\text{C}$ (normal condition)	$c_{\text{IPA}} = 50\%$, $T = 0^\circ\text{C}$ (optimized condition)
Filtration time	(s)	289	145
Dry / Wet mass ratio	(-)	0.467	0.630
Volume weight ratio	(cm ³ /g)	3.74	3.18
Thickness of cake	(mm)	27-28	20-22

(n = 28rpm, W = 0.5wt%)

く、かつ、乾燥後の結晶の比容は小さい。これらから、前述の実験結果と同様、最適操作条件では、遠心時の付加圧力では破碎等の起こらない粒子が析出したことが推定される。すなわち、最適操作条件では付加圧力での結晶粒子の破碎が起こらないが、従来の操作条件で析出した粒子では破碎等が起こり、比容の小さな微小粒子で緻密なケーキ層が形成されるため、層厚さは小さくなると考えられる。また、微小粒子のため近隣粒子との接触点数が多くなり、接触点近傍での液架橋が増えたことで保液量が増えたと考えられる。

4. 結 言

Darcy の圧密透過試験から得られるケーキ比抵抗を指標に、精 WIN 濾過性の向上について検討し、以下のことが明らかになった。

- 1) 晶析温度を低温にすると、晶析初期の析出速度が緩やかになり、ケーキ比抵抗は小さくなる。
- 2) 攪拌速度が大きいと、タッピング法により求めた結晶の圧縮性には変化はないがケーキ比抵抗も大きくなる。

3) 晶析初期の析出速度は、種晶量が多い、すなわち、種晶の総表面積が大きい方が大きくなる。一方、析出速度と圧縮率、比抵抗との間に明確な関連は見られない。これらから、種晶量は、晶析温度や回転速度のように、一次結晶の凝結過程には影響せず、主に、析出結晶と種晶との衝突確率に影響すると考えられる。

4) 粒子特性としてタッピング法により求めた圧縮率が 21~23 % を超えると、圧縮率と比抵抗に相関は見られるが、それ以下では明確な傾向はない。このことは、濾過過程を模した比抵抗による評価では、圧縮率の評価のように単純な機械的特性の評価ではなく、流体透過にかかわる種々の特性の影響を含めて総合的に評価できるという利点を示す。

5) 濾過性向上の確認のため、比抵抗の検討の結果得られた最適操作条件での結晶粒子、および、比較対象として従来の晶析条件で得られた結晶粒子を用いて、小型遠心機を用いた濾過実験を行った。その結果、最適化した条件では濾過時間が約 1/2 に短縮できることが、確認された。

Nomenclature

C : concentration of Wincef during crystallization	n : agitation speed	(rpm)
(kg/m ³)	q : flow velocity	(m/s)
C_0 : initial concentration of Wincef	R_c : compression ratio	(-)
(kg/m ³)	T : crystallization temperature	(°C)
C^* : saturation concentration of Wincef	t_f : filtration time	(h)
(kg/m ³)	W : mass percentage of seed particles	(%)
c_{IPA} : volumetric concentration of isopropyl alcohol	α : specific resistance	(m/kg)
(-)	μ : viscosity of slurry	(Pa · s)
D : diameter of crystallization vessel	ω : solid mass per unit area	(kg/m ²)
(m)		
d : diameter of agitation impeller		
(m)		
D_{p50} : mean diameter		
(μm)		

References

- 1) Kawashima, Y., M. Imai, H. Takeuchi, H. Yamamoto, K. Kamiya and T. Hino: "Improved Flowability and Compatibility of Spherically Agglomerated Crystals of Ascorbic Acid for Direct Tableting Designed by Spherical Crystallization Process", *Powder Technol.*, **130**, 283-289 (2003)
- 2) Mukuta, T.: "Process Development to Obtain Agglomerate Crystals Suitable for Powder Filling", *Kagaku Kogaku Ronbunshu*, **30**, 745-751 (2004)