

令和3年度 徳島大学大学院 先端技術科学教育部 博士論文

セグメント流内における粒子挙動と結晶成長速度への
影響に関する研究

物質生命システム工学専攻 化学機能創生コース

山崎 聡太

目次

第1章 序論	1
1.1. 連続プロセス	2
1.2. 連続晶析法.....	6
1.3. セグメント流晶析法.....	7
1.3.1. セグメント流晶析とは	7
1.3.2. セグメント流晶析に関する研究状況	8
1.4. 研究目的	10
1.5. 論文の構成.....	11
参考文献	13
第2章 循環流内の粒子挙動	20
2.1. 緒言	21
2.2. 物質移動速度	22
2.3. 解析方法	24
2.4. 結果と考察.....	26
2.4.1. 粒子径の粒子挙動への影響	26
2.4.2. 溶媒種の粒子挙動への影響	34
2.4.3. 粒子密度の粒子挙動への影響.....	37
2.4.4. バルク流体の線速度の粒子挙動への影響	40
2.4.5. 粒子の初期位置の粒子の運動軌跡への影響.....	43
2.4.6. アスペクト比の粒子挙動への影響.....	53
2.5. 結言	54
使用した記号と単位一覧.....	55
参考文献	56
第3章 せん断速度の物質移動速度への影響	58
3.1. 緒言	59
3.2. 解析方法	61
3.3. 結果と考察.....	62
3.3.1. 粒子径のせん断速度への影響.....	62
3.3.2. 溶媒種のせん断速度への影響.....	66
3.3.3. バルク流体の線速度のせん断速度への影響.....	69
3.3.4. アスペクト比のせん断速度への影響	72
3.4. 結言	74
使用した記号と単位一覧.....	75

参考文献	76
第4章 バッチ晶析法との比較によるセグメント流晶析法の特異性評価	77
4.1. 緒言	78
4.2. 解析条件	78
4.3. 解析結果	80
4.4. 結言	91
使用した記号と単位一覧	92
参考文献	93
第5章 セグメント流晶析の生産性評価	94
5.1. 緒言	95
5.2. スケールアップ検討	96
5.3. エネルギーコスト	98
5.4. 結果と考察	100
5.4.1. スケールアップ検討	100
5.4.2. 消費エネルギー	101
5.5. 結言	103
使用した記号と単位一覧	104
参考文献	105
第6章 結言	106
研究業績	111
謝辞	112

第1章 序論

1.1. 連続プロセス

医薬品製造プロセスは、バッチプロセスが主流である。医薬品製造プロセスにバッチプロセスが用いられている理由として、医薬品産業が多品種少量生産型の産業であることが挙げられる。多種多様の化学物質や化学プロセスを取り扱うためには、汎用性の高いバッチプロセスが好まれる。また、バッチプロセスからの脱却に大きな抵抗があることも理由として考えられる^{1,2}。医薬品の品質の担保及び、安定供給の重要性から、医薬品製造プロセスは厳しいレギュレーションにより規制されている。そのため、石油化学やバルクケミカルで用いられる連続プロセスなど、製法開発の知見のないプロセスの適用は、巨額の設備投資の必要性も鑑みると挑戦的である。

一般的に、バッチプロセスは、生産性や環境負荷の観点から非効率なプロセスであると言われている^{3,4}。バッチプロセスでは、バッチサイズごとに製造量が決まっており、需要量に対して、柔軟に生産量を調整することができない⁵。そして、多くの場合、品目ごとに占有の設備でないことから、製品の欠品を防ぐために、需要量に対して過剰量の製品を製造する。この結果国内では、使用期限が切れて廃棄される医薬品は、年間で数百億円規模にもなる。また、医薬品製造では、GMP (Good Manufacturing Practice) と呼ばれる、厳しい品質管理システム下で製造が行われている。GMP 下の製造では、工程ごとに品質確認のための待機時間が発生し、製品の生産性低下に繋がっている⁶。さらに、医薬品製造プロセスでは、医薬品の薬効成分である原薬を取得するために、多段階の化学反応を経るため、取得される原薬重量の 25 倍から 100 倍の重量の廃棄物が生じる⁷。Belkhir 等が行った調査では、医薬品産業は二酸化炭素排出量の割合が高く、収益当たりの二酸化炭素排出量は自動車産業と比較するとおよそ 55% 高いことが示されている⁸。このような背景に加えて、近年のサステナビリティへの高まりもあり、医薬品製造プロセスの変革が求められている。

2005 年に、ACS (American Chemical Society)、GCI (Green Chemistry Institute) 及び製薬

企業が集まり、医薬品製造のサステナビリティ実現を目指した ACS GCI Pharmaceutical Roundtable が開催された。製薬企業には、ファイザー、ノバルティスなど世界を代表する製薬企業が参加しており、日本からは武田薬品工業が参加している。2007年には、医薬品製造のサステナビリティを実現するための鍵となる、グリーンケミストリーやグリーンエンジニアリングについて議論された。その中で、参加した製薬企業が最も注目したのが連続プロセスであった^{9,10}。連続プロセスに期待される効果としては、①経済性向上、②品質向上、③安全性向上、④環境負荷低減の4つがある。

①経済性向上

近年のジェネリック医薬品の台頭や研究開発費の増大により、製造コスト削減による製品原価の低減が、先発医薬品メーカーの課題となっている^{11,12}。連続プロセスでは、生産時間は装置の運転時間に依存する。運転時間を調整する事で、生産量を柔軟に調整する事ができる。その結果、廃棄される医薬品を削減できる。また、バッチプロセスと比較して、連続プロセスで使用される装置は装置サイズが小さいため、伝熱面や異相界面の比表面積が大きく、熱伝導や物質移動速度が促進される。その結果、反応効率の向上による目的物の収率向上や、操作時間の短縮によりプロセスの生産性が向上する。さらに、近年の PAT (Process Analytical Technology) の発展により¹³⁻¹⁵、プロセスデータをリアルタイムに追跡する事ができるようになった。PAT の適用により、工程間の品質試験を行わず、中間体を連続的に次工程に移行できる可能性がある。バッチプロセスにおいて生産性低下の要因となっていた、品質確認のための待機時間の省略により、生産性の向上が期待される。

②品質向上

攪拌槽を用いたバッチプロセスでは、系内の温度や濃度分布が時間変化とともに不規則に変化するため、バッチ毎の製品品質に一貫性がない。また、ラボスケールからコマーシ

ャルスケールへと生産量を増大させるために装置サイズのスケールアップを必要とし、異なる装置サイズ間で製品品質の一貫性を担保する事が難しい。一方、連続プロセスでは、定常操作となるため、バッチプロセスと比較して系内の温度分布や濃度分布が一定となり、製品品質の一貫性が向上する。また、プロセスによっては、ラボスケールと同サイズ、同形状の装置を用いての商業生産が可能であるため、ラボ検討の結果を、商業生産に反映する事ができ、スケールアップに起因する製品品質のばらつきが生じない。また、プロセスパラメーター（温度、圧力、流量等）を精密に制御する事により、不純物の生成を抑制できる可能性があり、製品品質の向上が期待される。

③安全性向上

プロセスの安全性は、装置サイズの小型化や、プロセス流体の滞留を回避する事により向上する⁹。装置サイズの小型化は、装置の伝熱性能を向上させる。特に反応プロセスでは、反応熱の効率的な除去により、熱暴走のリスクを防ぐことができる¹⁶。また、プロセス流体を反応場から連続して排出する事ができるため、反応後に反応停止剤を導入する事で即座に反応停止操作を行うことができる。

④環境負荷低減

「①経済性向上」で述べたように、廃棄される医薬品の削減、またプロセスの生産性向上により、製造で生じる廃棄物量や消費エネルギーを削減する事ができる。

このように、医薬品製造プロセスに連続プロセスを適用する事による効果への期待から、連続プロセスに関する研究は、学術分野だけでなく、企業でも盛んに行われている¹⁷⁻²⁰。

近年では、PMDA（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency）や FDA（Food and Drug Administration）など医薬品当局による、連続プロセスに関する積極的な情報発信や、産官

学連携による、医薬品連続プロセスの社会実装に向けた研究が行われている^{21,22}。また、原薬及び製剤の連続生産に関して国際的なガイドラインの発行が予定されており、製薬企業にとって連続プロセスを用いた製造技術は獲得すべき技術となっている。

医薬品製造は主に、反応、後処理、晶析、固液分離、乾燥、粉碎工程からなる原薬工程、及びその後の製剤化工程がある。この中で特に、反応、後処理、晶析、製剤化工程は、医薬品の品質を決定づける工程となるため、医薬品の品質向上を目的とした連続プロセスの適用が強く望まれている。

製剤化工程は、最も連続プロセスの研究開発が進んでいる。製剤工程の連続プロセスによる製造方法は国内での承認事例もあり、日本イーライリリーの「ベージニオ（抗癌剤）」や、塩野義製薬の「ゾフルーザ（抗インフルエンザウイルス薬）」などが、連続プロセスを用いて製造されている。

反応工程については、代表径が数 mm 以下の管型反応機（マイクロリアクタ）や、バルクケミカル産業でよく見られる固定床反応装置など、流通式反応機を用いた応用研究が広く行われている^{23,24}。抽出や濃縮操作を含む後処理工程は、マイクロリアクタや膜技術を利用した技術開発が広く行われている^{25,26}。一方、晶析工程については長い間研究開発が行われていなかった。連続プロセスを用いた晶析法（連続晶析法）としては、攪拌槽を用いた MSMPR 晶析法（後述）が知られているが²⁷、制御パラメーターが多い事と、研究開発に多くの時間を必要とするため、商業スケールへの実装はほとんど行われていない。医薬品製造の連続プロセス化の実現の期待の高まりもあり、連続プロセスを用いた晶析法の技術開発に注目が集まっている。

1.2. 連続晶析法

固形製剤の開発において、原薬工程での粒子径分布の制御は極めて重要となる。なぜならば、粒子径分布は生体内での薬効成分の溶出プロファイルに影響を与え、医薬品の有効性や安全性に関わるためである。そのため、粒子径分布は原薬工程の重要な品質規格として管理される。しかしながら、従来の攪拌槽を用いたバッチ晶析では系内の濃度勾配や温度勾配が均一でないためバッチ毎に粒子径分布を一定に保つことは難しい。また、攪拌槽のサイズごとに攪拌時の温度推移や濃度推移が異なるため、ラボスケールからパイロットスケール、さらには商業スケールへとスケールアップをする際に、各スケールで同等の粒子径分布を持つ結晶群を取得することが難しい。

一般的には、最終工程の粉碎操作により、結晶の粒子径分布を制御する。しかし、粉碎操作は、機械的な粉碎だけでなく、機械では制御できない粒子同士の衝突も粉碎の要因となるため、粒子を細かくすることは容易ではあるが、粒子径分布を精密に制御することは難しい。また、結晶の物性によっては、粉碎時の機械の摩耗による製品中への金属の混入や、衝突時の熱の発生により、異なる結晶形へ転移するリスクがあるなど、品質への影響も懸念される。そのため、粉碎工程を避け、晶析工程にて粒子径分布を制御できることが理想的である。連続晶析法は、系内の迅速混合や精密温度制御など、バッチ晶析とは異なる特徴を有する。これらの特徴から、均一な核発生及び結晶成長により、粒子径分布含む結晶品質の制御性の向上が期待できる²⁸⁻³²。

連続晶析法は、大きく分類すると MSMPR (Mixed suspension mixed product removal) 晶析法とフロー型の CT (Continuous tubular) 晶析法の二種類に分類される。MSMPR 晶析法は、複数の攪拌槽を用いる連続多段型の晶析法である。核化と結晶成長をステージごとに細かく切り分け、ステージ数やプロセスパラメーターを制御する。

CT 晶析法は管型装置を用いたフロープロセスの晶析法である。流路に沿って、温度を変

化させ、核化や結晶成長を制御する。

晶析において、過飽和度の推移が結晶品質に影響を与える。MSMPR と CT 晶析法では異なる過飽和度の推移を示す^{31,33}。MSMPR 晶析法ではステージ毎に温度や溶媒組成が異なっており、プロセス流体の温度や溶媒組成は、ステージを通過するたびに段階的に変化する。これに対して CT 晶析法では混合速度がバッチ晶析と比較して速いことから、過飽和度を急速に変化させることが可能である。CT 晶析法の問題点として、壁面に固体が付着する「ファウリング」と呼ばれる現象によって、管内が閉塞するリスクがある。安定的に連続運転するためには、ファウリングを生じさせない条件を見出すことが必須となる。

1.3. セグメント流晶析法

1.3.1. セグメント流晶析とは

セグメント流晶析（スラグ流晶析とも呼ばれる）は、セグメント流を利用した CT 晶析法である。セグメント流は、微小流路に発生する、特異的な流れである。微小流路に水と油、または液体と気体といった、非混和の 2 流体を流すと、各相がセグメントに分かれて交互に流れる。セグメント流の各セグメント内には壁面との摩擦により循環流が生じており、この循環流により、セグメント内の混合が促進され、系内の濃度や温度が即座に均一化される（図 1-1）。また、微小流路であることから、バッチ晶析で用いる攪拌槽と比較して、伝熱面と接する比表面積がおおよそ 100 倍から 1000 倍大きい。そのため、伝熱面からの熱交換が速く、精密な温度制御が可能となる。

膜技術を利用した流通式の活性汚泥処理装置では、セグメント流を利用する事で、膜への活性汚泥のファウリングを低減できることが知られている^{34,35}。この事から、セグメント流の利用により CT 晶析法の問題であったファウリングの回避が期待される。

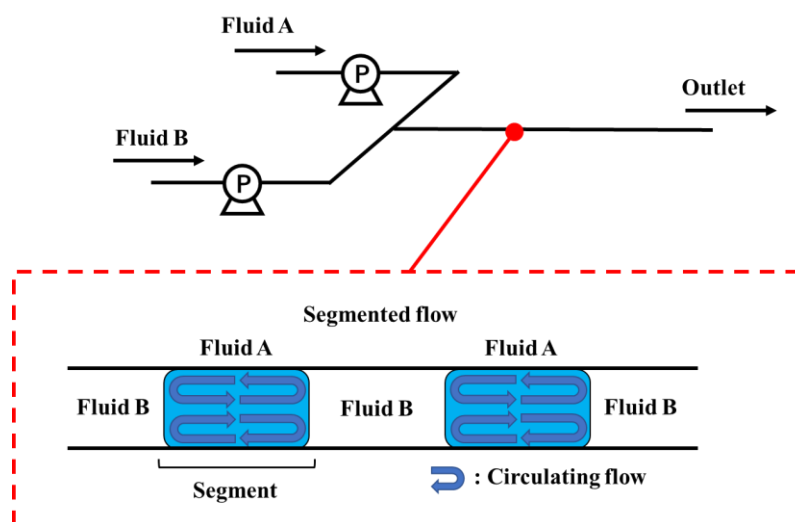


図 1-1 セグメント流

1.3.2. セグメント流晶析に関する研究状況

Jiang 等は、気-液セグメント流を用いた L-アスパラギン-水和物の冷却晶析について報告している³⁶。2~5 分の短い滞留時間で、粒子径分布の狭い結晶群を取得した。彼らは晶析装置を、核化セクション、セグメント形成セクション、結晶成長セクションの三つのセクションに分けている。核化セクションでは L-アスパラギンの 65°Cの水溶液と 23°Cの水溶液を混合し、急激に過飽和度を大きくすることで核化を誘発している。この際、混合方法を同軸方向か半径方向で変えることによって一次粒子のサイズを変化させている。セグメント形成セクションでは、スラリーとガスを合流させ気液セグメントを形成させている。結晶成長セクションでは、温度を3段階に変化させている。

同じく Jiang 等は、核化セクションに核化源として超音波を利用し、均一なサイズの結晶核が生成できることを報告している³⁷。

Besenhard 等は、D-マンニトールの冷却晶析について報告している³⁸。セグメント流晶析の、精密温度制御の特徴を利用し、気液セグメントを温度スイングさせた。定期的に加熱をすることにより、微粒子を溶解除去し、過飽和度が結晶成長に使われるよう制御した。

温度スイングの回数を増やすことにより，取得された結晶の粒子径は大きくなり，最大で 800 μm のサイズの結晶を取得した．

Su 等は，グリシンをモデル化合物として，セグメント流晶析のパラメータスタディーを行った．彼らは Reynolds 数，管材質，セグメントサイズ，種晶の添加量が粒子径分布に与える影響を広く調査している³⁹．

1.4. 研究目的

セグメント流晶析はバッチ晶析と比較した際に、結晶品質や結晶成長速度が向上するという現象が実験事実によりすでに証明されている (1.3.2 参照)。セグメント流晶析の商業生産への実装化へ向けた、次なる検討ステージとして、工程パラメーターの品質への影響や、装置設計指針を明らかにする研究が必要となる。本論文では、装置設計で考慮すべき、品質や結晶成長速度に影響を与える工程パラメーターを明らかにする事を目標に検討を行った。晶析中の流動状態は結晶成長に寄与する物質移動や熱移動に影響を与える事から、バッチ晶析と比較した際のセグメント流晶析の特異的現象は、流動状態の差異が影響していると考えられる。そのため流動状態は、装置設計において考慮すべき項目となる。また、医薬品規制調和国際会議 (ICH : International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) が示す医薬品規制に関するガイドラインにおいても、品質に影響を与える工程パラメーターを特定し、品質との関係性を明らかにする必要性を述べている²¹。このことから、流動状態が品質に与える影響を明らかにすることは、医薬品のプロセス開発において必須事項である。

本論文では、セグメント流晶析の特異的現象の要因を明らかにすることを目的とし、検討を行った。流動状態の差異が、その特異的現象の要因であるとの仮説のもと、セグメント流晶析中の流動状態及び、結晶成長速度に影響を与える工程パラメーターを調査した。流動状態は数値流体解析を用いて計算した。

1.5. 論文の構成

本論文は、全 6 章からなる。セグメント流晶析におけるスラリーの流動状態に着目して、セグメント流晶析の特異性を生み出している基本的な原理及びそれを利用したプロセスの経済性についての研究成果をまとめている。

論文構成は以下の通りである。

第 1 章 序論

第 2 章 循環流内の粒子挙動

第 3 章 せん断速度の物質移動速度への影響

第 4 章 バッチ晶析法との比較によるセグメント流晶析法の特異性評価

第 5 章 セグメント流晶析の生産性評価

第 6 章 結言

第 1 章では、医薬品産業において、連続プロセスが注目されている背景、また、セグメント流晶析法について概要を述べた。また、既往の研究状況から、原薬製造への実装化に向けた課題を提示し、本論文の研究目的を示している。

第 2 章では、数値流体解析を用いて、セグメント流晶析中の粒子の挙動を解析している。バルク流体の流動状態に影響を与える操作条件を網羅的に評価し、粒子の挙動に影響を与える工程パラメーターの特定を試みた。

第 3 章では、セグメント流晶析中のバルク流体のせん断速度に着目して検討を行った。既往の研究から、せん断速度が物質移動速度に影響を与える事が分かっており、せん断速度を評価する事により、物質移動速度に影響を与える工程パラメーターの特定を試みた。

第 4 章では、攪拌槽を用いたバッチ晶析を比較対象としてセグメント流晶析とバッチ晶析の物質移動速度を評価している。既往の検討から、セグメント流晶析はバッチ晶析と比較して、結晶成長速度が速い事が分かっており、物質移動速度を比較評価する事により、

セグメント流晶析において結晶成長速度が加速化されている要因を考察した。

第 5 章では、装置設計で重要となる、スケールアップに伴う流動状態の影響について明らかにするべく、検討を行った。また、バッチ晶析と比較した際の生産性及び消費エネルギーの削減効果について評価した。

第 6 章では、第 2 章から第 5 章の結果を整理し結言とした。

参考文献

1. S. K. Teoh, C. Rathi, P. Sharratt; “Practical Assessment Methodology for Converting Fine Chemicals Processes from Batch to Continuous,” *Org. Process Res. Dev.*, **20**, 414–431 (2016)
2. P. Poehlauer, J. Colberg, E Fisher, M. Jansen, M. D. Johnson, S. G. Koenig, M. Lawler, T. Laporte, J. Manley, B. Martin, A. O’Kearney-McMullan; “Pharmaceutical Roundtable Study Demonstrates the Value of Continuous Manufacturing in the Design of Greener Process,” *Org. Process Res. Dev.*, **17**, 1472–1478 (2013)
3. S. L. Lee, T. F. O’Connor, X. Yang, C. N. Cruz, S. Chatterjee, R. D. Madurawe, C. M. V. Moore, L. X. Yu, J. Woodcock; “Modernizing Pharmaceutical Manufacturing: from Batch to Continuous Production,” *J. Pharm. Innov.*, **10**, 191–199 (2015)
4. A. S. Myerson, M. Krumme, M. Nasr, H. Thomas, R. D. Braatz; “Control Systems Engineering in Continuous Pharmaceutical Manufacturing May 20–21, 2014 Continuous Manufacturing Symposium,” *J. Pharm. Sci.*, **104**, 832–839 (2015)
5. 稲田雄二; “医薬品・ファインケミカル業界で進展する「連続生産」,” 株式会社三井物産戦略研究所レポート (2019), <https://www.mitsui.com/mgssi/ja/report/index.html>
6. 松井康博; “医薬品の連続生産－現状と将来展望－.” *薬剤学*, **79**, 300–304 (2019)
7. R. A. Sheldon; “The E Factor 25 Years on: The Rise of Green Chemistry and Sustainability,”

Green Chem., **19**, 18–43 (2017)

8. L. Belkhir, A. Elmeligi; “Carbon Footprint of the Global Pharmaceutical Industry and Relative Impact of Its Major Players,” *J. Clean. Prod.*, **214**, 185-194 (2019)
9. C. J.-González, P. Poehlauer, Q. B. Broxterman, B.-S. Yang, D. am Ende, J. Baird, C. Bertsch, R. E. Hannah, P. Dell’Orco, H. Noorman, S. Yee, R. Reintjens, A. Wells, V. Massonneau, J. Manley; “Key Green Engineering Research Areas for Sustainable Manufacturing: A Perspective from Pharmaceutical and Fine Chemicals Manufacturers,” *Org. Process Res. Dev.*, **15**, 900-911 (2011)
10. S. G. Koenig, B. Dillon; “Driving Toward Greener Chemistry in the Pharmaceutical Industry,” *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.*, **7**, 56-59 (2017)
11. M. A. -Gharbia, W. E. Childers; “Discovery of Innovative Therapeutics: Today’s Realities and Tomorrow’s Vision. 2. Pharma’s Challenges and Their Commitment to Innovation,” *J. Med. Chem.*, **57**, 5525-5553 (2014)
12. R. Dach, J. J. Song, F. Roschangar, W. Samstag, C. H. Senanayake; “The Eight Criteria Defining a Good Chemical Manufacturing Process,” *Org. Process Res. Dev.*, **16**, 1697-1706 (2012)
13. L. L. Simon, H. Pataki, G. Marosi, F. Meemken, K. Hungerbühler, A. Baiker, S. Tummala, B. Glennon, M. Kuentz, G. Steele, H. J. M. Kramer, J. W. Rydzak, Z. Chen, J. Morris, F. Kjell, R. Singh, R. Gani, K. V. Gernaey, M. L. -Kultanen, J. O’Reilly, N. Sandler, O. Antikainen, J. Yliruusi,

- P. Froberg, J. Ulrich, R. D. Braatz, T. Leysens, M. von Stosch, R. Oliveira, R. B. H. Tan, H. Wu, M. Khan, D. O'Grady, A. Pandey, R. Westra, E. D. -Case, D. Pape, D. Angelosante, Y. Maret, O. Steiger, M. Lenner, K. A. -Oucherif, Z. K. Nagy, J. D. Lister, V. K. Kamaraju, M. -S. Chiu; "Assessment of Recent Process Analytical Technology (PAT) Trends: A Multiauthor Review," *Org. Process Res. Dev.*, **19**, 3-62 (2015)
14. H. Wu, M. White, M. Khan; "An Integrated Process Analytical Technology (PAT) Approach for Process Dynamics-Related Measurement Error Evaluation and Process Design Space Development of a Pharmaceutical Powder Blending Bed," *Org. Process Res. Dev.*, **19**, 215-226 (2015)
15. M. Trampuz, D. Teslic, B. Likozar; "Process Analytical Technology-Based (PAT) Model Simulations of a Combined Cooling, Seeded and Antisolvent Crystallization of an Active Pharmaceutical Ingredient (API)," *Powder Technol.*, **366**, 873-890 (2020)
16. B. Gutmann, D. Cantillo, C. O. Kappe; "Continuous-Flow Technology-A Tool for the Safe Manufacturing of Active Pharmaceutical Ingredients," *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**, 6688-6728 (2015)
17. A. Domokos, B. Nagy, M. Gyürkés, A. Farkas, K. Tacsí, H. Pataki, Y. C. Liu, A. Balogh, P. Firth, B. Szilágyi, G. Marosi, Z. K. Nagy, Z. K. Nagy; "End-to-End Continuous Manufacturing of Conventional Compressed Tablets: From Flow Synthesis to Tableting Through Integrated Crystallization and Filtration," *Int. J. Pharmaceut.*, **581**, 119297 (2020)

18. S. Mascia, P. L. Heider, H. Zhang, R. Lakerveld, B. Benyahia, P. I. Barton, R. D. Braatz, C. L. Cooney, J. M. B. Evans, T. F. Jamison, K. F. Jensen, A. S. Myerson, B. L. Trout; “End-to-End Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals: Integrated Synthesis,” Purification, and Final Dosage Formation, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 12359-12363 (2013)
19. S. D. Schaber, D. I. Gerogiorgis, R. Ramachandran, J. M. B. Evans, P. I. Barton, B. L. Trout; “Economic Analysis of Integrated Continuous and Batch Pharmaceutical Manufacturing: A Case Study,” *Ind. Eng. Chem. Res.*, **50**, 10083-10092 (2011)
20. J. C. McWilliams, A. D. Allian, S. M. Opalka, S. A. May, M. Journet, T. M. Braden; “The Evolving State of Continuous Processing in Pharmaceutical API Manufacturing: A Survey of Pharmaceutical Companies and Contract Manufacturing Organizations,” *Org. Process Res. Dev.*, **22**, 1143-1166 (2018)
21. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA ; Pharmaceuticals and Medical Devices Agency）ホームページ : <https://www.pmda.go.jp/index.html>
22. S. L. Lee, T. F. O’Conner, X. Yang, C. N. Cruz, S. Chatterjee, R. D. Madurawe, C. M. V. Moore, L. X. Yu, J. Woodcock; “Modernizing Pharmaceutical Manufacturing: from Batch to Continuous Production,” *J. Pharm. Innov.*, **10**, 191-199 (2015)
23. E. F.-Puertas, A. J. Robinson, S. Sathiyalingam, H. Stubbs, L. J. Edwards; “Evaluation and Screening of Spherical Pd/C for Use as a Catalyst in Pharmaceutical-Scale Continuous Hydrogenations,” *Org. Process Res. Dev.*, **24**, 2147-2156 (2020)

24. S. Duan, X. Feng, M. Gonzalez, S. Bader, C. Hayward, T. Ljubicic, J. Lu, J. Mustakis, M. Maloney, J. Rainville, X. Zhang; "Developing a Multistep Continuous Manufacturing Process for (1R,2R)-2-Amino-1-methylcyclopentan-1-ol," *Org. Process Res. Dev.*, **24**, 2734-2744 (2020)
25. Susanti, B. Schuur, J. G. M. Winkelman, H. J. Heeres, J. Yue; "Modelling Studies of Enantioselective Extraction of an Amino Acid Derivative in Slug Flow Capillary Microreactors," *Chem. Eng. J.*, **354**, 378-392 (2018)
26. C. Liu, R. Takagi, T. Shintani, L. Cheng, K. L. Tung, H. Matsuyama; "Organic Liquid Mixture Separation Using an Aliphatic Polyketone-Supported Polyamide Organic Solvent Reverse Osmosis (OSRO) Membrane," *ACS. Appl. Mater. Inter.*, **12**, 7586-7594 (2020)
27. J. Li, B. L. Trout; "Multistage Continuous Mixed-Suspension, Mixed-Product Removal (MSMPR) Crystallization with Solids Recycle," *Org. Process Res. Dev.*, **20**, 510-516 (2016)
28. D. Zhang, S. Xu, S. Du, J. Wang, J. Gong; "Progress of Pharmaceutical Continuous Crystallization," *Engineering*, **3**, 354-364 (2017)
29. Z. Gao, S. Rohani, J. Gong, J. Wang; "Recent Developments in the Crystallization Process: Toward the Pharmaceutical Industry," *Engineering*, **3**, 343-353 (2017)
30. T. Wang, H. Lu, J. Wang, Y. Xiao, Y. Zhou, Y. Bao, H. Hao; "Recent Progress of Continuous Crystallization," *Ind. Eng. Chem.*, **54**, 14-29 (2017)

31. M. Furuta, K. Tahara; “Crystallization Aimed at Continuous Manufacturing of Pharmaceutical,” *Pharm Tech Japan*, **33**, 2599-2606 (2017)
32. Y. Ma, S. Wu, E. G. J. Macaringue, T. Zhang, J. Gong, J. Wang; “ Recent Progress in Continuous Crystallization of Pharmaceutical Products: Precise Preparation and Control,” *Org. Process Res. Dev.*, **24**, 1785-1801 (2020)
33. S. Ferguson, G. Morris, H. Hao, M. Barrett, B. Glennon; “Characterization of the Anti-Solvent Batch, Plug Flow and MSMPR Crystallization of Benzoic Acid,” *Chem. Eng. Sci.*, **104**, 44-54 (2013)
34. N. Kumar, A. Bansal, R. Gupta; “Shear Rate and Mass Transfer Coefficient in Internal Loop Airlift Reactors Involving Non-Newtonian Fluids,” *Chem. Eng. Res. Des.*, **136**, 315-323 (2018)
35. N. Ratkovich, I. Nopens; “Heat-and-Mass Transfer Relationship to Determine Shear Stress in Tubular Membrane Systems,” *Int. J. Heat Mass Tran.*, **55**, 6152-6162 (2012)
36. M. Jiang, Z. Zhu, E. Jimenez, C. D. Papageorgiou, J. Waetzig, A. Hardy, M. Langston, R. D. Braatz; “Continuous-Flow Tubular Crystallization in Slugs Spontaneously Induced by Hydrodynamics,” *Cryst. Growth Des.*, **14**, 851-860 (2014)
37. M. Jiang, C. D. Papageorgiou, J. Waetzig, A. Hardy, M. Langston, R. D. Braatz; “Indirect Ultrasonication in Continuous Slug-Flow Crystallization,” *Cryst. Growth Des.*, **15**, 2486–2492 (2015)

38. M. O. Besenhard, P. Neugebauer, O. Scheibelhofer, J. G. Khinast; “Crystal Engineering in Continuous Plug-Flow Crystallizers,” *Cryst. Growth Des.*, **17**, 6432-6444 (2017)

39. M. Su, Y. Gao; “Air–Liquid Segmented Continuous Crystallization Process Optimization of the Flow Field Growth Rate, and Size Distribution of Crystals,” *Ind. Eng. Chem. Res.*, **57**, 3781–3791 (2018)

第2章 循環流内の粒子挙動

2.1. 緒言

本章では、工程パラメーターがセグメント液晶析中の粒子の運動へ与える影響を明らかにすることを目的として検討を行った。バルク流体中の粒子の運動方程式から、粒子の運動に影響を与える工程パラメーターを抽出した。抽出した工程パラメーターの値を変化させた時の、粒子の運動への影響を調査した。

バルク流体中の単一粒子の運動は、慣性力と流体抵抗のバランスによって決まる。粒子に対する外力の影響がない場合は以下の運動方程式により粒子の運動を求めることができる；

$$m \frac{dv}{dt} = -F_D \quad (1)$$

m [kg]は粒子の質量、 v [m/s]はバルク流体中を運動する粒子の速度、 t [s]は時間、 dv/dt [m/s²]は粒子の加速度である。

抵抗力 F_D [N]は、粒子の運動方向への投影面積 A_p [m²]、流体の密度 ρ_f [kg/m³]、バルク流体と粒子間の相対速度 u_r [m/s]を用いて、以下の式で表される；

$$F_D = C_D A_p \frac{\rho_f u_r^2}{2} \quad (2)$$

C_D は抵抗係数と呼び、以下の粒子レイノルズ数 Re_p [-]の関数となる；

$$Re_p = \rho_f \frac{d_p u_r}{\mu_f} \quad (3)$$

(2), (3) 式より, 抵抗力に影響を与えるパラメーターは以下の3つである.

- ① 粒子径
- ② 晶析溶媒の種類
- ③ 循環流の速度

粒子径は, 粒子の運動方向の投影面積や粒子レイノルズ数に影響する. 溶媒の種類は, 流体密度や流体粘度に影響する. 循環流の速度は, 相対速度に影響を与える. 検討では①～③のパラメーター及び, セグメントのアスペクト比がバルク流体中の粒子の運動に及ぼす影響を評価した. また, 粒子周りの物質移動速度を評価し, 結晶成長速度に影響を与える工程パラメーターの特定を試みた.

2.2. 物質移動速度

セグメント流晶析は, 凝集や破碎の影響が少ないことから¹, 結晶成長速度は, 溶質の結晶表面への物質移動, または表面集積が関与している. 本検討では, 物質移動が律速であると仮定をし, 流動状態が物質移動に与える影響を評価した.

バルク流体から, 結晶粒子表面に向かう溶質の物質移動速度 N [mol/s]は次式で表される.

$$N = k_L \cdot A \cdot \Delta C \quad (4)$$

ここで k_L [m/s]は物質移動速度係数, A [m²]は粒子の表面積, ΔC [mol/m³]はバルク中の溶質濃度と結晶表面での溶質濃度の差を表している.

単一粒子の粒子-バルク流体間の物質移動速度係数は, 以下の Ranz-Marshall の式を用いて推算できることが知られている²;

$$Sh = 2 + 0.6Re_p^{1/2} \cdot Sc^{1/3} \quad (5)$$

Sc はシュミット数 [-]である。(5)式は、定常の一樣流れを仮定した式である。セグメント内の流れは、非定常流れであるが、粒子がセグメント内を1周する時間 (10^{-1} s \sim 10^{-2} s) に対して、(6)式で表される粒子の緩和時間 (粒子の運動が定常状態になるまでの時間の指標) τ_d [s]の大きさ (10^{-3} s \sim 10^{-8} s) が十分小さいため、擬定常状態であると見なせる。

$$\tau_d = \frac{\rho_d d_p^2}{18\mu_f} \quad (6)$$

シュミット数 Sc 、粒子レイノルズ数 Re_p 、シャーウッド数 Sh の定義は (7) 式から (9) 式の通りである。

$$Sc = \frac{\mu_f}{\rho_f D_M} \quad (7)$$

$$Re_p = \rho_f \frac{d_p u_r}{\mu_f} \quad (8)$$

$$Sh = \frac{k_L d_p}{D_M} \quad (9)$$

粒子レイノルズ数が求まれば (5) 式、(9) 式より物質移動速度係数を算出することができる。粒子レイノルズ数は実験的に求めることは難しいため、本検討では数値流体解析を用いてその値を取得した。有機溶媒中での溶質の拡散係数はおよそ 10^{-9} [m²/s]の大きさであるので、本検討を通して拡散係数 D_M の値は 10^{-9} [m²/s]とした³。

2.3. 解析方法

本章では、気-液セグメント流における単一のセグメントに着目し、そのセグメント内に置かれた粒子の運動を、数値流体解析を用いて解析した。解析ソフトは商用ソフトである、Ansys社のFluentを用いた。図2-1は解析領域とした単一セグメントのモデルである。管路断面が円形の配管内に、気体と液体を通液した際に生じる、セグメント流内の単一セグメントをモデル化した。セグメントの形状は円筒形とした。軸対称モデルを用いて、円柱セグメント内の3次元流れを再現した。メッシュサイズは0.01 mmとした。

バルク流体の運動は以下のナビエ・ストークスの式を用いて計算した^{4,5}；

$$\rho_f \left(\frac{\partial \vec{u}_f}{\partial t} + (\vec{u}_f \cdot \nabla) \vec{u}_f \right) = \vec{F} - \nabla p + \mu_f \nabla^2 \vec{u}_f \quad (10)$$

(10)式は非圧縮性流体の運動方程式である。左辺は慣性力、右辺第1項は外力、第2項は圧力、第3項は粘性応力を表している。∇(ナブラ)はベクトル演算子であり、円筒座標系(r, θ, z)の場合は以下で表される；

$$\nabla = \frac{\partial}{\partial r} + \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial \theta} + \frac{\partial}{\partial z} \quad (11)$$

解析領域の上部壁面(Moving Wall)に速度を与えることで、セグメント内の循環流を模擬した⁶⁻⁸。壁面にx軸の負の方向に速度を与える事で、セグメントがx軸の正の方向に流れる状態を再現した。下部壁面の境界条件は軸とした。左右壁面の境界条件は壁とし、自由界面であることから、せん断応力をゼロとした。

生じた循環流内に粒子を挿入し、粒子の運動をラグランジュ的視点で解析した。粒子の形状は、球状とした。バルク流体の解析モデルにはEulerモデルを使用し、粒子の運動を解

析するために分散相モデル (Discrete phase model) と連成解析した⁹。分散相モデルでは、粒子が流体から受ける抵抗力を(2)式から算出し、粒子の運動を計算する。この抵抗力は(10)式における外力項となる。

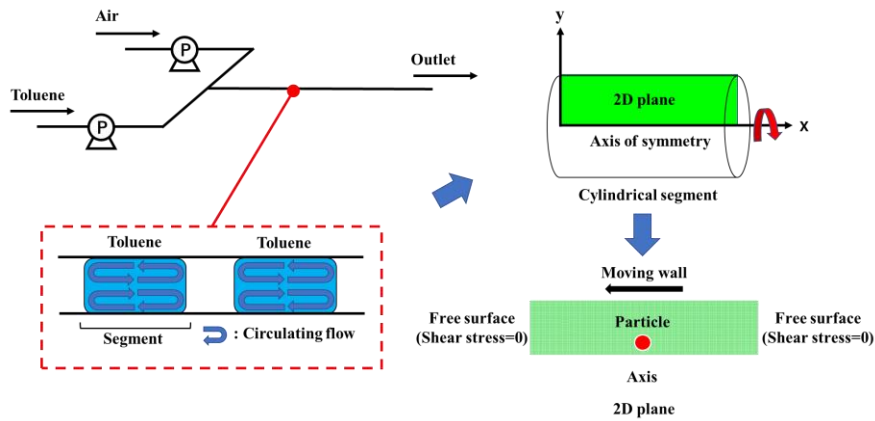


図 2-1 単一のセグメントを模擬した解析領域

表 2-1 に検討条件を示す。セグメントのアスペクト比を変化させる際には、セグメント径を 1 mm で固定して、セグメント長さを 0.75, 1, 1.5, 2 mm と変化させた。また、セグメント流内へ挿入する粒子の初期位置が粒子の軌跡に及ぼす影響を調査した。

表 2-1 検討パラメーター一覧

工程パラメーター	数値	基準条件
粒子径	1 μm - 100 μm	1 μm
晶析溶媒	トルエン/水/メタノール	トルエン
粒子密度	500 kg/m^3 - 1500 kg/m^3	1000 kg/m^3
バルク流体の線速度	0.025 m/s - 0.075 m/s	0.025 m/s
粒子の挿入位置	x =セグメント中心	$x=1$ mm
	$y=0.05$ mm - 0.15 mm	$y=0.05$ mm
アスペクト比 (セグメント長さ/セグメント径)	0.75 - 2	2

2.4. 結果と考察

2.4.1. 粒子径の粒子挙動への影響

本項では、バルク流体中の粒子挙動に対する粒子径の影響を調査した。バルク流体はトルエン、粒子密度は 1000 kg/m^3 、バルク流体の線速度は 0.025 m/s 、粒子の初期位置は $(x,y)=(1 \text{ mm},0.05 \text{ mm})$ 、セグメントのアスペクト比は2とした。図 2-2、図 2-3、図 2-4 は循環流内を粒子が運動している様子を示した図である。図中の矢印はトルエンの速度ベクトルである。図中の球体は、粒子が運動を開始してから 0.01 秒 毎の粒子位置を示している。循環流に沿って、粒子が周回する様子が観察された。

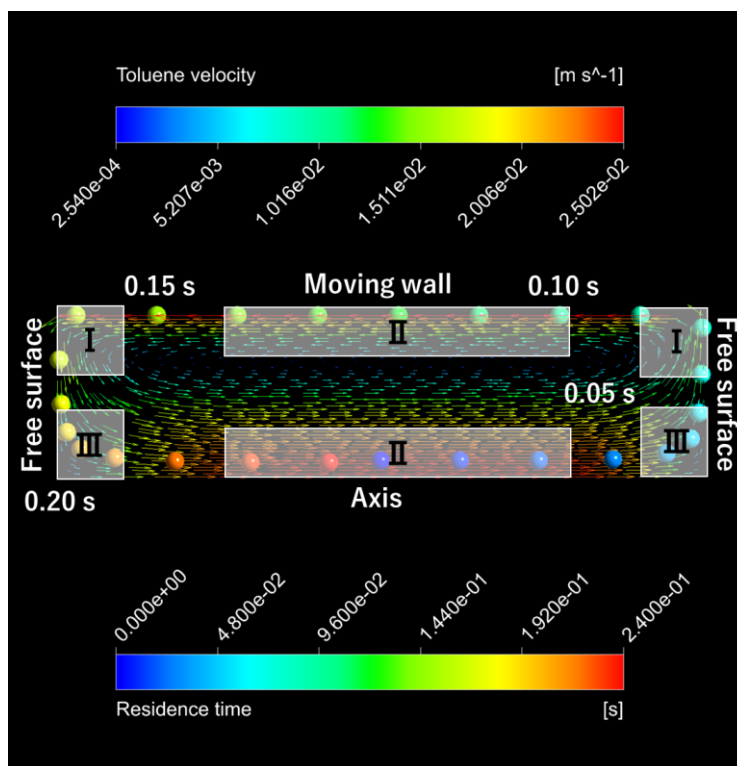


図 2-2 循環流内の粒子挙動 (粒子径 : $1 \mu\text{m}$)

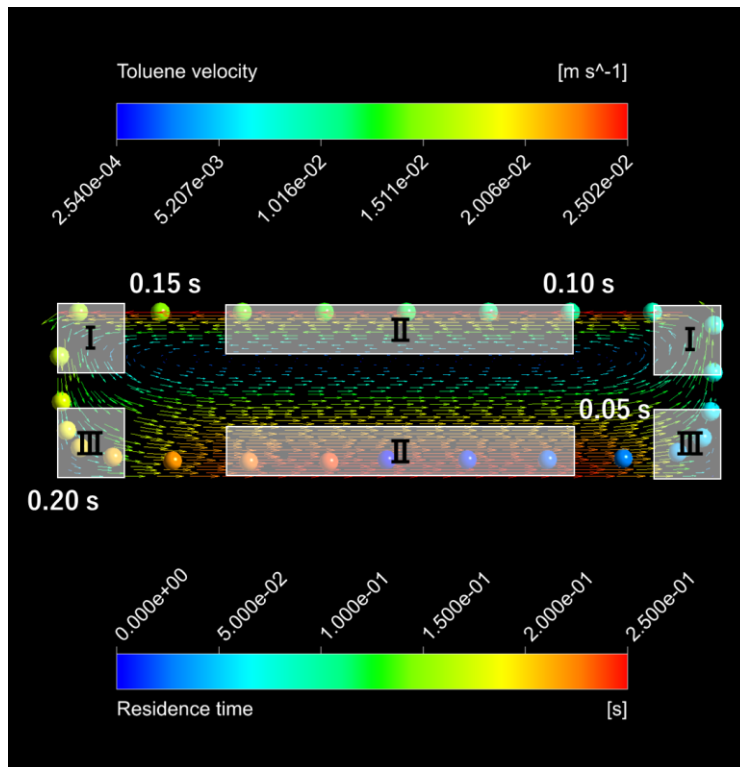


図 2-3 循環流内の粒子挙動 (粒子径 : 10 μm)

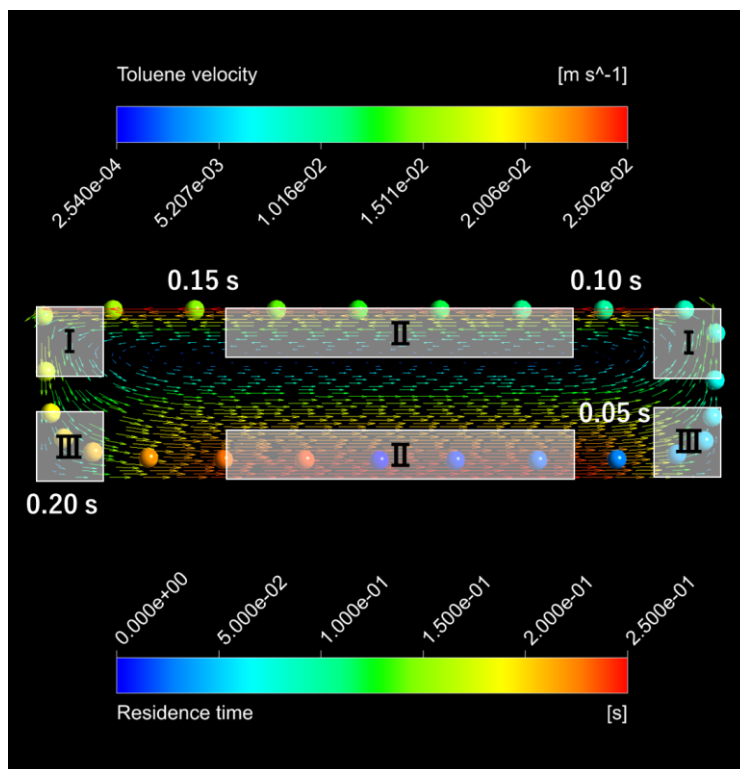


図 2-4 循環流内の粒子挙動 (粒子径 : 100 μm)

図 2-5, 図 2-6, 図 2-7 に, 粒子が循環流内を 1 周する間の, バルク流体—粒子間の相対速度及び物質移動速度係数の推移を示した. 相対速度の推移は径に依らず大きな差異はなかった. 物質移動速度係数は径毎に異なり, 粒子径が大きくなるほど, 物質移動速度係数の値は小さくなった. この時, 粒子径が $1\ \mu\text{m}$ の粒子の物質移動速度係数は, 粒子径が $100\ \mu\text{m}$ の粒子の物質移動速度係数のおよそ 70 倍の値となった. 図 2-8, 図 2-9, 図 2-10 は粒子レイノルズ数の推移である. $1\ \mu\text{m}$, $10\ \mu\text{m}$, $100\ \mu\text{m}$ の粒子が循環流内を 1 周する間の粒子レイノルズ数の平均値はそれぞれ, 5.06×10^{-5} , 6.45×10^{-4} , 5.85×10^{-2} であり, 各粒子径ともに 2 より小さい. 粒子レイノルズ数が 2 より小さい領域はストークス域と呼ばれ, 粒子の慣性力の影響が小さく, 粒子の運動はバルク流体の粘性力の影響を受け, 粒子の運動軌跡はバルク流体と並走することになる. このため, 相対速度の推移に差異が生じなかった. シャーウッド数は, 粒子径に依らず 10^0 の大ききで変わらないため, (9)式より, 物質移動速度係数への影響は粒子径が支配的になった. しかしながら, 粒子の表面積は粒子径が $1\ \mu\text{m}$ と $100\ \mu\text{m}$ では 10^4 倍異なる. 物質移動速度係数は粒子が小さい方が大きくなるが, その差異は, 表面積の差異と比較すると微小のため, (4)式より, 物質移動速度は粒子径が大きい方が速くなると言える.

図 2-11, 図 2-12, 図 2-13 に粒子が循環流内を 1 周する間の粒子の流跡線に沿った, バルク流体の速度推移を示した. 図 2-2, 図 2-3, 図 2-4 の該当箇所にも I, II, III の領域を表示した. 領域 I では, バルク流体におよそ $10\ [\text{m/s}^2]$ の加速度が生じている. このため, バルク流体—粒子間の相対速度が大きくなり, 粒子の抵抗力が大きくなった. 相対速度が大きくなるため, 物質移動速度係数も大きい. 領域 II でのバルク流体の加速度は微小であり, 領域 I のおよそ 10^{-7} 倍の大きさであった. そのため, 相対速度が小さく, 物質移動速度係数も小さい. 領域 III は最大でおよそ $1\ [\text{m/s}^2]$ の加速度が生じた. 領域 I と比較すると, 加速度は $1/10$ の大きさであり, 相対速度及び抵抗力も領域 I より小さくなる. そのため, 物質移動速度係数は領域 I と比較すると小さくなった.

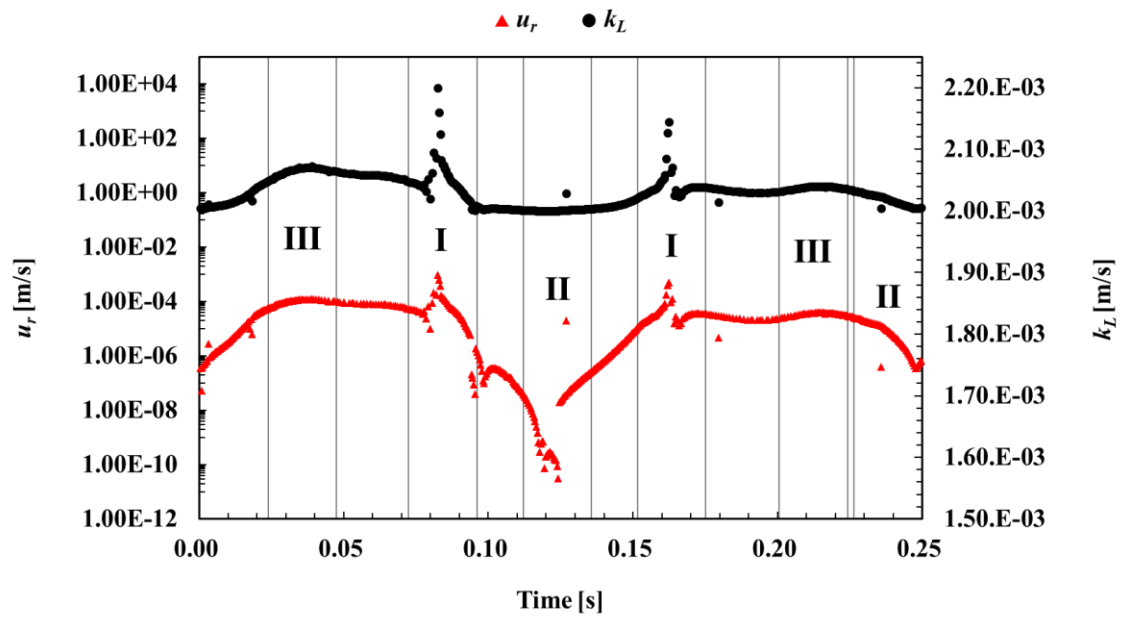


図 2-5 循環流内を周回する粒子とバルク流体間の相対速度及び、粒子周囲の物質移動速度係数の推移 (粒子径 : 1 μm)

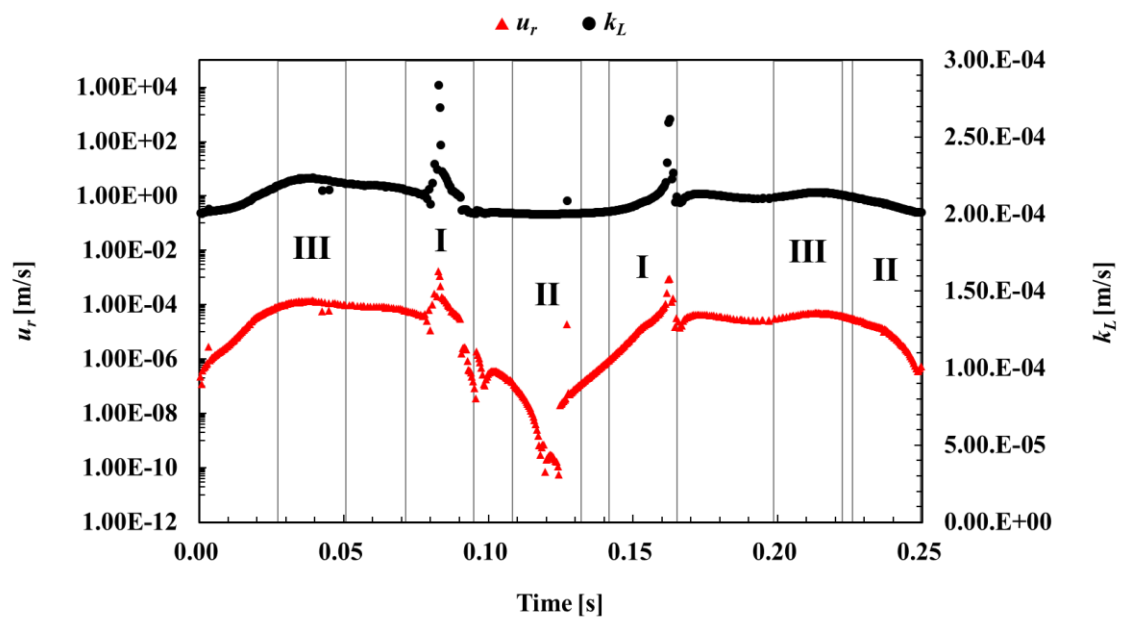


図 2-6 循環流内を周回する粒子とバルク流体間の相対速度及び、粒子周囲の物質移動速度係数の推移 (粒子径 : 10 μm)

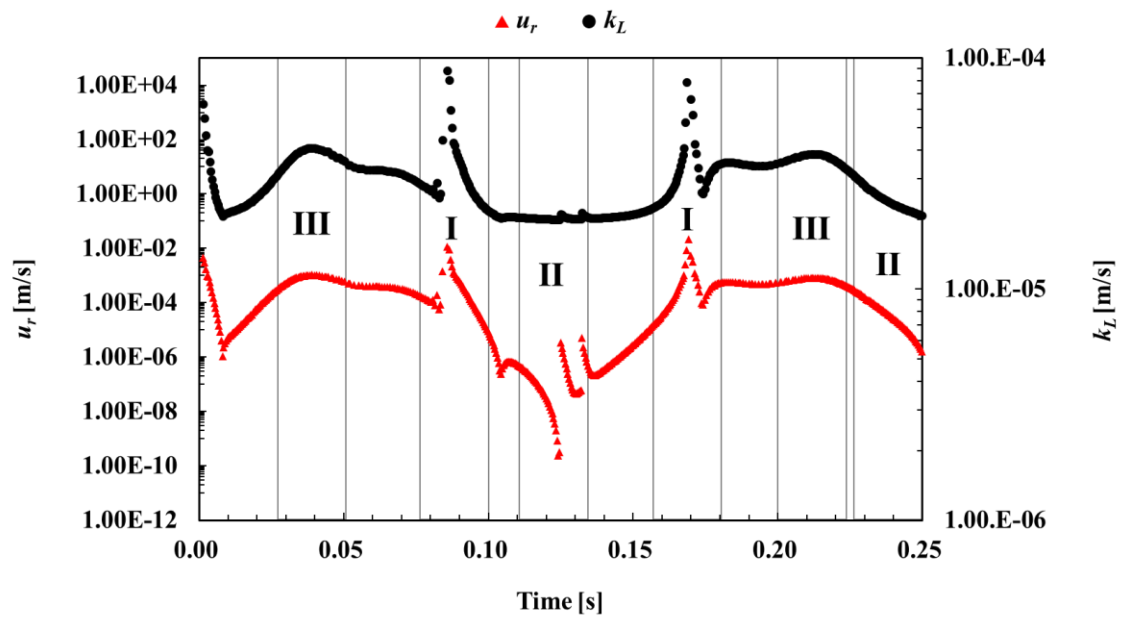


図 2-7 循環流内を周回する粒子とバルク流体間の相対速度及び、粒子周囲の物質移動速度係数の推移 (粒子径 : 100 μm)

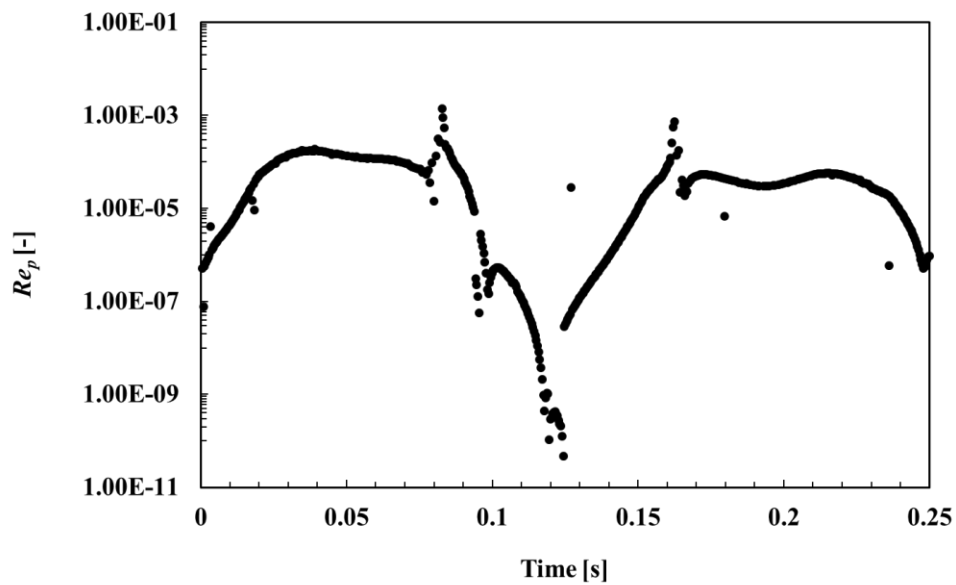


図 2-8 循環流内を周回する粒子の粒子レイノルズ数の推移 (粒子径 : 1 μm)

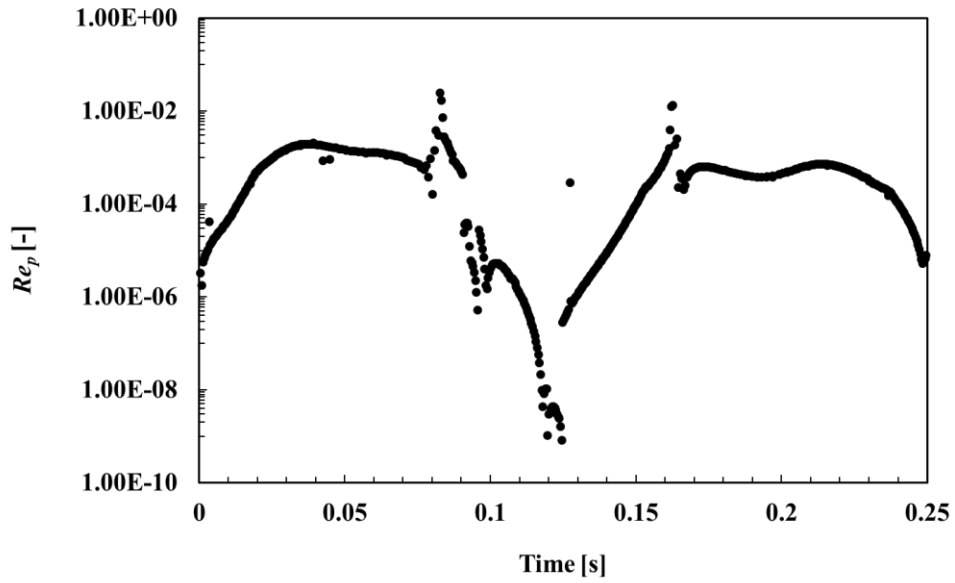


図 2-9 循環流内を周回する粒子の粒子レイノルズ数の推移 (粒子径 : 10 μm)

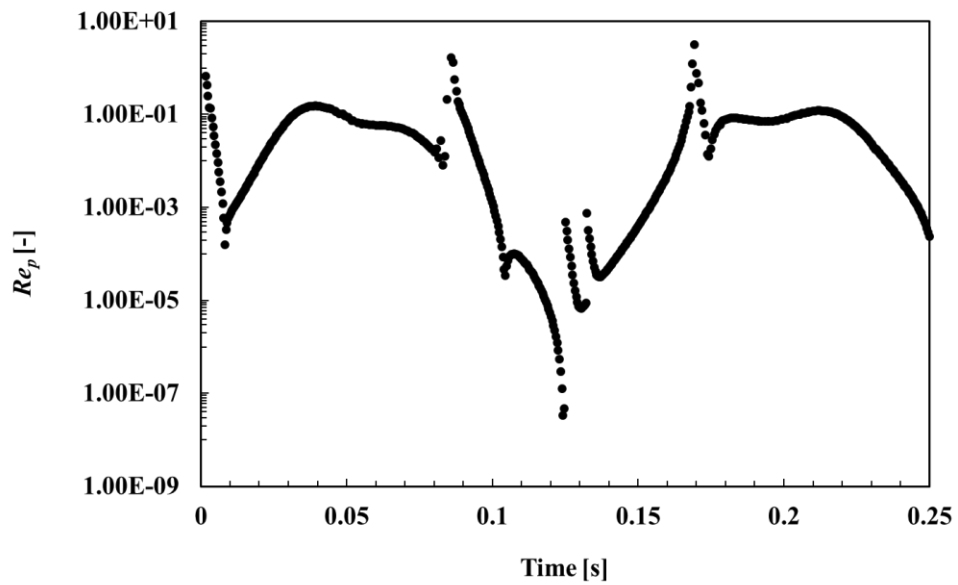


図 2-10 循環流内を周回する粒子の粒子レイノルズ数の推移 (粒子径 : 100 μm)

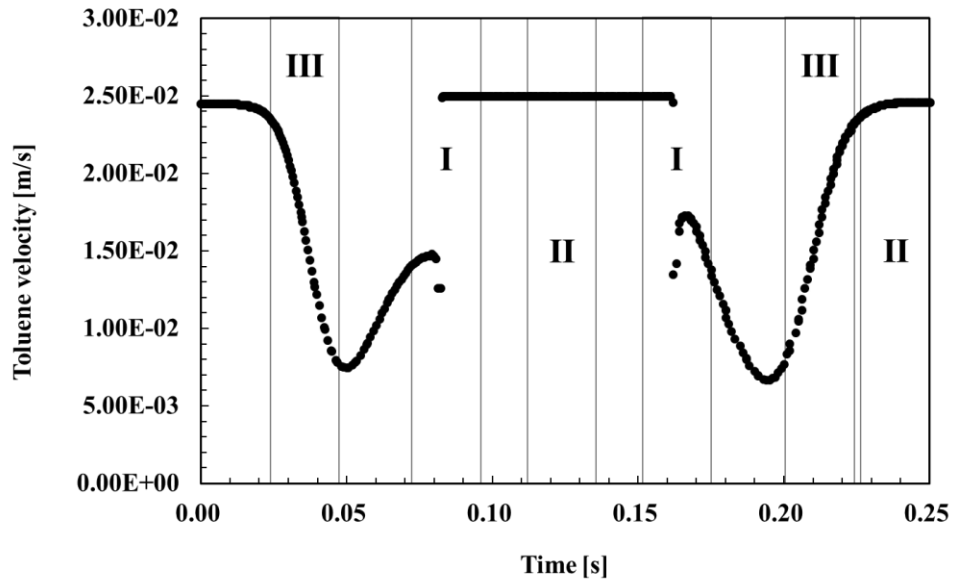


図 2-11 粒子の流跡線に沿ったバルク流体の速度推移 (粒子径 : 1 μm)

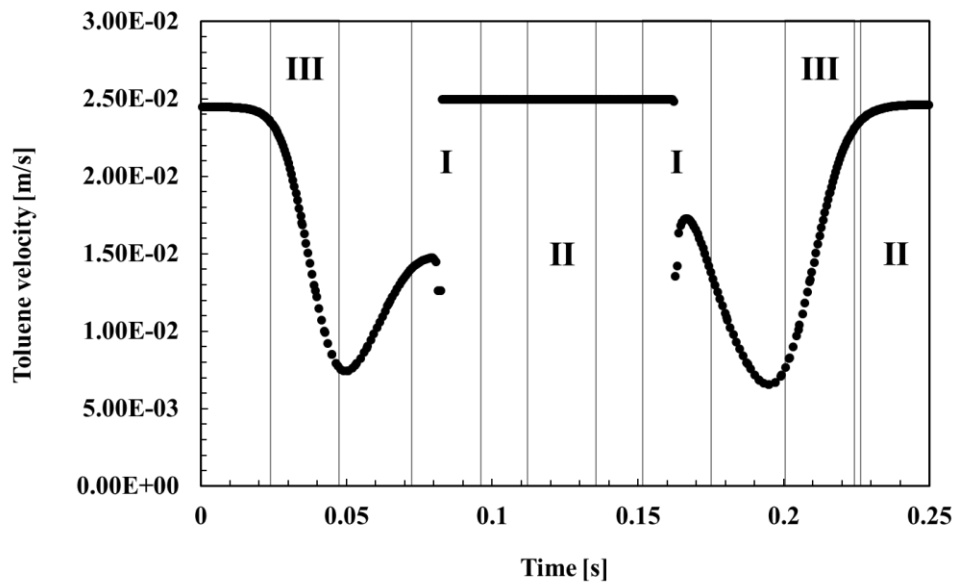


図 2-12 粒子の流跡線に沿ったバルク流体の速度推移 (粒子径 : 10 μm)

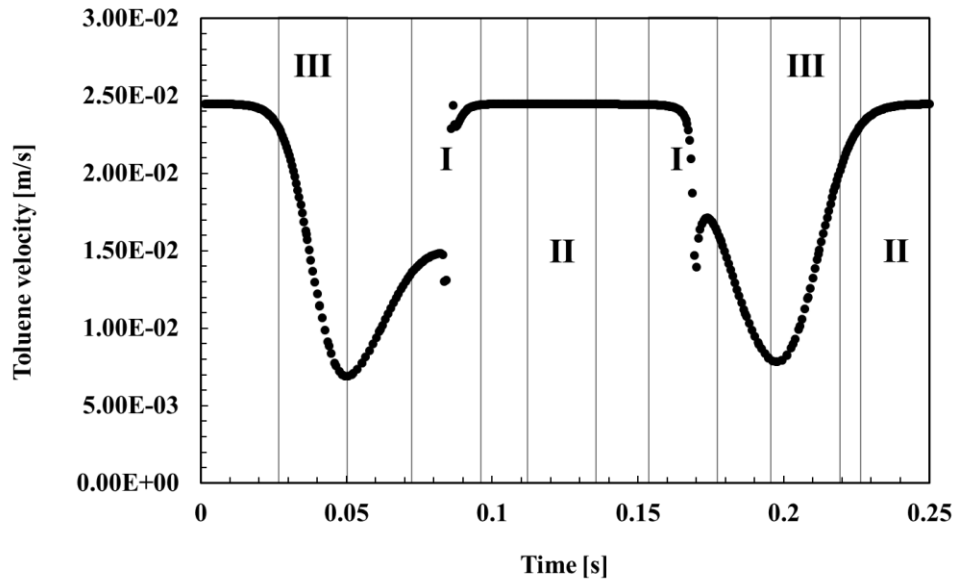


図 2-13 粒子の流跡線に沿ったバルク流体の速度推移 (粒子径 : 100 μm)

2.4.2. 溶媒種の粒子挙動への影響

本項では、バルク流体中の粒子挙動に対する溶媒種の影響を調査した。粒子径は $1\ \mu\text{m}$ 、粒子密度は $1000\ \text{kg/m}^3$ 、バルク流体の線速度は $0.025\ \text{m/s}$ 、粒子の初期位置は $(x,y)=(1\ \text{mm},0.05\ \text{mm})$ 、セグメントのアスペクト比は2とした。図 2-14、図 2-15、図 2-16 に、トルエン、水、メタノール中における、粒子が循環流内を1周する間の物質移動速度係数の推移を示した。溶媒種に依らず、物質移動速度係数の推移は同様となった。表 2-2 には、各溶媒の循環流内を粒子が運動する間の、物質移動速度係数及び粒子の流跡線に沿ったバルク流体の速度の平均値を示した。溶媒種が異なっても、粒子は循環流内の同じ軌道を周回するため、運動する粒子周りのバルク流体の速度推移も変わらず、バルク流体の速度の平均値は変わらなかった。この時、バルク流体及び粒子の加速度の推移も溶媒種に依らず同一であり、(1)式より、粒子の慣性力は、溶媒種の影響を受けないと言える。

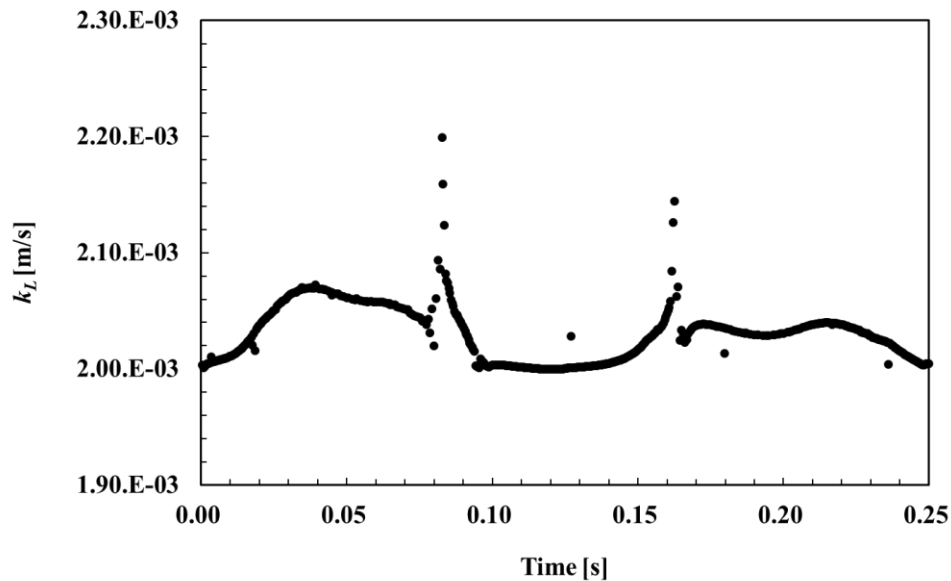


図 2-14 トルエン中の循環流内を周回する粒子周囲の物質移動速度係数の推移 (粒子径： $1\ \mu\text{m}$)

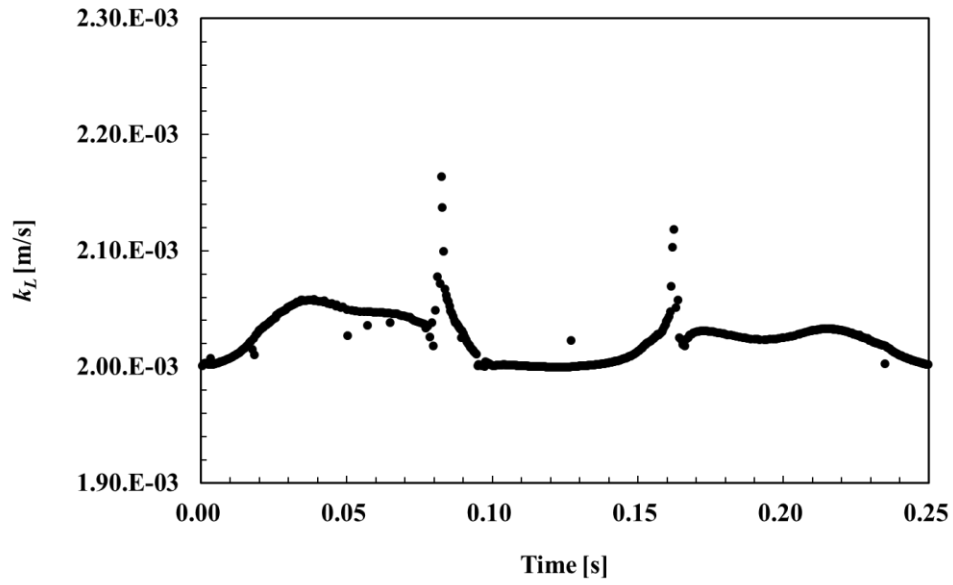


図 2-15 水中の循環流内を周回する粒子周囲の物質移動速度係数の推移 (粒子径 : 1 μm)

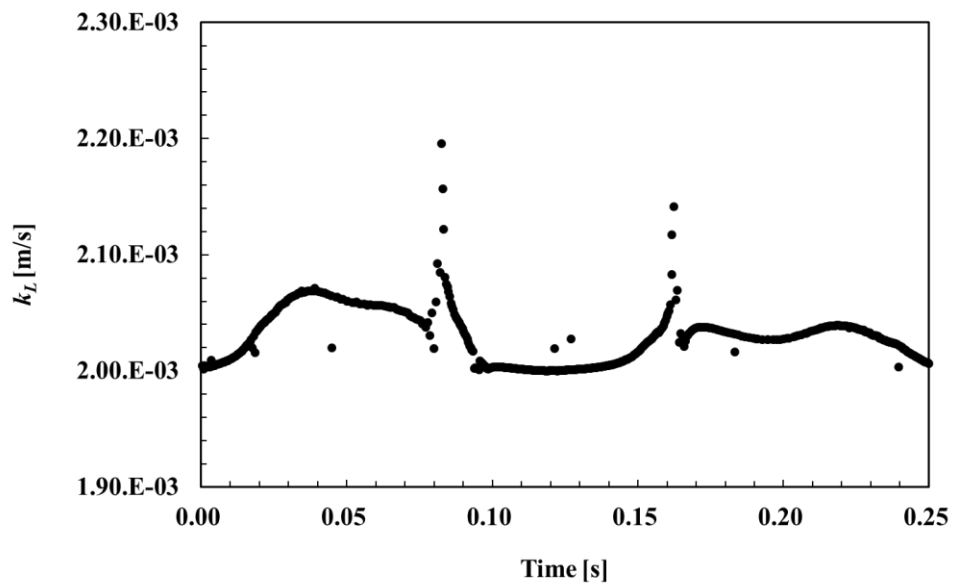


図 2-16 メタノール中の循環流内を周回する粒子周囲の物質移動速度係数の推移 (粒子径 : 1 μm)

表 2-2 異なる溶媒種の循環流内を運動する粒子周囲の物質移動速度係数及び粒子の流跡線に沿ったバルク流体の速度の平均値 (粒子径: 1 μm)

溶媒種	物質移動速度係数 [m/s]	バルク流体の速度 [m/s]
トルエン	2.03×10^{-3}	2.12×10^{-2}
水	2.02×10^{-3}	2.12×10^{-2}
メタノール	2.03×10^{-3}	2.12×10^{-2}

2.4.3. 粒子密度の粒子挙動への影響

本項では、バルク流体中の粒子挙動に対する粒子密度の影響を調査した。粒子径は $1\ \mu\text{m}$ 、バルク流体はトルエン、バルク流体の線速度は $0.025\ \text{m/s}$ 、粒子の初期位置は $(x,y)=(1\ \text{mm},0.05\ \text{mm})$ 、セグメントのアスペクト比は2とした。図 2-17、図 2-18、図 2-19 に、粒子密度が $500\ \text{kg/m}^3$ 、 $1000\ \text{kg/m}^3$ 、 $1500\ \text{kg/m}^3$ の粒子が循環流内を1周する間の、それぞれの物質移動速度係数の推移を示した。粒子密度に依らず、物質移動速度係数の推移は同様となった。表 2-3 には、各密度の粒子が循環流内を運動する間の、物質移動速度係数の平均値、及びバルク流体-粒子間の相対速度の平均値を示した。粒子密度に依らず、バルク流体-粒子間の相対速度に変化はなく、そのため、物質移動速度係数も変化しなかった。粒子の緩和時間は粒子密度が $500\ \text{kg/m}^3$ 、 $1000\ \text{kg/m}^3$ 、 $1500\ \text{kg/m}^3$ の時それぞれ、 $4.74 \times 10^{-8}\ \text{s}$ 、 $9.48 \times 10^{-8}\ \text{s}$ 、 $1.42 \times 10^{-7}\ \text{s}$ と小さく、密度に依らず、瞬時に同じ速度になるため、相対速度に変化がなかったと言える。

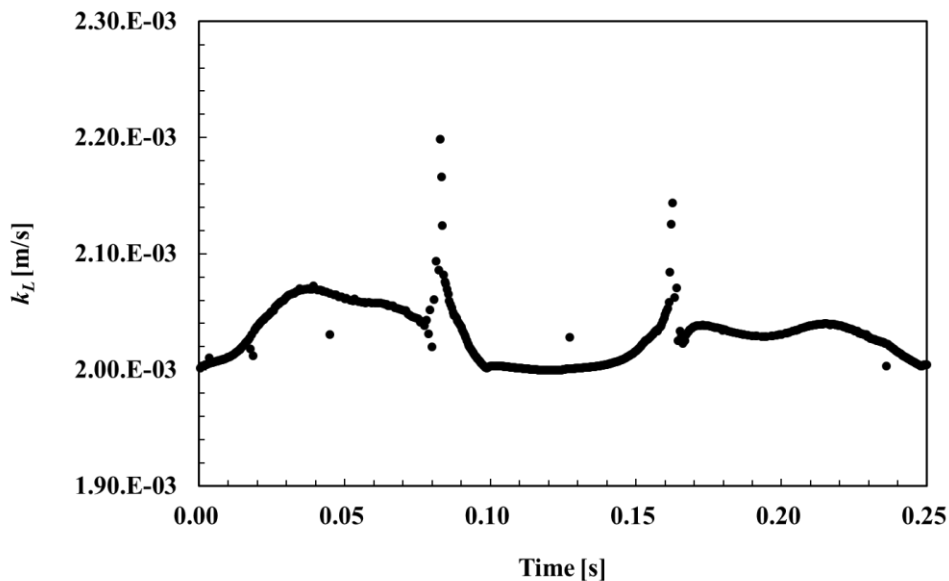


図 2-17 循環流内を周回する密度 $500\ \text{kg/m}^3$ の粒子周囲の物質移動速度係数の推移 (粒子径: $1\ \mu\text{m}$)

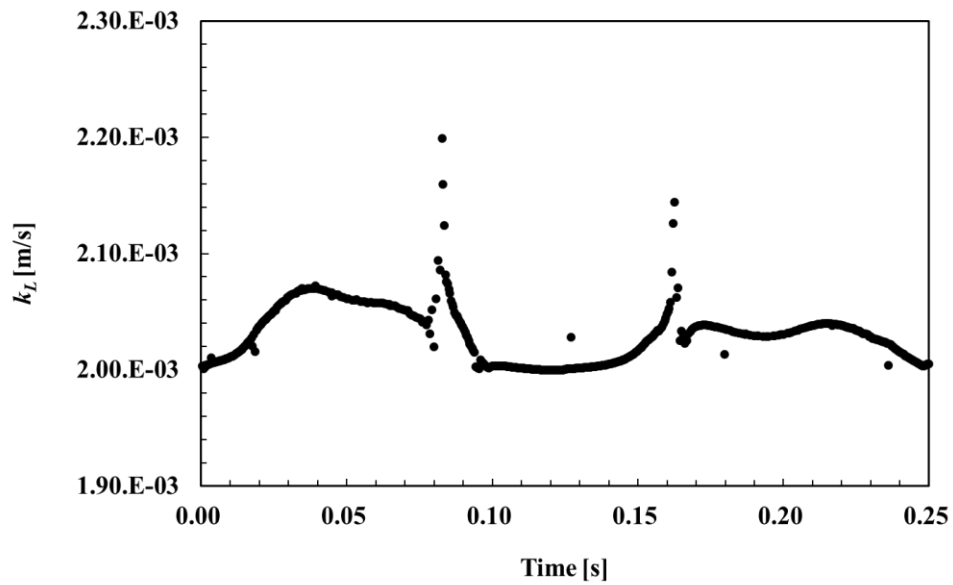


図 2-18 循環流内を周回する密度 1000 kg/m^3 の粒子周囲の物質移動速度係数の推移 (粒子径 : $1 \mu\text{m}$)

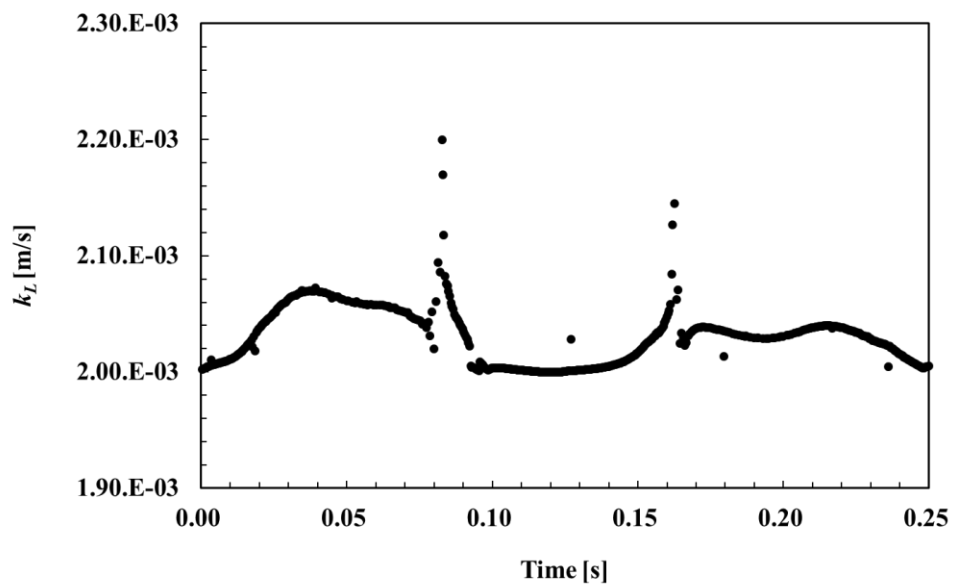


図 2-19 循環流内を周回する密度 1500 kg/m^3 の粒子周囲の物質移動速度係数の推移 (粒子径 : $1 \mu\text{m}$)

表 2-3 循環流内を運動する異なる粒子密度の粒子の物質移動速度係数及びバルク流体—
粒子間の相対速度の平均値 (粒子径 : 1 μm)

粒子密度 [kg/m ³]	物質移動速度係数 [m/s]	バルク流体—粒子間の相対速度 [m/s]
500	2.03×10^{-3}	3.42×10^{-5}
1000	2.03×10^{-3}	3.42×10^{-5}
1500	2.03×10^{-3}	3.43×10^{-5}

2.4.4. バルク流体の線速度の粒子挙動への影響

本項は、粒子挙動に対するバルク流体の線速度の影響を調査した。線速度の変化は Moving Wall (図 2-1) の速度の変化によって表現した。粒子径は $1\ \mu\text{m}$ 、バルク流体はトルエン、粒子密度は $1000\ \text{kg/m}^3$ 、粒子の初期位置は $(x,y)=(1\ \text{mm},0.05\ \text{mm})$ 、セグメントのアスペクト比は 2 とした。図 2-20, 図 2-21, 図 2-22 に、バルク流体の線速度がそれぞれ $0.025\ \text{m/s}$, $0.05\ \text{m/s}$, $0.075\ \text{m/s}$ としたときに、粒子が循環流内を 1 周する間の物質移動速度係数の推移を示した。表 2-4 には異なる線速度における、粒子が循環流内を運動する間の、物質移動速度係数の平均値、及び粒子レイノルズ数の平均値を示した。線速度におおよそ比例して、粒子レイノルズ数の値は大きくなった。しかし、線速度 $0.025\ \text{m/s}$ から $0.075\ \text{m/s}$ に増大した際の、物質移動速度係数の増加率は 1%未満と小さかった。このことから、循環流の速度は、物質移動速度係数に影響しないと言える。粒子の緩和時間が短いため、バルク流体 - 粒子間の相対速度が瞬時にゼロに近づき、粒子レイノルズ数が小さくなる。粒子レイノルズ数の値のオーダーが小さいため、その値の増加は、(5)式から求められるシャーウッド数の増加には影響せず、物質移動速度係数に影響しなかった。

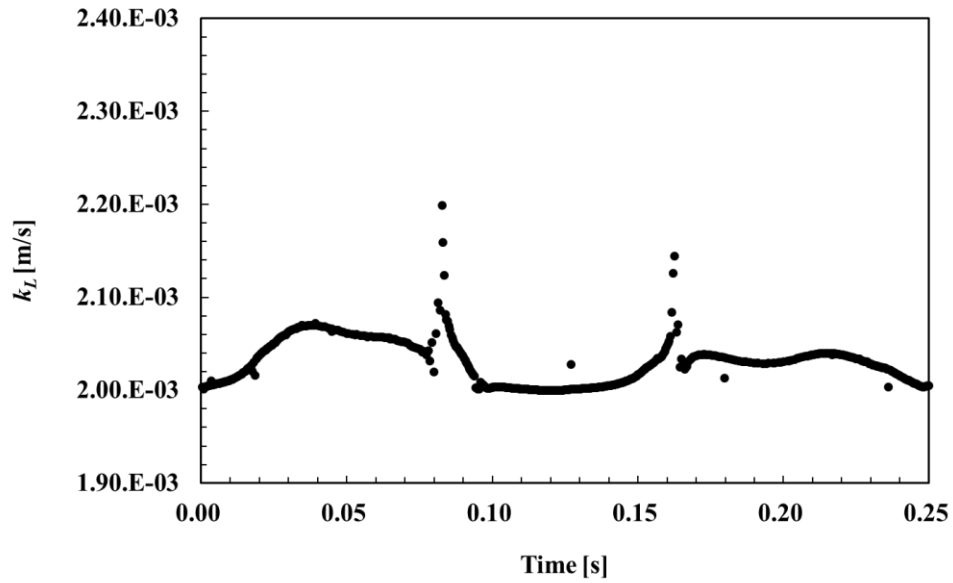


図 2-20 線速度が 0.025 m/s の時の循環流内を周回する粒子周囲の物質移動速度係数の推移 (粒子径 : 1 μm)

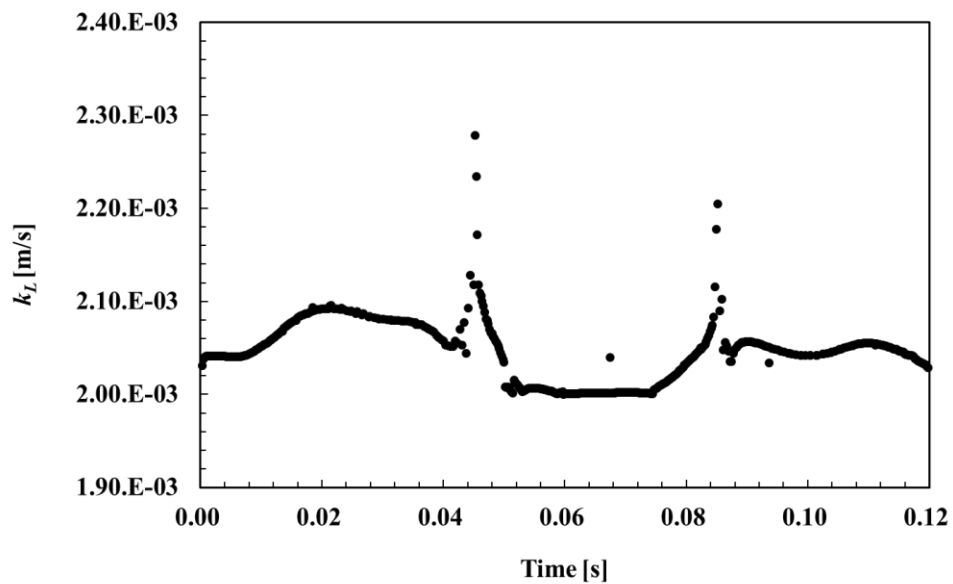


図 2-21 線速度が 0.050 m/s の時の循環流内を周回する粒子周囲の物質移動速度係数の推移 (粒子径 : 1 μm)

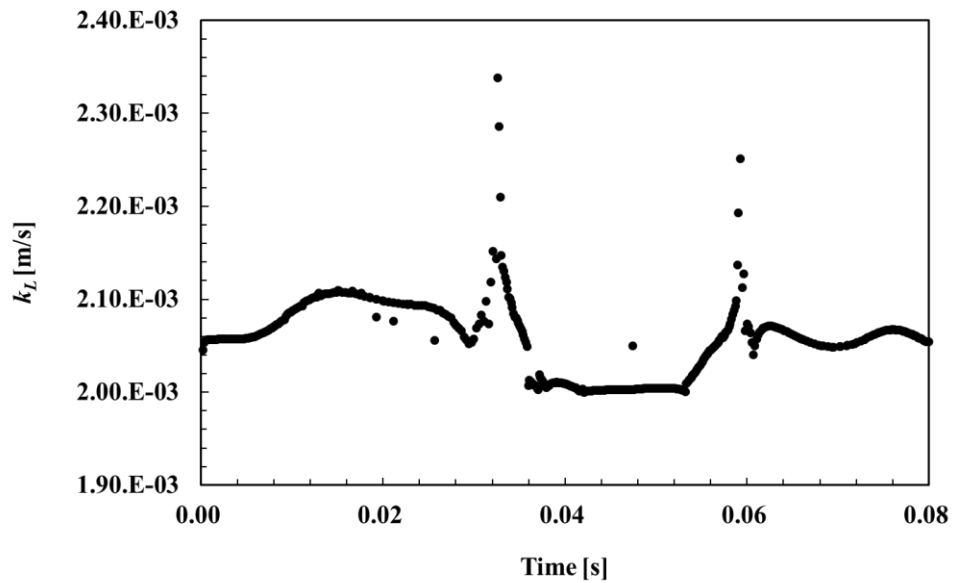


図 2-22 線速度が 0.075 m/s の時の循環流内を周回する粒子周囲の物質移動速度係数の推移 (粒子径 : 1 μm)

表 2-4 異なる線速度における物質移動速度係数及び粒子レイノルズ数の平均値

線速度 [m/s]	物質移動速度係数 [m/s]	粒子レイノルズ数 [-]
0.025	2.03×10^{-3}	5.06×10^{-5}
0.05	2.04×10^{-3}	1.07×10^{-4}
0.075	2.05×10^{-3}	1.58×10^{-4}

2.4.5. 粒子の初期位置の粒子の運動軌跡への影響

本項では、バルク流体中の粒子挙動に対する粒子の周回位置の影響を調査した。バルク流体はトルエン、粒子密度は 1000 kg/m^3 、バルク流体の線速度は 0.025 m/s 、セグメントのアスペクト比は2とした。図 2-23 から図 2-31 に粒子径 $1 \mu\text{m}$ 、 $10 \mu\text{m}$ 、 $100 \mu\text{m}$ の各粒子について、循環流内への粒子の初期挿入位置を変えた際の粒子の流跡線を示す。粒子の初期挿入位置の高さが、 $y=0.05 \text{ mm}$ から、 $y=0.15 \text{ mm}$ になるにつれて、粒子は、循環流内のより内側に位置することになる（図 2-1）。粒子が運動を開始したのちは、徐々に、循環流の外側に移動していく様子が観察された。最終的には粒子径に依らず、同じ軌道上を周回した。

図 2-32 から図 2-40 に粒子径 $1 \mu\text{m}$ 、 $10 \mu\text{m}$ 、 $100 \mu\text{m}$ の各粒子について、粒子が循環流内を1周する間の物質移動速度係数の推移を示した。循環流の外側に移動するほど物質移動速度係数の最大値が大きくなる様子が観察された。最終的には、同じ軌道上を周回するため、物質移動速度係数の推移は一定となった。

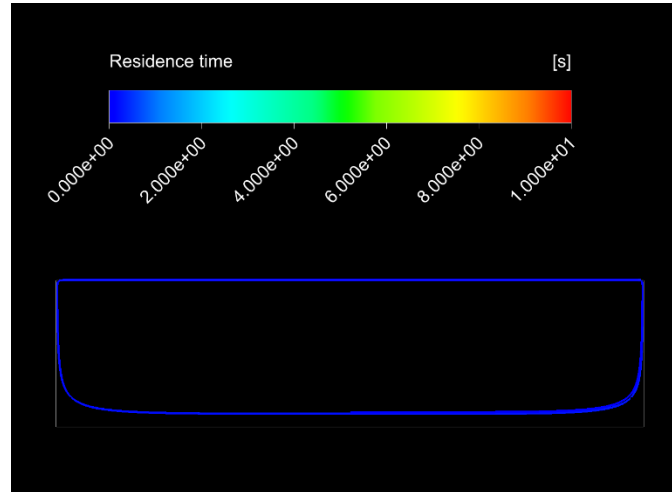


図 2-23 異なる初期挿入位置からの粒子挙動 ($y=0.05$ mm, 粒子径 : $1 \mu\text{m}$)

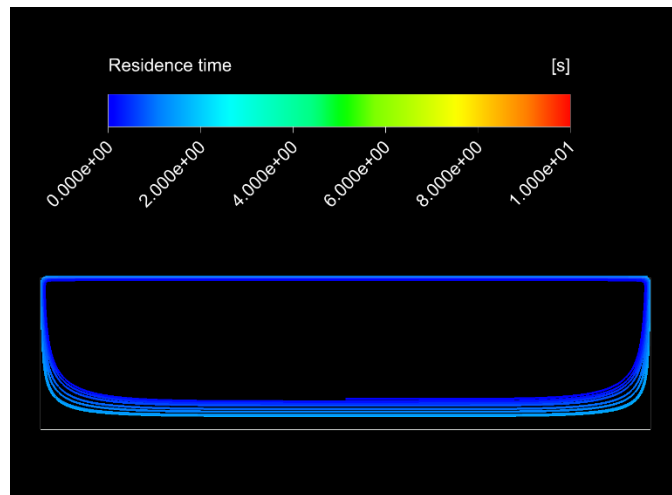


図 2-24 異なる初期挿入位置からの粒子挙動 ($y=0.10$ mm, 粒子径 : $1 \mu\text{m}$)

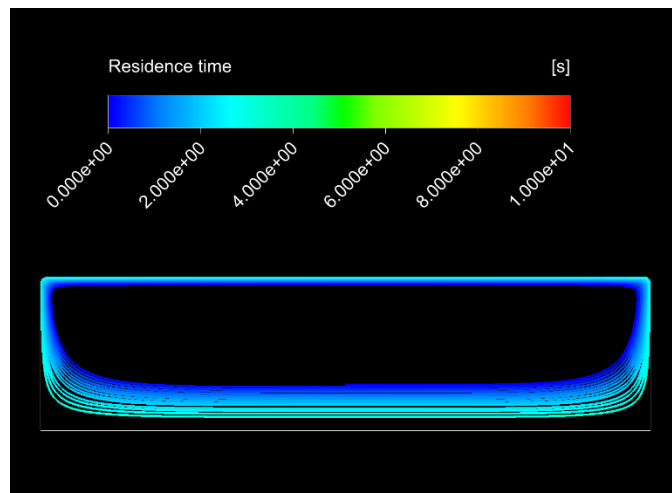


図 2-25 異なる初期挿入位置からの粒子挙動 ($y=0.15$ mm, 粒子径 : $1 \mu\text{m}$)

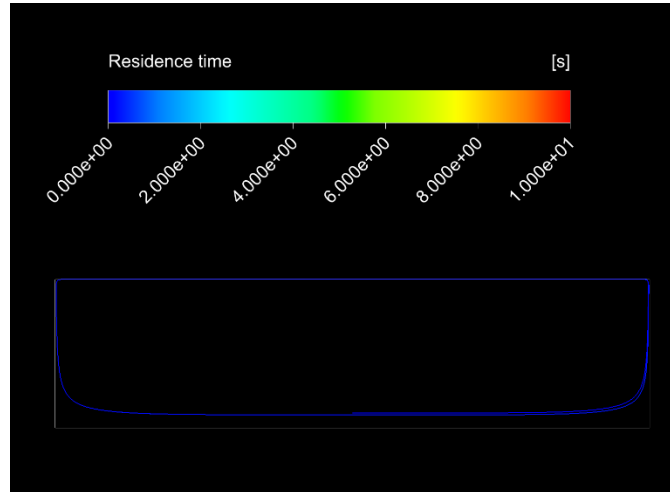


図 2-26 異なる初期挿入位置からの粒子挙動 ($y=0.05$ mm, 粒子径 : $10\ \mu\text{m}$)

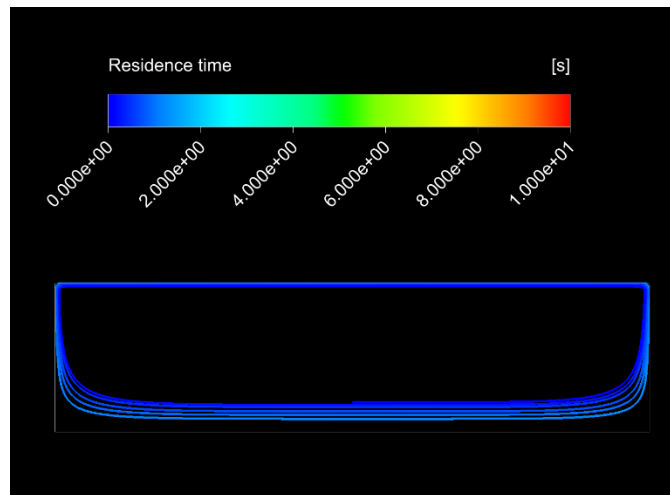


図 2-27 異なる初期挿入位置からの粒子挙動 ($y=0.10$ mm, 粒子径 : $10\ \mu\text{m}$)

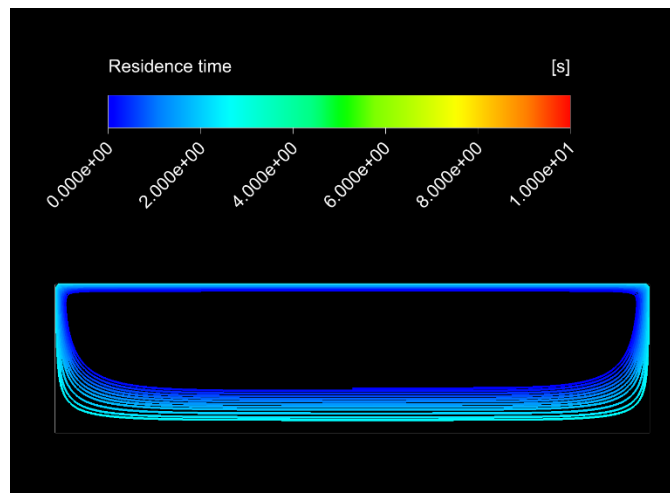


図 2-28 異なる初期挿入位置からの粒子挙動 ($y=0.15$ mm, 粒子径 : $10\ \mu\text{m}$)

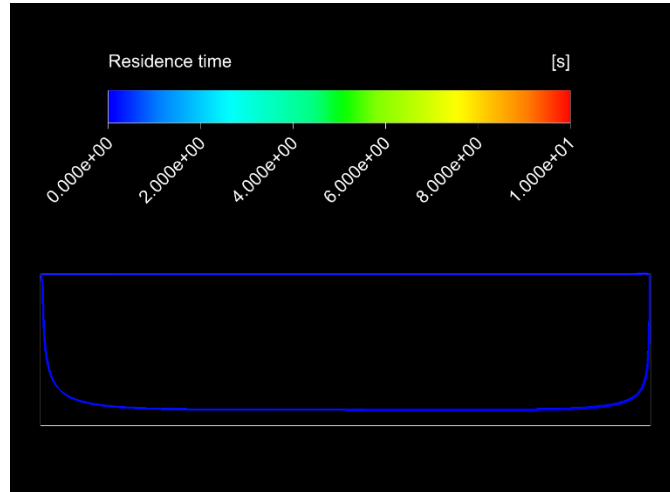


図 2-29 異なる初期挿入位置からの粒子挙動 ($y=0.05$ mm, 粒子径 : $100 \mu\text{m}$)

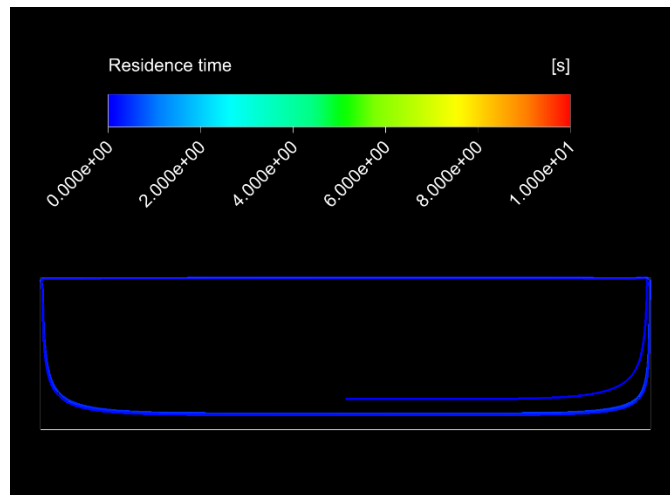


図 2-30 異なる初期挿入位置からの粒子挙動 ($y=0.10$ mm, 粒子径 : $100 \mu\text{m}$)

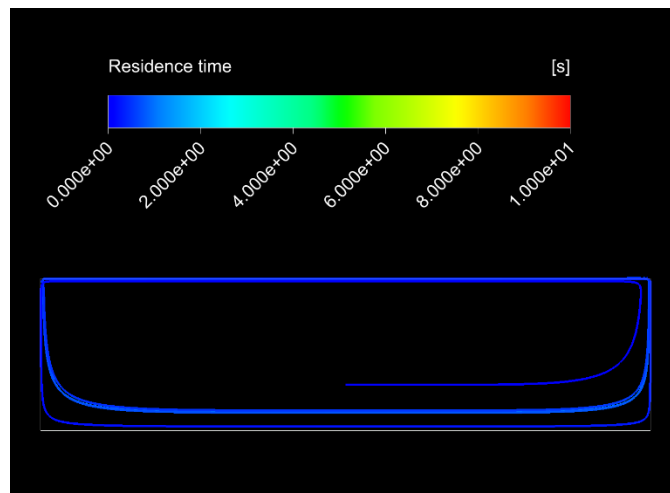


図 2-31 異なる初期挿入位置からの粒子挙動 ($y=0.15$ mm, 粒子径 : $100 \mu\text{m}$)

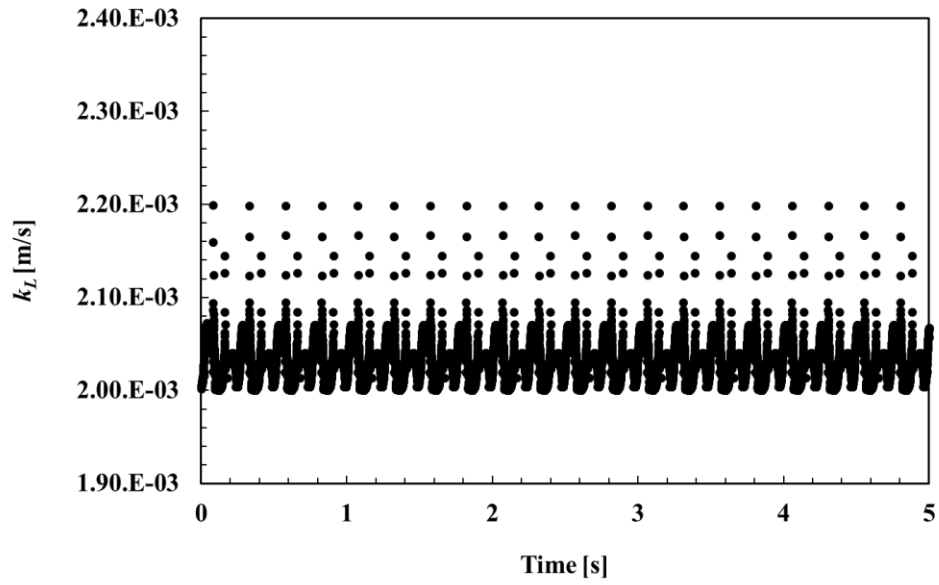


図 2-32 粒子周囲の物質移動速度係数の推移 ($y=0.05$ mm, 粒子径 : $1 \mu\text{m}$)

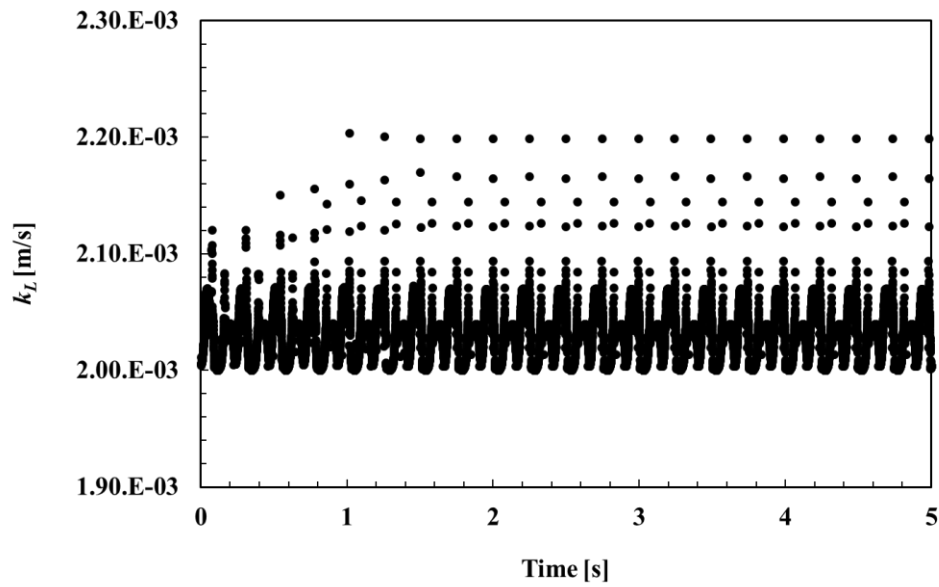


図 2-33 粒子周囲の物質移動速度係数の推移 ($y=0.10$ mm, 粒子径 : $1 \mu\text{m}$)

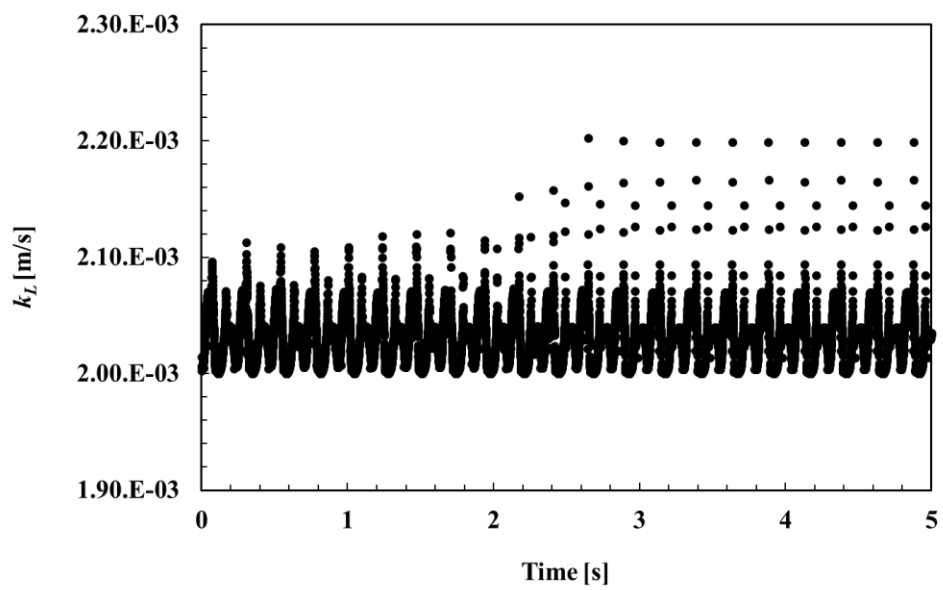


図 2-34 粒子周囲の物質移動速度係数の推移 ($y=0.15$ mm, 粒子径: $1 \mu\text{m}$)

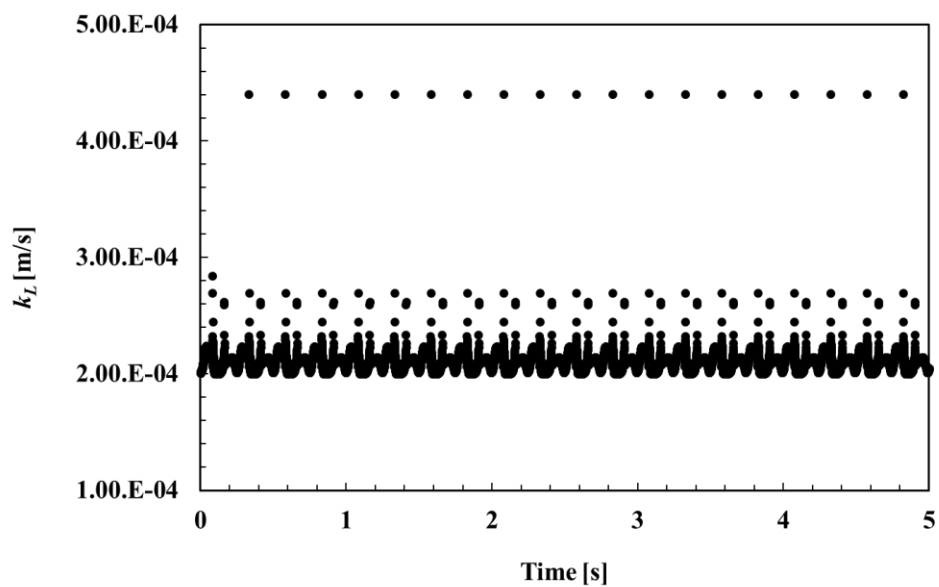


図 2-35 粒子周囲の物質移動速度係数の推移 ($y=0.05$ mm, 粒子径 : $10 \mu\text{m}$)

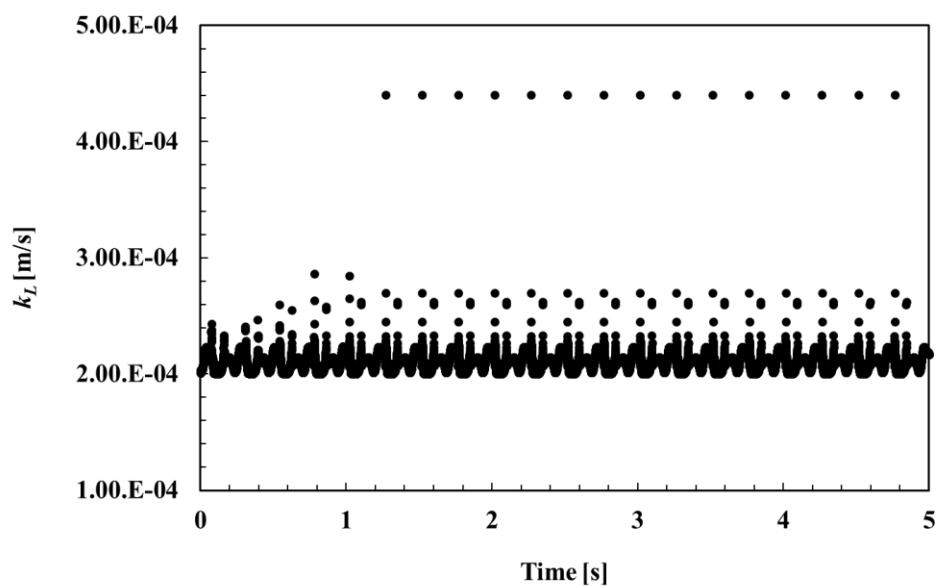


図 2-36 粒子周囲の物質移動速度係数の推移 ($y=0.10$ mm, 粒子径 : $10 \mu\text{m}$)

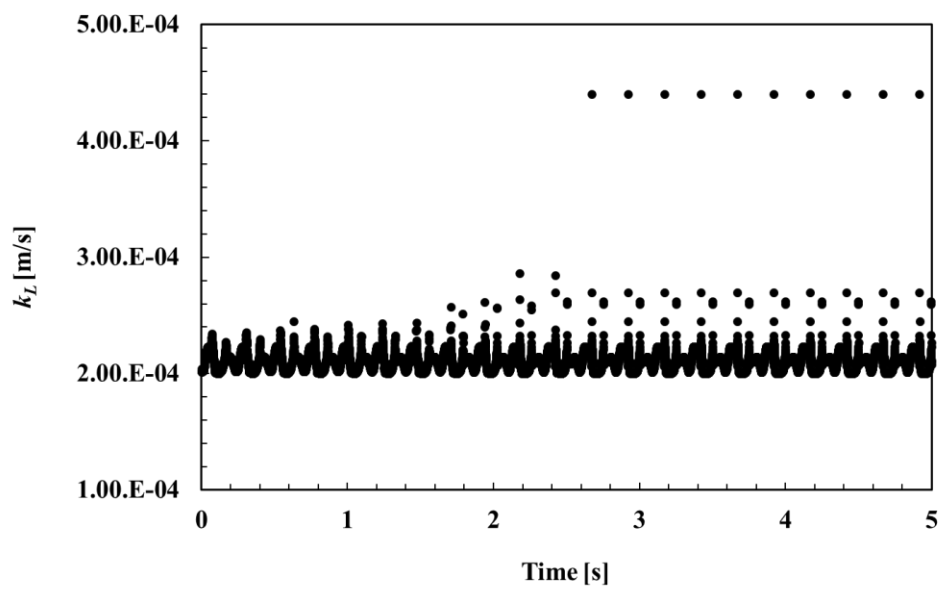


図 2-37 粒子周囲の物質移動速度係数の推移 ($y=0.15$ mm, 粒子径: $10 \mu\text{m}$)

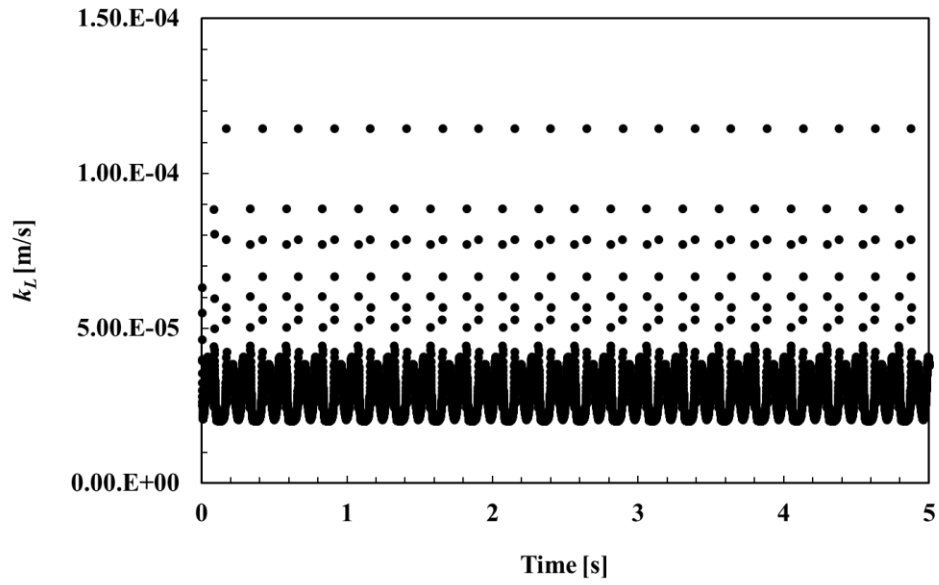


図 2-38 粒子周囲の物質移動速度係数の推移 ($y=0.05$ mm, 粒子径 : $100 \mu\text{m}$)

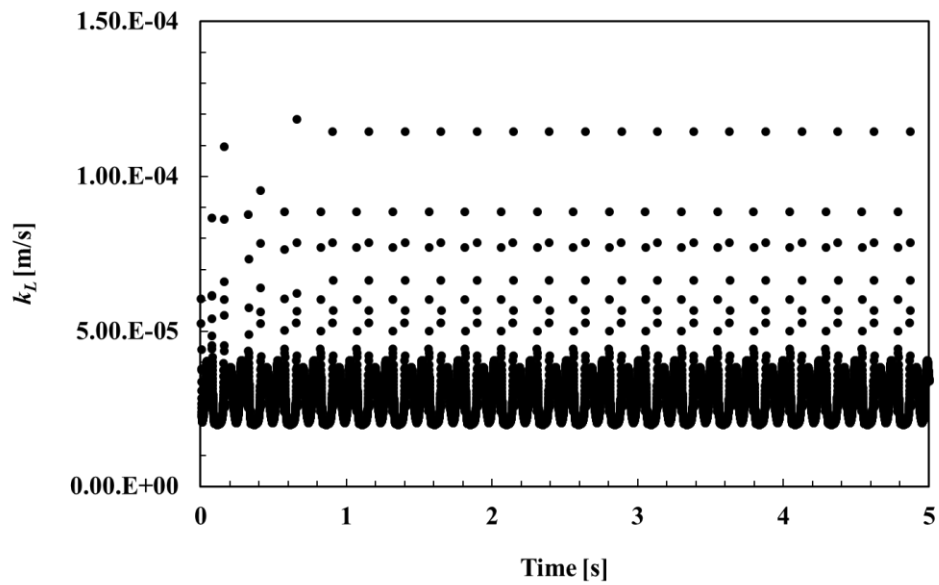


図 2-39 粒子周囲の物質移動速度係数の推移 ($y=0.10$ mm, 粒子径 : $100 \mu\text{m}$)

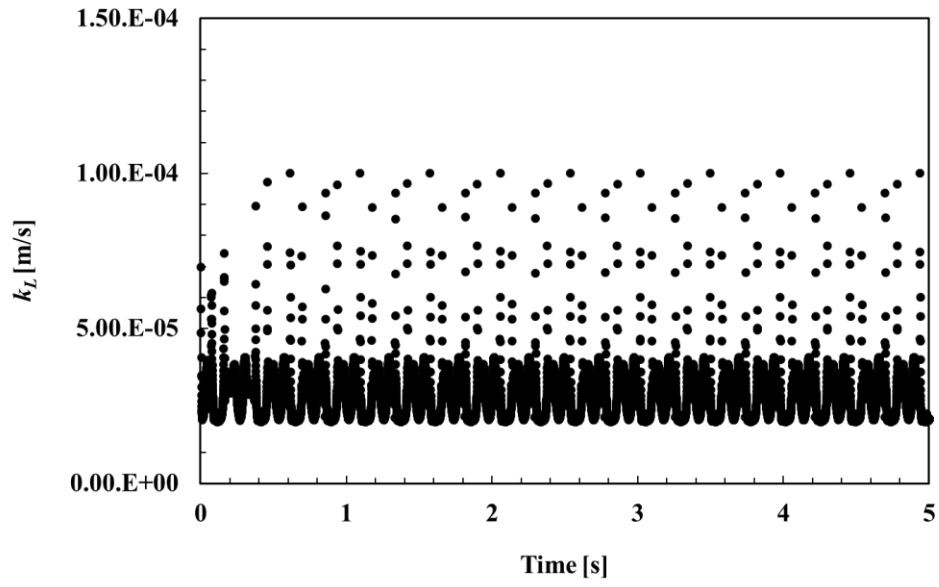


図 2-40 粒子周囲の物質移動速度係数の推移 ($y=0.15$ mm, 粒子径 : $100 \mu\text{m}$)

2.4.6. アスペクト比の粒子挙動への影響

本項では、バルク流体中の粒子挙動に対するセグメントのアスペクト比の影響を調査した。粒子径は $1\ \mu\text{m}$ 、バルク流体はトルエン、粒子密度は $1000\ \text{kg/m}^3$ 、バルク流体の線速度は $0.025\ \text{m/s}$ 、粒子の初期位置は $(x,y)=(\text{セグメント中心}, 0.05\ \text{mm})$ とした。図 2-41 は、セグメントのアスペクト比に対して、物質移動速度係数の平均値をプロットした図である。それぞれ、粒子が運動を始めてから循環流を 1 周する間の平均値である。アスペクト比が小さくなるほど物質移動速度係数の値は大きくなったが、最大値（アスペクト比 2）と最小値（アスペクト比 0.75）においてその差は 1% 未満と小さかった。

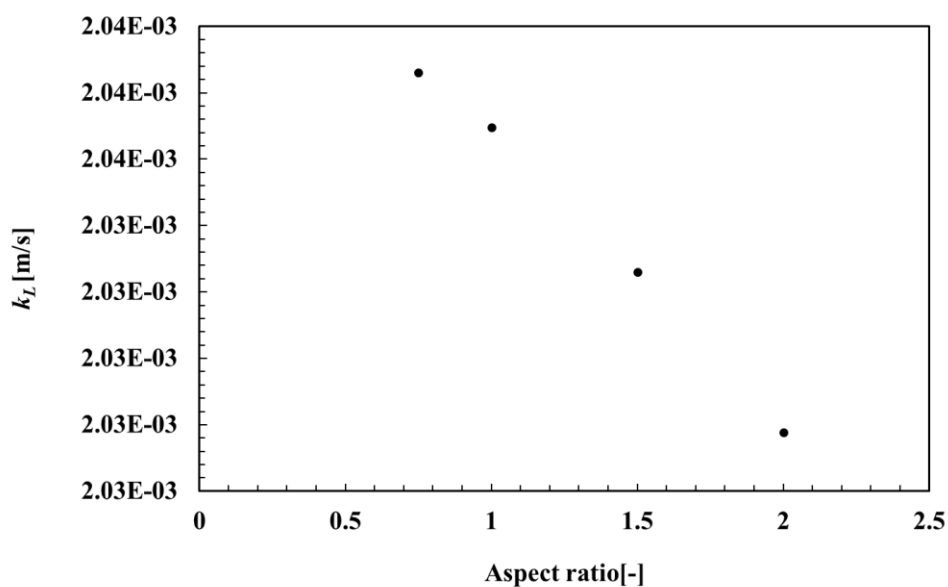


図 2-41 アスペクト比による物質移動速度係数の変化

2.5. 結言

セグメント流晶析では，循環流に沿って粒子が周回していることが明らかになった．循環流中の粒子レイノルズ数が小さいため，粒子の挙動はバルク流体に支配されており，粒子径や粒子密度などの粒子物性は循環流内の粒子挙動に影響を与えないことが明らかとなった．また晶析溶媒の種類，循環流の速度やセグメントのアスペクト比などの工程パラメータについても粒子挙動に影響を与えないことが明らかとなった．

粒子径を除く，各種工程パラメータは，Ranz-Marshall 式から算出した物質移動速度係数に影響を与えなかった．しかしながら，既往の研究を鑑みると⁸，バルク流体のレイノルズ数の差異やセグメントのアスペクト比の差異により，粒子径分布や過飽和の消費速度が変化しており，工程パラメータの変化による流動状態の差異が物質移動速度に影響を与えている事は明らかである．流動状態の差異が物質移動速度に影響を与える要因を明らかにするためには，さらなる検討が必要である．

使用した記号と単位一覧

m	: 粒子の質量	[kg]
v	: 粒子の速度	[m/s]
t	: 時間	[s]
dv/dt	: 粒子の加速度	[m/s ²]
F_D	: 抵抗力	[N]
C_D	: 抵抗係数	[-]
A_p	: 粒子の進行方向への投影面積	[m ²]
ρ_f	: バルク流体の密度	[kg/m ³]
u_r	: バルク流体と粒子間の相対速度	[m/s]
Re_p	: 粒子レイノルズ数	[-]
d_p	: 粒子径	[m]
μ_f	: バルク流体の粘度	[Pa · s]
N	: 物質移動速度	[mol/s]
k_L	: 物質移動速度係数	[m/s]
A	: 粒子の表面積	[m ²]
ΔC	: バルク中の溶質濃度と結晶表面の溶質濃度の差	[mol/m ³]
Sh	: シャーウッド数	[-]
Sc	: シュミット数	[-]
τ_d	: 緩和時間	[s]
ρ_d	: 粒子の密度	[kg/m ³]
D_M	: 拡散係数	[m ² /s]
p	: 圧力	[Pa]

参考文献

1. M. O. Besenhard, R. Hohl, A. Hodzic, R. J. P. Eder, J. G. Khinast; “Modeling a Seeded Continuous Crystallizer for the Production of Active Pharmaceutical Ingredient,” *Cryst. Res. Technol.*, **49**, 92-108 (2014)
2. S. Golshan, R. S. -Gharebagh, R. Zarghami, N. Mostoufi, B. Blais, J. A. M. Kuipers; “Review and Implementation of CFD-DEM Applied to Chemical Process System,” *Chem. Eng. Sci.*, **221**, 115646 (2020)
3. 日本化学会; “改訂4版 化学便覧 基礎編,” 丸善株式会社 (1993)
4. 日本機械学会; “JSME テキストシリーズ 流体力学,” 初版, 丸善出版株式会社, (2005)
5. J. H. ファーツィガー, M. ペリッチ; “コンピューターによる流体力学,” 小林敏雄, 大島伸行, 坪倉誠, 初版, 丸善出版株式会社, (2012)
6. M. N. Kashid, D. W. Agar, S. Turek; “CFD Modeling of Mass Transfer With and Without Chemical Reaction in the Liquid-Liquid Slug Flow Microreactor,” *Chem. Eng. Sci.*, **62**, 5102-5109 (2007)
7. M. N. Kashid, F. Plate, D. W. Agar, S. Turek; “Computational Modeling of Slug Flow in a Capillary Microreactor,” *J. Comput. Appl. Math.*, **203**, 487-497 (2007)

8. M. Su, Y. Gao; “ Air–Liquid Segmented Continuous Crystallization Process Optimization of the Flow Field, Growth Rate, and Size Distribution of Crystals,” *Ind. Eng. Chem. Res.*, **57**, 3781–3791 (2018)

9. B. A. Ali, G. Janiga, E. Temmel, A. S. -Morgenstern, D.Thevenin; “Numerical Analysis of Hydrodynamics and Crystal Motion in a Batch Crystallizer,” *J. Cryst. Growth*, **372**, 219–229 (2013)

第3章 せん断速度の物質移動速度への影響

3.1. 緒言

本章では、物質移動速度に影響を与える工程パラメーターを明らかにすることを目的とし、セグメント流晶析中の粒子周りの流体のせん断速度を評価した。北川等は粒子周りの流体のせん断が、粒子周りの物質移動の促進に寄与することを示している¹。彼女らは、粒子径 $1\ \mu\text{m}$ の粒子が、 $10\ \text{s}^{-1}$ 以上のせん断流下におかれると、一様流の場合よりも物質移動速度が 100 倍程度大きくなることを明らかにした (図 3-1)。また、せん断速度と物質移動速度係数の相関性を示す報告もある^{2,3}。これらから、流動状態が変化する事により、系内のせん断速度が変化すると、物質移動速度は影響を受けると言える。第 2 章で Ranz-Marshall 式を用いて物質移動速度に影響を与える工程パラメーターの特定を試みたが、流動状態は物質移動速度に影響を与えないという結果になった。Ranz-Marshall 式は、粒子や気泡周りの物質移動速度係数を算出する際に最も簡便な式である^{4,5}。しかしながら、Ranz-Marshall 式は一様流中を仮定した式であるため、せん断の影響を考慮していない。セグメント流晶析では、管径の大きさが $\mu\text{m}\sim\text{mm}$ と狭い空間の中を流体が高速で循環しているため、粒子はせん断流下に存在することになる。このため、セグメント流晶析の物質移動現象を評価するためにはせん断速度を評価する事が必要である。

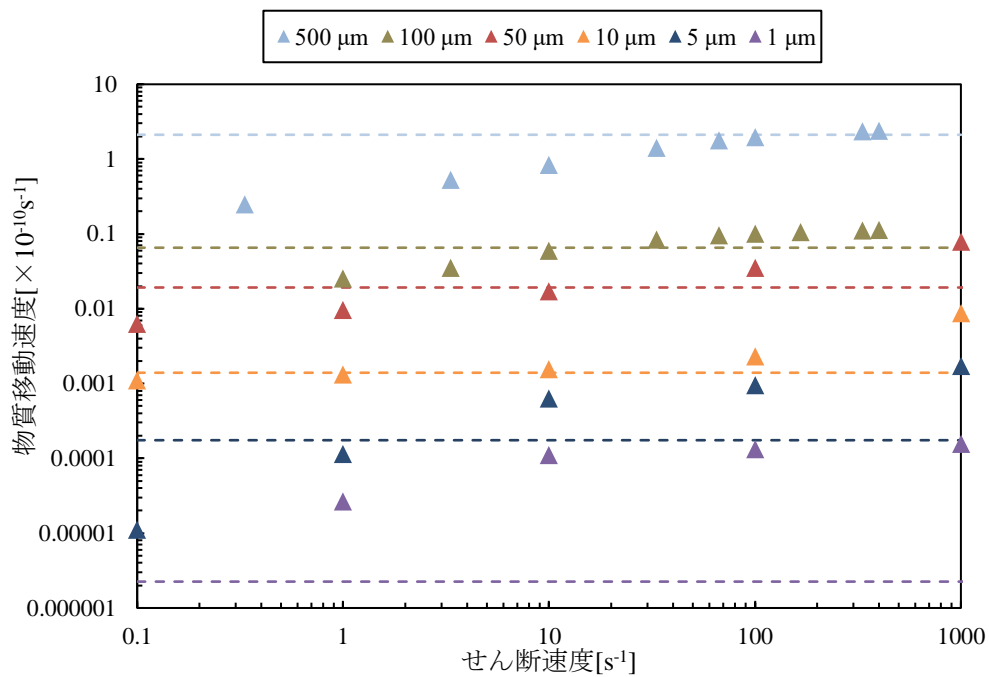


図 3-1 せん断流下と一様流下における物質移動速度の比較 (プロットは各粒子径におけるせん断速度と物質移動速度の関係を示している. 点線は, 各粒子径における一様流中 (相対速度は終末沈降速度) における物質移動速度を示している.)

3.2. 解析方法

2.3 項と同様に数値流体解析を用いて、粒子の運動を解析した。その際、バルク流体の速度勾配を計算することで、粒子周りのバルク流体のせん断速度データを取得した。

表 3-1 に解析条件を示した（解析方法の詳細は第 2 章参照）。

表 3-1 粒子周りのせん断速度を評価する際の検討条件

工程パラメーター	検討条件	基準条件
粒子径	1 μm -100 μm	1 μm
晶析溶媒	トルエン/水/メタノール	トルエン
バルク流体の線速度	0.025 m/s-0.075 m/s	0.025 m/s
アスペクト比 (セグメント長さ/セグメント径)	0.75-2	2

3.3. 結果と考察

3.3.1. 粒子径のせん断速度への影響

図 3-2, 図 3-3, 図 3-4 は, 1 μm , 10 μm , 100 μm の各粒子径の粒子の流跡線に沿ったバルク流体のせん断速度の推移である。バルク流体はトルエン, 粒子密度は 1000 kg/m^3 , バルク流体の線速度は 0.025 m/s , 粒子の初期位置は $(x,y)=(1 \text{ mm}, 0.05 \text{ mm})$, セグメントのアスペクト比は2である。粒子の通過する位置によってI, II, IIIの領域を示した (2.4.1 参照)。径に依らず循環流内の同様の軌道を周回するため, 粒子の流跡線に沿ったバルク流体のせん断速度の推移も同様となった。表 3-2 に, せん断速度の平均値を示す。径に依らず同程度となり, セグメント流内の粒子は常に平均でせん断速度が 10^2 s^{-1} 以上のせん断流下に置かれていることが明らかになった。

バルク流体から, 結晶粒子表面に向かう溶質の物質移動速度 N [mol/s]は(2)式で表される ;

$$N = k_L \cdot A \cdot \Delta C \quad (2)$$

ここで k_L [m/s]は物質移動速度係数, A [m^2]は粒子の表面積, ΔC [mol/m^3]はバルク中の溶質濃度と結晶表面での溶質濃度の差を表している。物質移動速度係数 k_L は以下の式で算出することができる ;

$$k_L = \frac{N}{A \cdot \Delta C} \quad (3)$$

図 3-1 より, 粒子がせん断速度 10^2 s^{-1} のせん断流下に存在する時の, 1 μm , 10 μm , 100 μm の各粒子径の物質移動速度 N は $1.32 \times 10^{-14} \text{ mol}/\text{s}$, $2.31 \times 10^{-13} \text{ mol}/\text{s}$, $1.00 \times 10^{-11} \text{ mol}/\text{s}$ であ

る。北川等の検討より¹⁾、 $\Delta C=1 \text{ mol/m}^3$ であるので、物質移動速度を各粒子径の表面積で除した値をせん断速度から算出した物質移動速度係数とした。表 3-3 に、Ranz-Marshall 式及び、せん断速度から推算した物質移動速度係数の比較結果を示す。Ranz-Marshall 式より算出した物質移動速度係数は、粒子が循環流内を一周する間の平均値である。せん断速度から算出した物質移動速度係数は、Ranz-Marshall 式から算出した値より大きくなる結果となった。その値は、粒子径が $100 \mu\text{m}$ の時はおよそ 10 倍大きい値をとった。

表 3-2 粒子径ごとのせん断速度の比較

粒子径	1 μm	10 μm	100 μm
平均せん断速度	162 s^{-1}	166 s^{-1}	164 s^{-1}

表 3-3 Ranz-Marshall 式及び、せん断速度から算出した物質移動速度係数の比較

粒子径	物質移動速度係数 [m/s]	
	Ranz-Marshall 式からの推定値	せん断速度からの推定値
1 μm	2.03×10^{-3}	4.21×10^{-3}
10 μm	2.10×10^{-4}	7.35×10^{-4}
100 μm	2.84×10^{-5}	3.20×10^{-4}

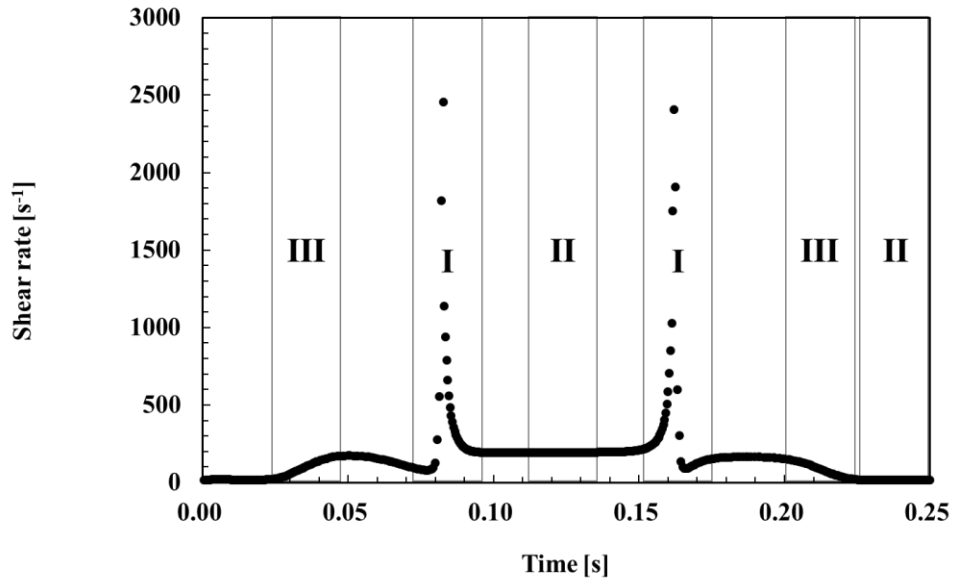


図 3-2 粒子の流跡線に沿ったバルク流体のせん断速度の推移 (粒子径 : 1 μm)

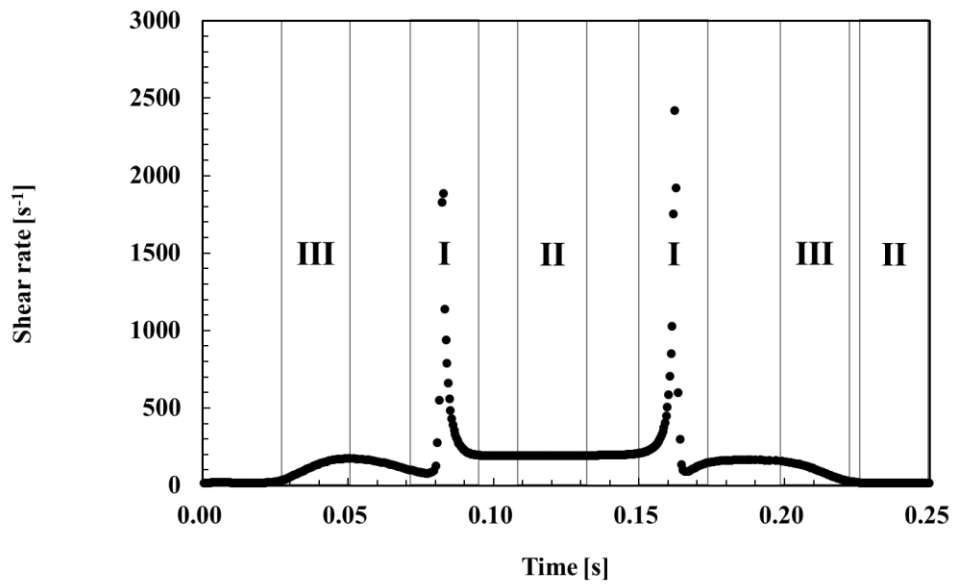


図 3-3 粒子の流跡線に沿ったバルク流体のせん断速度の推移 (粒子径 : 10 μm)

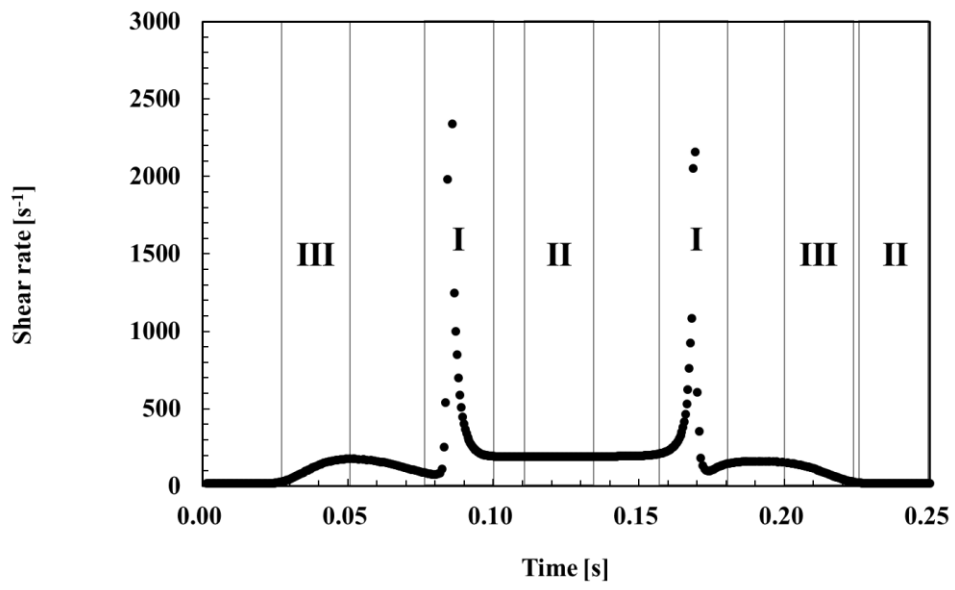


図 3-4 粒子の流跡線に沿ったバルク流体のせん断速度の推移 (粒子径 : 100 μm)

3.3.2. 溶媒種のせん断速度への影響

図 3-5, 図 3-6, 図 3-7 は, トルエン, 水, メタノール中における, 循環流内を 1 周する間の, 粒子の流跡線に沿ったバルク流体のせん断速度の推移である. 粒子径は $1\ \mu\text{m}$, 粒子密度は $1000\ \text{kg/m}^3$, バルク流体の線速度は $0.025\ \text{m/s}$, 粒子の初期位置は $(x,y)=(1\ \text{mm},0.05\ \text{mm})$, セグメントのアスペクト比は 2 である. 溶媒種が異なっても, せん断速度の推移は同じであった (各条件で, データの取得間隔が異なるため, グラフ上ではデータのプロット位置が異なるが, 各グラフを一つに重ねると, グラフ形状が完全に一致する). また, 粒子が循環流内を 1 周する間の平均せん断速度も同じであった (表 3-4).

表 3-4 溶媒種ごとのせん断速度の比較

溶媒種	トルエン	水	メタノール
平均せん断速度	$162\ \text{s}^{-1}$	$162\ \text{s}^{-1}$	$162\ \text{s}^{-1}$

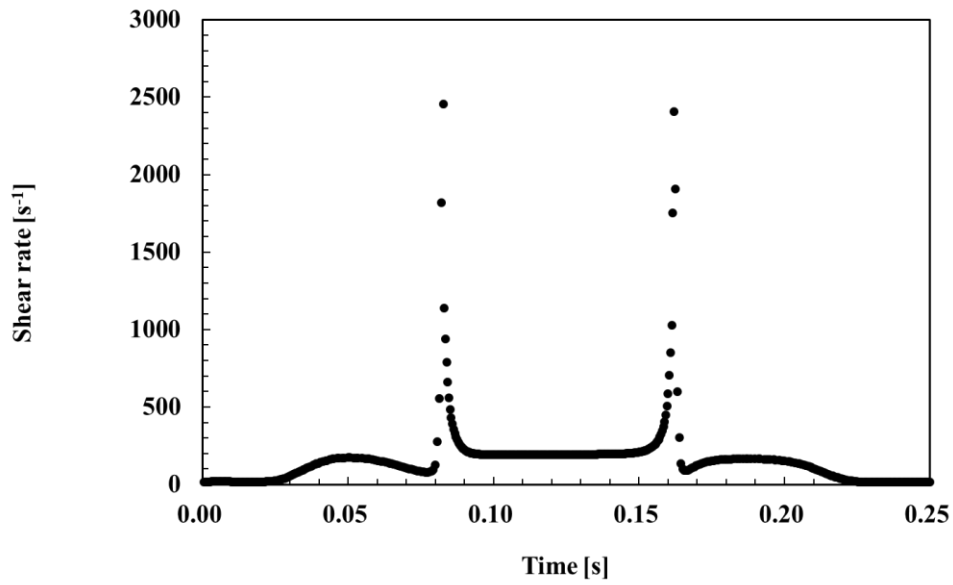


図 3-5 粒子の流跡線に沿ったバルク流体のせん断速度の推移 (粒子径 : 1 μm , 溶媒種 : トルエン)

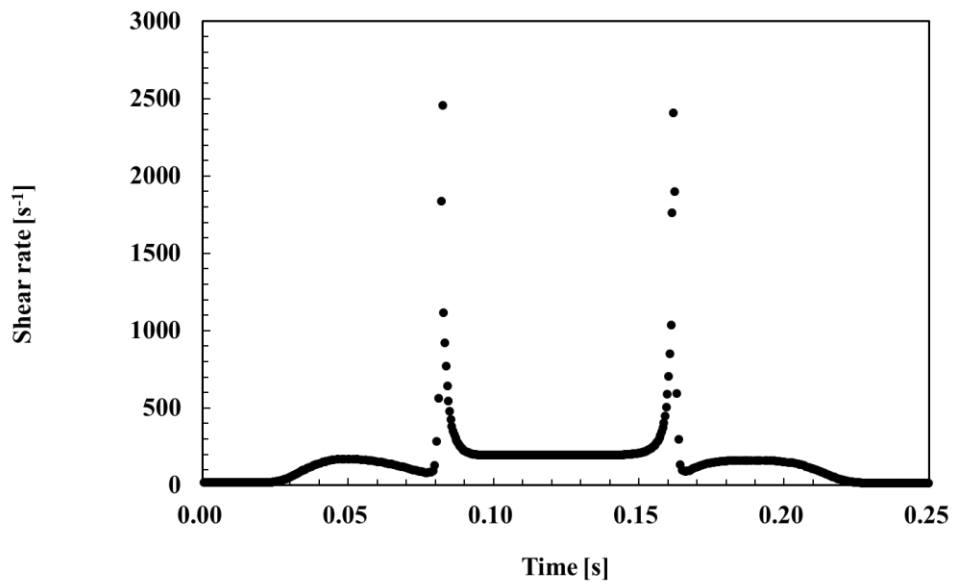


図 3-6 粒子の流跡線に沿ったバルク流体のせん断速度の推移 (粒子径 : 1 μm , 溶媒種 : 水)

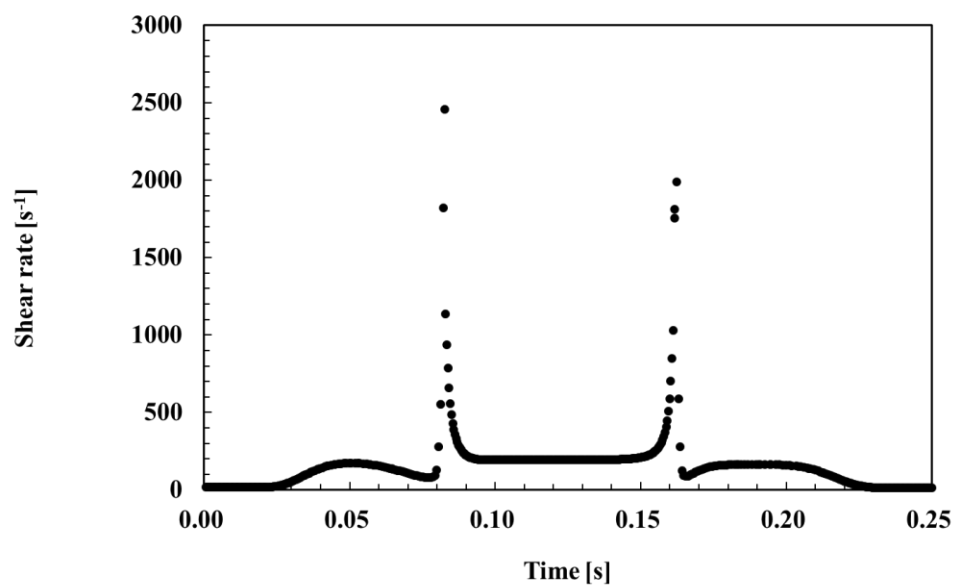


図 3-7 粒子の流跡線に沿ったバルク流体のせん断速度の推移 (粒子径: 1 μm , 溶媒種: メタノール)

3.3.3. バルク流体の線速度のせん断速度への影響

本項は、せん断速度に対するバルク流体の線速度の影響を調査した。線速度の変化は Moving Wall (図 2-1) の速度の変化によって表現した。粒子径は 1 μm 、粒子密度は 1000 kg/m^3 、バルク流体はトルエン、粒子の初期位置は $(x,y)=(1\text{ mm},0.05\text{ mm})$ 、セグメントのアスペクト比は 2 である。図 3-8, 図 3-9, 図 3-10 は、Moving Wall に与える速度をそれぞれ 0.025m/s, 0.05m/s, 0.075m/s としたときに、循環流内を 1 周する間の、粒子の流跡線に沿ったバルク流体のせん断速度の推移である。表 3-5 は、各線速度における、粒子が循環流内を 1 周する間のせん断速度の平均値を示している。線速度におおよそ比例してせん断速度は増大した。第 2 章において、線速度は Ranz-Marshall 式より算出した物質移動速度係数に影響を与えなかったが、せん断速度を考慮すると、線速度はせん断速度に変化を与え、物質移動速度係数に影響を与える事が明らかとなった。

表 3-5 線速度による、粒子の流跡線に沿ったバルク流体のせん断速度の変化

線速度 [m/s]	せん断速度 [s^{-1}]
0.025	162
0.05	332
0.075	504

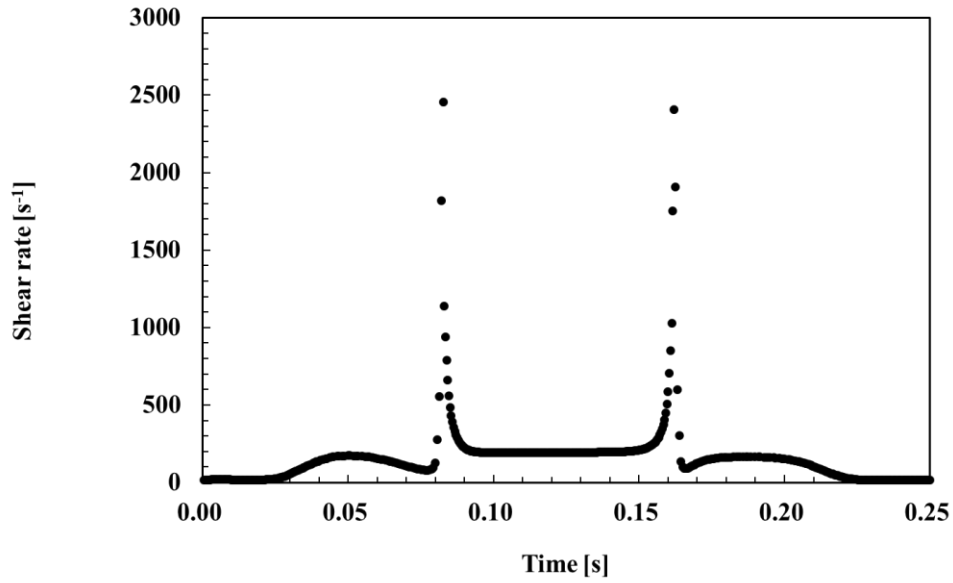


図 3-8 粒子の流跡線に沿ったバルク流体のせん断速度の推移 (粒子径: 1 μm, 線速度: 0.025 m/s)

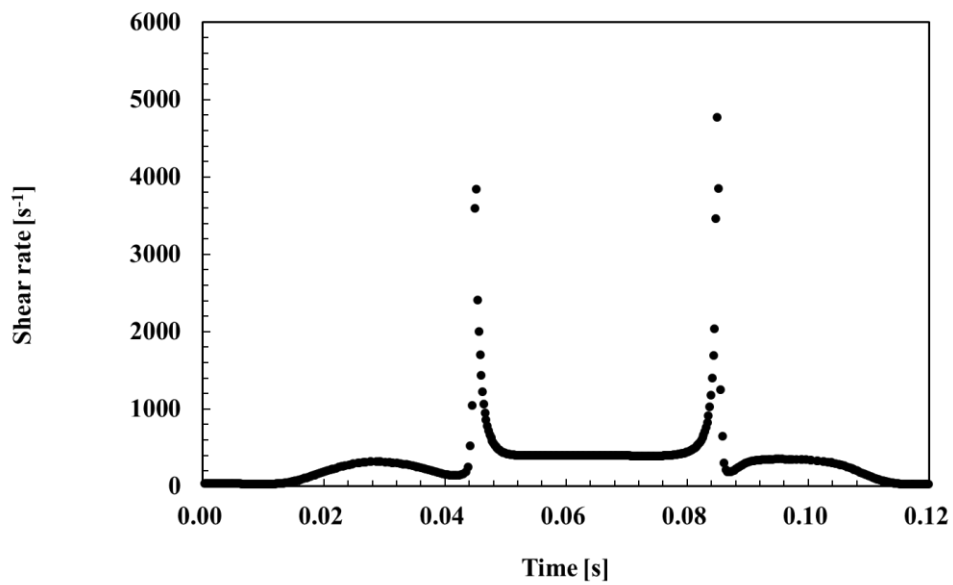


図 3-9 粒子の流跡線に沿ったバルク流体のせん断速度の推移 (粒子径: 1 μm, 線速度: 0.05 m/s)

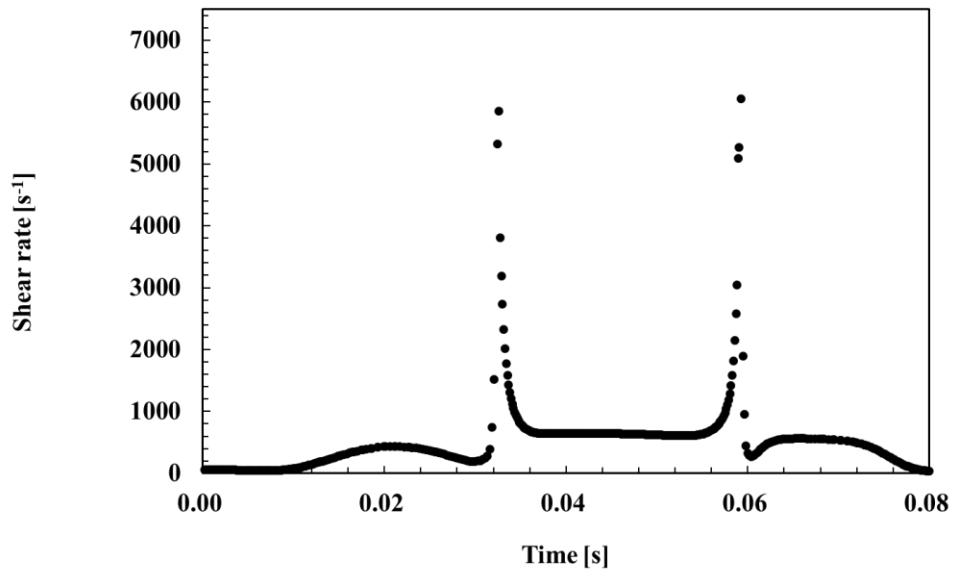


図 3-10 粒子の流跡線に沿ったバルク流体のせん断速度の推移 (粒子径 : 1 μm , 線速度 : 0.075 m/s)

3.3.4. アスペクト比のせん断速度への影響

本項は、せん断速度に対するセグメントのアスペクト比の影響を調査した。粒子径は 1 μm 、粒子密度は 1000 kg/m^3 、バルク流体はトルエン、バルク流体の線速度は 0.025 m/s 、粒子の初期位置は $(x,y)=(\text{セグメント中心}, 0.05 \text{ mm})$ 、である。図 3-11 にアスペクト比の違いによる、循環流内を運動する粒子の流跡線に沿ったバルク流体のせん断速度の変化を示す。ここに示したせん断速度は、循環流内を 1 周する間の平均値である。表 3-6 は北川等の検討をもとに¹、せん断速度と物質移動速度の関係から物質移動速度係数を算出した結果を示した。北川等の検討より¹、 $\Delta C=1 \text{ mol}/\text{m}^3$ であるので、(3)式より、物質移動速度を粒子の表面積 $3.14 \times 10^{-12} \text{ [m}^2\text{]}$ で除した値を物質移動速度係数とした。図 3-12 は表 3-6 をプロットしたグラフをもとに、せん断速度と物質移動速度係数との関係を累乗近似した結果を示している。表 3-7 は、図 3-12 にて算出した近似式をもとに、せん断速度から算出した各アスペクト比の物質移動速度係数を示している。アスペクト比が小さくなるほど、系内のせん断速度は大きくなり、アスペクト比 0.75 の時の物質移動速度係数はアスペクト比 2 の時の物質移動速度係数と比較して 2%大きい値となった。

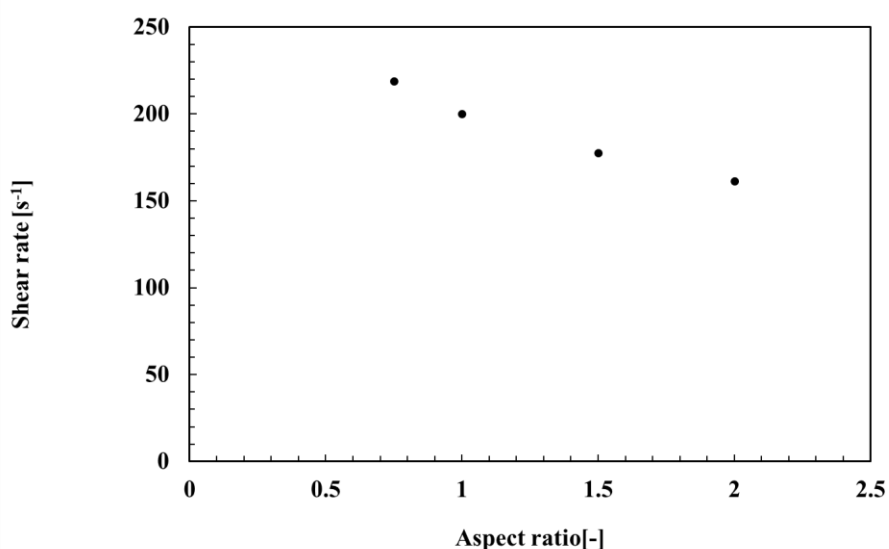


図 3-11 アスペクト比による粒子が周囲流体から受けるせん断速度の変化

表 3-6 バルク流体のせん断速度と物質移動速度係数（粒子径：1 μm）

せん断速度 [s ⁻¹]	物質移動速度 [s ⁻¹]	物質移動速度係数 [m/s]
1	2.66×10 ⁻¹⁵	8.46×10 ⁻⁴
10	1.11×10 ⁻¹⁴	3.54×10 ⁻³
100	1.32×10 ⁻¹⁴	4.21×10 ⁻³
1000	1.57×10 ⁻¹⁴	5.00×10 ⁻³

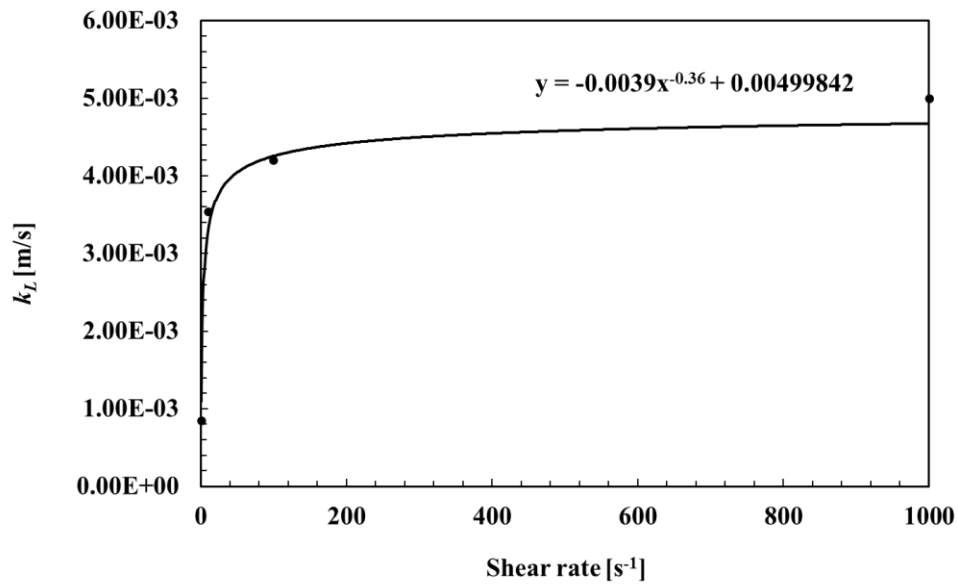


図 3-12 バルク流体のせん断速度と物質移動速度係数の関係（粒子径：1 μm）

表 3-7 アスペクト比による、平均せん断速度および物質移動速度係数の変化（粒子径：1 μm，バルク流体の線速度：0.025 m/s）

アスペクト比 [-]	せん断速度 [s ⁻¹]	k_L [m/s]
2	162	4.37×10 ⁻³
1.5	178	4.39×10 ⁻³
1	200	4.42×10 ⁻³
0.75	219	4.44×10 ⁻³

3.4. 結言

本章では、セグメント流晶析における、流れ場のせん断速度を評価する事で、流動状態の差異が物質移動速度に影響を与える事を明らかにした。バルク流体の線速度やセグメントのアスペクト比が、系内のせん断速度の変化に影響し物質移動速度に影響を与える工程パラメーターとなる。バルク流体の線速度に比例して系内のせん断速度は大きくなり、それに伴い、物質移動速度係数は大きくなった。一方、セグメントのアスペクト比の増加に伴い系内のせん断速度は小さくなり、物質移動速度係数は小さくなった。溶媒種の差異はせん断速度に影響を与えなかった。

使用した記号と単位一覧

N	: 物質移動速度	[mol/s]
k_L	: 物質移動速度係数	[m/s]
A	: 粒子の表面積	[m ²]
ΔC	: バルク中の溶質濃度と結晶表面の溶質濃度の差	[mol/m ³]

参考文献

1. Kitagawa, N., K.-I. Sotowa, T. Horikawa and J. R. Alcantara- Avila; “The Effect of Shear Flow on Mass Transfer Rate around a Crystal, “The 31st International Symposium on Chemical Engineering, OF 07 (2018)
2. N. Ratkovich, I. Nopens; “Heat-and-Mass Transfer Relationship to Determine Shear Stress in Tubular membrane System,” *Int. J. Heat. Mass. Tran.*, **55**, 6152-6162 (2012)
3. N. Kumar, A. Bansal, R. Gupta; “Shear Rate and Mass transfer Coefficient in Internal Loop Airlift Reactors Involving Non-Newtonian Fluids,” *Chem. Eng. Res. Des.*, **136**, 315-323 (2018)
4. S. Golshan, R. S. -Gharebagh, R. Zarghami, N. Mostoufi, B. Blais, J. A. M. Kuipers; “Review and Implementation of CFD-DEM Applied to Chemical Process System,” *Chem. Eng. Sci.*, **221**, 115646 (2020)
5. W. E. Ranz, W. R. Marshall; “Evaporation From Drops,” *Chem. Eng. Prog.*, **48**, 141-146 (1952)

第4章 バッチ晶析法との比較によるセグメント流晶析法の特異性評価

4.1. 緒言

セグメント流晶析を含む管型晶析装置では、バッチ晶析と比較して結晶成長速度が速いことが知られている^{1,2}。この事から、バッチ晶析と比較してセグメント流晶析の方が、物質移動速度が速いことは明らかである。しかしながら、物質移動速度を定量的に比較した事例はなく、セグメント流晶析の特異性は、実験事実からの説明のみである。そこで本章では、セグメント流晶析の特異性を定量的に明らかにすることを目的とし、バッチ晶析における物質移動速度係数を評価した。

4.2. 解析条件

バッチ晶析についても数値流体解析により流動状態を評価した³⁻⁵。図 4-1 に解析モデル及びメッシュを示す。攪拌槽の容量は 300 L とした。攪拌翼はファウドラ翼とした。槽径は 700 mm、攪拌翼径は 500 mm である。攪拌速度は 15 rad/s とした。これらの条件は医薬品原薬製造におけるパイロットスケールでの晶析操作を模擬している。メッシュサイズは、攪拌翼及び、攪拌軸近傍では、最大サイズを 1 cm とし、その他は最大サイズを 4 cm とした。乱流モデルは $k-\epsilon$ モデルを使用した。攪拌槽内の流動は攪拌翼の動きを考慮すると 2 次元で表現することができないため、解析は 3 次元で行った。スライディングメッシュを用いて攪拌翼を回転させ、攪拌槽内の流れを計算した。計算された流れ場に粒子を挿入し、粒子の運動を解析した。タイムステップは 0.01 s とした。攪拌槽内の流れは、攪拌翼より吐出される流体が槽全体に循環している。この循環流は、粒子のサイズと比較すると十分大きいいため、攪拌槽内を運動する粒子は、ラグランジュ的視点から観察すると、固定粒子の周りを一様流が流れている状態にあると考えられる。この事から、バッチ晶析では Ranz-Marshall 式を用いて物質移動速度係数を算出した。

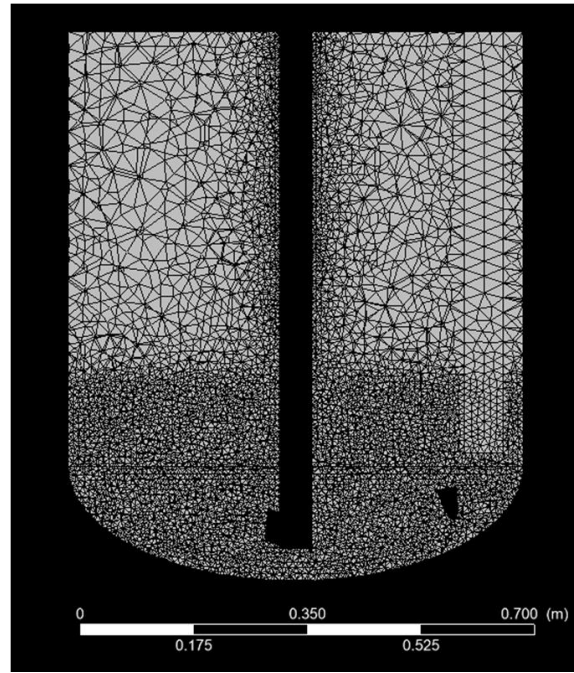
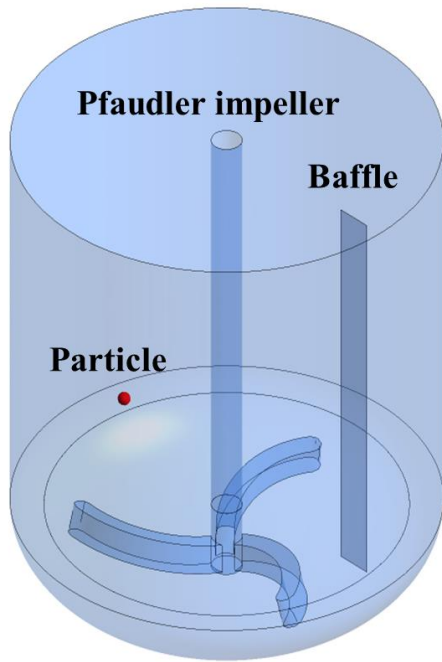


図 4-1 バッチ晶析の解析モデル及びメッシュ

4.3. 解析結果

図 4-2, 図 4-3, 図 4-4 に攪拌槽内の粒子の挙動を示す. 図中の球体は粒子が運動を開始してから 1 s 毎の粒子の位置を示している. 図 4-5, 図 4-6, 図 4-7 は攪拌槽内における, バルク-粒子間の相対速度の推移及び, 物質移動速度係数の推移を示している. セグメント流晶析と異なり (図 2-2, 図 2-3, 図 2-4), 粒子径ごとに異なる流跡線を示し, また周期的な挙動を示さなかった.

表 4-1 に Ranz-Marshall 式より算出した物質移動速度係数及び, 各粒子径の表面積を示す. 物質移動速度係数は粒子が運動を開始してから 20 秒間の平均値である. 粒子径が小さいほど物質移動速度係数は大きくなり, 粒子径 1 μm の時の物質移動速度係数は, 粒子径 100 μm の時の物質移動速度係数のおよそ 300 倍大きかった. 一方表面積は, 粒子径が大きいほど大きく, 粒子径が 100 μm の粒子の表面積は, 粒子径が 1 μm の粒子の表面積の 10^4 倍大きい. ここで, 物質移動速度について考える. バルク流体から, 結晶粒子に向かう溶質の物質移動速度 N [mol/s] は次式で表される.

$$N = k_L \cdot A \cdot \Delta C \quad (1)$$

k_L [m/s] は物質移動速度係数, A [m^2] は結晶の表面積, ΔC [mol/m^3] はバルク中の溶質濃度と結晶表面での溶質濃度の差を表している. 本式より, 物質移動の推進力となる ΔC [mol/m^3] が同じ時, 物質移動速度 N [mol/s] は粒子径が大きいほど速く, 粒子径 100 μm の粒子は, 粒子径 1 μm の粒子より, 物質移動速度がおよそ 3 倍速くなる.

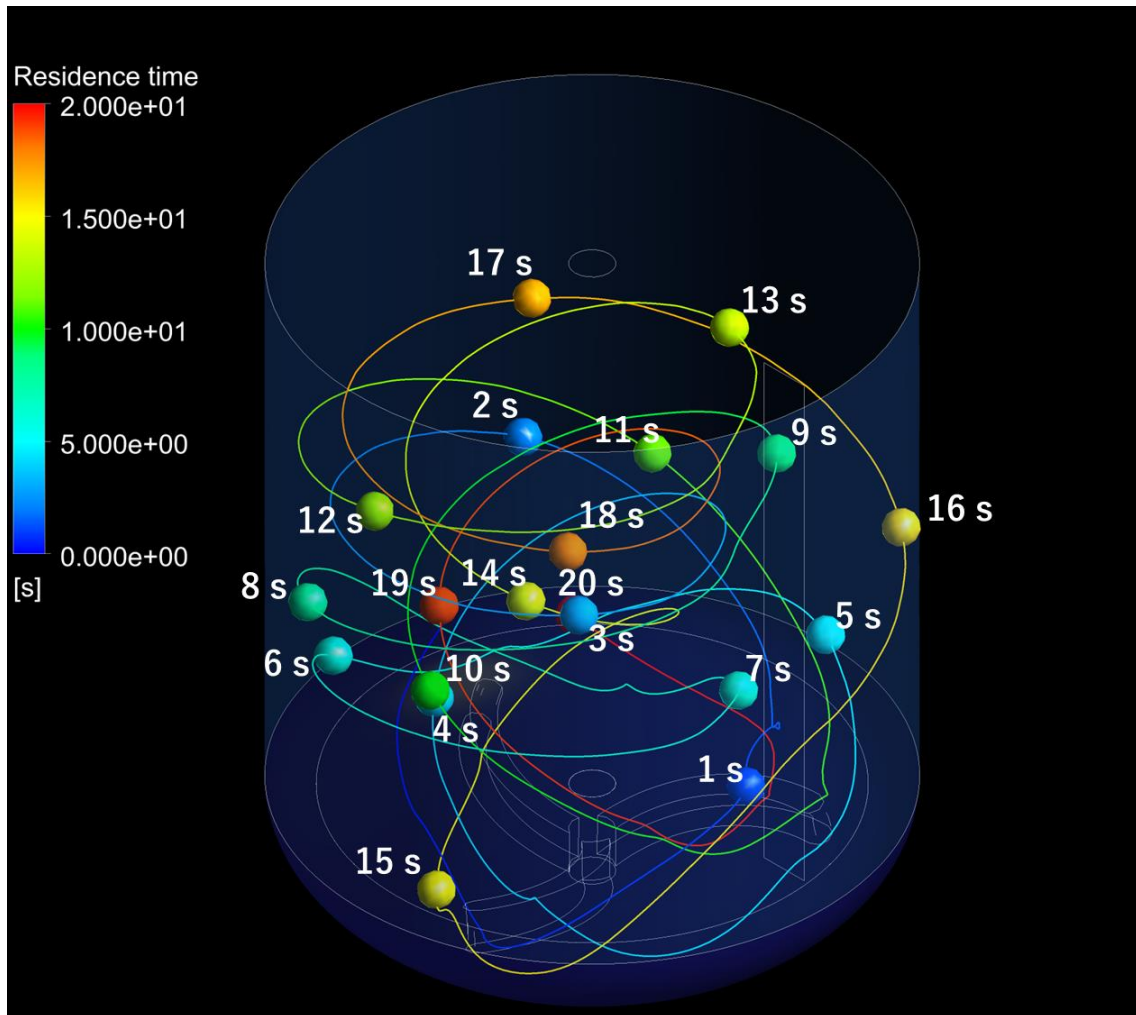


図 4-2 攪拌中における攪拌層内の粒子挙動 (粒子径 : 1 μm)

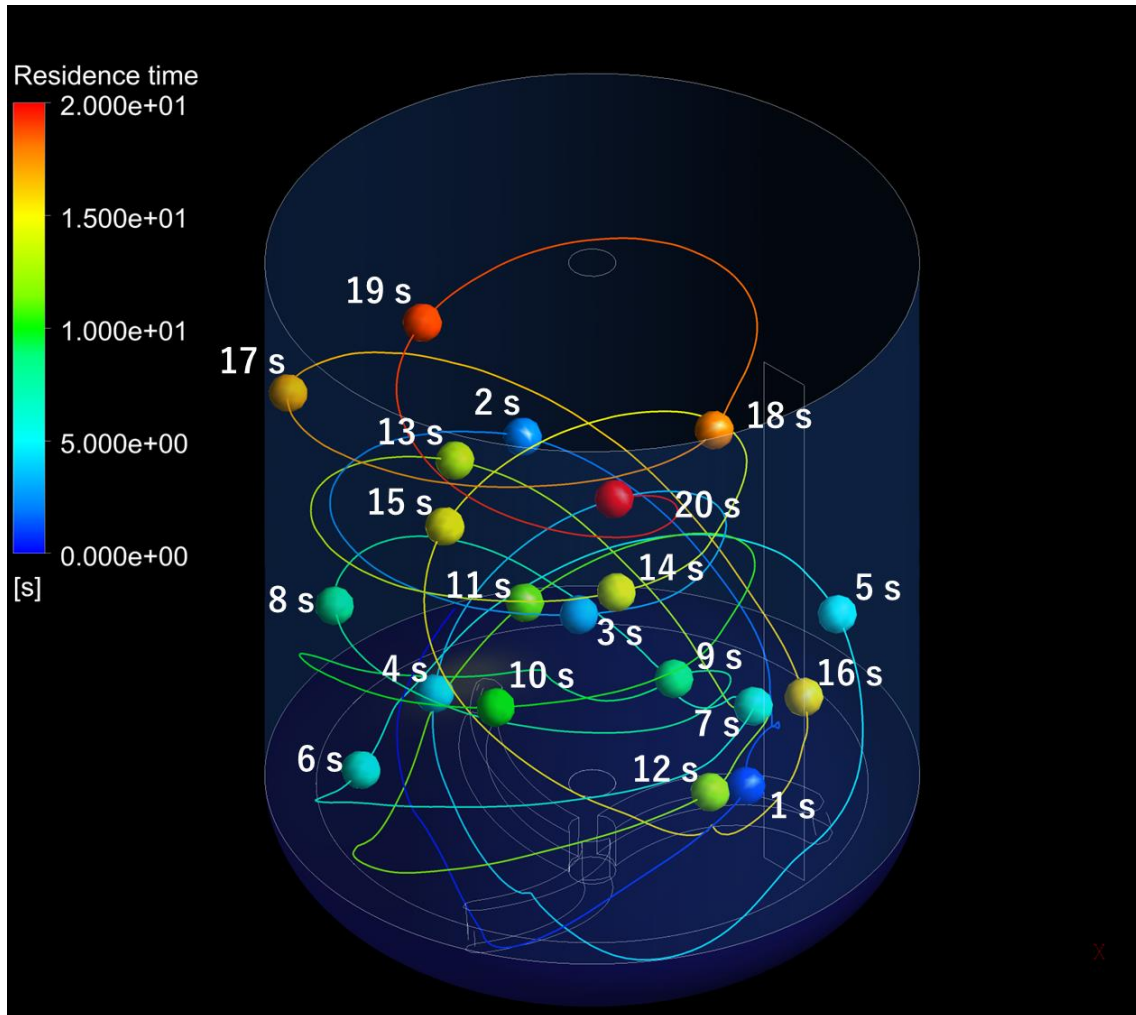


図 4-3 攪拌中における攪拌層内の粒子挙動 (粒子径 : 10 μm)

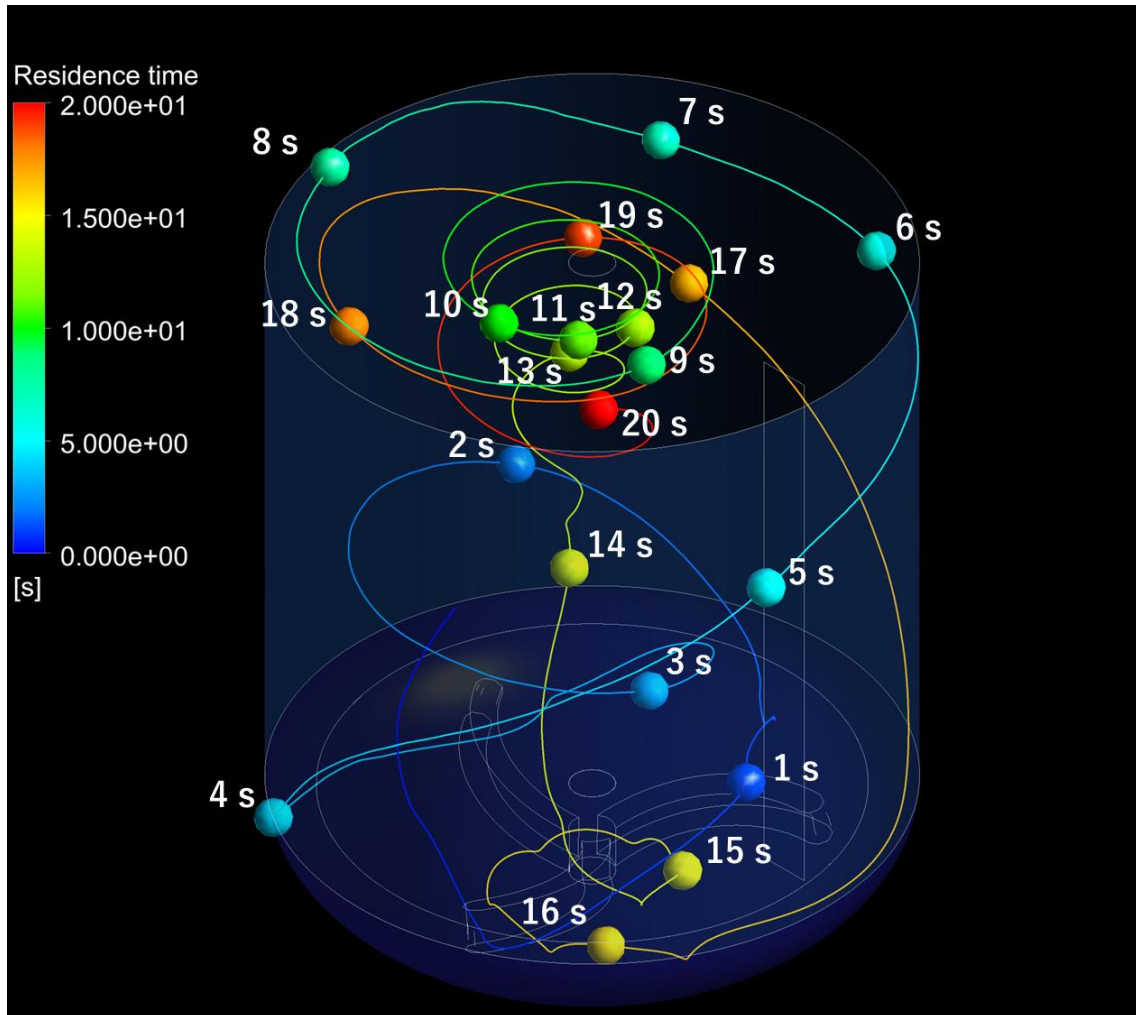


図 4-4 攪拌中における攪拌層内の粒子挙動 (粒子径 : 100 μm)

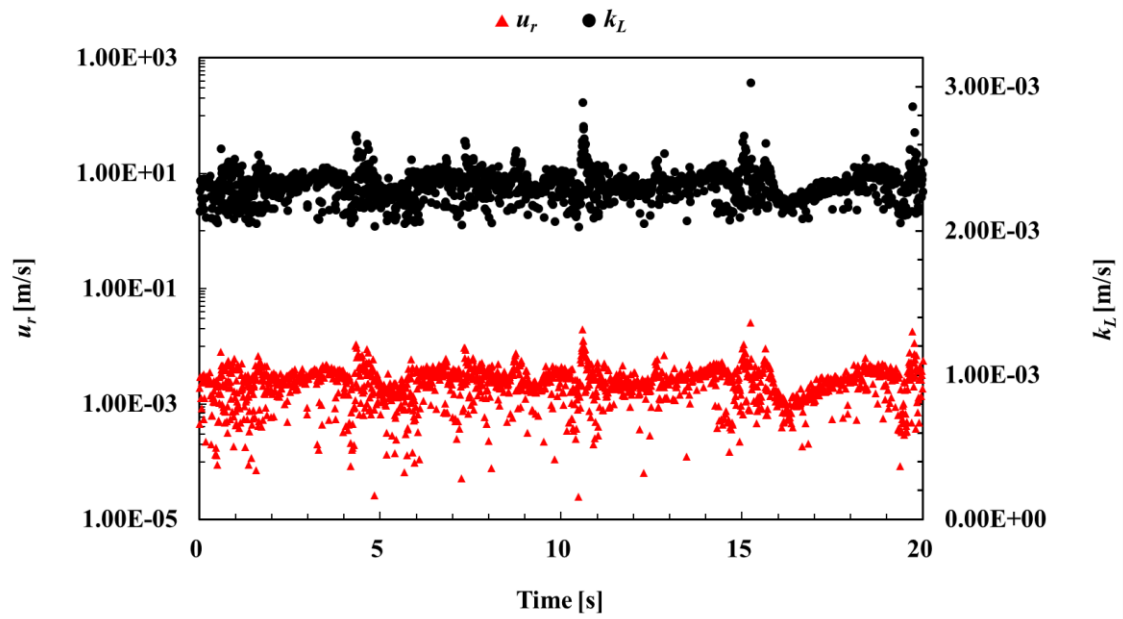


図 4-5 攪拌中における攪拌層内の粒子とバルク流体間の相対速度及び，物質移動速度係数の推移（粒子径：1 μm ）

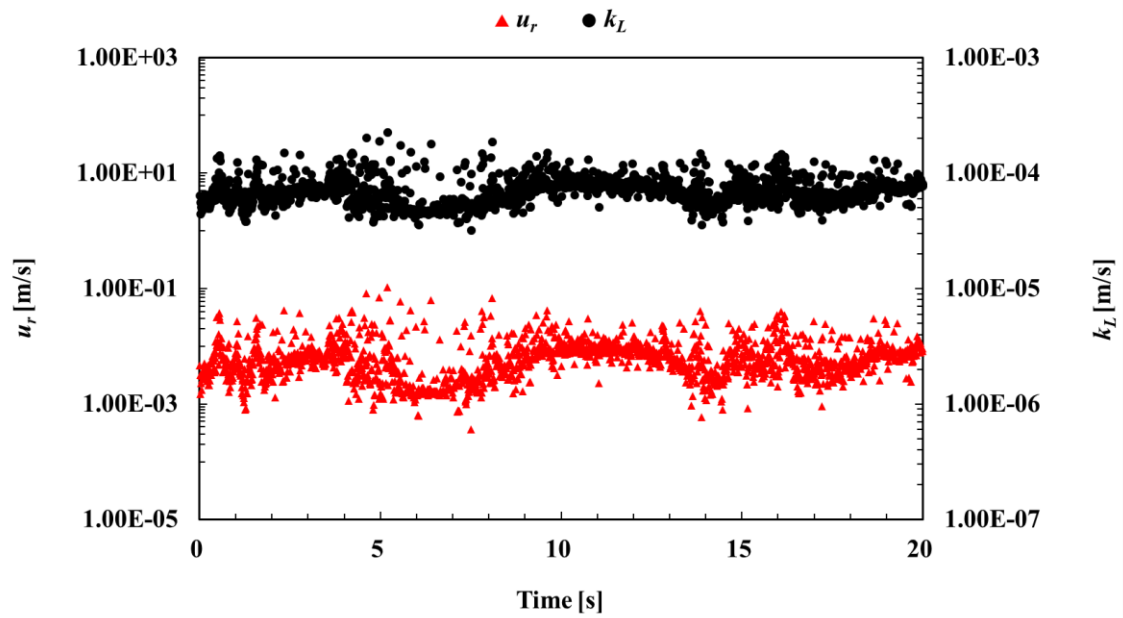


図 4-6 攪拌中における攪拌層内の粒子とバルク流体間の相対速度及び，物質移動速度係数の推移（粒子径：10 μm ）

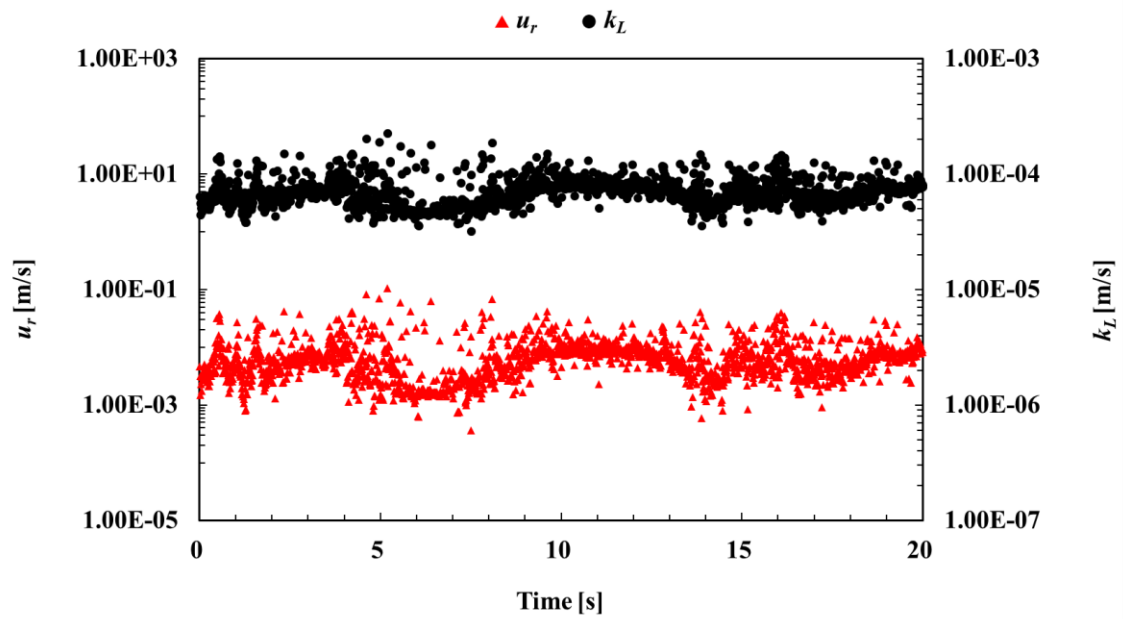


図 4-7 攪拌中における攪拌層内の粒子とバルク流体間の相対速度及び、物質移動速度係数の推移（粒子径：100 μm ）

表 4-1 攪拌槽内を運動する粒子の物質移動速度係数及び粒子の表面積

粒子径	物質移動速度係数[m/s]	表面積[m ²]
1 μm	2.31×10^{-3}	3.14×10^{-12}
10 μm	3.04×10^{-4}	3.14×10^{-10}
100 μm	7.11×10^{-5}	3.14×10^{-8}

図 4-8, 図 4-9, 図 4-10 にバッチ晶析における粒子の流跡線に沿ったバルク流体のせん断速度の推移を示す。攪拌翼やバッフル付近では、瞬間的に 10^2 s^{-1} の大きさとなるが、おおよその時間は 10 s^{-1} の大きさであった。

表 4-2 にバッチ晶析とセグメント流晶析における粒子周りの流体のせん断速度を示す。バッチ晶析の値は、粒子が攪拌槽内を運動し始めてからの 20 秒間の平均値である。セグメント流晶析の値は、粒子が循環流内を運動し始めてから、循環流を 1 周する間の平均値である。バッチ晶析では、運動中の粒子の速度は平均で 10^0 m/s の大きさであり（図 4-11, 図 4-12, 図 4-13）、セグメント流中の粒子のおよそ 100 倍の速度である。しかしながら、セグメント流晶析の方がバッチ晶析と比較して系内のせん断速度が速く、最大で約 17 倍大きい結果となった。セグメント流晶析では、バッチ晶析で達成できない高いせん断流下に粒子が存在することが明らかとなった。

表 4-3 にバッチ晶析とセグメント流晶析の物質移動速度係数の比較結果を示す。いずれの粒子径においても、物質移動速度係数はセグメント流晶析の方がバッチ晶析より大きくなった。この時、セグメント流晶析における物質移動速度係数は、バッチ晶析における物質移動速度係数の 2.06 倍～4.71 倍となった。セグメント流晶析の方がバッチ晶析と比較して、物質移動速度が速いことが計算結果から明らかとなった。

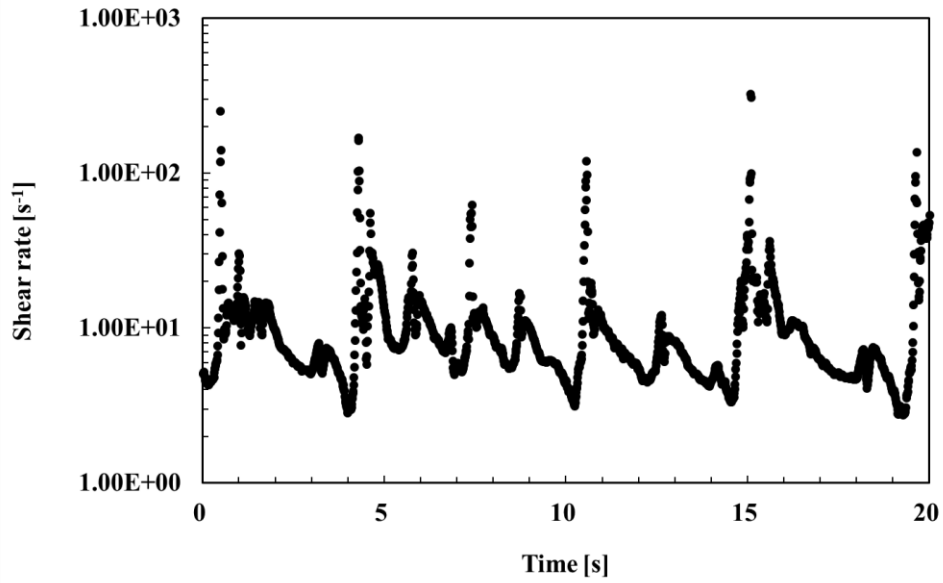


図 4-8 攪拌槽内を運動する粒子の流跡線に沿ったバルク流体のせん断速度の推移 (粒子径 : 1 μm)

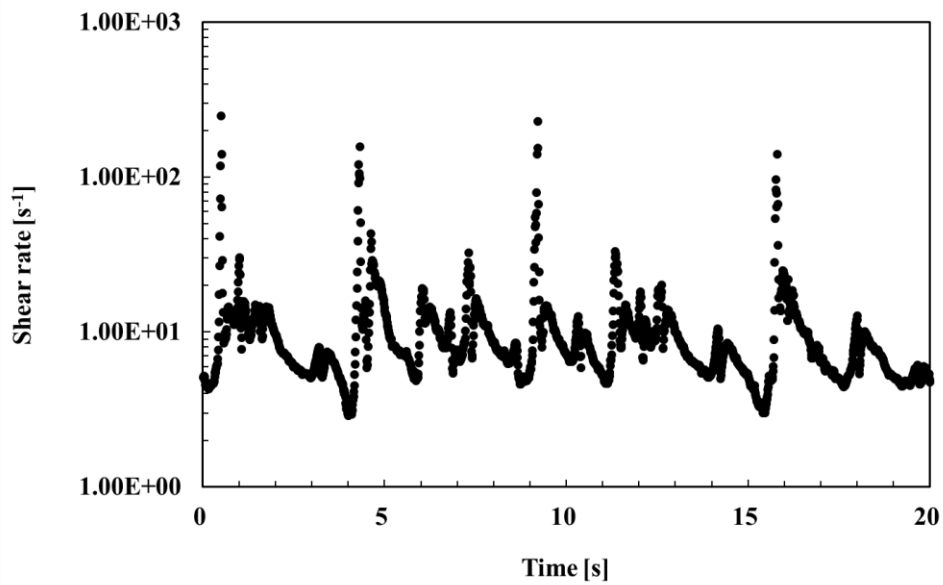


図 4-9 攪拌槽内を運動する粒子の流跡線に沿ったバルク流体のせん断速度の推移 (粒子径 : 10 μm)

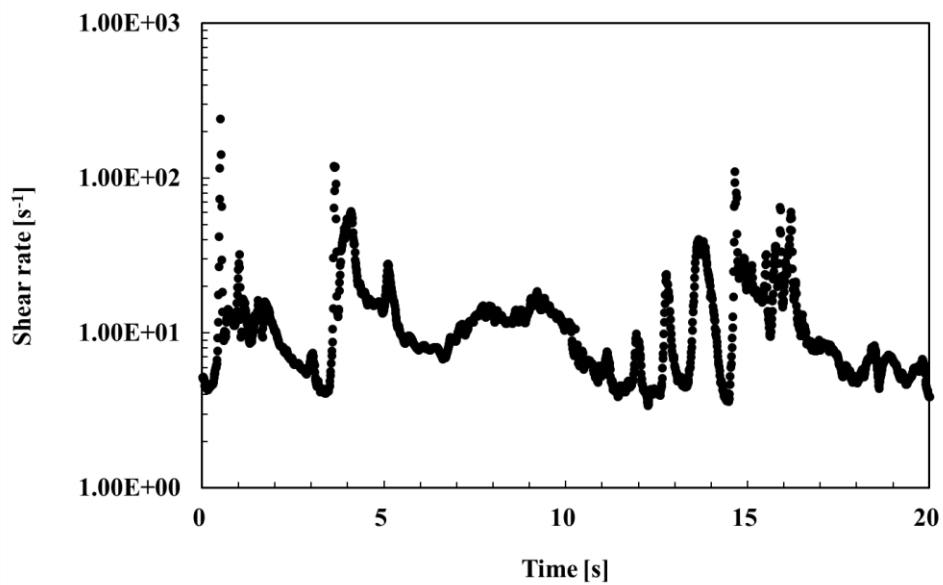


図 4-10 攪拌槽内を運動する粒子の流跡線に沿ったバルク流体のせん断速度の推移 (粒子径 : 100 μm)

表 4-2 バッチ晶析とセグメント流晶析における系内のせん断速度の比較

粒子径	せん断速度 [s^{-1}]	
	バッチ晶析 20 秒平均	セグメント流晶析 1 周平均
1 μm	11	162
10 μm	10	166
100 μm	13	164

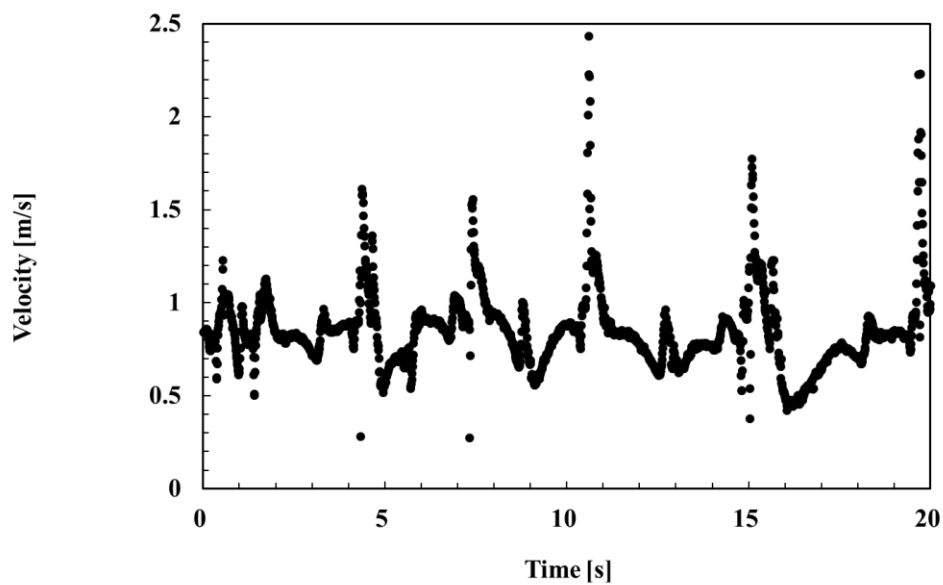


図 4-11 攪拌槽内を運動する粒子の速度推移 (粒子径 : 1 μm)

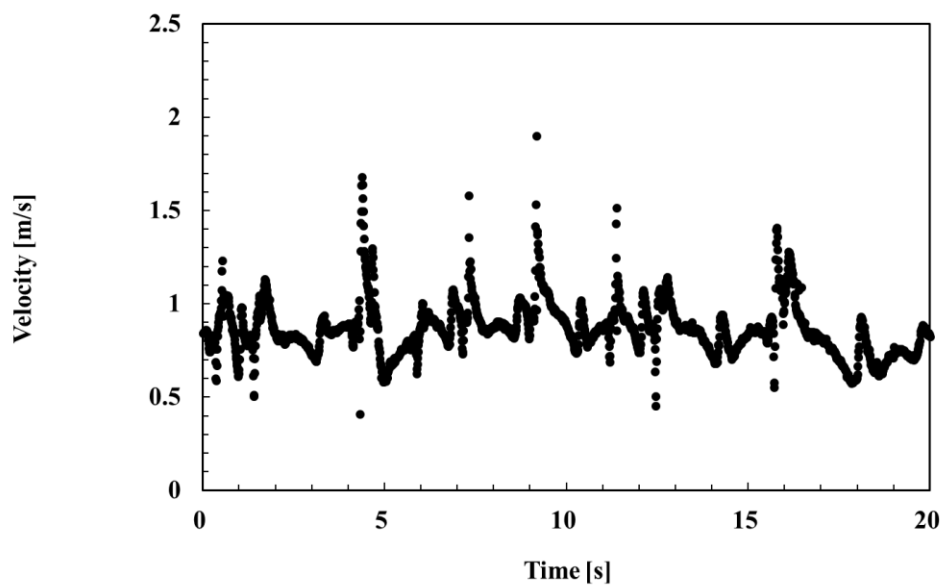


図 4-12 攪拌槽内を運動する粒子の速度推移 (粒子径 : 10 μm)

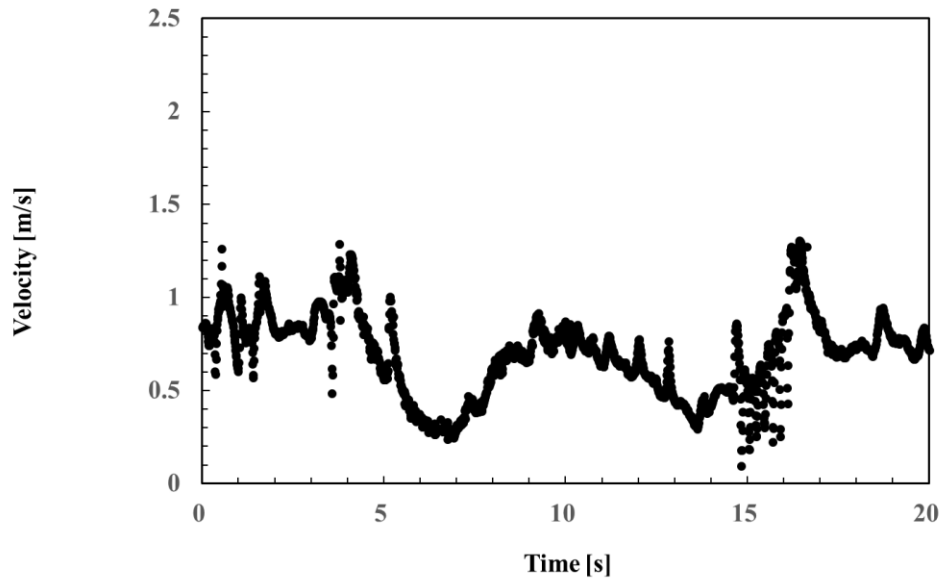


図 4-13 攪拌槽内を運動する粒子の速度推移 (粒子径 : 100 μm)

表 4-3 バッチ晶析とセグメント流晶析における物質移動速度係数の比較

粒子径	物質移動速度係数 [m/s]	
	バッチ晶析	セグメント流晶析
1 μm	2.31×10^{-3}	4.76×10^{-3}
10 μm	3.04×10^{-4}	7.58×10^{-4}
100 μm	7.11×10^{-5}	3.35×10^{-4}

4.4. 結言

数値流体解析を用いて、バッチ晶析及びセグメント流晶析中における、運動中の粒子が受けるせん断速度を評価した。セグメント流晶析では、バッチ晶析操作と比較して、系内のせん断速度がおよそ 17 倍大きく、バッチ晶析では達成できないせん断流下に粒子が存在することが明らかとなった。また、高いせん断速度による物質移動速度の促進効果が確認され、バッチ晶析と比較して最大で約 5 倍物質移動速度が速くなることが明らかになった。これまで、実験事実によりセグメント流晶析の物質移動速度の速さが議論されていたが、本検討より、定量的に、セグメント流晶析の特異性を明らかにした。セグメント流晶析では、流速に比例してせん断速度が大きくなるため（第 3 章）、セグメント流晶析とバッチ晶析間の物質移動速度の差をさらに大きくできると言える。

使用した記号と単位一覧

N	: 物質移動速度	[mol/s]
k_L	: 物質移動速度係数	[m/s]
A	: 粒子の表面積	[m ²]
ΔC	: バルク中の溶質濃度と結晶表面の溶質濃度の差	[mol/m ³]

参考文献

1. M. Jiang, Z. Zhu, E. Jimenez, C. D. Papageorgiou, J. Waetzig, A. Hardy, M. Langston, R. D. Braatz; “Continuous-Flow Tubular Crystallization in Slugs Spontaneously Induced by Hydrodynamics,” *Cryst. Growth Des*, **14**, 851-860 (2014)
2. S. Ferguson, G. Morris, H. Hao, M. Barrett, B. Glennon; “Characterization of the Anti-Solvent Batch, Plug Flow and MSMPR Crystallization of Benzoic Acid,” *Chem. Eng. Sci.*, **104**, 44-54 (2013)
3. B. A. Ali, G. Janiga, E. Temmel, A. S. -Morgenstern, D. Thevenin; “Numerical Analysis of Hydrodynamics and Crystal Motion in a Batch Crystallizer,” *J. Cryst. Growth*, **372**, 219–229 (2013)
4. H. Wei, W. Zhou, J. Garside; “Computational Fluid Dynamics Modeling of the Precipitation Process in a Semibatch Crystallizer,” *Ind. Eng. Chem. Res.*, **40**, 5255–5261 (2001)
5. S. Golshan, R. S. -Gharebagh, R. Zarghami, N. Mostoufi, B. Blais, J. A. M. Kuipers; “Review and Implementation of CFD-DEM Applied to Chemical Process System,” *Chem. Eng. Sci.*, **221**, 115646 (2020)

第5章 セグメント流晶析の生産性評価

5.1. 緒言

既往の研究により、セグメント流晶析の利点はすでに証明されており、従来の攪拌槽を用いたバッチ晶析と比較して、粒子径分布の狭い結晶群が得られることや、結晶成長速度の向上が確認されている¹⁴。検討の次なるステージとして、商業生産を見越した、スケールアップ検討が必要となる。通常スケールアップ検討は生産速度の向上を目的とし、装置サイズを大きくすることを第一の選択肢として考える。一方、セグメント流晶析は、装置サイズに上限がある。Weisman 等は気液の空塔速度をもとに、管内の気液 2 層流の流動様式について整理している⁵。彼らの検討を考慮すると、セグメント流を形成できる配管サイズは、大きくても数 mm の大きさまでとなる。またこの時の液流速は数 mL/min から数 10mL/min 程度である。原薬の製造では、一度に数 100 L から数 1000 L の溶液を処理するため、単一の配管でそれら溶液量を処理するには長時間の運転を必要とする。また、長時間の運転に伴い、人件費や、用役コストが増大する懸念がある。バッチプロセスから連続プロセスへの変更には設備投資が生じるため、原薬プロセスへの連続プロセスの実装化に向けては、投資回収の可否が重要となる。そこで、本検討では、バッチ晶析と比較した際のセグメント流晶析の経済的優位性の有無を調査することを目的として検討を行った。セグメント流晶析の利点である、高いせん断速度による結晶成長速度の促進効果を保持したまま、スケールアップを行える条件を示し、その結果から、商業生産時の消費エネルギーを評価した。

5.2. スケールアップ検討

2.3 項と同じく数値流体解析を用いて、セグメント流晶析中の循環流内の粒子の運動を解析した。循環流内に挿入する粒子の粒子径は $1\ \mu\text{m}$ とした。粒子が存在するセグメントのバルク流体はトルエンとした。表 5-1 にスケールアップ条件を示す。アスペクト比（セグメント長さ l /セグメント径 d ）は 2 で固定した。セグメント径×セグメント長さ= $0.5\ \text{mm}\times 1\ \text{mm}$ を基準として、各種スケールアップ条件を評価した。レイノルズ数一定は、内部の流動様式の力学的相似性を合わせるためのスケールアップ条件である。レイノルズ数 Re は(1)式から算出した；

$$Re = \rho_f \frac{du}{\mu_f} \quad (1)$$

この時、 ρ_f [kg/m^3] はバルク流体の密度、 u [m/s] は流体の空塔速度、 μ_f [$\text{Pa}\cdot\text{s}$] はバルク流体の粘度である。線速度一定条件は固定床のフロープロセスで用いられるスケールアップ条件である。管内に充填された触媒と管内を流れる流体の相対速度が一定となる。空塔速度/セグメント径一定の条件は、内部のせん断速度が一定になることを狙った条件である。

表 5-1 スケールアップ条件

Run	セグメント径(d) × セグメント長さ(l)	スケールアップ条件	バルク流体の線速度
1	0.5mm×1mm	基準条件	0.05 m/s
2	1mm×2mm	レイノルズ数一定	0.025 m/s
3		線速度一定	0.05 m/s
4		空塔速度/セグメント径一定	0.1 m/s
5	2mm×4mm	レイノルズ数一定	0.0125 m/s
6		線速度一定	0.05 m/s
7		空塔速度/セグメント径一定	0.2 m/s

5.3. エネルギーコスト

晶析工程では、結晶の熟成操作に長時間を必要とする。結晶の熟成操作は、結晶成長による溶質濃度の消費を最大限に行い、製品収率を向上させる事を目的としており、外浴の設定温度を一定とし、長時間スラリーを攪拌する操作である。攪拌槽を用いたバッチプロセスでは、完全断熱による操作ができない。熟成操作が長時間になると、プロセス液の温度を一定に保つために、プロセス液に流入する熱を継続的に除く必要がある。そのため、熟成操作のエネルギー消費量は操作時間が長くなるにつれて増大する。本検討では、熟成操作におけるプロセス流体と外浴の熱交換で消費するエネルギーを評価した。

熟成操作中に、プロセス液の温度を一定に保つために消費するエネルギー E [kJ] を(2)式から算出した；

$$E = UA\Delta T \cdot t \quad (2)$$

A は伝熱面積 [m^2]、 ΔT は外浴とプロセス液の温度差 [K]、 t は晶析時間 [s] である。この時、バッチ晶析から、セグメント流晶析に変更した際の消費エネルギーの削減率 E_r [%] は以下の式で表される；

$$E_r = \frac{E_b - E_s}{E_b} \times 100[\%] \quad (3)$$

E_s はセグメント流晶析で消費するエネルギー [kJ]、 E_b はバッチ晶析で消費するエネルギー [kJ] である。セグメント流晶析で用いる配管の材質は PTFE とした。PTFE の総括伝熱係数は、Kansetsu Sangyo Co., Ltd. が販売するテフロン製熱交換器の公表値を参照し、 $200 \text{ [W/m}^2\text{/K]}$ とした。Jiang 等の検討を参考に²⁾、セグメント流晶析の結晶の熟成時間は 300 s と

した。伝熱面積はセグメント径を晶析装置の配管径とした際に、結晶の熟成時間 300 s を達成するのに必要な配管長さをもとに算出した。

表 5-2 にセグメント流晶析とエネルギーコストを比較したバッチ晶析の条件を示す。伝熱面積は、攪拌槽の形状を槽径 0.8m の円柱として計算した値である。総括伝熱係数は、外浴をシリコンオイルとした際の実測値である。本検討では、経験的な値を使用し、バッチ晶析での熟成時間を 20 時間、熟成操作中の ΔT を 1 [K] とした。この時、(1) 式より、バッチプロセスによる熟成操作に必要なエネルギーは 24480 [kJ] となる。

表 5-2 バッチ晶析条件

タンク容量 [L]	300
伝熱面積 [m ²]	2
総括伝熱係数 [W/m ² /K]	170
結晶の熟成時間 [h]	20

5.4. 結果と考察

5.4.1. スケールアップ検討

表 5-3 は各スケールアップ条件における、セグメント体積とせん断速度の関係を示している。せん断速度は、粒子が循環流を 1 周する間の平均値である。スケールアップ比はセグメント径×セグメント長さ=0.5 mm×1 mm のセグメント体積を基準とした時の、各セグメントとの体積比である。レイノルズ数一定および線速度一定のスケールアップ条件では、スケールアップに伴いせん断速度は小さくなり、65 倍のスケールアップで、せん断速度はそれぞれ 1/14 倍と 1/3 倍となった。一方、空塔速度/セグメント径一定とした条件では、スケールアップに伴いせん断速度は増加した。この時、65 倍のスケールアップで、せん断速度は 1.6 倍となった。以上の事から、レイノルズ数一定、及び線速度一定としたスケールアップ条件では、物質移動速度が遅くなり、晶析装置が大きくなるほど結晶成長速度が遅くなると言える。この事から、セグメント流晶析の結晶成長速度の促進効果を保つためには空塔速度/セグメント径一定としたスケールアップ条件が適していると言える。

表 5-3 各種スケールアップ条件における，せん断速度の差異

Run	セグメント径(d) × セグメント長さ(l) [mm]	スケールアップ比 [-]	スケールアップ条件	せん断速度 [s ⁻¹]
1	0.5×1	1	基準条件	609
2	1×2	8	レイノルズ数一定	162
3			線速度一定	332
4			空塔速度/セグメント径一 定	695
5	2×4	65	レイノルズ数一定	44
6			線速度一定	176
7			空塔速度/セグメント径一 定	999

5.4.2. 消費エネルギー

表 5-4 にセグメント流晶析で消費するエネルギーの計算結果を示す。スケールアップの際に，最も生産速度を速くすることのできる，空塔速度/セグメント径一定としたスケールアップ条件について注目した。セグメント流晶析装置の運転時間はバッチ晶析の処理量と同じ 300 L の溶液を通液するのに必要な時間とした。セグメント流晶析は装置が小さいため，バッチ晶析と比較して，300 L の溶液を通液するのに長い時間が必要である。スケールアップした条件においても (Run 7)，300 L の溶液を通液するのに 6 日間かかる。また，装置の運転時間が長いため，消費エネルギーも増加し，バッチ晶析と比較して 47% も消費エネルギーが増加する事が示された。

図 5-1 は Run 7 の条件にてナンバリングアップした際の運転時間への影響を示している。ナンバリングアップは装置を並列化する事による処理量増大手法で，並列数に比例して，生産速度を増大させることができる。並列数が 10 の時で運転時間はおよそ 14 h となり，バ

ッチ晶析条件と比較して、運転時間がおよそ6時間短縮された。

表 5-4 セグメント流晶析の消費エネルギー

Run	セグメント径(d) × セグメント長さ(l) [mm]	体積流量 [L/min]	運転時間 [days]	E [kJ]	エネルギー削減率
1	0.5×1	5.89×10^{-4}	354	144000	-488
4	1×2	4.71×10^{-3}	44	72000	-194
7	2×4	3.77×10^{-2}	6	36000	-47

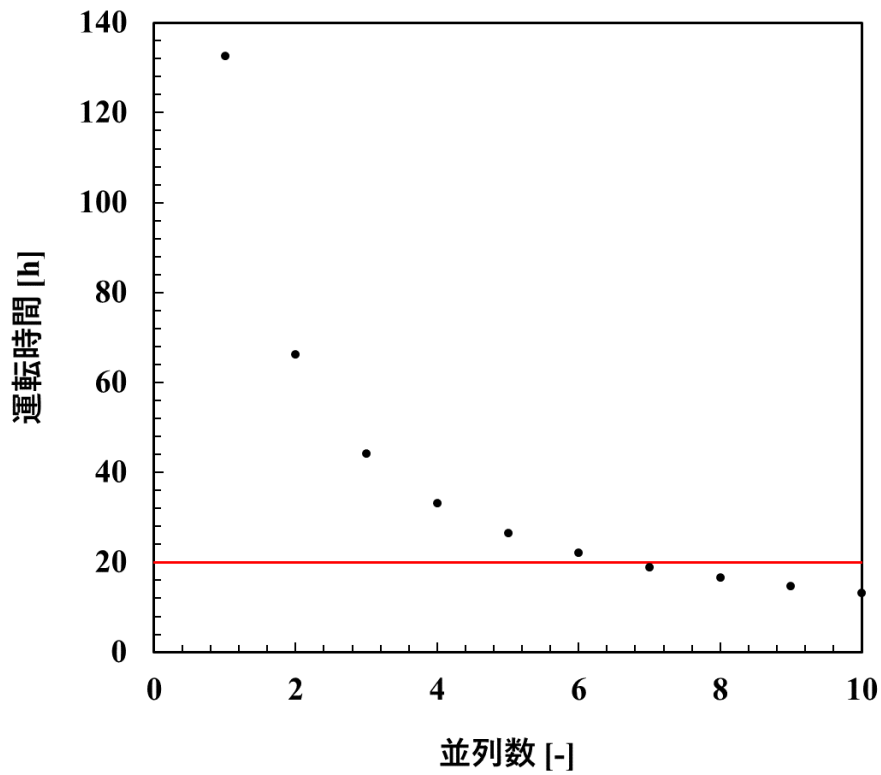


図 5-1 ナンバリングアップによる運転時間の削減効果

5.5. 結言

本章では、セグメント流晶析の利点を保持したまま、スケールアップを行える条件を示した。また、その結果から、商業生産時の消費エネルギーを評価し、セグメント流晶析の適用による経済的優位性を示した。

セグメント流晶析では、レイノルズ数一定または、空塔速度一定としたスケールアップでは、粒子周りの流体のせん断速度が小さく、物質移動速度が低下して、結晶成長速度が遅くなる事が明らかとなった。セグメント体積が 65 倍になった時、レイノルズ数一定としたスケールアップ条件では 1/14 倍、線速度一定としたスケールアップ条件では 1/3 倍に粒子周りの流体のせん断速度は小さくなった。一方、空塔速度/セグメント径を一定とした、スケールアップ条件では、セグメント体積が 65 倍になった時、粒子周りの流体のせん断速度は 1.6 倍増加し、セグメント流晶析の高いせん断速度による結晶成長速度の促進効果を損なわずにスケールアップが可能となる。また、空塔速度/セグメント径一定としたスケールアップ及び、ナンバリングアップを行った際に、バッチ晶析と比較して、生産時間を約 30% (20 時間から 14 時間に短縮) 削減できることが明らかとなった。一方、バッチ晶析と比較して、消費エネルギーは 47% 増大した。

使用した記号と単位一覧

Re	レイノルズ数	[-]
ρ_f	流体密度	[kg/m ³]
d	セグメント径	[m]
u	流体の空塔速度	[m/s]
μ_f	流体粘度	[Pa · s]
E	消費エネルギー	[kJ]
U	総括伝熱係数	[W/m ² /K]
A	伝熱面積	[m ²]
ΔT	外浴とプロセス液の温度差	[K]
t	晶析時間	[s]
E_r	消費エネルギーの削減率	[%]
E_b	バッチ晶析で消費したエネルギー	[kJ]
E_s	セグメント流晶析で消費したエネルギー	[kJ]

参考文献

1. S. Ferguson, G. Morris, H. Hao, M. Barrett, B. Glennon; “Characterization of the Anti-Solvent Batch, Plug Flow and MSMPR Crystallization of Benzoic Acid,” *Chem. Eng. Sci.*, **104**, 44-54 (2013)
2. M. Jiang, Z. Zhu, E. Jimenez, C. D. Papageorgiou, J. Waetzig, A. Hardy, M. Langston, R. D. Braatz; “Continuous-Flow Tubular Crystallization in Slugs Spontaneously Induced by Hydrodynamics,” *Cryst. Growth Des.*, **14**, 851-860 (2014)
3. M. Jiang, C. D. Papageorgiou, J. Waetzig, A. Hardy, M. Langston, R. D. Braatz; “Indirect Ultrasonication in Continuous Slug-Flow Crystallization,” *Cryst. Growth Des.*, **15**, 2486–2492 (2015)
4. M. O. Besenhard, P. Neugebauer, O. Scheibelhofer, J. G. Khinast; “Crystal Engineering in Continuous Plug-Flow Crystallizers,” *Cryst. Growth Des.*, **17**, 6432-6444 (2017)
5. Weisman, J., D. Duncan, J. Gibson, T. Crawford; “Effects of Fluid Properties and Pipe Diameter on Two-Phase Flow Patterns in Horizontal Lines,” *Int. J. Multiphase Flow*, **5**, 437–462 (1970)

第6章 結言

原薬製造プロセスにおいて、晶析工程へのセグメント流晶析法の適用により①経済性向上②品質向上③安全性向上④環境負荷低減の 4 つの効果が期待されている。すでにラボスケールの検討により、バッチ晶析と比較した際、結晶品質や結晶成長速度が向上することが証明されており、次なるステージとして、セグメント流晶析法の商業プロセスへの実装化に向けた検討が望まれる。実装化に向けては、医薬品規制に関するガイドラインにもあるように、品質に影響を与える工程パラメーターを特定し、品質との関係性を明らかにする必要がある。装置設計においても、設備の要求仕様を決定するために、工程パラメーターと品質の関係性を把握することが重要となる。本論文では、セグメント流晶析法の商業生産への実装化へ向け、装置設計で考慮すべき、品質や結晶成長速度に影響を与える工程パラメーターを示すことを目標に検討を行った。工程パラメーターの差異による流動状態の差異が、セグメント流晶析の特異的現象の要因であるとの仮説のもと、流動状態と物質移動現象の相関性を、数値流体解析を用いて調査した。

第 2 章では、セグメント流晶析における、粒子挙動に影響を与える工程パラメーターを明らかにすることを目的に検討を行った。セグメント流晶析の特異的な流れであるセグメント流れをモデル化し、セグメント流れにおける、単一のセグメントに生じる循環流内の粒子挙動に影響を与える工程パラメーターを調査した。軸対称モデルを用いて、3 次元の円柱流れを 2 次元でモデル化し、セグメントに生じる循環流を模擬した。分散相モデルを用いて、循環流内に粒子を挿入し、循環流内の粒子挙動を計算した。セグメント流晶析では、循環流に沿って粒子が周回していることが明らかになった。バルク流体中を運動する粒子の抵抗力を表す理論式より、粒子物性や、バルク流体の物性、及び循環流の速度が粒子挙動に影響を与えることが予想されていた。しかしながら、循環流中の粒子のレイノルズ数が小さいため、粒子の挙動はバルク流体に支配されており、粒子径や粒子密度などの粒子物性は循環流内の粒子挙動に影響を与えないことが明らかとなった。また晶析溶媒の種類、循環流の速度やセグメントのアスペクト比などの工程パラメーターについても粒子

挙動に影響を与えないことが明らかとなった。

第 3 章では、物質移動速度に影響を与える工程パラメーターを明らかにすることを目的とし検討を行った。セグメント流晶析では、粒子はせん断流下に存在する。せん断速度は物質移動速度の促進に寄与するため、セグメント流晶析の物質移動現象を評価するためにはせん断速度を評価する事が必要である。そこで、セグメント流晶析における、流れ場のせん断速度を評価したところ、流動状態の差異が物質移動速度係数に影響を与える事を明らかにした。流速に比例して循環流内のせん断速度は大きくなり、それに伴い、物質移動速度係数は大きくなった。一方、セグメントのアスペクト比の増加に伴い系内のせん断速度は小さくなり、物質移動速度係数は小さくなった。溶媒種の差異はせん断速度に影響を与えなかった。

第 4 章ではバッチ晶析と、セグメント流晶析の物質移動速度の差異を評価し、セグメント流晶析の特異性を明らかにすることを目的とし検討を行った。セグメント流晶析では、バッチ晶析操作と比較して、系内のせん断速度がおおよそ 17 倍大きく、バッチ晶析では達成できないせん断流下に粒子が存在することが明らかとなった。また、高いせん断速度による物質移動速度の促進効果が確認され、セグメント流晶析ではバッチ晶析と比較して、最大で約 5 倍物質移動速度が速くなることが明らかになった。これまで、実験事実によりセグメント流晶析の物質移動速度の速さが議論されていたが、本検討より、定量的に、バッチ晶析と比較した際の物質移動の促進効果を明らかにした。

第 5 章では、バッチ晶析と比較した際のセグメント流晶析の経済的優位性を示すことを目的として検討を行った。セグメント流晶析は、装置容積が小さいため、単位時間当たりに処理できる溶液量が少なく、運転時間の増大や、それに伴うコスト増大の懸念がある。バッチプロセスから連続プロセスへの変更には設備投資が生じるため、原薬プロセスへの連続生産技術の実装化に向けては、投資回収の可否が重要となる。セグメント流晶析の利点である、高いせん断速度による結晶成長速度の促進効果を保持したまま、スケールアッ

プを行える条件を示し、その結果から、商業生産時の消費エネルギーを評価した。セグメント流晶析では、レイノルズ数一定または、線速度一定としたスケールアップでは流体のせん断速度が小さくなることにより、物質移動速度が遅くなる事が明らかとなった。セグメント体積が 65 倍になった時、流体のせん断速度は、レイノルズ数一定としたスケールアップ条件では 1/14 倍、線速度一定としたスケールアップ条件では 1/3 倍になった。一方、空塔速度/セグメント径を一定としたスケールアップ条件では、セグメント体積が 65 倍になった時、流体のせん断速度は 1.6 倍増加し、セグメント流晶析の高いせん断速度による結晶成長速度の促進効果を損なわずにスケールアップが可能となる。また、空塔速度/セグメント径一定としたスケールアップ及び、ナンバリングアップを行った際に、バッチ晶析と比較して、生産時間を短縮できることが明らかとなった。本検討条件の範囲では、生産時間を約 30% (20 時間から 14 時間に短縮) 削減できることが明らかとなった。一方、バッチ晶析と比較して、消費エネルギーは 47% 増大した。

これまで、セグメント流晶析における工程パラメーターと品質の関係性は、実験事実のみの定性的な評価しかなされていなかった。しかしながら、セグメント流晶析法を原薬製造プロセスへ適用するためには、品質に影響を与える工程パラメーターを特定し、品質との関係性を定量的に評価する必要がある。一方、本論文の研究成果から、物質移動速度に影響を与える工程パラメーターを定量的に明らかにすることができた。また、本研究成果を応用することにより、実プロセスの評価も可能となる。つまりは、実プロセスで用いる試薬類の物性、流量や装置サイズなどの操作条件を用いて、数値流体解析による計算を行うことで、工程パラメーターの物質移動速度への影響度を定量的に評価することができる。以上、本研究を通して、セグメント流晶析法の医薬品原薬製造への適用に向けて、大きく前進したと言える。今後は、工程パラメーターと他の結晶成長に関わる現象（核発生、凝集、破碎など）との相関性を明らかにすることが課題となる。それら現象と工程パラメーターを体系的に整理する事で晶析操作のさらなる理解が得られ、新しい操作論、設計論を

構築できると考えられる.

研究業績

本研究に関連する公開論文

1. Souta Yamasaki, Ken-Ichiro Sotowa, Toshihide Horikawa; “Effect of Fluid Flow on Crystallization in a Segmented Flow Microchannel,” *J. Chem. Eng. Jpn.*, **54**, 603-611 (2021)

国内学会

1. 山崎 聡太, 外輪 健一郎, 堀河 俊英 ; “Euler-DPM 連成解析によるセグメント流内の粒子挙動解析,” 化学工学会姫路大会, 12月, 2019年

謝辞

本研究は、京都大学大学院工学研究科化学工学専攻 外輪 健一郎教授，ならびに，徳島大学大学院社会産業理工学部 堀河 俊英准教授の指導の下で行いました。本研究の遂行にあたり，学術的な知識や研究の取り進めに対して有益な助言を頂いたこと，厚く御礼申し上げます。また，研究者としての心構えを，厳しくも温かくご教示頂き，重ねて感謝申し上げます。

社会人博士課程への入学を許可頂き，さらには様々な場面でご支援頂きました田辺三菱製薬株式会社 戦略技術研究所 有友 啓一所長ならびに旧プロセス研究所 於勢 康祥マネージャーに心より感謝いたします。

最後に，社会人博士としての研究活動を理解頂き，日々ご支援頂いた妻，妻の両親，両親に対してこの場を借りてお礼申し上げます。

2022年3月 山崎 聡太