

特集「晶析分科会特集」を企画して

特集担当編集委員 伊藤 雅章

晶析技術は、電池、触媒、医薬、食品、化粧品などの多分野において活用されている。回分式晶析では、装置内が非平衡状態で、その過飽和度によって影響される現象が、核発生や成長現象さらに破碎や凝集現象など複数の非線形現象であることを特徴としている。目的とする結晶を得るには、相図、過飽和度、攪拌、核化、成長といった基礎的な知識のうえに、結晶形状、多形や粒子径分布に対しても注意する必要がある。一方、少量多品種への対応や省人化・省エネルギー・省環境負荷の実現や品質安定化のため、連続合成技術の技術開発も盛んに行われている。本特集では、結晶粒子群の特性制御のためのレシピエンジニアリング、連続式工業晶析装置による有価物回収技術、生分解性の高い化粧品代替品の開発、共結晶化による難水溶性薬物の経口吸収改善技術、ゲルゾル法単分散無機ナノ粒子合成およびメカノケミカル経路ゼオライト合成、製塩副産物を利用したCO₂排出削減、X線オペランド動態計測および晶析プロセスのデジタルデザインとその運用について紹介する。

また、私自身晶析分科会の代表幹事を務めさせていただいていることから、最初に分科会活動について述べる。晶析分科会では、約3回/年のペースで分科会を開催している。代表幹事を前任者から引き継いで6年目となるが、私が材料屋であることから、各分野のマテリアルにスポットを当てて分科会を開催するようにした。代表幹事になってしばらくするとコロナ禍を迎え、工場見学に対応していただける企業などは見つけることができず、約2年間オンライン中心の講演会となるなど、分科会運営は変革を迫られた。反面、オンラインでの講演は、受け手としては時間の制約をあまり取られないためか、初めて講演を依頼する先生でも、ほとんどすべての講演者が快く引き受けてくださった。本特集号を企画するにあたって、コロナ禍に広げられた人脈をもとに分科会幹事の手を煩わせることなく企画できた。しかし、執筆者の異動や体調面から最終的には幹事に寄稿をお願いすることとなった案件も出てしまったが、代表幹事としてはさらに分科会の裾野が広がるような活動をしていきたいと考えている。

「結晶粒子群の特性制御のためのレシピエンジニアリング」と題して、東京農工大学大学院の滝山博志氏に執筆いただいた。

新素材開発、化成品製造の現場では、分離精製の目的で「再沈」や「再結晶」と呼ばれる操作が行われる。ところが、その操作レシピの少しの違いが、結晶性の粒子群特性に影響を与え、生産性にも大きな影響を与える。結晶粒子群の特性制御のためのレシピエンジニアリングの重要性を概説いただくとともに、連続フロー型晶析装置を用いた結晶粒子群製造および、既存装置との組み合わせによる晶析操作について紹介いただいた。L-アスパラギン酸ナトリウム(L-AspNa)と塩酸(HCl)を反応させL-アスパラギン酸(L-Asp)を目的物質とする反応晶析におけるレシピエンジニアリングについて解説いただき、均質性を担保しながら、所望の特性を作り込むための操作戦略について示していただいた。また、連続フロー晶析装置が重要視される本質を説明いただき、Taylor-Couette 晶析装置を、既存の装置に対するスラリー状のオンデマンド種晶供給装置と位置付けた場合のカスケード型装置の特徴を紹介いただいた。オンデマンドな種晶製造装置としての位置付けは結晶多形制御に対しても十分有効であるので、今後さらなる研究の深化が期待される。

「連続式工業晶析装置による有価物回収技術」と題して、カツラギ工業㈱の三木秀雄氏、對馬一平氏に執筆いただいた。

晶析装置メーカーとして、連続式工業晶析装置について製造コスト低減、生産性および安全性の向上、ならびに製品品質の改善、安定化を目指して活発に研究開発が行われている現状について説明していただき、アルマイト表面処理工程のアルカリ回収の回分晶析データから工業規模での連続晶析装置開発に

関する資料の紹介および、今後の展開について考察いただいた。その中で、連続晶析操作において析出槽の前の過飽和度が高い領域で凝集が起きて二次核発生を促進するようなギブサイト結晶の表面活性度を高くする操作、すなわち超音波照射および Taylor-Couette 型混合器のような小さな活性化槽を組み込んだプロセスの効果を検討する価値があることを見出された。この系では、ギブサイト結晶の成長速度が非常に遅く、限られた有効容積の中で安定的に操作過飽和度を下げた操作ができていないという課題がまだ残されているものであったが、比較的単純な有価物リサイクルのプロセスでも、処理量および組成の変動などの回収装置への長期的な影響と共に、メインプロセスへの影響を十分に調査する必要があることが再認識させられた。

「生分解性の高い化粧品用マイクロプラスチックビーズ代替品の開発」と題して、味の素(株)の山崎毅氏に執筆いただいた。

マイクロプラスチックビーズ (MPB) とは、5 mm 以下のビーズ状のプラスチックで、洗顔料や歯磨き粉など洗い流すタイプのパーソナルケア製品や、スキンケアやメイクアップ化粧品などに利用されている。スキンケアやメイクアップ化粧品に使用されてきたマイクロプラスチックビーズにおいて、肌触りや使用感を維持した代替品の開発が技術的に難しく、環境リスクが懸念されているが、日本を含む多くの主要国で使用の規制には至っていない。こうした状況の下、現在はこれらのマイクロプラスチックビーズについて、化粧品メーカー各社による代替品を模索する動きが顕著になっているものの、従来のマイクロプラスチックビーズと同等の感触・機能を代替品で再現するには技術的な課題が顕在していると言われている現状について説明いただいた。こうした従来の課題に対し、アシル化アミノ酸であるラウロイルリシンを活用した、生分解性が高く、マイクロプラスチックビーズと同等の感触・機能を有する複合粒子の特長・機能について紹介いただき、「地球環境への負荷の低減」と「生活者の快適な生活」に貢献する環境と肌に優しいアミノ酸系化粧品素材の開発が進められている。

「医薬品の難水溶性を克服するコクリスタル（共結晶）の製剤設計」と題して、明治薬科大学の深水啓朗氏に執筆いただいた。

医薬品原薬の物性、特に水に対する溶解性を改善する方法の1つとして、コクリスタル（共結晶）の設計が実用化の段階に達している。医薬品原薬の結晶形態に関する基礎知識とともに、近年新たな可溶化技術として注目されているコクリスタルの特徴および設計、ならびに医薬品製剤での応用例を解説いただいた。また、インドメタシンを例に結晶多形によって水に対する溶解性が異なる点を詳細に説明いただいた。さらに、積極的に結晶形態を設計する、クリスタルエンジニアリングの概念についても触れられ、コクリスタルが医薬品の開発に応用されている事例も紹介いただいた。今後、新薬だけではなく、既存の原薬に対しても新たなコクリスタルが設計されることで、生物学的利用能 (BA) の向上による原薬使用量やコスト削減、患者の服用量低減などの効果が得られる可能性も秘めている。今回、医薬品の開発ステージに則ったコクリスタルの関連技術を広範に紹介いただいたことで、研究から実製造のレベルまで、また異業種の読者にも気付きのある内容となった。

「ゲル-ゾル法単分散ナノ粒子とメカノケミカル経由ゼオライトの合成と応用」と題して、東北大学の村松淳司氏に執筆いただいた。

全く新しく開発したオリジナルな粒子合成法として、ゲル-ゾル法単分散ナノ粒子合成について解説いただいた。いわゆるゾル-ゲル法ではなく、濃厚ゲルからの粒子合成であり、粒子凝集を非常にユニークな方法で抑止する手法である。例として、濃厚溶液からの単分散チタニア微粒子や単分散 ITO ナノ粒子を合成するための要点について説明いただいた。次に、メカノケミカル効果を利用したゼオライト粒子合成法を紹介いただいた。メカノケミカル法により、衝突や摩擦などの機械的なエネルギーを駆動力として固体間の化学反応を誘起させ、骨格に導入したい金属種とシリカの非晶質複合酸化物を調製する点がユニークであり、それを前駆体として水熱合成を行う。そうすることで、単分散かつヘテロ金属元素の骨格内分布が均一なメタロシリケート合成が実現できる。ゲル-ゾル法による粒子合成はすでに実用化され、世に供給されているが、その応用範囲は酸化物にとどまらず、硫化物、金属などに広がりつ

つある。それは単分散微粒子合成の5指針に従えば、いかなる粒子系の単分散化でも可能であることを示しており、実用化がさらに拡大することを期待したい。

「製塩副産物を利用したCO₂排出削減に向けた取り組み」と題して、公助塩事業センター 海水総合研究所の加留部智彦氏に執筆いただいた。

日本では、イオン交換膜法という独自の製塩法で塩は生産されており、イオン交換膜法製塩工程の工程溶液中には原料海水由来の多様なイオンが含まれている。そのうちのカルシウムイオンは最終的に、にがりと呼ばれる濃厚海水に濃縮されるが、単独の塩としての分離・回収は行われずに、マグネシウム塩を主成分とする溶液に含有されて、安価で販売されている。このようなイオン交換膜法の工程フローおよび各工程での各イオン濃度について説明いただいた。塩事業センターでは、製塩工程から、塩の主成分である塩化ナトリウムだけでなく、マグネシウムやカルシウム、カリウム塩などの有用資源（製塩副産物）を効率的に分離・回収する技術について研究されている。カルシウムイオンを含有する溶液に二酸化炭素（CO₂）を吹き込むと、容易にCaCO₃を生成することが可能である。CO₂の排出削減を目的として、CO₂をイオン交換膜法製塩工場における工程溶液に吹き込んで、CaCO₃として固定化する検討を行った。いずれの工程溶液を利用した場合でも、NaOH水溶液を添加しながらCO₂を吹き込むことで、溶液中のCaイオンを高い利用率でCaCO₃として固定化することが可能であることについて紹介いただいた。

「結晶/非結晶性物質におけるX線オペランド動態計測」と題して、東京大学大学院の佐々木裕次氏、茨城大学大学院の倉持昌弘氏に執筆いただいた。

原子オーダー精度を誇る原子/分子動態オペランド計測技術として回折X線明滅法 Diffracted X-ray Blinking (DXB) を提案されており、DXBの歴史と、本法の高速性が物性研究に必要な理由を説明いただいた。無機材料から有機ソフトマテリアル、そして生体1分子計測までのいろいろなDXB測定結果を紹介いただき、DXBは大型放射光施設利用だけでなく小型X線光源でも利用可能であり、装置コンパクト化の可能性についても説明いただいた。タイヤゴムの主成分であるポリブタジエンのX線ハローとカーボンブラック微粒子からの回折X線リングを用いて、それぞれの分子および微粒子動態の評価では、回折X線リングからの分子（微粒子）動態抽出だけではなく、X線ハローのような非晶質的な構造体の動態情報も測定可能であることを示していただいた。今後、より多くの系での測定が行われ、分子動態情報の体系化に期待がかかる。

「物理モデルベースによる晶析プロセス デジタルデザインとその運用」と題して、シーメンス株の中田昌彰氏、Siemens Industry Software Ltd, UK の Niall Anthony Mitchell 氏に執筆いただいた。

ソフトウェアの概要を含め、日本ではまだ余り普及していないモデリングによる晶析シミュレーションをやさしく解説いただいた。特に製薬・農薬業界におけるプロセスモデリングでの物理モデルの使用は、研究開発の効率を高め、スケールアップや技術移転のリスクを軽減するデジタルデザインに大きく貢献し、成果を挙げている。粒子径制御、結晶形状の最適化、連続晶析の欧米の導入事例を紹介いただき、R&Dの更なる効率化、技術移転（スケールアップ）の効率化、設計および製造プロセス構築（反応、晶析、製造から経口吸収まで）など、経験則ではわからない事象工程が複雑化すればするほどモデリングが発揮する内容について説明いただいた。連続プロセスの適用では、国際製薬技術協会の2019年の年間優秀施設賞を Innovation カテゴリーで受賞されており、今後も晶析プロセスの更なる効率化やデジタル化に寄与するものと期待している。

以上、「晶析」以外の技術にもつながるさまざまな話題を取り上げた。成熟した技術と思われがちである「晶析」であるが、時代のニーズに合わせた晶析技術を今後も発信していくことで、本特集号が読者の興味をそそり、引いては晶析分科会って幅広く面白そうなことをしていると思ってもらえるきっかけとなれば幸いである。