

ファインバブル/貧溶媒晶析法によるグリシンの多形制御

日大生産工(院) ○前澤 祥太

日大生産工 佐藤 敏幸, 岡田 昌樹, 日秋 俊彦, 松本 真和

1 緒言

最も単純なアミノ酸であるグリシンには、安定 γ 型、準安定 α 型、不安定 β 型の 3 種の結晶構造(多形)が存在し、多形により溶解性やバイオアベイラビリティが異なるため、所望多形を高収率で得るための晶析技術の開発が望まれている。一般に、有機結晶の多形制御には等温下において操作過飽和の制御が容易な貧溶媒晶析法を用いる場合が多い。しかし、準安定または不安定型多形の晶析には、高過飽和を得るための多量の貧溶媒添加が必要となる。そこで、本研究では系内に局所的な高過飽和場を創成できるファインバブルをグリシンの貧溶媒晶析に適用した。気泡の微細化は、気-液界面積の増大にともなう物質移動・反応吸収の促進、浮力の減少にともなう気泡の平均滞留時間の増加、気泡の負の表面電位に起因する気-液界面での相互作用などの現象・効果を引き起こす¹⁾。結果として、表面電位を有するファインバブルが液相内に長時間留まることで、微細な気-液界面近傍に生じる局所的な溶質濃縮場を結晶核化が進行する新規な晶析場として利活用できる¹⁻³⁾。既往研究³⁻⁵⁾では、グリシン飽和溶液に貧溶媒であるメタノールを瞬時混合する系において、 N_2 ファインバブル(平均気泡径 d_{bbi} : 10 μm)の併用効果を検討した。その結果、貧溶媒添加のみの場合、バルク溶液の過飽和比 C_0/C_S が 5.5 以下では α 型、7.1 では β 型が選択的に晶析した。一方、ファインバブルを併用すると、 β 型の選択晶析に必要な C_0/C_S が 3.0 まで低減されること、および晶析時間の増加にともなう β 型から α 型への溶液媒介転移が抑制されることを確認した。本稿では、イソプロパノール(IPA)とファインバブルの併用がグリシンの多形現象に及ぼす影響について述べる。

2 実験装置および方法

2.1 バルク溶液の過飽和比の決定

グリシンの溶媒として蒸留水(H_2O)、貧溶媒としてIPAを選択した。溶液温度 T_S が303 Kにおいて、IPA/ H_2O 混合溶液に過剰量のグリシン(γ 型、和光純薬)を懸濁させ、溶存グリシン濃度の経時変化をHPLC(LaChrom Elite, HITACHI Co.)で測定した。時間変化における定常値よりグリシン溶解度 C_S を求めた。この際、操作因子として、IPAの体積割合 V_{IPA} を0 - 80 vol%の範囲で変化させた。さらに、気-液界面での局所過飽和を評価する指標として C_0/C_S を各 V_{IPA} での C_S および後述の貧溶媒晶析操作でのグリシン初濃度 C_0 より算出した。

2.2 グリシンの貧溶媒晶析

T_S が303 Kにおいて、 γ 型のグリシン飽和溶液(グリシン濃度: 3.67 mol/l)にIPAを混合すると同時に N_2 ファインバブルを連続供給し、グリシンを晶析させた(ファインバブル/貧溶媒晶析法)。ファインバブルの発生にはモーターの回転によってインペラー背面に生じる負圧とインペラーの剪断力を利用した自吸式微細気泡発生装置(Tech Ind.製)を用いた^{2,3)}。回転速度が1500 min^{-1} 、 N_2 モル供給速度は7.35 $mmol/(l \cdot min)$ の条件下で、 d_{bbi} が10 μm の N_2 ファインバブルを得た^{4,6)}。混合溶液の総体積を300 mlで一定とし、 V_{IPA} を10 - 60 vol%の範囲で変化させた。晶析時間 t_c は5 min以内とした。比較として、 N_2 ファインバブルを供給せず、貧溶媒のみによる晶析操作を行った(貧溶媒晶析法)。所定時間晶析後、結晶懸濁液を吸引ろ過し、313 Kで減圧乾燥させた。グリシンの多形選択率は、XRDのピーク面積比より算出した⁶⁾。

3 実験結果および考察

3.1 IPAの体積割合とバルク溶液の過飽和比の関係

Polymorph Control of Glycine Using Antisolvent Crystallization Method Assisted by Fine-Bubbles

Shota MAESAWA, Toshiyuki SATO, Masaki OKADA,
Toshihiko HIAKI and Masakazu MATSUMOTO

V_{IPA} と C_0 , C_S および C_0/C_S の関係をFig. 1に示す。 V_{IPA} の増加にともない C_0 および C_S は減少した。 C_0 の減少は, IPA/H₂O混合溶液の総体積一定下での V_{IPA} の増加によるグリシン飽和溶液量の減少に起因する。結果として, V_{IPA} の増加にともない C_0/C_S は増大した。

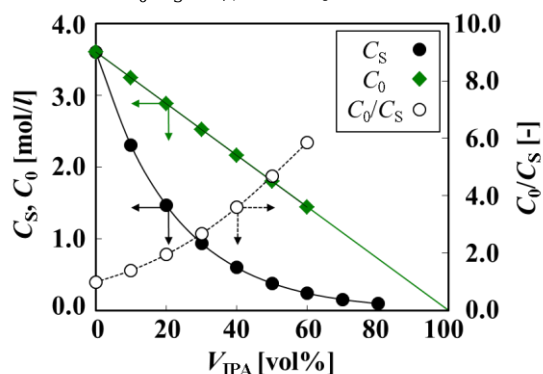


Fig.1 Relation between V_{IPA} and C_0 , C_S , C_0/C_S

3.2 バルク溶液の過飽和比を変化させた場合の多形生成モル濃度の時間変化

C_0/C_S が2.7または3.6における各多形の生成モル濃度 G_i ($i = \gamma, \alpha, \beta$)の時間変化をFig. 2に示す。貧溶媒晶析法では, いずれの C_0/C_S でも t_c の増加にともない G_α が減少し, G_γ が増大する傾向を示した。また, ファインバブル/貧溶媒晶析法では, t_c および C_0/C_S によらず, α 型がほぼ100%の選択性で得られた。これより, IPAを用いた場合においても, ファインバブルの併用による多形転移の抑制効果が確認された。

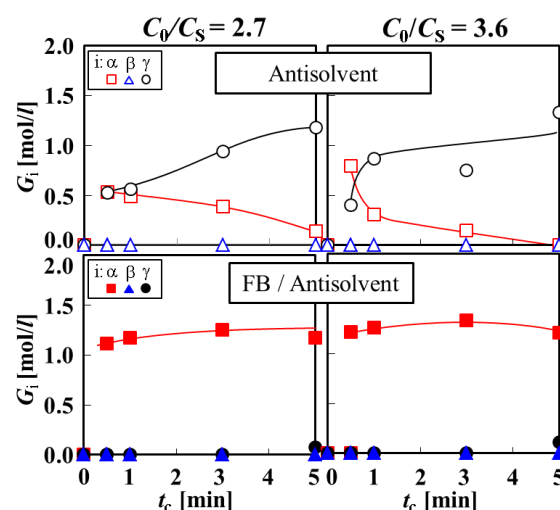


Fig.2 Comparison of time change in G_γ , G_α , G_β

3.3 バルク溶液の過飽和比と各多形の生成速度の関係

t_c が0.5 minにおける G_i ($i = \gamma, \alpha, \beta$)より算出した各多形の生成速度(r_i , $i = \gamma, \alpha, \beta$)を C_0/C_S で整理した結果をFig. 3に示す。貧溶媒晶析法

を用いた場合, r_γ は C_0/C_S が2.7で極大を示し, C_0/C_S が4.7以上では α 型が高選択的に生成した。一方, ファインバブル/貧溶媒晶析法を用いた場合, C_0/C_S が1.4では γ および α 型, C_0/C_S が5.9では α および β 型が生成し, C_0/C_S が2.0 - 4.7では α 型が主生成物となった。 N_2 ファインバブルの併用は α 型の選択晶析に必要な C_0/C_S を4.7から2.0に低減できたことより, 気-液界面に生じる局所過飽和はバルク溶液の過飽和の2倍程度であることが示唆された。これは, 気泡の表面電位による気-液界面近傍でのグリシンおよびIPAの濃縮に起因すると推測される。

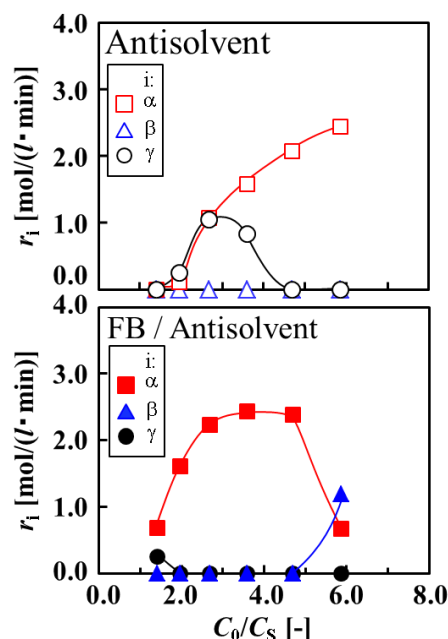


Fig.3 Effects of C_0/C_S on r_γ , r_α , r_β

「参考文献」

- 1) 松本真和, 佐藤裕輔, 岡西茂実, 尾上 薫, 「マイクロ・ナノバブルとソノプロセス」, 第3章第1節分担執筆, TIC出版 (2010) p.65-73.
- 2) M. Matsumoto et al., Chem. Eng. Res. Des., **88** (2010) p.1624 - 1630.
- 3) M. Matsumoto et al., J. Cryst. Growth., **373** (2013) p.73 - 77.
- 4) 前澤祥太, 大野真知嗣, 佐藤敏幸, 岡田昌樹, 松本真和, 日秋俊彦, 日本大学生産工学部第47回学術講演会講演要旨 (2014) P-41
- 5) 前澤祥太, 佐藤敏幸, 岡田昌樹, 日秋俊彦, 松本真和, 化学工学会第47回秋季大会講演要旨 (2015) F103
- 6) 前澤祥太, 佐藤敏幸, 岡田昌樹, 日秋俊彦, 松本真和, 分離技術会年会2015講演要旨 (2015) S5-4