

晶析現象の数理モデル化と晶析プロセス最適化への応用

Mathematical Modeling of Crystallization Phenomena and  
Its Application to Crystallization Process Optimization

2022年2月

海野 城衣  
Joi UNNO

晶析現象の数理モデル化と晶析プロセス最適化への応用

Mathematical Modeling of Crystallization Phenomena and  
Its Application to Crystallization Process Optimization

2022年2月

早稲田大学大学院 先進理工学研究科  
応用化学専攻 化学工学研究

海野 城衣  
Joi UNNO

# 目次

1 序論	1
1.1 本論文における記号の扱い	1
1.2 研究背景	1
1.3 研究目的	3
2 種晶添加冷却晶析の基礎的な晶析現象の数値モデル化	4
2.1 過飽和	4
2.2 一次核化	5
2.3 二次核化	7
2.4 成長	8
2.5 数値シミュレーション	10
2.6 モーメント法	11
2.7 プロセス分析技術	12
2.8 収束ビーム反射測定法	14
2.9 全反射測定フーリエ変換赤外分光法	15
2.10 基礎的な数値モデルと数値シミュレーション	16
2.11 既往の一次核化速度パラメータ推定手法	17
2.12 新規の二次核化速度パラメータ推定手法	19
2.13 成長速度パラメータ推定手法	20
2.14 実験の晶析系の対象物質	22
2.15 実験装置	24
2.16 実験の晶析系の晶析操作	26
2.17 二次核化速度パラメータ推定結果	27
2.18 成長速度パラメータ推定結果	29
2.19 インライン測定データと数値シミュレーションの比較	30
2.20 二次核化と成長の速度論的パラメータの解釈	34
2.21 小括	37
2.22 補遺	38
3 種晶添加冷却晶析の数値シミュレーションの改良	49
3.1 核化と成長以外の現象の考慮	49
3.2 破碎	50
3.3 凝集	52
3.4 数値シミュレーション	56
3.5 モーメント法	56
3.6 直交モーメント法	58

3.7 改良された数理モデルと数値シミュレーション .....	59
3.8 破砕速度パラメータ推定手法 .....	60
3.9 凝集速度パラメータ推定手法 .....	63
3.10 実験の晶析系の晶析操作 .....	63
3.11 破砕速度パラメータ推定結果 .....	65
3.12 凝集速度パラメータ推定結果 .....	67
3.13 インライン測定データと数値シミュレーションの比較 .....	68
3.14 破砕と凝集の速度論的パラメータの解釈 .....	74
3.15 パラメータ推定の新規手法の利点 .....	75
3.16 小括 .....	76
3.17 補遺 .....	77
4 種晶添加と冷却の操作条件の最適化 .....	84
4.1 種晶添加 .....	84
4.2 冷却 .....	86
4.3 目的変数 .....	86
4.4 仮想の晶析系の数理モデルと数値シミュレーション .....	88
4.5 仮想の晶析系の対象物質 .....	91
4.6 仮想の晶析系の晶析操作 .....	93
4.7 種晶添加量が仮想の晶析系に与える影響 .....	96
4.8 種晶の粒径分布が仮想の晶析系に与える影響 .....	101
4.9 冷却期間が仮想の晶析系に与える影響 .....	104
4.10 温度プロファイルが仮想の晶析系に与える影響 .....	105
4.11 操作条件の同時最適化手法 .....	107
4.12 仮想の晶析系の操作条件の同時最適化結果 .....	108
4.13 操作条件の最適化の仮想の晶析系への適用例 .....	110
4.14 パーシャルシーディングを選択する利点に関する考察 .....	114
4.15 現実の晶析系の最適化の課題 .....	117
4.16 小括 .....	118
4.17 補遺 .....	120
5 総括 .....	127
使用記号 .....	131
謝辞 .....	136
参考文献 .....	137
研究業績 .....	149

## 1 序論

### 1.1 本論文における記号の扱い

本論文における量や単位の記号は、基本的に文献[1]の記法を踏襲して表記した。本論文で使用された記号・略語は、アルファベット、ギリシャ文字、添字、特殊文字、略語に分類して、使用記号の章にアルファベット順もしくはギリシャ文字順に列挙した。

また、図、表には識別のための番号と、識別のための記号としてそれぞれ **Fig.**, **Tab.** という記号を付した。例えば、**Fig. 2.1**, **Tab. 3.2** などである。式、章、節には識別のための番号のみを付した。例えば、**2.1**, **3**, **4.2** などである。文章中で式、章、節を引用する際には識別のための記号としてそれぞれ **Eq.**, **Chap.**, **Sect.** を付した。例えば、**Eq. 2.1**, **Chap. 3**, **Sect. 4.2** などである。

加えて、**Chap. 2**, **Chap. 3**, **Chap. 4** には、補助的な情報を提示するための節として補遺を設けた。補遺のなかの図、表、式、節の識別のための番号には **S** という記号を付して、通常の図、表、式、節と区別した。図、表の場合、例えば、**Fig. 2S.1**, **Tab. 3S.2** などである。式、節の場合、例えば、**2S.1**, **3S.2** などであり、文章中で引用する際には、例えば、**Eq. 2S.1**, **Sect. 3S.2** などとした。

### 1.2 研究背景

医薬品[2][3]や食品[4]などの高付加価値結晶(high value-added crystal)の製造では、精製過程において晶析(crystallization)により結晶品質を高めている。この結晶品質は粒径・形状・純度の3つの要素から判断される[5]。このうち、粒径については、濾過[6][7]や乾燥[8][9]といった晶析の下流プロセスの効率の観点から、**Fig. 1.1** のように粒径分布(crystal size distribution: CSD)が大粒径かつ単分散であることが望ましいとされている。逆に、小粒径や多分散の結晶では、濾過や乾燥の効率が低下し、結晶製品内に母液等の不純物が多分に取り込まれ、結果として結晶製品の純度も低下する[5]。本研究では、結晶品質のうち粒径にのみ注目し、また、少量生産の高付加価値結晶の製造過程をターゲットとして、回分冷却晶析(batch cooling crystallization)のみを考慮した。

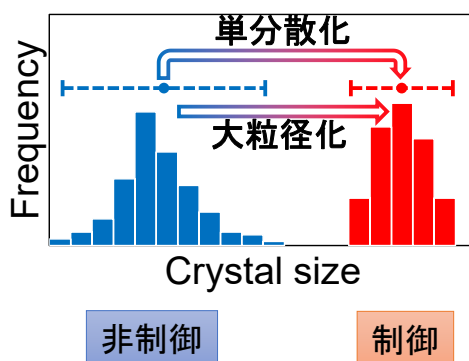
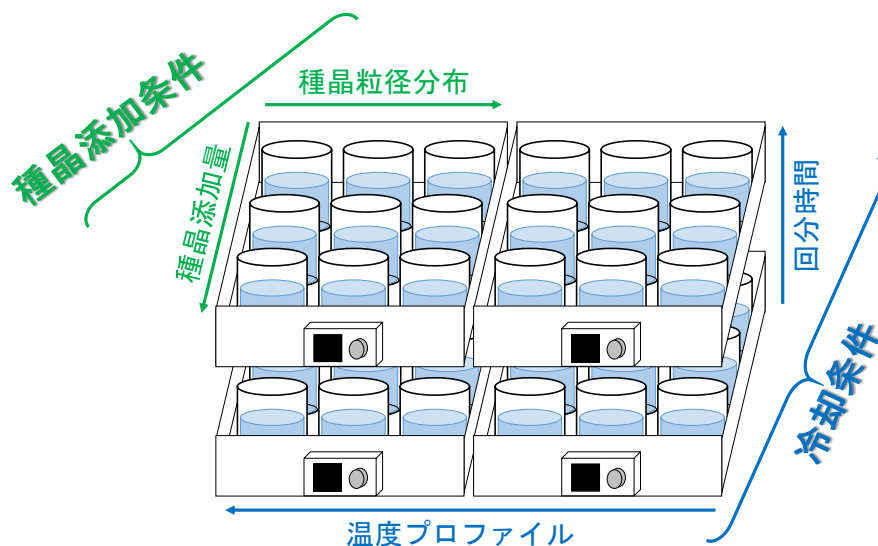


Fig. 1.1 Desired crystal size distribution.

粒径分布改善のためには、晶析操作を工夫する必要がある。晶析を行う際に、冷却などによって溶質濃度が溶解度を上回っても、通常すぐに結晶は析出せず、過飽和状態になる。その後、過飽和に起因して、結晶核が発生する核化や、結晶が大きくなる成長が起こる。粒径分布は核化と成長のバランスで決まり、このバランスは懸濁結晶の状態と過飽和の度合いによって左右されることが知られている[10]。このうち、懸濁結晶の初期状態は種晶の添加条件や種晶の粒径によって制御することができる[11]。ここで、種晶添加(seeding)とは、析出する固体の結晶をあらかじめ溶液に添加することを指し、多くの分野で適用される手法である[12][13]。一方、過飽和の度合い、つまり過飽和度について、冷却晶析の場合は溶液の冷却速度や温度プロファイル[14]、蒸発晶析の場合は溶媒の蒸発速度[15][16]、貧溶媒晶析の場合は貧溶媒(溶質をよく溶かす良溶媒に対して、溶質を溶かさない良溶媒とは混和する液体のこと)の添加速度[17]など、晶析手法に合わせて経時的に制御することができる。これらの背景から、回分冷却晶析においては、種晶添加方法と冷却方法の両面から粒径分布制御が盛んに研究されている。

原因となる変数を説明変数、結果となる変数を目的変数と呼ぶとき、種晶添加冷却晶析において、製品の粒径分布という目的変数を変化させる具体的な種晶添加条件の説明変数として、種晶添加量・種晶の粒径分布などが挙げられる。また、具体的な冷却条件の説明変数として、冷却期間・温度プロファイルなどが挙げられる。つまり、粒径分布制御においては、**Fig. 1.2**に示した概念図のように、これらの説明変数を同時に最適化する必要がある。



**Fig. 1.2 Optimization of seeding and cooling method.**

この最適化の手法の1つとして、実験計画法などで様々な説明変数の組み合わせの実験条件を設計し、実際に実験装置で晶析操作を行って粒径分布を測定するというインビトロ(in vitro)の手法が考えられる。この手法は、実際の高付加価値結晶製造においてよく用いられる手法である[18][19]。しかし、種晶添加冷却晶析の操作条件については、説明変数が多

く、1つの説明変数について試行すべき実験条件が多く、また、再現性の確認のために同じ実験条件の反復が必要とされる。このため、実験の総試行回数が多く、多大な労力を要するうえに、高付加価値結晶を大量に調達しなければならない点において、インビトロの最適化は不利であり、研究開発の効率化が大きな課題になっている[20]。

一方で、核化や成長といった晶析現象の素過程を数理モデル化して、実験条件に対して製品粒径分布の情報が得られるようなシミュレーションを構築し、計算機上で最適化を行うというインシリコ(in silico)の手法が考えられ、この手法に関するラボでの事例研究がしばしば報告されている[21][22]。この手法では、数理モデルの妥当性が非常に重要となり、妥当でない数理モデルから得られた最適化結果は無意味となる。しかし、この手法はインビトロの手法の弱点を補い、網羅的な条件探索を可能にすることが期待される。また、インシリコの手法で必要とされる実験は晶析現象の各素過程の数理モデル化に関するもののみであるため、調達の難しい高付加価値結晶を大幅に節約できることが期待される。

### 1.3 研究目的

本研究の目的を以下にまとめる。

本研究では、晶析過程において最適な操作条件を探索する作業を効率化するために、核化や成長といった晶析現象の素過程の速度の数理モデルに基づく数値シミュレーションを用いて、インシリコの手法で最適な種晶添加や冷却の方法を見出し、粒径分布制御を行うことを目指した。また、各素過程の数理モデル化のためには、数理モデルに含まれる未知の速度論的パラメータを実験によって推定する必要がある。そこで、本研究では、晶析現象の素過程の速度論的パラメータを簡便に推定する手法を検討した。

## 2 種晶添加冷却晶析の基礎的な晶析現象の数理モデル化

Chap. 2 の内容の一部は研究業績の以下の論文に記述されている.

- J. Unno, R. Umeda, I. Hirasawa, “Computing Crystal Size Distribution by Focused-Beam Reflectance Measurement when Aspect Ratio Varies”, *Chemical Engineering and Technology*, 41(6), 2018, 1147-1151.
- J. Unno, H. Kawase, R. Kaneshige, I. Hirasawa, “Estimation of Kinetics for Batch Cooling Crystallization Using Focused-Beam Reflectance Measurement”, *Chemical Engineering and Technology*, 42(7), 2019, 1428-1434.
- J. Unno, I. Hirasawa, “Parameter Estimation of the Stochastic Primary Nucleation Kinetics by Stochastic Integrals Using Focused-Beam Reflectance Measurement”, *Crystals*, 10(5), 2020, 380.

### 2.1 過飽和

Sect. 1.2 で述べたように、粒径分布を決定する主要な因子は核化と成長であるため、粒径分布制御のための数値シミュレーションを構築するにはこれらの素過程を数理モデル化する必要がある。

結晶の核化と成長を数理モデルで表現する際に、これらの推進力、つまり過飽和 (supersaturation) の度合いを数式化する必要がある。結晶の析出は過飽和状態と飽和状態の間の化学ポテンシャル差を推進力として発生する。この化学ポテンシャル差は Eq. 2.1 で定義される[23].

$$\Delta\mu \equiv R_g T \ln \frac{x}{x_{\text{sat}}} \quad 2.1$$

ここで、 $\Delta\mu$  は化学ポテンシャル差、 $R_g$  は気体定数、 $T$  は絶対温度、 $x$  はモル分率、 $\ln$  は自然対数、添字 sat は飽和状態を指す。Eq. 2.1 は、しばしばモル分率  $x$  の代わりに濃度  $C$  を用いて Eq. 2.2 のように定義される[23].

$$\Delta\mu \equiv R_g T \ln \frac{C}{C_{\text{sat}}} \equiv R_g T \ln S \quad 2.2$$

ここで、濃度の定義には、体積モル濃度、質量モル濃度、質量分率など、用途に応じて様々なものが採用される。熱力学において化学ポテンシャルを表現するためによく用いられる濃度の定義は質量モル濃度であるが、本研究では、簡便のため、単位溶媒質量当たりの溶質質量を採用した。Eq. 2.2 のなかで、濃度と飽和濃度の比について Eq. 2.3 が定義される[23][24].

$$S \equiv \frac{C}{C_{\text{sat}}} \quad 2.3$$

ここで、 $S$  を過飽和比と呼ぶ。過飽和比が 1 に近いとき、Eq. 2.4 の近似が成立する。

$$\ln S \approx S - 1 \equiv \sigma = \frac{C - C_{\text{sat}}}{C_{\text{sat}}} \equiv \frac{\Delta C}{C_{\text{sat}}} \quad 2.4$$



ここで、 $\sigma$  を相対過飽和度と呼ぶ。また、濃度と飽和濃度の差について **Eq. 2.5** が定義される[23][24].

$$\Delta C \equiv C - C_{\text{sat}} \quad 2.5$$

ここで、 $\Delta C$  を一般的に過飽和度と呼ぶが、過飽和の度合いを意味する広義の過飽和度との用語の重複を避けるために、本論文では  $\Delta C$  を濃度過飽和度と呼ぶことにする。冷却晶析の場合、濃度  $C$  で飽和するような温度  $T_{\text{sat}}$  を使って、**Eq. 2.6** のように過冷却度を定義することができる[23][24].

$$\Delta T \equiv T_{\text{sat}} - T = \theta_{\text{sat}} - \theta \quad 2.6$$

ここで、 $\theta$  はセルシウス温度である。冷却晶析の対象となる物質では、飽和溶解度は温度の単調増加関数であるため、過冷却度は濃度過飽和度と正の相関があるものとみなせる。

化学ポテンシャル差  $\Delta\mu$  と正の相関がある物理量として、過飽和比の対数  $\ln S$ 、相対過飽和度  $\sigma$ 、濃度過飽和度  $\Delta C$ 、過冷却度  $\Delta T$  などが核化速度や成長速度の数式表現に使用される。

## 2.2 一次核化

核化(nucleation)は、その機構によって一次核化と **Sect. 2.3** で詳述した二次核化に大別される。このうち、一次核化(primary nucleation)は溶液中で他の結晶に誘発されずに自発的に起こる核化を指すが、これはさらに均質核化と不均質核化に分けられる。不均質核化(heterogeneous nucleation)は、不純物の微粒子や装置の表面上に存在する、核化を促進する活性点の影響を受けて起こる一次核化である[25][26]。一方、均質核化(homogeneous nucleation)はこの影響を受けずに起こる一次核化である[25][26]。活性点が存在する場合、不均質核化は均質核化より起こりやすく、不純物などを完全に排除することもできないことから、現実には起こる一次核化は基本的に不均質核化であると言われている[26].

不均質核化の数理モデル化の前に、より基礎的な均質核化の数理モデルである古典核化理論(classical nucleation theory: CNT)[26][27]について述べる。古典核化理論によれば、過飽和溶液のなかで溶質分子がいくつか集まって結晶の胚芽(embryo)を形成する。しかし、核化直前の結晶の胚芽は非常に不安定で、過飽和溶液のなかにあっても、溶質を消費して胚芽の粒径を大きくしようとする析出の推進力と、胚芽の粒径を小さくして結晶-溶液間の界面自由エネルギーを小さくしようとする溶解の推進力が拮抗している。このとき、溶液状態を基準とした直径  $L$  の球状の胚芽のギブズエネルギーは **Eq. 2.7** で表される。

$$\Delta G = \frac{1}{6} \pi L^3 \Delta G_v + \pi L^2 \gamma_{\text{cl}} \quad 2.7$$

ここで、右辺第一項は析出の推進力、右辺第二項は溶解の推進力、 $\pi$  は円周率、 $\Delta G_v$  は単位体積当たりの相転移のギブズエネルギー、 $\gamma_{\text{cl}}$  は結晶-溶液間の界面張力である。**Eq. 2.7** はある臨界粒径において **Eq. 2.8** で示される極大値をとる。

$$\Delta G_{\text{crit}} = \frac{16\pi\gamma_{\text{cl}}^3}{3(\Delta G_v)^2} = \frac{16\pi V_m^2 \gamma_{\text{cl}}^3}{3R_g^2 T^2 \ln^2 S} \quad 2.8$$

ここで、 $-\Delta G_v$ は **Eq. 2.2** で表される化学ポテンシャル差  $\Delta\mu$  をモル体積  $V_m$  で除した量であることを用いた。また、**Eq. 2.8** の導出については **Sect. 2S.1** に示した。**Eq. 2.7** で表されるギブズエネルギーが臨界粒径で極大値をとることは、臨界粒径より小さい胚芽は溶解して小さくなる方が熱力学的に安定であり、臨界粒径より大きい胚芽は析出して大きくなる方が熱力学的に安定であることを意味する。結果として、熱揺らぎによってこの極大エネルギーを超えた場合にのみ、胚芽が安定して結晶核となる。つまり、この極大エネルギーは均質核化のエネルギー障壁と解釈されるため、均質核化が起こる速度はアレニウスの式を使って **Eq. 2.9** で表される。

$$B_1 = k_{b1} \exp\left(-\frac{\Delta G_{\text{crit}}}{k_B T}\right) = k_{b1} \exp\left(-\frac{16\pi N_A V_m^2 \gamma_{\text{cl}}^3}{3R_g^3 T^3 \ln^2 S}\right) \quad 2.9$$

ここで、 $B_1$ は均質核化による一次核化速度、 $k_{b1}$ は均質核化による一次核化速度係数、 $\exp$ は底がネイピア数の指数関数であり、本研究における核化速度の定義は単位時間・単位溶媒質量当たりの結晶核の発生個数とした。また、ボルツマン定数  $k_B$ は気体定数  $R_g$ をアボガドロ定数  $N_A$ で除した量であることを用いた。

不均質核化の場合、均質核化よりエネルギー障壁が小さいと考えられる。そこで、均質核化のエネルギー障壁  $\Delta G_{\text{crit}}$ に結晶と活性点の親和性に基づいた1未満の係数  $\varphi$ を乗じた量として、不均質核化のエネルギー障壁を  $\varphi\Delta G_{\text{crit}}$ と表現する[25][28]。このとき、不均質核化が起こる速度は **Eq. 2.10** で表される。

$$B_1 = k_{b1} \exp\left(-\frac{\varphi\Delta G_{\text{crit}}}{k_B T}\right) = k_{b1} \exp\left(-\frac{16\pi N_A V_m^2 \varphi\gamma_{\text{cl}}^3}{3R_g^3 T^3 \ln^2 S}\right) \quad 2.10$$

ここで、 $B_1$ は不均質核化による一次核化速度、 $k_{b1}$ は不均質核化による一次核化速度係数であり、均質核化の記号と区別していないが、いずれも値は均質核化のものとは異なることに注意されたい。**Eq. 2.10**は簡略化して **Eq. 2.11**のように表記される[29]。

$$B_1 = k_{b1} \exp\left(-\frac{b_1}{\ln^2 S}\right) \quad 2.11$$

ここで、 $b_1$ は一次核化速度次数である。また、**Eq. 2.11**は **Eq. 2.12**のように近似される[26][29]。

$$B_1 = k_{b1} (\Delta C)^{b_1} \quad 2.12$$

ここで、 $k_{b1}$ は一次核化速度係数、 $b_1$ は一次核化速度次数であるが、係数や次数は式によって大きさも単位も異なることに注意されたい。また、この近似が得られる根拠は **Sect. 2S.2** に示した。**Eq. 2.12**の代わりに **Eq. 2.13**を用いる場合もある[26]。

$$B_1 = k_{b1} (\Delta T)^{b_1} \quad 2.13$$

ここで、前述の通り、**Eq. 2.11**, **Eq. 2.12**, **Eq. 2.13** の一次核化速度係数  $k_{b1}$ 、一次核化速度次数  $b_1$  はそれぞれ異なっていることに注意されたい。

種晶添加晶析において、晶析過程で生じる核化は基本的に **Sect. 2.3** で詳述した二次核化であると考えられる。晶析現象のモデル化の検討においては、種晶添加冷却晶析の各素過程をモデル化の対象としたため、一次核化は無視小とした。ただし、仮想の晶析系で行った最適化の検討においては、一次核化の影響範囲と二次核化の影響範囲を、シミュレーションを用いて計算機上で区別するために、**Eq. 2.13** を用いて一次核化速度を表現した。

### 2.3 二次核化

二次核化(secondary nucleation)は溶液中に存在している結晶に誘発されて起こる核化を指す。二次核化を引き起こすものとして様々な機構が報告されている[25][26]。このなかで、攪拌条件下において特に注目すべき機構として、コンタクトニュークリエーションとフルイドシェアーニュークリエーションが挙げられる[25][26]。

コンタクトニュークリエーション(contact nucleation)は、結晶-攪拌翼間、結晶-結晶間などの衝突による機械的衝撃によって二次核が発生する機構を指す[25][26]。コンタクトニュークリエーションの発生する速度は衝突のエネルギーと密接な関係があるため、コンタクトニュークリエーションの速度は結晶の質量を用いて整理される[30][31]。工業装置内のコンタクトニュークリエーションの速度を整理する際には、結晶の質量の代わりに、結晶懸濁密度に対応する粒径分布の3次モーメントという量を使用され、コンタクトニュークリエーションの速度は**Eq. 2.14**のような経験式で表現される[26][32]。

$$B_2 = k_{b2} \mu_3 (\Delta C)^{b_2} \quad 2.14$$

ここで、 $B_2$  はコンタクトニュークリエーションによる二次核化速度、 $k_{b2}$  は二次核化速度係数、 $b_2$  は二次核化速度次数であるが、係数や次数は式によって大きさも単位も異なることに注意されたい。また、 $\mu_3$  は結晶の粒径分布の3次モーメントであり、これについては**Sect. 2.6** で詳述した。**Eq. 2.14** の代わりに**Eq. 2.15** を用いる場合もある[26]。

$$B_2 = k_{b2} \mu_3 (\Delta T)^{b_2} \quad 2.15$$

ここで、前述の通り、**Eq. 2.14**, **Eq. 2.15** の二次核化速度係数  $k_{b2}$ 、二次核化速度次数  $b_2$  はそれぞれ異なっていることに注意されたい。

一方、フルイドシェアーニュークリエーション(fluid shear nucleation)は、攪拌されている溶液の流体剪断力が結晶に作用して二次核が発生する機構を指す[25][26]。フルイドシェアーニュークリエーションは結晶の表面で起こるため、フルイドシェアーニュークリエーションの速度は結晶の表面積を使って整理される[33]。結晶の総表面積の代わりに、粒径分布

の2次モーメントという量を使って二次核化速度の経験式を表現する場合もある[34].

コンタクトニュークリエーションとフルイドシェアーニュークリエーションを比較した場合、基本的にはコンタクトニュークリエーションの方がより工業装置内で支配的に発生していることが示唆されている[26]. コンタクトニュークリエーションによって発生した二次核の起源については、結晶の破片であるとする説と、成長中の結晶近傍の擬似固体分子層から結晶の胚芽が剥離し二次核となるという説が存在する[26]. いずれの説にせよ、コンタクトニュークリエーションで生じる二次核の胚芽の大きさはばらつくことが予想されるが、**Sect. 2.2** で説明した通り、小さい胚芽は溶解し、大きい胚芽は結晶核として生き残ることが示唆されている[25][26]. また、**Sect. 2.2** で説明した臨界粒径は過飽和度が大きいほど小さくなるため、このことはコンタクトニュークリエーションの速度が過飽和度に依存する根拠とされている[23][26]. この臨界粒径の過飽和度依存性については **Sect. 2S.1** に示した.

本研究では、冷却晶析におけるパラメータ推定の簡便さのために、**Eq. 2.15** を用いて二次核化速度を表現した. また、晶析現象のモデル化の検討においては、モデルの当てはまりの良さを改善するために、アレニウスの式を使って二次核化速度係数を表現する手法[35]を用いた. 従って、**Eq. 2.15** は **Eq. 2.16** のように書き直される.

$$B_2 = k_{b2,0} \exp\left(-\frac{E_{b2}}{R_g T}\right) \mu_3 (\Delta T)^{b_2} \quad 2.16$$

ここで、 $k_{b2,0}$  は二次核化速度定数、 $E_{b2}$  は二次核化の活性化エネルギーである. アレニウスの式を使って反応速度係数を表現した場合、本来は頻度因子というパラメータが得られる. しかし、**Eq. 2.16** における速度定数は速度の定義や過飽和度の定義の影響を受けており、単純な頻度因子の意味合いで用いることはできないことに注意されたい. また、活性化エネルギーについても、溶解度の温度依存性の影響を受けているため、従来の意味合いのものとは異なる.

## 2.4 成長

結晶の成長(growth)は結晶の粒径が大きくなることを指すが、その速度には様々な定義が存在する. 本研究においては、線成長速度  $G$ 、すなわち単位時間当たりの結晶の代表径  $L$  の増加量  $dL/dt$  を成長速度の定義として採用する. また、成長速度の扱いを複雑にする要因として、結晶ごとに成長速度がばらつく現象である成長速度分散(growth rate dispersion)[36][37]や、成長速度が結晶の粒径に依存する粒径依存の成長(size-dependent growth)[36][38]が挙げられるが、本研究においてはこれらを無視した.

結晶成長の機構として、種々の条件に基づいた様々なものが報告されている[36][39]が、本研究では、扱いが比較的単純な2ステップモデル(two-step model)を採用した. 2ステップモデルとは、拡散によって溶質分子が結晶近傍に運ばれる物質移動過程と、表面反応によって結晶表面に溶質分子を積み上げる表面集積過程の、2つの過程の直列によって結晶成長が

起こるとするモデルである[39]. 物質移動過程は溶液のバルク濃度  $C$  と結晶近傍の濃度  $C_i$  の濃度差に比例する速度で発生し, 表面集積過程は結晶近傍の濃度  $C_i$  と飽和濃度  $C_{\text{sat}}$  の濃度差に依存する速度で発生する. このとき, 粒径  $L$  の結晶の成長に関する, 結晶表面における溶質の質量流束について **Eq. 2.17** が成立する[36][39].

$$\begin{aligned} \frac{1}{k_s L^2} \cdot \frac{d(\rho_c k_v L^3)}{dt} &= k_{\text{gd}}' (C - C_i)^{\text{gd}} \quad (\text{diffusion}) \\ &= k_{\text{gr}}' (C_i - C_{\text{sat}})^{\text{gr}} \quad (\text{reaction}) \\ &= k_g' (C - C_{\text{sat}})^g \quad (\text{overall}) \end{aligned} \quad 2.17$$

ここで,  $t$  は時間,  $k_s L^2$  は結晶の表面積,  $k_v L^3$  は結晶の体積,  $\rho_c k_v L^3$  は結晶の質量,  $k_s$  は表面積形状係数,  $k_v$  は体積形状係数,  $\rho_c$  は結晶密度,  $\text{gd}$ ,  $\text{gr}$ ,  $g$  はそれぞれ物質移動過程, 表面集積過程, 総括の速度次数,  $k_{\text{gd}}$ ,  $k_{\text{gr}}$ ,  $k_g$  はそれぞれ物質移動過程, 表面集積過程, 総括の速度係数であり, 線成長速度ではなく質量流束に対する速度係数であるため, 区別して記号 ' を付した. また, 本研究では晶析過程で結晶形状は変化しないものとしたため, 結晶表面積と  $L^2$  の比である表面積形状係数や, 結晶体積と  $L^3$  の比である体積形状係数は物質固有の定数となる. 例えば, 立方体の場合, 代表径  $L$  を1辺の長さとする, 表面積形状係数  $k_s$  は6, 体積形状係数  $k_v$  は1となり, 球の場合, 代表径  $L$  を直径の長さとする, 表面積形状係数  $k_s$  は  $\pi$ , 体積形状係数  $k_v$  は  $\pi/6$  となる. 物質移動過程は濃度差に比例的であると考えられるので速度次数  $\text{gd}$  は1とみなせるが, 表面集積過程の速度次数  $\text{gr}$  は1~2程度であることが報告されており, 総括的な成長速度次数  $g$  は1~2程度が標準的であると言われている[36][40]. 質量流束と線成長速度の関係は **Eq. 2.18** で表される.

$$\frac{1}{k_s L^2} \cdot \frac{d(\rho_c k_v L^3)}{dt} = \left[ \frac{1}{k_s L^2} \cdot \frac{d(\rho_c k_v L^3)}{dL} \right] \cdot \frac{dL}{dt} = \frac{3\rho_c k_v}{k_s} \cdot G \quad 2.18$$

**Eq. 2.5**, **Eq. 2.17**, **Eq. 2.18** より, 線成長速度は **Eq. 2.19** で表現される.

$$G = \frac{k_s}{3\rho_c k_v} k_g' (\Delta C)^g = k_g (\Delta C)^g \quad 2.19$$

核化における議論と同様に, 濃度過飽和度の代わりに相対過飽和度や過冷却度を用いて **Eq. 2.20** や **Eq. 2.21** のようにも表現できる.

$$G = k_g \sigma^g \quad 2.20$$

$$G = k_g (\Delta T)^g \quad 2.21$$

ここで, **Eq. 2.19**, **Eq. 2.20**, **Eq. 2.21** の成長速度係数  $k_g$ , 成長速度次数  $g$  はそれぞれ異なっていることに注意されたい.

本研究では, **Eq. 2.20** や **Eq. 2.21** を用いて成長速度を表現した. また, 晶析現象のモデル

化の検討においては **Eq. 2.20** を使用したが、モデルの当てはまりの良さを改善するために、アレニウスの式を使って成長速度係数を表現する手法[41][42]を用いた。従って、**Eq. 2.20** は **Eq. 2.22** のように書き直される。

$$G = k_{g,0} \exp\left(-\frac{E_g}{R_g T}\right) \sigma^g \quad 2.22$$

ここで、 $k_{g,0}$  は成長速度定数、 $E_g$  は成長の活性化エネルギーである。また、**Eq. 2.16** と同様に、**Eq. 2.22** における速度定数は速度の定義や過飽和度の定義の影響を受けており、単純な頻度因子の意味合いで用いることはできないことに注意されたい。

## 2.5 数値シミュレーション

晶析現象の数値モデルから数値シミュレーションを構築する際には、まず、ポピュレーションバランス、マスバランス、エネルギーバランスを考慮する必要がある[43]。

ポピュレーションバランス(population balance)は結晶個数の収支であり、ある粒径範囲に含まれる結晶個数の増減を考える。結果として、**Eq. 2.23** が得られる[43][44]。

$$\frac{\partial(M_{sol}n)}{\partial t} + G \frac{\partial(M_{sol}n)}{\partial L} = M_{sol}B\delta(L-L_0) \quad 2.23$$

ここで、左辺第一項は単位時間・単位結晶粒径当たりの結晶個数の変化量、左辺第二項は変化量のうち成長の寄与分、右辺は変化量のうち核化の寄与分、 $M_{sol}$  は液相中の溶媒質量、 $n$  は個数密度関数、 $B$  は核化速度、 $\delta$  はディラックのデルタ関数、 $L_0$  は核化粒径である。このとき、個数密度は単位溶媒質量・単位結晶粒径当たりの結晶個数と定義されること、結晶の破碎や凝集は起こらないこと、晶析槽は完全混合で個数密度に空間的な偏りがないこと、核の粒径は核化粒径  $L_0$  で定義され常に一定であることを仮定した。また、核化粒径は必ずしも臨界粒径とは一致せず、むしろ装置の検出下限など、測定手法に依存するものとした。つまり、核化粒径は検出下限粒径と同義であるとした。**Eq. 2.23** が得られる根拠については **Sect. 2S.3** に示した。

マスバランス(mass balance)に関しては、液相中や固相中の溶質質量の増減を考える。結果として、**Eq. 2.24** が得られる[43][44]。

$$\frac{dW_h}{dt} = -R_h \frac{dW_a}{dt} = -\frac{R_h}{R_h - 1} \frac{dM_{sol}}{dt} = \rho_c k_v \frac{d(M_{sol}\mu_3)}{dt} \quad 2.24$$

ここで、 $W_h$  は固相質量、 $W_a$  は液相中の溶質質量、 $R_h$  は水和物と無水物の式量比であり、水和物式量を無水物式量で除した量である。また、 $R_h = 1$  のとき液相中の溶媒質量  $M_{sol}$  は変化しない。**Eq. 2.24** が得られる根拠については **Sect. 2S.4** に示した。

エネルギーバランス(energy balance)に関しては、冷媒に奪われる熱や結晶析出に伴う熱などによる溶液温度の増減を考えるが、本研究においては、温度を制御してあらかじめ設定した温度プロファイルに従わせるものとしたため、エネルギーバランスを無視した。

核化速度に関して、**Sect. 2.2** で述べたように、晶析現象のモデル化の検討においては一次核化を無視して **Eq. 2.25** を用いた。仮想の晶析系で行った最適化の検討では、一次核化と二次核化を考慮するために、これらの速度を単純和する **Eq. 2.26** を用いた。

$$B = B_2 \quad 2.25$$

$$B = B_1 + B_2 \quad 2.26$$

## 2.6 モーメント法

**Eq. 2.23** と **Eq. 2.24** を連立して解けば、粒径分布や濃度、結晶総質量などの時間変化を計算することができる。しかし、**Eq. 2.23** は時間と粒径に関する偏微分方程式であり、コンピュータで数値シミュレーションを行う際に、常微分方程式と比較して多大な時間がかかる。また、**Eq. 2.23** の解は粒径分布全体に関する情報を与えるが、実際に粒径分布の評価に必要な情報は、平均粒径や粒径の標準偏差など、粒径分布の一部の情報に過ぎない。このような場合、モーメント法(method of moments: MOM)と呼ばれる手法を使用することで、**Eq. 2.23** から粒径変数を消去して時間のみに関する常微分方程式に変換することができる[43][44]。

モーメント法では、まず、**Eq. 2.23** の辺々に  $\int_0^\infty dL$  を作用させて **Eq. 2.27** を得る。

$$\frac{d(M_{\text{sol}}\mu_0)}{dt} = M_{\text{sol}}B \quad 2.27$$

次に、**Eq. 2.23** の辺々に  $\int_0^\infty L^k dL$  を作用させて **Eq. 2.28** を得る。

$$\frac{d(M_{\text{sol}}\mu_k)}{dt} = kG(M_{\text{sol}}\mu_{k-1}) + M_{\text{sol}}BL_0^k \quad 2.28$$

ここで、 $\mu_k$  は粒径分布の  $k$  次モーメントであり、**Eq. 2.29** で定義される。

$$\mu_k(t) \equiv \int_0^\infty n(L,t)L^k dL \quad 2.29$$

ここでは、モーメントの次数  $k$  は非負の整数である。ただし、**Sect. 3.8** で述べたように、任意の実数の次数  $k$  に対して、**Eq. 2.29** を用いてモーメント  $\mu_k$  を定義することも可能である。また、**Eq. 2.27**、**Eq. 2.28** の導出については **Sect. 2S.5** に示した。

**Eq. 2.24** と **Eq. 2.27**、及び **Eq. 2.28** の少なくとも 1~3 次モーメントに関する式を連立することによって、方程式の数と時間に従属する未知の変数の数が一致し、連立常微分方程式として解くことができるようになる。**Eq. 2.28** については、必要であれば 3 を超えるモーメントに関する式を連立して解くことも可能である。本研究においては、技術計算言語の MATLAB (バージョン R2019a, The MathWorks, Inc., アメリカ) の ode15s 関数[45]を使用してこの連立常微分方程式を解いた。

いくつかの次数のモーメントは、それ自体が結晶懸濁液を特徴づける重要な特性値である。例えば、0 次モーメントは単位溶媒質量当たりの結晶個数に該当する。2 次モーメント

は結晶総表面積に比例する量であり、3次モーメントは固相質量、つまり結晶総質量に比例する量である。

さらに、モーメントを用いて平均粒径や変動係数など、粒径分布に関する統計量を計算することができる。ここで、変動係数(coefficient of variation: CV)は粒径の標準偏差を平均粒径で除した量である。従って、粒径が大きく粒径の分散が小さいほど変動係数は小さな値をとり、変動係数の値の小ささは粒径分布改善の指標として重要であることが分かる。平均粒径、変動係数はモーメントを用いてそれぞれ **Eq. 2.30**, **Eq. 2.31** で表される[46].

$$L_{i,j} = \left( \frac{\mu_i}{\mu_j} \right)^{\frac{1}{i-j}} \quad \text{for } j = 0 \text{ or } i - j = 1 \quad \mathbf{2.30}$$

$$CV_j = \sqrt{\frac{\mu_j \mu_{j+2}}{\mu_{j+1}^2} - 1} \quad \mathbf{2.31}$$

ここで、**Eq. 2.30** で表される平均粒径について、 $j=0$  のときは平均の  $L^i$  を持つ結晶の粒径を表し、 $i-j=1$  のときは  $L^i$  で重み付けした粒径分布の平均粒径を表す。特に重要な量として、重み付けのない個数平均径は  $L_{1,0}$ 、体積で重み付けした粒径分布の平均粒径である体積平均径は  $L_{4,3}$ 、平均体積を持つ結晶の粒径である平均体積径は  $L_{3,0}$  として計算される。平均体積径は平均質量径(mean mass size)とも呼ばれ、固相質量と結晶個数という晶析において重要な物理量から算出することができるため、粒径分布の評価にしばしば利用される[47][48]。また、**Eq. 2.31** で表される変動係数は  $L^i$  で重み付けした粒径分布の変動係数を表す。**Chap. 4** において粒径分布の変動係数を使用した。定義として最も一般的な重み付けのない変動係数  $CV_0$  を採用した。加えて、**Eq. 2.30** と **Eq. 2.31** の導出について **Sect. 2S.6** に示した。

モーメント法では粒径変数を消去しているため、粒径分布全体の情報が必要な場合に直接的に粒径分布を取得することはできない。その代わりに、温度や濃度、モーメントなどの時間変化の情報から、核化速度や成長速度の時間変化の情報を得ることができるので、粒径分布全体の情報はそこから計算することができる。例えば、ある時間から短い時間が経過するまでに発生する核の個数は、該当する時間にわたる核化速度の積分で計算される。また、ある時間からある時間までの結晶の粒径の変化は、該当する時間にわたる成長速度の積分で計算される。これらの計算を組み合わせることで、核化と成長のみが起こる種晶添加晶析の粒径分布の時間変化を算出することができる。**Sect. 4.7** では、この手法を用いて粒径分布の数値シミュレーションを行った。

## 2.7 プロセス分析技術

本研究における晶析現象のモデル化の検討では、プロセス分析技術(process analytical technology: PAT)を活用した。プロセス分析技術は、プロセス中の重要な品質特性(critical quality attribute: CQA)を適時測定することで製造の設計・分析・管理を行うためのシステム



と定義される[49][50]. プロセス分析技術を用いて製造過程で生じる現象を分析することが可能であり, この分析は重要なプロセスパラメータ(critical process parameter: CPP)が最終製品の重要な品質特性に与える影響を科学的に理解する一助となる[49][51]. このような手法を用いて最終製品が確実に所望の品質を持つようにプロセス設計を行う戦略をクオリティ・バイ・デザイン(quality by design: QbD)と呼び, 近年のプロセス分析技術の発達とともに, 医薬品などの高付加価値結晶製造プロセスに取り入れられるようになってきている[52][53].

プロセス中の測定に関しては, 測定場所や測定タイミングによって, オフライン, アトライン, オンライン, インラインなどに分類される[54].

オフライン(off-line)測定とは, プロセス中からサンプルを分取し, そのサンプルを分析機関などプロセスから離れた場所で測定することである. この手法では, サンプルの劣化により, サンプリング時の特性値と測定時の特性値が異なる場合がある. 特に晶析において粒径分布などを測定したいときに, サンプルが過飽和溶液の懸濁液である場合, 測定時までには結晶の析出が進行していることが考えられ, 可能であればオフライン測定は避けるべきである.

アトライン(at-line)測定とは, プロセス中からサンプルを分取し, そのサンプルを付近の測定器で測定することである. この手法では, オフライン測定に比べてサンプルの劣化を抑えられるが, 迅速な測定が必要とされる.

オンライン(on-line)測定とは, プロセス中からサンプルを測定用のフローに分離し, 自動測定器を用いてリアルタイムで測定した後に, プロセス中に還元することである. この手法では, サンプルの劣化を考慮する必要はないが, プロセス中と測定フロー中の環境の変化が測定に影響を及ぼす可能性は否定できない.

インライン(in-line)測定とは, プローブ型などの特殊な自動測定器を用いて, プロセス中で直接リアルタイムに測定することである. この手法は上記 3 つの手法の弱点を補うことができる. このため, 晶析現象のモデル化の検討では, プロセス分析技術のなかで, 特にインライン測定を用いた.

インライン測定にはプローブ型などの特殊な測定装置が必要であり, そこから得られる測定信号の処理や解釈も複雑である. 晶析プロセスの研究においては, 収束ビーム反射測定法[55], 全反射測定フーリエ変換赤外分光法[56], インサイチュラマン分光光度計[57], インライン顕微鏡[58]などがしばしば活用されている.

収束ビーム反射測定法(focused beam reflectance measurement: FBRM)は, 攪拌溶液中の結晶のコード長分布(chord length distribution: CLD)をインライン測定することができ, 粒径分布に関する情報を経時的に取得するために用いられる[59]. ここで, コード長とは, 結晶のある投影面の辺上のある 2 点を結んだ弦の長さのことである. 晶析現象のモデル化の検討においては粒径分布の経時的な測定のために収束ビーム反射測定法を用いた. 測定原理やデータ解析などについては Sect. 2.8 で詳述した.

全反射測定フーリエ変換赤外分光法(attenuated total reflection Fourier transform infrared spectroscopy: ATR-FT-IR)は、溶液の赤外吸光スペクトルをインライン測定することができ、溶液組成に関する情報を経時的に取得するために用いられる[60]. 晶析現象のモデル化の検討においては溶質濃度の経時的な測定のために全反射測定フーリエ変換赤外分光法を用いた. 測定原理やデータ解析などについては **Sect. 2.9** で詳述した.

インサイチュラマン分光光度計は、攪拌溶液中の結晶によるラマン散乱スペクトルをインライン測定することができ、結晶の組成や多形に関する情報を経時的に取得するために用いられる[61]. ここで多形現象とは、結晶を構成する分子の構造は同じであるが、結晶構造が異なることである.

インライン顕微鏡は、攪拌溶液中の結晶の高解像度画像をインラインで取得することができ、結晶の形状や粒径を経時的にモニタリングするために用いられる[62].

晶析現象のモデル化の検討では、収束ビーム反射測定法と全反射測定フーリエ変換赤外分光法に加えて、溶液温度の経時的な測定及び温度制御のために白金温度計も用いた.

## 2.8 収束ビーム反射測定法

収束ビーム反射測定法では、プローブ型の測定装置をプロセス溶液に直接挿入する. このプローブからはレーザー光が照射されており、プローブの窓付近でレーザー光は収束する. この収束光を 2 m/s の速さで円筒状に走査し、窓付近を通過した粒子を補足する[59]. 粒子にレーザー光が当たっている間はレーザー光が粒子表面で散乱する. プローブ内にはレーザー光の発生部のほかに、この後方散乱光の検出部があり、後方散乱光の検出時間とレーザー光の走査速度の積からコード長を計算する.

原理的に、このようにして得られたコード長分布は、結晶の代表径の分布である粒径分布とは異なる. しかし、事前の観察などによって結晶形状を仮定すれば、粒径分布に対してコード長分布を計算するための変換写像を得ることができ、この変換写像の導出について様々な方法が報告されている[63][64][65].

晶析現象のモデル化の検討においては、粒径分布のヒストグラムのあるビンに含まれる結晶について、どのようなコード長で測りとられる可能性があるかをモンテカルロ法によって計算し、コード長分布のヒストグラムの任意のビンに含まれる確率を求めた. このとき、MATLAB の rand 関数[66]を用いて乱数を作成し、ビン内の結晶の代表径・結晶の3次元的回転・ビーム軌跡からの変位という、コード長に影響する3つの要素を乱数によって決定し、数千万回にわたってコード長を求めた. この手法によって、粒径分布のヒストグラムからコード長分布のヒストグラムを算出する変換行列が求められ、この変換行列は **Eq. 2.32** を満たす.

$$\Delta N_{\text{CLD}} = \mathbf{S}_{\text{FBRM}} \Delta N_{\text{CSD}}' \quad 2.32$$

ここで、 $\mathbf{S}_{\text{FBRM}}$  は結晶形状に基づく変換行列、 $\Delta N$  は添字のヒストグラムの要素の列ベクト

ルであり、 $\Delta N_{\text{CLD}}$ は各コード長の単位時間当たりのカウント数のヒストグラム、 $\Delta N_{\text{CSD}}$ は各粒径の単位溶媒質量当たりの結晶個数のヒストグラムに対応している。ただし、収束ビーム反射測定法のカウント数からは溶液に含まれる結晶個数の絶対量の情報は得られないため、区別するために $\Delta N_{\text{CSD}}$ に記号'を付した。Eq. 2.33のように、Eq. 2.32の逆問題を解くことによって粒径分布を得ることができる。

$$\Delta \hat{N}'_{\text{CSD}} = \arg \min_{\Delta N_{\text{CSD}'}} \left\| \Delta N_{\text{CLD}} - \mathbf{S}_{\text{FBRM}} \Delta N_{\text{CSD}'} \right\|_2 \quad 2.33$$

ただしこのとき、粒径分布の全ての要素が負にならないように制約を設けた。ここで、 $\min$ は関数の最小値、 $\arg$ はそのときの引数であり、最小二乗推定量であることを示すために記号^を付した。つまり、Eq. 2.33は誤差のノルムが最小となるような分布 $\Delta N_{\text{CSD}'}$ を求める演算である。Eq. 2.33の非負の線形最小二乗法問題を解くために、MATLABのlsqnonneg関数[67]を使用した。また、得られた分布 $\Delta N_{\text{CSD}'}$ から単位溶媒質量当たりの結晶個数の絶対量の分布 $\Delta N_{\text{CSD}}$ を計算するために、分布 $\Delta N_{\text{CSD}'}$ にあるスカラー量を乗じた。このスカラー量は、分布 $\Delta N_{\text{CSD}}$ の3次モーメントから計算される固相質量が溶質濃度から計算される固相質量と一致するように決定した。溶質濃度の測定や固相質量の算出方法についてはSect. 2.9で詳述した。

## 2.9 全反射測定フーリエ変換赤外分光法

全反射測定フーリエ変換赤外分光法は全反射測定法に基づく赤外分光法である。全反射測定フーリエ変換赤外分光法では、収束ビーム反射測定法と同様に、プローブ型の測定装置をプロセス溶液に直接挿入する。プローブ先端は高屈折率のプリズム材料で構成され、プローブ内部から照射された赤外線はプリズム材料と溶液の界面で全反射してプローブ内に戻り、センサーに検出される。この全反射の際に、赤外線は溶液側にエバネッセント場を形成し、エバネッセント場において溶液と赤外線は相互作用し、赤外線の一部が液相分子に吸収される[60]。ここで、エバネッセント場とは、全反射において低屈折率媒質側にしみ出る光であり、全反射界面から1波長程度の領域に局在する[68]。センサーはこの吸収分を検出し、赤外吸光スペクトルとして出力する。この測定原理のため、全反射測定フーリエ変換赤外分光法は懸濁液のなかで液相成分だけのスペクトルを測定することができる[60]。

全反射測定フーリエ変換赤外分光法で得られる吸光スペクトルは液相組成と温度に依存することが知られている[69]。そのため、晶析現象のモデル化の検討では検量線Eq. 2.34を用いて吸光スペクトルから溶質濃度を求めた。

$$A = a_{\text{cal}} C \theta + b_{\text{cal}} \theta + c_{\text{cal}} C + d_{\text{cal}} \quad 2.34$$

ここで、 $A$ は赤外吸光スペクトルの特性ピーク面積、 $a_{\text{cal}}$ 、 $b_{\text{cal}}$ 、 $c_{\text{cal}}$ 、 $d_{\text{cal}}$ は係数である。係数 $a_{\text{cal}}$ 、 $b_{\text{cal}}$ 、 $c_{\text{cal}}$ は事前の測定により取得した。係数 $d_{\text{cal}}$ は気候や装置の状態によって変動する場合があったため、初期ピーク面積と初期温度から矛盾しない初濃度が計算できるように調整した。ただし、実験時の測定の初期ピーク面積が、検量線取得時の同条件の測定のピー

ク面積と大きく異なる場合は、両者が一致するような適当な定数を実験時の測定のパーク面積に乗じた。

加えて、溶媒和を加味して濃度  $C$  から液相中の溶質質量  $W_a$ 、液相中の溶媒質量  $M_{\text{sol}}$ 、固相質量  $W_h$  を計算するには、それぞれ **Eq. 2.35**, **Eq. 2.36**, **Eq. 2.37** を用いる。

$$W_a = \frac{M_{\text{sol},0} C \{1 - C_0 (R_h - 1)\}}{1 - C (R_h - 1)} \quad 2.35$$

$$M_{\text{sol}} = \frac{W_a}{C} \quad 2.36$$

$$W_h = W_{h0} + R_h (W_{a0} - W_a) \quad 2.37$$

ここで、添字 0 は初期値を示す。**Eq. 2.36**, **Eq. 2.37** は記号の定義により示すことができる。**Eq. 2.35** の導出については **Sect. 2S.7** で示した。

## 2.10 基礎的な数理解モデルと数値シミュレーション

**Chap. 2** においては、結晶の核化と成長のみを素過程とする簡単な数理解モデルを想定した。また、種晶添加晶析において、一次核化速度は二次核化速度に比べて常に無視小となると考え、二次核化のみを考慮した。二次核化速度、成長速度をそれぞれ **Eq. 2.16**, **Eq. 2.22** で表現した。これらの速度式をそれぞれ **Eq. 2.38**, **Eq. 2.39** に再掲する。

$$B_2 = k_{b2,0} \exp\left(-\frac{E_{b2}}{R_g T}\right) \mu_3 (\Delta T)^{b_2} \quad 2.38$$

$$G = k_{g,0} \exp\left(-\frac{E_g}{R_g T}\right) \sigma^g \quad 2.39$$

ここで、本来ならば、二次核化・成長ともに、物理化学的な意味が明確な相対過飽和度  $\sigma$  の累乗関数として速度を数式表現することが好ましい。しかし、晶析現象のモデル化の検討においては、二次核化速度パラメータ推定の際に **Sect. 2.12** の手法を用いたため、この手法と直接関連する過冷却度の累乗関数として二次核化速度を数式表現した。補足として、**Sect. 2.20** において、二次核化及び成長の過飽和度の定義を相対過飽和度  $\sigma$  に統一して物理化学的な考察を加えた。

**Eq. 2.38**, **Eq. 2.39** のうち、二次核化速度定数  $k_{b2,0}$ 、二次核化の活性化エネルギー  $E_{b2}$ 、二次核化速度次数  $b_2$ 、成長速度定数  $k_{g,0}$ 、成長の活性化エネルギー  $E_g$ 、成長速度次数  $g$  は未知のパラメータであり、実験によって推定する必要がある。

これらの素過程の速度を含むポピュレーションバランス **Eq. 2.23** やマスバランス **Eq. 2.24** を満たしながら、数値シミュレーション上で晶析が進行する。Chap. 2におけるこれらの収支式をそれぞれ **Eq. 2.40**, **Eq. 2.41** に示す。

$$\frac{\partial(M_{\text{sol}}n)}{\partial t} + G \frac{\partial(M_{\text{sol}}n)}{\partial L} = M_{\text{sol}} B_2 \delta(L - L_0) \quad 2.40$$

$$\frac{dW_h}{dt} = -R_h \frac{dW_a}{dt} = -\frac{R_h}{R_h - 1} \frac{dM_{\text{sol}}}{dt} = \rho_c k_v \frac{d(M_{\text{sol}}\mu_3)}{dt} \quad 2.41$$

ここで、核化速度に関して **Eq. 2.25** を用いた。

なお、シミュレーションの際には **Sect. 2.6** で述べたモーメント法を用いた。

### 2.11 既往の一次核化速度パラメータ推定手法

二次核化速度パラメータの推定手法を検討する前に、これまでに報告された一次核化速度パラメータの推定手法のうち、特に重要なものについて説明する。

Nývlt は核化の速度論解析の初期の研究で、一次核化の数理モデル **Eq. 2.12** に含まれるパラメータの推定手法を検討した[29]。Nývlt の研究では、種晶非添加系の回分冷却晶析で、溶液の冷却速度  $R$  が一定になるように操作した。このとき、過飽和度が一定以上大きくなると一次核化による結晶析出が顕著に発生する。この顕著な析出のために、溶液の濃度過飽和度  $\Delta C$  は、冷却速度  $R$  に依存するある最大濃度過飽和度  $\Delta C_m$  を越えられないということを見出した。つまり、濃度過飽和度がこの最大濃度過飽和度付近であるとき、冷却による溶解度低下と析出による濃度低下が釣り合うことになり、単位時間当たりの析出質量について **Eq. 2.42** が成立する[29]。

$$R_h M_{\text{sol}} R \frac{dC_{\text{sat}}}{dT} = \rho_c k_v L_0^3 M_{\text{sol}} k_{b1} (\Delta C_m)^{b_1} \quad 2.42$$

ここで、左辺は冷却による溶解度低下から算出した析出速度、右辺は析出による濃度低下から算出した析出速度であり、時間経過による溶媒質量の変化は小さいものとして無視した。また、 $L_0$  はこの測定における平均的な核の粒径である。このときの濃度及び温度付近で、溶解度曲線を傾き  $dC_{\text{sat}}/dT$  の直線とみなすとき、最大濃度過飽和度  $\Delta C_m$  に対応した最大過冷却度  $\Delta T_m$  が存在し、これを準安定域巾 (metastable zone width: MSZW) と呼ぶ[29]。準安定域巾  $\Delta T_m$  を使って **Eq. 2.42** を書き直し、辺々対数をとって整理すると **Eq. 2.43** が得られる。

$$\log \Delta T_m = \frac{1}{b_1} \left\{ \log R - \log k_{b1} - \log \frac{\rho_c k_v L_0^3}{R_h} - (b_1 - 1) \log \frac{dC_{\text{sat}}}{dT} \right\} \quad 2.43$$

ここで、 $\log$  は常用対数であり、準安定域巾  $\Delta T_m$  は最大濃度過飽和度  $\Delta C_m$  を溶解度曲線の傾き  $dC_{\text{sat}}/dT$  で除した量であることを用いた。様々な冷却速度に対して準安定域巾を実験により測定し、**Eq. 2.43** の式に基づく線形フィッティングを行うことで、 $b_1$  及び  $k_{b1}$  を推定することができる[29]。

**Eq. 2.43** に基づく手法では核の成長を無視しており，最大過冷却度に達した際の濃度低下は全て核化によるものとしている．しかし，核の粒径は本来極めて小さいものであり，核化がマスバランスに与える影響は小さいため，濃度低下を引き起こすのは核化ではなく成長であると考えられる．そのため，成長を考慮した修正が必要となる．

この要因を加味して，Nývlt は **Eq. 2.43** に基づく手法を次のように改良した[70]．まず，準安定域巾  $\Delta T_m$  の定義を装置や目視によって核化が初めて検出されたときの過冷却度とし，顕著な濃度変化が起こり始める前に核化を検出するものとした．また，そのときの懸濁密度  $M$  は実験条件に関わらず一定で， $M_m$  であるとした．ここで，懸濁密度とは，単位溶媒質量当たりの固相質量である．加えて，成長速度の数理モデルは **Eq. 2.19** で表されるとし，成長速度パラメータは既知のものとした．これらの仮定のもとで，**Eq. 2.43** は **Eq. 2.44** のように改良される[70]．

$$\log \Delta T_m = \frac{4}{3g+b_1+4} \left\{ \log R - \frac{1}{4} \log k_{b1} - \frac{1}{4} \log \frac{K}{M_m} - \frac{3g+b_1}{4} \log \frac{dC_{\text{sat}}}{dT} \right\} \quad 2.44$$

$$K = \left( \frac{1}{b_1+1} - \frac{3}{g+b_1+2} + \frac{3}{2g+b_1+3} - \frac{1}{3g+b_1+4} \right) \frac{\rho_c k_v k_g^3}{(g+1)^3}$$

ここで，**Eq. 2.44** の誘導については **Sect. 2S.8** に示した．様々な冷却速度に対して準安定域巾を実験により測定し，**Eq. 2.44** の式に基づく線形フィッティングを行うことで，得られた傾きから  $b_1$  を推定することができる[70]．ただし，**Eq. 2.44** で得られる一次核化速度パラメータは成長速度の数理モデルやパラメータに依存し，一次核化速度パラメータのみを簡便に得ることはできない．また，定数部分が核化検出時の懸濁密度  $M_m$  に依存するため，目視の場合など，核化検出方法によっては  $M_m$  の測定が難しく，正確に  $k_{b1}$  を求めることができなくなる．

一方，久保田は結晶の質量や懸濁密度ではなく，結晶個数そのものに注目して，より簡便に一次核化速度パラメータを推定する手法を検討した[71][72]．まず，結晶個数に関する情報を経時的に測定できる装置を用いた実験において，顕著な濃度変化が起こり始める前の結晶析出初期に，単位溶媒質量当たりの結晶個数の閾値  $\mu_{0,m}$  を設ける．また，一次核化速度の数理モデルは **Eq. 2.13** で表されるとし，閾値に至るまでに冷却された温度を準安定域巾  $\Delta T_m$  と定義すると，閾値  $\mu_{0,m}$  と準安定域巾  $\Delta T_m$  の関係について **Eq. 2.45** が成立する[71][72]．

$$\mu_{0,m} = \int_0^{t_m} B_1 dt = \int_0^{t_m} k_{b1} (\Delta T)^{b_1} dt = \int_0^{\Delta T_m} k_{b1} (\Delta T)^{b_1} \frac{d\Delta T}{R} \quad 2.45$$

ここで， $t_m$  は閾値に達した時刻である．**Eq. 2.45** を準安定域巾  $\Delta T_m$  について解き，辺々対数をとることによって，**Eq. 2.46** が誘導される．

$$\log \Delta T_m = \frac{1}{b_1+1} \left[ \log R - \log k_{b1} + \log \left\{ \mu_{0,m} (b_1+1) \right\} \right] \quad 2.46$$

様々な冷却速度に対して準安定域巾を実験により測定し、**Eq. 2.46** の式に基づく線形フィッティングを行うことで、 $b_1$  を推定することができる[71][72]。また、数式上は  $k_{b1}$  を推定することもできるが、実際は、装置の検出感度の問題により閾値  $\mu_{0,m}$  を一次核化直後に設定することは難しく、検出感度が低い場合、閾値に到達する頃には二次核化の影響を多分に受けてしまう[72][73]。このため、**Eq. 2.46** から得られた一次核化速度係数の解釈には注意を要する。

### 2.12 新規の二次核化速度パラメータ推定手法

久保田の手法は種晶由来の二次核化速度パラメータ推定に使用することもできる。種晶添加系で単位溶媒質量当たりの種晶の結晶個数  $\mu_{0,s}$  が分かっているならば、新生の結晶個数は閾値  $\mu_{0,m}$  から種晶  $\mu_{0,s}$  を差し引いたものなので、**Eq. 2.46** と同様の議論により **Eq. 2.47** を誘導することができる[74]。

$$\log \Delta T_m = \frac{1}{b_2 + 1} \left[ \log R - \log k_{b2} + \log \frac{(\mu_{0,m} - \mu_{0,s})(b_2 + 1)}{\mu_{3,s}} \right] \quad \mathbf{2.47}$$

ここで、二次核化速度の数理モデルは **Eq. 2.15** で表されるとし、二次核化速度係数を定数とし、3次モーメントは種晶から増加しないものとした。

**Eq. 2.47** は結晶析出に伴う3次モーメントの増加を無視している。しかし実際は、種晶は二次核化を促進し、新たに生まれた結晶もまた二次核化を促進するうえに、これらの結晶は成長するため、種晶個数  $\mu_{0,s}$  と明確に区別できる程度の大きさの閾値  $\mu_{0,m}$  を設定した場合、この増加は無視できない。

そのため、本研究では、この3次モーメントの増加の影響を加味した新規の二次核化速度パラメータ推定手法を検討した。種晶添加から閾値に至るまでの結晶の平均質量径の変化を無視すると、この間、3次モーメントは0次モーメントに比例し、**Eq. 2.30** より **Eq. 2.48** が成立する。

$$\mu_3 = L_{3,0,s}^3 \mu_0 \quad \mathbf{2.48}$$

ここで、 $L_{3,0,s}$  は種晶の平均質量径である。実際には、種晶添加から閾値に至るまでに、二次核化によって結晶個数は増加し、成長によって固相質量も増加する。前者は平均質量径を小さくする方向に作用し、後者は大きくする方向に作用するため、これらはある程度拮抗して平均質量径の変化は許容できる範囲に収まると考えられる。**Eq. 2.48** を用いて、種晶添加から閾値に至るまでに平均的な影響を及ぼす3次モーメントを計算すると、**Eq. 2.49** のように種晶の3次モーメントと閾値の3次モーメントの対数平均となる。

$$\mu_{3,av} = \frac{\mu_{3,m} - \mu_{3,s}}{\ln(\mu_{3,m}/\mu_{3,s})} = \frac{r-1}{\ln r} \mu_{3,s} \quad \mathbf{2.49}$$

ここで、 $r$ は閾値と種晶の結晶個数比または固相質量比である。Eq. 2.49 が得られる根拠については Sect. 2S.9 に示した。この平均3次モーメント  $\mu_{3,av}$  を Eq. 2.15 に代入し、Eq. 2.46 と同様の議論により準安定域巾と冷却速度の関係を求めると、結果として Eq. 2.47 の  $\mu_{3,s}$  が  $\mu_{3,av}$  に置き換わった式が誘導される。これを整理して Eq. 2.50 が得られる。

$$\log \Delta T_m = \frac{1}{b_2 + 1} \left[ \log(R \ln r) - \log k_{b_2} + \log \frac{b_2 + 1}{L_{3,0,s}^3} \right] \quad 2.50$$

ここで、平均質量径の定義 Eq. 2.30 を用いた。

Eq. 2.50 は種晶添加から閾値に至るまでの結晶量の増加を加味しており、顕著な濃度変化が起こり始める前であれば閾値の変化を簡便に線形フィッティングに組み込むことができる。つまり、異なる閾値のデータを統合して線形フィッティングを行うことができる。よって、様々な冷却速度及び様々な閾値に対して準安定域巾を実験により測定し、Eq. 2.50 に基づく線形フィッティングを行うことで、得られた傾きと切片から  $b_2$  及び  $k_{b_2}$  を簡便に推定することができると考えた。このように、閾値を様々な変化させられることは、測定データのノイズが多い期間や二次核化以外の現象の影響が強い期間を避けて、都合の良い期間の測定データのみから二次核化速度パラメータを線形的に推定することを可能にすると考えられる。

また、Chap. 2 では、Eq. 2.50 を用いて  $b_2$  及び  $k_{b_2}$  を推定した後、Eq. 2.16 に含まれるアレニウスの式の数値定数  $k_{b_2,0}$  と活性化エネルギー  $E_{b_2}$  を推定した。この手法として、Sect. 2.13 で示した非線形フィッティングを用いた。非線形フィッティングでは活性化エネルギー  $E_{b_2}$  のみを推定し、速度定数  $k_{b_2,0}$  については、Eq. 2.50 に基づく線形フィッティングで推定した速度係数  $k_{b_2}$  と非線形フィッティングで推定した活性化エネルギー  $E_{b_2}$  を用いて、Eq. 2.51 により推定した。

$$k_{b_2,0} = k_{b_2} \exp \left( \frac{E_{b_2}}{R_g T_{av}} \right) \quad 2.51$$

ここで、 $T_{av}$  は Eq. 2.50 による推定に用いた全プロットの平均温度である。1プロットの平均温度については種晶添加から閾値に至るまでの温度の積分平均とし、推定に用いた全プロットの積分平均温度の算術平均を  $T_{av}$  とした。

### 2.13 成長速度パラメータ推定手法

成長速度の測定及び成長速度パラメータの推定に関しては、成長のモデルや系、成長速度の定義などによって様々な手法が報告されている[36][75] [76] [77].

Chap. 2 においては、種晶添加回分冷却晶析のプロセス環境中の成長速度パラメータを得るために、インライン測定から得られる溶質濃度や結晶粒径などの情報から成長速度パラメータ推定を行った。ただし、プロセス中では成長のほかに二次核化も生じているため、成



長現象のみを取り出して速度論解析を行うことは難しい．そこで，**Sect. 2.12** の手法で二次核化速度パラメータを推定した後，既知の二次核化速度パラメータを **Sect. 2.10** の晶析モデルに代入し，晶析モデルを用いた非線形フィッティングにより未知の成長速度パラメータを推定した．併せて，二次核化の活性化エネルギー  $E_{b2}$  も推定した．この非線形フィッティングには **Eq. 2.52** で表される評価関数を用いた．

$$F(\mathbf{a}) = \sum_j \sum_{t=0}^{t_{\text{total},j}} \left[ \left\{ \frac{(C_{\text{sim},j}(t|\mathbf{a}) - C_{\text{obs},j}(t))}{\max C_{\text{obs},j}} \right\}^2 + \left\{ \frac{(L_{3,0,\text{sim},j}(t|\mathbf{a}) - L_{3,0,\text{obs},j}(t))}{\max L_{3,0,\text{obs},j}} \right\}^2 \right] / \dim \mathbf{t}_j \quad 2.52$$

$$\mathbf{a} = \left[ \frac{E_{b2}}{1000 \cdot R_g} \quad \log k_{g,0} \quad \frac{E_g}{1000 \cdot R_g} \quad g \right]$$

ここで， $F$  は正規化された濃度と平均質量径の二乗誤差に基づく評価関数， $t_{\text{total}}$  は回分時間， $\mathbf{a}$  は推定されるパラメータのベクトル， $j$  は回分の回数であり，**Chap. 2** では条件の異なる 5 回分の測定データを評価関数に組み込んだため， $j$  は 1~5 の整数値をとる．添字 **sim** はシミュレーションによる計算値，**obs** はインライン測定による実測値を表し，インライン測定による実測値は装置の測定間隔に従って間欠的に取得される．回分時間にわたる濃度と平均質量径の全測定データ及び全時刻はベクトル量であるため太字で示した．この測定間隔に合わせて数値シミュレーションを行い，計算値を取得するが，計算値は時間だけでなくパラメータにも依存するため，依存の表記 ( $|\mathbf{a}$ ) を用いた．また，全ての実験において測定間隔は一定としたため，回分時間が長いほど測定データ数は多くなる．各回分の時間の長さが評価関数内での各回分の重要性に影響しないように， $\dim \mathbf{t}_j$  で除して正規化した．ここで， $\dim$  はベクトルの次元または要素数である．加えて，測定データの種類によって値のオーダーが異なるため，各々の測定データについて，最大値 **max** で除して正規化した．

この評価関数は濃度と平均質量径の二乗誤差に基づいており，評価関数を最小にするようなパラメータベクトルが求めるべきパラメータの組み合わせである．よって，求めるべきパラメータベクトルは **Eq. 2.53** のように表される．

$$\hat{\mathbf{a}} = \arg \min_{\mathbf{a}} F(\mathbf{a}) \quad 2.53$$

ここで，推定量であることを示すために記号  $\hat{\phantom{a}}$  を付した．

**Chap. 2** においては，**Eq. 2.53** で示した非線形最小二乗問題を解くために，MATLAB の `lsqnonlin` 関数[78]を使用した．このなかで，パラメータベクトルの各成分が評価関数に対して同程度の影響を持つように，**Eq. 2.52** の 2 つ目の等式に示したスケールングを行った．また，`lsqnonlin` 関数で最小化を行う際に **Eq. 2.54** に示した開始点を使用した．

$$\mathbf{a}_0 = [7.5 \quad 2 \quad 5 \quad 1.5] \text{ in SI units} \quad 2.54$$

この開始点は、これらのパラメータが通常とりうる値の範囲から中心的なものを選択した。Isqnonlin 関数は開始点近傍から評価関数を最小にするパラメータベクトルを探索し始める。そのようにして得られたパラメータベクトルを再び開始点として使用し、再び最小化計算を行って値の収束を確認した。

#### 2.14 実験の晶析系の対象物質

晶析現象のモデル化の検討ではアセトアミノフェン(acetaminophen: AAP)–エタノール溶液系と L–アルギニン(L-arginine: Arg)–水溶液系を対象物質とした。アセトアミノフェンは東京化成工業株式会社(東京)で購入したものをを用いた。エタノールと L–アルギニンは富士フイルム和光純薬株式会社(大阪)で購入したものをを用いた。水はカートリッジ純水器(G-10, オルガノ株式会社, 東京)を用いて処理した純水を用いた。各物質の物性を **Tab. 2.1** に示す。ここで、溶解度に関する詳細なデータを **Sect. 2S.10** に示した。

**Tab. 2.1 Physical properties of experimental system.**

	AAP-ethanol	Arg-water
Molecular formula of solute	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
Molecular weight of solute	151.2 g mol <sup>-1</sup>	174.2 g mol <sup>-1</sup>
Molecular formula of solvent	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	H <sub>2</sub> O
Molecular weight of solvent	46.07 g mol <sup>-1</sup>	18.02 g mol <sup>-1</sup>
Formula weight ratio, $R_h$	1 (ansolvate)	1.207 (dihydrate)
Volume shape factor, $k_v$ <sup>※1</sup>	1 / 1.5 / 1.5 / 6 = 2 / 27	1 / 3 / 3 = 1 / 9
Solid density, $\rho_c$ <sup>※2</sup>	1296 kg m <sup>-3</sup>	1324 kg m <sup>-3</sup>
Solvent density at 20 °C	801.7 kg m <sup>-3</sup> <sup>※1</sup>	998.2 kg m <sup>-3</sup> <sup>※3</sup>
Solubility / (g g-solvent <sup>-1</sup> ) <sup>※1</sup>	90.3 ( $\theta / 10^3 / ^\circ\text{C}$ ) <sup>2</sup> + 0.433 ( $\theta / 10^3 / ^\circ\text{C}$ ) + 0.170	182 ( $\theta / 10^3 / ^\circ\text{C}$ ) <sup>2</sup> – 1.37 ( $\theta / 10^3 / ^\circ\text{C}$ ) + 0.102

※1：事前の測定により取得，※2：文献[79][80]より計算，※3：文献[81]より引用

アセトアミノフェンは解熱鎮痛剤などに用いられる医薬品であり、水に溶けづらく、エタノールやアセトンなどの有機溶媒に溶けやすい[82][83]。アセトアミノフェンの構造式を **Fig. 2.1** に示す。アセトアミノフェンの結晶構造について、単斜晶系の安定多形 Form I, 斜方晶系の準安定多形 Form II, Form III が常温常圧で得られることが報告されている[84][85]。晶析現象のモデル化の検討で扱うものは安定多形のみである。また、顕微鏡法によってアセトアミノフェンの平均的な結晶形状を観察した結果、**Fig. 2.2** で示される3軸が直交する八面体であると判断し、最長軸の長さを代表径と定義した。顕微鏡法には実体顕微鏡(SZX10, オリンパス株式会社, 東京)を用いた。この結晶の顕微鏡写真の例は **Fig. 2.12** を参照されたい。**Fig. 2.2** は体積形状係数の計算にも用いられる。加えて、アセトアミノフェンの溶解度は溶媒組成の影響を強く受けることが報告されている[82][83]。そのため、エタノールに純

水を加え共沸点組成付近に調製することによって溶解度の変化を防いだ。この調製の際に、振動式密度計(DA-500, 京都電子工業株式会社, 京都)を用いた。

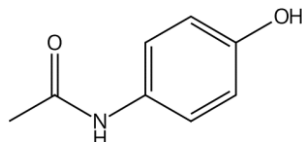


Fig. 2.1 Chemical structure of acetaminophen [86].

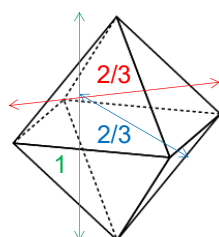


Fig. 2.2 Crystal shape of acetaminophen.

L-アルギニン(lysine)は滋養強壮剤などに用いられる塩基性アミノ酸の一種であり、水に溶けやすい[87][88]。L-アルギニンの構造式を Fig. 2.3 に示す。L-アルギニンの水和物について、単斜晶系の無水物、斜方晶系の二水和物が得られることが知られている[80][89]。L-アルギニン-水溶液系では 46 °C 付近に転移点が存在し、転移温度以上では無水物が安定、転移温度以下では二水和物が安定であると報告されている[90]。晶析現象のモデル化の検討で使用した試薬は無水物であったが、この検討で扱う実験範囲で析出する結晶は二水和物のみであった。よって、溶液調製時には試薬の無水物結晶を使用した。また、顕微鏡法によって L-アルギニンの平均的な結晶形状を観察した結果、Fig. 2.4 で示される直方体であると判断し、最長辺の長さを代表径と定義した。この結晶の顕微鏡写真の例は Fig. 2.12 を参照されたい。Fig. 2.4 は体積形状係数の計算にも用いられる。加えて、L-アルギニン無水物は常温で吸湿して水和しやすい性質を持つことが確認された。このため、試薬や種晶の組成の確認などの際にデスクトップ X 線回折装置(Mini Flex 600, 株式会社リガク, 東京)を用いた。

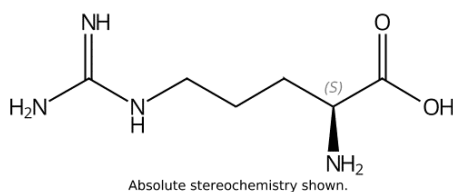


Fig. 2.3 Chemical structure of L-arginine [91].

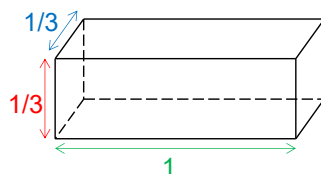


Fig. 2.4 Crystal shape of L-arginine.

アセトアミノフェンと L-アルギニン は親水性やアスペクト比の観点から好対照をなす。このため、これらの物質系に対して本研究の晶析現象のモデル化手法が適用可能であるならば、ある程度広範な物質系に応用できることが期待される。

### 2.15 実験装置

晶析現象のモデル化の検討で用いた実験装置図を Fig. 2.5 に示す。

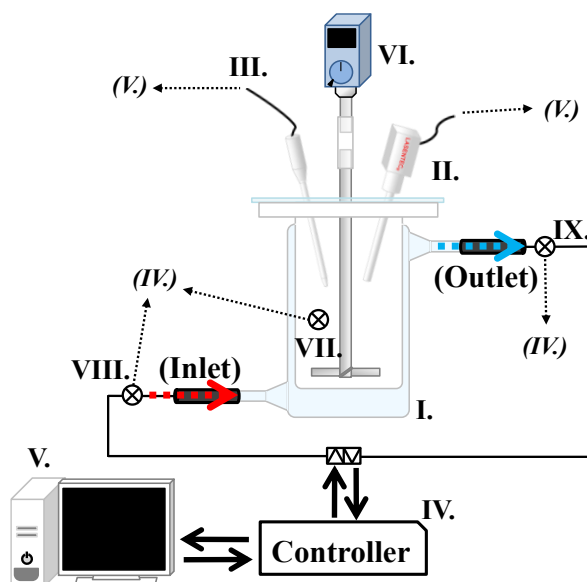


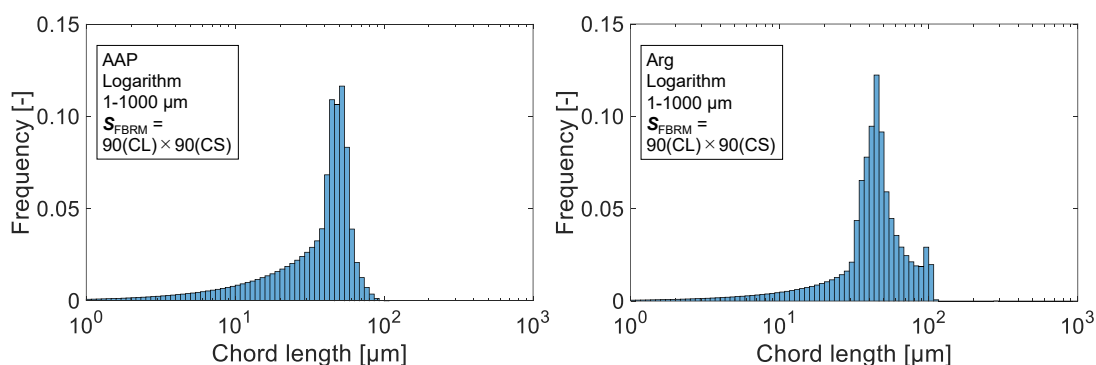
Fig. 2.5 Experimental apparatus.

ここで、I はジャケット付き 500 mL ガラスビーカー、II は FBRM プローブ、III は ATR-FT-IR (ReactIR 45m, Mettler-Toledo International Inc., スイス)プローブ、IV はプログラマブルメジャメントコントローラ(AD-4820, 株式会社エー・アンド・デイ, 東京)、V はデータ収集用コンピュータ、VI は攪拌機(ポリテトラフルオロエチレン製, ピッチドパドル翼型, 羽根幅 40 mm)、VII は晶析槽内温度計、VIII はジャケット入口温度計、IX はジャケット出口温度計である。

**Sect. 2.7** で述べた通り、粒径分布、溶質濃度、溶液温度に関するインライン測定データを取得するために、II の FBRM プローブ、III の ATR-FT-IR プローブ、VII の晶析槽内温度計を使用した。これらのインライン測定装置の測定間隔は 10 秒とした。

VII, VIII, IX の3つの温度計(Pt100, JIS C 1604-1997/IEC 751)から得られる温度の情報はIVのプログラブルメジャメントコントローラに送られ、晶析槽内温度計の制御に使用される。晶析現象のモデル化の検討では、晶析槽内温度をあらかじめ設定した温度プロファイルに従わせるために設定値ランプシーケンス制御を用いた。設定値ランプシーケンス制御では、晶析槽内温度をランプ関数の線形結合で表現される温度プロファイルに従わせるために、ジャケット入口温度の設定値を操作した。ジャケット入口温度は循環流路のヒータ出力及び冷却水流量を調節することにより制御した。加えて、温度プロファイルの設定値の勾配が変化する際に、晶析槽内温度のオーバーシュートを避けるために、勾配変化を滑らかにするようにスムージングした。

IIのFBRMについて、**Chap. 2**ではFBRM (M500, Mettler-Toledo International Inc., スイス)を用いた。測定範囲を1~1000  $\mu\text{m}$ とし、測定範囲を対数軸上で90分割したコード長分布のヒストグラムを出力した。また、**Sect. 2.8**で示した方法で、**Fig. 2.2**, **Fig. 2.4**に示した結晶形状に基づく変換行列を作成し、**Eq. 2.33**で示される逆問題を解くために変換行列を使用して粒径分布を計算した。粒径分布は粒径範囲を1~1000  $\mu\text{m}$ とし、粒径範囲を対数軸上で90分割したヒストグラムとして出力した。例として、アセトアミノフェン及びL-アルギニンの粒径分布のヒストグラムの60番目のビン(92.6~100  $\mu\text{m}$ )が、どのようなコード長分布として測りとられるか計算したものを**Fig. 2.6**に示す。



**Fig. 2.6** Example of the CLD from 60th bin in CSD.

IIIのATR-FT-IRについて、物質ごとにあらかじめ注目する特性ピークを決定した。アセトアミノフェンのベンゼン環由来[92]の特性ピーク  $1533\sim 1488\text{ cm}^{-1}$ と、L-アルギニンのアルキル基由来[93]の特性ピーク  $1439\sim 1380\text{ cm}^{-1}$ に注目した。ただし、アセトアミノフェンの特性ピークは、溶媒であるエタノールのアルキル基由来[94]の特性ピークと一部重複する。このため、純溶媒の赤外吸光スペクトルをあらかじめ測定し、アセトアミノフェン-エタノール溶液の赤外吸光スペクトルから差し引いたスペクトルの特性ピークを解析に使用した。特性ピークの開始点波数と終了点波数の2点を通るベースラインと、特性ピークが囲む面積を特性ピーク面積とし、**Sect. 2.9**で示した方法で溶質濃度を計算した。この際に使用した

検量線 Eq. 2.34 の係数を Tab. 2.2 に示す. 検量線式の係数の取得に関する詳細なデータは Sect. 2S.11 に示した.

**Tab. 2.2 Coefficients of ATR-FT-IR calibration equation<sup>※1</sup>.**

	AAP-ethanol	Arg-water
$a_{cal}$ [ $10^{-3}$ a.u. $^{\circ}\text{C}^{-1}$ kg $^{-1}$ kg-solvent]	-63.5	0
$b_{cal}$ [ $10^{-3}$ a.u. $^{\circ}\text{C}^{-1}$ ]	2.66	-3.10
$c_{cal}$ [a.u. kg $^{-1}$ kg-solvent]	13.2	7.05

※1：事前の測定により取得

### 2.16 実験の晶析系の晶析操作

Chap. 2 においては, Sect. 2.17 の二次核化速度パラメータ推定, Sect. 2.18 の成長速度パラメータ推定, 及び Sect. 2.19 の数値シミュレーションとの比較という 3 つの目的のために 2 つの物質系で晶析操作を行った. 全ての目的及び物質系に共通する操作手順は以下の通りである.

まず, 初期温度で飽和する溶液を溶媒 300 mL に対して調製し, 初期温度より 5 度高い温度で攪拌及び溶解させた. 次に, 溶液を攪拌しながら直線冷却(冷却速度が一定になるように冷却)した. 冷却の過程で, 溶液温度が初期温度, つまり飽和温度に達したときに, 種晶を 50 mg 添加し, インライン測定を開始した. 最後に, 溶液が終了温度に達するまで直線冷却を続けた. 終了温度に達した後も, インライン測定の終了時間までしばらく終了温度で保温した. 物質ごとの詳細な実験条件を Tab. 2.3 に示す.

**Tab. 2.3 Experimental conditions.**

	AAP-ethanol	Arg-water
Mass of solute [g]	100	105
Initial temperature [ $^{\circ}\text{C}$ ]	50	40
Final temperature [ $^{\circ}\text{C}$ ]	20	15
Agitator speed [rpm]	400	300
Seed crystal size <sup>※1</sup> [ $\mu\text{m}$ ]	44-88	44-74

※1：篩い分けによって調製したため篩径である

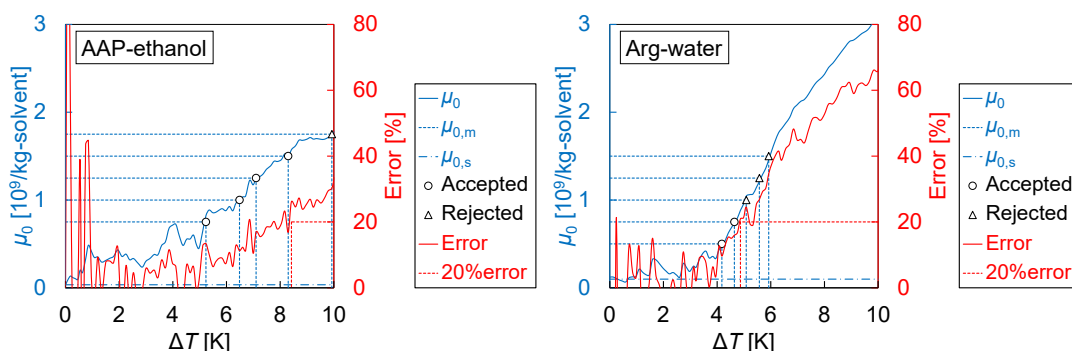
冷却速度については, まず, 種晶由来の二次核化速度パラメータ推定のために, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 2.0 K/min の 10 通りの条件で実験を行った. 1 回の測定のなかで実際に二次核化速度パラメータ推定のために反映される部分は, あらかじめ設定した閾値に到達するまでの晶析初期の領域である. 特に, 冷却の速い条件では, この領域で二次核化の影響が顕著であり, 結晶の成長や破砕, 凝集といった現象の影響は抑えられていると考えられる.

次に、成長速度パラメータ推定のために、0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6 K/min の 5 通りの条件で実験を行った。この条件では、二次核化及び成長の影響がインライン測定データに反映されると期待される。ただし、晶析終盤の懸濁密度の大きい期間においては、結晶の破碎や凝集といった現象の影響が現れる可能性があるため、終了温度よりも 5 度高い温度でインライン測定を打ち切った。また、この条件で得られたインライン測定データを用いて、二次核化の活性化エネルギーも併せて推定した。

最後に、数値シミュレーションとの比較のために、比較的遅い冷却(0.4 K/min)と比較的速い冷却(1.4 K/min)の 2 通りの条件で実験を行った。

### 2.17 二次核化速度パラメータ推定結果

二次核化速度パラメータ推定のための 10 通りの条件における実験のインライン測定データと、物質ごとに設定した 5 通りの結晶個数の閾値の、計 50 通りの準安定域巾に関するデータから、Eq. 2.50 を用いて二次核化速度係数  $k_{b2}$  と二次核化速度次数  $b_2$  を推定した。ただし、Eq. 2.50 は、Eq. 2.46 と同様に、Eq. 2.45 で表されるような核化速度の積分から誘導されており、この積分では、結晶析出に伴う濃度低下を無視している。つまり、結晶個数が閾値に達するまでに溶液が冷却された温度と、結晶個数が閾値に達したときの過冷却度が等しいことを仮定している。よって、結晶個数が閾値に達したときに濃度が顕著に低下している場合、この仮定が成立しなくなるため、その準安定域巾に関するデータを棄却しなければならない。そこで、結晶個数が閾値に達するまでに溶液が冷却された温度に対する、結晶個数が閾値に達したときの実際の過冷却度の、誤差率が 20% 以上になったデータを棄却した。例として、両物質系の 0.8 K/min の準安定域巾に関するデータの採否決定の過程を Fig. 2.7 に示す。



**Fig. 2.7** Examples of data acquisition of metastable zone widths at the cooling rate of 0.8 K/min.

ここで、横軸は溶液が冷却された温度、青で示した左側縦軸は単位溶媒質量当たりの結晶個数  $\mu_0$ 、赤で示した右側縦軸は前述の誤差率である。

結晶個数の閾値  $\mu_{0,m}$  は、インライン測定装置が安定して結晶個数  $\mu_0$  を測定できるようになる領域の比較的早期の段階に、 $2.5 \times 10^8 \text{ kg-solvent}^{-1}$  刻みで 5 通り設定した。設定した閾値は青の破線で示されており、各々の閾値に達するまでに冷却された温度も青の破線で示した。これらのプロットは、赤の実線で示した誤差率が 20% 未満である場合に限り、二次核化速度パラメータ推定のために採用される。採用されたプロットを丸、棄却されたプロットを三角で示した。

基本的には、冷却が進行するほど結晶析出も進み、誤差率も大きくなる。参考として、プロットが最後に採用された後、誤差率が 20% に達したタイミングを赤の破線で示した。測定のノイズの影響を受ける場合もあるが、誤差率が 20% に達してからは不可逆的にプロットが棄却されるようになるため、大きい閾値のプロットは棄却されやすいと考えられる。

加えて、種晶の結晶個数  $\mu_{0,s}$  を鎖線で付記した。種晶の結晶個数は、Sect. 2.18 のための 5 通りの条件において、結晶個数のインライン測定データの初期の傾向を平均化することによって算出された。算出された種晶の結晶個数は、アセトアミノフェン-エタノール溶液系で  $3.50 \times 10^7 \text{ kg-solvent}^{-1}$ 、L-アルギニン-水溶液系で  $9.92 \times 10^7 \text{ kg-solvent}^{-1}$  であった。Fig. 2.7 によれば、異なる実験条件から算出されたこれらの種晶の結晶個数は、0.8 K/min の条件における初期の結晶個数の傾向と許容できる精度で一致している。しかし、このように溶液内で分散させて測定した種晶の結晶個数は、種晶添加量と種晶の篩径から推算される結晶個数よりも多くなる。これは、乾燥した種晶を溶液に添加してから溶液内で種晶が完全に分散するまでに、多結晶の種晶が攪拌の衝撃で破壊されたり、種晶表面に付着していた微結晶が剥離したりするからであると言われている[25][26]。

このような過程を経て採用された準安定域巾に関するデータを、Eq. 2.50 に基づき横軸を  $R \ln r$  として整理した両対数グラフを Fig. 2.8 に示す。

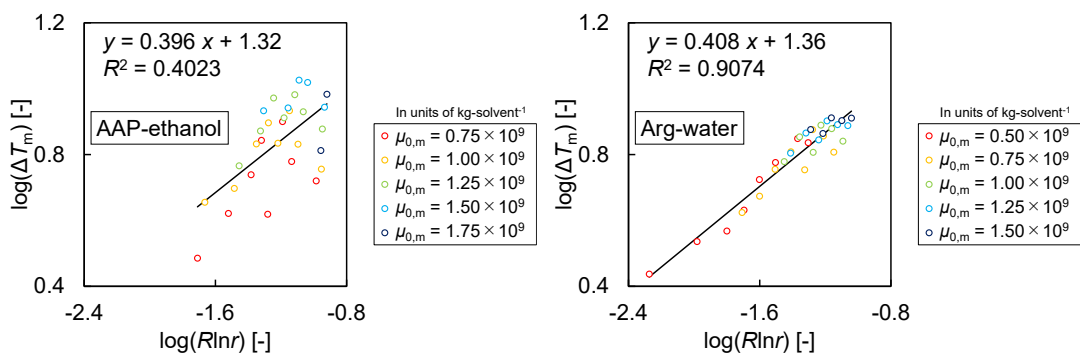


Fig. 2.8 MSZW vs.  $R \ln r$ .

ここで、閾値ごとにプロットを色分けして区別した。小さい閾値のプロットの数はいくつかの大きい閾値のものより多くなっている。これは、特に冷却が遅い条件で、大きい閾値に至るまでに濃度が顕著に低下したためにプロットが棄却されたからである。



併せて、推定に用いた全プロットの積分平均温度の算術平均として、二次核化速度パラメータ推定における平均絶対温度  $T_{av}$  を算出した。算出された平均絶対温度は、アセトアミノフェン-エタノール溶液系で 320 K、L-アルギニン-水溶液系で 310 K であった。

回帰分析の結果として、アセトアミノフェン-エタノール溶液系ではL-アルギニン-水溶液系よりも回帰直線の決定係数  $R^2$  が小さくなった。これは、アセトアミノフェン-エタノール溶液系では溶解度の温度依存性がL-アルギニン-水溶液系よりも小さいため、両物質系を同様に冷却したときに、アセトアミノフェン-エタノール溶液系の個数の増加の方が緩やかになり、測定ノイズの影響をより強く受けたからであると考えられる。実際、この傾向は Fig. 2.7 にも表れている。

これらの回帰直線の切片と傾きから、Eq. 2.50 を用いて二次核化速度係数  $k_{b2}$  と二次核化速度次数  $b_2$  を推定した結果を Tab. 2.4 に示す。

**Tab. 2.4 Kinetic parameters of secondary nucleation.**

	AAP-ethanol	Arg-water
Secondary nucleation coefficient, $k_{b2}$ [ $10^9/s/m^3/K^{b_2}$ ]	19.2	102
Secondary nucleation order, $b_2$ [-]	1.52	1.45

ここで、Fig. 2.7 に示した種晶の結晶個数  $\mu_{0,s}$ 、Tab. 2.1 に示した体積形状係数  $k_v$  及び固相密度  $\rho_c$ 、並びに 50 mg の種晶添加量という操作条件から、種晶の平均質量径  $L_{3,0,s}$  を算出し、その値を二次核化速度係数の推定に使用した。算出された種晶の平均質量径は、アセトアミノフェン-エタノール溶液系で 39.6  $\mu\text{m}$ 、L-アルギニン-水溶液系で 22.5  $\mu\text{m}$  であった。

### 2.18 成長速度パラメータ推定結果

成長速度パラメータと二次核化の活性化エネルギーの推定のための 5 通りの条件における実験の濃度と平均質量径に関するインライン測定データから、Sect. 2.13 に示した手順に従って二次核化の活性化エネルギー  $E_{b2}$ 、成長速度定数  $k_{g,0}$ 、成長の活性化エネルギー  $E_g$ 、成長速度次数  $g$  を推定した。Sect. 2.17 で推定された二次核化速度パラメータと併せて、ここまでに推定された晶析現象の速度論的パラメータを Tab. 2.5 に全て示す。

Tab. 2.5 Kinetic parameters of crystallization phenomena.

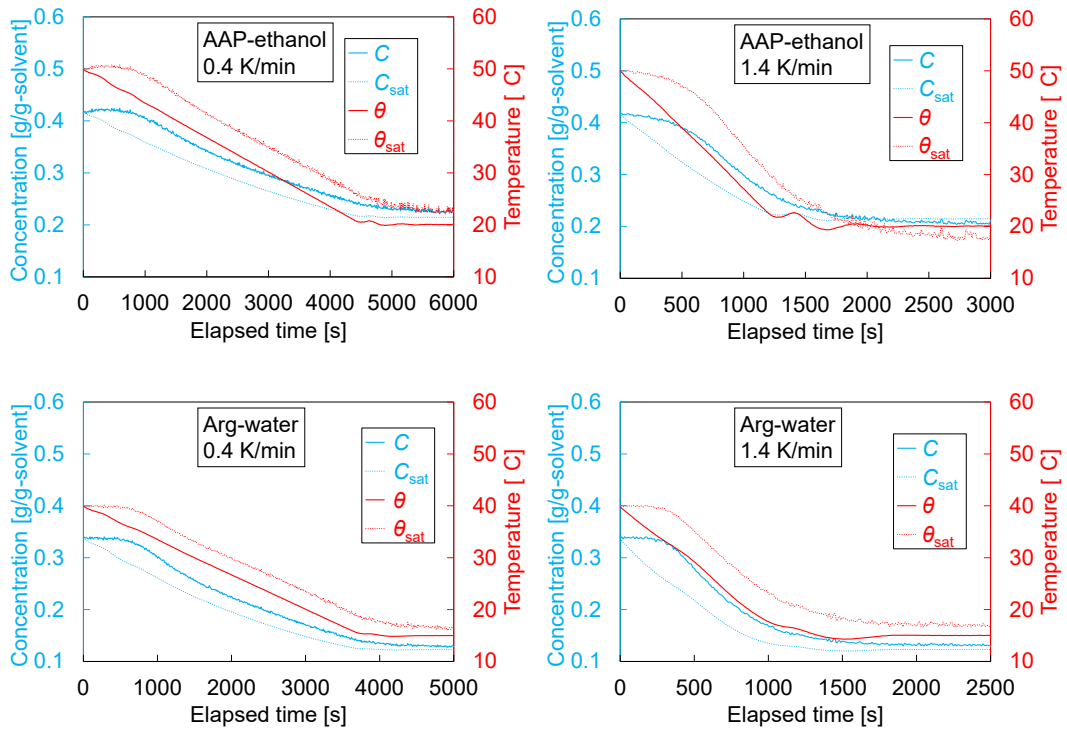
	AAP-ethanol	Arg-water
Secondary nucleation constant, $k_{b2,0}$ [ $s^{-1} m^{-3} K^{-b_2}$ ]	$1.36 \times 10^{23}$	$2.11 \times 10^{35}$
Activation energy of secondary nucleation, $E_{b2}$ [kJ/mol]	78.6	144
Secondary nucleation order, $b_2$ [-]	1.52	1.45
Growth constant, $k_{g,0}$ [m/s]	45.2	53.2
Activation energy of growth, $E_g$ [kJ/mol]	43.8	43.3
Growth order, $g$ [-]	0.960	0.899

ここで、**Fig. 2.8** より算出した二次核化速度パラメータ推定の平均絶対温度  $T_{av}$ 、**Tab. 2.4** に示した二次核化速度係数  $k_{b2}$ 、及び **Eq. 2.51** を用いて二次核化速度定数  $k_{b2,0}$  を推定した。

併せて、**Sect. 2.18** のための 5 通りの条件における粒径分布のインライン測定の検出下限の平均値として、数値シミュレーションに必要な検出下限粒径  $L_0$  を算出した。算出された検出下限粒径は、アセトアミノフェン-エタノール溶液系で  $7.97 \mu m$ 、L-アルギニン-水溶液系で  $8.15 \mu m$  であった。

### 2.19 インライン測定データと数値シミュレーションの比較

数値シミュレーションとの比較のために、 $0.4 K/min$  と  $1.4 K/min$  の 2 通りの条件で実験を行った。この間、**Sect. 2.15** で述べたように、溶液温度・溶質濃度・粒径分布をインライン測定した。まず、インライン測定によって得られた温度、濃度の時間変化を **Fig. 2.9** に示す。



**Fig. 2.9** Change in temperature and in concentration with time.

ここで、横軸は時間  $t$ 、青で示した左側縦軸は溶質濃度  $C$ 、赤で示した右側縦軸は溶液温度  $\theta$  である。溶液温度のインライン測定データは晶析槽内温度計から取得し、溶質濃度のインライン測定データは ATR-FT-IR プローブと溶液温度のデータから取得した。溶液温度と溶質濃度をそれぞれ赤と青の実線で示した。加えて、濃度から計算される飽和温度  $\theta_{\text{sat}}$  を赤の点線で示し、温度から計算される飽和濃度  $C_{\text{sat}}$  を青の点線で示した。

次に、インライン測定によって得られた粒径分布の時間変化を **Fig. 2.10** に示す。

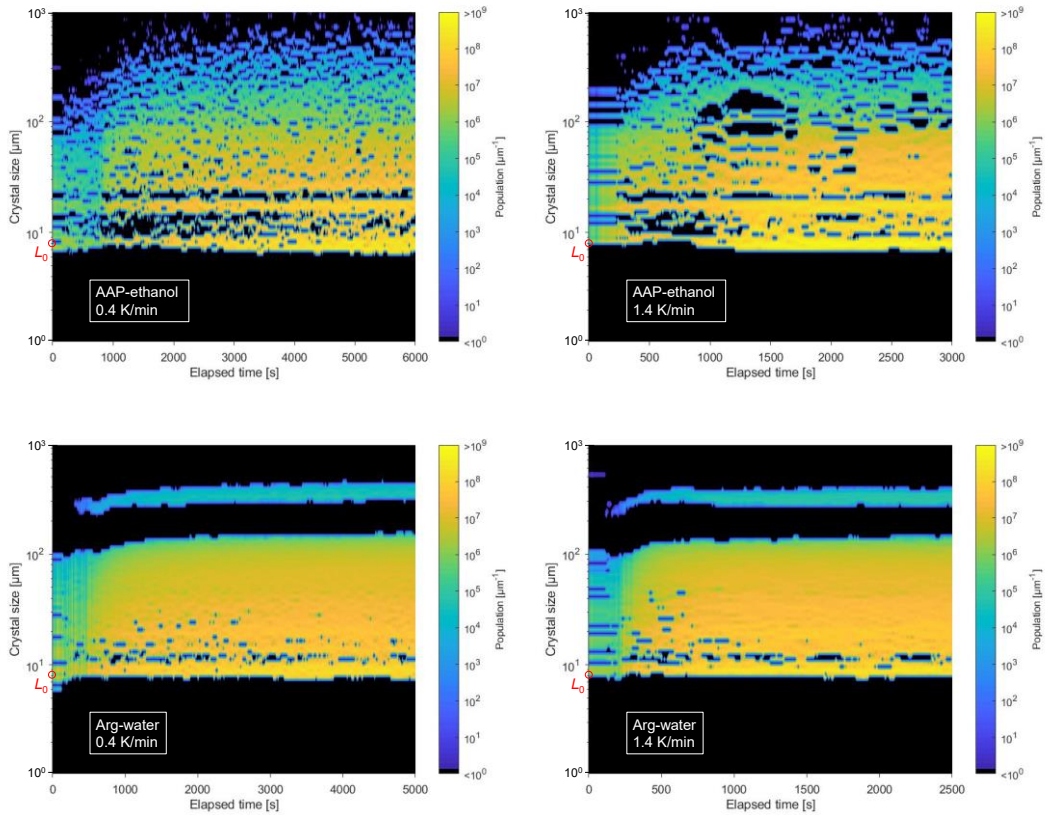


Fig. 2.10 Change in crystal size distribution with time.

ここで、横軸は時間  $t$ 、縦軸は対数スケールの結晶粒径  $L$ 、カラーバーは単位結晶粒径当たりの対数スケールの結晶個数  $M_{sol}n$  である。この結晶個数の絶対量のインライン測定データはFBRMプローブと溶質濃度のデータから取得した。併せて、Sect. 2.18で述べた検出下限粒径  $L_0$  の位置が分かるように赤の丸で示した。ただし、乾燥した種晶を溶液に添加してから溶液内で種晶が完全に分散するまでの期間において、FBRMプローブから得られる粒径分布のインライン測定データは著しいノイズを含むため、このデータを棄却して、この期間の粒径分布の変化を無視した。

Tab. 2.5に示した二次核化及び成長の速度論的パラメータをSect. 2.10に示した数理モデルに代入し数値シミュレーションを行うことによって各種の特性値の時間変化を予測することができる。この際に、ポピュレーションバランス Eq. 2.40の初期条件としてFig. 2.10に示した結晶個数の初期の分布、マスバランス Eq. 2.41の初期条件としてSect. 2.16に示した実験条件、温度条件としてFig. 2.9に示した溶液温度の時間変化をそれぞれ代入することで、Sect. 2.19で行われた晶析を計算機上で再現することができる。この再現の精度を確認するために、粒径分布に関する代表的な特性値である平均質量径  $L_{3,0}$  の時間変化を、インライン測定データと数値シミュレーションで比較した。Fig. 2.11にインライン測定データと数値シミュレーションの比較結果を示す。

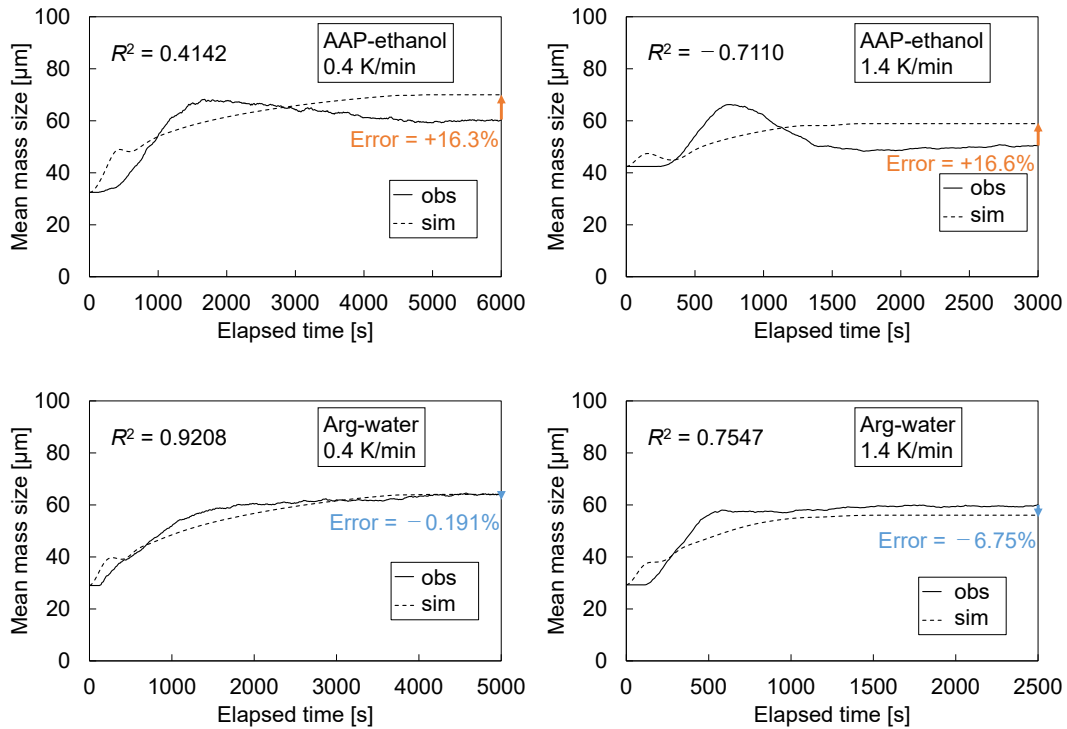


Fig. 2.11 Observed and simulated change in mean mass size with time.

ここで、横軸は時間  $t$ 、縦軸は平均質量径  $L_{3,0}$  であり、インライン測定データ(obs)は実線、数値シミュレーション(sim)は破線で示した。平均質量径のインライン測定データは FBRM プロブのみから取得できる。また、最終製品における誤差を矢印で表し、誤差率を付記した。加えて、 $R^2$  は決定係数を表し、Eq. 2.55 の定義に基づいて算出された。

$$R^2 \equiv 1 - \frac{\sum_{t=0}^{t_{\text{total}}} \{L_{3,0,\text{obs}}(t) - L_{3,0,\text{sim}}(t)\}^2}{\sum_{t=0}^{t_{\text{total}}} \{L_{3,0,\text{obs}}(t) - L_{3,0,\text{obs,av}}\}^2} \quad 2.55$$

ここで、添字 av は全回分時間にわたる平均を意味する。

数値シミュレーションにはインライン測定データの初期条件のみを与えたが、両物質系の両条件において数値シミュレーションはインライン測定データの時間変化をよく追従しており、最終製品の平均質量径の誤差も高々十数%程度に収まっている。従って、数値シミュレーションとインライン測定データは許容できる精度で一致したと判断した。

ただし、回帰分析の結果として、アセトアミノフェン-エタノール溶液系では L-アルギニン-水溶液系より決定係数が小さくなった。この理由の一つとして、二次核化速度パラメータ推定の Fig. 2.8 の決定係数がアセトアミノフェン-エタノール溶液系で小さかったことが考えられる。また、アセトアミノフェン-エタノール溶液系の平均質量径のインライン測

定データは晶析中盤に減少する傾向にあるが、数値シミュレーションはこの傾向を再現できていない。これは、この期間に結晶の破碎が生じていることが一因として考えられる。

一方、L-アルギニン-水溶液系では、晶析中盤から終盤にかけて平均質量径のインライン測定データが数値シミュレーションをわずかに上回った。これは、この期間に結晶の凝集が生じていることが一因として考えられる。

参考として、冷却速度 0.4 K/min の条件で得られた両物質系の製品結晶の顕微鏡写真を Fig. 2.12 に示す。

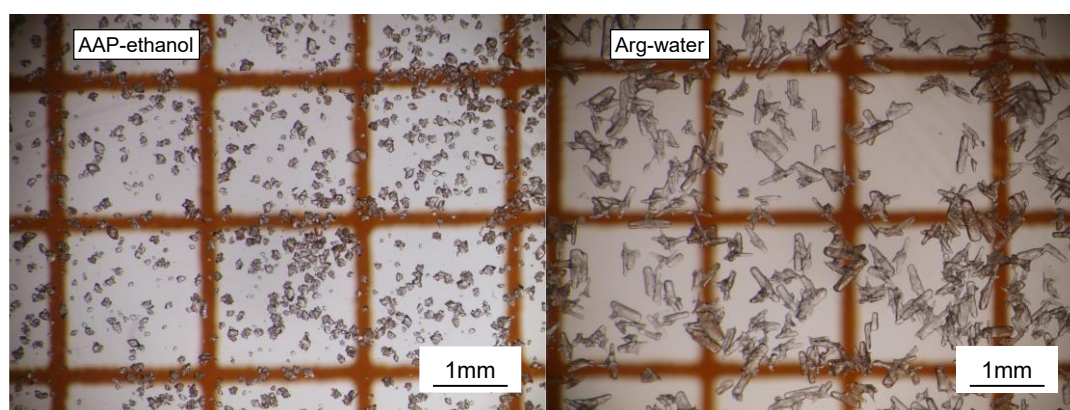


Fig. 2.12 Micrograph of product crystals at the cooling rate of 0.4 K/min.

アセトアミノフェン-エタノール溶液系の製品結晶写真には八面体状の粗大な結晶が確認されるが、微細な結晶や端が破碎した粗大結晶も散見される。また、L-アルギニン-水溶液系の製品結晶写真には直方体状の粗大な結晶が確認されるが、それらが凝集してより大きい結晶を構成しているものが散見される。

以上より、二次核化及び成長を考慮して構築された数値シミュレーションは、平均質量径のインライン測定データを許容できる精度で再現することができるが、両者の間のわずかな誤差は結晶の破碎及び凝集に起因することが示唆された。数値シミュレーションに必要な精度は物質、環境、目的などによって異なることが想定され、場合によっては二次核化及び成長のみを考慮した数値シミュレーションでは精度が不足することが考えられる。このような場合、結晶の破碎や凝集を考慮することによって数値シミュレーションの精度をより向上させられる可能性がある。

## 2.20 二次核化と成長の速度論的パラメータの解釈

Sect. 2.3, Sect. 2.4 で説明した通り、晶析現象のモデル化の検討で用いた二次核化速度 Eq. 2.16 や成長速度 Eq. 2.22 のアレニウスの式のパラメータは、溶解度の温度依存性や、過飽和度と速度の定義の影響を受けている。このため、従来のアレニウスの式のパラメータのように活性化エネルギーや頻度因子の意味合いで用いることはできない。ただし、Sect. 2.1 で説明した通り、過飽和比の対数  $\ln S$  や相対過飽和度  $\sigma$  は化学ポテンシャル差  $\Delta\mu$  に直接関連す

る量であり、また無次元量であるため、晶析の速度論解析でしばしば用いられる[35][41][42].  
そこで、二次核化速度 **Eq. 2.16** についても、成長速度 **Eq. 2.22** と同様に、**Eq. 2.56** のように  
相対過飽和度  $\sigma$  の累乗関数として表現し、そのときの速度論的パラメータの値から二次核  
化速度パラメータと成長速度パラメータの比較を試みる.

$$B_2 = k_{b2,0}' \exp\left(-\frac{E_{b2}'}{R_g T}\right) \mu_3 \sigma^{b_2'} \quad 2.56$$

ここで、**Eq. 2.16** と **Eq. 2.56** の速度論的パラメータを区別するために、**Eq. 2.56** の速度論的  
パラメータには記号 ' を付した.

**Eq. 2.56** の二次核化速度定数  $k_{b2,0}'$ 、二次核化の活性化エネルギー  $E_{b2}'$ 、二次核化速度次数  
 $b_2'$  は、二次核化速度パラメータ推定に用いた **Fig. 2.8** の内挿範囲の下限、上限、及びその中  
心の3点の条件において、**Eq. 2.56** で計算される二次核化速度と **Eq. 2.16** に **Tab. 2.5** の二  
次核化速度パラメータを代入して計算される二次核化速度が等しくなるように決定した。  
決定された二次核化速度パラメータを **Tab. 2.6** に示す.

**Tab. 2.6 Kinetic parameters of secondary nucleation based on relative supersaturation.**

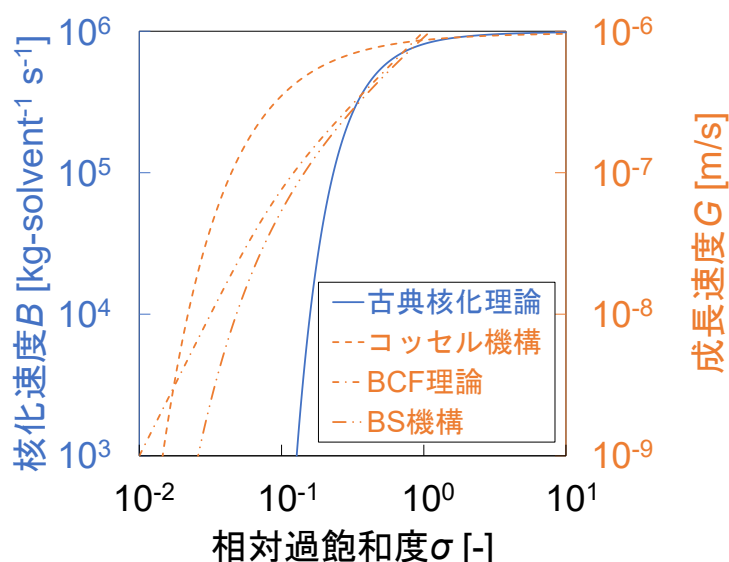
	AAP-ethanol	Arg-water
Secondary nucleation constant, $k_{b2,0}'$ [ $s^{-1} m^{-3}$ ]	$1.11 \times 10^{28}$	$1.96 \times 10^{42}$
Activation energy of secondary nucleation, $E_{b2}'$ [kJ/mol]	93.6	174
Secondary nucleation order, $b_2'$ [-]	1.51	1.45

まず、**Tab. 2.5** と **Tab. 2.6** を比較して、二次核化速度次数については両物質系ともほとんど  
変化がないことが分かる。これは、**Sect. 2.1** で説明したように、過冷却度  $\Delta T$  も相対過飽  
和度  $\sigma$  も過飽和度の大きさと正の相関があるためである。一方、二次核化速度係数のアレニ  
ウスの式のパラメータについては、**Tab. 2.5** と **Tab. 2.6** で大きく変化した。従って、これ以  
降は **Tab. 2.5** の成長速度パラメータと **Tab. 2.6** の二次核化速度パラメータの比較に基づく  
晶析の速度論的な考察を行う。

第一に、両物質系とも、成長速度次数はおおよそ1程度の値となり、一般的な成長速度次数  
の値の範囲から大きく逸脱する結果にはならなかった。これは、**Sect. 2.4** で説明した結晶成  
長の2ステップモデルにおいて、1次過程である物質移動過程が律速段階であったか、表面  
集積過程の速度次数  $gr$  が1程度であったためであると考えられる。表面集積過程について  
は、速度次数  $gr$  が1程度である場合、溶質分子のモノマーと結晶表面の反応が結晶成長に  
大きく寄与していることを示唆している。第二に、両物質系とも、二次核化速度次数は1.5  
程度の値となり、成長速度次数より大きくなった。つまり、二次核化の過飽和度依存性は成  
長よりも高くなったが、これについても一般的な晶析の速度論の傾向と矛盾しない結果と  
なった。この結果は、本研究の二次核化速度パラメータ推定の実験条件範囲において、溶質

分子のモノマーからダイマー程度の大きさの会合体と、コンタクトニュークリエーションで生じる二次核の胚芽の反応が二次核化に大きく寄与していることを示唆している。第三に、二次核化の活性化エネルギーは成長の活性化エネルギーより大きくなった。つまり、二次核化の速度係数の温度依存性は成長よりも大きくなった。これについては、アレニウスの式を使って核化や成長の速度係数を表現する手法が必ずしも一般的ではないため、一般的な傾向との比較は難しいが、いくつかの文献[35][95]では核化の活性化エネルギーが成長のものよりも大きいと報告されており、これらの報告とは矛盾しない結果になった。

核化速度や成長速度を過飽和度の累乗関数とする数理解モデルは、扱いが簡便であるため工学的には有用であるが、理学的に裏付けされたモデルではないので、必ずしも広い条件範囲に適用できるとは限らないことに注意されたい。特に、速度論的パラメータを得るために行った実験条件範囲を逸脱して外挿的に数理解モデルを使用する場合には注意が必要である。例として、物理化学的な理論に基づいていくつかの数理解モデルを用いて、相対過飽和度  $\sigma$  に対して核化速度  $B$  や成長速度  $G$  を概略的にプロットしたグラフを Fig. 2.13 に示す。



**Fig. 2.13 Outline of the relation between relative supersaturation  $\sigma$ , nucleation rate  $B$  and growth rate  $G$  based on several physicochemical models.**

ここで、横軸は相対過飽和度  $\sigma$ 、青で示した左側縦軸は核化速度  $B$ 、赤で示した右側縦軸は成長速度  $G$  であり、全て対数軸とした。両対数グラフの傾きは累乗関数近似したときの次数に相当する。また、古典核化理論は Sect. 2.2 で説明したものであり、本来は一次核化に関する理論であるが、ここではあえて一次核化と二次核化を区別せずに描画している。加えて、古典核化理論に基づく核化速度は Eq. 2.57 で計算され[25][26]、青の実線で示した。コッセル機構、BCF 理論、BS 機構に基づく成長速度はそれぞれ Eq. 2.58, Eq. 2.59, Eq. 2.60 で計算され[39][40]、それぞれ赤の破線、一点鎖線、二点鎖線で示した。



$$B/(\text{s}^{-1} \text{ kg-solvent}^{-1}) = 10^6 \exp\left[-\frac{0.1}{\ln^2(\sigma+1)}\right] \quad 2.57$$

$$G/(\text{m s}^{-1}) = 10^{-6} \exp\left[-\frac{0.1}{\ln(\sigma+1)}\right] \quad 2.58$$

$$G/(\text{m s}^{-1}) = 10^{-6} \frac{\sigma^2}{0.1} \tanh\left(\frac{0.1}{\sigma}\right) \quad 2.59$$

$$G/(\text{m s}^{-1}) = 10^{-6} \sigma^{\frac{5}{6}} \exp\left(-\frac{0.1}{\sigma}\right) \quad 2.60$$

ここで、 $\tanh$  はハイパボリックタンジェント関数、 $10^6$ 、 $10^{-6}$ 、 $0.1$  といった値は任意に与えたパラメータであり、単位を除した。

**Fig. 2.13** にプロットした成長速度は全て表面集積過程を律速段階とするものであり、このうち、コッセル機構 **Eq. 2.58** と BS 機構 **Eq. 2.60** は結晶表面上の二次元核化に着目した数理モデルであり、BCF 理論 **Eq. 2.59** は格子欠陥のらせん転移に着目した数理モデルである [36][39]。プロットした 4 つの物理化学的な数理モデルはそれぞれ異なる背景から導出されたものであるが、過飽和度が小さいとき傾きが大きく、過飽和度が大きいとき傾きが小さいという点が共通している。つまり、過飽和度が大きくなるほど過飽和度依存性の次数が小さくなり、核化や成長の速度は過飽和度に依存しなくなる傾向にあると言える。さらに、古典核化理論 **Eq. 2.57**、コッセル機構 **Eq. 2.58**、BS 機構 **Eq. 2.60** については、三次元または二次元の核化が関与している点が共通している。これらの数理モデルに関して、衝突理論に基づいて考えると、過飽和度が小さいときは安定した核の発生のために比較的大きめの会合体との衝突が必要となる傾向にあることを示唆している。

このように、物理化学的な理論を考慮すると、過飽和度が大きくなるほど、核化速度・成長速度の過飽和度依存性の次数が小さくなる傾向にあるため、工学的な累乗関数モデルの過度な外挿の使用は誤差を招く恐れがあると言わざるを得ない。

## 2.21 小括

まず、種晶添加冷却晶析の数値シミュレーションを構築するために、種晶添加晶析において重要な素過程である二次核化と成長を考慮し、それぞれを数理モデル化した。二次核化速度の数理モデルにはコンタクトニュークリエーションの機構の基づく経験式を採用し、成長速度の数理モデルには 2 ステップモデルの機構の基づく経験式を採用した。

次に、二次核化と成長の数理モデルにはそれぞれ未知の速度論的パラメータが含まれるため、このパラメータを実験によって簡便に推定することを試みた。この速度論解析の具体的な実験手法として、プロセス分析技術によるインライン測定を活用した。

最後に、二次核化と成長の数理モデルのパラメータ推定手法について検討した。二次核化速度は結晶の総質量に依存することが知られており、結晶総質量は晶析過程で増加するため、二次核化速度パラメータは推定しづらいことが知られている。そこで、結晶総質量の増加量の近似を用いた二次核化速度パラメータ推定の新規手法を提案した。また、L-アルギニン-水溶液系とアセトアミノフェン-エタノール溶液系の両実験系を対象として、この新規手法を検討した。加えて、成長速度パラメータについては、濃度と平均質量径のインライン測定データの時間変化へのフィッティングによって推定した。

得られた二次核化と成長の速度論的パラメータを含む数理モデルを用いて、ポピュレーションバランス式やマスバランス式を連立して解くことによって、実際の晶析現象の時間変化を数値的にシミュレートした。両実験系において、この数値シミュレーションとインライン測定データを比較したところ、これらの平均質量径の時間変化は許容できる精度で一致した。しかし、数値シミュレーションとインライン測定データの間には、結晶の破碎や凝集によるものと思われる誤差の影響もわずかながら確認された。そのため、破碎や凝集を考慮することによって、数理シミュレーションの精度をより向上させる余地があることが示唆された。

## 2.22 補遺

### 2S.1 結晶の胚芽のギブズエネルギー及び臨界粒径の過飽和度依存性

溶液状態を基準とした直径  $L$  の球状の胚芽のギブズエネルギーは **Eq. 2.7** で表される。**Eq. 2.7** を辺々微分すると、**Eq. 2S.1** が得られる。

$$\frac{d\Delta G}{dL} = \frac{1}{2} \pi L^2 \Delta G_v + 2\pi L \gamma_{cl} \quad \text{2S.1}$$

結晶の臨界粒径を  $L_{crit}$  とすると、臨界粒径ではギブズエネルギーは極大値をとり、ギブズエネルギーが極大のときギブズエネルギーの微分は 0 となるので、**Eq. 2S.2** が成立する。

$$\left. \frac{d\Delta G}{dL} \right|_{L=L_{crit}} = \frac{1}{2} \pi L_{crit}^2 \Delta G_v + 2\pi L_{crit} \gamma_{cl} = 0 \quad \text{2S.2}$$

**Eq. 2S.2** を  $L_{crit}$  について解くと、**Eq. 2S.3** が得られる。

$$L_{crit} = -\frac{4\gamma_{cl}}{\Delta G_v} = \frac{4V_m \gamma_{cl}}{R_g T \ln S} \quad \text{2S.3}$$

ここで、 $-\Delta G_v$  は **Eq. 2.2** で表される化学ポテンシャル差  $\Delta\mu$  をモル体積  $V_m$  で除した量であることを用いた。これを **Eq. 2.7** に代入することによって、**Eq. 2.8** が得られる。また、臨界粒径は過飽和比の対数に反比例するため、臨界粒径は過飽和度が大きいほど小さくなることが分かる。**Eq. 2.3** を用いて、**Eq. 2S.3** を濃度  $C$  について解くと **Eq. 2S.4** が得られる。

$$C|_{L=L_{\text{crit}}} = C_{\text{sat}} \exp\left(\frac{4V_m \gamma_{\text{cl}}}{R_g T L_{\text{crit}}}\right) \quad 2S.4$$

Eq. 2S.4 は粒径の小さい胚芽ほど溶解度が高くなると解釈することができ、これをギブズ-トムソンの関係と呼ぶ[23].

2S.2 一次核化速度 Eq. 2.11 が Eq. 2.12 のように近似される根拠

Eq. 2.11 のなかで、温度を固定して考えると、一次核化速度  $B_1$  は濃度過飽和度  $\Delta C$  の関数とみなすことができる。ここで、ある基準濃度  $C^\dagger$  の近傍の任意の濃度  $C$  に対して、この関数の数式表現を考える。このとき、基準濃度に関連する量には記号 $\dagger$ を付した。また、基準濃度  $C^\dagger$  及び濃度  $C$  は飽和濃度  $C_{\text{sat}}$  より大きいものとする。基準濃度過飽和度の対数  $\ln \Delta C^\dagger$  の近傍で、一次核化速度の対数  $\ln B_1$  を任意の濃度過飽和度の対数  $\ln \Delta C$  を変数としてテイラー展開すると、Eq. 2S.5 が得られる。

$$\ln B_1 \approx \ln B_1|_{C=C^\dagger} + \frac{d \ln B_1}{d \ln \Delta C} \Big|_{C=C^\dagger} (\ln \Delta C - \ln \Delta C^\dagger) \quad 2S.5$$

ここで、テイラー展開の2次以上の項を無視した。Eq. 2S.5 を整理すると Eq. 2S.6 になる。

$$\ln B_1 \approx \ln B_1|_{C=C^\dagger} - \frac{d \ln B_1}{d \ln \Delta C} \Big|_{C=C^\dagger} \ln \Delta C^\dagger + \frac{d \ln B_1}{d \ln \Delta C} \Big|_{C=C^\dagger} \ln \Delta C \quad 2S.6$$

Eq. 2S.6 右辺第一項について、Eq. 2.11 の辺々対数をとることで Eq. 2S.7 が得られる。

$$\ln B_1|_{C=C^\dagger} = \ln k_{b1} - \frac{b_1}{\ln^2 S^\dagger} \quad 2S.7$$

Eq. 2S.6 右辺第二項、第三項について、まず Eq. 2S.8 を考える。

$$\frac{d \ln B_1}{d \ln \Delta C} = \frac{d \Delta C}{d \ln \Delta C} \frac{d C}{d \Delta C} \frac{d S}{d C} \frac{d \ln S}{d S} \frac{d \ln B_1}{d \ln S} = \Delta C \cdot 1 \cdot \frac{1}{C_{\text{sat}}} \cdot \frac{1}{S} \cdot \frac{2b_1}{\ln^3 S} = \frac{2b_1 \sigma}{S \ln^3 S} \quad 2S.8$$

Eq. 2S.8 より、Eq. 2S.6 右辺第二項について、Eq. 2S.9 が得られる。

$$-\frac{d \ln B_1}{d \ln \Delta C} \Big|_{C=C^\dagger} \ln \Delta C^\dagger = -\frac{2b_1 \sigma^\dagger}{S^\dagger \ln^3 S^\dagger} \ln \Delta C^\dagger \quad 2S.9$$

また、Eq. 2S.8 より、Eq. 2S.6 右辺第三項について、Eq. 2S.10 が得られる。

$$\frac{d \ln B_1}{d \ln \Delta C} \Big|_{C=C^\dagger} \ln \Delta C = \frac{2b_1 \sigma^\dagger}{S^\dagger \ln^3 S^\dagger} \ln \Delta C \quad 2S.10$$

最後に、Eq. 2.12 の辺々対数をとると、Eq. 2S.11 が得られる。

$$\ln B_1 = \ln k_{b1}' + b_1' \ln \Delta C \quad 2S.11$$

ここで、Eq. 2.11 と Eq. 2.12 の次数と係数を区別するために、Eq. 2.12 の次数と係数には記号 ' を付した。Eq. 2S.6 と Eq. 2S.11 を比較すると、Eq. 2S.10 より、Eq. 2S.11 における一次核化速度次数は Eq. 2S.12 で表現される。

$$b_1' = \frac{2b_1\sigma^\dagger}{S^\dagger \ln^3 S^\dagger} \quad 2S.12$$

また、Eq. 2S.7 と Eq. 2S.9 より、Eq. 2S.11 における一次核化速度係数の対数は Eq. 2S.13 で表現される。

$$\ln k_{b1}' = \ln k_{b1} - \frac{b_1}{\ln^2 S^\dagger} - b_1' \ln \Delta C^\dagger \quad 2S.13$$

結果として、Eq. 2S.12 と Eq. 2S.13 で表される次数と係数を持つ累乗関数として、Eq. 2.11 は Eq. 2.12 のように近似される。

### 2S.3 ポピュレーションバランス Eq. 2.23 の導出

全溶媒中で、粒径範囲  $L-\Delta L \sim L$  に含まれる結晶個数が、時間  $t \sim t+\Delta t$  の間に変化する個数は Eq. 2S.14 で表される。

$$\begin{aligned} & M_{\text{sol}}(t+\Delta t)n_{\text{av}}(L,t+\Delta t)\Delta L - M_{\text{sol}}(t)n_{\text{av}}(L,t)\Delta L \\ &= M_{\text{sol}}(t)B(t)\delta(L-L_0)\Delta L\Delta t \\ &+ M_{\text{sol}}(t)n(L-\Delta L,t)G(t)\Delta t - M_{\text{sol}}(t)n(L,t)G(t)\Delta t \end{aligned} \quad 2S.14$$

ここで、 $\Delta L$  は小さい粒径範囲、 $\Delta t$  は短い時間間隔、左辺は変化項、右辺第一項は核化による増加項、右辺第二項は成長による増加項、右辺第三項は成長による減少項である。また、添字 av は粒径範囲  $L-\Delta L \sim L$  にわたる平均値であることを示す。

右辺第一項について、核化は核化粒径  $L_0$  のみで生じるため、粒径範囲  $L-\Delta L \sim L$  のなかに核化粒径  $L_0$  が含まれていなければ、核化による増加項は 0 になる。これに対して、粒径範囲  $L-\Delta L \sim L$  のなかに核化粒径  $L_0$  が含まれる場合、時間  $t \sim t+\Delta t$  の間に個数は  $M_{\text{sol}}B\Delta t$  個増加する。この粒径依存性を示すためにディラックのデルタ関数が用いられる。

右辺第二項、右辺第三項について、成長は結晶を大きくする現象であり、結晶の個数を変化させる現象ではない。しかし、粒径は大きくなるにもかかわらず粒径範囲  $L-\Delta L \sim L$  は固定されているため、粒径範囲の境界で成長によって個数が増減する。具体的には、粒径範囲の下限で個数は増加し、粒径範囲の上限で個数は減少する。

Eq. 2S.14 を変形し、 $\Delta t \rightarrow 0$ 、 $\Delta L \rightarrow 0$  の極限をとると Eq. 2.23 が得られる。また Eq. 2S.14 は、モーメント法を用いずに Eq. 2.23 を偏微分方程式として解く場合に、一次精度の風上差分による解法で使用される式である。

**2S.4** マスバランス Eq. 2.24 の導出

固相質量は全ての結晶の質量の総和に等しい．粒径  $L$  の結晶の質量は  $\rho_c k_v L^3$  で表されるため，これを全溶媒，全粒径にわたって総和すると Eq. 2S.15 が得られる．

$$\begin{aligned} W_h(t) &= \int_0^\infty M_{\text{sol}}(t) \cdot n(L,t) \cdot (\rho_c k_v L^3) dL \\ &= \rho_c k_v M_{\text{sol}}(t) \int_0^\infty n(L,t) L^3 dL = \rho_c k_v M_{\text{sol}}(t) \mu_3(t) \end{aligned} \quad \text{2S.15}$$

Eq. 2S.15 を時間に関して微分することで Eq. 2S.16 が得られる．

$$\frac{dW_h}{dt} = \rho_c k_v \frac{d(M_{\text{sol}} \mu_3)}{dt} \quad \text{2S.16}$$

また，本研究では回分晶析を仮定しており，溶媒の蒸発も無視するものとする．溶質成分の質量と溶媒成分の質量はそれぞれ保存される．水和を考慮する場合，液相中の溶質質量，液相中の溶媒質量，固相質量の微小変化量の比は，水和物と無水物の式量比を用いて Eq. 2S.17 のように表される．

$$dW_a : dM_{\text{sol}} : dW_h = (-1) : \{-(R_h - 1)\} : R_h \quad \text{2S.17}$$

実際，Eq. 2S.17 の微小変化量を全て足すと 0 になり，時間経過によって総質量は変化しないことが分かる．結果として，Eq. 2S.16, Eq. 2S.17 から Eq. 2.24 が導出される．

**2S.5** モーメント法の Eq. 2.27, Eq. 2.28 の導出

まず，Eq. 2.23 の辺々に  $\int_0^\infty dL$  を作用させると，Eq. 2S.18 が得られる．

$$\int_0^\infty dL \cdot \frac{\partial(M_{\text{sol}} n)}{\partial t} + \int_0^\infty dL \cdot G \frac{\partial(M_{\text{sol}} n)}{\partial L} = \int_0^\infty dL \cdot M_{\text{sol}} B \delta(L - L_0) \quad \text{2S.18}$$

Eq. 2S.18 左辺第一項について，微分と積分は順序交換が可能であるので，Eq. 2S.19 が得られる．

$$\int_0^\infty dL \cdot \frac{\partial(M_{\text{sol}} n)}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial t} \int_0^\infty M_{\text{sol}} n dL = \frac{\partial}{\partial t} \left( M_{\text{sol}} \int_0^\infty n dL \right) = \frac{\partial(M_{\text{sol}} \mu_0)}{\partial t} \quad \text{2S.19}$$

Eq. 2S.18 左辺第二項について，Eq. 2S.19 の誘導と同様の式変形を用いて Eq. 2S.20 が得られる．

$$\int_0^\infty dL \cdot G \frac{\partial(M_{\text{sol}} n)}{\partial L} = G \int_0^\infty \frac{\partial(M_{\text{sol}} n)}{\partial L} dL = G \frac{\partial}{\partial L} \int_0^\infty M_{\text{sol}} n dL = G \frac{\partial(M_{\text{sol}} \mu_0)}{\partial L} = 0 \quad \text{2S.20}$$

Eq. 2S.18 右辺について，ディラックのデルタ関数の性質を用いて Eq. 2S.21 が得られる．なお，ディラックのデルタ関数の性質については Sect. 2S.12 に示した．

$$\int_0^{\infty} dL \cdot M_{\text{sol}} B \delta(L - L_0) = M_{\text{sol}} B \int_0^{\infty} \delta(L - L_0) dL = M_{\text{sol}} B \quad \text{2S.21}$$

Eq. 2S.18, Eq. 2S.19, Eq. 2S.20, Eq. 2S.21 より, Eq. 2.27 が導出される.

次に, Eq. 2.23 の辺々に  $\int_0^{\infty} L^k dL$  を作用させると, Eq. 2S.22 が得られる.

$$\int_0^{\infty} L^k dL \cdot \frac{\partial(M_{\text{sol}} n)}{\partial t} + \int_0^{\infty} L^k dL \cdot G \frac{\partial(M_{\text{sol}} n)}{\partial L} = \int_0^{\infty} L^k dL \cdot M_{\text{sol}} B \delta(L - L_0) \quad \text{2S.22}$$

Eq. 2S.22 左辺第一項について, 微分と積分は順序交換が可能であるので, Eq. 2S.23 が得られる.

$$\int_0^{\infty} L^k dL \cdot \frac{\partial(M_{\text{sol}} n)}{\partial t} = \int_0^{\infty} \frac{\partial(M_{\text{sol}} n L^k)}{\partial t} dL = \frac{\partial}{\partial t} \left( M_{\text{sol}} \int_0^{\infty} n L^k dL \right) = \frac{\partial(M_{\text{sol}} \mu_k)}{\partial t} \quad \text{2S.23}$$

Eq. 2S.22 左辺第二項について, 部分積分を用いて Eq. 2S.24 が得られる.

$$\int_0^{\infty} L^k dL \cdot G \frac{\partial(M_{\text{sol}} n)}{\partial L} = G \left[ M_{\text{sol}} n \cdot L^k \right]_0^{\infty} - G \int_0^{\infty} M_{\text{sol}} n \cdot k L^{k-1} dL = 0 - kG(M_{\text{sol}} \mu_{k-1}) \quad \text{2S.24}$$

ここで, Eq. 2S.24 右辺第一項は, 0 より大きい最小粒径以下で  $n=0$  となり, 有限の最大粒径以上で  $n=0$  とならなければならない条件を用いた. Eq. 2S.22 右辺について, ディラックのデルタ関数の性質を用いて Eq. 2S.25 が得られる.

$$\int_0^{\infty} L^k dL \cdot M_{\text{sol}} B \delta(L - L_0) = M_{\text{sol}} B \int_0^{\infty} L^k \delta(L - L_0) dL = M_{\text{sol}} B L_0^k \quad \text{2S.25}$$

Eq. 2S.22, Eq. 2S.23, Eq. 2S.24, Eq. 2S.25 より, Eq. 2.28 が導出される.

## 2S.6 平均粒径, 変動係数が Eq. 2.30, Eq. 2.31 で表される理由

粒径分布を離散的なヒストグラムであると考えた場合, 粒径  $L$ , 幅  $\Delta L$  のビンに含まれる単位溶媒質量当たりの結晶個数を  $\Delta N$  とすると, Eq. 2S.26 が成立する.

$$\frac{\Delta N}{\Delta L} \xrightarrow{\Delta L \rightarrow 0} \frac{dN}{dL} \equiv n \quad \text{2S.26}$$

ここで,  $N$  は単位溶媒質量当たりの粒径範囲  $0 \sim L$  の累積個数である. 次に, 粒径分布の横軸を  $L$  から  $L^{i-j}$  ( $i > j$ ) に変換した場合, 変換前後の横軸の微小変化量の関係は Eq. 2S.27 で表される.

$$d(L^{i-j}) = \frac{d(L^{i-j})}{dL} dL = (i-j) L^{i-j-1} dL \quad \text{2S.27}$$

横軸を変換したヒストグラムの縦軸を横軸の幅で除して極限を取り, 密度関数を求めると, Eq. 2S.26, Eq. 2S.27 より, 密度関数は Eq. 2S.28 で表される.

$$\frac{\Delta N}{\Delta(L^{-j})} \xrightarrow{\Delta(L^{-j}) \rightarrow 0} \frac{dN}{d(L^{-j})} = \frac{n}{i-j} L^{-i+j+1} \quad \text{2S.28}$$

**Eq. 2S.28** の密度関数を  $L^j$  で重み付けすると、 $L^j$ -重み付き分布の密度関数  $f'$  は **Eq. 2S.29** で表される。

$$f' = \frac{n}{i-j} L^{-i+j+1} \cdot L^j = \frac{n}{i-j} L^{-i+2j+1} \quad \text{2S.29}$$

ここで、正規化した密度関数と区別するために、記号 ' を付した。また、 $L^j$ -重み付き分布の面積は **Eq. 2S.30** で表される。

$$\int_0^{\infty} f' d(L^{-j}) = \int_0^{\infty} \frac{n}{i-j} L^{-i+2j+1} \cdot (i-j) L^{i-j-1} dL = \mu_j \quad \text{2S.30}$$

**Eq. 2S.29** を **Eq. 2S.30** で除して正規化すると、**Eq. 2S.31** で表される  $L^j$ -重み付き分布の確率密度関数  $f$  が得られる。

$$f = \frac{f'}{\int_0^{\infty} f' d(L^{-j})} = \frac{n}{(i-j)\mu_j} L^{-i+2j+1} \quad \text{2S.31}$$

**Eq. 2S.31** から、分布の平均、すなわち期待値について、**Eq. 2S.32** が得られる。

$$\mu_{(L^{-j})^*} \equiv \int_0^{\infty} f L^{i-j} d(L^{-j}) = \int_0^{\infty} \frac{n}{(i-j)\mu_j} L^{-i+2j+1} \cdot L^{i-j} \cdot (i-j) L^{i-j-1} dL = \frac{\mu_i}{\mu_j} \quad \text{2S.32}$$

ここで、 $\mu_{\zeta^*}$  は確率変数  $\zeta^*$  の期待値を表し、通常の変数と確率変数を区別するために記号 \* を付した。**Eq. 2S.32** は確率変数  $(L^{-j})^*$  の期待値であるため、粒径の  $(i-j)$  乗の次元を持つ。これを粒径の次元に直すために  $(i-j)$  乗根をとることで、**Eq. 2S.30** が得られる。

これ以降は変動係数について議論するため、 $i-j=1$  とする。この場合、横軸は粒径  $L$  となり、縦軸が  $L^j$  で重み付けされた分布となる。**Eq. 2S.31**、**Eq. 2S.32** を書き直すと、それぞれ **Eq. 2S.33**、**Eq. 2S.34** になる。

$$f = \frac{n}{\mu_j} L^j \quad \text{2S.33}$$

$$\mu_{L^*} = \frac{\mu_{j+1}}{\mu_j} \quad \text{2S.34}$$

**Eq. 2S.33**、**Eq. 2S.34** から、分布の分散について、**Eq. 2S.35** が得られる。

$$\sigma_{L^*}^2 \equiv \int_0^\infty f(L - \mu_{L^*})^2 dL = \int_0^\infty fL^2 dL - \mu_{L^*}^2 = \int_0^\infty \frac{n}{\mu_j} L^j \cdot L^2 dL - \mu_{L^*}^2 = \frac{\mu_{j+2}}{\mu_j} - \left( \frac{\mu_{j+1}}{\mu_j} \right)^2 \quad 2S.35$$

ここで、 $\sigma_{\xi^*}$ は確率変数 $\xi^*$ の標準偏差を表す。変動係数は標準偏差を平均で除した量であるため、Eq. 2S.34, Eq. 2S.35 を用いて Eq. 2.31 が得られる。

### 2S.7 液相中の溶質質量が Eq. 2.35 で表される理由

時間  $t \sim t + \Delta t$  の間の濃度, 液相中の溶質質量, 液相中の溶媒質量の変化量をそれぞれ  $\Delta C$ ,  $\Delta W_a$ ,  $\Delta M_{sol}$  と表すと, 濃度の変化量は Eq. 2S.36 で表される。

$$\Delta C = \frac{W_a + \Delta W_a}{M_{sol} + \Delta M_{sol}} - \frac{W_a}{M_{sol}} = \frac{W_a + \Delta W_a}{M_{sol} + (R_h - 1)\Delta W_a} - \frac{W_a}{M_{sol}} \quad 2S.36$$

この文脈で  $\Delta C$  は濃度過飽和度ではないことに注意されたい。Eq. 2S.36 より, 濃度の微小変化量と液相中の溶質質量の微小変化量の関係は Eq. 2S.37 で表される。

$$\frac{dW_a}{dC} = \lim_{\Delta W_a \rightarrow 0} \frac{\Delta W_a}{\frac{W_a + \Delta W_a}{M_{sol} + (R_h - 1)\Delta W_a} - \frac{W_a}{M_{sol}}} = \frac{M_{sol}^2}{M_{sol} - (R_h - 1)W_a} = \frac{W_a}{C\{1 - C(R_h - 1)\}} \quad 2S.37$$

Eq. 2S.37 を変数分離すると Eq. 2S.38 が得られる。

$$\frac{dW_a}{W_a} = \frac{dC}{C\{1 - C(R_h - 1)\}} \quad 2S.38$$

Eq. 2S.38 を辺々積分すると Eq. 2S.39 が得られる。

$$\left[ \ln W_a \right]_{W_{a0}}^{W_a} = \left[ \ln C - \ln \{1 - C(R_h - 1)\} \right]_{C_0}^C \quad 2S.39$$

Eq. 2S.39 を整理すると Eq. 2S.40 が得られる。

$$\ln W_a = \ln \frac{W_{a0} C \{1 - C_0 (R_h - 1)\}}{C_0 \{1 - C (R_h - 1)\}} \quad 2S.40$$

Eq. 2S.40 をさらに整理すると Eq. 2.35 が得られる。

### 2S.8 準安定域巾と冷却速度の関係 Eq. 2.44 の誘導

飽和溶液の冷却開始の時刻を 0, 核化の検出の時刻を  $t_m$  とする。  $0 < t < t_m$  のある時刻  $t$  では, 結晶は検出されていないが, 検出できない結晶が生成しているとする。ある時刻  $t$  に発生した結晶が  $t_m$  までに成長する大きさは, Eq. 2S.41 で表される。

$$\int_t^{t_m} G dt = \int_t^{t_m} k_g (\Delta C)^g dt = \int_t^{t_m} k_g \left( \frac{dC_{sat}}{dT} \cdot R \cdot t \right)^g dt = k_g \left( \frac{dC_{sat}}{dT} R \right)^g \cdot \frac{1}{g+1} (t_m^{g+1} - t^{g+1}) \quad 2S.41$$



ここで、成長速度係数は定数であるとみなした。Eq. 2S.41 で表される大きさに比べて核の粒径は無視できるとすると、時刻  $t_m$  の懸濁密度  $M_m$  は、Eq. 2S.41 を用いて Eq. 2S.42 で表される。

$$\begin{aligned}
 M_m &= \int_0^{t_m} B_1 \rho_c k_v \left\{ \int_t^{t_m} G dt \right\}^3 dt \\
 &= \int_0^{t_m} k_{b1} \left( \frac{dC_{\text{sat}}}{dT} \cdot R \cdot t \right)^{b_1} \rho_c k_v \left\{ k_g \left( \frac{dC_{\text{sat}}}{dT} R \right)^g \cdot \frac{1}{g+1} (t_m^{g+1} - t^{g+1}) \right\}^3 dt \\
 &= k_{b1} K \left( \frac{dC_{\text{sat}}}{dT} \right)^{3g+b_1} t_m^{3g+b_1+4} R^{3g+b_1}
 \end{aligned} \tag{2S.42}$$

ここで、 $K$  は Eq. 2.44 に示した定数であり、時間経過による溶媒質量の変化は小さいものとして無視した。 $t_m$  は準安定域巾  $\Delta T_m$  を冷却速度  $R$  で除したものであることを用いて、Eq. 2S.42 を準安定域巾について解き、辺々対数をとることによって、Eq. 2.44 が誘導される。

2S.9 時間平均的な 3 次モーメントの Eq. 2.49 が得られる根拠

種晶添加系では Eq. 2.25 が成立するので、核化速度は Eq. 2S.43 のように表される。

$$\frac{d\mu_0}{dt} = B_2 = k_{b2} \mu_3 (\Delta T)^{b_2} \tag{2S.43}$$

Eq. 2.48 及び冷却速度を使って Eq. 2S.43 を書き直すと Eq. 2S.44 が得られる。

$$\frac{d\mu_0}{dt} = k_{b2} L_{3,0,s}^3 \mu_0 (Rt)^{b_2} \tag{2S.44}$$

Eq. 2S.44 を変数分離すると Eq. 2S.45 が得られる。

$$\frac{d\mu_0}{\mu_0} = k_{b2} L_{3,0,s}^3 R^{b_2} t^{b_2} dt \tag{2S.45}$$

Eq. 2S.45 のなかで、種晶添加から閾値に至るまでに平均的な影響を及ぼす 0 次モーメントを求めるために、時間経過によって変化する 0 次モーメント  $\mu_0$  を時間平均的な 0 次モーメント  $\mu_{0,av}$  に置き換えると、Eq. 2S.46 が得られる。

$$\frac{d\mu_0}{\mu_{0,av}} = k_{b2} L_{3,0,s}^3 R^{b_2} t^{b_2} dt \tag{2S.46}$$

Eq. 2S.45 と Eq. 2S.46 の右辺は等しいため、左辺の積分も等しくなる必要がある。Eq. 2S.45 の左辺を積分すると Eq. 2S.47 が得られる。

$$\int_{\mu_{0,s}}^{\mu_{0,m}} \frac{d\mu_0}{\mu_0} = \ln \frac{\mu_{0,m}}{\mu_{0,s}} = \ln r \tag{2S.47}$$

一方、Eq. 2S.46 の左辺を積分すると Eq. 2S.48 が得られる。

$$\int_{\mu_{0,s}}^{\mu_{0,m}} \frac{d\mu_0}{\mu_{0,av}} = \frac{\mu_{0,m} - \mu_{0,s}}{\mu_{0,av}} = \frac{\mu_{0,s}(r-1)}{\mu_{0,av}} \quad 2S.48$$

Eq. 2S.47 と Eq. 2S.48 は等しくなる必要があり、これを整理すると Eq. 2S.49 が得られる。

$$\mu_{0,av} = \frac{r-1}{\ln r} \mu_{0,s} \quad 2S.49$$

Eq. 2.48 の仮定より、種晶添加から閾値に至るまでの間、3次モーメントは0次モーメントに比例するので、Eq. 2S.49 は Eq. 2.49 に書き直される。

### 2S.10 実験の晶析系の溶解度に関する詳細なデータ

Fig. 2S.1 に実験の晶析系で用いたアセトアミノフェン-エタノール溶液系と L-アルギニン-水溶液系の溶解度に関する実験のプロットを示す。

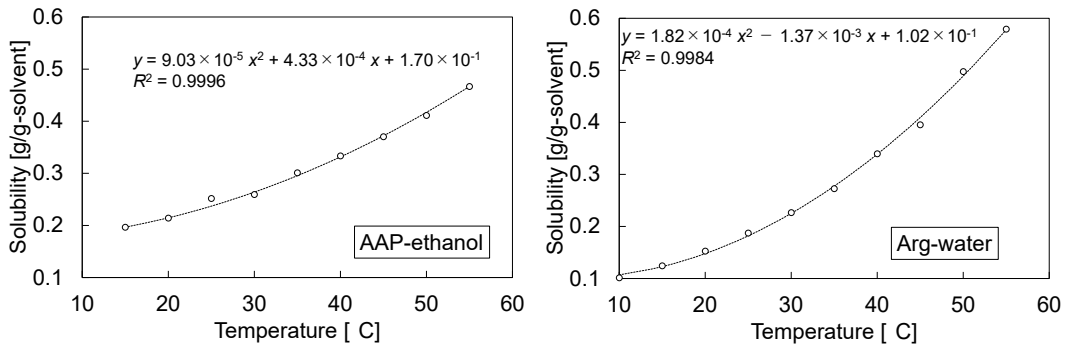


Fig. 2S.1 Solubility vs. temperature for experimental crystallization.

このうち、アセトアミノフェン-エタノール溶液系の溶解度は重量によって測定した。この測定では、まず、各温度の溶媒に溶け残る量の溶質を添加し、十分な期間にわたって攪拌及び溶解させ、飽和溶液を調製した。次に、結晶を沈殿させ、上澄み液を適量分取し、速やかに重量を測定した。最後に、分取したサンプルを加熱し、溶媒成分を完全に蒸発させ、再び重量を測定した。2回の重量測定の差分が溶媒質量、2回目の重量が溶質質量であるため、この比をとれば溶解度となる。実際はこの測定を同一の条件で10回繰り返し、その平均を溶解度とした。

一方、L-アルギニン-水溶液系の溶解度は密度計によって測定した。この測定では、まず、既知温度・既知濃度のL-アルギニン-水溶液を数種類調製し密度を測定した。次に、濃度と密度の関係を求めた。最後に、各温度の飽和溶液を調製し、飽和溶液の密度を測定し、そこから濃度を逆算した。

## 2S.11 ATR-FT-IR の検量線式の係数の取得に関する詳細なデータ

まず、アセトアミノフェン-エタノール溶液系について、既知濃度の溶液を数種類調製し、徐々に冷却しながら特性ピーク面積を測定した。濃度・温度と特性ピーク面積の関係を Fig. 2S.2 に示す。この関係を用いて回帰分析を行うことで係数を算出した。

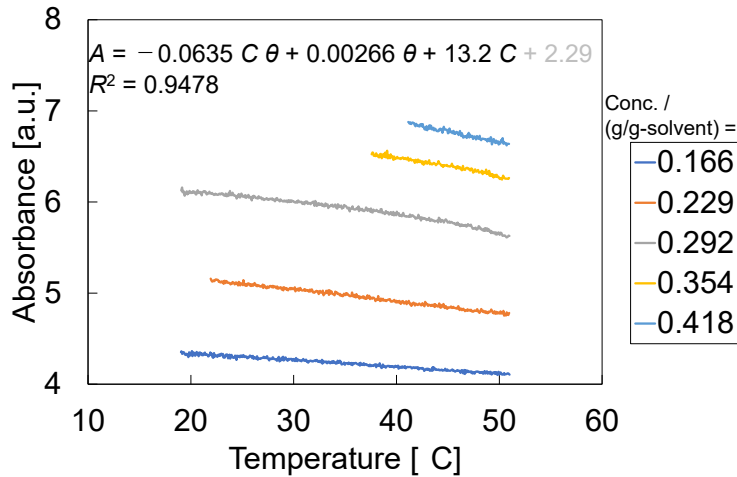


Fig. 2S.2 Absorbance of IR vs. concentration and temperature for AAP-ethanol system.

次に、L-アルギニン-水溶液系については、濃度と温度の交差項  $a_{cal}C\theta$  が無視できることが確認された。このため、既知濃度の溶液を数種類調製し、温度を固定して特性ピーク面積を測定した。加えて、特性ピークが検出できる程度の低濃度溶液で、徐々に冷却しながら特性ピーク面積を測定した。濃度・温度と特性ピーク面積の関係を Fig. 2S.3 に示す。この関係を用いて回帰分析を行うことで係数を算出した。

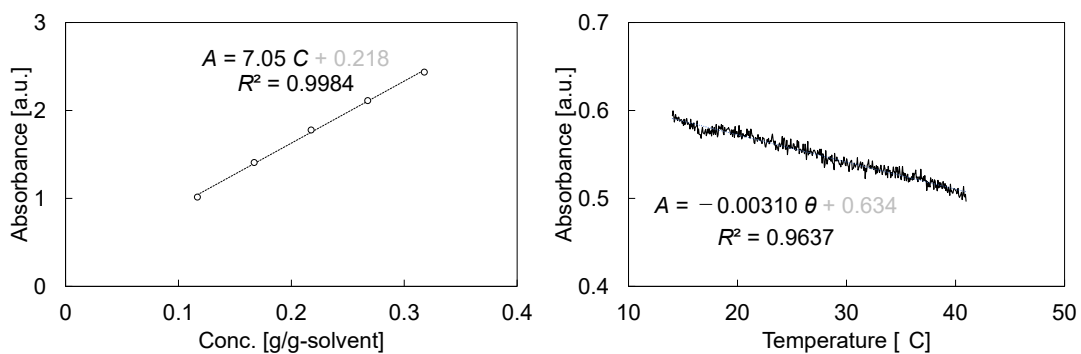


Fig. 2S.3 Absorbance of IR vs. concentration and temperature for Arg-water system.

## 2S.12 ディラックのデルタ関数の性質

$\xi$  を連続変数として、 $\xi$  を引数としたディラックのデルタ関数は Eq. 2S.50 で定義される。

$$\delta(\xi) \equiv \begin{cases} 0 & (\xi \neq 0) \\ \infty & (\xi = 0) \end{cases} \quad \text{2S.50}$$

ただし、ディラックのデルタ関数の面積には **Eq. 2S.51** で表される制約条件が設けられる。

$$\int_{-\infty}^{\infty} \delta(\xi) d\xi \equiv 1 \quad \text{2S.51}$$

この連続変数  $\xi$  の定義域のなかに基準点  $\xi^\dagger$  を設定したとする。このとき、**Eq. 2S.50** の  $\xi$  に  $\xi - \xi^\dagger$  を代入すると **Eq. 2S.52** が得られる。

$$\delta(\xi - \xi^\dagger) = \begin{cases} 0 & (\xi \neq \xi^\dagger) \\ \infty & (\xi = \xi^\dagger) \end{cases} \quad \text{2S.52}$$

**Eq. 2S.52** の面積については **Eq. 2S.53** が成立する。

$$\int_{-\infty}^{\infty} \delta(\xi - \xi^\dagger) d(\xi - \xi^\dagger) = \int_{-\infty}^{\infty} \delta(\xi - \xi^\dagger) d\xi = 1 \quad \text{2S.53}$$

また、連続変数  $\xi$  を引数とする一般の関数  $f(\xi)$  で重み付けされたディラックのデルタ関数の面積は **Eq. 2S.54** で表されることが知られている。

$$\int_{-\infty}^{\infty} \delta(\xi - \xi^\dagger) f(\xi) d\xi = f(\xi^\dagger) \quad \text{2S.54}$$

**Eq. 2S.53** 及び **Eq. 2S.54** は本論文内でディラックのデルタ関数の性質として多用されている。

### 3 種晶添加冷却晶析の数値シミュレーションの改良

Chap. 3 の内容の一部は研究業績の以下の論文に記述されている。

- J. Unno, R. Umeda, I. Hirasawa, “Computing Crystal Size Distribution by Focused-Beam Reflectance Measurement when Aspect Ratio Varies”, *Chemical Engineering and Technology*, 41(6), 2018, 1147-1151.
- J. Unno, H. Kawase, R. Kaneshige, I. Hirasawa, “Estimation of Kinetics for Batch Cooling Crystallization Using Focused-Beam Reflectance Measurement”, *Chemical Engineering and Technology*, 42(7), 2019, 1428-1434.

#### 3.1 核化と成長以外の現象の考慮

Sect. 1.2 で述べたように、過飽和に起因して固相の質量を増加させることに寄与する晶析現象は核化と成長であり、核化と成長は粒径分布を決定する主要因である。しかし、晶析過程で粒径分布に影響を与える現象は核化と成長だけではない。例えば、晶析終盤において、懸濁している結晶の量が増加するため、結晶が割れて複数の小さな結晶になる破砕や、複数の結晶同士が付着して大きな結晶になる凝集といった現象が生じる確率が高くなり、これらの現象の影響が強くなる。これらの現象は固相の質量を増加させることに寄与しないので、厳密には晶析現象とは言いがたい。しかし、結晶個数の増減に寄与するため、最終結晶製品の粒径分布に大きな影響を与える場合もある。実際、Chap. 2 でもわずかながら破砕や凝集の影響が示唆されている。ここで、晶析過程で生じる現象がポピュレーションバランス(結晶総個数)やマスバランス(結晶総質量)に与える影響を Tab. 3.1 にまとめる。

Tab. 3.1 Effect of crystallization phenomena on population and mass balance.

		結晶総個数		
		増加	不変	減少
結晶総質量	増加	核化	成長	—
	不変	破砕	—	凝集
	(減少)	—	(溶解)	(消失)

ここで、晶析過程において溶液を再加熱する操作を含む場合など、溶液が未飽和状態になる期間が存在する場合に限って、結晶の粒径が小さくなる溶解(dissolution)や、小さな結晶が完全に分解して溶質になる消失(disappearance)といった現象が生じる。本研究においては溶液を未飽和状態にすることを想定していないため、結晶総質量が減少する現象は考慮しない。

**Chap. 2** では、結晶総質量を増加させる現象として、核化と成長を考慮し、核化のうち種晶添加晶析で支配的な現象である二次核化を考慮した。二次核化及び成長を考慮して構築した数値シミュレーションは、許容できる精度で実際の晶析の平均質量径の時間変化を追従することができたが、わずかながら誤差も生じた。**Chap. 3** では、数値シミュレーションの精度の向上を目的として、二次核化と成長に加え、新たに破碎と凝集を考慮し、破碎と凝集の数理モデル化を試みた。この際、破碎と凝集の数理モデルに含まれる未知の速度論的パラメータを実験によって推定する必要があるため、これらを簡便に推定する手法を検討した。また、**Chap. 2** で得られた二次核化と成長の数理モデルに加えて、破碎と凝集の数理モデルを数値シミュレーションに実装することによって、数値シミュレーションの精度がどのように変化するかを確認した。

### 3.2 破碎

結晶の破碎(breakage)は結晶が割れて複数の小さな結晶になることを指す。ここでは、破碎する結晶を母結晶、破碎によって生じた母結晶より小さい結晶を娘結晶と呼ぶ。通常、1回の破碎で1つの母結晶は3つ以上の娘結晶に分割されることが多い[96]。しかし、**Chap. 3** では簡便のため、1回の破碎の定義を1つの母結晶が2つの娘結晶に分割されることとする。この定義に基づくと、1つの母結晶が3つ以上の娘結晶に分割される場合は2回以上の破碎が起こったことになる。また、簡便のため、破碎による結晶形状の変化を無視した。

破碎現象の速度論を一般的な化学反応の速度論から類推して考えると、母結晶が反応物、娘結晶が生成物に該当する。また、破碎は1つの母結晶に対して生じるので、化学反応における1次反応と同様に速度を表現できるものとする。この場合、1次反応において反応物の消費速度が反応物の濃度に比例することと同様に、破碎現象において粒径  $L$  の母結晶が消費される確率は、粒径  $L$  の母結晶の個数密度  $n(L)$  に比例する。そのため、粒径  $L$ 、個数密度  $n(L)$  の母結晶の個数の消費速度も、粒径  $L$  の母結晶の個数密度  $n(L)$  に比例するものとして表現することができ、**Eq. 3.1** のように記述される[97][98]。

$$-\left. \frac{\partial n(L,t)}{\partial t} \right|_{\substack{\text{mother} \\ \text{breakage}}} \equiv D_b(L,t) = k_{\text{bre}}(L)n(L,t) \quad \mathbf{3.1}$$

ここで、左辺の時間微分は破碎による粒径  $L$  の母結晶の個数密度の消滅速度を示し、その速度を  $D_b$  と表記した。**Chap. 3** では、**Eq. 3.1** のように、破碎による母結晶の消滅速度  $D_b$  を、単位溶媒質量・単位母結晶粒径・単位時間当たりの破碎による母結晶の減少個数と定義した。また、 $k_{\text{bre}}$  は化学反応の速度論でいうところの速度定数に該当する比例定数である。しかし、一般的な化学反応とは異なり、母結晶が消費される確率は母結晶の粒径  $L$  にも依存することが確認されており、粒径が大きい母結晶ほど破碎されやすいことが知られている[99]。従って、この粒径への依存性を反映するために比例定数を粒径の関数として表記する必要があり、このように表記される比例定数をカーネル(kernel)と呼ぶ。**Eq. 3.1** における  $k_{\text{bre}}$  は破

碎カーネルと呼ばれる[97][99].

一方, 一般的な化学反応における生成物の類推として, 粒径  $L$  の娘結晶の生成について考える. まず, 娘結晶の粒径  $L$  と区別するために母結晶の粒径を  $\lambda$  とし, 1 回の破碎で 1 つの母結晶から生じた 2 つの娘結晶の単位娘結晶粒径当たりの個数を  $f_{\text{bre}}(L|\lambda)$  と表記する. この  $f_{\text{bre}}$  は破碎分布関数と呼ばれる.  $f_{\text{bre}}(L|\lambda)$  は粒径  $\lambda$  の母結晶から粒径  $L$  の娘結晶が生成する確率密度とも解釈でき, 2 つの娘結晶のうち一方の粒径が微小粒径範囲  $L \sim L+dL$  に含まれる確率は  $f_{\text{bre}}(L|\lambda)dL$  となる. このように, 破碎分布関数はある粒径範囲に娘結晶が含まれる確率, またはある粒径範囲に含まれる娘結晶の個数に関連する関数である. よって, 破碎分布関数を娘結晶の全粒径範囲にわたって積分すると, 1 回の破碎で 1 つの母結晶から生じる娘結晶の個数, すなわち 2 となる. また, 破碎分布関数は娘結晶の粒径  $L$  を独立変数とする関数であると定義した. しかし, この関数は母結晶の粒径  $\lambda$  にも必ず依存するため, 依存の表記(  $|\lambda$ )を用いた. 次に, 微小粒径範囲  $\lambda \sim \lambda+d\lambda$ , 個数密度  $n(\lambda)$  の母結晶から破碎によって微小粒径範囲  $L \sim L+dL$  の娘結晶が生成する速度は, 破碎による微小粒径範囲  $\lambda \sim \lambda+d\lambda$  の母結晶の消滅速度  $D_b(\lambda)d\lambda$  と, 粒径  $\lambda$  の母結晶から微小粒径範囲  $L \sim L+dL$  の娘結晶が生成する確率  $f_{\text{bre}}(L|\lambda)dL$  の積として表現することができ, **Eq. 3.2** のように記述される.

$$\left. \frac{\partial n(L,t)}{\partial t} \right|_{\substack{\text{daughter} \\ \text{breakage} \\ \lambda \leq \text{mother size} < \lambda + d\lambda}} \cdot dL = D_b(\lambda, t) d\lambda \cdot f_{\text{bre}}(L|\lambda) dL \quad \mathbf{3.2}$$

ただし, 実際には, 娘結晶の粒径  $L$  よりも大きい任意の粒径  $\lambda$  の母結晶の破碎が微小粒径範囲  $L \sim L+dL$  の娘結晶の生成に寄与する. 従って, 破碎による粒径  $L$  の娘結晶の個数密度の総生成速度は, **Eq. 3.2** を辺々  $dL$  で除した後, 母結晶粒径範囲  $L \sim \infty$  にわたって辺々総和した **Eq. 3.3** で表される[97][98].

$$\left. \frac{\partial n(L,t)}{\partial t} \right|_{\text{daughter breakage}} \equiv B_b(L,t) = \int_L^\infty k_{\text{bre}}(\lambda) n(\lambda, t) f_{\text{bre}}(L|\lambda) d\lambda \quad \mathbf{3.3}$$

ここで, 右辺の総和は積分を用いて表現した. 左辺の時間微分は破碎による粒径  $L$  の娘結晶の個数密度の生成速度を示し, その速度を  $B_b$  と表記した. **Chap. 3** では, **Eq. 3.3** のように, 破碎による娘結晶の生成速度  $B_b$  を, 単位溶媒質量・単位娘結晶粒径・単位時間当たりの破碎による娘結晶の増加個数と定義した.

破碎カーネルについては, 前述の通り粒径に依存することが確認されており, 経験式として粒径の累乗関数(power law)の形で **Eq. 3.4** のように表現されることが多い[97][99]. **Chap. 3** においても, **Eq. 3.4** を採用した.

$$k_{\text{bre}}(L) = q_1 \cdot L^{q_2} \quad \mathbf{3.4}$$

ここで,  $q_1$  は破碎カーネルの未知の係数,  $q_2$  は破碎カーネルの粒径依存性の未知の次数であり,  $q_2$  は 1~6 程度の値をとることが報告されている[99]. また, 破碎カーネルは乱流エネルギー散逸速度の 0.5~1 乗に比例すると言われている[100]. ここで, 乱流エネルギー散逸

速度は単位流体質量当たりの攪拌所要動力として計算される[101]. **Chap. 3** では, 文献[100]に報告されている代表的な乱流エネルギー散逸速度依存性の次数を採用して, 破碎カーネルを乱流エネルギー散逸速度の 0.75 乗に比例するものとした. 乱流条件下で攪拌所要動力は攪拌回転数の 3 乗に比例することが知られている[102]ため, 破碎カーネルは攪拌回転数の 2.25 乗に比例することになる. 加えて, ほとんどの破碎現象の速度論に関する既往研究と同様, 破碎カーネルは結晶析出の推進力である過飽和の度合いには依存しないものとした.

破碎分布関数については, 2つの娘結晶の質量比 1:1 に対称的に破碎するモデルや, あらゆる質量比に等確率で破碎するモデルなど, 実際の破碎現象に合わせて様々なモデルが提唱されている[97][99]. **Chap. 3** においては, 特にアセトアミノフェン-エタノール溶液系の結晶写真 **Fig. 2.12** に見られるような, 結晶の端のみが欠ける極めて非対称的な破碎をモデル化するために, 未知の質量比  $1:r_m$  ( $r_m \leq 1$ )に破碎するモデルを採用した. このモデルでは破碎分布関数が **Eq. 3.5** に示すような不連続な関数となり, 離散分布(discrete distribution)とも呼ばれる[99].

$$f_{\text{bre}}(L|\lambda) = \delta\left(L - \sqrt[3]{\frac{1}{1+r_m}}\lambda\right) + \delta\left(L - \sqrt[3]{\frac{r_m}{1+r_m}}\lambda\right) \quad 3.5$$

ここで, 右辺は2つのディラックのデルタ関数の和であり, 1つの粒径  $\lambda$  の母結晶から2つの娘結晶が生成することを示す. 2つの娘結晶のうち, 右辺第一項は大きい方に該当し, 右辺第二項は小さい方に該当する. 実際, 2つのディラックのデルタ関数の引数を0にする娘結晶の粒径  $L$  をそれぞれ計算したとき, 両者の3乗の比は  $1:r_m$  になっていることが確認できる. また, 簡便のため, 破碎ごとの質量比のばらつきは無視しており,  $r_m$  はそのばらつきの影響を平均化したパラメータである.

### 3.3 凝集

結晶の凝集(agglomeration)は複数の結晶同士が付着して大きな結晶になることを指す. ここでは, 凝集する結晶を母結晶, 凝集によって生じた母結晶より大きい結晶を娘結晶と呼ぶ. 攪拌溶液中の結晶の凝集は, 結晶同士が衝突し, その後接着することで起こる[103][104]. 3つ以上の母結晶が同時に衝突する確率は極めて低いため, 通常は1回の凝集で2つの母結晶が1つの娘結晶を生成する場合のみを考慮する[96]. **Chap. 3** においても, 1回の凝集の定義を2つの母結晶が接着して1つの娘結晶になることとする. また, 簡便のため, 凝集による結晶形状の変化を無視した.

凝集現象の速度論を一般的な化学反応の速度論から類推して考えると, 破碎現象と同様に, 母結晶が反応物, 娘結晶が生成物に該当する. また, 凝集は2つの母結晶に対して生じるので, 化学反応における2次反応と同様に速度を表現できる. ここで, 2つの母結晶のうち注目する方の母結晶の粒径を  $L$ , 他方の母結晶の粒径を  $\lambda$  とする. 2種類の反応物が反応



する 2 次反応において、反応物の消費速度がそれぞれの反応物の濃度の積に比例することと同様に、凝集現象において粒径  $L$  の母結晶と粒径  $\lambda$  の母結晶が凝集することによってそれぞれが消費される確率は、粒径  $L$  の母結晶の個数密度  $n(L)$  と粒径  $\lambda$  の母結晶の個数密度  $n(\lambda)$  の積に比例する。従って、微小粒径範囲  $L \sim L+dL$ 、単位溶媒質量当たりの個数  $n(L)dL$  の母結晶と微小粒径範囲  $\lambda \sim \lambda+d\lambda$ 、単位溶媒質量当たりの個数  $n(\lambda)d\lambda$  の母結晶が凝集することによって微小粒径範囲  $L \sim L+dL$  の母結晶が消費される速度は、微小粒径範囲  $L \sim L+dL$  の母結晶の単位溶媒質量当たりの個数  $n(L)dL$  と微小粒径範囲  $\lambda \sim \lambda+d\lambda$  の母結晶の単位溶媒質量当たりの個数  $n(\lambda)d\lambda$  の積に比例するものとして表現することができ、**Eq. 3.6** のように記述される。

$$-\left. \frac{\partial n(L,t)}{\partial t} \right|_{\substack{\text{mother} \\ \text{agglomeration} \\ \lambda \leq \text{the other mother size} < \lambda + d\lambda}} \cdot dL = k_{\text{agg}}(L, \lambda, t) \cdot n(L, t) dL \cdot n(\lambda, t) d\lambda \quad \mathbf{3.6}$$

ここで、 $k_{\text{agg}}$  は化学反応の速度論でいうところの速度定数に該当する比例定数であるが、破砕現象の議論と同様に、母結晶が消費される確率は 2 つの母結晶の粒径  $L, \lambda$  にも依存することが確認されている[99]。従って、この粒径への依存性を反映するために比例定数を粒径の関数として表記する必要があるが、 $k_{\text{agg}}$  は凝集カーネルと呼ばれる[97][99]。ただし、2 つの母結晶の粒径を入れ替えたときに、**Eq. 3.6** で表される速度と等しくならなければならないため、凝集カーネルは対称式である。つまり、 $k_{\text{agg}}(L, \lambda, t)$  は  $k_{\text{agg}}(\lambda, L, t)$  に等しい。また、凝集は過飽和度にも依存することが示唆されている[103][104]。過飽和度は晶析過程で変化するため、凝集カーネルは時間の関数としても表記する必要がある。

実際には、微小粒径範囲  $L \sim L+dL$  の一方の母結晶は、任意の粒径  $\lambda$  の他方の母結晶と凝集する可能性がある。従って、凝集による粒径  $L$  の一方の母結晶の個数密度の総消費速度は、**Eq. 3.6** を辺々  $dL$  で除した後、他方の母結晶粒径範囲  $0 \sim \infty$  にわたって辺々総和した **Eq. 3.7** で表される[97][105]。

$$-\left. \frac{\partial n(L,t)}{\partial t} \right|_{\substack{\text{mother} \\ \text{agglomeration}}} \equiv D_a(L, t) = n(L, t) \int_0^{\infty} k_{\text{agg}}(L, \lambda, t) n(\lambda, t) d\lambda \quad \mathbf{3.7}$$

ここで、右辺の総和は積分を用いて表現した。左辺の時間微分は凝集による粒径  $L$  の母結晶の個数密度の消滅速度を示し、その速度を  $D_a$  と表記した。**Chap. 3** では、**Eq. 3.7** のように、凝集による母結晶の消滅速度  $D_a$  を、単位溶媒質量・単位母結晶粒径・単位時間当たりの凝集による母結晶の減少個数と定義した。

一方、一般的な化学反応における生成物の類推として、粒径  $L$  の娘結晶の生成について考える。まず、娘結晶の粒径  $L$  と区別するために、2 つの母結晶のうち大きい方の母結晶の粒径を  $l$ 、小さい方の母結晶の粒径を  $\lambda$  とする。ただし、凝集の際には質量は変化しないため、粒径  $l$  は粒径  $L$  と粒径  $\lambda$  を用いて **Eq. 3.8** のように表される。

$$l = \sqrt[3]{L^3 - \lambda^3} \Rightarrow \frac{dl}{dL} = \frac{L^2}{\sqrt[3]{(L^3 - \lambda^3)^2}} \left( 0 < \lambda \leq \frac{L}{\sqrt[3]{2}}, \frac{L}{\sqrt[3]{2}} \leq l < L \right) \quad 3.8$$

次に、微小粒径範囲  $l \sim l+dl$ 、単位溶媒質量当たりの個数  $n(l)dl$  の母結晶と微小粒径範囲  $\lambda \sim \lambda+d\lambda$ 、単位溶媒質量当たりの個数  $n(\lambda)d\lambda$  の母結晶が凝集することによって微小粒径範囲  $L \sim L+dL$  の娘結晶が生成される速度は、微小粒径範囲  $l \sim l+dl$  の母結晶の単位溶媒質量当たりの個数  $n(l)dl$  と微小粒径範囲  $\lambda \sim \lambda+d\lambda$  の母結晶の単位溶媒質量当たりの個数  $n(\lambda)d\lambda$  の積に比例するものとして表現することができ、**Eq. 3.9** のように記述される。

$$\left. \frac{\partial n(L,t)}{\partial t} \right|_{\substack{\text{daughter} \\ \text{agglomeration} \\ \lambda \leq \text{the smaller mother size} < \lambda+d\lambda}} \cdot dL = k_{\text{agg}}(l, \lambda, t) \cdot n(l, t) dl \cdot n(\lambda, t) d\lambda \quad 3.9$$

ただし、実際には、**Eq. 3.8** に示される範囲内の任意の粒径  $\lambda$  の母結晶と、粒径  $\lambda$  及び粒径  $L$  によって決定されるある粒径  $l$  の母結晶の凝集が微小粒径範囲  $L \sim L+dL$  の娘結晶の生成に寄与する。従って、凝集による粒径  $L$  の娘結晶の個数密度の総生成速度は、**Eq. 3.9** を辺々  $dL$  で除した後、**Eq. 3.8** に示した小さい方の母結晶粒径範囲にわたって辺々総和した **Eq. 3.10** で表される。

$$\left. \frac{\partial n(L,t)}{\partial t} \right|_{\text{daughter agglomeration}} \equiv B_a(L, t) = \int_0^{\frac{L}{\sqrt[3]{2}}} \frac{dl}{dL} k_{\text{agg}}(l, \lambda, t) n(l, t) n(\lambda, t) d\lambda \quad 3.10$$

ここで、右辺の総和は積分を用いて表現した。左辺の時間微分は凝集による粒径  $L$  の娘結晶の個数密度の生成速度を示し、その速度を  $B_a$  と表記した。**Chap. 3** では、**Eq. 3.10** のように、凝集による娘結晶の生成速度  $B_a$  を、単位溶媒質量・単位娘結晶粒径・単位時間当たりの凝集による娘結晶の増加個数と定義した。また、**Eq. 3.10** の粒径  $l$  に **Eq. 3.8** を代入し、積分範囲を扱いやすいように整理すると **Eq. 3.11** が得られる[97][105]。

$$B_a(L, t) = \frac{L^2}{2} \int_0^L \frac{k_{\text{agg}}(\sqrt[3]{L^3 - \lambda^3}, \lambda, t)}{\sqrt[3]{(L^3 - \lambda^3)^2}} n(\sqrt[3]{L^3 - \lambda^3}, t) n(\lambda, t) d\lambda \quad 3.11$$

ここで、**Eq. 3.10** から **Eq. 3.11** への誘導については **Sect. 3S.1** に示した。

前述の通り、凝集は2つの母結晶の衝突と接着によって起こるので、凝集カーネルもこれらの寄与を反映したものでなければならない。

2つの母結晶の衝突頻度については、2つの母結晶の粒径に依存することが知られており、様々なモデルが提唱されている[99][105]。例えば、結晶粒径がナノメートルオーダーのときは結晶のブラウン運動が結晶同士の衝突を引き起こす主要因となる[105]。このとき凝集速度は **Eq. 3.12** で表される2つの母結晶の粒径  $L, \lambda$  の関数に比例することが知られている[99][105][106]。

$$k_{\text{agg}}(L, \lambda) \propto \frac{(L + \lambda)^2}{L\lambda} \quad (\text{Brownian motion}) \quad 3.12$$

また、結晶粒径が比較的大きく、結晶の密度と流体の密度が大きく異なる場合などは、結晶に加わる重力、浮力、慣性力などの力により、流体中の結晶の動きが流体の動きに沿わなくなる[105]. このように、結晶の動きと流体の動きに差を生じさせる力が支配的なとき、凝集速度は **Eq. 3.13** で表される2つの母結晶の粒径  $L, \lambda$  の関数に比例することが知られている[99][105][107][108].

$$k_{\text{agg}}(L, \lambda) \propto (L + \lambda)^2 |L^2 - \lambda^2| \quad (\text{differential force}) \quad 3.13$$

結晶がブラウン運動するほど小さくなく、流体中の結晶の動きが流体の動きに沿うような場合は、流体の速度勾配などの流体力学的な作用が結晶同士の衝突を引き起こす主要因となる[105]. このとき凝集速度は **Eq. 3.14** で表される2つの母結晶の粒径  $L, \lambda$  の関数に比例することが知られている[99][105][106][107].

$$k_{\text{agg}}(L, \lambda) \propto (L + \lambda)^3 \quad (\text{hydrodynamic}) \quad 3.14$$

**Chap. 3** では、**Chap. 2** と同様にアセトアミノフェン-エタノール溶液系と L-アルギニン-水溶液系を対象物質とした。これらの結晶は収束ビーム反射測定法で検出できる程度の大きさ(1~1000  $\mu\text{m}$ )である。また、これらの有機結晶の密度は無機結晶などと比較すると小さいため、結晶の密度と溶媒の密度の差はあまり大きくない。加えて、これらの物質系では溶解度が高く、流体の密度はさらに結晶の密度に近づくことが予想される。これらのことから、**Chap. 3** では、流体力学的な作用が結晶同士の衝突を引き起こす主要因であるとするモデルを採用した。ただし、数値シミュレーション上での扱いを簡便にするために **Eq. 3.15** を採用した。**Eq. 3.15** は **Eq. 3.14** の良い近似として知られている[99].

$$k_{\text{agg}}(L, \lambda) \propto L^3 + \lambda^3 \quad 3.15$$

攪拌溶液中の結晶の凝集においては、2つの母結晶が衝突した後、母結晶同士の接触部分付近で成長によって橋架けが行われ、2つの母結晶が接着されると考えられている[104]. このため、2つの母結晶が衝突した後に接着される確率は成長速度に依存することが示唆されている[103][104][109]. 経験式として、成長速度  $G$  の累乗関数に比例するモデル **Eq. 3.16** が知られており[109], **Chap. 3** においても **Eq. 3.16** を採用した。

$$k_{\text{agg}}(t) \propto \{G(t)\}^{a_2} \quad 3.16$$

ここで、 $a_2$  は凝集カーネルの成長速度依存性の未知の次数である。なお、結晶成長に依存しない凝集速度の経験式も報告されている[97][99]が、本研究では、攪拌溶液中の結晶の成長に依存しない凝集速度は破碎速度や成長に依存する凝集速度に比べて無視小であると考えた。

採用したモデル **Eq. 3.15**, **Eq. 3.16** を総括すると、**Eq. 3.17** が得られる。

$$k_{\text{agg}}(L, \lambda, t) = a_1 \{G(t)\}^{\alpha_2} (L^3 + \lambda^3) \quad 3.17$$

ここで、 $a_1$ は凝集カーネルの未知の係数である。

### 3.4 数値シミュレーション

核化、成長に加えて破碎、凝集を考慮する場合も、**Sect. 2.5**と同様に、ポピュレーションバランス、マスバランス、エネルギーバランスを数式で表現することによって数値シミュレーションを構築することができる。このとき、破碎、凝集は固相質量の変化を伴わないため、熱の出入りにも直接的に関係しない。従って、破碎、凝集はマスバランス、エネルギーバランスに直接的な影響を与えず、これらに関する数式表現は**Sect. 2.5**と同様になる。ただし、**Sect. 2.5**で説明した通り、本研究ではエネルギーバランスを無視した。

ポピュレーションバランスについては、**Sect. 2.5**で説明した**Eq. 2.23**に破碎による生成、消滅の寄与分と凝集による生成、消滅の寄与分を加える必要があり、結果として、**Eq. 3.18**が得られる[43][97]。

$$\frac{\partial(M_{\text{sol}}n)}{\partial t} + G \frac{\partial(M_{\text{sol}}n)}{\partial L} = M_{\text{sol}}B\delta(L-L_0) + M_{\text{sol}}B_b - M_{\text{sol}}D_b + M_{\text{sol}}B_a - M_{\text{sol}}D_a \quad 3.18$$

ここで、左辺第一項は単位時間・単位結晶粒径当たりの結晶個数の変化量、左辺第二項は変化量のうち成長の寄与分、右辺第一項は変化量のうち核化の寄与分、右辺第二項は変化量のうち**Eq. 3.3**で表される破碎によって娘結晶として生成する寄与分、右辺第三項は変化量のうち**Eq. 3.1**で表される破碎によって母結晶として消滅する寄与分、右辺第四項は変化量のうち**Eq. 3.11**で表される凝集によって娘結晶として生成する寄与分、右辺第五項は変化量のうち**Eq. 3.7**で表される凝集によって母結晶として消滅する寄与分である。

また、核化速度に関して、**Chap. 3**においても**Chap. 2**と同様に**Eq. 2.25**を用いた。

### 3.5 モーメント法

ポピュレーションバランス**Eq. 3.18**とマスバランス**Eq. 2.24**を連立して解けば、粒径分布や濃度、結晶総質量などの時間変化を計算することができるが、**Sect. 2.6**と同様の理由により、**Eq. 3.18**にモーメント法を適用する必要がある。特に、**Eq. 3.18**は積分を含む微分方程式であるため、コンピュータで数値シミュレーションを行う際の負荷は**Eq. 2.23**よりも著しく大きい。モーメント法では、まず、**Eq. 3.18**の辺々に $\int_0^{\infty} dL$ を作用させて**Eq. 3.19**を得る。

$$\frac{d(M_{\text{sol}}\mu_0)}{dt} = M_{\text{sol}}B + M_{\text{sol}}B_{b,0} - M_{\text{sol}}D_{b,0} + M_{\text{sol}}B_{a,0} - M_{\text{sol}}D_{a,0} \quad 3.19$$

次に, **Eq. 3.18** の辺々に  $\int_0^\infty L^k dL$  を作用させて **Eq. 3.20** を得る.

$$\frac{d(M_{\text{sol}}\mu_k)}{dt} = kG(M_{\text{sol}}\mu_{k-1}) + M_{\text{sol}}BL_0^k + M_{\text{sol}}B_{b,k} - M_{\text{sol}}D_{b,k} + M_{\text{sol}}B_{a,k} - M_{\text{sol}}D_{a,k} \quad 3.20$$

ここで,  $B_{b,k}$ ,  $D_{b,k}$ ,  $B_{a,k}$ ,  $D_{a,k}$  はそれぞれ破碎による娘結晶の生成速度  $B_b$ , 破碎による母結晶の消滅速度  $D_b$ , 凝集による娘結晶の生成速度  $B_a$ , 凝集による母結晶の消滅速度  $D_b$  の  $k$  次モーメントであり, それぞれ **Eq. 3.21**, **Eq. 3.22**, **Eq. 3.23**, **Eq. 3.24** で表される[97].

$$B_{b,k}(t) = \int_0^\infty k_{\text{bre}}(L) f_{\text{bre},k}(L) n(L,t) dL \quad 3.21$$

$$D_{b,k}(t) = \int_0^\infty k_{\text{bre}}(L) L^k n(L,t) dL \quad 3.22$$

$$B_{a,k}(t) = \int_0^\infty \int_0^\infty \frac{k_{\text{agg}}(L,\lambda,t) \sqrt[3]{(L^3 + \lambda^3)^k}}{2} n(L,t) n(\lambda,t) d\lambda dL \quad 3.23$$

$$D_{a,k}(t) = \int_0^\infty \int_0^\infty k_{\text{agg}}(L,\lambda,t) L^k n(L,t) n(\lambda,t) d\lambda dL \quad 3.24$$

ここで, **Eq. 3.21**, **Eq. 3.22**, **Eq. 3.23**, **Eq. 3.24** が得られる根拠については **Sect. 3S.2** に示した. また,  $f_{\text{bre},k}$  は破碎分布関数  $f_{\text{bre}}$  の  $k$  次モーメントであり, **Eq. 3.25** で表される[97].

$$f_{\text{bre},k}(L) = \int_0^\infty f_{\text{bre}}(\lambda|L) \lambda^k d\lambda \quad 3.25$$

**Chap. 3** においては, 破碎分布関数に **Eq. 3.5** を採用したため, **Eq. 3.25** に **Eq. 3.5** を代入してディラックのデルタ関数の性質を用いると, **Eq. 3.26** で表される破碎分布関数の  $k$  次モーメントが得られる.

$$f_{\text{bre},k}(L) = L^k \sqrt[3]{\left(\frac{1}{1+r_m}\right)^k} + L^k \sqrt[3]{\left(\frac{r_m}{1+r_m}\right)^k} = \frac{1 + \sqrt[3]{r_m^k}}{\sqrt[3]{(1+r_m)^k}} L^k \quad 3.26$$

ここで, ディラックのデルタ関数の性質については **Sect. 2S.12** に示した.

核化と成長のみを考慮する場合, マスバランス式とポピュレーションバランス式の少なくとも  $0 \sim 3$  次モーメントに関する式を連立することによって, 方程式の数と時間に従属する未知の変数の数が一致した. しかし, 核化と成長に加えて破碎と凝集を考慮する場合, 破碎カーネル・破碎分布関数・凝集カーネルの関数の形によっては, **Eq. 3.21**, **Eq. 3.22**, **Eq. 3.23**, **Eq. 3.24** で表される項を結晶の粒径分布の  $k$  次モーメント  $\mu_k$  の関数で表現することができない場合がある. また,  $\mu_k$  の関数で表現できたとしても, 時間に従属する未知の変数の数が方程式の数を上回るために, 解が一意に定まる連立常微分方程式を立式できなくなる場合がある. これらの場合, **Sect. 3.6** で説明した直交モーメント法による近似を用いる必要

があり、**Chap. 3**においては直交モーメント法を用いた。

### 3.6 直交モーメント法

**Chap. 3**における直交モーメント法(quadrature method of moments: QMOM)では、単位結晶粒径当たりの結晶個数  $M_{\text{sol}}n$  で表現される粒径分布を **Eq. 3.27** のように  $N_q$  個のディラックのデルタ関数の線形結合として近似する[97].

$$\{M_{\text{sol}}n\}(L,t) \approx \sum_{i=1}^{N_q} w_{q,i}(t) \delta(L - L_{q,i}(t)) \quad 3.27$$

ここで、 $w_{q,i}$  と  $L_{q,i}$  は  $i$  番目のディラックのデルタ関数の重みと粒径であり、計算の精度の観点から  $N_q$  の値には 2~4 が採用される場合が多い[97]. **Chap. 3** では代表的な値として  $N_q$  を 3 とした. 3 組の  $w_{q,i}$  と  $L_{q,i}$  は **Eq. 3.28** のように低次の 6 個の粒径分布のモーメント、つまり 0~5 次モーメントの定義を満たすように決定する.

$$\{M_{\text{sol}}\mu_k\}(t) \equiv \int_0^\infty \{M_{\text{sol}}n\}(L,t) L^k dL = \sum_{i=1}^3 w_{q,i}(t) \{L_{q,i}(t)\}^k \quad \text{for } k = 0, 1, 2, 3, 4, 5 \quad 3.28$$

ここで、2 つ目の等式でディラックのデルタ関数の性質を用いた. また、0~5 次モーメントから 3 組の  $w_{q,i}$  と  $L_{q,i}$  を導出する方法については **Sect. 3S.3** に示した.

**Eq. 3.27** を **Eq. 3.21**, **Eq. 3.22**, **Eq. 3.23**, **Eq. 3.24** に代入し、それぞれを全溶媒中の速度に書き直すと、**Eq. 3.29**, **Eq. 3.30**, **Eq. 3.31**, **Eq. 3.32** が得られる.

$$\begin{aligned} \{M_{\text{sol}}B_{b,k}\}(t) &= \int_0^\infty k_{\text{bre}}(L) f_{\text{bre},k}(L) \{M_{\text{sol}}n\}(L,t) dL \\ &\approx \sum_{i=1}^3 w_{q,i}(t) k_{\text{bre}}(L_{q,i}(t)) f_{\text{bre},k}(L_{q,i}(t)) \end{aligned} \quad 3.29$$

$$\begin{aligned} \{M_{\text{sol}}D_{b,k}\}(t) &= \int_0^\infty k_{\text{bre}}(L) L^k \{M_{\text{sol}}n\}(L,t) dL \\ &\approx \sum_{i=1}^3 w_{q,i}(t) k_{\text{bre}}(L_{q,i}(t)) \{L_{q,i}(t)\}^k \end{aligned} \quad 3.30$$

$$\begin{aligned} \{M_{\text{sol}}B_{a,k}\}(t) &= \int_0^\infty \int_0^\infty \frac{k_{\text{agg}}(L,\lambda,t) \sqrt{(L^3 + \lambda^3)^k}}{2M_{\text{sol}}(t)} \{M_{\text{sol}}n\}(L,t) \{M_{\text{sol}}n\}(\lambda,t) d\lambda dL \\ &\approx \sum_{i=1}^3 w_{q,i}(t) \sum_{j=1}^3 w_{q,j}(t) \frac{k_{\text{agg}}(L_{q,i}(t), L_{q,j}(t), t) \sqrt{\left[ \{L_{q,i}(t)\}^3 + \{L_{q,j}(t)\}^3 \right]^k}}{2M_{\text{sol}}(t)} \end{aligned} \quad 3.31$$

$$\begin{aligned} \{M_{\text{sol}} D_{a,k}\}(t) &= \int_0^\infty \int_0^\infty \frac{k_{\text{agg}}(L, \lambda, t)}{M_{\text{sol}}(t)} L^k \{M_{\text{sol}} n\}(L, t) \{M_{\text{sol}} n\}(\lambda, t) d\lambda dL \\ &\approx \sum_{i=1}^3 w_{q,i}(t) \sum_{j=1}^3 w_{q,j}(t) \frac{k_{\text{agg}}(L_{q,i}(t), L_{q,j}(t), t) \{L_{q,i}(t)\}^k}{M_{\text{sol}}(t)} \end{aligned} \quad 3.32$$

ここで、それぞれ2つ目の等式でディラックのデルタ関数の性質を用いた。

**Eq. 3.29**, **Eq. 3.30**, **Eq. 3.31**, **Eq. 3.32** に粒径  $L$  は含まれず、時間  $t$  のみを独立変数とする方程式になっていることが分かる。また、3組の  $w_{q,i}$  と  $L_{q,i}$  は粒径分布の0~5次モーメントの関数である。従って、マスバランス **Eq. 2.24** と、**Eq. 3.29**, **Eq. 3.30**, **Eq. 3.31**, **Eq. 3.32** を代入した0次モーメントに関する **Eq. 3.19** 及び1~5次モーメントに関する **Eq. 3.20** を連立することによって、方程式の数と時間に従属する未知の変数の数が一致し、連立常微分方程式として解くことができるようになる。**Chap. 3** においても、**Chap. 2** と同様に MATLAB の `ode15s` 関数[45]を使用してこの連立常微分方程式を解いた。

このようにして算出された粒径分布のモーメントの時間変化の用途については **Sect. 2.6** に示した通りである。

### 3.7 改良された数理モデルと数値シミュレーション

**Chap. 2** における核化と成長のみを考慮した数値シミュレーションの精度を向上させるために、**Chap. 3** においては結晶の核化・成長・破碎・凝集を素過程とする数理モデルを想定した。また、種晶添加晶析において、一次核化速度は二次核化速度に比べて常に無視小となると考え、二次核化のみを考慮した。二次核化速度、成長速度、破碎による娘結晶の生成速度、破碎による母結晶の消滅速度、凝集による娘結晶の生成速度、凝集による母結晶の消滅速度をそれぞれ **Eq. 2.16**, **Eq. 2.22**, **Eq. 3.3**, **Eq. 3.1**, **Eq. 3.11**, **Eq. 3.7** で表現した。これらの速度式をそれぞれ **Eq. 3.33**, **Eq. 3.34**, **Eq. 3.35**, **Eq. 3.36**, **Eq. 3.37**, **Eq. 3.38** に再掲する。

$$B_2 = k_{b2,0} \exp\left(-\frac{E_{b2}}{R_g T}\right) \mu_3 (\Delta T)^{b_2} \quad 3.33$$

$$G = k_{g,0} \exp\left(-\frac{E_g}{R_g T}\right) \sigma^g \quad 3.34$$

$$B_b(L, t) = \int_L^\infty k_{\text{bre}}(\lambda) n(\lambda, t) f_{\text{bre}}(L|\lambda) d\lambda \quad 3.35$$

$$D_b(L, t) = k_{\text{bre}}(L) n(L, t) \quad 3.36$$

$$B_a(L, t) = \frac{L^2}{2} \int_0^L \frac{k_{\text{agg}}(\sqrt[3]{L^3 - \lambda^3}, \lambda, t)}{\sqrt[3]{(L^3 - \lambda^3)^2}} n(\sqrt[3]{L^3 - \lambda^3}, t) n(\lambda, t) d\lambda \quad 3.37$$

$$D_a(L, t) = n(L, t) \int_0^\infty k_{\text{agg}}(L, \lambda, t) n(\lambda, t) d\lambda \quad 3.38$$

このうち、二次核化速度定数  $k_{b2,0}$ 、二次核化の活性化エネルギー  $E_{b2}$ 、二次核化速度次数  $b_2$ 、成長速度定数  $k_{g,0}$ 、成長の活性化エネルギー  $E_g$ 、成長速度次数  $g$  は速度論のパラメータであり、**Chap. 2** で推定したものを用いた。また、破碎カーネル  $k_{\text{bre}}$ 、破碎分布関数  $f_{\text{bre}}$ 、凝集カーネル  $k_{\text{agg}}$  をそれぞれ **Eq. 3.4**、**Eq. 3.5**、**Eq. 3.17** で表現した。これらの関数をそれぞれ **Eq. 3.39**、**Eq. 3.40**、**Eq. 3.41** に再掲する。

$$k_{\text{bre}}(L) = q_1 \cdot L^{q_2} \quad 3.39$$

$$f_{\text{bre}}(L|\lambda) = \delta\left(L - \sqrt[3]{\frac{1}{1+r_m}}\lambda\right) + \delta\left(L - \sqrt[3]{\frac{r_m}{1+r_m}}\lambda\right) \quad 3.40$$

$$k_{\text{agg}}(L, \lambda, t) = a_1 \{G(t)\}^{a_2} (L^3 + \lambda^3) \quad 3.41$$

このうち、破碎カーネルの係数  $q_1$ 、破碎カーネルの粒径依存性の次数  $q_2$ 、破碎で生じる2つの娘結晶の質量比  $r_m$ 、凝集カーネルの係数  $a_1$ 、凝集カーネルの成長速度依存性の次数  $a_2$  は未知のパラメータであり、実験によって新たに推定する必要がある。この推定には、**Chap. 2** と同様にプロセス分析技術によるインライン測定を用いた。

これらの素過程の速度を含むポピュレーションバランス **Eq. 3.18** やマスバランス **Eq. 2.24** を満たしながら、数値シミュレーション上で晶析が進行する。**Chap. 3** におけるこれらの収支式をそれぞれ **Eq. 3.42**、**Eq. 2.43** に示す。

$$\frac{\partial(M_{\text{sol}}n)}{\partial t} + G \frac{\partial(M_{\text{sol}}n)}{\partial L} = M_{\text{sol}}B_2\delta(L-L_0) + M_{\text{sol}}B_b - M_{\text{sol}}D_b + M_{\text{sol}}B_a - M_{\text{sol}}D_a \quad 3.42$$

$$\frac{dW_h}{dt} = -R_h \frac{dW_a}{dt} = -\frac{R_h}{R_h-1} \frac{dM_{\text{sol}}}{dt} = \rho_c k_v \frac{d(M_{\text{sol}}\mu_3)}{dt} \quad 3.43$$

ここで、核化速度に関して **Eq. 2.25** を用いた。

なお、シミュレーションの際には **Sect. 3.5** で述べたモーメント法及び **Sect. 3.6** で述べた直交モーメント法を用いた。

### 3.8 破碎速度パラメータ推定手法

破碎速度を決定づける破碎カーネルや破碎分布関数に含まれる未知のパラメータの推定に関しては、粒径分布のインライン測定を用いた手法[110]やオフラインの粒径分布測定を用いた手法[111]など、粒径分布に関する測定データへの非線形フィッティングを用いた手法が報告されている。

**Chap. 3** においては、収束ビーム反射測定法による経時的な粒径分布のインライン測定データを用いて、簡便で線形的な新規パラメータ推定手法を検討した。この手法は破碎速度が



過飽和度に依存しないことを利用する。攪拌条件下で液相組成が飽和状態の結晶懸濁液では、核化速度と成長速度は0になり、成長速度が0であるために凝集速度も無視小になる。このような条件下では、結晶の粒径分布から得られる  $k$  次モーメントの時間微分は **Eq. 3.20** から核化、成長、凝集の寄与の項を削除して **Eq. 3.44** のように表される。

$$\frac{d(M_{\text{sol}}\mu_k)}{dt} = M_{\text{sol}}B_{b,k} - M_{\text{sol}}D_{b,k} = M_{\text{sol}} \int_0^{\infty} k_{\text{bre}}(L) \{f_{\text{bre},k}(L) - L^k\} n(L,t) dL \quad 3.44$$

ここで、**Eq. 3.21**, **Eq. 3.22** を用いた。また、この条件下では結晶析出に伴う溶媒和も生じないため、溶媒質量は定数とみなせる。**Eq. 3.44** に **Eq. 3.4**, **Eq. 3.26** を代入し、辺々  $M_{\text{sol}}$  で除して整理すると **Eq. 3.45** が得られる。

$$\frac{d\mu_k}{dt} = q_1 \left\{ \frac{1 + \sqrt[3]{r_m^k}}{\sqrt[3]{(1+r_m)^k}} - 1 \right\} \int_0^{\infty} n(L,t) L^{k+q_2} dL \quad 3.45$$

ここまで **Eq. 2.29** で定義される粒径分布のモーメントの次数  $k$  は非負の整数としてきたが、個数密度  $n$  は0より大きい有限の粒径範囲を定義域とするため、モーメントは任意の実数の次数に対して定義・測定することができる。このようにモーメントの定義を拡張した場合、**Eq. 3.45** の右辺はモーメントを用いて **Eq. 3.46** のように書き直すことができる。

$$\frac{d\mu_k(t)}{dt} = \dot{\mu}_k(t) = q_1 \left\{ \frac{1 + \sqrt[3]{r_m^k}}{\sqrt[3]{(1+r_m)^k}} - 1 \right\} \mu_{k+q_2}(t) \quad 3.46$$

ここで、簡便のため、ニュートンの微分の記法を用いた。飽和状態では時間経過によって固相質量が変化しないので、固相質量に比例する粒径分布の3次モーメント  $\mu_3$  も変化しない。従って、 $k=3-q_2$  のとき、**Eq. 3.47** のように左辺の時間微分は右辺の定数で表される。

$$\dot{\mu}_{3-q_2}(t) = q_1 \left\{ \frac{1 + \sqrt[3]{r_m^{3-q_2}}}{\sqrt[3]{(1+r_m)^{3-q_2}}} - 1 \right\} \mu_3 \quad 3.47$$

このとき、右辺は時間に依存しない定数のみで表されているので、 $(3-q_2)$ 次モーメントは時間  $t$  の一次関数で表現されることになる。逆に、それ以外の次数のモーメントは時間  $t$  の一次関数で表現できない。従って、粒径分布のインライン測定データから得られる任意の次数のモーメントの時間変化を用いて、モーメントを時間の一次関数に当てはめ、そのときの回帰分析の結果として決定係数が最も高くなるような次数が  $3-q_2$  の値として最もふさわしいと判断した。**Chap. 3** ではこの手法に則って破碎カーネルの粒径依存性の次数  $q_2$  を推定した。ただし、実際には、複数の実験の決定係数を平均化して判断した。

次に、破碎カーネルの粒径依存性  $q_2$  が推定された後では、**Eq. 3.46** は、左辺のモーメントの時間微分が右辺のモーメントの関数に比例する式となっている。このとき、比例定数は破碎現象の速度論的パラメータとモーメントの次数  $k$  のみの関数である。

このような比例式は、破碎分布関数の  $k$  次モーメント  $f_{\text{bre},k}$  が粒径の  $k$  乗とパラメータの関数の積に分離可能であり、破碎カーネルが粒径の累乗関数であるかテイラー展開などで粒径の累乗関数の線形結合として近似できる場合に立式することができる。破碎分布関数、破碎カーネルともにこの条件を満たすモデルは本研究で用いたもの以外にも報告されており[97]、本手法による比例式化は広いケースに適用できると考えられる。

粒径分布のインライン測定データから得られるモーメントの時間変化を用いて、この比例式の比例定数は **Eq. 3.48** のように推定される。

$$\frac{\dot{\mu}_k}{\mu_{k+q_2}} = q_1 \left\{ \frac{1 + \sqrt[3]{r_m^k}}{\sqrt[3]{(1+r_m)^k}} - 1 \right\} \quad \mathbf{3.48}$$

ここで、粒径分布のインライン測定は測定間隔  $\Delta t$  に従って間欠的に行われ、各次数のモーメントも間欠的に取得することができる。データ測定期間にわたるモーメントの全測定データはベクトル量であるため太字で示し、 $k$  次モーメントの時間微分は  $k$  次モーメントの差分を時間の差分で除して算出した。また、左辺の除算は分母、分子ともにベクトルであるが、このようなベクトル同士の除算は、MATLAB の除算の定義[112]に倣って、線形最小二乗法によって比例定数を算出する演算であると定義した。加えて、簡便のため **Eq. 3.48** の右辺を近似し、辺々対数をとることで **Eq. 3.49** を得た。

$$\log \frac{\dot{\mu}_k}{\mu_{k+q_2}} \approx (\log r_m) \frac{k}{3} + \log q_1 \quad (k < 3, r_m \ll 1) \quad \mathbf{3.49}$$

ここで、近似の成立条件を括弧内に記載し、この近似が得られる根拠を **Sect. 3S.4** に示した。様々なモーメント次数  $k$  に対して左辺の対数を実験により測定し、**Eq. 3.49** の式に基づく線形フィッティングを行うことで、得られた傾きと切片から破碎で生じる 2 つの娘結晶の質量比  $r_m$  及び破碎カーネルの係数  $q_1$  を簡便に推定できると考えた。ただし、実際には、左辺の対数は複数の実験の測定値を平均化することによって算出した。また、実測の  $k$  次モーメント  $\mu_k$  は粒径の  $k$  乗で重み付けした粒径分布の各ビンの要素の総和に相当する。このモーメント次数  $k$  は定義上、実数全体をとることができ、任意の次数のモーメントが測定可能である。しかし、装置による粒径分布の分割数の限界のために、 $k$  が  $-3$  より小さいとき、重み付き粒径分布の検出下限粒径以外のビンの要素が検出下限粒径のビンの要素に対して無視小となる場合があった。つまり、このときの重み付き粒径分布は検出下限粒径の 1 つのビンのみで表現されており、ここから算出されるモーメントが元の粒径分布の性質を正しく反映しているとは言いがたい。このような次数のモーメントの時間変化からは意味のあるパラメータを推定できないため、モーメント次数  $k$  の下限を  $-2$  とした。加えて、**Eq. 3.49** の近似の成立範囲のため、モーメント次数  $k$  の上限を  $2$  とした。

### 3.9 凝集速度パラメータ推定手法

凝集速度を決定づける凝集カーネルに含まれる未知のパラメータの推定に関しても、**Sect. 3.8** で説明した破碎速度パラメータ推定と同様に、粒径分布に関する測定データへの非線形フィッティングを用いた手法が報告されている[110][111]。 **Chap. 3** においても、この既往の手法を踏襲した。

**Sect. 2.13** で説明した成長速度パラメータ推定と同様に、種晶添加回分冷却晶析のプロセス環境中の凝集速度パラメータを得るために、平均質量径のインライン測定データから凝集速度パラメータ推定を行った。ただし、プロセス中では凝集のほか二次核化、成長、破碎も生じているため、凝集現象のみを取り出して速度論解析を行うことは難しい。そこで、**Chap. 2** で推定した二次核化速度パラメータ及び成長速度パラメータと、 **Sect. 3.8** の手法で推定した破碎速度パラメータを、既知のパラメータとして **Sect. 3.7** の晶析モデルに代入し、晶析モデルを用いた非線形フィッティングにより未知の凝集速度パラメータを推定した。**Sect. 2.13** と同様に、この非線形フィッティングには **Eq. 3.50** で表される評価関数を用いた。

$$F(\mathbf{a}) = \sum_j \sum_{t=0}^{t_{\text{total},j}} \left\{ \left( L_{3,0,\text{sim},j}(t|\mathbf{a}) - L_{3,0,\text{obs},j}(t) \right) / \max L_{3,0,\text{obs},j} \right\}^2 / \text{dim } \mathbf{t}_j \quad 3.50$$

$$\mathbf{a} = [\log a_1 \quad a_2]$$

ここで、 $F$  は正規化された平均質量径の二乗誤差に基づく評価関数、 $\mathbf{a}$  は推定されるパラメータのベクトル、 $j$  は回分の回数であり、**Chap. 3** では **Sect. 2.19** で行われた条件の異なる 2 回分の測定データを評価関数に組み込んだため、 $j$  は 1~2 の整数値をとる。

この評価関数は平均質量径の二乗誤差に基づいており、評価関数を最小にするようなパラメータベクトルが求めるべきパラメータの組み合わせである。よって、求めるべきパラメータベクトルは **Eq. 2.53** と同様に表される。**Eq. 2.53** を **Eq. 3.51** に再掲する。

$$\hat{\mathbf{a}} = \arg \min_{\mathbf{a}} F(\mathbf{a}) \quad 3.51$$

**Chap. 3** においては、**Eq. 3.51** で示した非線形最小二乗問題を解くために、MATLAB の `fmincon` 関数[113]を使用した。このなかで、パラメータベクトルの各成分が評価関数に対して同程度の影響を持つように、**Eq. 3.50** の 2 つ目の等式に示したスケーリングを行った。また、`fmincon` 関数で最小化を行う際に、事前の計算により物質ごとに求めるべきパラメータの組み合わせが含まれる範囲を確認した。この範囲を網羅するように複数の開始点を設定し、それぞれの開始点近傍から評価関数を最小にするパラメータベクトルを `fmincon` 関数が探索し、得られたパラメータベクトルのなかで最も評価関数を小さくするものを凝集速度パラメータとして採用した。

### 3.10 実験の晶析系の晶析操作

**Chap. 3** においても、**Chap. 2** と同様に、**Sect. 2.14** で説明したアセトアミノフェン-エタ

ノール溶液系と L-アルギニン-水溶液系を対象物質とし、Sect. 3.11 の破砕速度パラメータ推定のために新たに晶析操作を行った。また、Sect. 3.12 の凝集速度パラメータ推定、及び Sect. 3.13 の数値シミュレーションとの比較という 2 つの目的のために、Sect. 2.19 で得られたインライン測定データを使用した。ここでは、破砕速度パラメータ推定のために新たにを行った実験操作について説明する。

まず、実験装置は Sect. 2.15 で説明したものをを用いた。ただし、Fig. 2.5 の II の FBRM について、Chap. 3 では FBRM (S400A, Mettler-Toledo International Inc., スイス)を用いた。測定範囲を  $0\sim 1000\ \mu\text{m}$  とし、測定範囲を線形軸上で 100 分割したコード長分布のヒストグラムを出力した。また、Fig. 2.6 に例示したものと同様に、Sect. 2.8 で示した方法で変換行列を作成し、変換行列を使用して粒径分布を計算した。粒径分布は粒径範囲を  $0\sim 1000\ \mu\text{m}$  とし、粒径範囲を線形軸上で 50 分割したヒストグラムとして出力した。例として、アセトアミノフェン及び L-アルギニンの粒径分布のヒストグラムの 40 番目のビン( $780\sim 800\ \mu\text{m}$ )が、どのようなコード長分布として測りとられるか計算したものを Fig. 3.1 に示す。

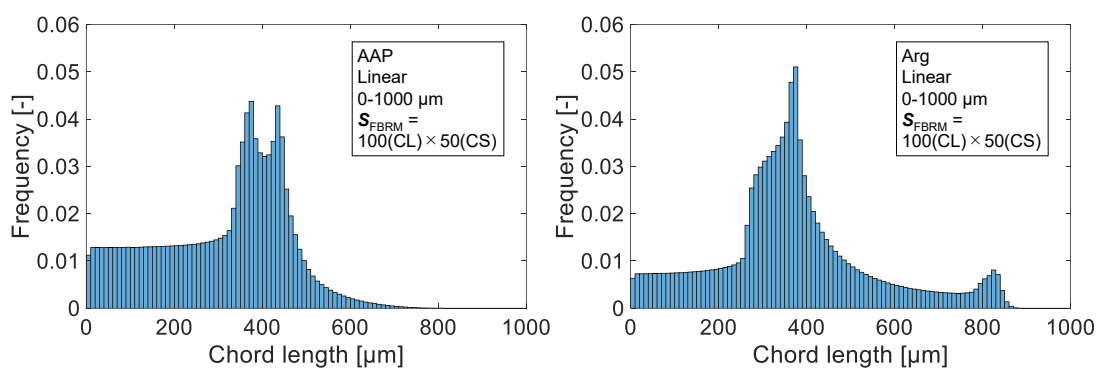


Fig. 3.1 Example of the CLD from 40th bin in CSD.

次に、操作手順について説明する。破砕速度パラメータ推定に際して、まず晶析操作を行って結晶懸濁液を調製し、次に飽和状態の結晶懸濁液を攪拌してインライン測定を行うという手順に従った。つまり、破砕速度パラメータ推定の際の実験操作手順は晶析部と測定部に分けられる。

晶析部について、まず、初期温度で飽和する溶液を溶媒 300 mL に対して調製し、初期温度より 5 度高い温度で攪拌及び溶解させた。次に、溶液を 200 rpm で攪拌しながら 0.2 K/min で直線冷却した。冷却の過程で、溶液温度が初期温度、つまり飽和温度に達したときに、篩い分けによって調製した篩径  $44\ \mu\text{m}$  未満の種晶を 50 mg または 100 mg の 2 通りの条件で添加した。最後に、溶液が終了温度に達するまで直線冷却を続けた。終了温度に達した後も、結晶が完全に析出するまでしばらく終了温度で保温した。物質ごとの詳細な実験条件を Tab. 3.2 に示す。

Tab. 3.2 Experimental conditions.

	AAP-ethanol	Arg-water
Mass of solute [g] <sup>※1</sup>	79 or 100	82 or 105
Initial temperature [°C]	40 or 50	35 or 40
Final temperature [°C]	20	15

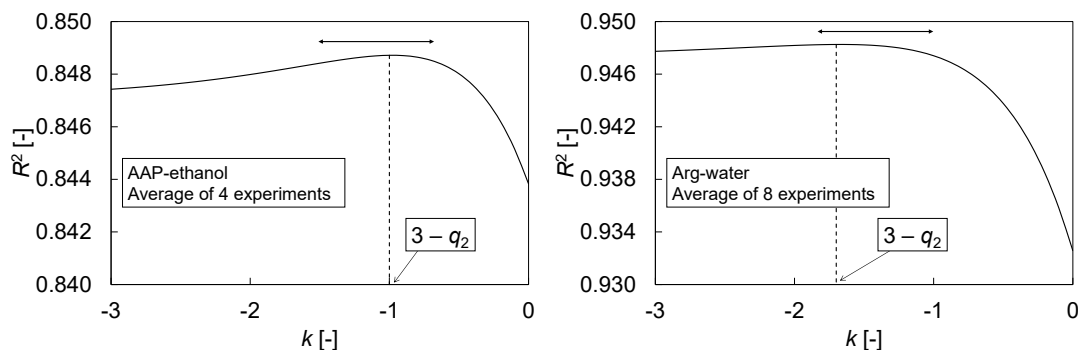
※1：2通りの初期温度に合わせて調製

ここで、様々な結晶懸濁液の破碎速度を解析するために、晶析部では初期温度及び種晶添加量を物質ごとに2通りずつ変化させ、計4通りの結晶懸濁液を調製した。この4通りの種晶懸濁液では、結晶の懸濁密度や粒径分布が異なっている。また、L-アルギニン-水溶液系では破碎の影響が比較的弱いと考えられるため、正確を期するために4通りの条件を2回ずつ繰り返した。

測定部について、まず、晶析部の終了温度で保温しながら、攪拌回転数を200 rpmから500 rpmに加速させた。この攪拌回転数はTab. 2.3に示した数値シミュレーションとの比較のための条件より大きい。これは、破碎現象をより顕著にすることによって、破碎速度をより短い時間で解析するためである。攪拌回転数の違いは、Sect. 3.2で説明した破碎カーネルの攪拌回転数依存性を用いて補正する。次に、結晶懸濁液の状態が安定したことを確認した後、5時間程度にわたって収束ビーム反射測定法のインライン測定データを記録した。

### 3.11 破碎速度パラメータ推定結果

破碎速度パラメータ推定のための4通りの条件における実験のインライン測定データから、Sect. 3.8に示した手順に従って、まず、破碎カーネルの粒径依存性の次数 $q_2$ を推定した。Eq. 3.47より、 $k$ 次モーメント $\mu_k$ を時間 $t$ の一次関数に当てはめたときの決定係数 $R^2$ が最も高くなるようなモーメント次数 $k$ が $3 - q_2$ の値として最もふさわしいと判断できる。この決定係数 $R^2$ をモーメント次数 $k$ に対してプロットしたグラフをFig. 3.2に示す。

Fig. 3.2 Estimation of breakage parameter  $q_2$ .

ここで、最も決定係数 $R^2$ が高くなるモーメント次数 $k$ の位置を破線で示した。

Fig. 3.2 より、両物質系において破砕カーネルの粒径依存性の次数  $q_2$  は 4 以上 5 未満程度であると推定された。数式上の扱いやすさのために、 $q_2$  は整数であることが望ましく、Chap. 3 では簡便のため両物質系とも  $q_2=4$  とした。つまり、破砕カーネルは結晶粒径の 4 乗に比例するものとした。

次に、Eq. 3.49 を用いて破砕で生じる 2 つの娘結晶の質量比  $r_m$ 、破砕カーネルの係数  $q_1$  を推定した。Eq. 3.49 に基づく片対数グラフを Fig. 3.3 に示す。

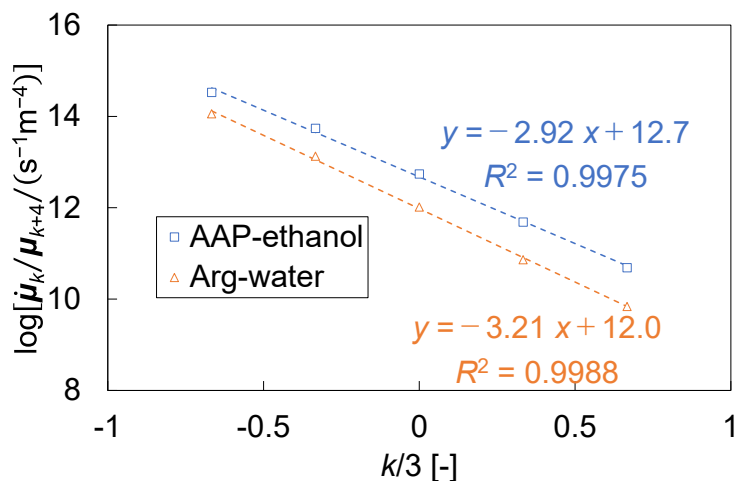


Fig. 3.3 Estimation of breakage parameters  $r_m$  and  $q_1$ .

ここで、縦軸は Eq. 3.49 の左辺の対数で、真数は SI 単位系に基づく。アセトアミノフェン-エタノール溶液系を青の四角、L-アルギニン-水溶液系を赤の三角で示し、それぞれ回帰直線を破線で示した。また、それぞれ回帰直線式を付記した。

モーメント  $\mu_k$  は実数の次数  $k$  に対して測定できるため、プロットの点数は  $-2 \leq k \leq 2$  の範囲で任意に増加させられる。しかし、プロットの点数は回帰直線式にほとんど影響を与えなかったため、代表的なプロットとしてモーメント次数  $k$  が整数のもののみを採用した。

Eq. 3.49 より、Fig. 3.3 の切片からは破砕カーネルの係数  $q_1$  が推定される。推定された破砕カーネルの係数は、アセトアミノフェン-エタノール溶液系で  $4.74 \times 10^{12} \text{ s}^{-1} \text{ m}^{-4}$ 、L-アルギニン-水溶液系で  $9.55 \times 10^{11} \text{ s}^{-1} \text{ m}^{-4}$  であった。ただし、これは攪拌回転数 500 rpm における値であり、数値シミュレーションとの比較のために、アセトアミノフェン-エタノール溶液系、L-アルギニン-水溶液系でそれぞれ攪拌回転数 400 rpm、300 rpm における値に補正しなければならない。そのために、Sect. 3.2 で述べたように、破砕カーネルが攪拌回転数の 2.25 乗に比例することを用いた。得られた破砕カーネルの係数  $q_1$  を Tab. 3.3 に示す。また、Fig. 3.3 の傾きからは破砕で生じる 2 つの娘結晶の質量比  $r_m$  が推定され、これも併せて Tab. 3.3 に示す。

Tab. 3.3 Kinetic parameters of breakage.

	AAP-ethanol	Arg-water
Coefficient of breakage kernel, $q_1$ [ $10^{10} \text{ s}^{-1} \text{ m}^{-q_2}$ ]	287	30.3
Dependence of breakage on crystal size, $q_2$ [-]	4	4
Mass ratio of two daughter crystals, $r_m$ [ $10^{-5}$ ]	120	61.6

破砕カーネルの粒径依存性の次数  $q_2$  を両物質系で統一したため、破砕カーネルの係数  $q_1$  の単位が等しくなり、単純に  $q_1$  の値の大きさを破砕速度の大小を論じることができる。Tab. 3.3 によれば、アセトアミノフェン-エタノール溶液系における破砕カーネルの係数  $q_1$  は L-アルギニン-水溶液系の 9.5 倍ほど大きく、アセトアミノフェン-エタノール溶液系で破砕が顕著であったことが伺える。

破砕で生じる 2 つの娘結晶の質量比  $r_m$  については、逆比  $1/r_m$  の方が直感的に理解しやすい。Tab. 3.3 に示した質量比  $r_m$  の逆比をとると、アセトアミノフェン-エタノール溶液系で 831、L-アルギニン-水溶液系で 1620 となり、粒径比に換算するとそれぞれ 9.40、11.8 となる。つまり、破砕で生じる 2 つの娘結晶の粒径の比は、アセトアミノフェン-エタノール溶液系で 1:9 程度、L-アルギニン-水溶液系で 1:12 程度であると推定された。

### 3.12 凝集速度パラメータ推定結果

凝集速度パラメータ推定のための 2 通りの条件における実験の平均質量径に関するインライン測定データから、Sect. 3.9 に示した手順に従って凝集カーネルの係数  $a_1$ 、凝集カーネルの成長速度依存性の次数  $a_2$  を推定した。まず、Eq. 3.50 で示した評価関数を最小にするパラメータが含まれる範囲を計算したところ、アセトアミノフェン-エタノール溶液系で Eq. 3.52、L-アルギニン-水溶液系で Eq. 3.53 に示した範囲にパラメータの組み合わせが含まれることが確認された。

$$\begin{cases} 0 \leq a(1) \leq 20 \\ 0 \leq a(2) \leq 3, \\ a(2) \geq 0.133\{a(1) - 2\} + 0.0970 \end{cases} \quad 3.52$$

in SI units for AAP-ethanol system

$$\begin{cases} 5 \leq a(1) \leq 20 \\ 0.5 \leq a(2) \leq 3 \\ a(2) \geq 0.130\{a(1) - 2\} + 0.120 \\ a(2) \leq 0.130\{a(1) + 2\} + 0.120 \end{cases} \quad 3.53$$

in SI units for Arg-water system

ここで、 $a(1)$ はパラメータベクトル  $a$  の第一成分、 $a(2)$ はパラメータベクトル  $a$  の第二成分であり、それぞれ  $\log a_1$ ,  $a_2$  に対応している。この範囲外では凝集速度は極端に大きいか極端に小さくなり、評価関数は極めて大きくなる。ただし、アセトアミノフェン-エタノール溶液系では凝集の影響が比較的弱かったため、顕著な評価関数の最小を探索することが難しく、L-アルギニン-水溶液系より広範囲の探索を必要とした。

**Eq. 3.52**, **Eq. 3.53** に示した範囲内で評価関数 **Eq. 3.50** の最小化計算 **Eq. 3.51** を行った結果として推定された凝集速度パラメータを **Tab. 3.4** に示す。

**Tab. 3.4 Kinetic parameters of agglomeration.**

	AAP-ethanol	Arg-water
Coefficient of agglomeration kernel, $a_1$ [kg-solvent s <sup><math>a_2-1</math></sup> m <sup><math>-a_2-3</math></sup> ]	1.62×10 <sup>19</sup>	1.24×10 <sup>17</sup>
Dependence of agglomeration on growth rate, $a_2$ [-]	2.73	2.42

### 3.13 インライン測定データと数値シミュレーションの比較

数値シミュレーションとの比較のために、0.4 K/min と 1.4 K/min の 2 通りの条件で実験を行った。この実験結果については **Sect. 2.19** に示した。

**Tab. 2.5** に示した二次核化及び成長の速度論的パラメータ、**Tab. 3.3** に示した破碎の速度論的パラメータ、及び **Tab. 3.4** に示した凝集の速度論的パラメータを **Sect. 3.7** に示した数理モデルに代入し数値シミュレーションを行うことによって各種の特性値の時間変化を予測することができる。ここまでに推定された速度論的パラメータを **Tab. 3.5** にまとめる。



**Tab. 3.5 Kinetic parameters of phenomena occurring in seeded cooling crystallization.**

	AAP-ethanol	Arg-water
<i>For secondary nucleation</i>		
Secondary nucleation constant, $k_{b2,0}$ [ $s^{-1} m^{-3} K^{-b_2}$ ]	$1.36 \times 10^{23}$	$2.11 \times 10^{35}$
Activation energy of secondary nucleation, $E_{b2}$ [kJ/mol]	78.6	144
Secondary nucleation order, $b_2$ [-]	1.52	1.45
<i>For growth</i>		
Growth constant, $k_{g,0}$ [m/s]	45.2	53.2
Activation energy of growth, $E_g$ [kJ/mol]	43.8	43.3
Growth order, $g$ [-]	0.960	0.899
<i>For breakage</i>		
Coefficient of breakage kernel, $q_1$ [ $10^{10} s^{-1} m^{-q_2}$ ]	287	30.3
Dependence of breakage on crystal size, $q_2$ [-]	4	4
Mass ratio of two daughter crystals, $r_m$ [ $10^{-5}$ ]	120	61.6
<i>For agglomeration</i>		
Coefficient of agglomeration kernel, $a_1$ [kg-solvent $s^{a_2-1} m^{-a_2-3}$ ]	$1.62 \times 10^{19}$	$1.24 \times 10^{17}$
Dependence of agglomeration on growth rate, $a_2$ [-]	2.73	2.42

この際に、ポピュレーションバランス **Eq. 3.42** の初期条件として **Fig. 2.10** に示した結晶個数の初期の分布、マスバランス **Eq. 3.43** の初期条件として **Sect. 2.16** に示した実験条件、温度条件として **Fig. 2.9** に示した溶液温度の時間変化をそれぞれ代入することで、**Sect. 2.19** で行われた晶析を計算機上で再現することができる。この再現の精度を確認するために、粒径分布に関する代表的な特性値である平均質量径  $L_{3,0}$  の時間変化を、インライン測定データと数値シミュレーションで比較した。**Fig. 3.4** にインライン測定データと数値シミュレーションの比較結果を示す。

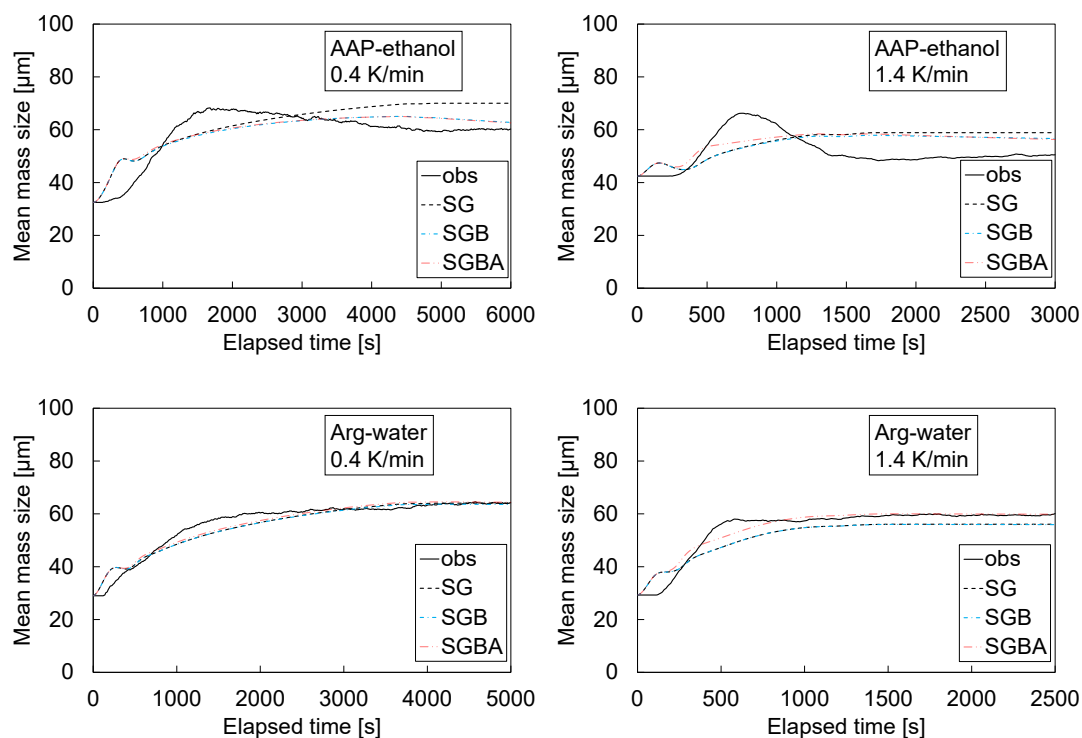


Fig. 3.4 Observed and simulated change in mean mass size with time.

ここで、横軸は時間  $t$ 、縦軸は平均質量径  $L_{3,0}$  であり、Fig. 2.11 の凡例 obs と同一のインライン測定データ(obs)は実線、数値シミュレーションは破線や鎖線で示した。また、二次核化(S)及び成長(G)のみの数値シミュレーションに破砕(B)や凝集(A)を加味したときの精度の向上を可視化する目的で、3通りの数値シミュレーションの結果を示した。1つ目は、Fig. 2.11 の凡例 sim と同一の二次核化(S)及び成長(G)のみを考慮した数値シミュレーションで、凡例 SG として黒の破線で示した。2つ目は、二次核化(S)及び成長(G)に加えて破砕(B)のみを考慮した数値シミュレーションで、凡例 SGB として青の一点鎖線で示した。3つ目は、二次核化(S)及び成長(G)に加えて破砕(B)と凝集(A)を考慮した数値シミュレーションで、凡例 SGBA として赤の二点鎖線で示した。さらに、それぞれの数値シミュレーションのインライン測定データへの当てはまりの良さを示すために、Fig. 2.11 と同様に、最終製品における誤差率と Eq. 2.55 の定義に基づいて算出された決定係数  $R^2$  を算出し、Tab. 3.6 にまとめた。

Tab. 3.6 Evaluation of the errors between observation and three types of simulations.

		AAP-ethanol		Arg-water	
		0.4 K/min	1.4 K/min	0.4 K/min	1.4 K/min
Error [%]	SG	+16.3	+16.6	-0.191	-6.75
	SGB	+4.24	+12.1	-0.938	-7.00
	SGBA	+3.93	+11.5	+0.407	-0.410
$R^2$ [-]	SG	0.4142	-0.7110	0.9208	0.7547
	SGB	0.6905	-0.3839	0.9198	0.7491
	SGBA	0.6990	-0.2426	0.9348	0.9239

L-アルギニン-水溶液系の冷却が遅い条件の最終製品における誤差率は破碎・凝集を加味する前から値が極めて小さかったため例外であるが、両物質系の両条件において、二次核化・成長・破碎・凝集を考慮した数値シミュレーション SGBA は二次核化・成長のみを考慮した数値シミュレーション SG より精度が向上した。

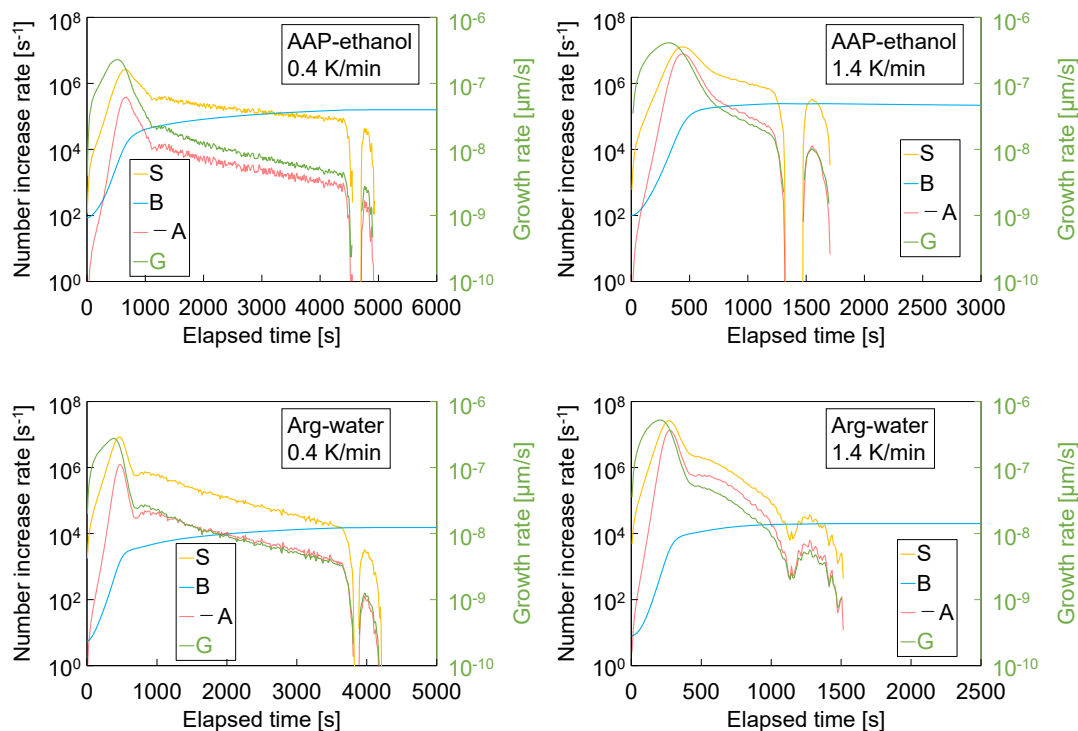
破碎速度パラメータは数値シミュレーションとの比較用の実験とは異なる条件の実験から推定されたものであり、凝集速度パラメータは数値シミュレーションとの比較用の 2 通りの実験のインライン測定データを合わせた評価関数から推定されたものである。従って、いずれのパラメータも個々の実験のインライン測定データへ数値シミュレーションを当てはめることを目的に推定されたわけではない。実際、L-アルギニン-水溶液系の両条件において、二次核化及び成長に加えて破碎のみを考慮した数値シミュレーション SGB は、二次核化及び成長のみを考慮した数値シミュレーション SG より、精度がわずかながら低下していることが確認できる。しかし、結果として、破碎と凝集の両方を加味することは、両物質系の両条件において数値シミュレーションの精度向上に貢献している。そのため、破碎及び凝集の加味は、Sect. 2.19 で行われたものとは異なる初期条件及び温度条件においても数値シミュレーションの精度を向上させることが期待される。

物質ごとの精度の向上に注目すると、アセトアミノフェン-エタノール溶液系では、数値シミュレーション SG から数値シミュレーション SGB になった段階で精度の大幅な向上が見られ、その後数値シミュレーション SGBA になった段階ではあまり精度が向上していない。つまり、二次核化及び成長のみを考慮した数値シミュレーションに破碎を加味した段階で低減できる誤差の大半は低減され、そこに凝集を加味しても精度が向上する余地はほとんど残っていなかったということを示唆している。これは、Sect. 2.19 における、アセトアミノフェン-エタノール溶液系では破碎が誤差原因となっているという考察と整合する。一方、L-アルギニン-水溶液系では、数値シミュレーション SG から数値シミュレーション SGB になった段階では精度が向上せず、その後数値シミュレーション SGBA になった段階で精度向上が見られた。つまり、二次核化及び成長のみを考慮した数値シミュレーション

に破碎を加味しても誤差は低減されず，そこに凝集を加味することによってはじめて誤差が低減されるということを示唆している．これは，**Sect. 2.19**における，L-アルギニン-水溶液系では凝集が誤差原因となっているという考察と整合する．

条件ごとの精度の向上に注目すると，特に冷却の速い条件において，数値シミュレーション SGB から数値シミュレーション SGBA になった段階で，つまり凝集を加味することによって，顕著な精度の向上が見られた．これは，インライン測定データの晶析初期から晶析中盤にかけての平均質量径の増加を数値シミュレーション SGBA で追従できるようになったからであると思われる．数値シミュレーション SGBA 上でこの増加が起こる理由としては，この期間に懸濁密度と過飽和度がある程度の大きくなるために，凝集が二次核化に拮抗するほど顕著に発生することが挙げられる．つまり，凝集を無視した数値シミュレーション SGB の場合，二次核化により結晶総個数が増加するため，成長によって結晶総質量が増加しても平均質量径はさほど大きくならないが，凝集を加味した数値シミュレーション SGBA の場合，二次核化による増加分に拮抗するほど凝集によって結晶総個数が減少するため平均質量径が大きくなる．

参考として，両物質系の両条件において，二次核化・成長・破碎・凝集を考慮した数値シミュレーション SGBA のなかで各現象が晶析過程にどの程度寄与したかを **Fig. 3.5** に示す．



**Fig. 3.5** Effect of each phenomenon on the numerical simulation SGBA.

ここで，黒で示した左側縦軸は結晶総個数の増加速度に対する各現象の寄与であり，対数軸とした．これは **Eq. 3.19** で示される 0 次モーメント，つまり結晶総個数の時間微分の式とな

かで、二次核化(S)の寄与分、破砕(B)の寄与分、凝集(A)の寄与分をそれぞれ経時的に計算することによって得られる。黄の実線で示した二次核化(S)と青の実線で示した破砕(B)は結晶総個数の増加に寄与するが、赤の実線で示した凝集(A)は結晶総個数の減少に寄与するため、マイナスの記号を付して $-A$ と表記した。成長(G)に関しては結晶総個数の変化に寄与しないため、緑で示した右側縦軸を成長速度とし、成長速度の時間変化をそのまま緑の実線で描画した。また、右側縦軸も対数軸とした。加えて、二次核化(S)、凝集(A)、成長(G)において実線が描画されない期間が存在するが、これはそれぞれの速度が縦軸の描画範囲より小さいためであり、途中で不連続になっている部分は、**Fig. 2.9**に示した温度のインライン測定データの冷却終了後のわずかなオーバーシュートによるものである。

**Fig. 3.5**の冷却の速い条件を見ると、確かに二次核化(S)速度と凝集(A)速度のピーク位置付近で両者が接近しており、数値シミュレーション SGBA のなかではこの期間の平均質量径の増加の一因が凝集であったと判断できる。この凝集による粒径増大の機構が実験で発生したことをインライン測定データから直接的に確認することはできない。しかし、この機構は凝集成長と呼ばれ、現実の晶析プロセスで発生しうるものとしてしばしば報告されている[114]。

また、数値シミュレーション上では**Fig. 3.5**のように各現象の寄与を分離して解析することができるため、どの期間にどの現象が支配的であったかなどを推測することができる。これは、ある現象に注目してパラメータ推定を行った際に、他の現象の寄与が注目する現象の解析に影響を及ぼした可能性を検査することを可能にする。例えば、二次核化速度パラメータ推定の際に、**Fig. 3.4**の冷却の速い条件と同条件の実験を行ったが、この条件で**Fig. 2.8**に採用された最も大きい閾値に達するまでの時間は、アセトアミノフェン-エタノール溶液系で491秒、L-アルギニン-水溶液系で326秒であった。**Fig. 3.4**の数値シミュレーション SGBAと同様の推移で晶析が進行していた場合、**Fig. 3.5**によれば閾値に到達する直前で両物質系とも凝集の影響をわずかながら受けた可能性があることが示唆される。また、別の例として、成長速度パラメータ推定の際に、**Fig. 3.4**の冷却の遅い条件と同条件の実験を行ったが、この条件で評価関数 **Eq. 2.52**に採用されたインライン測定データの長さは、アセトアミノフェン-エタノール溶液系で3790秒、L-アルギニン-水溶液系で3000秒であった。**Fig. 3.4**の数値シミュレーション SGBAと同様の推移で晶析が進行していた場合、**Fig. 3.5**によればアセトアミノフェン-エタノール溶液系でデータ採用期間の終盤に破砕の影響をわずかながら受けた可能性があることが示唆される。このような検査は、二次核化や成長の速度論的パラメータ推定の精度向上に貢献するものと期待される。

以上より、二次核化・成長・破砕・凝集を考慮して構築された数値シミュレーションは、両物質系の両条件において、二次核化・成長のみを考慮して構築された数値シミュレーションの誤差を小さくすることが確認された。特に、アセトアミノフェン-エタノール溶液系では破砕を加味したことによる数値シミュレーションの精度向上が顕著であり、L-アルギニン-水溶液系では凝集を加味したことによる数値シミュレーションの精度向上が顕著であ

った。また、破碎・凝集の加味は、様々な初期条件及び温度条件において数値シミュレーションの精度を向上させることが期待される。加えて、破碎・凝集の加味とその数値シミュレーションは、二次核化・成長の速度論的パラメータ推定の精度向上にも貢献するものと期待される。

### 3.14 破碎と凝集の速度論的パラメータの解釈

**Sect. 2.20** で二次核化と成長の速度論的パラメータについて考察したように、ここでは、**Chap. 3** で得られた破碎と凝集の速度論的パラメータに考察を加える。

まず、破碎速度パラメータのうち、破碎カーネルの粒径依存性の次数  $q_2$  について考える。本研究では、破碎カーネルの粒径依存性の次数  $q_2$  は両物質系において 4 以上 5 未満程度であった。この理由について、破碎は結晶-攪拌翼間などの衝突による機械的衝撃に起因すると思われるので、第一に、衝突によって結晶にかかる荷重に関連していると考えられる。この衝突の荷重は、結晶の質量にほぼ比例すると考えられる。ただし、破碎のしやすさは衝突の荷重そのものというより、衝突時に破壊面にかかる応力に関連している[105]。平均的に、破壊面の面積は粒径  $L$  の 2 乗に比例して大きくなると考えられるので、総括すると、破碎に対する衝突の荷重の寄与は粒径  $L$  のおよそ 1 乗に比例するものと考えられる。第二に、結晶などの粒子の強度は、破碎しやすい欠陥、すなわちクラックを含む確率に依存する。粒子の寸法が約  $2\ \mu\text{m}$  以上の場合、粒子の寸法が大きいほどその確率が大きくなると言われている[105]。つまり、晶析現象のモデル化の検討で扱った粒径範囲の結晶では、粒径  $L$  が大きいほど脆く破碎しやすい結晶であったと考えられる。第一、第二の要因は衝突がどのくらい破碎に寄与するかという効率に関連するものであるが、第三に、結晶の粒径は結晶-攪拌翼間の衝突頻度にも影響を与える可能性がある。結晶が攪拌翼に衝突するためには、結晶にかかる慣性力による運動によって、攪拌翼付近の境膜を横切って移動する必要がある。しかし、結晶が小さいほど、結晶の慣性力に対して粘性力が相対的に大きくなる。従って、結晶が小さい場合に、このような衝突は起こりにくくなる可能性がある。これらの要因が複合して、次数  $q_2$  に影響を与えたと考えられる。

次に、破碎速度パラメータのうち、破碎カーネルの係数  $q_1$  と破碎で生じる 2 つの娘結晶の質量比  $r_m$  については、**Sect. 3.11** で議論した通りである。

最後に、凝集速度パラメータについて、本研究では凝集カーネルの成長速度依存性の次数  $a_2$  を物質に依存する変数とした。従って、凝集カーネルの係数  $a_1$  は次数  $a_2$  の影響を受けるので、単純な係数  $a_1$  の大小比較から凝集のしやすさを議論することが難しくなっている。ただし、**Tab. 3.4** によると、次数  $a_2$  は両物質系とも 2 以上 3 未満程度の値をとっている。この次数  $a_2$  について考察する際に、例として、2 つの母結晶が衝突した接触点を中心として、結晶成長によって接着面が広がっていく機構を考える。結晶が多面体であり、面と頂点の接触点を考慮する場合、単位時間当たりに接着面の面積が拡大する速度は成長速度  $G$  の 2 乗に比例すると考えられる。凝集における接着効率がこの接着面の拡大速度に比例すると考

えると、次数  $a_2$  はおよそ 2 となると考えられる。そこで、簡便のため、両物質系とも次数  $a_2$  を 2 で統一して、係数  $a_1$  を推定するための非線形フィッティングを再び行った。結果として得られた凝集速度パラメータを **Tab. 3.7** に示す。

**Tab. 3.7 Kinetic parameters of agglomeration with order  $a_2$  fixed at 2.**

	AAP-ethanol	Arg-water
Coefficient of agglomeration kernel, $a_1$ [kg-solvent $s^{a_2-1} m^{-a_2-3}$ ]	$5.65 \times 10^4$	$1.45 \times 10^{14}$
Dependence of agglomeration on growth rate, $a_2$ [-]	2	2

ここで、これらのパラメータの推定手法については **Sect. 3.9** と同様である。

**Tab. 3.4** を用いたシミュレーションと **Tab. 3.7** を用いたシミュレーションではやや異なる結果になるため、正確な凝集速度を議論することはできない。しかし、物質ごとの凝集速度の大まかな大小関係は **Tab. 3.7** からでも推察できるものとする。この場合、アセトアミノフェン-エタノール溶液系よりも L-アルギニン-水溶液系の方がかなり凝集しやすいと考えられる。

ただし、実際には、成長速度の大小も凝集速度に影響する。しかしながら、**Fig. 3.5** によると、成長速度の大きさに物質ごとの差はほとんどなく、むしろ、アセトアミノフェン-エタノール溶液系よりも L-アルギニン-水溶液系の方が少し大きい。従って、成長速度の大小は前述の凝集しやすさの議論には影響を与えないと考えられる。また、面と頂点の接触点を考慮する代わりに、曲面同士の接触点、例えば球面と球面の接触点を考慮すると、次数  $a_2$  は 1 となると考えられている[104]。

### 3.15 パラメータ推定の新規手法の利点

本研究の晶析現象のモデル化の検討においては、二次核化速度パラメータと破砕速度パラメータに関する簡便で線形的な推定のための新規手法を提案した。ここでは、既往手法に対するこれらの新規手法の利点について概説する。

回分冷却晶析のパラメータ推定のための既往研究[75][76][77][110][111]では、数値シミュレーションを介して、濃度や粒径分布などの特性値の経時変化や終了値を計算し、実験データとの誤差を最小化するようなパラメータを非線形フィッティングによって推定する手法が一般的である。

しかし、回分冷却晶析では、濃度や粒径分布などの特性値の変化が非線形微分方程式の解として出力されるため、速度論的パラメータ、実験条件、及び特性値の関係性が複雑である。また、実際の晶析系は外乱や確率論的なばらつきの影響を受けるが、これらの影響は経時的に累積される。このため、シミュレーションを介した非線形的なパラメータ推定手法は、線形的な手法に比べて、多くの実験データや統計解析の工夫が必要となると考えられる。加えて、数値シミュレーションを介した非線形フィッティングの場合、同時に推定するパラメー

タの数が多いほど説明変数の空間が広くなり、より多くの実験データを必要とするようになる。例えば、成長速度の数理モデルに **Eq. 2.20** を用い、成長速度係数  $k_g$  を定数とした場合、速度論的パラメータとして係数  $k_g$  と次数  $g$  を求める必要がある。この際、**Eq. 2.20** で表される成長速度は相対過飽和度のみ依存するため、相対過飽和度が様々に変化するように実験計画を設計すればよい。しかし、成長速度の数理モデルに **Eq. 2.22** を用いる場合、速度論的パラメータとして定数  $k_{g,0}$ 、活性化エネルギー  $E_g$ 、及び次数  $g$  を求める必要がある。この際、**Eq. 2.22** で表される成長速度は相対過飽和度と温度に依存するため、相対過飽和度及び温度が様々に変化するように実験計画を設計しなければならない。基本的に、そのパラメータが含まれる項の寄与のみを分離して解析することができない場合、分離できないパラメータの組は同時に推定する必要があり、同時に推定するパラメータの数から 1 を引いた数が説明変数の空間の次元となる。従って、必要な実験データの数を節約し、速度論的パラメータの精度を向上させるためには、1 つでも非線形フィッティングで同時に推定するパラメータの数を減らした方がよい。

既往研究では、二次核化速度パラメータのうち 1 つを線形的に求める手法が報告されており [74]、破碎速度パラメータについて線形的な推定手法は現在のところ報告されていない。本研究の新規の二次核化速度パラメータ推定手法は二次核化速度パラメータのうち 2 つを線形的に求めることを可能にし、新規の破碎速度パラメータ推定手法は破碎速度パラメータのうち 2 つを線形的に求めることを可能にした。このことは、パラメータの精度向上やパラメータ推定に必要な実験データの数の節約、ひいては研究開発の効率化に貢献するものと期待される。

### 3.16 小括

まず、二次核化と成長のみを考慮した種晶添加冷却晶析の数値シミュレーションの精度向上を目的として、結晶総個数を変化させる現象である破碎と凝集を加味し、それぞれを数理モデル化した。破碎速度は破碎する結晶の個数密度に比例する。その比例定数として破碎する結晶の粒径の累乗関数を採用した。また、1 回の破碎では 2 つの娘結晶、つまり破碎片が生じるという数理モデルを採用し、その 2 つの娘結晶の質量比を一定とした。一方、凝集速度は凝集する 2 つの結晶の個数密度の積に比例する。その比例定数は 2 つの結晶の衝突頻度と衝突の有効性の積で表現される。衝突頻度については流体力学的な作用が結晶同士の衝突を引き起こすものとする数理モデルに基づく式を採用した。衝突の有効性については成長速度の累乗関数を採用した。

次に、破碎と凝集の数理モデルにはそれぞれ未知の速度論的パラメータが含まれるため、インライン測定を活用した実験によってこのパラメータを簡便に推定することを試み、パラメータ推定手法について検討した。破碎速度は過飽和度に依存しないため、攪拌条件下で液相組成が飽和状態の結晶懸濁液では破碎のみが発生し、他の現象に影響されずに破碎現象の速度論解析を行うことができる。この条件下でポピュレーションバランス式は破碎の



寄与のみを含み、極めて簡略化される。これをモーメント化・比例式化することによって、破碎速度パラメータを簡便かつ線形的に推定する新規手法を提案した。また、L-アルギニン-水溶液系とアセトアミノフェン-エタノール溶液系の両実験系を対象として、この新規手法を検討した。結果として、両実験系においてインライン測定データへの当てはまりの良い破碎速度パラメータを得ることができた。加えて、凝集速度パラメータについては、平均質量径のインライン測定データの時間変化へのフィッティングによって推定した。

これまでに得られていた二次核化と成長の速度論的パラメータと、新たに得られた破碎と凝集の速度論的パラメータを含む数理モデルを用いて、ポピュレーションバランス式やマスバランス式を連立して解くことによって、実際の晶析現象の時間変化を数値的にシミュレートした。両実験系において、二次核化と成長のみを含む数値シミュレーション、破碎と凝集を加味した数値シミュレーション、及びインライン測定データを比較したところ、破碎と凝集を加味した数値シミュレーションは、二次核化と成長のみを含む数値シミュレーションとインライン測定データとの間の誤差を小さくすることが確認され、破碎と凝集の加味は数値シミュレーションの精度向上に寄与することが示唆された。特に、アセトアミノフェン-エタノール溶液系では破碎を加味したことによる精度向上が顕著であり、L-アルギニン-水溶液系では凝集を加味したことによる精度向上が顕著であった。

数値シミュレーション上では各現象の寄与を分離して解析することができる。このような解析は、ある現象に注目してパラメータ推定を行った際に、他の現象の寄与が注目する現象の解析に影響を及ぼした可能性を検査することを可能にするため、個々の晶析現象の速度論解析の精度向上に貢献するものと期待される。

### 3.17 補遺

#### 3S.1 凝集による娘結晶の生成速度 Eq. 3.10 から Eq. 3.11 への誘導

Eq. 3.8 のなかで母結晶の寄与を重複して計上することを避けるために、便宜上2つの母結晶のうち大きい方の母結晶の粒径を  $l$ 、小さい方の母結晶の粒径を  $\lambda$  としたが、数式上これらの区別はなく、それぞれ粒径範囲  $0 \sim L$  にわたって定義することができる。つまり、Eq. 3.8 の定義域や値域を拡張して Eq. 3S.1 のように表すことができる。

$$l = \sqrt[3]{L^3 - \lambda^3} \Rightarrow \frac{dl}{dL} = \frac{L^2}{\sqrt[3]{(L^3 - \lambda^3)^2}} = \frac{L^2}{l^2} \tag{3S.1}$$

$$\Rightarrow \frac{dl}{d\lambda} = -\frac{\lambda^2}{\sqrt[3]{(L^3 - \lambda^3)^2}} = -\frac{\lambda^2}{l^2} \quad (0 < \lambda, l < L)$$

Eq. 3S.1 の粒径  $\lambda$  の定義域のなかで、Eq. 3.10 で考慮しなかった粒径範囲の寄与は Eq. 3S.2 で表される。

$$\int_{\frac{L}{\sqrt[3]{2}}}^L \frac{dl}{dL} k_{\text{agg}}(l, \lambda, t) n(l, t) n(\lambda, t) d\lambda \tag{3S.2}$$

Eq. 3S.2 で、積分の変数を  $\lambda$  から  $l$  へ置換する置換積分を考えると、 $\lambda = L$  のとき  $l = 0$ 、 $\lambda = L/2^{1/3}$  のとき  $l = L/2^{1/3}$  なので、Eq. 3S.3 が得られる。

$$\int_{\frac{L}{\sqrt[3]{2}}}^L \frac{dl}{dL} k_{\text{agg}}(l, \lambda, t) n(l, t) n(\lambda, t) d\lambda = \int_{\frac{L}{\sqrt[3]{2}}}^0 \frac{dl}{dL} k_{\text{agg}}(l, \lambda, t) n(l, t) n(\lambda, t) \frac{d\lambda}{dl} dl \quad 3S.3$$

Eq. 3S.1, Eq. 3S.3 より、Eq. 3S.4 が得られる。

$$\begin{aligned} \int_{\frac{L}{\sqrt[3]{2}}}^L \frac{dl}{dL} k_{\text{agg}}(l, \lambda, t) n(l, t) n(\lambda, t) d\lambda &= \int_{\frac{L}{\sqrt[3]{2}}}^0 \frac{L^2}{l^2} k_{\text{agg}}(l, \lambda, t) n(l, t) n(\lambda, t) \left(-\frac{\lambda^2}{l^2}\right) dl \\ &= \int_0^{\frac{L}{\sqrt[3]{2}}} \frac{L^2}{\lambda^2} k_{\text{agg}}(l, \lambda, t) n(l, t) n(\lambda, t) dl \end{aligned} \quad 3S.4$$

Eq. 3S.4 の  $l$  に  $\lambda$  を代入し、 $\lambda$  に  $l$  を代入すると Eq. 3S.5 が得られる。

$$\begin{aligned} \int_{\frac{L}{\sqrt[3]{2}}}^L \frac{dl}{dL} k_{\text{agg}}(l, \lambda, t) n(l, t) n(\lambda, t) d\lambda &= \int_0^{\frac{L}{\sqrt[3]{2}}} \frac{L^2}{l^2} k_{\text{agg}}(\lambda, l, t) n(\lambda, t) n(l, t) d\lambda \\ &= \int_0^{\frac{L}{\sqrt[3]{2}}} \frac{dl}{dL} k_{\text{agg}}(l, \lambda, t) n(l, t) n(\lambda, t) d\lambda \\ &\equiv B_a(L, t) \end{aligned} \quad 3S.5$$

ここで、凝集カーネルが対称式であることと Eq. 3S.1 を用いた。Eq. 3S.5 と Eq. 3.10 を足し合わせて整理すると Eq. 3S.6 が得られる。

$$\begin{aligned} \int_0^{\frac{L}{\sqrt[3]{2}}} \frac{dl}{dL} k_{\text{agg}}(l, \lambda, t) n(l, t) n(\lambda, t) d\lambda + \int_{\frac{L}{\sqrt[3]{2}}}^L \frac{dl}{dL} k_{\text{agg}}(l, \lambda, t) n(l, t) n(\lambda, t) d\lambda \\ = \int_0^L \frac{dl}{dL} k_{\text{agg}}(l, \lambda, t) n(l, t) n(\lambda, t) d\lambda = 2B_a(L, t) \end{aligned} \quad 3S.6$$

Eq. 3S.6 を辺々2で除して  $l$  及び  $dl/dL$  に Eq. 3.8 を代入すると Eq. 3.11 が誘導される。

**3S.2 破碎・凝集による生成・消滅速度の  $k$  次モーメント Eq. 3.21, Eq. 3.22, Eq. 3.23, Eq. 3.24 が得られる根拠**

第一に、破碎による娘結晶の生成速度の  $k$  次モーメント Eq. 3.21 について、まず、母結晶の粒径  $\lambda$  が娘結晶の粒径  $L$  以下になるような破碎は起こり得ないため、母結晶の粒径が娘結晶の粒径以下のとき破碎分布関数  $f_{\text{bre}}$  は 0 になると定義する。この定義のもとでは Eq. 3.3 の積分範囲は Eq. 3S.7 のように拡張できる。

$$B_b(L, t) = \int_0^\infty k_{\text{bre}}(\lambda) n(\lambda, t) f_{\text{bre}}(L|\lambda) d\lambda \quad 3S.7$$

Eq. 3S.7 の辺々に  $\int_0^\infty L^k dL$  を作用させて Eq. 3S.8 を得る。

$$B_{b,k}(t) = \int_0^\infty L^k dL B_b(L, t) = \int_0^\infty L^k \int_0^\infty k_{\text{bre}}(\lambda) n(\lambda, t) f_{\text{bre}}(L|\lambda) d\lambda dL \quad 3S.8$$

重積分は順序交換が可能であることと **Eq. 3S.25** を用いて, **Eq. 3S.8** は **Eq. 3S.9** のように書き直される.

$$\begin{aligned} B_{b,k}(t) &= \int_0^\infty k_{\text{bre}}(\lambda) n(\lambda, t) \left\{ \int_0^\infty f_{\text{bre}}(L|\lambda) L^k dL \right\} d\lambda \\ &= \int_0^\infty k_{\text{bre}}(\lambda) n(\lambda, t) f_{\text{bre},k}(\lambda) d\lambda \end{aligned} \quad \text{3S.9}$$

**Eq. 3S.9** の  $\lambda$  に  $L$  を代入すると **Eq. 3.21** が得られる.

第二に, 破碎による母結晶の消滅速度の  $k$  次モーメント **Eq. 3.22** について, **Eq. 3.1** の辺々に  $\int_0^\infty L^k dL$  を作用させて整理すると得られる.

第三に, 凝集による娘結晶の生成速度の  $k$  次モーメント **Eq. 3.23** について, まず, 一方の母結晶の粒径  $\lambda$  が娘結晶の粒径  $L$  以上になるような凝集は起こり得ないため, どちらかの母結晶の粒径が娘結晶の粒径以上のときまたは 0 以下のとき凝集カーネル  $k_{\text{agg}}$  は 0 になると定義する. また, 他方の母結晶の粒径を **Eq. 3S.1** によって得られる  $l$  とする. この定義のもとでは **Eq. 3S.6** の積分範囲は **Eq. 3S.10** のように拡張できる.

$$B_a(L, t) = \frac{1}{2} \int_0^\infty \frac{dl}{dL} k_{\text{agg}}(l, \lambda, t) n(l, t) n(\lambda, t) d\lambda \quad \text{3S.10}$$

**Eq. 3S.10** の辺々に  $\int_0^\infty L^k dL$  を作用させて **Eq. 3S.11** を得る.

$$B_{a,k}(t) = \int_0^\infty L^k dL B_a(L, t) = \int_0^\infty L^k \cdot \frac{1}{2} \int_0^\infty \frac{dl}{dL} k_{\text{agg}}(l, \lambda, t) n(l, t) n(\lambda, t) d\lambda dL \quad \text{3S.11}$$

重積分は順序交換が可能であることと凝集カーネルが対称式であることを用いて, **Eq. 3S.11** は **Eq. 3S.12** のように書き直される.

$$B_{a,k}(t) = \int_0^\infty \int_0^\infty \frac{dl}{dL} \frac{k_{\text{agg}}(\lambda, l, t) L^k}{2} n(\lambda, t) n(l, t) dL d\lambda \quad \text{3S.12}$$

**Eq. 3S.12** で, 積分の変数を  $L$  から  $l$  へ置換する置換積分を考えると, **Eq. 3S.1** より, 一方の母結晶の粒径  $\lambda$  を固定した場合,  $L=0$  のとき  $l=-\lambda$ ,  $L \rightarrow \infty$  のとき  $l \rightarrow \infty$  なので, **Eq. 3S.13** が得られる.

$$\begin{aligned} B_{a,k}(t) &= \int_0^\infty \int_{-\lambda}^\infty \frac{dl}{dL} \frac{k_{\text{agg}}(\lambda, l, t) L^k}{2} n(\lambda, t) n(l, t) \frac{dL}{dl} dl d\lambda \\ &= \int_0^\infty \int_{-\lambda}^\infty \frac{k_{\text{agg}}(\lambda, l, t) \sqrt[3]{(\lambda^3 + l^3)^k}}{2} n(\lambda, t) n(l, t) dl d\lambda \\ &= \int_0^\infty \int_0^\infty \frac{k_{\text{agg}}(\lambda, l, t) \sqrt[3]{(\lambda^3 + l^3)^k}}{2} n(\lambda, t) n(l, t) dl d\lambda \end{aligned} \quad \text{3S.13}$$

ここで, 2つ目の等式で **Eq. 3S.1** を  $L$  について解いた式を用い, 3つ目の等式で  $l$  が 0 以下

のとき凝集カーネル  $k_{\text{agg}}$  が 0 になることを用いた. **Eq. 3S.13** の  $l$  に  $\lambda$  を代入し,  $\lambda$  に  $L$  を代入すると **Eq. 3.23** が得られる.

第四に, 凝集による母結晶の消滅速度の  $k$  次モーメント **Eq. 3.24** について, **Eq. 3.7** の辺々に  $\int_0^\infty L^k dL$  を作用させて整理すると得られる.

### 3S.3 直交モーメント法のディラックのデルタ関数の重みと粒径の導出

**Eq. 3.28** を省略せずに列挙すると **Eq. 3S.14** のように表される.

$$\begin{cases} M_{\text{sol}}\mu_0 = w_{q,1} + w_{q,2} + w_{q,3} \\ M_{\text{sol}}\mu_1 = w_{q,1}L_{q,1} + w_{q,2}L_{q,2} + w_{q,3}L_{q,3} \\ M_{\text{sol}}\mu_2 = w_{q,1}L_{q,1}^2 + w_{q,2}L_{q,2}^2 + w_{q,3}L_{q,3}^2 \\ M_{\text{sol}}\mu_3 = w_{q,1}L_{q,1}^3 + w_{q,2}L_{q,2}^3 + w_{q,3}L_{q,3}^3 \\ M_{\text{sol}}\mu_4 = w_{q,1}L_{q,1}^4 + w_{q,2}L_{q,2}^4 + w_{q,3}L_{q,3}^4 \\ M_{\text{sol}}\mu_5 = w_{q,1}L_{q,1}^5 + w_{q,2}L_{q,2}^5 + w_{q,3}L_{q,3}^5 \end{cases} \quad \text{3S.14}$$

**Eq. 3S.14** から  $w_{q,1}$  を消去すると **Eq. 3S.15** のように表される.

$$\begin{cases} M_{\text{sol}}\mu_1 - M_{\text{sol}}\mu_0L_{q,1} = w_{q,2}(L_{q,2} - L_{q,1}) + w_{q,3}(L_{q,3} - L_{q,1}) \\ M_{\text{sol}}\mu_2 - M_{\text{sol}}\mu_1L_{q,1} = w_{q,2}L_{q,2}(L_{q,2} - L_{q,1}) + w_{q,3}L_{q,3}(L_{q,3} - L_{q,1}) \\ M_{\text{sol}}\mu_3 - M_{\text{sol}}\mu_2L_{q,1} = w_{q,2}L_{q,2}^2(L_{q,2} - L_{q,1}) + w_{q,3}L_{q,3}^2(L_{q,3} - L_{q,1}) \\ M_{\text{sol}}\mu_4 - M_{\text{sol}}\mu_3L_{q,1} = w_{q,2}L_{q,2}^3(L_{q,2} - L_{q,1}) + w_{q,3}L_{q,3}^3(L_{q,3} - L_{q,1}) \\ M_{\text{sol}}\mu_5 - M_{\text{sol}}\mu_4L_{q,1} = w_{q,2}L_{q,2}^4(L_{q,2} - L_{q,1}) + w_{q,3}L_{q,3}^4(L_{q,3} - L_{q,1}) \end{cases} \quad \text{3S.15}$$

**Eq. 3S.15** から  $w_{q,2}$  を消去すると **Eq. 3S.16** のように表される.

$$\begin{cases} M_{\text{sol}}\mu_2 - M_{\text{sol}}\mu_1(L_{q,1} + L_{q,2}) + M_{\text{sol}}\mu_0L_{q,1}L_{q,2} = w_{q,3}(L_{q,3} - L_{q,2})(L_{q,3} - L_{q,1}) \\ M_{\text{sol}}\mu_3 - M_{\text{sol}}\mu_2(L_{q,1} + L_{q,2}) + M_{\text{sol}}\mu_1L_{q,1}L_{q,2} = w_{q,3}L_{q,3}(L_{q,3} - L_{q,2})(L_{q,3} - L_{q,1}) \\ M_{\text{sol}}\mu_4 - M_{\text{sol}}\mu_3(L_{q,1} + L_{q,2}) + M_{\text{sol}}\mu_2L_{q,1}L_{q,2} = w_{q,3}L_{q,3}^2(L_{q,3} - L_{q,2})(L_{q,3} - L_{q,1}) \\ M_{\text{sol}}\mu_5 - M_{\text{sol}}\mu_4(L_{q,1} + L_{q,2}) + M_{\text{sol}}\mu_3L_{q,1}L_{q,2} = w_{q,3}L_{q,3}^3(L_{q,3} - L_{q,2})(L_{q,3} - L_{q,1}) \end{cases} \quad \text{3S.16}$$

**Eq. 3S.16** から  $w_{q,3}$  を消去して整理すると **Eq. 3S.17** のように表される.

$$\begin{cases}
 M_{\text{sol}}\mu_3 \\
 = M_{\text{sol}}\mu_2 (L_{q,1} + L_{q,2} + L_{q,3}) - M_{\text{sol}}\mu_1 (L_{q,1}L_{q,2} + L_{q,2}L_{q,3} + L_{q,3}L_{q,1}) + M_{\text{sol}}\mu_0 L_{q,1}L_{q,2}L_{q,3} \\
 M_{\text{sol}}\mu_4 \\
 = M_{\text{sol}}\mu_3 (L_{q,1} + L_{q,2} + L_{q,3}) - M_{\text{sol}}\mu_2 (L_{q,1}L_{q,2} + L_{q,2}L_{q,3} + L_{q,3}L_{q,1}) + M_{\text{sol}}\mu_1 L_{q,1}L_{q,2}L_{q,3} \\
 M_{\text{sol}}\mu_5 \\
 = M_{\text{sol}}\mu_4 (L_{q,1} + L_{q,2} + L_{q,3}) - M_{\text{sol}}\mu_3 (L_{q,1}L_{q,2} + L_{q,2}L_{q,3} + L_{q,3}L_{q,1}) + M_{\text{sol}}\mu_2 L_{q,1}L_{q,2}L_{q,3}
 \end{cases} \quad \text{3S.17}$$

Eq. 3S.17 から Eq. 3S.18 が誘導される.

$$\begin{bmatrix} -(L_{q,1} + L_{q,2} + L_{q,3}) \\ L_{q,1}L_{q,2} + L_{q,2}L_{q,3} + L_{q,3}L_{q,1} \\ -L_{q,1}L_{q,2}L_{q,3} \end{bmatrix} = - \begin{bmatrix} M_{\text{sol}}\mu_2 & M_{\text{sol}}\mu_1 & M_{\text{sol}}\mu_0 \\ M_{\text{sol}}\mu_3 & M_{\text{sol}}\mu_2 & M_{\text{sol}}\mu_1 \\ M_{\text{sol}}\mu_4 & M_{\text{sol}}\mu_3 & M_{\text{sol}}\mu_2 \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} M_{\text{sol}}\mu_3 \\ M_{\text{sol}}\mu_4 \\ M_{\text{sol}}\mu_5 \end{bmatrix} \quad \text{3S.18}$$

Eq. 3S.18 の左辺を係数に持つ Eq. 3S.19 のような 3 次方程式を  $\xi$  について解くとディラックのデルタ関数の粒径  $L_{q,1}$ ,  $L_{q,2}$ ,  $L_{q,3}$  が得られる.

$$\xi^3 - (L_{q,1} + L_{q,2} + L_{q,3})\xi^2 + (L_{q,1}L_{q,2} + L_{q,2}L_{q,3} + L_{q,3}L_{q,1})\xi - L_{q,1}L_{q,2}L_{q,3} = 0 \quad \text{3S.19}$$

Eq. 3S.19 から得られた  $L_{q,1}$ ,  $L_{q,2}$ ,  $L_{q,3}$  を Eq. 3S.16 の第一式に代入し整理すると Eq. 3S.20 のようにディラックのデルタ関数の重み  $w_{q,3}$  が得られ, 数式の対称性から残りの 2 つの重み  $w_{q,1}$ ,  $w_{q,2}$  についても同様に Eq. 3S.20 のように得られる.

$$\begin{cases}
 w_{q,1} = \frac{M_{\text{sol}}\mu_2 - M_{\text{sol}}\mu_1 (L_{q,2} + L_{q,3}) + M_{\text{sol}}\mu_0 L_{q,2}L_{q,3}}{(L_{q,1} - L_{q,2})(L_{q,1} - L_{q,3})} \\
 w_{q,2} = \frac{M_{\text{sol}}\mu_2 - M_{\text{sol}}\mu_1 (L_{q,3} + L_{q,1}) + M_{\text{sol}}\mu_0 L_{q,3}L_{q,1}}{(L_{q,2} - L_{q,3})(L_{q,2} - L_{q,1})} \\
 w_{q,3} = \frac{M_{\text{sol}}\mu_2 - M_{\text{sol}}\mu_1 (L_{q,1} + L_{q,2}) + M_{\text{sol}}\mu_0 L_{q,1}L_{q,2}}{(L_{q,3} - L_{q,1})(L_{q,3} - L_{q,2})}
 \end{cases} \quad \text{3S.20}$$

これらの粒径や重みを効率的に求めることができる積-差アルゴリズム (product-difference algorithm: PDA) という手法が知られており [115], Chap. 3 においても積-差アルゴリズムを用いた. 例として, 平均 0.1 mm, 分散 0.01 mm<sup>2</sup> の正規化された対数正規分布で表現される確率密度関数に直交モーメント法を施した結果を Fig. 3S.1 に示す.

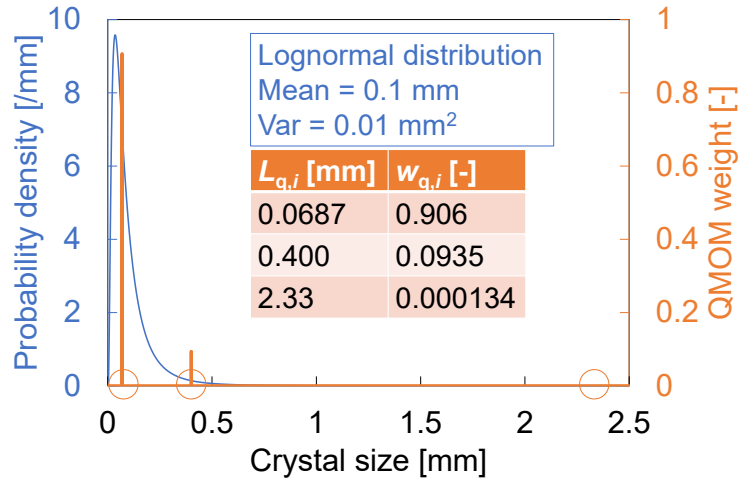


Fig. 3S.1 Example of QMOM.

ここで、青で示した左側縦軸は元の対数正規分布における単位結晶粒径当たりの結晶の存在頻度、つまり確率密度であり、赤で示した右側縦軸はその分布に直交モーメント法を施したときの重みの大きさである。横軸は粒径であり、ディラックのデルタ関数の重み加わる位置に丸を付した。Fig. 3S.1 の例では、青の元の対数正規分布は赤の簡単なディラックのデルタ関数の和に変換される。このときの3組の重みと粒径の値も Fig. 3S.1 に付記した。正規化された分布に直交モーメント法を施したため、重みの総和は1になる。

3S.4 破砕速度パラメータ推定の比例定数 Eq. 3.48 が Eq. 3.49 のように近似される根拠

Eq. 3.48 の右辺中括弧内について、 $r_m$  が1より十分小さく  $k < 3$  のとき、Eq. 3S.21 のように近似される。

$$\frac{1 + \sqrt[3]{r_m^k}}{\sqrt[3]{(1+r_m)^k}} - 1 \approx \frac{1 + \sqrt[3]{r_m^k}}{\sqrt[3]{1^k}} - 1 = \sqrt[3]{r_m^k} \quad 3S.21$$

Eq. 3S.21 を Eq. 3.48 の右辺中括弧内に代入し、辺々対数をとることによって Eq. 3.49 が得られる。しかし、 $r_m$  が1より十分小さく  $k > 3$  のとき、Eq. 3S.21 の左辺第一項の分子の Eq. 3S.22 の近似が分母の Eq. 3S.23 の近似より精度良く成立するため、Eq. 3S.21 の左辺は負となり、Eq. 3S.21 の近似精度は極めて悪化する。

$$1 + \sqrt[3]{r_m^k} \approx 1 \quad 3S.22$$

$$1 + r_m \approx 1 \quad 3S.23$$

参考として、Eq. 3S.21 の左辺に対する右辺の誤差率を  $r_m$  及び  $k$  に対してプロットしたグラフを Fig. 3S.2 に示す。

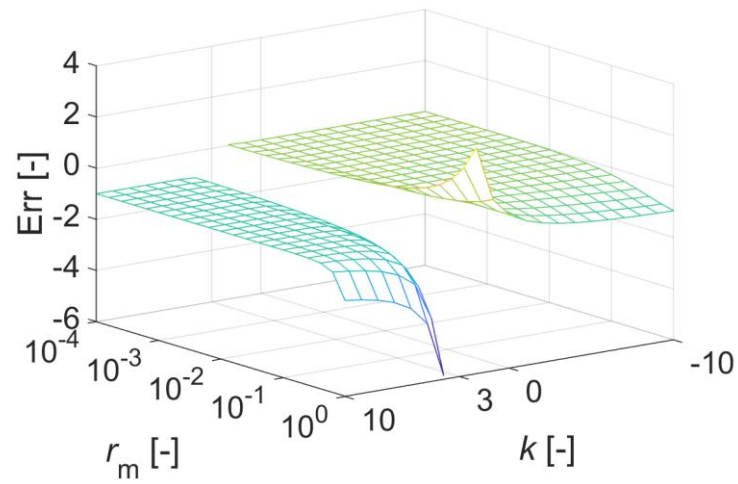


Fig. 3S.2 Approximation error of Eq. 3S.21 vs.  $k$  and  $r_m$ .

ここで、 $k > 3$  の領域では Eq. 3S.21 の左辺が負、右辺が正となるため、誤差率は負の値として算出された。

## 4 種晶添加と冷却の操作条件の最適化

Chap. 4 の内容の一部は研究業績の以下の論文に記述されている。

- J. Unno, I. Hirasawa, “Partial Seeding Policy for Controlling Crystal Size Distribution of Product in Batch Cooling Crystallization”, *Journal of Chemical Engineering of Japan*, 52(6), 2019, 501-507.
- J. Unno, I. Hirasawa, “Parameter Estimation of the Stochastic Primary Nucleation Kinetics by Stochastic Integrals Using Focused-Beam Reflectance Measurement”, *Crystals*, 10(5), 2020, 380.
- J. Unno, I. Hirasawa, “Partial Seeding Policy for Controlling Crystal Quality in Batch Cooling Crystallization”, *Chemical Engineering and Technology*, 43(6), 2020, 1065-1071.
- J. Unno, I. Hirasawa, “Numerical Simulations of Seeded Batch Crystallization Demonstrating the Effect of Stochastic Nucleation on Crystal Product Quality”, *Journal of Chemical Engineering of Japan*, 54(7), 2021, 380-386.

### 4.1 種晶添加

種晶添加の操作条件の具体的な最適化について考える前に、晶析のなかで種晶が果たすべき役割や種晶添加を行う目的など、種晶添加方針(seeding policy)を決定する必要がある。まず種晶添加方針は、種晶を外部から添加しないインターナルシーディング(internal seeding)と、種晶を外部から添加するエクスターナルシーディング(external seeding)の2つに大別される[116]。

インターナルシーディングとは、種晶非添加系で晶析を行い、発生した一次核及び比較的少数の二次核を成長させて製品とする種晶添加方針である[116]。一次核化は確率論的な挙動が著しく、同様の条件で種晶非添加系の晶析操作を行った場合でも一次核が発生するまでの時間やその後得られる製品の粒径などが回分ごとにばらつくことが知られている[117][118]。このため、回分冷却晶析のインターナルシーディングの操作では、冷却しながら結晶個数を経時的に測定し、あらかじめ設定した結晶個数の閾値を上回った場合は溶液を再加熱するなど、加熱と冷却を繰り返すフィードバック制御がしばしば行われる[119][120]。この方針では、濾過・乾燥・粉碎・篩い分けなどの処理を施した種晶を添加しないため、不純物や異物の混入を防ぐことができるうえ、作業員の粉塵曝露の危険性を減らすことができる[121][122]。医薬品などの高付加価値結晶の場合、不純物や異物の混入が特に忌避され、高生理活性のために作業員の粉塵曝露のリスクも高いので、インターナルシーディングは医薬品製造プロセスへの適用を見据えて近年注目されるようになってきている[123]。しかし、晶析初期の一次核化の確率論的挙動によって、回分時間や製品結晶粒径の再現性が低いことが予想される。また、最終的に工場での製造にインターナルシーディングが適用された場合を考慮すると、プラントスケールの容積の溶液で加熱と冷却を繰り返す必要があることから、エネルギーロスやランニングコストが大きいことが予想される。

一方、エクスターナルシーディングは種晶を外部から添加する種晶添加方針であり、種晶



添加の目的や種晶添加量に基づいて、さらにフルシーディング(full seeding)とパーシャルシーディング(partial seeding)に分けられる[124][125].

フルシーディングとは、多量の種晶を添加して過飽和度が小さい状態で晶析を進行させ、種晶の成長のみを促進し、核化を完全に抑止する種晶添加方針である[124][125]. この方針については、初め土岐らによって操作方法を最適化する基礎的な研究が行われ、種晶の最小所要量を見積もる方法が報告された[126]. この種晶の最小所要量を臨界種晶添加量と呼ぶ. その後、ラボスケール[127]からプラントスケール[128]まで広く適用され、多くの研究論文が報告されている. この方針は粒径分布改善に極めて効果的で、さらに、冷却方法にほとんど影響を受けないほど強力な粒径分布制御効果を持つと言われている[11][129]. しかし、フルシーディングは種晶の成長のみに拠るため、種晶の粒径分布が製品の粒径分布に大きな影響を与える. このため、濾過・乾燥・粉碎・篩い分けなどの調製を施した種晶が多量に必要となる. この調製した種晶添加由来の不純物や異物の混入リスクが存在することや、調製や添加の過程などで作業員の粉塵曝露の危険性があることから、フルシーディングは医薬品などの高付加価値結晶製造に不適であることが指摘されている[121][122].

一方、パーシャルシーディングとは、比較的少量の種晶と適度な過飽和度によって、一次核化を抑制しながら二次核化を誘発し、発生させた二次核を成長させて製品とする種晶添加方針である[124][125]. この方針は、実際の工業晶析において半経験的にしばしば用いられている[125]が、フルシーディングほど粒径分布改善が顕著でなく、これまであまり注目されていない[124]. しかし、核化に拠らないフルシーディングと異なり、パーシャルシーディングでは種晶を二次核化の触媒として使用するため、種晶の粒径分布が製品の粒径分布に与える影響は小さいことが期待される. このことについては **Sect. 4.8** で数値シミュレーションによって検証した. 種晶の粒径分布の影響が小さい場合、種晶を調製して添加する必要がないので、種晶を種晶懸濁液として添加するプロセスが成立する. 例えば、製品懸濁液の一部を次の回分の種晶懸濁液として使用するリサイクルプロセスや、種晶非添加系の晶析で少量の種晶懸濁液を作製してからメインの晶析槽に添加するカスケードプロセスなどが考えられる. これらのプロセスでは、不純物や異物の混入リスクや作業員の粉塵曝露の危険性を減らすことができる. また、二次核化は一次核化に比べ確率論的挙動が顕著ではないと言われている[130]ため、温度のフィードバック制御の必要性が低く、インターナルシーディングと比較したときに回分時間や製品結晶粒径の再現性が高いことが期待される. 加えて、二次核を発生させるのに必要な過飽和度は一般的に一次核より小さい[131]ので、インターナルシーディングと比較して余分な核発生を抑制しやすく、再加熱による余分な結晶の再溶解の必要性も低いと考えられる.

これらの理由から、操作条件の最適化の検討では種晶添加方針としてパーシャルシーディングを採用し、パーシャルシーディングの基礎的な性質を明らかにするとともに、パーシャルシーディングの範囲で最適な種晶添加法を見出すことを目指した.

## 4.2 冷却

冷却方針(cooling policy)については、温度を経時的に制御しないか制御するかの2つに大別される。温度を経時的に制御しない場合、一定温度の冷媒と溶液温度の温度差に従った冷却速度で溶液が冷却される。このような冷却方針を自然冷却(natural cooling)と呼ぶ[10][32]。種晶添加量が少ない場合、自然冷却の初期に種晶の成長では消費しきれないほどの高い過飽和度が生じ、一次核や二次核が多分に発生して製品粒径分布が悪化する場合がある[132][133]。一方、ある目的や基準に基づいて温度を経時的に制御する冷却方針を制御冷却やプログラム冷却(programmed cooling)と呼ぶ[32]。過飽和度を一定にする目的[133]や、同じ回分時間でも結晶を極力粗大化する目的[134][135]など、様々な基準に基づいたプログラム冷却の研究論文が報告されている。特に、フルシーディングなどにおいて核化が起こらない仮定のもとで、過飽和度の変動を小さく抑えながら回分時間を短縮するために、冷却温度を時間の3乗に比例させる温度プロファイルが広く知られている[10][133]。しかし、パーシャルシーディングの場合、初期に二次核を発生させる必要があるため、最適な温度プロファイルについても新たに検討する必要があると考える。

従って、操作条件の最適化の検討における冷却方針として、パーシャルシーディングにおいて粒径分布を最良にするという基準に基づいたプログラム冷却を採用し、種晶添加法と冷却法の同時最適化を目指した。

## 4.3 目的変数

**Sect. 1.2** で述べたように、製品の粒径分布という目的変数を最良にする、すなわち大粒径かつ単分散にするために、パーシャルシーディングとプログラム冷却に基づいて、種晶添加量・種晶の粒径分布・冷却期間・温度プロファイルなどの説明変数を同時最適化する必要がある。ただし、製品の粒径分布はスカラー量ではないため、最適化が達成されたかどうかの評価が難しい。従って、製品の粒径分布の性質を表すスカラー量を目的変数として採用した方が最適化の際に扱いやすい。

例えば、フルシーディングの目的は種晶の成長と核化の抑止であるため、この目的が達成されたことをよく表現できる目的変数を採用すべきである。そのため、フルシーディングの代表的な研究[126]においては、**Eq. 2.30** を用いて表される製品の平均質量径を目的変数として採用している。核化の抑止が達成された場合、製品の平均質量径  $L_{3,0,p}$  は **Eq. 4.1** で表される[126]。

$$L_{3,0,p,idl} = L_{3,0,s} \sqrt[3]{\frac{1+C_s}{C_s}} \quad 4.1$$

ここで、添字  $p$  は製品、 $s$  は種晶、 $idl$  は核化の抑止が達成された理想的な条件下でのみ成立することを意味し、この式が得られる根拠を **Sect. 4S.1** に示した。また、 $C_s$  は種晶添加比と呼ばれる無次元化された種晶添加量であり、**Eq. 4.2** で定義され、種晶添加の研究にしばし

ば用いられる[126][127][129]. **Chap. 4**においても, 種晶添加量を表現するために **Eq. 4.2** で表される種晶添加比を用いた.

$$C_s \equiv \frac{W_s}{W_{th}} \quad 4.2$$

ここで,  $W_s$  は種晶添加量,  $W_{th}$  は晶析によって析出する理論的な固相質量であり, 初濃度, 終濃度, 及び溶媒質量から決定される. また, 製品結晶の総質量  $W_p$  はこれらの和である.

**Eq. 4.1** は過飽和が結晶成長のみのために消費された理想的な条件下で成立する式であるため, 理想成長線(ideal growth line)と呼ばれる. 種晶添加量が不十分である場合, 核化によって結晶総個数が増加するため, 平均質量径は理想成長線 **Eq. 4.1** で計算されるよりも小さくなる. 逆に, 種晶添加量が大きく, 成長によって過飽和を消費し切るのに十分な結晶表面が存在する場合, 事実上核化は抑止され, **Eq. 4.1** が成立するようになる. ただし, 種晶添加量を増やしすぎると一つひとつの結晶の成長に割り当てられる溶質が少なくなり, 成長による結晶の粗大化が見込めなくなる. そこで, フルシーディングの最適化においては, 実験により様々な種晶添加量に対して製品の平均質量径を評価して, **Eq. 4.1** を成立させるのに必要最小限の種晶添加量を決定するという手法が取られる.

一方, パーシャルシーディングの場合, 二次核を発生させることを前提とするため, 平均質量径を目的変数として理想成長線と比較する手法は使用できない. また, 平均質量径は結晶粒径の大小を平均的に議論するために用いることができるが, 結晶粒径の単分散性を議論することはできない. **Chap. 4**においては, 製品粒径分布の大粒径化及び単分散化を検討するため, 別の目的変数を設定する必要がある. そこで, **Eq. 2.31** を用いて表される製品粒径の変動係数を目的変数として用いることとした. **Sect. 2.6** で述べたように, 変動係数は粒径の標準偏差を平均粒径で除した量である. このうち, 標準偏差は粒径分布の分散の大きさを表し, 単分散であるほど小さな値をとる. 従って, 粒径が大きく粒径の分散が小さいほど変動係数は小さな値をとり, 変動係数の値の小ささは粒径分布改善の指標として使用することができる. 実際, 晶析製品の粒径分布の評価のために, 変動係数は平均粒径と並んでよく使用されている[136][137].

**Chap. 4**においては, 仮想の晶析系について妥当な数理モデルが得られたと仮定して, パーシャルシーディングとプログラム冷却に基づいて, 種晶添加量・種晶の粒径分布・冷却期間・温度プロファイルなどの説明変数を様々に変化させ, 製造した製品の粒径の変動係数という目的変数を最小化するような説明変数の組み合わせを計算機上で網羅的に探索した. これにより, パーシャルシーディングの基礎的な性質を明らかにするとともに, パーシャルシーディングの範囲で最適な操作条件を簡便に推算する手法を検討した.

## 4.4 仮想の晶析系の数理モデルと数値シミュレーション

Chap. 4 においては, Chap. 2 と同様に結晶の核化と成長のみを素過程とする簡単な数理モデルを想定した. ただし, 種晶添加晶析において種晶添加量を極めて小さい値から極めて大きい値まで網羅的に変化させ, インターナルシーディングのように一次核化が重要となる条件, パーシャルシーディングのように二次核化が重要となる条件, フルシーディングのように成長が重要となる条件などを区別できるようにした. そのため, 晶析現象の素過程として一次核化, 二次核化, 成長を考慮し, それぞれの速度を Eq. 2.13, Eq. 2.15, Eq. 2.21 で表現した. これらの速度式をそれぞれ Eq. 4.3, Eq. 4.4, Eq. 4.5 に再掲する.

$$B_1 = k_{b1} (\Delta T)^{b_1} \quad 4.3$$

$$B_2 = k_{b2} \mu_3 (\Delta T)^{b_2} \quad 4.4$$

$$G = k_g (\Delta T)^g \quad 4.5$$

このうち, 一次核化速度係数  $k_{b1}$ , 一次核化速度次数  $b_1$ , 二次核化速度係数  $k_{b2}$ , 二次核化速度次数  $b_2$ , 成長速度係数  $k_g$ , 成長速度次数  $g$  は速度論的パラメータであり, それぞれ定数として設定した. この数理モデル及び速度論的パラメータが仮想の晶析系の晶析過程を妥当に再現できると仮定した.

これらの素過程の速度を含むポピュレーションバランス Eq. 2.23 やマスバランス Eq. 2.24 を満たしながら, 数値シミュレーション上で晶析が進行する. Chap. 4 におけるこれらの収支式をそれぞれ Eq. 4.6, Eq. 4.7 に示す.

$$\frac{\partial(M_{\text{sol}}n)}{\partial t} + G \frac{\partial(M_{\text{sol}}n)}{\partial L} = M_{\text{sol}} (B_1 + B_2) \delta(L - L_0) \quad 4.6$$

$$\frac{dW_h}{dt} = -R_h \frac{dW_a}{dt} = -\frac{R_h}{R_h - 1} \frac{dM_{\text{sol}}}{dt} = \rho_c k_v \frac{d(M_{\text{sol}}\mu_3)}{dt} \quad 4.7$$

ここで, 核化速度に関して Eq. 2.26 を用いた.

なお, シミュレーションの際には Sect. 2.6 で述べたモーメント法を用いた. Chap. 4 における粒径分布の各次数のモーメントの時間微分は Eq. 4.8 で表される.

$$\begin{cases} \frac{d(M_{\text{sol}}\mu_0)}{dt} = M_{\text{sol}} (B_1 + B_2) \\ \frac{d(M_{\text{sol}}\mu_k)}{dt} = kG(M_{\text{sol}}\mu_{k-1}) + M_{\text{sol}} (B_1 + B_2) L_0^k \quad \text{for } k = 1, 2, 3 \end{cases} \quad 4.8$$

Eq. 4.8 で求められる各次数のモーメントから, Eq. 2.31 を用いて製品変動係数  $CV_{0,p}$  は Eq. 4.9 のように表される.

$$CV_{0,p} = \sqrt{\frac{(M_{\text{sol}}\mu_0)|_{t=t_{\text{total}}} (M_{\text{sol}}\mu_2)|_{t=t_{\text{total}}} - 1}{\left\{ (M_{\text{sol}}\mu_1)|_{t=t_{\text{total}}} \right\}^2}} \quad 4.9$$

**Chap. 4** ではパーシャルシーディングの範囲で最適化を行うので、パーシャルシーディングが有効である範囲を他の種晶添加方針が有効である範囲から区別しなければならない。その区別を行うために、それぞれの種晶添加方針において重要となる固相成分を数値シミュレーション内で特定し、結晶製品に占めるそれぞれの成分の割合を計算した。

まず、フルシーディングは種晶を成長させることを目的とする。従って、フルシーディングにおいては、結晶製品のうち種晶が成長したことによって得られる成分が重要であり、成功したフルシーディングでは結晶製品は成長した種晶(**seed-grown crystals: sg**)のみで構成されている。結晶の粒径分布のうち、成長した種晶の分のモーメントの時間微分は **Eq. 4.10** で表される。

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d(M_{\text{sol}}\mu_{0,\text{sg}})}{dt} = 0 \\ \frac{d(M_{\text{sol}}\mu_{k,\text{sg}})}{dt} = kG(M_{\text{sol}}\mu_{k-1,\text{sg}}) \quad \text{for } k = 1, 2, 3 \\ (M_{\text{sol}}\mu_{k,\text{sg}})|_{t=0} = (M_{\text{sol}}\mu_k)|_{t=0} \quad \text{for } k = 0, 1, 2, 3 \end{array} \right. \quad 4.10$$

ここで、第三式は初期条件を表し、添字 **sg** は成長した種晶の成分であることを意味する。

次に、パーシャルシーディングは種晶によって二次核を誘発し、誘発した二次核を成長させて製品とすることを目的とする。つまり、成功したパーシャルシーディングでは、種晶に誘発された二次核や、その二次核にさらに誘発された二次核など、種晶の子孫と呼べる結晶が成長したものが結晶製品の主成分として含まれる。従って、パーシャルシーディングにおいてはこれらの成分が重要であり、これらの成分をまとめて種晶を起源とする結晶(**seed-originated crystals: so**)と定義する。ただし、種晶を成長させて製品とする目的はパーシャルシーディングに含まれないので、成長した種晶の成分は注目する成分から除外した。結晶の粒径分布のうち、種晶を起源とする結晶の分のモーメントの時間微分は **Eq. 4.11** で表される。

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d(M_{\text{sol}}\mu_{0,\text{so}})}{dt} = M_{\text{sol}}(B_{2,\text{sg}} + B_{2,\text{so}}) \\ \frac{d(M_{\text{sol}}\mu_{k,\text{so}})}{dt} = kG(M_{\text{sol}}\mu_{k-1,\text{so}}) + M_{\text{sol}}(B_{2,\text{sg}} + B_{2,\text{so}})L_0^k \quad \text{for } k = 1, 2, 3 \\ (M_{\text{sol}}\mu_{k,\text{so}})|_{t=0} = 0 \quad \text{for } k = 0, 1, 2, 3 \end{array} \right. \quad 4.11$$

ここで、第三式は初期条件を表し、添字 so は種晶を起源とする結晶の成分であることを意味する。また、 $B_{2,\text{sg}}$ 、 $B_{2,\text{so}}$  はそれぞれ成長した種晶に起因する二次核化速度、種晶を起源とする結晶に起因する二次核化速度であり、それぞれ **Eq. 4.12**、**Eq. 4.13** で表される。

$$B_{2,\text{sg}} = k_{b2}\mu_{3,\text{sg}}(\Delta T)^{b_2} \quad 4.12$$

$$B_{2,\text{so}} = k_{b2}\mu_{3,\text{so}}(\Delta T)^{b_2} \quad 4.13$$

最後に、インターナルシーディングでは種晶を添加しないため、結晶製品は一次核、その一次核に誘発された二次核、その二次核にさらに誘発された二次核など、一次核とその子孫と呼べる結晶が成長したもののみを含む。従って、インターナルシーディングにおいてはこれらの成分が重要であり、これらの成分をまとめて一次核を起源とする結晶(primary nuclei-originated crystals: po)と定義する。結晶の粒径分布のうち、一次核を起源とする結晶の分のモーメントの時間微分は **Eq. 4.14** で表される。

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d(M_{\text{sol}}\mu_{0,\text{po}})}{dt} = M_{\text{sol}}(B_1 + B_{2,\text{po}}) \\ \frac{d(M_{\text{sol}}\mu_{k,\text{po}})}{dt} = kG(M_{\text{sol}}\mu_{k-1,\text{po}}) + M_{\text{sol}}(B_1 + B_{2,\text{po}})L_0^k \quad \text{for } k = 1, 2, 3 \\ (M_{\text{sol}}\mu_{k,\text{po}})|_{t=0} = 0 \quad \text{for } k = 0, 1, 2, 3 \end{array} \right. \quad 4.14$$

ここで、第三式は初期条件を表し、添字 po は一次核を起源とする結晶の成分であることを意味する。また、 $B_{2,\text{po}}$  は一次核を起源とする結晶に起因する二次核化速度であり、**Eq. 4.15** で表される。

$$B_{2,\text{po}} = k_{b2}\mu_{3,\text{po}}(\Delta T)^{b_2} \quad 4.15$$

また、**Eq. 4.10**、**Eq. 4.11**、**Eq. 4.14** で表される 3 つの成分のモーメントの時間微分の導出については **Sect. 4S.2** に示した。**Eq. 4.7**、**Eq. 4.8** に加えて **Eq. 4.10**、**Eq. 4.11**、**Eq. 4.14** を連立することによって、方程式の数と時間に従属する未知の変数の数が一致し、連立常微分方程式として解くことができるようになる。

3つの成分のモーメントの和は全体のモーメント **Eq. 4.8** と一致しているため、数値シミュレーションにおいて、任意の結晶成分は必ずこの3つのうちいずれか1つに帰属される。結晶製品に占める成長した種晶(sg)、種晶を起源とする結晶(so)、一次核を起源とする結晶(po)の成分の割合は質量分率  $w$  を用いて表現するものとし、それぞれ **Eq. 4.16**, **Eq. 4.17**, **Eq. 4.18** によって計算した。

$$w_{p,sg} = \frac{\left(M_{\text{sol}}\mu_{3,sg}\right)\Big|_{t=t_{\text{total}}}}{\left(M_{\text{sol}}\mu_3\right)\Big|_{t=t_{\text{total}}}} \quad \mathbf{4.16}$$

$$w_{p,so} = \frac{\left(M_{\text{sol}}\mu_{3,so}\right)\Big|_{t=t_{\text{total}}}}{\left(M_{\text{sol}}\mu_3\right)\Big|_{t=t_{\text{total}}}} \quad \mathbf{4.17}$$

$$w_{p,po} = \frac{\left(M_{\text{sol}}\mu_{3,po}\right)\Big|_{t=t_{\text{total}}}}{\left(M_{\text{sol}}\mu_3\right)\Big|_{t=t_{\text{total}}}} \quad \mathbf{4.18}$$

ここで、添字  $p$  は製品を表し、粒径分布の3次モーメントが結晶総質量に比例することをを用いた。

**Chap. 4** では、**Eq. 4.17** で表される種晶を起源とする結晶の質量分率が **Eq. 4.16**, **Eq. 4.18** で表される他の2つの質量分率より高い場合、その条件はパーシャルシーディングの範囲にあると定義した。また、同様に、成長した種晶の質量分率が高い場合にフルシーディングの範囲、一次核を起源とする結晶の質量分率が高い場合にインターナルシーディングの範囲と定義した。

#### 4.5 仮想の晶析系の対象物質

**Chap. 4** では硫酸カリウム-水溶液系の物性を参考にした仮想物質を対象物質とした。仮想物質の物性を **Tab. 4.1** に示す。

**Tab. 4.1 Physical properties of virtual system.**

Potassium sulfate-water	
Molecular formula of solute	K <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
Molecular weight of solute	174.26 g mol <sup>-1</sup>
Molecular formula of solvent	H <sub>2</sub> O
Molecular weight of solvent	18.02 g mol <sup>-1</sup>
Formula weight ratio, $R_h$	1 (anhydrate)
Volume shape factor, $k_v$ <sup>※1</sup>	1.50
Solid density, $\rho_c$ <sup>※2</sup>	2662 kg m <sup>-3</sup>
Nucleus size, $L_0$ <sup>※3</sup>	1.00 $\mu\text{m}$
Solubility / (g g-solvent <sup>-1</sup> ) <sup>※1</sup>	$-7.14 (\theta / 10^3 / ^\circ\text{C})^2 + 2.46 (\theta / 10^3 / ^\circ\text{C}) + 0.0629$

※1 : 文献[138]より引用, ※2 : 文献[139]より引用, ※3 : 文献[140]より引用

また, 仮定の晶析系の晶析過程を妥当に再現できると仮定した晶析現象の数理モデル **Eq. 4.3**, **Eq. 4.4**, **Eq. 4.5** に含まれる速度論的パラメータを **Tab. 4.2** に示す.

**Tab. 4.2 Kinetic parameters of crystallization phenomena in virtual system.**

Potassium sulfate-water	
<i>For primary nucleation</i>	
Primary nucleation coefficient, $k_{b1}$ [s <sup>-1</sup> kg-solvent <sup>-1</sup> K <sup>-<math>b_1</math>]<sup>※1</sup></sup>	1.00×10 <sup>-6</sup>
Primary nucleation order, $b_1$ [-] <sup>※1</sup>	5.96
<i>For secondary nucleation</i>	
Secondary nucleation coefficient, $k_{b2}$ [s <sup>-1</sup> m <sup>-3</sup> K <sup>-<math>b_2</math>]<sup>※2</sup></sup>	1.00×10 <sup>6</sup>
Secondary nucleation order, $b_2$ [-] <sup>※2</sup>	3.00
<i>For growth</i>	
Growth coefficient, $k_g$ [m s <sup>-1</sup> K <sup>-<math>g</math>]<sup>※2</sup></sup>	1.00×10 <sup>-7</sup>
Growth order, $g$ [-] <sup>※2</sup>	0.900

※1 : 文献[140]より引用, ※2 : 調整したパラメータ

ここで, 一次核化速度パラメータを文献[140]より引用し, シミュレーションの際にコンピュータにかかる負荷などを考慮して残りのパラメータを調整した. 具体的には, 過飽和度が極端に小さくなる条件などで, 計算負荷が劇的に増加し, シミュレーションが停止する場合がある. そこで, **Sect. 4.6** で説明した操作条件範囲においてこのような計算の停止を避けるようにパラメータを調整した. ただし, 二次核化速度が極めて小さい場合や一次核化・二次核化・成長の速度次数の大小関係が変化する場合などの極端な例を除いて, 他のパラメータの組み合わせを用いても **Chap. 4** で得られる帰結と同様のことが示されると考えられる.



#### 4.6 仮想の晶析系の晶析操作

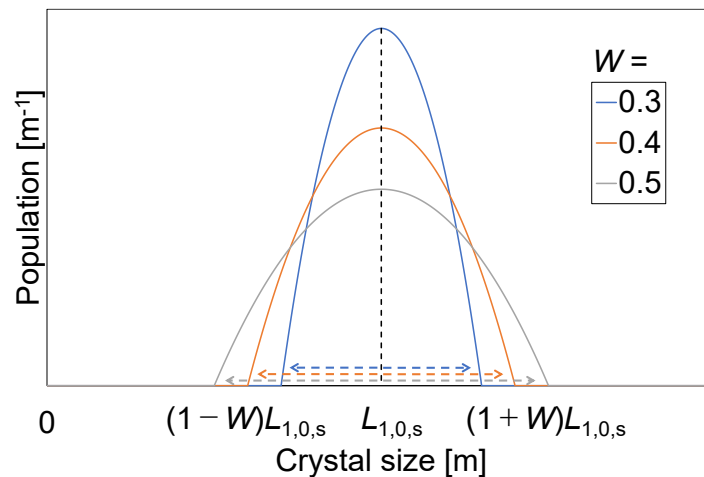
**Chap. 4** においては、仮想の晶析系について妥当な数理モデルが得られたと仮定して、数値シミュレーション上で種晶添加量・種晶の粒径分布・冷却期間・温度プロファイルといった操作条件の説明変数を様々に変化させ、それぞれの操作条件のときの製品の変動係数や結晶製品に占める各方針の目的成分の質量分率をシミュレートした。数値シミュレーション上で仮定した晶析操作の操作手順は以下の通りである。

第一に、硫酸カリウム 504 g を水 3 kg に溶解させ、50 °C 飽和溶液を調製した。第二に、種晶を添加し、溶液を 30 °C まで冷却した。第三に、30 °C に達した後、1 時間にわたって 30 °C で保温した。晶析過程で 113 g の硫酸カリウムを析出させ、過飽和を完全に消費させた。

このとき、まず、種晶添加条件の説明変数として種晶添加量・種晶の粒径分布を変化させた。

種晶添加量については、理論析出量 113 g と **Eq. 4.2** で定義される種晶添加比を用いて、種晶添加量  $W_s$  を  $113 \times C_s$  g とした。数値シミュレーション上では、種晶添加比  $C_s$  を 0 付近から 1 程度まで連続的に変化させた。

種晶の粒径分布については、**Fig. 4.1** で表される上に凸の放物線を仮定し、**Eq. 2.30** で表される個数平均径  $L_{1,0,s}$  及び放物線の幅  $W$  を変化させることによって種晶の粒径分布の変化の影響を検討した。



**Fig. 4.1** Seed crystal size distribution at a given mass and mean size.

ここで、縦軸は種晶、つまり  $t=0$  のときの単位種晶粒径当たりの結晶個数  $M_{soln}$  であり、この定義に則ったときの種晶の粒径分布は **Eq. 4.19** で表される。

$$\{M_{\text{sol}}n\}\Big|_{t=0}(L) = \begin{cases} K \left\{ (1+W)L_{1,0,s} - L \right\} \left\{ L - (1-W)L_{1,0,s} \right\} & \left( (1-W)L_{1,0,s} \leq L \leq (1+W)L_{1,0,s} \right) \\ 0 & \text{(elsewhere)} \end{cases} \quad 4.19$$

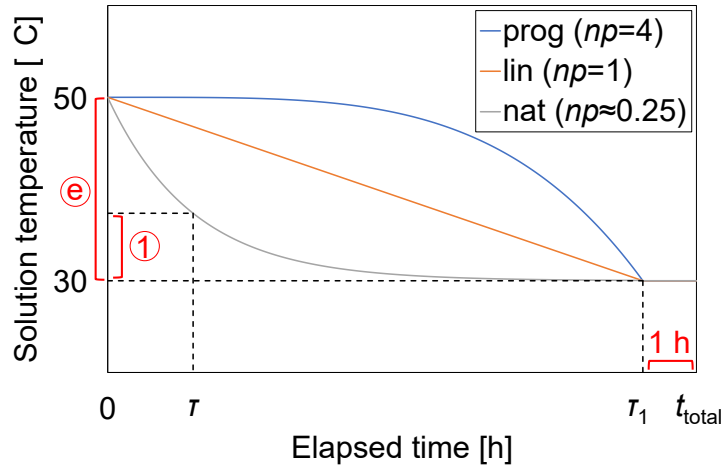
$$K = \frac{15W_s}{4\rho_c k_v L_{1,0,s}^6 W^3 (3W^2 + 5)}$$

ここで、 $K$ は係数であり、**Eq. 2.29**に**Eq. 4.19**を代入して計算される種晶の粒径分布の3次モーメントと種晶添加量の比較から誘導された。この係数 $K$ は種晶添加量 $W_s$ 、種晶の個数平均径 $L_{1,0,s}$ 、種晶の粒径分布の幅 $W$ といった説明変数に依存する変数である。数値シミュレーション上では、個数平均径 $L_{1,0,s}$ を $10^{-5.5}$  m (3.16  $\mu\text{m}$ )から $10^{-3.5}$  m (316  $\mu\text{m}$ )まで離散的に十数点変化させた。また、放物線の幅 $W$ を**Fig. 4.1**に示したように0.3, 0.4, 0.5などと変化させた。

次に、冷却条件の説明変数として、冷却期間・温度プロファイルを変化させた。

冷却期間については、1時間の保温期間を除くものとし、記号 $\tau_1$ で表記した。数値シミュレーション上では、冷却期間 $\tau_1$ を20分から36時間まで離散的に十数点変化させた。

温度プロファイルについては、**Sect. 4.2**で説明した冷却温度を時間の累乗に比例させるプログラム冷却(prog)の温度プロファイル、晶析現象のモデル化の検討で使用した直線冷却(lin)の温度プロファイル、**Sect. 4.2**で説明した自然冷却(nat)の温度プロファイルを数値シミュレーション上で仮定した。これらを**Fig. 4.2**に示す。



**Fig. 4.2** Cooling mode and corresponding temperature profile at a given cooling period.

**Fig. 4.2**において青で示したプログラム冷却(prog)の温度プロファイルは**Eq. 4.20**で表される。

$$\theta(t)/^{\circ}\text{C} = \begin{cases} 50 - 20 \left( \frac{t}{\tau_1} \right)^{np} & (0 \leq t < \tau_1) \\ 30 & (\tau_1 \leq t \leq t_{\text{total}}) \end{cases} \quad 4.20$$

ここで、溶液温度  $\theta$  が時間  $t$  の関数であることを示すために  $\theta(t)$  と表記し、また単位を除いた。  $np$  は冷却温度の時間依存性の次数である。 **Eq. 4.20** に則れば、時刻  $t$  における冷却温度、つまり初期温度と時刻  $t$  における溶液温度の差は時刻  $t$  の  $np$  乗に比例する。 **Fig. 4.2** の prog の温度プロファイルには  $np$  を 4 としたものを描画した。数値シミュレーション上では、冷却温度の時間依存性の次数  $np$  を 0.25 から 4 まで連続的に変化させた。

**Fig. 4.2** において赤で示した直線冷却(lin)の温度プロファイルは **Eq. 4.21** で表される。

$$\theta(t)/^{\circ}\text{C} = \begin{cases} 50 - 20 \left( \frac{t}{\tau_1} \right) & (0 \leq t < \tau_1) \\ 30 & (\tau_1 \leq t \leq t_{\text{total}}) \end{cases} \quad 4.21$$

これは、**Eq. 4.20** の  $np$  に 1 を代入したものに等しくなる。

**Fig. 4.2** において灰で示した自然冷却(nat)の温度プロファイルはニュートンの冷却の法則より **Eq. 4.22** で表される。

$$\theta(t)/^{\circ}\text{C} = \begin{cases} 30 + 20 \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) & (0 \leq t < \tau_1) \\ 30 & (\tau_1 \leq t \leq t_{\text{total}}) \end{cases} \quad 4.22$$

$$\tau = \tau_1 (1 - e^{-1})^4$$

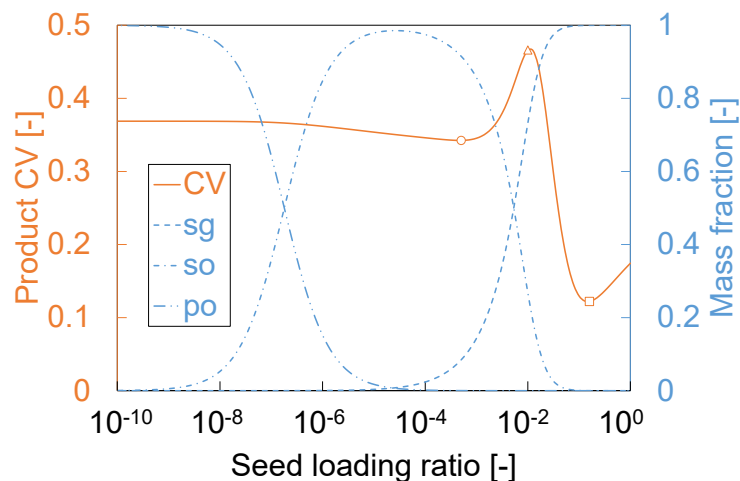
ここで、 $\tau$  は時定数である。一般に時定数は、**Fig. 4.2** に示したように、ネイピア数  $e$  を用いて、初期値から目標値までの変化の  $(1 - e^{-1}) \times 100\%$  (約 63.2%) が完了するのにかかる時間として定義される。ニュートンの冷却の法則 **Eq. 4.22** は、任意の時刻  $t$  の冷却速度  $d\theta/dt$  がその時刻の溶液温度  $\theta$  と目標温度  $30^{\circ}\text{C}$  の差に比例するものとする導出することができ、この比例定数は時定数  $\tau$  になる。また、**Fig. 4.2** に示した  $np=4$  のときの prog の温度プロファイルと対照的な自然冷却の温度プロファイルを検討するために、 $np = 0.25$  のときのプログラム冷却の温度プロファイル **Eq. 4.20** と時定数が等しくなるように **Eq. 4.22** の時定数  $\tau$  を設定した。つまり、**Eq. 4.22** で表される自然冷却の温度プロファイルは、**Eq. 4.20** に  $np=0.25$  を代入したときのプログラム冷却の温度プロファイルと類似のものになる。

以上の操作条件の説明変数の内容を以下にまとめる。まず、種晶添加条件として種晶添加比  $C_s$ 、種晶の個数平均径  $L_{1,0,s}$ 、種晶の粒径分布の幅  $W$  を変化させた、次に、冷却条件として冷却期間  $\tau_1$  を変化させ、温度プロファイルとしてプログラム冷却、直線冷却、自然冷却の 3 通りを検討した。また、プログラム冷却のなかで冷却温度の時間依存性の次数  $np$  を変化させた。

#### 4.7 種晶添加量が仮想の晶析系に与える影響

**Sect. 4.1** で述べたフルシーディング、パーシャルシーディング、インターナルシーディングの特徴から、結晶製品に占めるそれぞれの種晶添加方針の目的となる結晶成分の質量分率は主に種晶添加量によって決定されることが予想される。そのため、まず、**Sect. 4.4** で方針ごとの目的成分の質量分率を用いて定義したパーシャルシーディングの範囲を特定し、その範囲における製品粒径分布の特徴を調べることを目的として、種晶の粒径分布・冷却期間・温度プロファイルを固定して種晶添加量のみを変化させ、仮想の晶析系の製品の変動係数、結晶製品に占める方針ごとの目的成分の質量分率、及び製品の粒径分布をシミュレートした。粒径分布の数値シミュレーションには **Sect. 2.6** で述べた手法を用いた。固定する操作条件を、種晶の個数平均径  $L_{1,0,s} = 316 \mu\text{m}$ 、種晶の粒径分布の幅  $W = 0.5$ 、冷却期間  $\tau_1 = 6 \text{ h}$ 、温度プロファイルは直線冷却( $np = 1$ )とした。

種晶添加比  $C_s$  に対して製品の変動係数  $CV_{0,p}$  及び結晶製品に占める方針ごとの目的成分の質量分率  $w_p$  をプロットしたグラフを **Fig. 4.3** に示す。



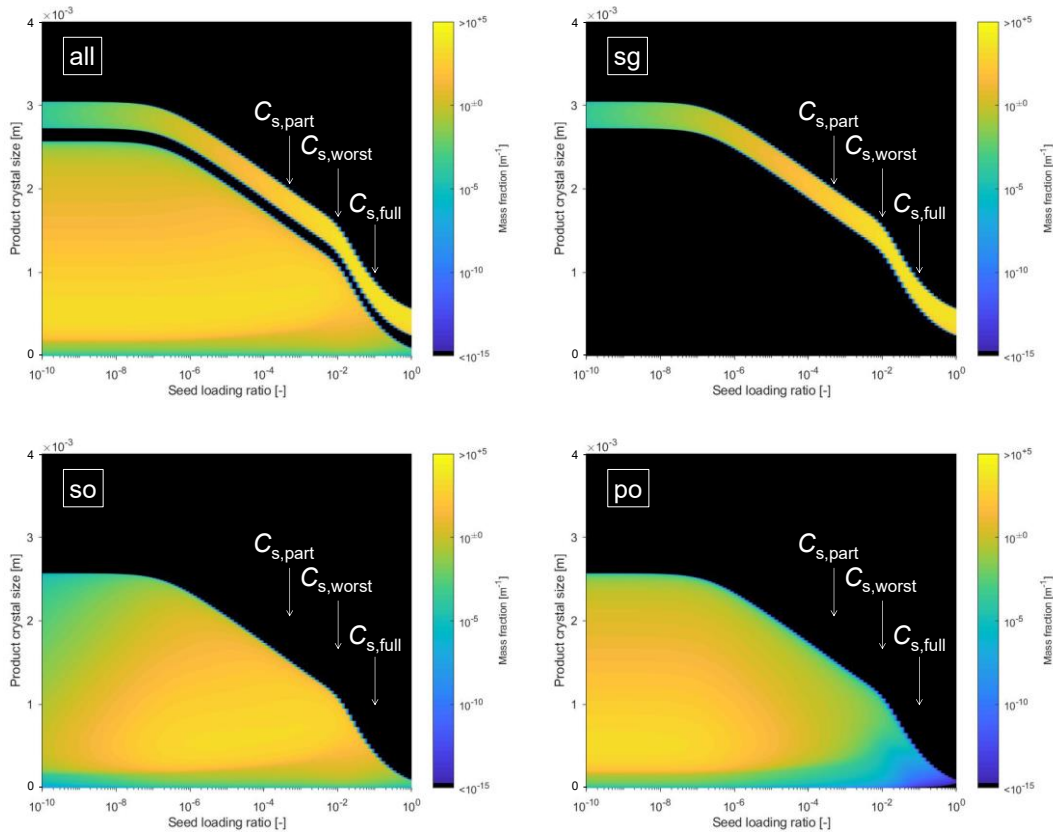
**Fig. 4.3 Product CV and mass fraction of each policy vs. seed loading ratio under a given condition.**

ここで、黒で示した横軸は種晶添加比であり、対数軸とした。赤で示した左側縦軸は製品変動係数  $CV_{0,p}$  であり、青で示した右側縦軸は結晶製品に占める方針ごとの目的成分の質量分率  $w_p$  である。また、製品変動係数  $CV_{0,p}$  は赤の実線で示し、結晶製品に占める方針ごとの目的成分の質量分率  $w_p$  は青の破線や鎖線で示した。破線で示した sg (seed-grown crystals)、一点鎖線で示した so (seed-originated crystals)、二点鎖線で示した po (primary nuclei-originated crystals) はそれぞれ成長した種晶、種晶を起源とする結晶、一次核を起源とする結晶であり、それぞれフルシーディング、パーシャルシーディング、インターナルシーディングの目的成分である。

**Fig. 4.3** の結晶製品に占める方針ごとの目的成分の質量分率によると、各種晶添加方針の特徴から予想される通り、種晶添加量が小さいときインターナルシーディングの目的成分である一次核を起源とする結晶(po)が主成分となり、種晶添加量が中程度であるときパーシャルシーディングの目的成分である種晶を起源とする結晶(so)が主成分となり、種晶添加量が大きいときフルシーディングの目的成分である成長した種晶(sg)が主成分となることが示された。また、この質量分率の傾向は他の条件においても同様であった。つまり、各条件において、種晶添加量を変化させたときの結晶製品に占める方針ごとの目的成分の質量分率の変化を調べることで、パーシャルシーディングの範囲を特定できることが分かった。従って、種晶添加量以外の説明変数が仮想の晶析系に与える影響を検討する際も、種晶添加量の変化を検討してパーシャルシーディングの範囲を特定する必要がある。**Fig. 4.3** の条件においては、種晶添加比  $C_s$  が  $10^{-7}$  程度から  $10^{-2}$  程度までがパーシャルシーディングの範囲であった。

加えて、**Fig. 4.3** の製品変動係数によると、製品変動係数は種晶添加比に対して3回極値をとることが分かった。1回目、2回目、3回目の極値をそれぞれ丸、三角、四角で示した。1回目はパーシャルシーディングの範囲にある極小であり、2回目はパーシャルシーディングの範囲とフルシーディングの範囲の境界にある極大であり、3回目はフルシーディングの範囲にある極小である。この極値の傾向は他の条件においても同様であった。**Chap. 4** においては製品変動係数の最小化を目指しているので、パーシャルシーディングの範囲にある極小はパーシャルシーディングで得られる最良の製品、フルシーディングの範囲にある極小はフルシーディングで得られる最良の製品、両範囲の境界にある極大是最悪の製品にそれぞれ対応していると考えてよい。

このような極値をとる理由について検討するために、**Fig. 4.3** と同じ条件において種晶添加比  $C_s$  に対して製品の粒径分布を描画したグラフを **Fig. 4.4** に示す。



**Fig. 4.4 Product CSD of all crystals, seed-grown ones, seed-originated ones, and primary nuclei-originated ones vs. seed loading ratio under a given condition.**

ここで、横軸は対数スケールの種晶添加比  $C_s$ 、縦軸は製品結晶粒径  $L$  である。カラーバーは単位製品結晶粒径当たりの製品結晶質量を製品結晶の総質量で除して正規化した粒径分布であり、対数スケールで示した。4つのグラフのうち、all で示したものは製品全体の粒径分布、sg で示したものは製品全体の粒径分布のうち成長した種晶の分、so で示したものは製品全体の粒径分布のうち種晶を起源とする結晶の分、po で示したものは製品全体の粒径分布のうち一次核を起源とする結晶の分である。また、Fig. 4.3 において、パーシャルシーディングで得られる最良の製品(丸で示したプロット、以下、添字 part で表す)、最悪の製品(三角で示したプロット、以下、添字 worst で表す)、フルシーディングで得られる最良の製品(四角で示したプロット、以下、添字 full で表す)になるときの種晶添加比をそれぞれ、 $C_{s,part}$ 、 $C_{s,worst}$ 、 $C_{s,full}$  とし、Fig. 4.4 内の白の矢印でそれらの位置を示した。

第一に、インターナルシーディングの範囲について、この範囲より種晶添加量が少なくなると、種晶添加の効果は無視小となるため、種晶非添加時の製品変動係数に漸近していく。

第二に、インターナルシーディングの範囲とパーシャルシーディングの範囲の境界より種晶添加量が多くなるときの製品変動係数の減少について検討する。Fig. 4.4 をみると、この境界の位置よりも種晶添加量が多くなるにつれて、一次核を起源とする結晶(po)の割合が

減っていき、製品全体(all)の粒径分布のピークが大粒径側にシフトしていくことが分かる。これは、種晶添加量が多くなると、種晶が二次核を発生させる効果が現れ始め、その晶析過程で到達する最大の過飽和度が減少し、それによって余分な一次核化や二次核化の発生が抑制されるので、結晶総個数が減少するためである。つまり、インターナルシーディングの範囲とパーシャルシーディングの範囲の境界よりも種晶添加量を増加させると、意図しない余分な核化が抑制されるために製品の平均粒径が増加し、製品変動係数が減少する。

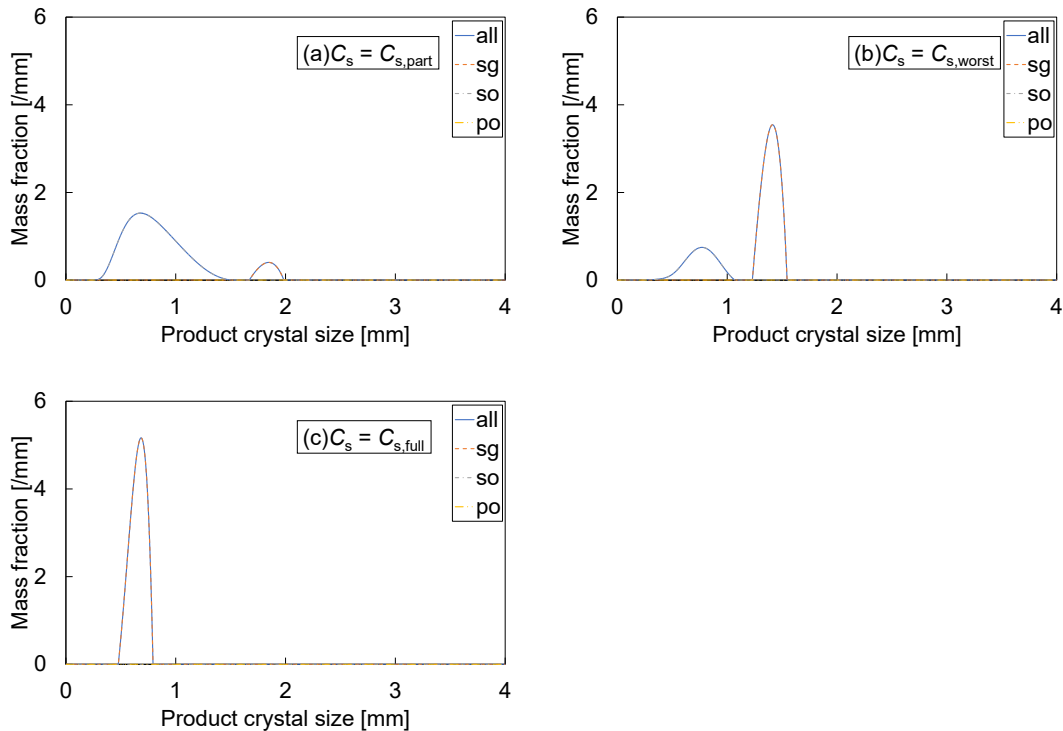
第三に、パーシャルシーディングの範囲にある極小の位置よりも種晶添加量が多くなる時の製品変動係数の増加について検討する。Fig. 4.4によると、この極小の位置よりも種晶添加量が多くなるにつれて、成長した種晶(sg)の割合が増えていき、成長した種晶(sg)と種晶を起源とする結晶(so)が平均粒径の異なる2つの粒径分布のピークを形成するようになる。この二峰性の粒径分布が製品全体(all)の粒径分布の標準偏差を著しく増加させるため、パーシャルシーディングの範囲にある極小の位置よりも種晶添加量を増加させると製品変動係数は急激に増加する。

第四に、パーシャルシーディングの範囲とフルシーディングの範囲の境界にある極大の位置よりも種晶添加量が多くなる時の製品変動係数の減少について検討する。Fig. 4.4によれば、この極大の位置よりも種晶添加量が多くなると、種晶を起源とする結晶(so)の割合が減っていくと同時に成長した種晶(sg)の割合が増えていき、二峰性の粒径分布は解消されていく。そのため、この極大の位置よりも種晶添加量を増加させると製品変動係数は減少する。

第五に、フルシーディングの範囲にある極小の位置よりも種晶添加量が多くなる時の製品変動係数の増加について検討する。Fig. 4.4によると、この極小の位置付近では種晶を起源とする結晶(so)の割合が成長した種晶(sg)の割合に比べてほぼ無視小となり、成長した種晶(sg)のみの単峰性の粒径分布が形成されている。しかし、この極小の位置よりも種晶添加量が多くなると、種晶添加量が多すぎて一つひとつの結晶の成長に割り当てられる溶質の量が少なくなり、成長による結晶の粗大化が見込めなくなる。つまり、フルシーディングの範囲にある極小の位置よりも種晶添加量を増加させると、成長による結晶の粗大化が見込めなくなるため、粒径分布の分散の大きさはあまり変化しないにも関わらず平均粒径が減少していき、製品変動係数は増加する。

第六に、フルシーディングの範囲の右側について、さらに種晶添加量が多くなると、一つひとつの結晶の成長による粗大化が無視小となっていく、種晶の粒径分布の変動係数に漸近していく。

参考として、Fig. 4.4のなかで、パーシャルシーディングで得られる最良の製品(part)、最悪の製品(worst)、フルシーディングで得られる最良の製品(full)の粒径分布を取り出したグラフをFig. 4.5に示す。



**Fig. 4.5** Product CSD at: (a) the best seed loading ratio for partial seeding ( $C_{s,part}=5.01\times 10^{-4}$ ), (b) the worst seed loading ratio ( $C_{s,worst}=1.00\times 10^{-2}$ ), and (c) the best seed loading ratio for full seeding ( $C_{s,full}=1.58\times 10^{-1}$ ) under a given condition.

ここで、横軸は製品結晶粒径  $L$ 、縦軸は単位製品結晶粒径当たりの製品結晶質量を製品結晶の総質量で除して正規化した粒径分布である。青の実線で示した all は製品全体の粒径分布、赤の破線で示した sg は製品全体の粒径分布のうち成長した種晶の分、灰の一点鎖線で示した so は製品全体の粒径分布のうち種晶を起源とする結晶の分、黄の二点鎖線で示した po は製品全体の粒径分布のうち一次核を起源とする結晶の分である。

**Fig. 4.5** のなかで、sg, so, po といった方針ごとの目的となる結晶成分の粒径分布の面積は **Fig. 4.3** における方針ごとの目的成分の質量分率と等しくなる。つまり、**Fig. 4.5** の(a) part, (b) worst, (c) full の方針ごとの目的成分の粒径分布の面積はそれぞれ **Fig. 4.3** の丸, 三角, 四角の種晶添加比における方針ごとの目的成分の質量分率に対応している。**Chap. 4** では、一般的な収率計算の手法に則って、結晶製品に占めるそれぞれの種晶添加方針の目的成分の割合を質量分率で表記したが、製品変動係数と直接関連する割合は厳密には質量分率ではなく個数分率であることに注意されたい。例えば、**Fig. 4.5** のパーシャルシーディングで得られる最良の製品(part)の粒径分布から結晶質量の重みを取り除けば、成長した種晶(sg)の成分は種晶を起源とする結晶(so)の成分に比べてほとんど無視できるようになる。つまり、個数基準で考えれば、この種晶添加比において結晶製品のほとんど全てが種晶を起源とする結晶(so)であることが分かる。



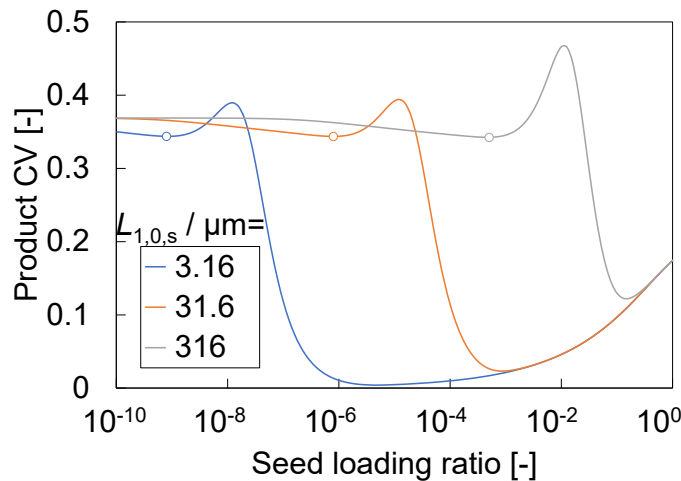
補足のために、粒径分布の変動係数の導出に用いる平均粒径や標準偏差のグラフと、個数基準で整理したときの各種グラフを **Sect. 4S.3** に掲載した。

以上のことから、種晶の粒径分布・冷却期間・温度プロファイルを固定して製品変動係数を種晶添加比に対してプロットしたとき、製品変動係数が最初に極小をとるときの種晶添加比がその条件における最適なパーシャルシーディングを行うための種晶添加比に対応していると言える。そのため、種晶の粒径分布・冷却期間・温度プロファイルといった説明変数が仮定の晶析系に与える影響や各説明変数の最適化を検討する際も、種晶添加比に対する製品変動係数のプロットを使用して、最適な種晶添加比やそのときの製品変動係数の極小値がそれぞれの説明変数の変化に対してどのように変化するかを数値的にシミュレートした。

#### 4.8 種晶の粒径分布が仮定の晶析系に与える影響

種晶の粒径分布が仮定の晶析系に与える影響を検討するために、**Fig. 4.3** に示した種晶添加比に対する製品変動係数のプロットを取得した条件のうち種晶の粒径分布に関する説明変数のみを変化させて、プロットがどのように変化するかをシミュレートした。

まず、種晶の粒径分布のうち、種晶の個数平均径  $L_{1,0,s}$  の影響を検討した。**Fig. 4.3** の条件下、つまり種晶の粒径分布の幅  $W=0.5$ 、冷却期間  $\tau_1=6$  h、温度プロファイルは直線冷却( $np=1$ )として、種晶の個数平均径  $L_{1,0,s}$  のみを3点変化させたときの種晶添加比に対する製品変動係数のプロットを **Fig. 4.6** に示す。



**Fig. 4.6 Product CV vs. seed loading ratio and seed mean size under a given condition.**

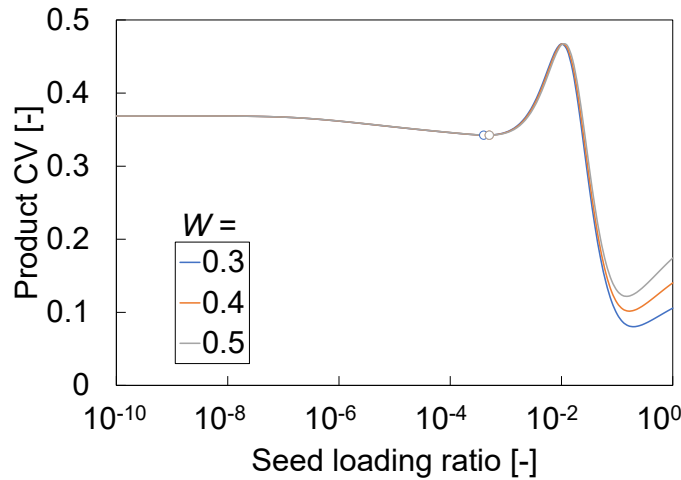
ここで、横軸は種晶添加比であり、対数軸とした。縦軸は製品変動係数  $CV_{0,p}$  である。凡例は種晶の個数平均径  $L_{1,0,s}$  を示している。また、種晶の個数平均径  $L_{1,0,s}$  ごとに、パーシャルシーディングで得られる最良の製品を丸で示した。

**Fig. 4.6** によると、種晶の個数平均径  $L_{1,0,s}$  を変化させても、丸で示した座標の縦軸の値、つまりパーシャルシーディングで得られる最良の製品の変動係数は変化しないことが分かる。これは、**Sect. 4.1** で述べたように、パーシャルシーディングでは種晶を二次核化の触媒として使用するので、種晶の粒径分布が製品の粒径分布に与える影響は小さいためであると考えられる。つまり、パーシャルシーディングにおいて、種晶は適当な時刻に適当な量の二次核を誘発する役割を果たせばよいのであって、種晶の詳細な粒径分布の情報はその役割にほとんど影響を与えないと考えられる。

ただし、種晶の個数平均径  $L_{1,0,s}$  を増加させたとき、丸で示した座標の横軸の値、つまり最良の製品を得るための最適な種晶添加比は増加することが分かる。これは、ある冷却条件でパーシャルシーディングによって最良の製品を得るためには、**Sect. 4.7** で述べたように晶析過程で到達する最大の過飽和度が適当な大きさでなくてはならないので、晶析初期の適当な時刻に適当な結晶量になるようにする必要があるためであると考えられる。実際、同じ種晶添加量であったとしても、種晶の平均粒径が大きい場合は小さい場合に比べて種晶の総表面積が小さくなるため、成長によって過飽和を消費する能力が小さくなる。従って、平均粒径の大きい種晶が小さい種晶と同様に適当な時刻に適当な結晶量を与えるためには、小さい種晶のときより多くの種晶添加量が必要になる。

なお、種晶の個数平均径を変化させたときの種晶添加比に対する製品変動係数のプロットの傾向は、種晶の個数平均径の凡例を十数点に増やしても同様であることが確認された。また、他の種晶の粒径分布の幅・冷却期間・温度プロファイルにおいても同様であることが確認された。

次に、種晶の粒径分布のうち、種晶の粒径分布の幅  $W$  の影響を検討した。**Fig. 4.3** の条件下、つまり種晶の個数平均径  $L_{1,0,s} = 316 \mu\text{m}$ 、冷却期間  $\tau_1 = 6 \text{ h}$ 、温度プロファイルは直線冷却( $np = 1$ )として、種晶の粒径分布の幅  $W$  のみを3点変化させたときの種晶添加比に対する製品変動係数のプロットを **Fig. 4.7** に示す。



**Fig. 4.7 Product CV vs. seed loading ratio and width of seed CSD under a given condition.**

ここで、軸は **Fig. 4.6** と同様である。凡例は種晶の粒径分布の幅  $W$  を示している。また、種晶の粒径分布の幅  $W$  ごとに、パーシャルシーディングで得られる最良の製品を丸で示した。

**Fig. 4.7** によると、種晶の粒径分布の幅  $W$  を変化させても、丸で示した座標は変化しないことが分かる。つまりパーシャルシーディングで最良の製品を得るための最適な種晶添加比や、それによって得られる最良の製品の変動係数は種晶粒径の分散の大きさには依存しないことが示唆された。これは前述の種晶の粒径分布が製品の粒径分布に与える影響は小さいという考察と整合する。

なお、種晶の粒径分布の幅を変化させたときの種晶添加比に対する製品変動係数のプロットの傾向は他の種晶の個数平均径・冷却期間・温度プロファイルにおいても同様であることが確認された。また、**Chap. 4** では種晶の粒径分布の幅  $W$  の最大値を 0.5 とした。これは種晶の粒径分布の幅  $W$  がより大きい条件で、種晶の個数平均径  $L_{1,0,s}$  が小さい値のときに、種晶の粒径分布 **Fig. 4.1** の左端が **Tab. 4.1** に示した核化粒径  $L_0$  より小さくなってしまからである。しかし、**Fig. 4.7** の条件下など種晶の個数平均径  $L_{1,0,s}$  が大きい値のときは、より大きい種晶の粒径分布の幅  $W$  を検討することができ、 $W=0.9$  程度までこの傾向に従うことが確認されている。**Fig. 4.7** で  $W=0.9$  のとき、種晶の変動係数( $CV_{0,s} = 0.402$ )はパーシャルシーディングで得られる最良の製品の変動係数( $CV_{0,p} = 0.342$ )より大きい。つまり、パーシャルシーディングにおいて、種晶より変動係数が小さい製品が得られる条件も存在する可能性がある。

以上のことから、種晶の粒径分布はパーシャルシーディングで得られる最良の製品の変動係数に影響を与えないため、最良の製品を得るために種晶の粒径分布を最適化する必要はないということが示唆された。しかし、最良の製品を得るための最適な種晶添加比は種晶の個数平均径に依存するため、最適な種晶添加比を決定するために種晶の個数平均径を知

っておく必要があることが示唆された。つまり、種晶の個数平均径を制御する必要はないが測定する必要があるということが示唆された。

この帰結は現実の晶析系の操作条件の最適化にとって極めて重要であると考えられる。数値シミュレーションによれば、パーシャルシーディングで最良の製品を得るために種晶の粒径分布を制御する必要はないので、Sect. 4.1 で述べた通り、種晶を種晶懸濁液として添加するプロセスが成立する。ただし、種晶懸濁液の添加量を決定するためにはその平均粒径をあらかじめ測定する必要があるため、現実の操作ではインライン測定などが活用されると考えられる。また、逆に考えれば、種晶懸濁液作製時に、冷却速度などによって大まかに種晶粒径分布を制御して種晶平均粒径を変化させることによって、パーシャルシーディングで必要となる種晶添加量を増減させることも可能である。

#### 4.9 冷却期間が仮想の晶析系に与える影響

冷却期間が仮想の晶析系に与える影響を検討するために、Fig. 4.3 に示した種晶添加比に対する製品変動係数のプロットを取得した条件のうち冷却期間のみを変化させて、プロットがどのように変化するかをシミュレートした。Fig. 4.3 の条件下、つまり種晶の個数平均径  $L_{1,0,s} = 316 \mu\text{m}$ 、種晶の粒径分布の幅  $W = 0.5$ 、温度プロファイルは直線冷却( $np = 1$ )として、冷却期間  $\tau_1$  のみを 3 点変化させたときの種晶添加比に対する製品変動係数のプロットを Fig. 4.8 に示す。

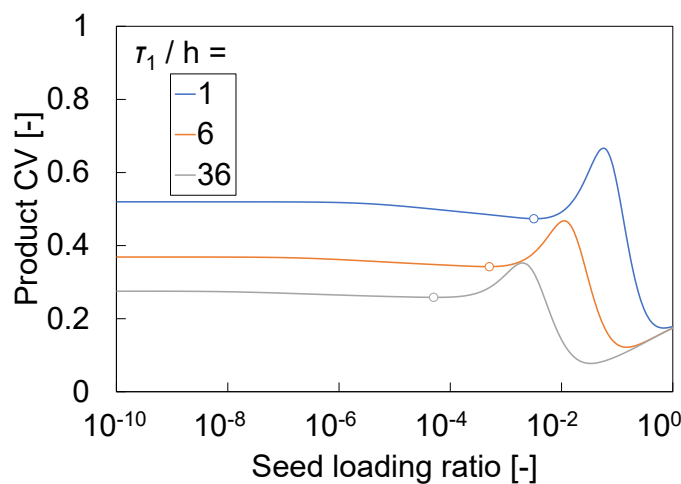


Fig. 4.8 Product CV vs. seed loading ratio and cooling period under a given condition.

ここで、軸は Fig. 4.6 と同様である。凡例は冷却期間  $\tau_1$  を示している。また、冷却期間  $\tau_1$  ごとに、パーシャルシーディングで得られる最良の製品を丸で示した。

Fig. 4.8 によると、冷却期間  $\tau_1$  を長くしたとき、丸で示した座標の縦軸の値、つまりパーシャルシーディングで得られる最良の製品の变动係数が減少することが分かる。これは、冷

却期間を長くすると晶析過程で到達する最大の過飽和度が小さくなるために、誘発される二次核の個数も少なくなっていくからであると考えられる。

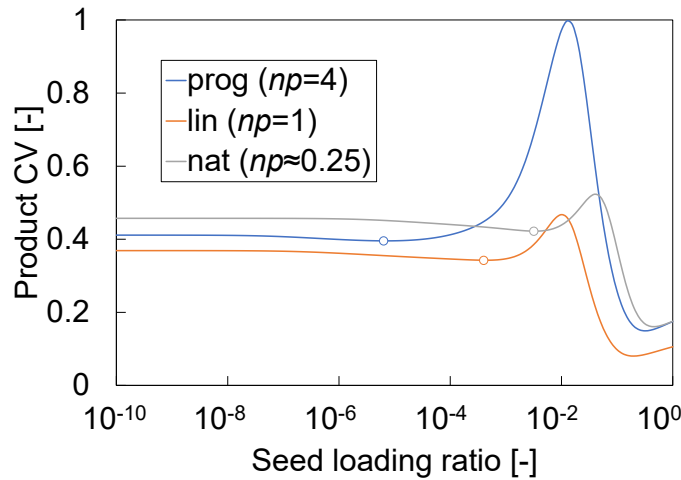
また、冷却期間  $\tau_1$  を長くしたとき、丸で示した座標の横軸の値、つまり最良の製品を得るための最適な種晶添加比も減少することが分かる。これは、冷却期間を長くすると、同じ温度に達するまでにより長い時間をかけられるようになるので、その温度において結晶量がより多くなるためであると考えられる。これによって、より少ない種晶添加量で晶析初期の適当な時刻に適当な結晶量を与えられるようになると考えられる。

なお、冷却期間を変化させたときの種晶添加比に対する製品変動係数のプロットの傾向は、冷却期間の凡例を十数点に増やしても同様であることが確認された。また、他の種晶の個数平均径・種晶の粒径分布の幅・温度プロファイルにおいても同様であることが確認された。

以上のことから、冷却期間が長いほどパーシャルシーディングで得られる最良の製品の変動係数は小さくなるので、製品の変動係数の最小化の観点から冷却期間を決定しようとするとは無限大に発散することが示唆された。しかし、製品の変動係数の最小化以外の生産性などの観点から、冷却期間が無限大となることは許容されない。そこで、**Chap. 4** では、冷却期間は最適化以外の方法によってあらかじめ与えるものとした。例えば、工場の要請として製品変動係数に上限値が定められた場合、製品変動係数がこの上限値を下回るために必要な最小限の長さの冷却期間が存在することになる。このようにして、冷却期間以外の操作条件の最適化を行う前に、冷却期間はあらかじめ決定しておくものとした。また、最良の製品を得るための最適な種晶添加比も冷却期間の長さに依存することが示唆された。

#### 4.10 温度プロファイルが仮想の晶析系に与える影響

温度プロファイルが仮想の晶析系に与える影響を検討するために、**Fig. 4.3** に示した種晶添加比に対する製品変動係数のプロットを取得した条件のうち温度プロファイルのみを変化させて、プロットがどのように変化するかをシミュレートした。**Fig. 4.3** の条件下、つまり種晶の個数平均径  $L_{1,0,s} = 316 \mu\text{m}$ 、種晶の粒径分布の幅  $W = 0.5$ 、冷却期間  $\tau_1 = 6 \text{ h}$  として、温度プロファイルのみを **Fig. 4.2** に示した 3 通りに変化させたときの種晶添加比に対する製品変動係数のプロットを **Fig. 4.9** に示す。



**Fig. 4.9 Product CV vs. seed loading ratio and temperature profile under a given condition.**

ここで、軸は **Fig. 4.6** と同様である。凡例は温度プロファイルを示しており、prog はプログラム冷却、lin は直線冷却、nat は自然冷却である。prog の冷却温度の時間依存性の次数  $np$  は 4 であり、lin の冷却温度の時間依存性の次数  $np$  は 1 であり、nat は冷却温度の時間依存性の次数  $np$  が 0.25 のときのプログラム冷却に類似した温度プロファイルである。また、温度プロファイルごとに、パーシャルシーディングで得られる最良の製品を丸で示した。

**Fig. 4.9** によると、冷却温度の時間依存性の次数  $np$  が 4 や 0.25 のときよりも、その間の値である 1 のときの方が、丸で示した座標の縦軸の値、つまりパーシャルシーディングで得られる最良の製品の変動係数が小さいことが分かる。よって、パーシャルシーディングで得られる最良の製品の変動係数をさらに最小化するような最適な  $np$  が存在することが示唆された。これは、パーシャルシーディングで最良の製品を得るためには晶析初期の適切な時刻に適切な結晶量を与える必要があることと同様に、晶析初期の適切な時刻に適切な過飽和度を与える必要があるからであると考えられる。これによって適当な量の二次核を誘発し、その後過飽和度を低めに抑えることができれば、新たな核化を抑止すると同時に誘発した二次核の成長を促進することができ、結果として製品変動係数が小さくなると思われる。従って、パーシャルシーディングにおいては、晶析初期に比較的速い冷却速度で冷却しそれ以降は比較的遅い冷却速度で冷却するような温度プロファイル、つまり冷却温度の時間依存性の次数  $np$  が比較的小さいプログラム冷却の温度プロファイルが望ましい可能性がある。

また、温度プロファイルを変化させたとき、丸で示した座標の横軸の値、つまり最良の製品を得るための最適な種晶添加比も変化することが分かる。

なお、温度プロファイルを変化させたときの種晶添加比に対する製品変動係数のプロットの傾向は他の種晶の個数平均径・種晶の粒径分布の幅・冷却期間においても同様であることが確認された。また、プログラム冷却のなかで冷却温度の時間依存性の次数  $np$  を連続的に変化させて種晶添加比に対する製品変動係数のプロットを取得したとき、パーシャルシ

ーディングで得られる最小の製品変動係数をさらに最小化する最適な次数  $np$  の詳細な値を得ることができる。この最適な次数  $np$  は種晶の粒径分布を変化させても変化しないが、冷却期間を変化させると変化することが **Sect. 4.12** において確認された。最適な次数  $np$  が種晶の粒径分布に依存しない理由については、**Sect. 4.8** で述べた、種晶の粒径分布がパーシャルシーディングで得られる最良の製品の製品変動係数に影響を与えない理由と同様であると考えられる。

以上のことから、温度プロファイルのなかにはパーシャルシーディングで得られる最良の製品の製品変動係数をさらに最小化するものが存在するため、製品の製品変動係数の最小化の観点から最適な温度プロファイルを決定しなければならないことが示唆された。**Chap. 4** では、簡便のため、プログラム冷却のなかで冷却温度の時間依存性の次数  $np$  を変化させて、最適な次数  $np$  を探索した。ただし、最良の製品を得るための最適な種晶添加比も温度プロファイルに依存することが示唆されたため、次数  $np$  と種晶添加比  $C_s$  を同時に変化させて最小の製品変動係数  $CV_{0,p}$  を探索する必要がある。つまり、次数  $np$  と種晶添加比  $C_s$  を同時最適化する必要がある。また、この最適な次数は冷却期間に依存することが示唆されたため、様々な冷却期間の条件下で次数  $np$  と種晶添加比  $C_s$  の同時最適化を行った。

ここでは、温度プロファイルがパーシャルシーディングに与える影響を定性的に判断するため、関数の形が単純な **Eq. 4.20** に従うプログラム冷却の温度プロファイルを仮定したが、現実には **Eq. 4.20** 以外の関数の方がより製品の製品変動係数を小さくできる可能性が高い。例えば、あらかじめ冷却してから種晶を添加するなどの工夫を行うことによって、より製品の製品変動係数を小さくできる可能性がある。

#### 4.11 操作条件の同時最適化手法

**Sect. 4.7**, **Sect. 4.8**, **Sect. 4.9**, **Sect. 4.10** の帰結から、製品変動係数という目的変数の最小化のために、種晶添加量・種晶の粒径分布・冷却期間・温度プロファイルといった操作条件の説明変数を同時最適化する手法を以下に述べる。

第一に、製品変動係数の最小化の観点から最適化できない説明変数は冷却期間  $\tau_1$  のみであった。従って、最適化できる全ての説明変数を最適化した後の最小の製品変動係数に添字 **min** を付して  $CV_{0,p,min}$  とすると、最小の製品変動係数  $CV_{0,p,min}$  は冷却期間  $\tau_1$  のみに依存する。

第二に、種晶の粒径分布は最小の製品変動係数  $CV_{0,p,min}$  に影響を与えないため、種晶の粒径分布に関する説明変数である種晶の個数平均径  $L_{1,0,s}$  や種晶の粒径分布の幅  $W$  を最適化する必要はない。

第三に、製品変動係数の最小化のために最適化すべき説明変数は種晶添加比  $C_s$  とプログラム冷却の次数  $np$  のみであった。種晶添加比  $C_s$  とプログラム冷却の次数  $np$  を同時最適化することで得られる、最小の製品変動係数を与えるような最適な説明変数に添字 **opt** を付して区別すると、この2つの説明変数のうち、最小の製品変動係数を与えるような最適な種晶添加比  $C_{s,opt}$  は種晶の個数平均径  $L_{1,0,s}$ 、冷却期間  $\tau_1$  に依存する。一方、最小の製品変動係数

を与えるような最適なプログラム冷却の次数  $np_{\text{opt}}$  は冷却期間  $\tau_1$  に依存し、種晶の粒径分布には依存しない。

以上より、最適化計算に関わる目的変数や説明変数の依存性をまとめると、**Eq. 4.23** のようになる。

$$\begin{aligned} CV_{0,p,\min}(\tau_1) &= \min_{[C_s, np]} CV_{0,p}(C_s, np | L_{1,0,s}, W, \tau_1) \text{ subject to } w_{p,\text{so}} > w_{p,\text{sg}}, w_{p,\text{so}} > w_{p,\text{po}} \\ &= CV_{0,p}(C_{s,\text{opt}}(L_{1,0,s}, \tau_1), np_{\text{opt}}(\tau_1) | L_{1,0,s}, W, \tau_1) \end{aligned} \quad 4.23$$

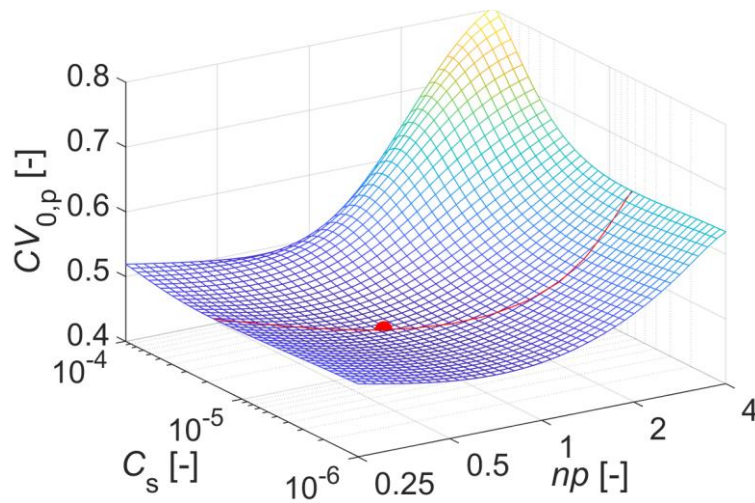
ここで、関数  $\min$  は種晶添加比  $C_s$  とプログラム冷却の次数  $np$  を同時に変化させて最小の製品変動係数  $CV_{0,p,\min}$  を探索する演算であり、パーシャルシーディングの範囲に関する制約条件も付記した。最適化に直接関与しない3つの説明変数については依存の表記 ( $| L_{1,0,s}, W, \tau_1$ ) を用いて区別した。この最適化問題を解くために、MATLAB の `fminbnd` 関数[141]を使用した。`fminbnd` 関数は固定区間上で1変数からなる関数の最小値を見つける関数であるので、2変数の同時最適化のために `fminbnd` 関数を繰り返し用いた。また、左辺と2つ目の等式の右辺において、最小の製品変動係数  $CV_{0,p,\min}$ 、最適な種晶添加比  $C_{s,\text{opt}}$ 、最適なプログラム冷却の次数  $np_{\text{opt}}$  の右の括弧内に、それらに影響を及ぼすと考えられる変数を付記した。

**Sect. 4.12** の最適化計算においては、種晶の粒径分布の幅  $W$  は最小の製品変動係数  $CV_{0,p,\min}$ 、最適な種晶添加比  $C_{s,\text{opt}}$ 、及び最適なプログラム冷却の次数  $np_{\text{opt}}$  のいずれにも影響を与えないため、この変化の影響を無視し、 $W = 0.4$  で固定した。また、最適化計算に間接的に影響を与える説明変数として、様々な種晶の個数平均径  $L_{1,0,s}$  と冷却期間  $\tau_1$  の組み合わせに対して **Eq. 4.23** の最適化計算を行い、最小の製品変動係数  $CV_{0,p,\min}$ 、最適な種晶添加比  $C_{s,\text{opt}}$ 、及び最適なプログラム冷却の次数  $np_{\text{opt}}$  がどのように変化するかを検討した。ただし、現実の種晶添加回分晶析を考慮したとき、平均粒径が極端に大きい種晶懸濁液を作製することは困難であると考えられるので、種晶の個数平均径  $L_{1,0,s}$  については、 $10^{-5.5}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-4.5}$ 、 $10^{-4}$  m (3.16, 10.0, 31.6, 100  $\mu\text{m}$ ) の4通りを検討した。また、長い冷却期間は生産性の観点から非現実的であるので、冷却期間  $\tau_1$  については、20分から3時間までを対数軸上で等間隔になるように7通り検討した。

#### 4.12 仮想の晶析系の操作条件の同時最適化結果

**Sect. 4.11** で述べた通り、種晶の粒径分布の幅  $W$  を 0.4 で固定し、4通りの種晶の個数平均径  $L_{1,0,s}$  と7通りの冷却期間  $\tau_1$  に対して **Eq. 4.23** で表される種晶添加比  $C_s$  とプログラム冷却の次数  $np$  の同時最適化を行った。例として、種晶の個数平均径  $L_{1,0,s} = 31.6 \mu\text{m}$ 、冷却期間  $\tau_1 = 1 \text{ h}$  のときの種晶添加比  $C_s$  とプログラム冷却の次数  $np$  の同時最適化の過程を **Fig. 4.10** に示す。

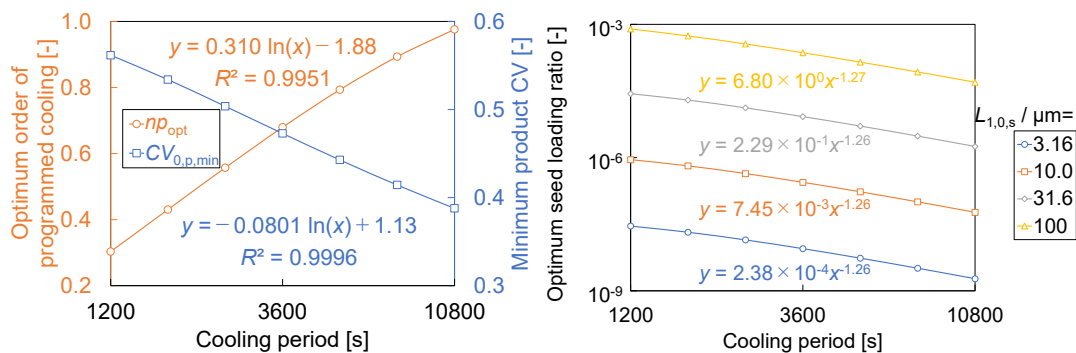




**Fig. 4.10** Process of simultaneous optimization of seed loading ratio and order of programmed cooling under a given condition.

ここで、 $CV_{0,p}$  で示した軸は製品変動係数、 $C_s$  で示した軸は種晶添加比の対数軸、 $np$  で示した軸はプログラム冷却の次数の対数軸である。赤の実線は、任意のプログラム冷却の次数  $np$  に対してパーシャルシーディングで得られる最良の製品の座標である。詳細な条件は異なるが、端的に言えば、プログラム冷却の次数  $np$  を変化させたときに、**Fig. 4.9** の丸で示した座標が描く軌跡は赤の実線のようになる。さらに、赤の実線上で最も製品変動係数が小さい座標を赤の丸で示した。赤の丸の座標の  $CV_{0,p}$  軸の値が最小の製品変動係数  $CV_{0,p,min}$ 、 $C_s$  軸の値が最適な種晶添加比  $C_{s,opt}$ 、 $np$  軸の値が最適なプログラム冷却の次数  $np_{opt}$  に該当する。

**Fig. 4.10** のようにして残りの種晶の個数平均径  $L_{1,0,s}$  と冷却期間  $\tau_1$  に対しても同時最適化を行い、計 28 組の最小の製品変動係数  $CV_{0,p,min}$ 、最適な種晶添加比  $C_{s,opt}$ 、最適なプログラム冷却の次数  $np_{opt}$  を算出した。この結果を **Fig. 4.11** に示す。



**Fig. 4.11** Results of simultaneous optimization of seed loading ratio and order of programmed cooling for minimum product CV.

ここで、左側グラフの赤で示した左側縦軸は最適なプログラム冷却の次数  $np_{opt}$ 、青で示した右側縦軸は最小の製品変動係数  $CV_{0,p,min}$ 、右側グラフの縦軸は対数スケールの最適な種晶添加比  $C_{s,opt}$  である。また、両側のグラフとも横軸は対数スケールの冷却期間  $\tau_1$  である。前述の通り、最適なプログラム冷却の次数  $np_{opt}$  と最小の製品変動係数  $CV_{0,p,min}$  は種晶の個数平均径  $L_{1,0,s}$  の影響をほとんど受けなかったため、平均化して冷却期間  $\tau_1$  のみの関数として左側グラフに描画した。一方、最適な種晶添加比  $C_{s,opt}$  は種晶の個数平均径  $L_{1,0,s}$  と冷却期間  $\tau_1$  の両方の影響を受けたため、種晶の個数平均径  $L_{1,0,s}$  の影響を凡例として右側グラフに示した。両側のグラフの各凡例のプロットが従う傾向を実線で示し、それぞれの回帰式を付記した。

**Chap. 4** で用いた仮想の晶析系において、**Sect. 4.12** で同時最適化を検討した種晶の個数平均径  $L_{1,0,s}$  と冷却期間  $\tau_1$  の範囲では、**Fig. 4.11** に示した通り最適化結果は極めて規則的に配列していた。そのため、最小の製品変動係数  $CV_{0,p,min}$ 、最適なプログラム冷却の次数  $np_{opt}$ 、最適な種晶添加比  $C_{s,opt}$  を種晶の個数平均径  $L_{1,0,s}$  と冷却期間  $\tau_1$  の当てはまりの良い相関式として表現することができた。 $CV_{0,p,min}$ 、 $np_{opt}$ 、 $C_{s,opt}$  の相関式をそれぞれ **Eq. 4.24**、**Eq. 4.25**、**Eq. 4.26** に示す。

$$CV_{0,p,min}(\tau_1) = -0.0801 \ln \tau_1 + 1.13 \quad \text{in SI units} \quad (R^2 = 0.9996) \quad 4.24$$

$$np_{opt}(\tau_1) = 0.310 \ln \tau_1 - 1.88 \quad \text{in SI units} \quad (R^2 = 0.9951) \quad 4.25$$

$$C_{s,opt}(L_{1,0,s}, \tau_1) = 4.12 \times 10^{12} L_{1,0,s}^{2.95} \tau_1^{-1.26} \quad \text{in SI units} \quad (R^2 = 0.9996) \quad 4.26$$

ただし、これらの相関式中の具体的な係数や次数の値は物性値、速度論的パラメータ、及び操作条件範囲によって大きく異なる場合があることが確認されている。また、このような簡便な相関式の形で表現できるとも限らないことに注意されたい。

#### 4.13 操作条件の最適化の仮想の晶析系への適用例

**Sect. 4.11**、**Sect. 4.12** で説明した最適化は、晶析現象を当てはまりよく再現できる数理モデルや速度論的パラメータが得られている場合に、現実の晶析系の最適化に適用できることが期待される。現実の晶析系を最適化する場合は、以下の手順で行う。

第一に、**Chap. 2** や **Chap. 3** で検討した方法などを用いて、晶析現象を数理モデル化し、そこに含まれる未知の速度論的パラメータを推定する。第二に、数理モデルを用いて、最適化を行う現実の晶析系の操作条件の範囲で製品粒径分布を当てはまりよく予測できる数値シミュレーションを構築する。第三に、最適化に直接影響を与えない要素として、種晶懸濁液を作製し、その粒径分布をインライン測定などによって測定する。第四に、最適化の対象の晶析系のなかで固定の操作条件、先ほど測定した種晶の粒径分布、及び妥当な範囲の数通りの冷却期間を仮定して、数値シミュレーション上で種晶添加量と温度プロファイルを同

時最適化し、最小の製品変動係数、最適な温度プロファイル、及び最適な種晶添加量の組み合わせを仮定した冷却期間の数だけ算出する。第五に、冷却期間と最小の製品変動係数の相関から、製品変動係数の上限値などの判断基準によって、必要最小限の長さの冷却期間を決定する。第六に、決定した冷却期間、冷却期間と最適な温度プロファイルの相関、及び冷却期間と最適な種晶添加量の相関から、その条件における最適な温度プロファイルと最適な種晶添加量を決定し、それに合わせて全ての操作条件を決定する。

仮定の晶析系に操作条件の最適化を適用した例を以下に示す。

第一に、仮定の晶析系では晶析過程で一次核化、二次核化、成長のみが生じ、それぞれ **Eq. 4.3**, **Eq. 4.4**, **Eq. 4.5** で表され、物性及び速度論的パラメータはそれぞれ **Tab. 4.1**, **Tab. 4.2** の通りであるとする。第二に、ポピュレーションバランス **Eq. 4.6** やマスバランス **Eq. 4.7** を連立して解くことで製品粒径分布を当てはまりよく予測できるとする。第三に、**Sect. 4.1** で説明したカスケードプロセスを適用するものとして、種晶非添加系の晶析で懸濁密度 10.0 g/L-suspension の種晶懸濁液を作製し、粒径分布を測定したところ、個数平均径  $L_{1,0,s} = 50.0 \mu\text{m}$ 、粒径分布の幅  $W = 0.9$  となったとする。ここで、種晶の粒径分布の幅  $W$  を大きく設定しているが、**Sect. 4.8** の帰結から最適化に影響はないと考えられる。第四に、最適化の対象の晶析系を **Sect. 4.6** で説明したものとし、先ほど測定した種晶の粒径分布、及び **Sect. 4.11** で説明した7通りの冷却期間  $\tau_1$  を仮定して、数値シミュレーション上で種晶添加比  $C_s$  とプログラム冷却の回数  $np$  を同時最適化し、7組の最小の製品変動係数  $CV_{0,p,\min}$ 、最適なプログラム冷却の回数  $np_{\text{opt}}$ 、及び最適な種晶添加比  $C_{s,\text{opt}}$  を算出したとする。結果として **Fig. 4.11** のようなプロットが得られ、 $CV_{0,p,\min}$ 、 $np_{\text{opt}}$ 、 $C_{s,\text{opt}}$  がそれぞれ **Eq. 4.27**, **Eq. 4.28**, **Eq. 4.29** のように冷却期間  $\tau_1$  によって推算できたとする。

$$CV_{0,p,\min}(\tau_1) = -0.0801 \ln \tau_1 + 1.13 \quad \text{in SI units} \quad 4.27$$

$$np_{\text{opt}}(\tau_1) = 0.310 \ln \tau_1 - 1.88 \quad \text{in SI units} \quad 4.28$$

$$C_{s,\text{opt}}(\tau_1) = 0.859 \tau_1^{-1.26} \quad \text{in SI units} \quad 4.29$$

ここで、**Eq. 4.27**, **Eq. 4.28** はそれぞれ **Eq. 4.24**, **Eq. 4.25** と等しいものとした。**Eq. 4.29** は **Eq. 4.26** に種晶の個数平均径  $L_{1,0,s} = 50.0 \mu\text{m}$  を代入したものとしたが、現実には種晶の個数平均径  $L_{1,0,s}$  の変化を検討する必要はなく、作製した種晶懸濁液の粒径分布のみについてシミュレートすればよい。第五に、生産性の観点から、製品変動係数  $CV_{0,p}$  の上限値が 0.4 と設定された ( $CV_{0,p} \leq 0.4$ ) として、冷却期間  $\tau_1$  と最小の製品変動係数  $CV_{0,p,\min}$  の相関 **Eq. 4.27** から、必要最小限の長さの冷却期間  $\tau_1$  は 9050 秒、つまり 2.51 時間と推算される。第六に、冷却期間  $\tau_1$  と最適なプログラム冷却の回数  $np_{\text{opt}}$  の相関 **Eq. 4.28** に冷却期間  $\tau_1 = 9050 \text{ s}$  を代入して最適なプログラム冷却の回数  $np_{\text{opt}} = 0.948$  が得られ、冷却期間  $\tau_1$  と最適な種晶添加比  $C_{s,\text{opt}}$  の相関 **Eq. 4.29** に冷却期間  $\tau_1 = 9050 \text{ s}$  を代入して最適な種晶添加比  $C_{s,\text{opt}} = 9.02 \times 10^{-6}$  が得られる。加えて、**Sect. 4.6** で説明した理論析出量  $W_{\text{th}} = 113 \text{ g}$  から種晶添加量  $W_s = 1.02 \text{ mg}$  が推算され、種晶懸濁液の懸濁密度 10.0 g/L-suspension から種晶懸濁液の添加体積 102  $\mu\text{L}$  が推算される。

推算された説明変数を含む最適な操作条件を **Tab. 4.3** にまとめて示す.

<b>Tab. 4.3 Optimum operating condition of virtual system.</b>	
Operating condition	Value
<b>Optimum seed loading ratio, <math>C_{s,opt}</math> [ppm]</b>	<b>9.02</b>
Optimum mass of seed, $W_{s,opt}$ [mg]	1.02
Optimum volume of seed suspension [ $\mu$ L]	102
<b>Seed mean size, <math>L_{1,0,s}</math> [<math>\mu</math>m]</b>	<b>50.0</b>
Seed mean mass size, $L_{3,0,s}$ [ $\mu$ m]	57.1
<b>Width of seed CSD, <math>W</math> [-]</b>	<b>0.900</b>
Standard deviation of seed CSD [ $\mu$ m]	20.1
Seed CV, $CV_{0,s}$ [-]	0.402
<b>Cooling period, <math>\tau_1</math> [h]</b>	<b>2.51</b>
Batch time, $t_{total}$ [h]	3.51
<b>Optimum order of programmed cooling, <math>np_{opt}</math> [-]</b>	<b>0.948</b>
Optimum time constant, $\tau_{opt}$ [h]	1.55

ここで, **Sect. 4.6** で述べた説明変数を太字で示し, 各説明変数に関連する量も付記した.

**Tab. 4.3** の操作条件で数値シミュレーションを行った結果として, 得られた製品に関する特性値を **Tab. 4.4** にまとめて示す.

**Tab. 4.4 Simulated attributes of the product under the optimum operating condition.**

Product attribute	Value
Product mean size, $L_{1,0,p}$ [ $\mu$ m]	403
Product mean mass size, $L_{3,0,p}$ [ $\mu$ m]	469
Standard deviation of product CSD [ $\mu$ m]	161
Minimum product CV, $CV_{0,p,min}$ [-]	0.400
Mass fraction of seed-grown crystals, $w_{p,sg}$ [-]	0.107
Mass fraction of seed-originated crystals, $w_{p,so}$ [-]	0.892
Mass fraction of primary nuclei-originated crystals, $w_{p,po}$ [-]	0.00134

パーシャルシーディングにおいて種晶の特性値と製品の特性値は無関係であるが, **Tab. 4.3** と **Tab. 4.4** の比較によると, この操作で得られた製品の平均粒径や標準偏差は種晶より 8 倍程度大きく, 結果として製品の変動係数は種晶よりわずかに減少した. また, **Tab. 4.4** より, この操作がパーシャルシーディングの範囲で行われていることと, この操作によって得られた製品の変動係数が設定した上限値と一致していることが分かる.

さらに、この操作条件の最適化の適用例のなかで、カスケードプロセスではなく、**Sect. 4.1**で説明したリサイクルプロセスを適用するものとした場合についても計算を行った。それ以外の条件は同じものとする、カスケードプロセスとリサイクルプロセスでは種晶添加条件のみが変化しているため、**Sect. 4.11**の帰結より、最適な冷却条件は変化しない。そのため、冷却条件については**Tab. 4.3**のものをそのまま転用できる。また、種晶の粒径分布については、**Tab. 4.3**の操作条件で数値シミュレーションを行った結果として得られており、その代表的な特性値については**Tab. 4.4**に示してある。従って、種晶添加量のみが未知であるため、製品変動係数を最小化するような最適な種晶添加比  $C_{s,opt}$  を求めて、そのときの製品に関する特性値を算出した。算出された特性値を**Tab. 4.5**の1stの欄に示す。結果として、製品変動係数の値は**Tab. 4.4**と同様、設定した上限値とほぼ一致した。しかし、平均粒径や標準偏差の値が種晶(**Tab. 4.4**)と製品(**Tab. 4.5**, 1st)で異なった。これは、最小の製品変動係数を得るという目的に悪影響をもたらすものではないが、平均粒径が異なるということは次にリサイクルするときに添加する種晶の量が変わるということであり、リサイクルごとに種晶添加量を最適化しなければならない可能性がある。そこで、このリサイクルプロセスを計算機上で複数回にわたって行い、種晶の特性値と製品の特性値が一致する条件を確認した。リサイクルプロセスの各回の最適な種晶添加比  $C_{s,opt}$  とそのときの製品に関する特性値を**Tab. 4.5**にまとめて示す。

**Tab. 4.5 Simulated attributes of the product under the optimum operating condition of the recycle process.**

Product attribute	1st	2nd	3rd	4th
Optimum seed loading ratio, $C_{s,opt}$ [%]	0.364	0.446	0.452	0.452
Product mean size, $L_{1,0,p}$ [ $\mu\text{m}$ ]	436	438	439	439
Product mean mass size, $L_{3,0,p}$ [ $\mu\text{m}$ ]	507	510	510	510
Standard deviation of product CSD [ $\mu\text{m}$ ]	173	173	173	173
Minimum product CV, $CV_{0,p,min}$ [-]	0.396	0.395	0.395	0.395
Mass fraction of seed-grown crystals, $w_{p,sg}$ [-]	0.120	0.122	0.122	0.122
Mass fraction of seed-originated crystals, $w_{p,so}$ [-]	0.880	0.878	0.878	0.878

ここで、各列の項目名を序数としているが、この序数は何回目のリサイクルプロセスであるかを表している。

**Tab. 4.5**によると、有効数字2桁の精度では3回目、有効数字3桁の精度では4回目のリサイクルプロセスで、種晶と製品の粒径分布の特性値は一致することが確認され、収束は比較的速いことが示唆された。収束以降は最適化を行うことなく前回と同様の操作条件で晶析を行えばよい。また、収束したリサイクルプロセスの条件では、製品懸濁液の0.45%を次の晶析の種晶懸濁液として利用することになる。

#### 4.14 パーシャルシーディングを選択する利点に関する考察

ここまで、パーシャルシーディングを採用したときの操作条件の最適化について論じてきた。ここでは、仮定の晶析系の計算結果を用いて、パーシャルシーディングと他の種晶添加方針を比較し、どのような場合にパーシャルシーディングが有利であるかについて考察する。

まず、パーシャルシーディングとフルシーディングの比較について考える。Sect. 4.1 で述べたように、フルシーディングでは種晶の粒径分布が製品の粒径分布に大きな影響を与えるため、濾過・乾燥・粉砕・篩い分けなどの調製を施した種晶が必要となる。例えば、医薬品などの高付加価値結晶の製造において、このような調製が忌避される場合、フルシーディングはパーシャルシーディングに比べて不利になると考えられる。例として、Tab. 4.5 の4回目のリサイクルプロセスにおいて、種晶添加比  $C_s$  を Fig. 4.3 のように変化させたときの製品の変動係数  $CV_{0,p}$  及び結晶製品に占める方針ごとの目的成分の質量分率  $w_p$  のプロットを Fig. 4.12 に示す。

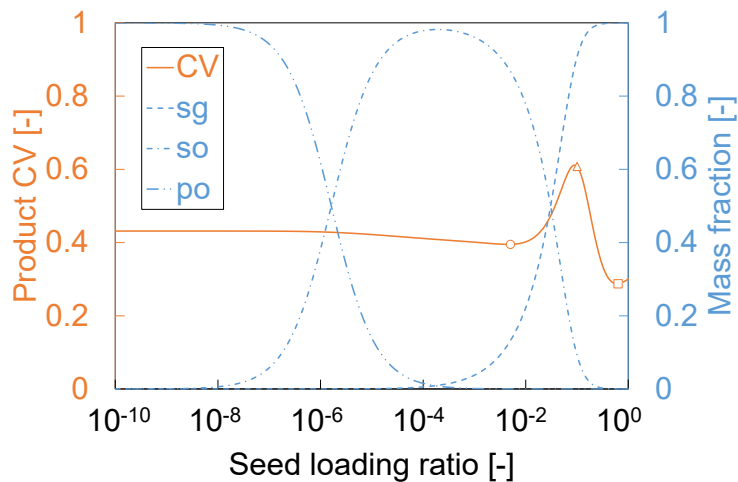
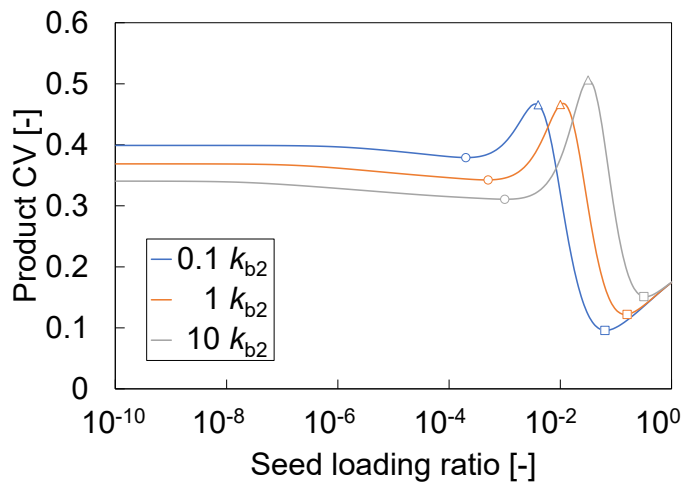


Fig. 4.12 Product CV and mass fraction of each policy vs. seed loading ratio under the operating condition of the fourth recycle process in Tab. 4.5.

Fig. 4.12 では、フルシーディングで得られる最良の製品変動係数(四角)はパーシャルシーディングで得られる最良の製品変動係数(丸)の 0.73 倍の大きさであり、フルシーディングの粒径分布改善の効果はさほど顕著ではない。また、フルシーディングの最良製品変動係数を得るために 63%の種晶添加比が必要となる。つまり、製品結晶のうち 39%が種晶であり、新たに析出する分の質量は 61%に留まり、生産性が著しく悪化する。従って、粒径の分散がやや大きく粗大な結晶を種晶として用いなければならない場合、フルシーディングではなくパーシャルシーディングを採用する方が有利であると考えられる。

また、二次核化がより小さい過飽和度で生じるようになると、最終的な製品の結晶総個数が減るためにパーシャルシーディングにとっては有利になるが、二次核化を抑止することが難しくなるためにフルシーディングにとっては不利になると考えられる。例えば、攪拌回転数を大きくすると、二次核化速度次数  $b_2$  は変化せずに二次核化速度係数  $k_{b2}$  のみが大きくなることが示唆されており[142]、この場合、攪拌回転数を大きくすると晶析過程で到達する最大の過飽和度が小さくなる。例として、**Fig. 4.3** の条件で、二次核化速度係数  $k_{b2}$  の値を 0.1 倍した場合、1 倍した場合、10 倍した場合の種晶添加比  $C_s$  に対する製品の変動係数  $CV_{0,p}$  のプロットを **Fig. 4.13** に示す。



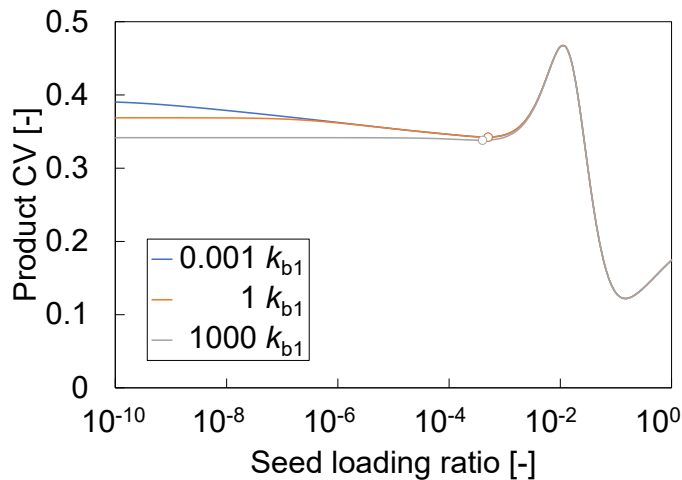
**Fig. 4.13** Product CV vs. seed loading ratio and secondary nucleation coefficient under a given condition.

ここで、凡例は二次核化速度係数  $k_{b2}$  を示している。

**Fig. 4.13** では、二次核化速度係数  $k_{b2}$  が大きくなるほどフルシーディングで得られる最良の製品変動係数(四角)は大きくなり、パーシャルシーディングで得られる最良の製品変動係数(丸)は小さくなる。従って、伝熱や混合のために強い攪拌が必要とされる場合などはフルシーディングではなくパーシャルシーディングを採用する方が有利であると考えられる。逆に、攪拌回転数や装置設計を最適化することによって、パーシャルシーディングで得られる最良の製品変動係数をさらに小さくすることができる可能性もある。

次に、パーシャルシーディングとインターナルシーディングの比較について考える。**Sect. 4.11** の帰結より、パーシャルシーディングで得られる最良の製品変動係数は冷却条件のみで決定される。この点についてはインターナルシーディングと同様である。つまり、種晶添加条件をどのように工夫しても、インターナルシーディングの範囲の製品変動係数に対してパーシャルシーディングで得られる最良の製品変動係数を顕著に小さくすることはできないと考えられる。また、**Sect. 4.10** で述べたように、温度プロファイルをより複雑な関数にすることによって、パーシャルシーディングで得られる最良の製品変動係数をさらに小

さくすることができると考えられる。しかし、この点についてもインターナルシーディングと同様である。よって、種晶添加条件や冷却条件の最適化がインターナルシーディングよりもパーシャルシーディングを有利にすることはないと考えられる。一方、一次核化速度が小さい物質の場合、インターナルシーディングの晶析過程で到達する最大の過飽和度が大きくなるため、インターナルシーディングにとっては不利となる。例として、**Fig. 4.3** の条件で、一次核化速度係数  $k_{b1}$  の値を 0.001 倍した場合、1 倍した場合、1000 倍した場合の種晶添加比  $C_s$  に対する製品の変動係数  $CV_{0,p}$  のプロットを **Fig. 4.14** に示す。



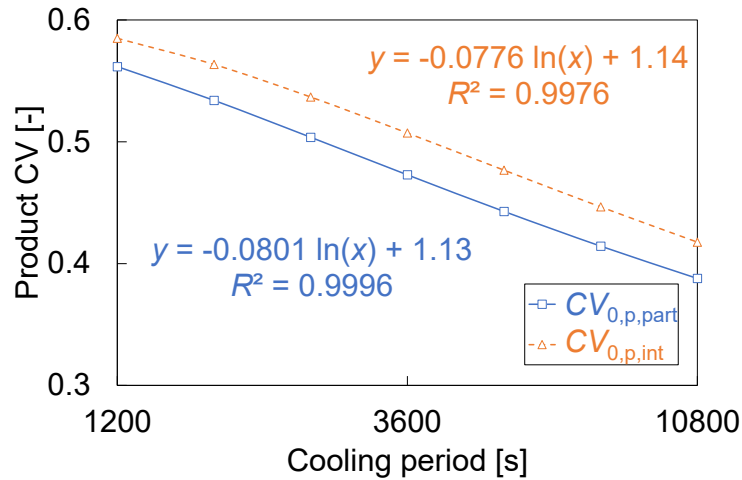
**Fig. 4.14** Product CV vs. seed loading ratio and primary nucleation coefficient under a given condition.

ここで、凡例は一次核化速度係数  $k_{b1}$  を示している。

**Fig. 4.14** では、一次核化速度係数  $k_{b1}$  が小さくなるほどインターナルシーディングの範囲の製品変動係数は大きくなるが、パーシャルシーディングで得られる最良の製品変動係数(丸)は変わらない。従って、一次核化速度係数  $k_{b1}$  が小さくなるほどパーシャルシーディングは相対的に有利になる。さらに、**Fig. 4.13** の左方に注目すると、一次核化速度に対して二次核化速度が大きくなる場合にも、パーシャルシーディングは相対的に有利になる。つまり、一次核化速度が小さい物質や二次核化速度が大きい条件においては、インターナルシーディングではなくパーシャルシーディングを採用する方が有利であると考えられる。

加えて、製品変動係数を直接比較する代わりに、同じ製品変動係数を達成するために必要な冷却期間を比較することによって、パーシャルシーディングのインターナルシーディングに対する優位性が明瞭になる。例えば、**Fig. 4.11** に、同じ冷却条件で種晶を添加しなかった場合の製品変動係数を追加して、**Fig. 4.15** に示す。





**Fig. 4.15** Product CV,  $CV_{0,p}$ , of optimized partial seeding (part) and internal seeding (int) vs. cooling period.

ここで、縦軸は製品変動係数  $CV_{0,p}$ 、横軸は対数スケールの冷却期間  $\tau_1$  である。最適化されたパーシャルシーディングによって得られた製品変動係数(添字 part で示した)は **Fig. 4.11** と等しく、青の四角で示した。このパーシャルシーディングと同じ冷却条件のインターナルシーディングによって得られた製品変動係数(添字 int で示した)を赤の三角で示した。パーシャルシーディング(part)とインターナルシーディング(int)の傾向をそれぞれ青の実線と赤の破線で示し、それぞれの回帰式を付記した。

**Fig. 4.15** によると、インターナルシーディングでパーシャルシーディングと同じ製品変動係数を達成するためには、パーシャルシーディングで必要とされる冷却期間の 1.4~1.5 倍程度の長さの冷却期間が必要となることが分かる。例えば、**Sect. 4.13** のカスケードプロセスに倣って、製品変動係数  $CV_{0,p}$  の上限値を 0.4 とすると、パーシャルシーディングでは冷却期間  $\tau_1$  が 2.51 時間と推算されていたところが、インターナルシーディングでは冷却期間  $\tau_1$  が外挿的に 3.84 時間と推算され、約 1.3 時間のプロセス時間の増加が見込まれる。

#### 4.15 現実の晶析系の最適化の課題

**Sect. 4.12** より、数値シミュレーション上ではパーシャルシーディングの範囲で種晶添加条件や冷却条件といった操作条件を最適化することが可能であることが示唆された。また、**Sect. 4.13** に示した手順に従って、最適な操作条件を簡便に推算することが可能であることも示唆された。しかし、**Chap. 4** で提案されたパーシャルシーディングとプログラム冷却に基づく最適化手法を現実の晶析系に適用するにはいくつかの課題があると考えられる。

第一に、種晶添加量が少なすぎてラボスケールでの実験による最適化の検証が困難であることが挙げられる。**Tab. 4.3** に仮想のラボスケールの晶析系の最適な操作条件を示したが、これによると粒径分布が既知の種晶を約 1 mg、もしくは種晶懸濁液を約 100  $\mu\text{L}$  添加するこ

とになっている。最適化の対象の晶析系次第でこの量はもっと少なくなり、ラボスケールで再現性のある実験を行うことが非常に困難になる。実際、L-アルギニン-水溶液系にこの最適化手法を適用した事例研究では、**Chap. 2** で得られた数理モデルと速度論的パラメータを用いて、ある操作条件範囲で **Sect. 4.12** に示したような最適な操作条件の推算式を得ることが可能であったが、最適な操作条件下で行われたラボスケールの実験のインライン測定データと数値シミュレーションの比較において、非常に少ない量の種晶懸濁液を高い再現性で添加する実験操作を行うことが困難であることが示唆された。この課題は、医薬品製造などでスケールアップ検討の際に用いられるいわゆるキロラボ[143]のスケールやパイロットスケールにおける検証によって解決されることが期待される。

第二に、一次核化や二次核化といった核化は確率論的挙動を示すことが知られており [117][144]、この挙動が実験結果の再現性を低下させることが挙げられる。核化の確率論的挙動は特にラボスケールなどの小さいスケールで顕著になることが知られており [117]、同じ操作条件で晶析を行っても得られる製品の粒径分布が回分ごとに異なるという結果をもたらす。ただし、L-アルギニン-水溶液系とアセトアミノフェン-エタノール溶液系を例として、この確率論的核化を数理モデル化できることが確認されている。また、この確率論的核化の数値シミュレーションを **Chap. 4** の仮定の晶析系に適用して、回分ごとの晶析結果のばらつきを予測することが可能であることが示唆されている。これらの知見を用いて、ラボスケールの結果と数値シミュレーションの結果の間に有意差があるかどうかを検証できる。また、スケールアップをするほど核化の確率論的挙動は無視できるようになっていくため、この課題も1つ目の課題と同様に、スケールアップによって解決されることが期待される。

第三に、数理モデルの大幅な変更によって **Chap. 4** の最適化手法が適用できなくなる可能性があることが挙げられる。例えば、ある大きさ未満の結晶が二次核を誘発する能力を持たない場合、**Sect. 4.8** の帰結は成立せず、種晶の粒径分布は最適化に直接影響を及ぼす可能性がある。実際、ある大きさ未満の結晶が二次核を誘発する能力を持たないという例は報告されている [145][146]。また、顕著な破碎や凝集が晶析に大きな影響を及ぼす場合、パーシャルシーディングの範囲が特定できなくなったり、製品変動係数の極小が検出できなくなったりすることが仮定の晶析系を用いた数値シミュレーション上で確認されている。これらのケースでは、**Sect. 4.13** で述べた最適化の手順を修正するか、目的変数を製品変動係数から変更する必要がある。

#### 4.16 小括

第一に、回分操作で行われる高付加価値結晶の種晶添加冷却晶析プロセスを最適化のターゲットとした。具体的な操作条件の最適化の前に、種晶添加と冷却の方針を明確にした。種晶添加方針としてはパーシャルシーディングを採用した。パーシャルシーディングとは比較的少量の種晶と適度な過飽和度によって、一次核化を抑制しながら二次核化を誘発し、

発生させた二次核を成長させて製品とする種晶添加方針である。一方、冷却方針としてはプログラム冷却を採用した。プログラム冷却とはある目的や基準に基づいて温度を経時的に制御する冷却方針であり、ここではパーシャルシーディングにおいて粒径分布を最良にするという基準を採用した。特に、知見の少ないパーシャルシーディングの基本的性質を明らかにし、その操作条件の最適化手法を模索することを目的とした。

第二に、最適化が達成されたかどうかを評価する目的変数として製品結晶の粒径分布の変動係数を採用し、製品変動係数の最小化を目指すものとした。この製品変動係数を変化させる具体的な種晶添加条件として種晶添加量と種晶の粒径分布を考慮した。また、製品変動係数を変化させる具体的な冷却条件として冷却期間と温度プロファイルを考慮した。

第三に、仮想物質の仮想の晶析系を想定して、晶析現象の数値モデル・物性値・速度論的パラメータを仮定した。この仮想の数値モデルを用いて数値シミュレーションを構築し、操作条件に対して製品の変動係数などを予測できるようにした。併せて、パーシャルシーディングを含む3つの種晶添加方針の目的成分を定義し、結晶製品に占めるパーシャルシーディングの目的成分の質量分率を予測できるようにした。

第四に、種晶添加量・種晶の粒径分布・冷却期間・温度プロファイルのそれぞれがパーシャルシーディングとプログラム冷却に基づく製品変動係数の最小化にどのような影響を及ぼすかを検討した。種晶添加量については、パーシャルシーディングの目的成分の質量分率が他の成分に比べて高くなるような種晶添加量の範囲、つまりパーシャルシーディングの範囲が存在し、この範囲において製品変動係数が極小をとることが示唆された。よって、パーシャルシーディングの範囲に製品変動係数を最小にするような最適な種晶添加量が存在することが示唆された。種晶の粒径分布については、製品変動係数の最小化に直接影響を与えないため、種晶の粒径分布を最適化する必要はないことが示唆された。冷却期間については、冷却期間が長いほど製品変動係数は小さくなっていくため、製品変動係数の最小化という観点からは冷却期間を最適化できないことが示唆された。温度プロファイルについては、種晶添加量と同様に、製品変動係数を最小にするような最適な温度プロファイルが存在することが示唆された。

第五に、種晶添加量・種晶の粒径分布・冷却期間・温度プロファイルの影響をそれぞれ加味して、パーシャルシーディングの範囲で得られた最適な種晶添加量、最適な温度プロファイル、及びそのときの最小の製品変動係数を、冷却期間の長さのみによって簡便に推算できる手法を提案した。これらの推算式は、製品変動係数に目標値が設けられたときに、この目標値から冷却期間の長さを決定し、決定した冷却期間の長さから最適な操作条件を決定するという手順で活用される。

## 4.17 補遺

## 4S.1 理想成長線 Eq. 4.1 が得られる根拠

Eq. 2S.15 を種晶添加回分晶析の開始時及び終了時について記述すると、それぞれ Eq. 4S.1, Eq. 4S.2 になる.

$$W_s = W_h \Big|_{t=0} = \rho_c k_v (M_{\text{sol}} \mu_3) \Big|_{t=0} \quad 4S.1$$

$$W_p = W_h \Big|_{t=t_{\text{total}}} = \rho_c k_v (M_{\text{sol}} \mu_3) \Big|_{t=t_{\text{total}}} \quad 4S.2$$

ここで、開始時は種晶添加直後であると定義した. また, Eq. 2.30 を用いて種晶添加回分晶析の開始時及び終了時の平均質量径について記述すると、それぞれ Eq. 4S.3, Eq. 4S.4 になる.

$$L_{3,0,s}^3 = \frac{\mu_3 \Big|_{t=0}}{\mu_0 \Big|_{t=0}} = \frac{(M_{\text{sol}} \mu_3) \Big|_{t=0}}{(M_{\text{sol}} \mu_0) \Big|_{t=0}} \quad 4S.3$$

$$L_{3,0,p}^3 = \frac{\mu_3 \Big|_{t=t_{\text{total}}}}{\mu_0 \Big|_{t=t_{\text{total}}}} = \frac{(M_{\text{sol}} \mu_3) \Big|_{t=t_{\text{total}}}}{(M_{\text{sol}} \mu_0) \Big|_{t=t_{\text{total}}}} \quad 4S.4$$

破碎や凝集を無視したうえで、核化も完全に抑止されたとすると、Tab. 3.1 に示した晶析過程で結晶総個数を変化させる現象は一切起こらなくなるため、結晶総個数は定数となり、開始時の結晶総個数と終了時の結晶総個数は等しくなる. 従って、Eq. 4S.3, Eq. 4S.4 より Eq. 4S.5 が成立する.

$$\frac{L_{3,0,p,\text{idl}}^3}{L_{3,0,s}^3} = \frac{(M_{\text{sol}} \mu_3) \Big|_{t=t_{\text{total}}}}{(M_{\text{sol}} \mu_0) \Big|_{\text{const}}} \cdot \frac{(M_{\text{sol}} \mu_0) \Big|_{\text{const}}}{(M_{\text{sol}} \mu_3) \Big|_{t=0}} = \frac{(M_{\text{sol}} \mu_3) \Big|_{t=t_{\text{total}}}}{(M_{\text{sol}} \mu_3) \Big|_{t=0}} = \frac{W_p}{W_s} \quad 4S.5$$

ここで、const は定数を表し、3つ目の等式で Eq. 4S.1, Eq. 4S.2 を用いた. 製品結晶の総質量が種晶添加量と理論析出量の和であることを用いて、Eq. 4S.5 の右辺を変形して Eq. 4S.6 を得る.

$$\frac{L_{3,0,p,\text{idl}}^3}{L_{3,0,s}^3} = \frac{W_{\text{th}} + W_s}{W_s} = \frac{1 + C_s}{C_s} \quad 4S.6$$

ここで、2つ目の等式で Eq. 4.2 を用いた. Eq. 4S.6 の辺々3乗根をとって整理することによって Eq. 4.1 が得られる.

## 4S.2 成長した種晶、種晶を起源とする結晶、一次核を起源とする結晶の粒径分布のモーメントの時間微分 Eq. 4.10, Eq. 4.11, Eq. 4.14 の導出

全体の粒径分布のモーメントの時間微分は Eq. 4.8 で表される. 初期条件も含めて Eq. 4S.7 に再掲する.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d(M_{\text{sol}}\mu_0)}{dt} = M_{\text{sol}}(B_1 + B_2) \\ \frac{d(M_{\text{sol}}\mu_k)}{dt} = kG(M_{\text{sol}}\mu_{k-1}) + M_{\text{sol}}(B_1 + B_2)L_0^k \quad \text{for } k = 1, 2, 3 \\ (M_{\text{sol}}\mu_k)|_{t=0} = (M_{\text{sol}}\mu_k)|_{t=0} \quad \text{for } k = 0, 1, 2, 3 \end{array} \right. \quad 4S.7$$

ここで、第三式は初期条件を表し、自明である。この初期のモーメントは種晶の粒径分布から決定される。

成長した種晶の粒径分布のモーメントの時間微分は **Eq. 4S.7** から核化の寄与を全て取り除いたものであり、初期条件は種晶の粒径分布のモーメントであるため、**Eq. 4.10** で表されることは自明である。

種晶を起源とする結晶には、種晶に誘発された二次核、その二次核にさらに誘発された二次核などが含まれ、それぞれ第一世代、第二世代などと呼ぶことにする。このとき、第一世代の二次核の発生及び成長によるモーメントの時間微分は **Eq. 4S.8** で表される。

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d(M_{\text{sol}}\mu_{0,\text{so}})|_{1\text{st gen.}}}{dt} = M_{\text{sol}}B_{2,\text{sg}} \\ \frac{d(M_{\text{sol}}\mu_{k,\text{so}})|_{1\text{st gen.}}}{dt} = kG(M_{\text{sol}}\mu_{k-1,\text{so}})|_{1\text{st gen.}} + M_{\text{sol}}B_{2,\text{sg}}L_0^k \quad \text{for } k = 1, 2, 3 \\ (M_{\text{sol}}\mu_{k,\text{so}})|_{t=0} = 0 \quad \text{for } k = 0, 1, 2, 3 \end{array} \right. \quad 4S.8$$

ここで、第一世代の二次核を誘発する種晶自体のモーメントも成長によって時間変化するため、**Eq. 4.12** を用いてこの変化を加味した。また、二次核は初期には存在しないため初期条件は 0 となる。加えて、第  $i$  世代を  $i$ -th gen. と表記した。

第二世代以降の一般の第  $i$  世代の二次核は定義上、第  $(i-1)$  世代の二次核に誘発されたものである。そのため、第  $i$  世代の二次核の発生及び成長によるモーメントの時間微分は **Eq. 4S.9** で表される。

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d(M_{\text{sol}}\mu_{0,\text{so}})}{dt} \Big|_{i\text{-th gen.}} = M_{\text{sol}} B_{2,\text{so}} \Big|_{(i-1)\text{-th gen.}} \\ \frac{d(M_{\text{sol}}\mu_{k,\text{so}})}{dt} \Big|_{i\text{-th gen.}} = kG(M_{\text{sol}}\mu_{k-1,\text{so}}) \Big|_{i\text{-th gen.}} + M_{\text{sol}} B_{2,\text{so}} \Big|_{(i-1)\text{-th gen.}} L_0^k \quad \text{for } k = 1, 2, 3 \\ (M_{\text{sol}}\mu_{k,\text{so}}) \Big|_{t=0} = 0 \quad \text{for } k = 0, 1, 2, 3 \end{array} \right. \quad 4\text{S.9}$$

for  $i \geq 2, i \in \mathbb{N}$

ここで、第  $i$  世代の二次核を誘発する第  $(i-1)$  世代の二次核自体のモーメントも二次核化や成長によって時間変化するため、**Eq. 4S.10** を用いてこの変化を加味した。また、二次核は初期には存在しないため初期条件は 0 となる。

$$B_{2,\text{so}} \Big|_{(i-1)\text{-th gen.}} = k_{\text{b2}} \mu_{3,\text{so}} \Big|_{(i-1)\text{-th gen.}} (\Delta T)^{b_2} \quad \text{for } i \geq 2, i \in \mathbb{N} \quad 4\text{S.10}$$

種晶を起源とする結晶は全世代の二次核の和であり、種晶を起源とする結晶の粒径分布のモーメントは **Eq. 4S.11** で表される。

$$\mu_{k,\text{so}} = \sum_{i=1}^{\infty} \mu_{k,\text{so}} \Big|_{i\text{-th gen.}} \quad \text{for } k = 0, 1, 2, 3 \quad 4\text{S.11}$$

**Eq. 4S.11** の辺々に溶媒質量を乗じて時間微分することによって **Eq. 4S.12** を得る。

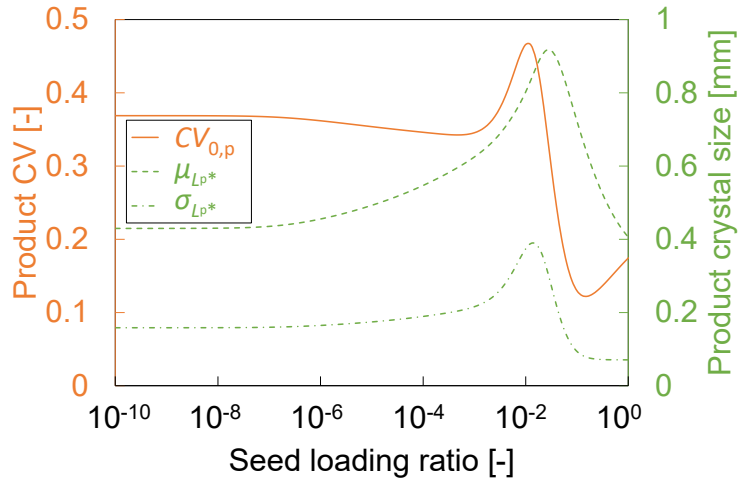
$$\frac{d(M_{\text{sol}}\mu_{k,\text{so}})}{dt} = \sum_{i=1}^{\infty} \frac{d(M_{\text{sol}}\mu_{k,\text{so}}) \Big|_{i\text{-th gen.}}}{dt} \quad \text{for } k = 0, 1, 2, 3 \quad 4\text{S.12}$$

ここで、微分と総和の順序を交換した。**Eq. 4S.12** の右辺に **Eq. 4S.8**, **Eq. 4S.9** を代入して整理すると **Eq. 4.11** が得られる。

一次核を起源とする結晶についても、種晶を起源とする結晶と同様の議論によって **Eq. 4.14** を導くことができる。

#### 4S.3 種晶添加量が仮想の晶析系に与える影響の Sect. 4.7 の補足

まず、**Fig. 4.3** の粒径分布の変動係数の導出に用いる平均粒径や標準偏差について、変動係数と併せて **Fig. 4.3** と同様にプロットしたグラフを **Fig. 4S.1** に示す。



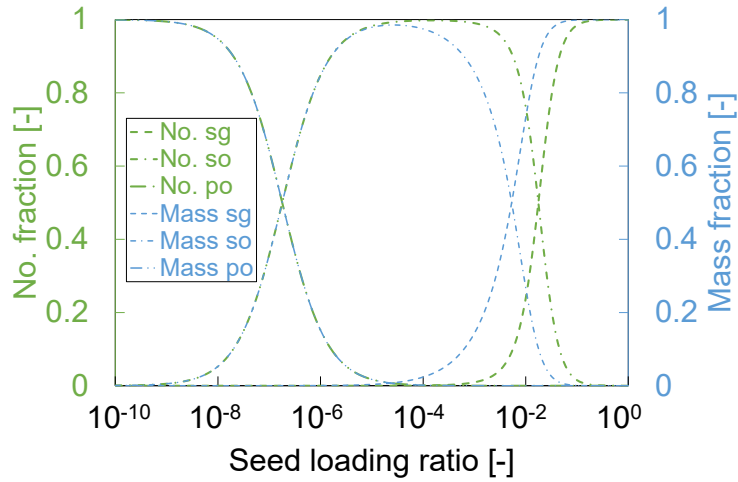
**Fig. 4S.1 Product CV , mean size, and standard deviation of CSD vs. seed loading ratio under a given condition.**

ここで、緑で示した右側縦軸は製品の平均粒径  $\mu_{L_p^*}$  や標準偏差  $\sigma_{L_p^*}$  である。また、製品の平均粒径  $\mu_{L_p^*}$  と標準偏差  $\sigma_{L_p^*}$  はそれぞれ緑の破線と鎖線で示した。加えて、製品の平均粒径  $\mu_{L_p^*}$  と標準偏差  $\sigma_{L_p^*}$  は、それぞれ **Eq. 2S.34** と **Eq. 2S.35** を用いて、**Eq. 4S.13** と **Eq. 4S.14** のように導出した。

$$\mu_{L_p^*} = \frac{(M_{\text{sol}}\mu_1)|_{t=t_{\text{total}}}}{(M_{\text{sol}}\mu_0)|_{t=t_{\text{total}}}} \quad 4S.13$$

$$\sigma_{L_p^*} = \sqrt{\frac{(M_{\text{sol}}\mu_2)|_{t=t_{\text{total}}}}{(M_{\text{sol}}\mu_0)|_{t=t_{\text{total}}}} - \left( \frac{(M_{\text{sol}}\mu_1)|_{t=t_{\text{total}}}}{(M_{\text{sol}}\mu_0)|_{t=t_{\text{total}}}} \right)^2} \quad 4S.14$$

次に、**Fig. 4.3** と同様に、種晶添加比  $C_s$  に対して結晶製品に占める方針ごとの目的成分の個数分率  $y_p$  及び質量分率  $w_p$  をプロットしたグラフを **Fig. 4S.2** に示す。



**Fig. 4S.2 Product number fraction and product mass fraction of each policy vs. seed loading ratio under a given condition.**

ここで、緑で示した左側縦軸は結晶製品に占める方針ごとの目的成分の個数分率  $y_p$  である。また、結晶製品に占める方針ごとの目的成分の個数分率  $y_p$  は緑の破線や鎖線で示した。破線で示した sg, 一点鎖線で示した so, 二点鎖線で示した po はそれぞれ成長した種晶, 種晶を起源とする結晶, 一次核を起源とする結晶であり, それぞれの個数分率  $y_p$  は **Eq. 4S.15**, **Eq. 4S.16**, **Eq. 4S.17** によって計算した。

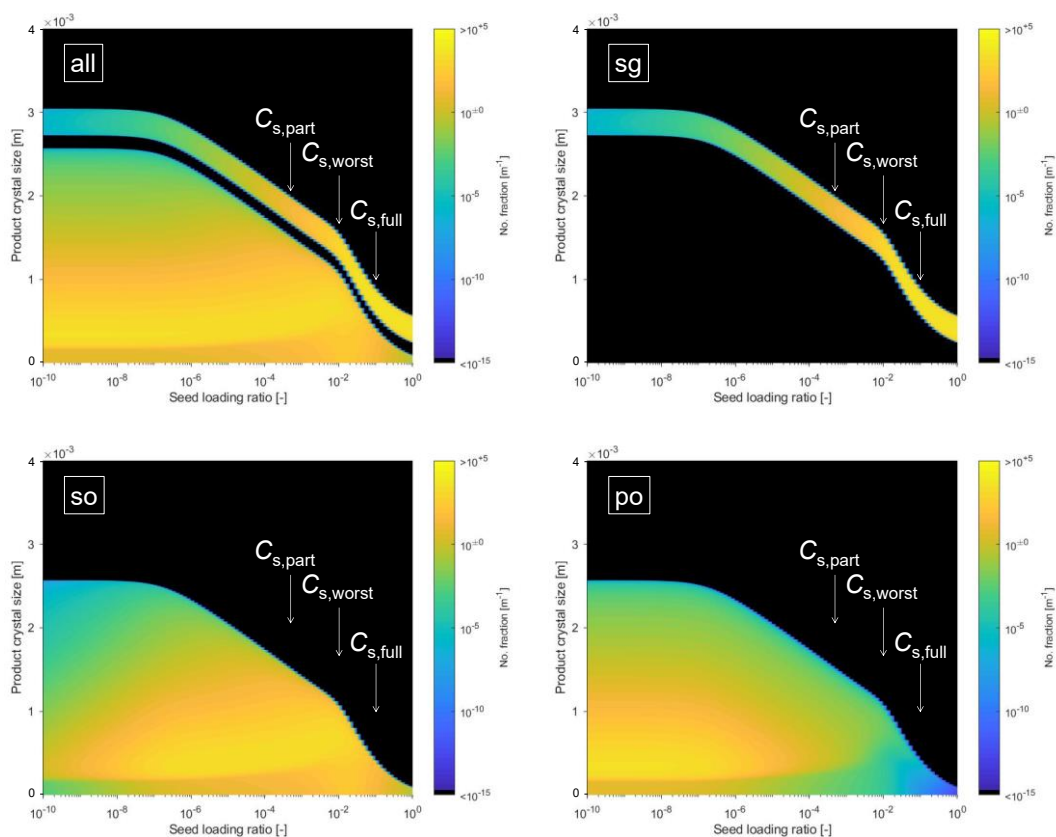
$$y_{p,sg} = \frac{(M_{\text{sol}}\mu_{0,sg})|_{t=t_{\text{total}}}}{(M_{\text{sol}}\mu_0)|_{t=t_{\text{total}}}} \quad 4S.15$$

$$y_{p,so} = \frac{(M_{\text{sol}}\mu_{0,so})|_{t=t_{\text{total}}}}{(M_{\text{sol}}\mu_0)|_{t=t_{\text{total}}}} \quad 4S.16$$

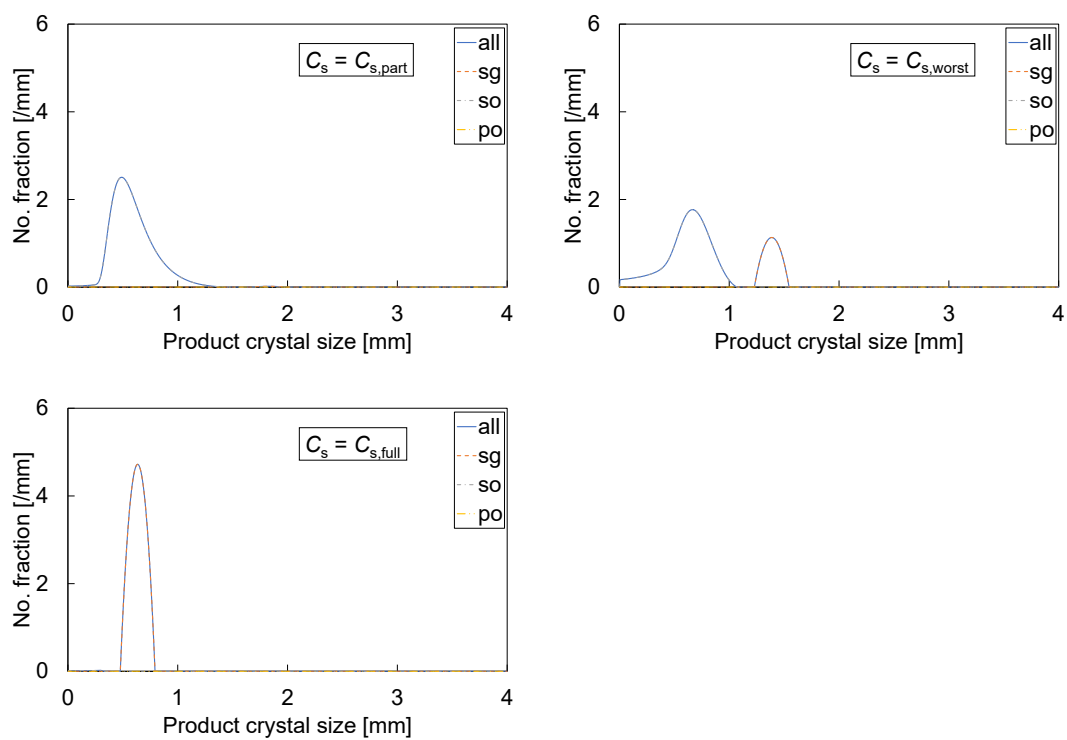
$$y_{p,po} = \frac{(M_{\text{sol}}\mu_{0,po})|_{t=t_{\text{total}}}}{(M_{\text{sol}}\mu_0)|_{t=t_{\text{total}}}} \quad 4S.17$$

最後に、個数基準で整理したときの **Fig. 4.4** 及び **Fig. 4.5** をそれぞれ **Fig. 4S.3**, **Fig. 4S.4** に示す。





**Fig. 4S.3** Number-product CSD of all crystals, seed-grown ones, seed-originated ones, and primary nuclei-originated ones vs. seed loading ratio under a given condition.



**Fig. 4S.4** Number-product CSD at the best seed loading ratio for partial seeding, at the worst seed loading ratio, and at the best seed loading ratio for full seeding under a given condition.

## 5 総括

**Chap. 1** では、序論として、種晶添加や冷却を工夫して粒径分布を制御することに関するこれまでの知見をまとめ、本研究の目的について述べた。

**Chap. 2** では、晶析現象の各素過程の速度論的パラメータを簡便に推定する手法を検討した。まず、種晶添加冷却晶析において重要な素過程である二次核化と成長を考慮し、それぞれを数理モデル化した。次に、二次核化と成長の数理モデルにはそれぞれ未知の速度論的パラメータが含まれるため、このパラメータを実験によって簡便に推定することを試みた。この速度論解析の具体的な実験手法として、プロセス分析技術によるインライン測定を活用した。最後に、二次核化と成長の数理モデルのパラメータ推定手法について検討した。二次核化速度は結晶の総質量に依存することが知られており、結晶総質量は晶析過程で増加するため、二次核化速度パラメータは推定しづらいことが知られている。そこで、結晶総質量の増加量の近似を用いた二次核化速度パラメータ推定の新規手法を提案した。また、L-アールギニン-水溶液系とアセトアミノフェン-エタノール溶液系の両実験系を対象として、この新規手法を検討した。加えて、成長速度パラメータについては、濃度と平均質量径のインライン測定データの時間変化へのフィッティングによって推定した。得られた二次核化と成長の速度論的パラメータを含む数理モデルを用いて、実際の晶析現象の時間変化をシミュレートした。両実験系において、この数値シミュレーションとインライン測定データを比較したところ、これらの平均質量径の時間変化は許容できる精度で一致した。

**Chap. 3** では、種晶添加冷却晶析において、二次核化と成長を考慮することによって構築された数値シミュレーションの精度をより向上させる方法を検討した。ここでは、破碎と凝集を考慮することによるシミュレーションの改良を検討した。まず、破碎と凝集をそれぞれ数理モデル化し、**Chap. 2** で用いた両実験系を対象として、破碎や凝集の数理モデルに含まれる未知の速度論的パラメータの推定手法について検討した。このうち、破碎は過飽和度に依存しないため、晶析現象の他の素過程と完全に分離することができる。この性質を利用して、粒径分布のインライン測定を用いた破碎速度パラメータの簡便な新規推定手法を提案した。この新規パラメータ推定手法を両実験系に適用したところ、インライン測定データへの当てはまりの良い破碎速度パラメータを得ることができた。また、凝集速度パラメータについては、平均粒径の時間変化へのフィッティングによって推定した。結果として、破碎と凝集を考慮して改良したシミュレーションは、両物質系において、**Chap. 2** で示唆された誤差を緩和することが確認された。

**Chap. 4** では、晶析現象のシミュレーションを用いて種晶添加条件と冷却条件を同時に最適化することを試みた。まず、高付加価値結晶製造の要件から、種晶添加と冷却の方針にはそれぞれパーシャルシーディングとプログラム冷却を採用することとした。次に、パーシャルシーディングとプログラム冷却に基づく最適な操作条件を計算機上で検討するために、仮想の晶析系について、様々な種晶添加条件や冷却条件で製品の粒径分布のシミュレーションを行った。この際、製品の粒径分布の変動係数を用いて製品の粒径分布を評価し、製品

変動係数の最小化を目指すものとした。シミュレーションの結果として、製品に占めるパーシャルシーディングの目的成分の質量分率が他の成分より高くなる種晶添加量の範囲が存在することが示唆された。加えて、このパーシャルシーディングの範囲において、製品変動係数が最小となるような最適な種晶添加量と最適な温度プロファイルが存在することが示唆された。最後に、パーシャルシーディングの範囲で得られた最適な種晶添加量、最適な温度プロファイル、及びそのときの最小の製品変動係数を、冷却期間の長さのみによって簡便に推算できる手法を提案した。これらの推算式は、製品変動係数に目標値が設けられたときに、この目標値から冷却期間の長さを決定し、決定した冷却期間の長さから最適な操作条件を決定するという手順で活用される。

以上のように、本論文は、回分操作で行われる高付加価値結晶の種晶添加冷却晶析プロセスをターゲットとして、晶析現象の簡便な数理モデル化の手法と、操作条件最適化への数値シミュレーションの応用を検討したものである。L-アルギニン-水溶液系とアセトアミノフェン-エタノール溶液系を対象として、インライン測定を用いて晶析現象の素過程の数理モデルに含まれる速度論的パラメータを簡便に推定する手法を提案した。また、仮想物質の晶析系を対象として、製品粒径分布をシミュレートし、パーシャルシーディングとプログラム冷却に基づく最適な操作条件を推算する手法を見出した。これらの成果は、結晶製品の製造プロセスのための研究開発の機械化・自動化・効率化や、期間の短縮、費用と労力の削減などに貢献すると考えられる。

しかしながら、本論文で検討できていない課題も残っている。

第一に、晶析現象のモデル化の検討について、本研究では、二次核化・成長・破砕の速度論的パラメータを決定したうえで、実測値と計算値の残差を最小化するように凝集速度パラメータを推定した。このようにして得られた凝集速度パラメータは二次核化・成長・破砕の速度論的パラメータの推定の誤差の影響を受ける可能性がある。この課題を解決するためには、凝集現象を分析的に測定し、そこから他の現象の影響を受けていない凝集速度パラメータを推定する必要がある。しかし、回分晶析過程においてこのような測定手段はいまだ知られておらず、晶析分野として解決すべき重要課題の一つであると考えられる。

第二に、晶析現象のモデル化の検討について、各現象とも非常に簡単な数理モデルを採用した。また、速度論解析を行った操作条件範囲も広いとはいえないものであった。このようにして得られた数理モデル及び速度論的パラメータを使用して晶析プロセスの操作条件の最適化を行うとき、最適な操作条件は速度論解析を行った操作条件範囲から逸脱する可能性がある。この場合、数理モデル及び速度論的パラメータは外挿的に使用されたことになり、数値シミュレーションと現実の晶析結果の間に乖離が生じる可能性がある。この課題については、より広範な操作条件に耐えられるように、より複雑な数理モデルを検討する必要がある。ただし、簡単な数理モデルを採用する場合でも、以下のプロセスを自己無撞着になるまで繰り返すことで解決される可能性がある。まず、各現象の数理モデル及び得られた速度論的パラメータから数値シミュレーションを構築し、操作条件の最適化を行う。次に、最適

な操作条件の推算値と、速度論解析が行われた操作条件範囲及びインライン測定データの採用期間を比較し、乖離が著しい場合は操作条件範囲及びインライン測定データの採用期間を見直す。最後に、再度速度論的パラメータを取得する。この一連のプロセスを Fig. 5.1 のフローチャートに示した。

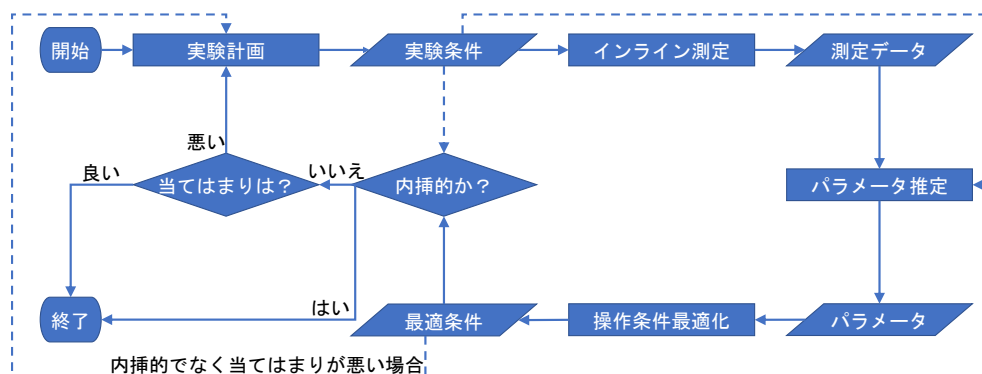


Fig. 5.1 Simple flowchart of iterative process of modeling and optimization.

ここで、主な操作の流れは実線の矢印で示し、追加的に必要となる情報の流れは点線の矢印で示した。

第三に、操作条件の最適化の検討について、現実のラボスケールの晶析系の最適化を検証することができなかった。これは、パーシャルシーディングの種晶添加量の少なさなど、スケールが小さいことに起因する実験操作や実験結果の再現性の低さのためであった。従って、この課題については、スケールアップした晶析系による検証を待たざるを得ない。

第四に、操作条件の最適化の検討について、提案された最適操作条件の簡便な推算手法は、数理モデルの大幅な変更によって使用できなくなる可能性がある。この場合、最適操作条件の推算のための手順を修正するか、最適化の目的を製品変動係数の最小化から変更する必要がある。

第五に、晶析現象のモデル化の検討を行ったスケール、操作条件の最適化の検討を行ったスケール、及び本研究の最終的な実装のターゲットである実機のスケールは、それぞれ異なっている。具体的には、晶析現象のモデル化の検討を行った系は均一系に近いラボスケール、操作条件の最適化の検討を行った系は均一系の無限大のスケール、実機のスケールは不均一系のプラントスケールである。まず、スケールの差は核化の確率論的挙動の差を生み出すので、このことがモデル化や最適化に影響を及ぼす可能性がある。この課題については、一般的に二次核化は一次核化に比べて確率論的挙動が顕著ではない[130]ため、パーシャルシーディングの範囲で晶析現象のモデル化を行う場合にはさほど問題にならないと考えられる。次に、スケールの差は攪拌の状態を変化させるため、速度論的パラメータを変化させる可能性がある。この課題については、スケールや攪拌条件の変化が各素過程の速度に与える影響に関する既往研究の知見を用いながら、実際に少しずつスケールアップしていった、スケールと速度論的パラメータの関係を確かめる必要がある。例えば、攪拌条件の変化が二次

核化速度，破碎速度，及び凝集速度に与える影響についてはよく研究されている[99][100][142]. また，二次核化速度はスケールアップの影響を受けて小さくなる傾向があるのに対し，成長速度はスケールアップの影響をあまり受けないと報告されている[147]. これらのような知見と実際のデータを照合してスケールアップの影響を定量的に評価し，実機スケールの晶析現象を再現できる速度論的パラメータを決定する必要がある．最後に，実機スケールの不均一性は，均一系の数値シミュレーションと実機晶析結果との間に乖離を発生させる可能性がある．この乖離が著しい場合には，流体解析と晶析のシミュレーションを同時に行う必要がある．この課題に関しては，晶析に適用可能なオープンソースの混相流の数値流体力学(computational fluid dynamics: CFD)のソフトウェアが開発されており[148]，このようなソフトウェアを使用することで解決される可能性がある．

## 使用記号

## 【アルファベット】

$A$	[a.u.]	赤外吸光スペクトルの特性ピーク面積
$\mathbf{a}$	[equation-dependent]	パラメータベクトル
$a_1$	[kg-solvent s <sup>a<sub>2</sub>-1</sup> m <sup>-a<sub>2</sub>-3</sup> ]	凝集カーネルの係数
$a_2$	[-]	凝集カーネルの成長速度依存性の次数
$a_{cal}$	[a.u. °C <sup>-1</sup> kg <sup>-1</sup> kg-solvent]	全反射測定フーリエ変換赤外分光法の検量線の係数
arg	[equation-dependent]	関数の引数
$B$	[s <sup>-1</sup> kg-solvent <sup>-1</sup> ]	核化速度
$b_1$	[-]	一次核化速度次数
$B_1$	[s <sup>-1</sup> kg-solvent <sup>-1</sup> ]	一次核化速度
$b_2$	[-]	二次核化速度次数
$B_2$	[s <sup>-1</sup> kg-solvent <sup>-1</sup> ]	二次核化速度
$B_a$	[kg-solvent <sup>-1</sup> m <sup>1</sup> s <sup>-1</sup> ]	凝集による娘結晶の生成速度
$B_{a,k}$	[m <sup>k</sup> kg-solvent <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ]	凝集による娘結晶の生成速度の $k$ 次モーメント
$B_b$	[kg-solvent <sup>-1</sup> m <sup>1</sup> s <sup>-1</sup> ]	破碎による娘結晶の生成速度
$B_{b,k}$	[m <sup>k</sup> kg-solvent <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ]	破碎による娘結晶の生成速度の $k$ 次モーメント
$b_{cal}$	[a.u. °C <sup>-1</sup> ]	全反射測定フーリエ変換赤外分光法の検量線の係数
$C$	[kg kg-solvent <sup>-1</sup> ]	溶質濃度
$c_{cal}$	[a.u. kg <sup>-1</sup> kg-solvent]	全反射測定フーリエ変換赤外分光法の検量線の係数
$C_i$	[kg kg-solvent <sup>-1</sup> ]	結晶近傍の溶質濃度
$C_s$	[-]	種晶添加比
$CV_j$	[-]	変動係数
$\Delta C$	[kg kg-solvent <sup>-1</sup> ]	濃度過飽和度
$D_a$	[kg-solvent <sup>-1</sup> m <sup>1</sup> s <sup>-1</sup> ]	凝集による母結晶の消滅速度
$D_{a,k}$	[m <sup>k</sup> kg-solvent <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ]	凝集による母結晶の消滅速度の $k$ 次モーメント
$D_b$	[kg-solvent <sup>-1</sup> m <sup>1</sup> s <sup>-1</sup> ]	破碎による母結晶の消滅速度
$D_{b,k}$	[m <sup>k</sup> kg-solvent <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ]	破碎による母結晶の消滅速度の $k$ 次モーメント
$d_{cal}$	[a.u.]	全反射測定フーリエ変換赤外分光法の検量線の係数
dim	[-]	ベクトルの次元または要素数
$e$	[-]	ネイピア数
$E_{b2}$	[J mol <sup>-1</sup> ]	二次核化の活性化エネルギー
$E_g$	[J mol <sup>-1</sup> ]	成長の活性化エネルギー
exp	[-]	底がネイピア数の指数関数
$f$	[equation-dependent]	確率密度関数, 関数
$F$	[-]	評価関数

$f_{bre}$	[m <sup>-1</sup> ]	破碎分布関数
$f_{bre,k}$	[m <sup>k</sup> ]	破碎分布関数の $k$ 次モーメント
$g$	[-]	成長速度次数
$G$	[m s <sup>-1</sup> ]	成長速度
$gd$	[-]	成長の物質移動過程の速度次数
$gr$	[-]	成長の表面集積過程の速度次数
$\Delta G$	[J]	結晶の胚芽のギブズエネルギー
$\Delta G_{crit}$	[J]	結晶の胚芽のギブズエネルギーの極大値
$\Delta G_v$	[J m <sup>-3</sup> ]	単位体積当たりの相転移のギブズエネルギー
$i$	[-]	離散変数
$j$	[-]	離散変数
$k$	[-]	モーメントの次数
$K$	[equation-dependent]	定数, 係数
$k_{agg}$	[kg-solvent s <sup>-1</sup> ]	凝集カーネル
$k_B$	[J K <sup>-1</sup> ]	ボルツマン定数
$k_{b1}$	[equation-dependent]	一次核化速度係数
$k_{b2}$	[equation-dependent]	二次核化速度係数
$k_{b2,0}$	[s <sup>-1</sup> m <sup>-3</sup> K <sup>-b2</sup> ]	二次核化速度定数
$k_{bre}$	[s <sup>-1</sup> ]	破碎カーネル
$k_g$	[equation-dependent]	成長速度係数
$k_{g,0}$	[m s <sup>-1</sup> ]	成長速度定数
$k_{gd}$	[equation-dependent]	成長の物質移動過程の速度係数
$k_{gr}$	[equation-dependent]	成長の表面集積過程の速度係数
$k_s$	[-]	表面積形状係数
$k_v$	[-]	体積形状係数
$L$	[m]	結晶の代表径
$l$	[m]	結晶の代表径
$L_0$	[m]	核化粒径, 検出下限粒径
$L_{crit}$	[m]	結晶の臨界粒径
$L_{i,j}$	[m]	平均粒径
$\ln$	[-]	自然対数
$\log$	[-]	常用対数
$L_{q,i}$	[m]	直交モーメント法の $i$ 番目の関数の粒径
$\Delta L$	[m]	小さい粒径範囲
$M$	[kg kg-solvent <sup>-1</sup> ]	懸濁密度
$\max$	[equation-dependent]	関数の最大値



$\min$	[equation-dependent]	関数の最小値
$M_{\text{sol}}$	[kg-solvent]	液相中の溶媒質量
$n$	[kg-solvent <sup>-1</sup> m <sup>-1</sup> ]	個数密度関数
$N$	[kg-solvent <sup>-1</sup> ]	単位溶媒質量当たりの粒径範囲 0~ $L$ の累積個数
$N_{\text{A}}$	[mol <sup>-1</sup> ]	アボガドロ定数
$np$	[-]	冷却温度の時間依存性の次数
$N_{\text{q}}$	[-]	直交モーメント法の関数の個数
$\Delta N$	[kg-solvent <sup>-1</sup> ]	ビンに含まれる単位溶媒質量当たりの結晶個数
$\Delta N_{\text{CLD}}$	[counts s <sup>-1</sup> ]	単位時間当たりのコード長のカウント数の列ベクトル
$\Delta N_{\text{CSD}}$	[kg-solvent <sup>-1</sup> ]	単位溶媒質量当たりの結晶個数の列ベクトル
$q_1$	[s <sup>-1</sup> m <sup>-q2</sup> ]	破砕カーネルの係数
$q_2$	[-]	破砕カーネルの粒径依存性の次数
$r$	[-]	閾値と種晶の結晶個数比
$R$	[K s <sup>-1</sup> ]	冷却速度
$R^2$	[-]	決定係数
$R_{\text{g}}$	[J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> ]	気体定数
$R_{\text{h}}$	[-]	水和物と無水物の式量比
$r_{\text{m}}$	[-]	破砕で生じる 2 つの娘結晶の質量比
$S$	[-]	過飽和比
$\mathbf{S}_{\text{FBRM}}$	[-]	結晶形状に基づく変換行列
$T$	[K]	溶液の絶対温度
$t$	[s]	時間
$\tanh$	[-]	ハイパボリックタンジェント関数
$t_{\text{total}}$	[s]	回分時間
$\Delta T$	[K]	過冷却度
$\Delta t$	[s]	短い時間間隔
$V_{\text{m}}$	[m <sup>3</sup> mol <sup>-1</sup> ]	モル体積
$W$	[-]	種晶の粒径分布の幅
$w$	[-]	質量分率
$W_{\text{a}}$	[kg]	液相中の溶質質量
$W_{\text{h}}$	[kg]	固相質量
$W_{\text{p}}$	[kg]	製品結晶の総質量
$w_{\text{q},i}$	[-]	直交モーメント法の $i$ 番目の関数の重み
$W_{\text{s}}$	[kg]	種晶添加量
$W_{\text{th}}$	[kg]	理論析出量
$x$	[-]	モル分率

$y$  [-] 個数分率

【ギリシャ文字】

$\gamma_{cl}$  [ $\text{J m}^{-2}$ ] 結晶-溶液間の界面張力  
 $\delta$  [equation-dependent] デイラックのデルタ関数  
 $\theta$  [ $^{\circ}\text{C}$ ] 溶液のセルシウス温度  
 $\lambda$  [ $\text{m}$ ] 結晶の代表径  
 $\mu_k$  [ $\text{m}^k \text{ kg-solvent}^{-1}$ ] 結晶の粒径分布の  $k$  次モーメント  
 $\mu_{\xi^*}$  [equation-dependent] 確率変数  $\xi^*$  の期待値  
 $\Delta\mu$  [ $\text{J mol}^{-1}$ ] 化学ポテンシャル差  
 $\xi$  [equation-dependent] 連続変数  
 $\pi$  [-] 円周率  
 $\rho_c$  [ $\text{kg m}^{-3}$ ] 結晶密度  
 $\sigma$  [-] 相対過飽和度  
 $\sigma_{\xi^*}$  [equation-dependent] 確率変数  $\xi^*$  の標準偏差  
 $\tau$  [ $\text{s}$ ] 時定数  
 $\tau_1$  [ $\text{s}$ ] 冷却期間  
 $\varphi$  [-] 結晶と活性点の親和性の係数

【添字】

0 初期値  
av 積分平均  
full フルシーディングで得られる最良の製品  
idl フルシーディングの理想条件  
int インターナルシーディングで得られる製品  
m 準安定状態に関連する閾値や測定値  
min 最小値  
obs 測定値, 実測値, インライン測定データ  
opt 最適値  
p 製品  
part パーシャルシーディングで得られる最良の製品  
po 一次核を起源とする結晶  
s 種晶  
sat 飽和状態  
sg 成長した種晶  
sim 計算値, 予測値, 数値シミュレーション

so	種晶を起源とする結晶
worst	最悪の製品

## 【特殊文字】

*	確率変数
^	推定量
	依存の表記の記号
‘	同義や類似の記号の区別
·	ニュートンの微分の記法のドット記号
†	基準値
d	微小変化量
Δ	変化量

## 【略語】

A	凝集
AAP	アセトアミノフェン
Arg	L-アルギニン
ATR-FT-IR	全反射測定フーリエ変換赤外分光法
B	破碎
CFD	数値流体力学
CLD	コード長分布
CNT	古典核化理論
CPP	重要なプロセスパラメータ
CQA	重要な品質特性
CSD	粒径分布
CV	変動係数
FBRM	収束ビーム反射測定法
G	成長
MOM	モーメント法
MSZW	準安定域巾
PAT	プロセス分析技術
PDA	積-差アルゴリズム
QbD	クオリティ・バイ・デザイン
QMOM	直交モーメント法
S	二次核化

## 謝辞

本論文は、筆者が早稲田大学大学院 先進理工学研究科 応用化学専攻在学中に行った研究成果をまとめたものです。本研究を遂行するにあたり、多くの方々にご助力いただきました。ここに、感謝の意を表します。

同専攻 平沢泉教授には、指導教員として、研究の機会を提供していただき、また、日頃よりご指導ご鞭撻を賜りました。加えて、主査として本論文を審査していただきました。心よりお礼申し上げます。

同専攻 野田優教授、及び東京農工大学大学院 工学研究院 滝山博志教授には、副査として本論文を審査していただき、また、丁寧なご指導を賜りました。頂いたご指摘は、本論文に反映させていただきました。厚くお礼申し上げます。

同専攻の先生方には、予備審査より、本論文に関して多くの貴重なご意見を頂きました。深く感謝いたします。

同専攻 小堀深先生、招聘研究員 渡邊裕之様には、6年間にわたる平沢・小堀研究室における研究室生活で、研究活動に関する様々なご助言を賜りました。深く感謝いたします。

平沢・小堀研究室の諸先輩方からは、様々なご助力や激励を賜りました。また、平沢・小堀研究室の同輩や後輩からも、様々なご助力を賜りました。感謝申し上げます。特に、晶析制御班(旧制御班)の梅田隆太さん、川瀬裕基さん、及び兼重麗弥さんには、**Chap. 2**の実験データの取得を手伝っていただきました。晶析制御班(旧制御班)の真崎郁菜さん、及び野村昌秀さんには、**Chap. 3**の実験データの取得を手伝っていただきました。晶析制御班(旧制御班)の高橋琳太郎さん、及び杉田一太さんには、**Chap. 4**の解析や考察に携わっていただきました。深く感謝いたします。

メトラー・トレド株式会社様には、インライン測定装置に関する技術的サポートを賜りました。また、エーザイ株式会社様には、FBRMS400Aを貸与していただきました。加えて、株式会社 K&J 小針昌則様には、温度制御に関する技術的サポート、及び MATLAB のプログラミングに関するご指導を賜りました。深く感謝いたします。

本研究は、日本学術振興会 特別研究員奨励費 課題番号 JP 21J10991 の助成を受けたものです。

最後に、博士後期課程まで学生生活を支援してくれた母に感謝いたします。

## 参考文献

- [1] International Union of Pure and Applied Chemistry, Physical and Biophysical Chemistry Division, “Quantities, Units and Symbols in Physical Chemistry”, 3rd ed., RSC Publishing, 2007.
- [2] Wang, J., Li, F., Lakerveld, R., “Process intensification for pharmaceutical crystallization”, *Chemical Engineering and Processing - Process Intensification*, 127, 2018, pp. 111-126.
- [3] Rohani, S., “Applications of the crystallization process in the pharmaceutical industry”, *Frontiers of Chemical Engineering in China*, 4(1), 2010, pp. 2-9.
- [4] Martínez, E.A., Canettieri, E.V., Bispo, J.A.C., Giulietti, M., De Almeida e Silva, J.B., Converti, A., “Strategies for xylitol purification and Crystallization: A review”, *Separation Science and Technology (Philadelphia)*, 50(14), 2015, pp. 2087-2098.
- [5] Rawlings, J.B., Miller, S.M., Witkowski, W.R., “Model Identification and Control of Solution Crystallization Processes: A Review”, *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 32(7), 1993, pp. 1275-1296.
- [6] Endo, Y., Chen, D.-R., Pui, D.Y.H., “Air and water permeation resistance across dust cakes on filters-effects of particle polydispersity and shape factor”, *Powder Technology*, 118(1-2), 2001, pp. 24-31.
- [7] 化学工学会編, “化学工学便覧”, 改訂六版, 丸善, 1999, 江見準ら著 “15 固液・固気分離”, pp. 789-834.
- [8] Tanfara, H., Pugsley, T., Winters, C., “Effect of particle size distribution on local voidage in a bench-scale conical fluidized bed dryer”, *Drying Technology*, 20(6), 2002, pp. 1273-1289.
- [9] 化学工学会編, “化学工学便覧”, 改訂六版, 丸善, 1999, 鈴木睦ら著 “14 調湿・水冷却・乾燥”, pp. 735-788.
- [10] 久保田徳昭編著, “晶析工学”, 東京電機大学出版局, 2016, “第7章 回分冷却晶析”, pp. 119-134.
- [11] Kubota, N., Doki, N., Yokota, M., Jagadesh, D., “Seeding effect on product crystal size in batch crystallization”, *Journal of Chemical Engineering of Japan*, 35(11), 2002, pp. 1063-1071.
- [12] Peng, L., Dai, H., Wu, Y., Peng, Y., Lu, X., “A comprehensive review of phosphorus recovery from wastewater by crystallization processes”, *Chemosphere*, 197, 2018, pp. 768-781.
- [13] Beaupere, N., Soupremanien, U., Zalewski, L., “Nucleation triggering methods in supercooled phase change materials (PCM), a review”, *Thermochimica Acta*, 670, 2018, pp. 184-201.
- [14] Mersmann, A., Löffelmann, M., “Crystallization and precipitation: The optimal supersaturation”, *Chemical Engineering and Technology*, 23(1), 2000, pp. 11-15.

- [15] Martins, P.M., Rocha, F.A., Rein, P., “Modeling sucrose evaporative crystallization. Part 1. Vacuum pan monitoring by mass balance and image analysis methods”, *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 44(23), 2005, pp. 8858-8864.
- [16] Martins, P.M., Rocha, F.A., Rein, P., “Modeling sucrose evaporative crystallization. Part 2. Investigation into crystal growth kinetics and solubility”, *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 44(23), 2005, pp. 8865-8872.
- [17] D'Addio, S.M., Prud'homme, R.K., “Controlling drug nanoparticle formation by rapid precipitation”, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 63(6), 2011, pp. 417-426.
- [18] Yu, L.X., “Pharmaceutical quality by design: Product and process development, understanding, and control”, *Pharmaceutical Research*, 25(4), 2008, pp. 781-791.
- [19] Rathore, A.S., Winkle, H., “Quality by design for biopharmaceuticals”, *Nature Biotechnology*, 27(1), 2009, pp. 26-34.
- [20] Szilagyi, B., Eren, A., Quon, J.L., Papageorgiou, C.D., Nagy, Z.K., “Application of Model-Free and Model-Based Quality-by-Control (QbC) for the Efficient Design of Pharmaceutical Crystallization Processes”, *Crystal Growth and Design*, 20(6), 2020, pp. 3979-3996.
- [21] Fujiwara, M., Nagy, Z.K., Chew, J.W., Braatz, R.D., “First-principles and direct design approaches for the control of pharmaceutical crystallization”, *Journal of Process Control*, 15(5), 2005, pp. 493-504.
- [22] Ma, D.L., Braatz, R.D., “Robust identification and control of batch processes”, *Computers and Chemical Engineering*, 27(8-9), 2003, pp. 1175-1184.
- [23] Mullin, J.W., “Crystallization”, 4th ed., Butterworth-Heinemann, 2001, “3 Solutions and Solubility”, pp. 86-134.
- [24] 久保田徳昭編著, “晶析工学”, 東京電機大学出版局, 2016, “第2章 溶解度, 過飽和度および結晶”, pp. 14-29.
- [25] Mullin, J.W., “Crystallization”, 4th ed., Butterworth-Heinemann, 2001, “5 Nucleation”, pp. 181-215.
- [26] 久保田徳昭編著, “晶析工学”, 東京電機大学出版局, 2016, “第3章 核化”, pp. 30-56.
- [27] Becker, R., Döring, W., “Kinetische Behandlung der Keimbildung in übersättigten Dämpfen”, *Annalen der Physik*, 416(8), 1935, pp. 719-752.
- [28] Volmer, M., “Kinetics of Phase Formation”, Steinkopff, 1939, “3. General Theory of Transgression and Nucleogenesis”, pp. 73-112.
- [29] Nývlt, J., “Kinetics of nucleation in solutions”, *Journal of Crystal Growth*, 3-4(C), 1968, pp.

377-383.

- [30] Mullin, J.W., “Industrial Crystallization”, Plenum Press, 1976, Fasoli, U., Conti, R., “Secondary nucleation in agitated crystallizers”, pp. 77-87.
- [31] Kubota, N., Kubota, K., “Contact nucleation of  $\text{MgSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$  at low impact energy levels”, *Journal of Crystal Growth*, 57(2), 1982, pp. 211-215.
- [32] Mullin, J.W., “Crystallization”, 4th ed., Butterworth-Heinemann, 2001, “9 Crystallizer design and operation”, pp. 403-477.
- [33] Sung, C.Y., Estrin, J., Youngquist, G.R., “Secondary nucleation of magnesium sulfate by fluid shear”, *AIChE Journal*, 19(5), 1973, pp. 957-962.
- [34] Xu, S., Wang, Y., Hou, Z., Chuai, X., “Overview of secondary nucleation: From fundamentals to application”, *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 59(41), 2020, pp. 18335-18356.
- [35] Corriou, J.-P., Rohani, S., “A new look at optimal control of a batch crystallizer”, *AIChE Journal*, 54(12), 2008, pp. 3188-3206.
- [36] Mullin, J.W., “Crystallization”, 4th ed., Butterworth-Heinemann, 2001, “6 Crystal growth”, pp. 216-288.
- [37] Ulrich, J., “Growth rate dispersion — a review”, *Crystal Research and Technology*, 24(3), 1989, pp. 249-257.
- [38] Abegg, C.F., Stevens, J.D., Larson, M.A., “Crystal size distributions in continuous crystallizers when growth rate is size dependent”, *AIChE Journal*, 14(1), 1968, pp. 118-122.
- [39] 久保田徳昭編著, “晶析工学”, 東京電機大学出版局, 2016, “第4章 結晶成長”, pp. 57-76.
- [40] 化学工学会編, “化学工学便覧”, 改訂六版, 丸善, 1999, 豊倉賢ら著 “9 晶析”, pp. 489-520.
- [41] Yang, Y., Nagy, Z.K., “Combined cooling and antisolvent crystallization in continuous mixed suspension, mixed product removal cascade crystallizers: Steady-state and startup optimization”, *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 54(21), 2015, pp. 5673-5682.
- [42] Power, G., Hou, G., Kamaraju, V.K., Morris, G., Zhao, Y., Glennon, B., “Design and optimization of a multistage continuous cooling mixed suspension, mixed product removal crystallizer”, *Chemical Engineering Science*, 133, 2015, pp. 125-139.
- [43] Hulburt, H.M., Katz, S., “Some problems in particle technology. A statistical mechanical formulation”, *Chemical Engineering Science*, 19(8), 1964, pp. 555-574.

- [44] Randolph, A.D., Larson, M.A., “Theory of Particulate Processes”, 1st ed., Academic Press, 1971, “Chapter 3. The Population Balance”, pp. 41-63.
- [45] MathWorks, “Solve stiff differential equations and DAEs - variable order method - MATLAB ode15s - MathWorks”, <https://jp.mathworks.com/help/matlab/ref/ode15s.html?lang=en>, accessed on 11/03/2021.
- [46] Randolph, A.D., Larson, M.A., “Theory of Particulate Processes”, 1st ed., Academic Press, 1971, “Chapter 2. Particle Distributions”, pp. 12-40.
- [47] Kubota, N., Doki, N., Ito, M., Sasaki, S., Yokota, M., “Seeded batch multi-stage natural cooling crystallization of potassium alum”, *Journal of Chemical Engineering of Japan*, 35(11), 2002, pp. 1078-1082.
- [48] Doki, N., Yokota, M., Sasaki, S., Kubota, N., “Size distribution of needle-shape crystals of monosodium L-glutamate obtained by seeded batch cooling crystallization”, *Journal of Chemical Engineering of Japan*, 37(3), 2004, pp. 436-442.
- [49] メトラー・トレド, “プロセス分析技術 (PAT) - メトラー・トレド”, [https://www.mt.com/jp/ja/home/applications/L1\\_AutoChem\\_Applications/L2\\_PAT.html](https://www.mt.com/jp/ja/home/applications/L1_AutoChem_Applications/L2_PAT.html), 2021/11/03 参照.
- [50] Center for Veterinary Medicine, Office of Regulatory Affairs, Center for Drug Evaluation and Research, “Guidance for Industry, PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance”, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, 2004.
- [51] Simon, L.L., Pataki, H., Marosi, G., Meemken, F., Hungerbühler, K., Baiker, A., Tummala, S., Glennon, B., Kuentz, M., Steele, G., Kramer, H.J.M., Rydzak J.W., “Assessment of recent process analytical technology (PAT) trends: A multiauthor review”, *Organic Process Research and Development*, 19(1), 2015, pp. 3-62.
- [52] メトラー・トレド, “医薬品研究開発の Quality by Design (QbD) | メトラー・トレド”, [https://www.mt.com/jp/ja/home/applications/L1\\_AutoChem\\_Applications/L2\\_PAT/quality-by-design.html](https://www.mt.com/jp/ja/home/applications/L1_AutoChem_Applications/L2_PAT/quality-by-design.html), 2021/11/03 参照.
- [53] Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research, “Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients, Guidance for Industry”, Revision 1, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, 2016.
- [54] Hamilton Company, “Bioprocess Monitoring and Control (Off-Line, At-Line, On-Line, In-Line / In-Situ) | Process Analytics | Hamilton Company”, <https://www.hamiltoncompany.com/process-analytics/process-analytical-technology/bioprocess-monitoring-and-control>, accessed on 11/03/2021.
- [55] Heinrich, J., Ulrich, J., “Application of Laser-Backscattering Instruments for In Situ Monitoring of Crystallization Processes - A Review”, *Chemical Engineering and Technology*,



35(6), 2012, pp. 967-979.

- [56] Nattkemper, A., Schleiden, T., Migliavacca, J.M., Melin, T., “Monitoring crystallization kinetics of azelaic acid by in situ FTIR spectroscopy in three-phase systems”, *Chemical Engineering and Technology*, 26(8), 2003, pp. 881-889.
- [57] Févotte, G., “In situ Raman spectroscopy for in-line control of pharmaceutical crystallization and solids elaboration processes: A review”, *Chemical Engineering Research and Design*, 85(7 A), 2007, pp. 906-920.
- [58] Höpfner, T., Bluma, A., Rudolph, G., Lindner, P., Scheper, T., “A review of non-invasive optical-based image analysis systems for continuous bioprocess monitoring”, *Bioprocess and Biosystems Engineering*, 33(2), 2010, pp. 247-256.
- [59] メトラー・トレド, “FBRM 測定法 (日本語版) - メトラー・トレド”, <https://www.mt.com/jp/ja/home/library/videos/automated-reactors/Lasentec-FBRM-Method-of-Measurement.html>, 2021/11/03 参照.
- [60] メトラー・トレド, “リアルタイム FTIR (ATR サンプルング技術) - メトラー・トレド”, [https://www.mt.com/jp/ja/home/products/L1\\_AutochemProducts/ReactIR/attenuated-total-reflectance-atr.html](https://www.mt.com/jp/ja/home/products/L1_AutochemProducts/ReactIR/attenuated-total-reflectance-atr.html), 2021/11/03 参照.
- [61] メトラー・トレド, “ラマン分光法とインライン分析 - メトラー・トレド”, [https://www.mt.com/jp/ja/home/applications/L1\\_AutoChem\\_Applications/Raman-Spectroscopy.html](https://www.mt.com/jp/ja/home/applications/L1_AutoChem_Applications/Raman-Spectroscopy.html), 2021/11/03 参照.
- [62] メトラー・トレド, “EasyViewer と iC Vision | ダイナミック粒子画像解析ツール”, [https://www.mt.com/jp/ja/home/products/L1\\_AutochemProducts/FBRM-PVM-Particle-System-Characterization/easyviewer.html](https://www.mt.com/jp/ja/home/products/L1_AutochemProducts/FBRM-PVM-Particle-System-Characterization/easyviewer.html), 2021/11/03 参照.
- [63] Ruf, A., Worlitschek, J., Mazzotti, M., “Modeling and experimental analysis of PSD measurements through FBRM”, *Particle and Particle Systems Characterization*, 17(4), 2000, pp. 167-179.
- [64] Worlitschek, J., Hocker, T., Mazzotti, M., “Restoration of PSD from chord length distribution data using the method of projections onto convex sets”, *Particle and Particle Systems Characterization*, 22(2), 2005, pp. 81-98.
- [65] Kail, N., Briesen, H., Marquardt, W., “Advanced geometrical modeling of focused beam reflectance measurements (FBRM)”, *Particle and Particle Systems Characterization*, 24(3), 2007, pp. 184-192.
- [66] MathWorks, “Uniformly distributed random numbers - MATLAB rand – MathWorks”, <https://jp.mathworks.com/help/matlab/ref/rand.html?lang=en>, accessed on 11/03/2021.
- [67] MathWorks, “Solve nonnegative linear least-squares problem - MATLAB lsqnonneg – MathWorks”, <https://jp.mathworks.com/help/optim/ug/lsgnonneg.html?lang=en>, accessed on

11/03/2021.

- [68] 精密工学会, “エバネッセント光 - Precipedia”, [http://precipedia.jspe.or.jp/wiki/index.php?title=%E3%82%A8%E3%83%90%E3%83%8D%E3%83%83%E3%82%BB%E3%83%B3%E3%83%88%E5%85%89#:~:text=%E3%82%A8%E3%83%90%E3%83%8D%E3%83%83%E3%82%BB%E3%83%B3%E3%83%88%E5%85%89%20\(%20evanescent%20light%20\)%20%E3%81%AF,%E5%9C%A8%E3%81%99%E3%82%8B%E7%89%B9%E6%80%A7%E3%82%92%E6%9C%89%E3%81%99%E3%82%8B%EF%BC%8E](http://precipedia.jspe.or.jp/wiki/index.php?title=%E3%82%A8%E3%83%90%E3%83%8D%E3%83%83%E3%82%BB%E3%83%B3%E3%83%88%E5%85%89#:~:text=%E3%82%A8%E3%83%90%E3%83%8D%E3%83%83%E3%82%BB%E3%83%B3%E3%83%88%E5%85%89%20(%20evanescent%20light%20)%20%E3%81%AF,%E5%9C%A8%E3%81%99%E3%82%8B%E7%89%B9%E6%80%A7%E3%82%92%E6%9C%89%E3%81%99%E3%82%8B%EF%BC%8E), 2021/11/03 参照.
- [69] Lewiner, F., Klein, J.P., Puel, F., Févotte, G., “On-line ATR FTIR measurement of supersaturation during solution crystallization processes. Calibration and applications on three solute/solvent systems”, *Chemical Engineering Science*, 56(6), 2001, pp. 2069-2084.
- [70] Nývlt, J., “Treatment of data on metastable zone width leading to nucleation characteristics and measurements in the system potassium dichromate - water”, *Kristall und Technik*, 15(7), 1980, pp. 777-786.
- [71] Kubota, N., “A new interpretation of metastable zone widths measured for unseeded solutions”, *Journal of Crystal Growth*, 310(3), 2008, pp. 629-634.
- [72] 久保田徳昭編著, “晶析工学”, 東京電機大学出版局, 2016, “第5章 準安定領域と核化”, pp. 77-97.
- [73] Kubota, N., Kobari, M., Hirasawa, I., “Analytical and numerical study of detector sensitivity and resolution effects on metastable zone width”, *CrystEngComm*, 15(11), 2013, pp. 2091-2098.
- [74] Kobari, M., Kubota, N., Hirasawa, I., “Simulation of metastable zone width and induction time for a seeded aqueous solution of potassium sulfate”, *Journal of Crystal Growth*, 312(19), 2010, pp. 2734-2739.
- [75] Palwe, B.G., Chivate, M.R., Tavaré, N.S., “Growth Kinetics of Ammonium Nitrate Crystals in a Draft Tube Baffled Agitated Batch Crystallizer”, *Industrial and Engineering Chemistry Process Design and Development*, 24(4), 1985, pp. 914-919.
- [76] Qiu, Y., Rasmuson, Å.C., “Nucleation and growth of succinic acid in a batch cooling crystallizer”, *AIChE Journal*, 37(9), 1991, pp. 1293-1304.
- [77] Dash, S.R., Rohani, S., “Iterative parameter estimation for extraction of crystallization kinetics of potassium chloride from batch experiments”, *The Canadian Journal of Chemical Engineering*, 71(4), 1993, pp. 539-548.
- [78] MathWorks, “Solve nonlinear least-squares (nonlinear data-fitting) problems - MATLAB lsqnonlin – MathWorks”, <https://jp.mathworks.com/help/optim/ug/lsgnonlin.html?lang=en>, accessed on 11/03/2021.
- [79] International Centre for Diffraction Data, “Powder Diffraction File: Organic and

- Organometallic Phases”, Newtown Square, 1999, “C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> Acetaminophen”, 39-1503.
- [80] International Centre for Diffraction Data, “Powder Diffraction File: Organic and Organometallic Phases”, Newtown Square, 1999, “C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O l-Arginine Hydrate”, 30-1528.
- [81] 国立天文台編, “理科年表プレミアム”, 丸善, 2021, “物理/化学部, 水の密度(液相だけの単相)”,  
[http://www.rikanenpyo.jp.ez.wul.waseda.ac.jp/member/?module=Member&p=Contents%26page%3DMS1catD%3AD%5EContents%26page%3D1\\_cPSx11x0200\\_2021\\_1%3Aco&action=Contents&page=1\\_cPSx11x0200\\_2021\\_1](http://www.rikanenpyo.jp.ez.wul.waseda.ac.jp/member/?module=Member&p=Contents%26page%3DMS1catD%3AD%5EContents%26page%3D1_cPSx11x0200_2021_1%3Aco&action=Contents&page=1_cPSx11x0200_2021_1), 2021/11/03 参照.
- [82] Jouyban, A., Chan, H.-K., Chew, N.Y.K., Khoubnasabjafari, M., Acree Jr., W.E., “Solubility prediction of paracetamol in binary and ternary solvent mixtures using Jouyban-Acree model”, Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 54(4), 2006, pp. 428-431.
- [83] Jolliffe, H.G., Gerogiorgis, D.I., “Process modelling, design and technoeconomic evaluation for continuous paracetamol crystallisation”, Computers and Chemical Engineering, 118, 2018, pp. 224-235.
- [84] Perrin, M.-A., Neumann, M.A., Elmaleh, H., Zaske, L., “Crystal structure determination of the elusive paracetamol Form III”, Chemical Communications, (22), 2009, pp. 3181-3183.
- [85] Shtukenberg, A.G., Tan, M., Vogt-Maranto, L., Chan, E.J., Xu, W., Yang, J., Tuckerman, M.E., Hu, C.T., Kahr, B., “Melt Crystallization for Paracetamol Polymorphism”, Crystal Growth and Design, 19(7), 2019, pp. 4070-4080.
- [86] Chemical Abstracts Service, “CAS SciFinder-n”, American Chemical Society, 2021, “CAS Registry Number 103-90-2, C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>, Acetamide, *N*-(4-hydroxyphenyl)-”, <https://scifinder-n-cas-org.ez.wul.waseda.ac.jp/searchDetail/substance/6183808c8bc1a11b91cb28ae/substanceDetails>, accessed on 11/03/2021.
- [87] Tomé, L.I.N., Domínguez-Pérez, M., Cláudio, A.F.M., Freire, M.G., Marrucho, I.M., Oscar Cabeza, O.C., Coutinho, J.A.P., “On the interactions between amino acids and ionic liquids in aqueous media”, Journal of Physical Chemistry B, 113(42), 2009, pp. 13971-13979.
- [88] Mallik, T., Kar, T., “Growth and characterization of nonlinear optical l-arginine dihydrate single crystals”, Journal of Crystal Growth, 285(1-2), 2005, pp. 178-182.
- [89] Mallik, T., Kar, T., Bocelli, G., Musatti, A., “Structural and thermal characterization of L-arginine dihydrate -a nonlinear optical material”, Crystal Research and Technology, 41(3), 2006, pp. 280-284.
- [90] 味の素編, “アミノ酸ハンドブック”, 工業調査会, 2005, “第 V 章 アミノ酸の化学的性質”, pp. 114-141.
- [91] Chemical Abstracts Service, “CAS SciFinder-n”, American Chemical Society, 2021, “CAS

- Registry Number 74-79-3, C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, L-Arginine”, <https://scifinder-n-cas-org.ez.wul.waseda.ac.jp/searchDetail/substance/618388098bc1a11b91cb335c/substanceDetails>, accessed on 11/03/2021.
- [92] El-Shahawy, A.S., Ahmed, S.M., Sayed, N.Kh., “INDO/SCF-CI calculations and structural spectroscopic studies of some complexes of 4-hydroxyacetanilide”, *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 66(1), 2007, pp. 143-152.
- [93] Manimaran, D., Jesintha John, C., Rastogi, V.K., Hubert Joe, I., “Growth and vibrational spectral investigation of nonlinear optical crystal L-Argininum Perchlorate-DFT study”, *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 109, 2013, pp. 173-178.
- [94] Schenkel, R., Jentys, A., Parker, S.F., Lercher, J.A., “INS and IR and NMR spectroscopic study of C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcohols adsorbed on alkali metal-exchanged zeolite X”, *Journal of Physical Chemistry B*, 108(39), 2004, pp. 15013-15026.
- [95] Lindenberg, C., Krättli, M., Cornel, J., Mazzoti, M., Brozio, J., “Design and optimization of a combined cooling/antisolvent crystallization process”, *Crystal Growth and Design*, 9(2), 2009, pp. 1124-1136.
- [96] Laloue, N., Couenne, F., Le Gorrec, Y., Kohl, M., Tanguy, D., Tayakout-Fayolle, M., “Dynamic modeling of a batch crystallization process: A stochastic approach for agglomeration and attrition process”, *Chemical Engineering Science*, 62(23), 2007, pp. 6604-6614.
- [97] Marchisio, D.L., Vigil, R.D., Fox, R.O., “Quadrature method of moments for aggregation-breakage processes”, *Journal of Colloid and Interface Science*, 258(2), 2003, pp. 322-334.
- [98] 化学工学会編, “化学工学便覧”, 改訂六版, 丸善, 1999, 増田弘昭ら著 “16 粉粒体操作”, pp. 835-894.
- [99] Vanni, M., “Approximate population balance equations for aggregation-breakage processes”, *Journal of Colloid and Interface Science*, 221(2), 2000, pp. 143-160.
- [100] Marchisio, D.L., Vigil, R.D., Fox, R.O., “Implementation of the quadrature method of moments in CFD codes for aggregation - breakage problems”, *Chemical Engineering Science*, 58(15), 2003, pp. 3337-3351.
- [101] 化学工学会編, “化学工学便覧”, 改訂六版, 丸善, 1999, 小川浩平ら著 “5 流動”, pp. 283-342.
- [102] 化学工学会編, “化学工学便覧”, 改訂六版, 丸善, 1999, 平岡節郎ら著 “7 攪拌”, pp. 421-454.
- [103] David, R., Paulaime, A.-M., Espitalier, F., Rouleau, L., “Modelling of multiple-mechanism agglomeration in a crystallization process”, *Powder Technology*, 130(1-3), 2003, pp. 338-344.

- [104] David, R., Marchal, P., Klein, J.-P., Villermaux, J., “Crystallization and precipitation engineering-III. A discrete formulation of the agglomeration rate of crystals in a crystallization process”, *Chemical Engineering Science*, 46(1), 1991, pp. 205-213.
- [105] 化学工学会編, “化学工学便覧”, 改訂六版, 丸善, 1999, 向阪保雄ら著 “4 粉粒体の特性”, pp. 231-280.
- [106] Smoluchowski, M.v., “Versuch einer mathematischen Theorie der Koagulationskinetik kolloider Lösungen”, *Zeitschrift für Physikalische Chemie*, 92U(1), 1918, pp. 129-168.
- [107] Saffman, P.G., Turner, J.S., “On the collision of drops in turbulent clouds”, *Journal of Fluid Mechanics*, 1(1), 1956, pp. 16-30.
- [108] Schumann, T.E.W., “Theoretical aspects of the size distribution of fog particles”, *Quarterly Journal of the Royal Meteorological Society*, 66(285), 1940, pp. 195-208.
- [109] Óciardhá, C.T., Hutton, K.W., Mitchell, N.A., Frawley, P.J., “Simultaneous parameter estimation and optimization of a seeded antisolvent crystallization”, *Crystal Growth and Design*, 12(11), 2012, pp. 5247-5261.
- [110] Quezada, G.R., Jeldres, M., Toro, N., Robles, P., Jeldres, R.I., “Reducing the magnesium content from seawater to improve tailing flocculation: Description by population balance models”, *Metals*, 10(3), 2020, 329.
- [111] Lim, Y.I., Le Lann, J.-M., Meyer, X.M., Joulia, X., Lee, G., Yoon, E.S., “On the solution of population balance equations (PBE) with accurate front tracking methods in practical crystallization processes”, *Chemical Engineering Science*, 57(17), 2002, pp. 3715-3732.
- [112] MathWorks, “Solve systems of linear equations  $xA = B$  for  $x$  - MATLAB `mrdivide` / - MathWorks”, <https://jp.mathworks.com/help/matlab/ref/mrdivide.html?lang=en>, accessed on 11/03/2021.
- [113] MathWorks, “Find minimum of constrained nonlinear multivariable function - MATLAB `fmincon` – MathWorks”, <https://jp.mathworks.com/help/optim/ug/fmincon.html?lang=en>, accessed on 11/03/2021.
- [114] Nývlt, J., Hostomský, J., “Graphical representation of various models for crystal size distribution in continuous flow crystallizers”, *Crystal Research and Technology*, 32(1), 1997, pp. 83-90.
- [115] Gordon, R.G., “Error bounds in equilibrium statistical mechanics”, *Journal of Mathematical Physics*, 9(5), 1968, pp. 655-663.
- [116] Doki, N., Kubota, N., Yokota, M., Kimura, S., Sasaki, S., “Production of sodium chloride crystals of uni-modal size distribution by batch dilution crystallization”, *Journal of Chemical Engineering of Japan*, 35(11), 2002, pp. 1099-1104.
- [117] Kubota, N., “Analysis of the effect of volume on induction time and metastable zone width

- using a stochastic model”, *Journal of Crystal Growth*, 418, 2015, pp. 15-24.
- [118] Maggioni, G.M., Mazzotti, M., “Modelling the stochastic behaviour of primary nucleation”, *Faraday Discussions*, 179, 2015, pp. 359-382.
- [119] Bakar, M.R.A., Nagy, Z.K., Saleemi, A.N., Rielly, C.D., “The impact of direct nucleation control on crystal size distribution in pharmaceutical crystallization processes”, *Crystal Growth and Design*, 9(3), 2009, pp. 1378-1384.
- [120] Saleemi, A.N., Rielly, C.D., Nagy, Z.K., “Comparative investigation of supersaturation and automated direct nucleation control of crystal size distributions using ATR-UV/vis spectroscopy and FBRM”, *Crystal Growth and Design*, 12(4), 2012, pp. 1792-1807.
- [121] Kim, J.-W., Kim, J.-K., Kim, H.-S., Koo, K.-K., “Application of internal seeding and temperature cycling for reduction of liquid inclusion in the crystallization of RDX”, *Organic Process Research and Development*, 15(3), 2011, pp. 602-609.
- [122] Lenka, M., Sarkar, D., “Improving crystal size distribution by internal seeding combined cooling/antisolvent crystallization with a cooling/heating cycle”, *Journal of Crystal Growth*, 486, 2018, pp. 130-136.
- [123] Nagy, Z.K., “Crystallization control approaches and models”, *NATO Science for Peace and Security Series A: Chemistry and Biology, Part F1*, 2017, pp. 289-300.
- [124] Biscans, B., “19th International Symposium on Industrial Crystallization: ISIC 19 : 16-19 September 2014 Toulouse - France : Book of Abstracts”, *EFCE*, 2014, Lee, M.-y., Geertman, R., Rauls, M., Daudey, P., “Challenges in Industrial Crystallization”, pp. 269-272.
- [125] 化学工学会編, 化学工学会材料界面部会 晶析技術分科会著, “最近の化学工学 64 晶析工学は、どこまで進歩したか”, 三恵社, 2015, 平沢泉, “第5章 国際的に見た晶析工学の進展と挑戦”, pp. 55-61.
- [126] Doki, N., Kubota, N., Yokota, M., Chianese, A., “Determination of critical seed loading ratio for the production of crystals of uni-modal size distribution in batch cooling crystallization of potassium alum”, *Journal of Chemical Engineering of Japan*, 35(7), 2002, pp. 670-676.
- [127] Hojjati, H., Rohani, S., “Cooling and seeding effect on supersaturation and final crystal size distribution (CSD) of ammonium sulphate in a batch crystallizer”, *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*, 44(9), 2005, pp. 949-957.
- [128] Mesbah, A., Landlust, J., Huesman, A.E.M., Kramer, H.J.M., Jansens, P.J., Van den Hof, P.M.J., “A model-based control framework for industrial batch crystallization processes”, *Chemical Engineering Research and Design*, 88(9), 2010, pp. 1223-1233.
- [129] Doki, N., Kubota, N., Sato, A., Yokota, M., “Effect of cooling mode on product crystal size in seeded batch crystallization of potassium alum”, *Chemical Engineering Journal*, 81(1-3), 2001, pp. 313-316.

- [130] Maggioni, G.M., Mazzotti, M., “A Stochastic Population Balance Equation Model for Nucleation and Growth of Crystals with Multiple Polymorphs”, *Crystal Growth and Design*, 19(8), 2019, pp. 4698-4709.
- [131] Mersmann, A., Bartosch, K., “How to predict the metastable zone width”, *Journal of Crystal Growth*, 183(1-2), 1998, pp. 240-250.
- [132] Mullin, J.W., “Crystallization”, 4th ed., Butterworth-Heinemann, 2001, “8 Industrial techniques and equipment”, pp. 315-402.
- [133] Jones, A.G., Mullin, J.W., “Programmed cooling crystallization of potassium sulphate solutions”, *Chemical Engineering Science*, 29(1), 1974, pp. 105-118.
- [134] Jones, A.G., “Optimal operation of a batch cooling crystallizer”, *Chemical Engineering Science*, 29(5), 1974, pp. 1075-1087.
- [135] Mullin, J.W., Nývlt, J., “Programmed cooling of batch crystallizers”, *Chemical Engineering Science*, 26(3), 1971, pp. 369-377.
- [136] Ward, J.D., Mellichamp, D.A., Doherty, M.F., “Choosing an operating policy for seeded batch crystallization”, *AIChE Journal*, 52(6), 2006, pp. 2046-2054.
- [137] Tseng, Y.-T., Ward, J.D., “Comparison of objective functions for batch crystallization using a simple process model and Pontryagin's minimum principle”, *Computers and Chemical Engineering*, 99, 2017, pp. 271-279.
- [138] Sarkar, D., Rohani, S., Jutan, A., “Multi-objective optimization of seeded batch crystallization processes”, *Chemical Engineering Science*, 61(16), 2006, pp. 5282-5295.
- [139] Chemical Abstracts Service, “CAS SciFinder-n”, American Chemical Society, 2021, “CAS Registry Number 7778-80-5,  $\text{H}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 2\text{K}$ , Sulfuric acid potassium salt (1:2)”, <https://scifinder-n-cas-org.ez.wul.waseda.ac.jp/searchDetail/substance/61854adb3e3f852be1fe50fc/substanceDetails>, accessed on 11/03/2021.
- [140] Kobari, M., Kubota, N., Hirasawa, I., “Computer simulation of metastable zone width for unseeded potassium sulfate aqueous solution”, *Journal of Crystal Growth*, 317(1), 2011, pp. 64-69.
- [141] MathWorks, “Find minimum of single-variable function on fixed interval - MATLAB fminbnd – MathWorks”, <https://jp.mathworks.com/help/matlab/ref/fminbnd.html?lang=en>, accessed on 11/03/2021.
- [142] Liang, K., White, G., Wilkinson, D., Ford L.J., Roberts, K.J., Wood, W.M.L., “Examination of the Process Scale Dependence of L-Glutamic Acid Batch Crystallized from Supersaturated Aqueous Solutions in Relation to Reactor Hydrodynamics”, *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 43(5), 2004, pp. 1227-1234.

- [143] Procos S.p.A, ” キロラボ - Procos”, <https://www.procos.it/ja/capability-expertise/manufacturing/kilolab/>, 2021/11/03 参照.
- [144] Kubota, N., Karasawa, H., Kawakami, T., “On estimation of critical supercooling from waiting times measured at constant supercooling — A secondary nucleation from a single seed crystal of potash alum suspended in agitated solution —”, *Journal of Chemical Engineering of Japan*, 11(4), 1978, pp. 290-295.
- [145] Bauer, L.G., Rousseau, R.W., McCabe, W.L., “Influence of crystal size on the rate of contact nucleation in stirred - tank crystallizers”, *AIChE Journal*, 20(4), 1974, pp. 653-659.
- [146] Toyokura, K., Mogi, J., Hirasawa, I., “Secondary nucleation of K-alum by minimum size seeds in a stirred vessel”, *Journal of Chemical Engineering of Japan*, 10(1), 1977, pp. 35-39.
- [147] 久保田徳昭編著, “晶析工学”, 東京電機大学出版局, 2016, “第 13 章 スケールアップ”, pp. 194-205.
- [148] OpenQBMM, “OpenQBMM - An open-source implementation of Quadrature-Based Moment Methods”, <https://www.openqbm.org/>, accessed on 11/23/2021.



## 研究業績

## 【論文】

J. Unno, R. Umeda, I. Hirasawa, “Computing Crystal Size Distribution by Focused-Beam Reflectance Measurement when Aspect Ratio Varies”, *Chemical Engineering and Technology*, 41(6), 2018, 1147-1151.

J. Unno, I. Hirasawa, “Partial Seeding Policy for Controlling Crystal Size Distribution of Product in Batch Cooling Crystallization”, *Journal of Chemical Engineering of Japan*, 52(6), 2019, 501-507.

J. Unno, H. Kawase, R. Kaneshige, I. Hirasawa, “Estimation of Kinetics for Batch Cooling Crystallization Using Focused-Beam Reflectance Measurement”, *Chemical Engineering and Technology*, 42(7), 2019, 1428-1434.

J. Unno, I. Hirasawa, “Parameter Estimation of the Stochastic Primary Nucleation Kinetics by Stochastic Integrals Using Focused-Beam Reflectance Measurement”, *Crystals*, 10(5), 2020, 380.

J. Unno, I. Hirasawa, “Partial Seeding Policy for Controlling Crystal Quality in Batch Cooling Crystallization”, *Chemical Engineering and Technology*, 43(6), 2020, 1065-1071.

J. Unno, I. Hirasawa, “Numerical Simulations of Seeded Batch Crystallization Demonstrating the Effect of Stochastic Nucleation on Crystal Product Quality”, *Journal of Chemical Engineering of Japan*, 54(7), 2021, 380-386.

## 【講演】

海野城衣, 平沢泉, 「粒径分布の相対粒子数変換を用いた FBRM によるコード長分布の算出」, 化学工学会第 82 年会, 東京, 2017 年 3 月.

海野城衣, 平沢泉, 「FBRM と FT-IR-ATR を用いた二次核化速度パラメータの決定」, 化学工学会東京大会 2017, 東京, 2017 年 8 月.

J. Unno, R. Umeda, I. Hirasawa, “Transformation of CLD from FBRM into CSD when aspect ratio changes with crystal size”, *The 24th International Workshop on Industrial Crystallization (BIWIC2017)*, Dortmund, Germany, Aug. 2017.

J. Unno, R. Umeda, I. Hirasawa, “Transformation of CSD when aspect ratio changes with crystal size into CLD from FBRM”, *The 20th International Symposium on Industrial Crystallization (ISIC20)*, Dublin, Ireland, Sept. 2017.

海野城衣, 平沢泉, 「FBRM を用いた L - アルギニンの回分冷却晶析の速度論モデルとパラメータの推定」, 化学工学会第 83 年会, 大阪, 2018 年 3 月.

J. Unno, H. Kawase, R. Kaneshige, I. Hirasawa, “Kinetic Model and Parameter Estimation for Batch Cooling Crystallization of Acetaminophen Using Focused-Beam Reflectance Measurement”, *Asian Crystallization Technology Symposium 2018 (ACTS-2018)*, Biopolis, Singapore, June 2018.

兼重麗弥, 海野城衣, 平沢泉, 「FBRM と FT-IR-ATR を用いた核化・成長パラメータの推定」, 化学工学会室蘭大会 2018, 室蘭, 2018 年 8 月.

J. Unno, H. Kawase, R. Kaneshige, I. Hirasawa, “Estimation of the kinetics for batch cooling crystallization of active pharmaceutical ingredients using focused-beam reflectance measurement”, The 25th International Workshop on Industrial Crystallization (BIWIC2018), Rouen, France, Sept. 2018.

C. Matsumoto, J. Unno, I. Hirasawa, “Analysis on Seeding Effect of Pt Reduction Crystallization”, The 25th International Workshop on Industrial Crystallization (BIWIC2018), Rouen, France, Sept. 2018.

海野城衣, 平沢泉, 「回分冷却晶析により生成する製品性状を制御するためのパーシャルシーディングポリシー」, 化学工学会第 84 年会, 東京, 2019 年 3 月.

J. Unno, I. Hirasawa, “Partial seeding policy for controlling crystal properties of active pharmaceutical ingredient in batch cooling crystallization”, The 26th International Workshop on Industrial Crystallization (BIWIC2019), Rayong, Thailand, Aug. 2019.

J. Unno, I. Hirasawa, “Cooling and seeding policies of partial seeding for controlling crystal properties in batch crystallization”, 18th Asian Pacific Confederation of Chemical Engineering Congress (APCChE2019), Sapporo, Japan, Sept. 2019.

海野城衣, 平沢泉, 「確率論的核化が種晶添加回分晶析の製品品質に及ぼす影響に関する数値シミュレーション」, 化学工学会第 51 回秋季大会, オンライン開催, 2020 年 9 月.

海野城衣, 真崎郁菜, 平沢泉, 「収束ビーム反射測定法を用いた医薬品結晶の破碎及び凝集の数理モデル化」, 化学工学会第 86 年会, オンライン開催, 2021 年 3 月.

R. Takahashi, J. Unno, I. Hirasawa, “Effect of Cooling Mode on the Optimization of Pharmaceutical Crystal Quality in Partially Seeded Crystallization”, The 5th Asian Crystallization Technology Symposium (ACTS-2021), Pattaya, Thailand, May 2021.

J. Unno, I. Hirasawa, “Mathematical optimization of partially seeded cooling crystallization accompanied by agglomeration and breakage of crystals”, The 21st International Symposium on Industrial Crystallization (ISIC21), Online Event, Sept. 2021.

#### 【著書】

平沢泉, 海野城衣, 「分離プロセスの最適化とスケールアップの進め方」, 4 章「晶析操作の条件検討とスケールアップの正しい進め方」, 2 節「晶析工程における粒径と形状の制御」, 技術情報協会, 2019 年 11 月.

I. Hirasawa, J. Unno, I. Masaki, “Linearized Parameter Estimation Methods for Modeled Crystallization Phenomena Using In-Line Measurements and Its Application to Optimization of Partially Seeded Crystallization in Pharmaceutical Processes” in a collected work “Optimization of Pharmaceutical Processes” in the book series “Springer Optimization and Its Applications”, Springer Nature, (to be published).