

## 1. 晶析操作と結晶品質

晶析は、固液界面で起こる物質移動現象、すなわち核発生と結晶成長を利用して、液相中に含まれる特定成分を固相中に濃縮する拡散分離操作である。晶析の特徴は、**分離精製（分離プロセス）**と**粒子製造（粉体プロセス）**が同時に進む点にある。このことから、液相中の特定成分を選択的に分離する過程の中で、結晶品質の制御が可能である。晶析操作の目的が粒子製造に置かれる場合、粒径や形状を制御する以前に、粒度の均質な結晶（**単分散結晶**）の製法を確立しておく必要がある。得られる個々の結晶粒子が揃いであれば、結晶粒子の集合体としての粉体の品質も揃いとなる為（不良品の結晶が多く含まれる為）、粉体製品に求められている機能（流動性、溶解性、充填性等）が十分に発揮されない。一般に、単分散結晶を製造するには、種品の滞留時間に分布が理論上生じない回分操作が望ましい。回分操作の場合、多少の過飽和度を与えた時点で種品を全量添加し、所定の回分時間で製品懸濁液を全量回収する。したがって、個々の種品が経験する成長時間は等しく、種品の品質（単分散性）が製品に反映されやすい。一方、連続操作の場合、種品の滞留時間に分布が生じる。すなわち、装置内に長時間滞留した種品と短時間滞留した種品が製品流に混入する。この場合、個々の種品が経験する成長時間に差が生じる為、製品粒径のバラツキは回分操作の場合よりも顕著となる。

## 2. Griffithsの単分散化条件（化学工学、晶析工学）

粗大な単分散結晶を得るための操作指針について、Griffithsは、1925年の論文“Mechanical crystallization”の中で次のように述べている。（**Griffithsの単分散化条件**）（H.G.Griffiths, *Journal of the society of chemical industry*, **44**, 7T-18T (1925) ※回分冷却晶析に関する最初の論文。）

“it is very important that **the amount of crystal surface represented to the solution shall be adequate**. The ideal crystallising plant for producing grown crystals is therefore one in which **the area of crystal surface per unit volume is a maximum**, and one in which **the rate of cooling or removal of the solvent can be adjusted so that the solution does not reach the unstable region at any time**.”（中略）

“it is necessary to employ some form of apparatus in which **the solution can be brought into contact with a sufficient area of crystal surfaces**. It is also necessary that **the temperature and concentration of all parts of the solution can be controlled**, and that **the crystals shall be prevented from growing together into agglomerated masses**.”（中略）  
“**If the movement be too violent the crystals will suffer**

**attrition and large crystals will be difficult, if not possible, to obtain.**”

- ①溶液に露出している結晶表面積が適当であること。
- ②単位液体積当たりの結晶表面積が最大であること。
- ③冷却や蒸発の速度が不安定域に到達しない程度に調節されること。（新たな核化が抑止されること。）
- ④過飽和溶液が結晶表面を十分に濡らすこと。
- ⑤溶液中の温度や濃度が均質であること。
- ⑥結晶間の凝集が抑止されること。
- ⑦結晶の破砕が抑止されること。

上記の条件①～⑦は、次の三点に集約される。

- ⑧結晶表面積が十分に与えられること。（①②）
- ⑨結晶と溶液の混合が良好であること。（②④⑤⑥）
- ⑩結晶個数が操作中に変化しないこと。（③⑥⑦）

種品が添加されない、一次核発生を伴う操作の場合は、条件①～⑦に加えて、次の条件が必要となる。

- ⑪一次核発生が短時間の内に終了すること。

この場合、条件⑩「結晶個数が操作中に変化しないこと。」は、核発生終了後に対して適用される。その他、連続操作の場合を考慮すると、次の条件が必要となる。

- ⑫結晶の滞留時間と成長時間が等しいこと。

条件③に着目した事例として、1971年にMullin & Nývltが提唱した**制御冷却法(controlled cooling)**が有名である（J.W. Mullin, J. Nývlt, *Chemical Engineering Science* **26**, 369-377 (1971)）。工学的には、過飽和生成速度と種品成長速度（種品無添加の場合は、結晶析出速度）を等置することで、最適な冷却曲線の式が導かれる。ここで、過飽和生成速度と種品成長速度の均衡が満たされる理想的な条件を、**「過飽和速度に関する理想成長条件」**と呼ぶことを提案したい。過飽和生成速度は、冷却、蒸発、貧溶媒添加等の速度に相当するので、実用上は、種品の成長速度に合わせて、これらの過飽和と操作条件を決定することになる。なお、本法を用いることで、製品結晶の単分散性はある程度改善されるが、微結晶の生成が完全に抑止される訳ではないことに留意する必要がある。

条件⑧および⑩に着目した事例として、1990年代後半から2000年初期にかけて岩手大の久保田らが検討した**シーディング法(seeding policy)**が有名である（N. Kubota et al., *Powder Technology* **121**, 31-38 (2001) ※他数編）。工学的には、製品個数と種品個数（種品無添加の場合は、核発生個数）を等置することで、最適な種品添加比（理論収量に対する種品重量の比）を与える理想成長曲線が導かれる。久保田らは、製品結晶個数と種品添加個数の均衡が満たされる理想的な条件を単に「理想成長条件」と

呼んでいるが、ここでは、制御冷却法の場合と区別する為、**「結晶個数に関する理想成長条件」**と呼ぶことを提案したい。

## 3. 杉本の単分散化条件（コロイド化学、写真化学）

化学工学分野とは別に、コロイド超微粒子の調製とその分布制御に関する方法論が、工業化学分野において古くから研究されている。とくに、銀塩写真用フィルム乳剤に含まれるハロゲン化銀微結晶は、粒径によって感度と画質が変化する為、高い単分散性が要求される。ハロゲン化銀を含む、種々の単分散微結晶を得るための指針について、東北大の杉本は、コロイド化学の立場から次の三点を挙げている。（**杉本の単分散化条件**）（たとえば、日本写真学会編、改訂写真工学の基礎（銀塩写真編）、コロナ社、pp.185-209 (1995) ※他多数の著書と論文）

- ⑬核生成期と成長期の明確な分離
- ⑭凝集の抑止
- ⑮モノマーの留保

条件⑬「核生成期と成長期の明確な分離」は、溶質濃度が過溶解度曲線を超えて不安定域に入り、結晶核が生成した時点でいち早く不安定域から逃れ、後発の核発生を抑止しつつ、準安定域において一次核のみを成長させること、を説いている。このことは、Griffithsの単分散化条件の⑩と③に相当する。同様に、条件⑭「凝集の抑止」は、Griffithsの単分散化条件⑥に相当する。また、条件⑮「モノマーの留保」とは、溶質イオン（モノマー）の濃度が準安定域を超えない様に（供給された溶質が即座に消費されない様に）、溶質イオンを反応槽内で留保（貯蔵）する、ことを説いている。このことは、Griffithsの単分散化条件③に相当する。Griffithsの単分散化条件と杉本のそれを比較すると、杉本の場合、結晶表面積や破砕については言及されていない。これは恐らく、杉本の条件が、微結晶生成系を念頭に置いたものになっているためと思われる。ハロゲン化銀の様な微結晶の場合、通常の易溶性塩晶析で得られる粗大な結晶と比較して、比表面積が大きくなることから、結晶表面積が不足するという点での心配は、もとより無さそうである。加えて、コロイド粒子生成系の場合、製品粒径がナノ・マイクロオーダーであることから、種品の利用は考えにくい。このことも、結晶表面積に対する意識が低い一因となっている様に思われる。破砕に対する意識が低いことについても同様であり、コロイド粒子生成系の場合、もとより破砕の心配がほとんど無いためである。すなわち、粒径がナノ・マイクロオーダーの場合、粒子重量が小さいことから、攪拌翼や器壁との衝突により結晶粒子が受けるエネルギーは小さく、破砕は起こりにくい。（攪拌槽内の流れに結晶粒子が乗りやすく、衝突が起こりにくい。）

Controlled Double Jet法を用いた銀塩写真用ハロゲン化銀乳剤の製造は、杉本の三条件を満たした初期の事例で

ある。ハロゲン化銀の単分散微結晶は、工業的には、硝酸銀水溶液とハロゲン化銀水溶液を反応槽内の攪拌翼近傍に同時添加し、精密に混合することで得られる。種品は、添加されない。攪拌翼近傍では、ナノ寸法の不安定な結晶核が大量に生成する。これらの結晶核は、攪拌の吐出流によって液本体へ輸送される。液本体では、不安定な結晶核が溶解し、サブ・ミクロン（数百nm）～シングル・ミクロン寸法（数μm）の安定な粗大結晶が成長する、**Ostwald ripening現象（熟成）**が支配的となる。これは、微結晶と粗大結晶の溶解度が、同じ溶液中においても、互いに異なるために起こる現象である。このように、攪拌翼近傍では核発生が支配的となり、液本体では熟成による結晶成長が支配的となることから、条件⑬「核生成期と成長期の明確な分離」が装置設計の観点から満たされることになる。加えて、反応槽内には、高分子電解質のゼラチンが添加される。ゼラチンは、ハロゲン化銀微結晶の表面を保護する役割があるため、条件⑭「凝集の抑止」が満たされることになる。また、条件⑮「モノマーの貯蔵」は、反応槽内の銀イオン濃度を原料ポンプ側にフィード・バックし、原料の添加速度を自動制御することで実現している。

## 4. 単分散化条件まとめ（晶析工学、粉体工学）

以上を踏まえ、Griffithsの条件を種品無添加系と連続操作系へ拡張し、杉本の条件を補完すると、単分散化の条件は次の六点で整理される。

- ⑯核化と成長の過程を分離すること（一次核発生を短時間の内に終了させること）（成長中の新たな核発生を抑止すること）
- ⑰結晶の表面積を十分に与えること（結晶の表面上で過飽和度を消費させること）（新鮮な液が結晶の表面を万遍なく濡らすこと）
- ⑱過飽和度の生成と消費を均衡させること（過飽和度を準安定域内で操作すること）（冷却や蒸発の速度を成長速度に合わせること）
- ⑲結晶と液の混合を良好にすること（局所での過飽和生成を抑止すること）（結晶と接触する液を速やかに更新すること）（表面近傍の過飽和分布を無くすこと）
- ⑳成長中の結晶個数を一定に保つこと（破砕等による後発の核発生を抑止すること）（結晶間の凝集を抑止すること）
- ㉑結晶の滞留時間と成長時間を等しくすること（結晶の滞留時間分布を無くすこと）

ただし、これらの条件は微結晶の溶解操作（**微結晶除去**）を考慮していないことに留意する必要がある。微結晶除去については、たとえば、㉒外部循環流路に加熱器を据付ける、㉓冷却晶析中の加熱操作、㉔蒸発晶析中のさし水添加、㉕貧溶媒晶析中の良溶媒添加等がある。