

令和 3 年 6 月 10 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K04816

研究課題名(和文) 過飽和溶液中の不均一界面の一方方向移動による結晶核発生の誘導

研究課題名(英文) Induction of crystal nucleation by the unidirectional movement of the heterogeneous interface in a supersaturated solution

研究代表者

五十嵐 幸一 (Igarashi, Koichi)

大阪市立大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号：70315977

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：有機結晶の不均一核化現象を明らかにするために、L-アラニンの過飽和溶液にポリプロピレンなどのプラスチック片を挿入し、核発生確率を評価した。プラスチックの移動速度を0.5, 2.0, 5.0mm/sに設定して溶液に浸漬した結果、2.0mm/sで最大の核発生誘導効果が得られた。次に、結晶多形の異なるポリプロピレン(-PP, -PP)を用いて核発生誘導を試みた。-PPはL-アラニンの核発生を誘導したが、-PPでは誘導効果が小さかった。また、 / 比率の異なるポリプロピレンを溶液に作用させた結果、晶比率と核発生確率には相関関係があった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

晶析操作は、医薬品、食品、化学製品の生産に広く用いられている分離精製操作のひとつであるが、粒径や粒径分布、結晶多形、形状、純度などの様々な結晶特性を制御する必要があり、「目的の機能を有する材料を創製する操作」としての役割も重要である。特に核発生過程は重要で、核発生の頻度やタイミングが粒径や分布に直接的な影響を及ぼす。結晶核発生メカニズムを解明することは学術的および社会的に有益である。

研究成果の概要(英文)：The movement of plastic pieces on the nucleation of L-alanine crystals. The plastic pieces such as polypropylene were inserted into the supersaturated solution of L-alanine, and the probability of nucleation was evaluated. When the moving speed of the plastic pieces was set to 0.5, 2.0, 5.0 mm/s, the maximum nucleation induction effect was obtained at 2.0 mm/s. Next, we attempted to induce nucleation using polypropylenes with different polymorphisms (-PP, -PP). The -PP induced the nucleation of L-alanine, but -PP had only a small inducing effect. Finally, the polypropylene with different / ratios was applied to the solution, there was a clear correlation between the crystal ratio and the probability of nucleation.

研究分野：晶析工学

キーワード：結晶核発生 不均一界面 結晶多形

### 1. 研究開始当初の背景

晶析操作は、医薬品、食品、化学製品の生産に広く用いられている分離精製操作のひとつであるが、粒径や粒径分布、結晶多形、形状、純度などの様々な結晶特性を制御する必要があり、「目的の機能を有する材料を創製する操作」としての役割も重要である。結晶化は核発生と成長の2段階のプロセスで進行する。特に核発生過程は重要で、核発生の頻度やタイミングが粒径や分布に直接的な影響を及ぼす。また、結晶多形が異なると溶解度や安定性などが大きく変化するため、医薬品原薬の晶析では厳密な制御が求められる。多形の制御は起源となる結晶核の構造を制御することであり、本質的に核発生過程の制御であると言っても過言ではない。このように核発生は重要な過程であり、晶析技術の進歩のためには、結晶の核発生過程に関する学術的な理解が不可欠であると言える。

核発生は、結晶のない溶液から結晶が発生する一次核化と、既に存在する結晶に起因して結晶が発生する二次核化に大別される。我々は以前、静置条件下で液の流動が起こらない条件下であっても既にある結晶が一次核化を誘導することを発見した。過飽和溶液中の溶質の濃度勾配による一方向への拡散が結晶核発生に影響を及ぼすことを確認し、論文発表している<sup>(1)</sup>。しかし、この「溶質の一方向への拡散が核発生を誘導する」現象についての知見は不足しているというのが背景であった。

### 2. 研究の目的

従来の古典的核形成理論では、溶質分子は過飽和溶液中で集合と離散を繰り返しており、ある臨界サイズを超えたクラスターだけが結晶核となり成長すると説明されてきた。しかし、この理論では集合体の構造について全く言及されていない。同じサイズの集合体でも、ランダムな凝集体では結晶となり得ず、結晶核になるには分子が規則正しく並んだ集合体に構造転換する必要がある。そのトリガーの1つとして、前述の「分子の一方向への拡散」が挙げられるのではないかと考えた。このような分子を一方向へ動かすという操作は拡散以外でも実現できる。このような分子を一方向へ動かすという操作は拡散以外でも実現できる。予備実験として、以下の様な実験を行った。6種類のプラスチックの細板をL-アラニン水溶液に浸漬し、一方向に動かすという実験である。そして、以下の様な結論を得た(Fig. 1)。

- 1) プラスチックを入れない溶液では核化しない
- 2) プラスチックを入れて静置した場合は核化しない
- 3) プラスチックを上下に動かすと核が発生する

これらの結果は、溶液中の溶質分子はプラスチック表面と何らかの相互作用をしており、それが一方向に動かされることによって核発生が誘導されたことを示している。

溶液に浸漬した様々な樹脂が核発生に及ぼす影響についての検討は、多数報告されている。樹脂の官能基を様々な物に置き換えるなどの詳細な検討が行われている。プラスチック等を浸漬すれば、その界面で溶質分子間の相互作用が生じることは誰でも想像できる。本課題の学術的な独自性は、分子を一方向に動かすという動的な操作を取り入れることにある。この現象を学術的に明らかにすれば、これまで原因不明で未解決のトラブルの打開策が得られるかと期待される。例えば、通常の回分晶析なら核化しない条件でも、マイクロ流路を利用した晶析装置などでは過度の核発生が起こり、目詰まりして運転できないなどのトラブルである。

本研究では、プラスチック表面を利用した分子の一方向への移動が核発生に及ぼす影響について明らかにすることを目的とした。



Fig.1 プラスチックの移動がL-アラニンの結晶核発生に及ぼす影響

### 3. 研究の方法

プラスチックはポリプロピレン (-PP、プライムポリマー製)を使用した。プラスチック片の

作製には金属製の金型を用いた。金型にそれぞれのプラスチックを入れ、プレス機を用いて 200 、 8~10MPa の条件でプレスすることで、実験に使用した縦 60 mm、横 3 mm、厚み 1 mm のプラスチック片を作製した。-PP の調製においては  $\beta$  核剤であるエヌジェスター NU-100 を -PP に添加し混練してプレスし、常温で 30 分間静置することで徐冷し、PP を結晶化させた後、金型から離すことで、プレートを作製した。

プラスチックを動かす速度を正確に制御するために、シグマ光機 (株) の自動ステージ (SGSP20-35X) を取り付けしたプラスチック移動装置を作製した (Fig.2)。この自動ステージに 6 本のプラスチックを取り付け、試験管中の L-アラニン溶液にプラスチックを所定の速度で出し入れできるように設計した。

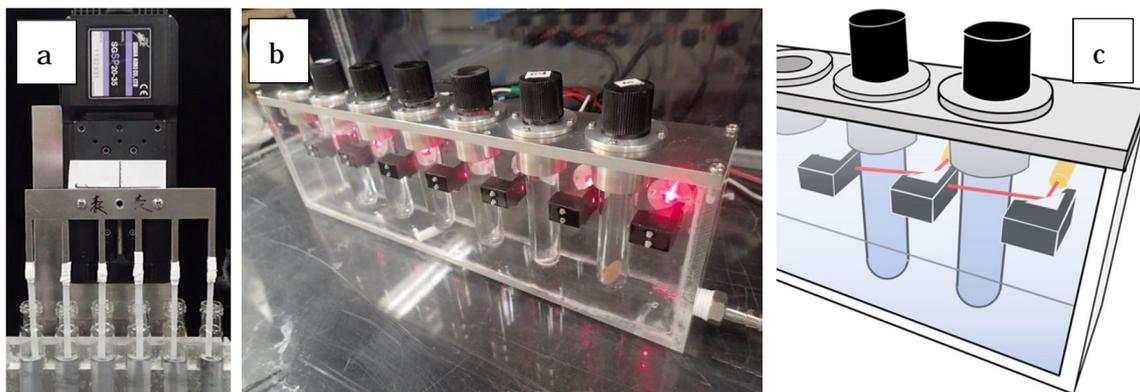


Fig. 2 実験装置(a:プラスチック昇降装置、b:結晶化装置、c:レーザー照射部の模式図)

濃度 197mg/g (過飽和度 1.25 20°C) となるように L-アラニン純水に 40 で溶解させた。その後、埃等の異物の混入を防ぐためにクリーンベンチ内で 0.45 $\mu$ m メンブレンフィルターを用いてろ過しながら、10 mL ずつねじ口試験管に分注した。実験開始時に結晶が全くないことを保証するために、これらの溶液を 47.8°C の恒温槽内で 16 時間保持した。47.8 は 197 mg/g が飽和度 0.93 となる温度である。次に溶液の入った試験管を 20°C の恒温槽に移し、15 分後に自動ステージを用いて L-アラニン溶液に各プラスチックを一度だけ垂直に 35 mm 上下させて浸漬した。プラスチックの移動速度は 0.1, 0.5, 2.0, 5.0 mm/s に設定した。プラスチックを作用させた後、試験管を Fig.2(b) および (c) で示した結晶観察用装置に移し 20 で保持した。各試験管に横からレーザー光を照射し、溶液からの散乱光をカメラで検出することで核発生が起こった時間を記録した。

核発生の評価にはポワソン分布を用いた解析法 (下式) を適用した。

$$P(t) = 1 - \exp(-J V (t - t_g))$$

ここで、 $P(t)$  [-] は時刻  $t$  [s] において結晶核が発生する確率、 $J$  [# / s · mL] は核発生速度、 $t_g$  [s] は真の核発生から目視できる結晶に成長するまでの遅れ時間である。

#### 4. 研究成果

L-アラニン過飽和溶液に様々な移動速度でプラスチックを一度だけ浸漬し、結晶核発生に及ぼす影響について検討した。核条件において少なくとも 24 本の試験管を用いて実験を行った。各

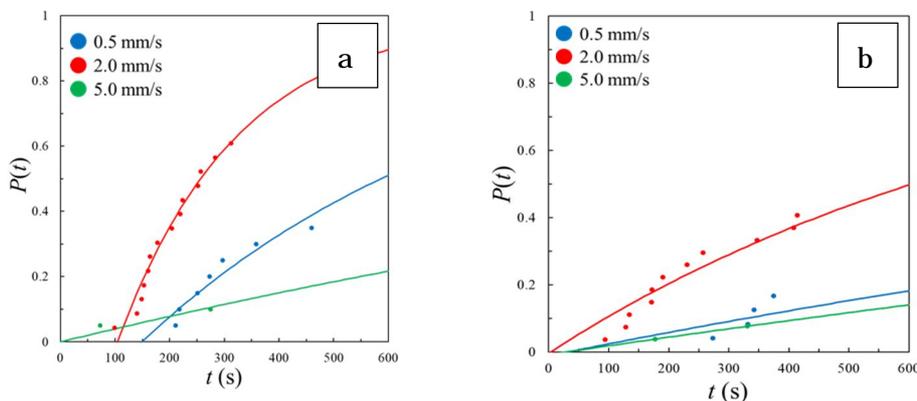


Fig. 3 過飽和度 1.25 における PP を用いた時の L-アラニンの結晶核形成の累積分布関数 (a:ポリプロピレン、b:高密度ポリエチレン)

試験管で結晶が初めて確認された時間を記録し、24 サンプル中の割合  $P(t)$  として評価した。一例として、過飽和度 1.25 で行った結果を示す (Fig.3)。時間と共に結晶が析出するサンプルが増えていくが、最も結晶化を促進したのは 2.0mm/s の時であった。他の飽和度、別のプラスチック (高密度ポリエチレン) でも同様の実験を行ったが、やはり 2.0mm/s で最大の核発生誘導効果を示した。

プラスチックの移動速度によって L-アラニンの核形成速度が変化する理由について以下のように考察した。プラスチックの移動による核形成誘導には 2 つのプロセスが必要であると考えられる。一つ目は、溶質分子とプラスチック表面との分子間相互作用の形成である。二つ目は、プラスチックの移動に伴う溶質分子の一方向の移動である。これらの結果は移動速度 0.5 mm/s では速度が小さすぎるために、L-アラニン分子の拡散速度より速い会合体の一方向への移動を促せなかったと示唆している。一方、移動速度 5.0 mm/s では速度が大きすぎるため、分子間相互作用が形成できなかったと考えられる。以上の理由から、L-アラニンの核形成誘導に最適なプラスチックの移動速度が存在したと考えられる。

我々の仮説ではプラスチックと L-アラニンがまず分子間で相互作用し、移動により核発生が誘導されると考えているが、実験に使用したプラスチックは全て疎水性であり、アミノ酸と相互作用するような水酸基などの官能基を持たない。それにもかかわらず、ポリプロピレンと高密度ポリエチレンでは明らかに核発生誘導効果に違いが見られた。そこで、プラスチックの分子表面の構造に着目した。ポリプロピレンおよび高密度ポリエチレンはどちらも結晶性ポリマーである。Fig. 4 に各ポリマーおよび L-アラニン結晶の XRD 測定結果を示す。XRD の散乱パターンは結晶構造に由来するものであり、表面の規則性が結晶核発生誘導しているのではないかと考えた。その結果、ポリプロピレンと L-アラニン結晶では、 $12^\circ$  から  $17^\circ$  付近にピークの類似性が見られた。従って、結晶構造の類似性が核発生誘導に関与していることが考えられる。

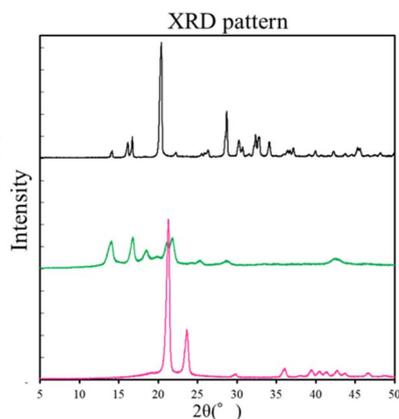


Fig. 4 XRD パターン(黒:L-アラニン結晶、緑:ポリプロピレン、紫:高密度ポリエチレン)

さらにポリプロピレンの表面構造について検討を進めるために、ポリプロピレンの多形について検討した。前述の通り、ポリプロピレンは結晶性ポリマーであり、多形(  $\alpha$  ,  $\beta$  )が存在することが知られている。そこで、同種のポリマーでありながら結晶構造の異なる PP(  $\alpha$ -PP,  $\beta$ -PP)を調製し、L-アラニンの核発生に及ぼす影響について検討した。結果を Table 1 に示す。

$\beta$ -PP と比較すると  $\alpha$ -PP の核発生誘導効果は小さいことがわかった。従って、同種のポリマーであっても表面の結晶構造の違いにより L-アラニンとの相互作用が異なると考えられる。

Time (h)	Control	$\beta$ -PP	$\alpha$ -PP
0.5	6%	30%	8%
1.0	6%	52%	16%
1.5	6%	65%	25%
2.0	6%	78%	29%
2.5	6%	87%	33%
3.0	6%	87%	33%

これら 2 種の多形において  $\beta$ -PP が安定形であり、 $\alpha$ -PP は加熱すると  $\beta$ -PP に転移する。そこで、適切に熱処理することにより様々な  $\alpha$  /  $\beta$  比率の PP を調製し、それらの L-アラニンの核発生に及ぼす影響について検討した。得られた結果を Table 2 に示す。

Time (h)	Control		-PP			
			0	0.51	0.73	1.00
0.5	0%	0%	0%	0%	0%	0%
1.0	0%	12%	21%	13%	11%	8%
1.5	0%	24%	46%	21%	11%	25%
2.0	0%	40%	56%	38%	25%	29%
2.5	0%	48%	63%	42%	29%	33%
3.0	0%	80%	63%	42%	36%	33%

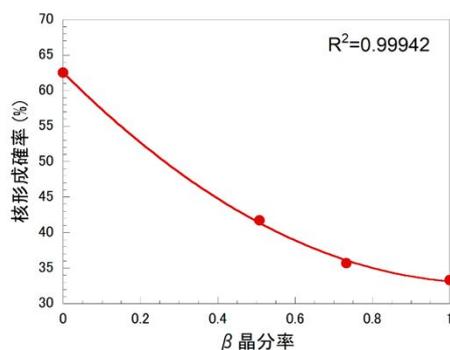


Fig. 5 結晶核発生確率を 晶分率の関係 (3 時間後)

3 時間後の結晶核発生確率を 晶分率に対してプロットした結果を Fig.5 に示す。核発生確率と 晶分率には明確な相関関係があり、同じプロピレンでも -PP と -PP で核発生誘導効果が異なることが示された。 -PP と -PP で表面構造にどのような違いがあり、それがどのように L-アラニンの結晶化に及ぼすのかについて詳細なメカニズムは明らかとなっていないが、結晶核発生において「プラスチックの移動」が重要な役割を果たしていることについては証明することができた。

今後、AFM を用いたプラスチック表面の分子レベルでの観察、ラマン分光法による結晶構造の評価などを行い、引き続き現象の解明を試みていく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 寺坂 晴希、五十嵐 幸一
2. 発表標題 L-アラニンの不均一核化におよぼすポリプロピレンの多形の影響
3. 学会等名 化学工学会姫路大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Igarashi, T. Kobayashi, H. Ooshima
2. 発表標題 Promotion of crystal nucleation of L-alanine by plastic piece moving in the solution
3. 学会等名 13th Korea-Japan Symposium on Materials and Interfaces (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 K. Igarashi, T. Kobayashi, and H. Ooshima
2. 発表標題 Effect of plastic piece moving in the solution on crystal nucleation of L-alanine
3. 学会等名 4th Asian Crystallization Technology Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 K. Igarashi, M. Tsusaki
2. 発表標題 Effects of polymorph composition of polypropylene on heterogeneous nucleation of L-alanine
3. 学会等名 5th Asian Crystallisation Technology Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------