

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：12605

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18H01765

研究課題名（和文）鋳型界面での核化現象の解明と均質な結晶粒子群製造法への展開

研究課題名（英文）The Study of Nucleation Phenomena at the Template Interface and the Application for Production of Uniform Crystalline Particles

研究代表者

滝山 博志 (Takiyama, Hiroshi)

東京農工大学・工学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：40251582

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,600,000円

研究成果の概要（和文）：結晶性化学品製造では、所望の粒径でかつ単一分散な粒子群が求められる。それを実現するためには、核化のより精密な制御が必須である。本研究で気液界面に展開されるソフト鋳型を用い、界面を昇温によって一度リセットすることで過飽和の局所的な残存に成功し、核化数の制御が可能となった。核化制御は多成分の共結晶でも重要な課題であり、共結晶に対する核化制御も行った。結果、核化と粒子群の均一性など粒子群品質との関係も整理できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

結晶化プロセスの核化はその後の成長にも影響するため、より精密な制御が要求される。鋳型界面には、核化トリガーの機能が備わっており、その機能を十分に発揮できるような操作法を見いだすことが必要である。そこで、鋳型界面上に局所的に限定させた過飽和を実現させることで、核化数の制御に成功した。核化や核化数の制御は均一な品質を有した結晶粒子群製造に必須の技術であり、本研究の結果によって結晶化の推進力と核化制御による結晶粒子群の均一性との関係を整理できた。

研究成果の概要（英文）：In the production of crystalline chemical products, crystalline particles with the desired size and monodispersity are required. For this purpose, precise control of nucleation is essential. In this study, the template interface developed at the air-liquid interface was used. By resetting the interface by heating, the local supersaturation was successfully retained, and the number of nucleation could be controlled. Nucleation control is also important issue in multicomponent co-crystal production. As a result of the control of nucleation for co-crystals, the relationship between nucleation and crystal quality, such as the uniformity of crystalline particles, was also clarified.

研究分野：晶析

キーワード：鋳型界面 核化 共結晶

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

有機結晶は医薬品等に多用されているが、近年の医薬品結晶は難溶化傾向にあり、体内での溶解し易さを担保することが必須となっている。そこで、より均質で微細な結晶粒子群の製造方法の確立が必要となっている。既往の研究より、ソフト鑄型の界面上には結晶化現象に対して特異な性質が存在することが見出されてきている。例えば、グリシンを結晶化物質、ロイシンを鑄型剤として、気泡を利用して鑄型剤を気液界面に配置すると、グリシン結晶が気泡と溶液との界面（気液界面）に等間隔にしかも均一に結晶化することが観察されている。さらに、その結晶粒径を測定すると、その粒径もほぼ均一である。すなわち、同時刻でほぼ同じ粒径で結晶が成長していることを示しており、それは核化のタイミングが揃っていたことを意味する。

この様に、ソフト鑄型を利用すると、気液界面をつくる任意のタイミングが、核化を決定づけていることが新たに見いだされた（この現象を核化トリガーと命名）。これは、従来制御困難とされていた核化タイミングを、気液界面を形成するという簡単な操作のみで揃えられる可能性を意味している¹⁾。さらに、析出量が同じであれば核化を同時に多量に誘発することで、結晶は僅かしか成長できなくなるため、微小かつ粒径の揃った均質な結晶粒子群が創製できることになる。以上の背景と観察結果から、本研究課題では、次の学術的「問い」について仮説を立てた。

(1) 界面上に析出した結晶粒子群にはどのような性質を有しているのか。

核発生のタイミングが五月雨的になると、それが粒径の不均一さを生じさせる。しかし、ソフト鑄型界面上では、引き続き起きるべき核化は起きておらず、すでに存在する結晶の間には新たな結晶が生じていない。すなわち、結晶間には何らかの相互作用が存在し、それが新たな核化を阻害していると考えられる。この現象のメカニズムを解明できれば、核発生に対する新たな学術分野を開拓できる可能性がある。

(2) 界面上の結晶の核化を制御するためにはどのような操作が有効であるのか。

界面上の結晶は粒径が均一であることが観察されている。そこで、結晶化の推進力である過飽和によって必然的に界面積当たりの発生結晶数（核化数）が決定されているとすれば、既往研究で提案している核化トリガーを利用することで、核化数や核化速度を制御できる可能性がある。

(3) 核化を制御し、均一性を担保したアプリケーションとしてどのような系が考えられるか。

医薬品などの高機能性結晶粒子群製造で、多成分系結晶として共結晶が注目されている。そこで、核化の推進力である過飽和を考慮すれば、共結晶粒子群の品質制御を対象に、均一性を担保するような操作設計を行える可能性がある。

2. 研究の目的

本研究は有機結晶を対象に、鑄型剤を含んだ気液界面（鑄型界面）を利用しながら、既往研究で明らかとなった核化誘発現象「核化トリガー現象」に着目し、鑄型界面上での結晶の核化成長メカニズムを解明するとともに、そのメカニズムを応用することで、結晶粒径（微小粒子）が制御された結晶粒子群の製造法の開発を目的とする。また、そのアプリケーションとして共結晶粒子群製造の基礎的知見を得る。これらの技術を確立し、新たな知見を得るためには、鑄型界面での核化成長現象の詳細な観察、微小な結晶粒子群を製造する技術の確立、共結晶粒子群の均一性制御のための技術開拓が必要となる。生産性を考慮した晶析操作にこれらの知見を応用することを考えた場合には、界面積当たりの核発生数を増大させ微小結晶粒子群を得る工夫なども必要となる²⁾。従来、核発生を制御して微小結晶を製造しようという取り組みは、「いかに核発生を一時的に引き起こすか」ということを考えていたが、本研究課題では均一性を担保するために、「いかにして引き続き起きるはずの核発生を引き起こさないか」ということに対しても着目することが必要であり、この考えは独自の新たな理論を構築できる可能性がある。

3. 研究の方法

(1) 界面上に析出した結晶粒子群の性質

鑄型界面（鑄型剤を含むソフトテンプレート上）では単分散性の高い結晶粒子群が析出する。しかし、鑄型界面であっても設定した条件によっては凝集が起きることが予備実験によって見出されている。そこで、本来単一分散な結晶粒子群を得ることのできる鑄型界面で、凝集する条件を明らかにできれば、均一性を担保する一つの指針が得られると考えた。そこで、ソフトテンプレート上の凝集現象を次の手法で観察し、凝集が起きる条件と関連させた。

実験系は、結晶化物質を Glycine とし、鑄型剤を L-Leucine とした。L-Leucine を添加した 30 °C Glycine 飽和溶液を用いた。乾燥空気中で、予冷したガラスシャーレ上に気液界面を作製し、結晶化させ、ソフトテンプレート上に析出した結晶粒子群を観察した。

(2) 界面上の結晶の核化制御

気液界面を晶析場とする鋳型晶析を利用すると、均一で粒径分布の良い結晶粒子群を得ることができる。また、型晶析では、気液界面を振動させるだけで微細な結晶が多数得られる場合があることが見出されている。しかし、この際には実験環境の湿度が上昇したことから、界面近傍の溶媒蒸発が同時に起きていることが予備実験によって推定された。そこで、界面の加熱により溶媒蒸発を促進させることでも、核発生数を増加できることが予想された。また、結晶が析出した気液界面を加熱し、結晶を溶解させた上で再び結晶を析出させても、核発生数が溶解前に比べて変化することも新たに予備実験で見出すことができた。そこで、この興味深い結晶化現象（Template Reset と命名）を次の実験方法にて詳細に検討することで、核化数制御法を見出せると考えた。

実験系は、結晶化物質を Glycine とし、鋳型剤を L-Leucine として鋳型晶析を行った。初期の過飽和は $\Delta T=20^{\circ}\text{C}$ で一定とした。実験方法として、結晶が析出した気液界面を 50 W の白熱電球を用いて加熱し、溶解させたのち再結晶化を行う方法を採用した。

(3) 均一性を担保したアプリケーションとしての共結晶粒子群製造

均一性を担保した粒子群製造法を検討するため、アプリケーションとして、メタノール-水溶媒系からのカルバマゼピン-サッカリン共結晶 Form I の結晶化を検討した。予備実験より、カルバマゼピン-サッカリン共結晶 Form I は、凝集した共結晶粒子群として得られる傾向があることから、凝集現象と凝集が起きる条件を整理して、凝集が緩和された共結晶粒子群創製のための操作方法を検討した。多成分相図を用いて種々の過飽和条件を設計して晶析実験を行い、共結晶粒子群の結晶化現象を解析することで凝集に影響する因子を調べた³⁾。サンプリングで得られた結晶粒子群は画像解析し、凝集および均一性(homogeneity)に着目しながら粒子群品質を評価した。

4. 研究成果

(1) 界面上に析出した結晶粒子群の性質

ソフトテンプレート上に析出した結晶粒子群を観察した結果、条件によっては同一界面上で凝集晶が生成している様子が見られた(図 1(a))。この凝集晶ではある特徴的な結晶形態が見られたため、凝集晶を結晶学的に分類することとした。鋳型界面上では、図 1(b)のような形態のグリシン結晶が析出する。界面に析出するグリシン結晶は結晶学的な軸、すなわち a 軸および c 軸を結晶形態で決めることができる。凝集晶を分類する際は、2つの結晶が図 2 のように T 字状に接触しているものに注目した。接触している結晶を、左を B、右を A とした。A の結晶を a 軸方向に長いか、c 軸方向に長いかを基準として B についても同様に場合分けをすると幾何学的には ~ のパターンに分けられた。これを基にして実際に凝集している結晶を分類すると、c 軸方向に長いもの同士で接触する のパターンが支配的であると明らかになった。そこで、c 軸方向に長い結晶だと凝集しやすいと考え、c 軸方向に長いものと a 軸方向に長いものとの結晶粒子群を分類した。すると、c 軸方向に長いものが凝集晶を形成し、a 軸方向に長いものが非凝集晶を形成しているのが判明した(図 3)。したがって、結晶学的な軸方向の長さとの凝集の有無には関係があることが判明した。

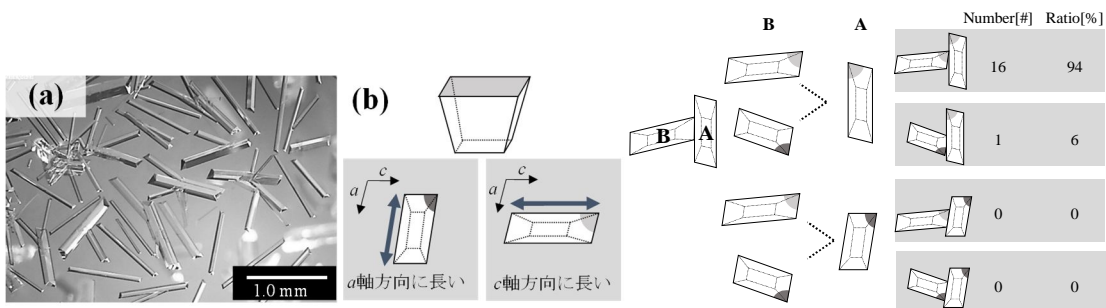


図 1 (a) 界面上の結晶粒子群 (b) 結晶軸

図 2 凝集結晶の幾何学的分類

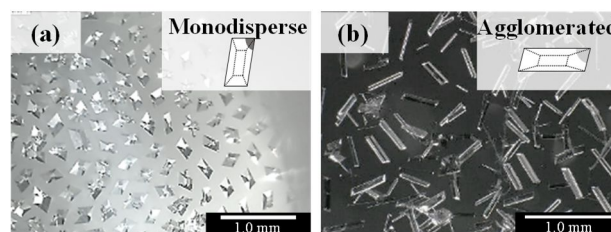


図 3 結晶粒子群の均一性(凝集の有無) (a) a 軸が長い単一分散結晶、(b) c 軸が長い凝集結晶

(2) 界面上の結晶の核化制御

界面に析出した結晶を溶解させることで界面のみを高濃度にできると考え、結晶が析出した

気液界面を加熱し、溶解させたのち再結晶化を行う実験 (Template Reset) を行った。その結果、溶解前に比べて結晶密度 D_N を 2.8 倍まで増加させることができた (図 4)。これは過飽和 $T=45$ の条件下で、従来の方法で結晶化させた場合の結晶密度より 6 倍高い値であることが分かった。これらの結果から、界面のみが高濃度な状態になったことに起因して、核化が起こりやすい環境が出来上がっているといえる。そのため、Template Reset 後の界面では、核化が一斉に起こりやすくなっていると考えられる。そこで、Template Reset 前後での結晶粒子群の粒径分布を調べた。その結果、Template Reset によって平均粒径は約 1/2 に減少し、標準偏差値は 0.6 倍になった (図 5)。この結果より、他の晶析操作より比較的粒径分布の良い結晶粒子群が得られる鋳型晶析にて、Template Reset 操作を行うことによって粒径分布がさらに改善することを新たに見出した。

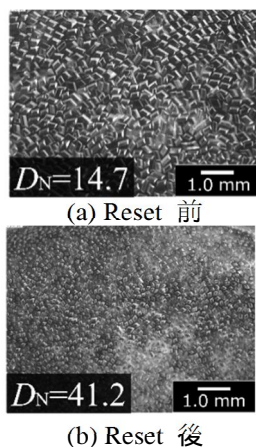


図 4 Template Reset 前後の結晶粒子群

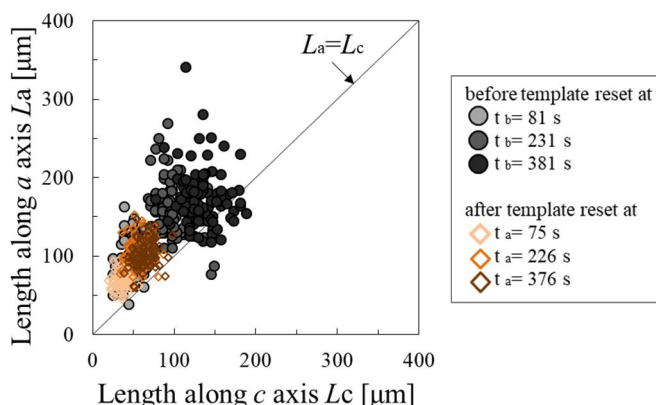


図 5 Template Reset 前後の結晶粒子群粒径分布

(3) 均一性を担保したアプリケーションとしての共結晶粒子群製造

4 成分相図に基づいて、異なる組成の 2 液 (Feed A および Feed B) を調製して混合する 2 液混合法による晶析実験を行った。表 1 に実験条件を示す。結晶が析出してから 20 分ごとに 80 分後まで結晶をサンプリングした。サンプリングで得られた結晶粒子群を画像解析し、凝集および均一性 (Homogeneity) に着目しながら粒子群品質を評価した⁴⁾。得られた結晶粒子群を走査型電子顕微鏡 (SEM) で観察し、平均粒径 (長軸方向 L_{major}) や凝集について画像解析した。

凝集率と粒径との評価より、全体的な傾向として、一次粒子の平均粒径が大きくなると凝集率が大きくなる傾向にあることが分かった (図 6)。また、水を含まない条件で得られる結晶粒子群は、初期過飽和度とともに凝集率および Homogeneity が高くなる傾向がある (図 7)。すなわち、凝集率と Homogeneity で整理できることが示された。以上の結果をふまえて凝集を防止・改善する操作方法の戦略を考えると、低過飽和を保つことで粒径が小さい共結晶粒子群を得られるような操作が実現できると考えられた。

表 1 2 液混合法の実験条件

Run No.	過飽和度 ΔC [g-cocryst. / g-solun.]	水組成 W_{water} [mass fraction]	Feed A 組成 [mass fraction]			Feed B 組成 [mass fraction]			混合比 [ml]	
			SAC	CBZ	Solvent	SAC	CBZ	Solvent	Feed A	Feed B
1	0.022	0.0	0.014	0.077	0.909	0.063	0.016	0.921	51.96	48.04
2	0.022	0.2	0.008	0.073	0.919	0.043	0.010	0.947	42.33	57.67
3	0.012	0.0	0.017	0.055	0.928	0.063	0.016	0.921	66.16	33.84
4	0.012	0.2	0.012	0.043	0.945	0.043	0.010	0.947	61.94	38.06
5	0.012	0.4	0.005	0.032	0.963	0.025	0.005	0.970	52.45	47.55
6	0.005	0.0	0.022	0.043	0.935	0.063	0.016	0.921	81.16	18.84
7	0.005	0.2	0.015	0.031	0.954	0.043	0.010	0.947	79.79	20.21

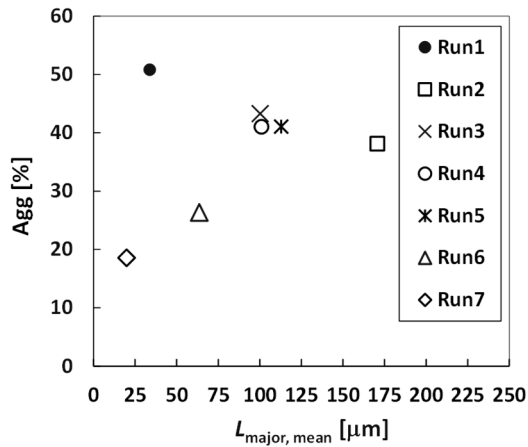


図 6 結晶粒子群の平均粒径と凝集率

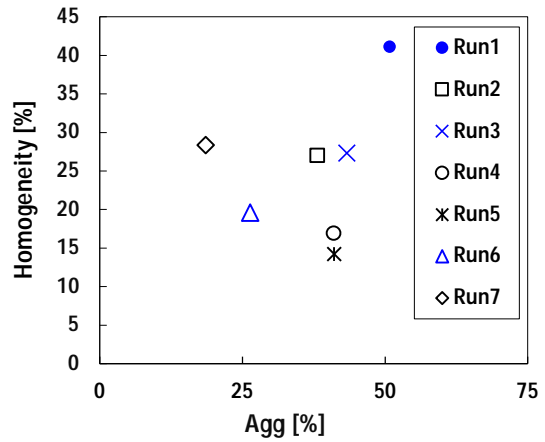


図 7 凝集率と均一性の散布図

< 引用文献 >

- 1) Haruka SUZUKI and Hiroshi TAKIYAMA, Observation and evaluation of crystal growth phenomena of glycine at the template interface with L-leucine, *Adv. Powder Tech.*, 2016, **27**, 2161-2167
- 2) Haruka SUZUKI and Hiroshi TAKIYAMA, Investigation of the change in morphology of glycine crystalline particles at the template interface with L-leucine, *J. Chem. Eng. Jpn.*, 2018, **51**, 3, 276-281
- 3) Momoko NISHIMARU, Shoji KUDO and Hiroshi TAKIYAMA, Effect of two kinds of supersaturation on crystal qualities during cocrystallization, *J. Chem. Eng. Jpn.*, 2018, **52**, 62, 579-585
- 4) Mitsuki OHYAMA, Shoji KUDO, Shuntaro AMARI and Hiroshi TAKIYAMA, Production of crystalline particles with high homogeneity in reaction crystallization by using pH-solubility-profile, *J. Ind. Eng. Chem.*, 2019, **75**, 38-43

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Koyama Mana, Kudo Shoji, Amari Shuntaro, Takiyama Hiroshi	4. 巻 89
2. 論文標題 Development of novel cascade type crystallizer for continuous production of crystalline particles	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Industrial and Engineering Chemistry	6. 最初と最後の頁 111 ~ 114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiec.2020.06.021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Otgonyyam Gemgui, Kamakura Yoshimitsu, Kudo Shoji, Takiyama Hiroshi	4. 巻 26
2. 論文標題 Effect of Initial Temperature and Slurry Density on Stable Crystallization Process of Xylitol Melt Containing Sorbitol	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Food Science and Technology Research	6. 最初と最後の頁 235 ~ 238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3136/fstr.26.235	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamaguchi Yuko, Kim Woo-Sik, Takiyama Hiroshi	4. 巻 52
2. 論文標題 Crystal Quality Control by Using the Millimeter-Size Tube Type Taylor Vortex Continuous Crystallizer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JOURNAL OF CHEMICAL ENGINEERING OF JAPAN	6. 最初と最後の頁 308 ~ 310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1252/jcej.18we024	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Suzuki Haruka, Takiyama Hiroshi	4. 巻 51
2. 論文標題 Investigation of the Change in Morphology of Glycine Crystalline Particles at the Template Interface with L-Leucine	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JOURNAL OF CHEMICAL ENGINEERING OF JAPAN	6. 最初と最後の頁 276 ~ 281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1252/JCEJ.17WE206	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohyama Mitsuki, Kudo Shoji, Amari Shuntaro, Takiyama Hiroshi	4. 巻 75
2. 論文標題 Production of crystalline particles with high homogeneity in reaction crystallization by using pH-solubility-profile	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Industrial and Engineering Chemistry	6. 最初と最後の頁 38 ~ 43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiec.2019.03.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 滝山 博志
2. 発表標題 高品質な結晶粒子群製造のための晶析操作設計の展開
3. 学会等名 化学工学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 滝山 博志
2. 発表標題 Effect of Two Kinds of Supersaturation on Crystal Qualities during Cocrystallization
3. 学会等名 化学工学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大山 満希・甘利 俊太郎・滝山 博志
2. 発表標題 溶液晶析法による共結晶粒子群のHomogeneity評価
3. 学会等名 化学工学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 谷 翔子・甘利 俊太郎・滝山 博志
2. 発表標題 ソフトテンプレート上に析出する結晶粒子群の凝集現象
3. 学会等名 分離技術会 年会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 滝山博志
2. 発表標題 高品質な結晶粒子群製造のための晶析プロセス操作設計
3. 学会等名 化学工学会第50回秋季大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 滝山博志
2. 発表標題 Anti-Solvent添加晶析での結晶粒子群品質とその制御に対する操作戦略
3. 学会等名 化学工学会第84年会
4. 発表年 2019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
研究 分担者	工藤 翔慈 (Kudo Shoji) (50735008)	群馬工業高等専門学校・物質工学科・助教 (52301)	

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
---------	---------