

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月 5日現在

機関番号：12605

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22560745

 研究課題名（和文） 核化トリガーとして気液界面の鑄型効果を利用した
高品質有機結晶粒子群の創製

 研究課題名（英文） Production of high quality organic micro-crystals
by using templated crystallization as nucleation trigger

研究代表者

滝山 博志 (TAKIYAMA HIROSHI)

東京農工大学・大学院工学研究院・教授

研究者番号：40251582

研究成果の概要（和文）：L-ロイシン含有グリシン過飽和溶液に気泡を挿入すると、鑄型効果によって、界面にグリシン結晶が析出する。この現象について、気泡挿入のタイミングと、気泡界面での結晶核化のタイミング・成長現象について検討した。その結果、過飽和溶液に新たな鑄型界面を与えることが結晶の核化を誘導する結晶群核化トリガーになることがわかった。核化トリガーを利用することで、サブミクロン粒径の単峰性結晶粒子群を得ることができた。

研究成果の概要（英文）：Fine monomodal crystalline particles are required to manufacture in many fields. In this study, the effect of template at the air/solution interface on the nucleation phenomena was investigated. And the relationship between nucleation timing and the timing in which the template interfaces were given into the supersaturated solution became clear, and nucleation phenomenon of templated crystallization was also investigated. If the timing of nucleation can be controlled by using template effects, monomodal crystalline particles can also be produced. The glycine - water - L-leucine (template compound) system was used. As the results, the nucleation timing of which template interface was given into the supersaturated solution was important for controlling size distribution. The formation of new template interface into the supersaturated solution acted as the nucleation trigger which induced purposeful nucleation. By using this nucleation trigger, monomodal crystalline particles were obtained at the air/solution interface.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：晶析操作

科研費の分科・細目：プロセス工学・化工物性・移動操作・単位操作

キーワード：晶析・有機微結晶・泡沫・鑄型晶析

1. 研究開始当初の背景

過飽和溶液中に有機分子の単分子膜が存在すると、配向が制御された無機結晶が成長

することを Landau ら (Landau, E.M., L.Leiserowitz, et al., Mol. Cryst. Liq. Cryst., 134, 323-225 (1986)) が NaCl を使って報告

した。また、Mann ら (Mann, S., B.R. Heywood, S. Rajam and B.A.Walker, J. Phys. D, 24, 154-164 (1991)) はバイオミネラリゼーションの観点から、単分子膜存在下での CaCO_3 の結晶成長を行い、析出する結晶の構造が単分子膜の性質に依存していることを報告している。このように、膜の分子構造が結晶成長の鑄型となり得ることがわかってきている。医薬品結晶には結晶多形 (同一分子でありながら、結晶構造が異なる) を有するものが多く、有機結晶の多形制御にこの考えが適用できれば、高品質な医薬品結晶製造が可能となる。しかも、結晶の核化現象は不均一核化の方が均一核化よりも起きやすいので、この鑄型効果を結晶核の生成トリガーとして応用できれば、結晶成長を自在に制御できるようになり、微結晶の生成も容易になる。我々の研究室で実施した予備的な実験で、ロイシンを構造メッセンジャー (結晶化物質の構造を決定する物質) としてグリシンの結晶化を気液界面で行ったところ図 1 に示す非常に興味深い結晶化現象を見いだした。気泡と溶液との気液界面にグリシン結晶が核化している様子が見られる。結晶の形状からは構造制御ができていたことが分かった。さらに、注目すべきは、結晶の大きさである。同時刻では、ほぼ同じ大きさであることから、気泡の注入操作が、核化トリガーとして働いていることを意味している。これは、従来制御困難とされている結晶核の生成タイミングを揃えられる可能性を示唆している。

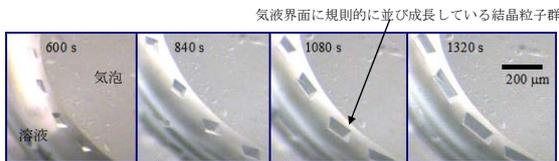


図 1 気液界面上の結晶粒子

2. 研究の目的

核化を同時刻に多数誘発すれば、結晶粒子群の粒径分布を極めて狭くすることが可能となり、しかもそれが低過飽和度で実現できれば、結晶は僅かしか成長できないため、サブミクロンオーダーの粒径の揃った微粒子が創製できることになる。さらに、泡沫 (気泡群) を利用すれば、気泡の隙間 (プラトー領域) を結晶成長場を利用できる可能性もある。そこで、本申請課題では、簡単な操作で、鑄型上に有機結晶の核を同時発生させ、さらに結晶成長を制限することで、微粒子でしかも構造制御された高品質な有機微結晶粒子群を創製する手法を提案することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 気泡/溶液界面での核化・成長実験

過飽和溶液に鑄型界面を与えたときの核化のタイミングを調査する目的で行った。温度制御 (15°C) されたスライドガラスに L-ロイシン含有 ($10\text{mg/ml-H}_2\text{O}$) 28°C 溶液 (25°C グリシン飽和) をセットした。この時間を 0 s とした。溶液をセットしてから 100 s 後に溶液は設定温度 (15°C) まで冷却された。所定の時間に溶液内に気泡を挿入し (この時間を $\theta_{\text{Air-in}}$)、気泡/溶液界面での結晶成長を観察した。

(2) 気体/溶液界面での核化・成長実験

振盪させることで界面を作り直したときの結晶化の様子を調査する目的で行った。L-ロイシン含有 ($10\text{mg/ml-H}_2\text{O}$) 33°C 溶液 (30°C グリシン飽和) を 20°C まで急冷した。急冷された溶液内で結晶が析出していないことを確認し、その過飽和溶液を温度制御 (20°C) されたシャーレ (petri dishes) 内に入れた。この時間を 0 s とした ($\theta = 0$)。 300 s 後 ($\theta = 300$) にシャーレを 10 s 間振盪し、界面を更新させた。このときの気体/溶液界面での結晶成長を観察した。

4. 研究成果

(1) 核化トリガーの確認

溶液をセットしてから任意の時間後に溶液内に気泡を挿入したとき、その界面には、ほぼ等間隔に結晶が析出し、結晶径は揃っていた。界面で成長している結晶の結晶径 L を測定し図 2 にまとめた。溶液は攪拌されていないため物質移動律速であるとして成長曲線を近似した。

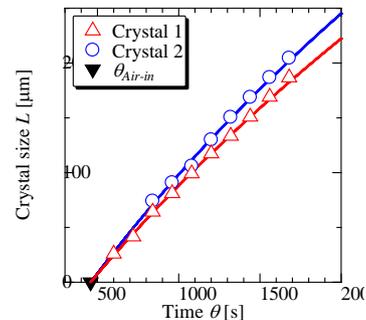


図 2 界面上の結晶の成長曲線

得られた曲線が $L = 0$ を示す時間を核化時間 θ_{nuc} とすると、結晶 1 の核化時間は 458.3 s 、結晶 2 の核化時間は 458.4 s となった。これは、過飽和溶液に気泡を挿入した直後に結晶が核化していることを示している。同様の実験を、いくつかの気泡挿入時間で行い、 $\theta_{\text{Air-in}}$ と得られた θ_{nuc} について図 3 にまとめた。図 3 から、どのタイミングで気泡を挿入しても、気泡挿入時間付近で結晶が核化していることがわかった。以上のことから、過飽和溶液に、核化に有利な鑄型界面を与えることは、

結晶の核化を誘導する核化トリガーになるといえる。

界面の更新実験で、シャーレに過飽和溶液を入れてから300 s後($\theta=300$)に、溶液を振盪させたときの振盪前後の界面の様子を図4に示した。溶液を振盪させ新たな界面を与えることで、新たな結晶群が核化・成長したことがわかる(図4の点線枠)。振盪前から析出していた結晶群を結晶群A、振盪後に析出したと判断できる結晶群を結晶群Bとし、それぞれ時間ごとの個数基準平均粒径 L_N を測定し図5に示した。

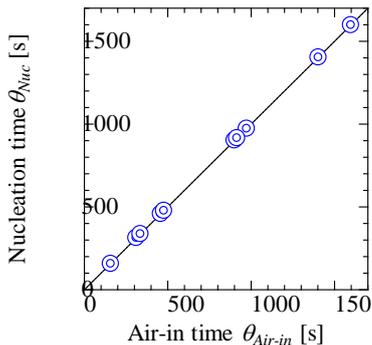


図3 θ_{Air-in} と θ_{Nuc} との関係

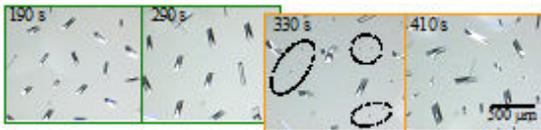


図4 界面更新実験の結果

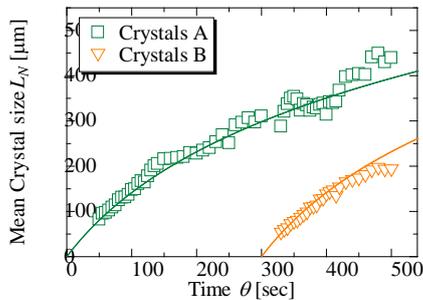


図5 界面更新実験での成長曲線

結晶群Aが核化したのは溶液をシャーレに入れたとき($\theta=0$)であり、結晶群Bが核化したのは溶液を振盪させたとき($\theta=300$)であることがわかった。以上のことから、溶液を振盪させること、溶液を容器から移すことで過飽和溶液に新たな界面を与えることも核化トリガーになることがわかった。

(2) 核化トリガーの応用

核化トリガーを利用して作成した結晶群について紹介する。シャーレを振盪させない

場合に、気-液界面で図6の結晶群が得られた。図6の結晶群は大変よい粒径分布CSDを持つ(個数基準分散係数 $CV_N = 10.7$)。

核化トリガーを使用して核化を誘導した直後に結晶を回収することで、単峰性の微結晶粒子群が製造できると考えた。そこで、図7の実験装置(チューブ型気-液界面連続発生装置)で、過飽和溶液に界面を与えた直後に結晶を回収する実験を行った。

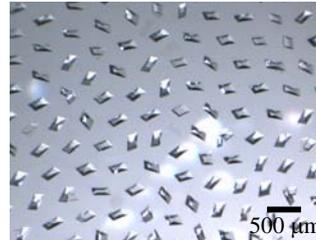


図6 鋳型界面で創製した結晶粒子群

水飽和の空気とL-ロイシン含有グリシン過飽和溶液をY字コネクタにそれぞれポンプで送り込んだ。気泡と溶液が交互に区切られた気-液界面連続流れが作られた。気-液界面が作られてから0.2秒後にスラリーを固液分離しSEMで結晶を観察した。気-液界面が作られてから結晶を回収するまでの時間は、送液流量とチューブ長さで調節した。

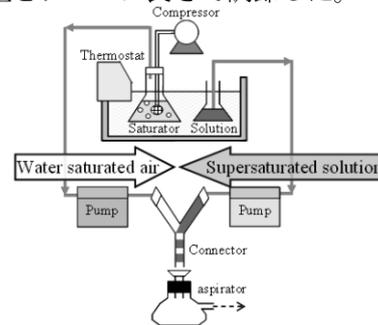


図7 核化トリガーを応用した微結晶製造実験装置

得られた結晶粒子群のSEM写真を図8に示す。結果サブミクロンの粒子群が得られた。

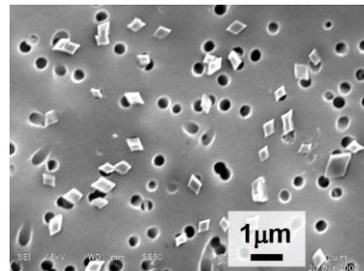


図8 核化トリガーを応用した微結晶粒子群製品

以上本研究成果をまとめると、次の様になる。結晶化物質にグリシン、鋳型剤にL-ロイシンを用いた鋳型晶析での核化現象について、過飽和溶液に鋳型界面を与えるタイミングと核化のタイミングについて検討した。結果、鋳型界面を与えたタイミングと核化のタイミングがほとんど一致しており、過飽和溶液に新たに鋳型界面を与えることが結晶の核化を誘導する結晶群核化トリガーになることがわかった。また、核化トリガーを利用することで、界面で単峰性の結晶粒子群を得ることができた。核化トリガーを利用し核化直後の結晶を回収することで、サブミクロンの微結晶粒子群を得ることができた。以上のように、分子鋳型を用いた鋳型晶析での核化トリガーを利用することで、高品質な結晶粒子群を得ることができた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計2件)

- ① Yamamoto, H., H. Takiyama, Production of organic micro-crystals by using templated crystallization as nucleation trigger, Journal of Crystal Growth, 査読有り, Vol. 373, 2013, 69-72
DOI : 10.1016/j.jcrysgro.2012.11.007
- ② Takiyama, H., K. Ito, Production of Organic Fine-Crystalline Particles by Using the Liquid-Liquid Interface in an Emulsion, Chemical Engineering & Technology, 査読有り, Vol. 35, 2012, 991-994
DOI : 10.1002/ceat.201200016

[学会発表] (計2件)

- ① Takiyama, H., Production of Organic Fine Crystalline Particles by using Liquid-liquid Inteface in Emulsion, 18th International Workshop on Industrial Crystallization (BIWIC2011), 2011年9月8日, Delft, the Netherlands
- ② 片野有規, 滝山博志, 気-液界面を晶析場とした有機微結晶粒子群の安定製造, 分離技術会年会 2010, 2010年6月3日, 明治大学(東京)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

滝山 博志 (TAKIYAMA HIROSHI)
東京農工大学・大学院工学研究院・教授
研究者番号 : 40251582

(2) 研究分担者

船越 邦夫 (FUNAKOSHI KUNIO)

東京農工大学・大学院工学府・特任助教
研究者番号 : 00533457

(3) 連携研究者

なし