

令和 7 年 6 月 5 日現在

機関番号：12605

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2023～2024

課題番号：23K17841

研究課題名（和文）気液界面を構造メッセンジャーおよび核化トリガーとした精密な結晶粒子群特性制御

研究課題名（英文）Control of crystalline particles properties using air-liquid interface as a structural messenger and nucleation trigger

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） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、有機結晶の形態やアスペクト比（結晶の細長さ）といった外形特性を精密に制御するための鋳型晶析技術の高度化に取り組んだ。異相界面が有する特徴的な結晶化現象、特に界面上での核化・成長過程に着目し、鋳型剤の立体化学的性質および過冷却度の調整という二つの操作因子を用いて、析出する結晶粒子群の形態およびアスペクト比を系統的に変化させることに成功した。これにより、結晶粒子群の外形特性を自在に作り分けるための実用的な操作指針が得られた。本成果は、晶析操作でも結晶特性の制御精度を高め、医薬品や機能性材料の製造の品質向上およびプロセスの高効率化を実現する基盤技術となることが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

有機結晶の形態やアスペクト比といった外形特性を制御する鋳型晶析技術を高度化し、結晶成長場としての異相界面の特性を活用する操作指針を提示した点は学術的に意義がある。これにより、核化と成長の支配因子の定量的理解が進むとともに、結晶粒子群の特性制御がより精密になる。社会的には、医薬品や機能性材料の製造でも結晶粒子群に関係する製品の均質化・高機能化を実現し、また、高効率な生産技術の基盤となる成果である。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to advance the template crystallization method for controlling the morphological characteristics of organic crystals, such as crystal habit and aspect ratio (the length-to-width ratio). Focusing on the characteristic crystallization phenomena at heterogeneous interfaces, particularly nucleation and growth processes occurring at the interface, we employed two operational parameters: the stereochemical properties of template agents and the degree of undercooling. By systematically varying these factors, we successfully modified the morphology and aspect ratio of the resulting crystal populations. This led to the development of a practical strategy for tailoring crystal shapes with high precision. These results are expected to contribute to enhanced crystallization-based control of particle characteristics and to serve as a fundamental technology for improving both the quality and efficiency of production processes in pharmaceuticals and functional materials.

研究分野：晶析

キーワード：晶析 鋳型晶析 核化 結晶形態



異相界面を用いた鋳型晶析法を実施した。実験には、水溶性有機化合物を対象とし、結晶化溶液を構成する鋳型剤として光学異性体を有する2種のアミノ酸（L-体およびD-体）を選定した。具体的な実験系は、結晶化物質を Glycine、鋳型剤を L-Leucine (L-Leu) または D-Leucine (D-Leu) で、溶媒には純水を使用した。あらかじめ一定温度に設定した冷却水によって温度調整されたガラス製シャーレに溶液を注ぎ、気液界面を形成した。この界面上を晶析場とし、所定時間放置することで結晶粒子群を析出させた。鋳型晶析による結晶化挙動を観察するため、界面に析出した結晶粒子群を光学顕微鏡により撮影・観察し、各結晶の形態やサイズを画像解析によって定量化した。結晶の長軸および短軸方向（a 軸および c 軸）の長さを測定し、長軸方向に a 軸を有するものを形態 A、長軸方向に c 軸を有するものを形態 C と分類した（図2）。各結晶について長軸と短軸の比からアスペクト比（Ar）を算出し、鋳型剤の種類および過冷却度  $\Delta T$  の変化に伴う Ar の傾向と形態分布を評価した。

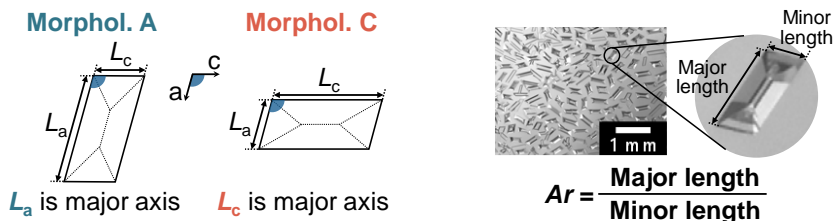


図2 鋳型界面に析出する結晶粒子群の形態およびアスペクト比の定義

過冷却度  $\Delta T$  は、冷却水温度の変更により制御した。各条件下で析出した100個前後の結晶を分析対象とし、鋳型剤と  $\Delta T$  の組み合わせによって形成される形態の選択性と Ar の制御性を比較検討した。

#### 4. 研究成果

有機アミノ酸結晶 Glycine を対象とし、鋳型晶析法で異相界面上に析出する結晶粒子群の形態およびアスペクト比（Aspect ratio: Ar）を、鋳型剤の変更も考慮しながら、いくつかの条件で観察した。鋳型剤は、光学異性体である L-Leucine (L-Leu) および D-Leucine (D-Leu) を用い、行った。まず、過冷却度  $\Delta T$  を一定に保った条件下で、鋳型剤の種類による結晶形態の違いを比較したところ、L-Leu を用いた場合は a 軸を長軸とする形態 A が優勢であり、D-Leu を用いた場合は c 軸が長軸となる形態 C の比率が高くなる傾向が確認された（図3）。

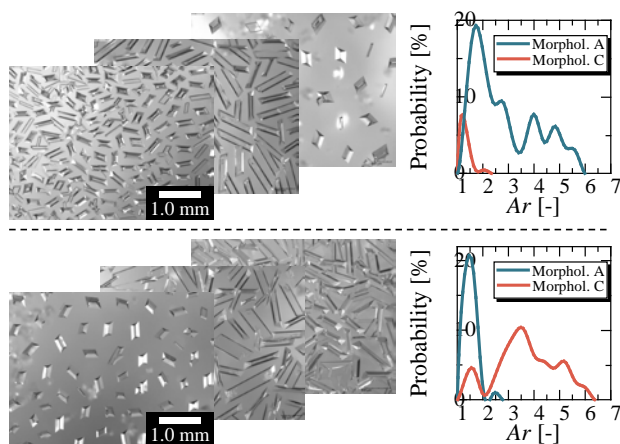


図3 鋳型剤の違いによる鋳型系面上の結晶粒子群写真と Ar 分布（上：L-Leu、下：D-Leu）

各条件下で得られた結晶について、長軸および短軸の長さを測定し、Ar（長軸/短軸）を算出した結果、鋳型剤の種類に応じて Ar の分布にも明確な違いが見られた。これにより、鋳型剤の立体化学的性質が、結晶の成長方向や結晶形態を選択的に誘導する因子として機能することが示された。次に、 $\Delta T$  を段階的に変化させ、同様の測定と分類を行った結果、形態 A の存在比率および平均 Ar は  $\Delta T$  に応じて単調に変化する傾向が観察された。すなわち、 $\Delta T$  が高くなるほど形態 A の比率が上昇し、Ar が大きくなる傾向を示した。これにより、温度操作により結晶粒子の形態および細長さを連続的に制御できる可能性が確認できた。結果を総合的に整理したところ、結晶の形態制御では、鋳型剤として L-Leu を使用し、 $\Delta T$  を適切に調整することで目的の形態を優勢に析出させることが可能であることが明らかとなった。一方、Ar の制御に関しては、低い  $\Delta T$  の条件で鋳型剤を変更することで、粒子のアスペクト比を任意に調整できることが明らかとなった。

以上の考察により、鋳型晶析では鋳型剤の分子構造および過冷却条件の選定によって、有機結晶の形態とアスペクト比を自在に作り分けることが可能であることを実証した。本成果は、結晶

成長での界面設計の重要性<sup>2)</sup>を示すとともに、結晶粒子群特性を均一にするための基板技術<sup>3)</sup>としての価値が高いと考えられる。

<引用文献>

- 1) 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
- 2) Bolor-Uyanga Tumurbaatar, Shuntaro AMARI, Hiroshi TAKIYAMA, Development of solubility improvement method for poorly water-soluble API using crystallization from phase-separated melt, The 6th Asian Crystallization Technology Symposium (ACTS2023), 2023
- 3) Sayaka ABE, Shuntaro AMARI, Hiroshi TAKIYAMA, Effects of aeration timing on the desupersaturation and size distribution of product crystalline particles during cooling crystallization, *Powder Technology*, 2024, **446**, 1, 120185

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Abe Sayaka, Amari Shuntaro, Takiyama Hiroshi	4. 巻 446
2. 論文標題 Effects of aeration timing on the desupersaturation and size distribution of product crystalline particles during cooling crystallization	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Powder Technology	6. 最初と最後の頁 120185 ~ 120185
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.powtec.2024.120185	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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Bolor-Uyanga Tumurbaatar, Shuntaro AMARI, Hiroshi TAKIYAMA
2. 発表標題 Development of solubility improvement method for poorly water-soluble API using crystallization from phase-separated melt
3. 学会等名 The 6th Asian Crystallization Technology Symposium (ACTS2023) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 矢崎 悠大, 甘利 俊太郎, 滝山 博志
2. 発表標題 異相界面上に析出する有機結晶粒子群の特性におよぼす鋳型剤の影響
3. 学会等名 化学工学会第88年会
4. 発表年 2023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	甘利 俊太郎 (Amari Shuntaro) (30837737)	東京農工大学・工学(系)研究科(研究院)・助教  (12605)	

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