

(様式 5)

指導教員  
承認印



平成 29 年 6 月 9 日

## 学位（博士）論文の和文要旨

論文提出者	工学府博士後期課程 応用化学 専攻 平成 26 年度入学 学籍番号 14832702 氏名 和田 修一
主指導教員 氏 名	滝山博志
論文題目	Development of simultaneous control method of quality and crystallization operability for crystalline particles
<p>論文要旨（2000 字程度）</p> <p>化成品製造では、製品品質と生産効率に関して、その両立が難しい場合がある。結晶粒子群を製造する場合でも、「製品品質」と生産効率を決める「操作性」がトレードオフになる事がある。そこで本論文では結晶性製品を製造する分野を対象にその解決法を検討した。例えば、製品品質に影響する結晶品質として多形や純度などがある。また、操作性に影響する結晶品質として形態や粒径などがある。これらの結晶品質は結晶化現象の推進力である過飽和度に強く依存する。そのため、ある結晶品質を満足させるためには過飽和度を設定する必要があるが、設定した過飽和度によって他の結晶品質が満足できているとは限らない。両者が満足できていない場合、二つの結晶品質の関係はトレードオフである。本研究では、製品品質に影響する結晶品質を <i>PC</i>、操作性に影響する結晶品質を <i>OC</i> と呼ぶことにする。仮に先ほどの二つの結晶品質がそれぞれ <i>PC</i> と <i>OC</i> となっている場合、製品品質と操作性の関係はトレードオフとなってしまう。この問題を解決するために、本研究では <i>PC</i> と過飽和度の関係 (<i>PC-S</i>) のプロファイルと <i>OC</i> と過飽和度の関係 (<i>OC-S</i>) のプロファイルの間のトレードオフを解消する必要があると考えた。従来の結晶品質制御の戦略では、均質な結晶品質を得るために、均一な晶析場の実現を試みている。これは <i>PC-S</i> と <i>OC-S</i> のプロファイルの組み合わせを一つに決定していると見ることができる。これではトレードオフを解消することができない。そこで、本研究では敢えて晶析場を不均一にする事によって、<i>PC-S</i> と <i>OC-S</i> のプロファイルの組み合わせを変更できるのではないかと考えた。</p> <p>第 1 章「緒言」では、晶析分野の研究背景と関連する既往の研究を総括し、本研究の目的を述べた。<i>PC</i> と <i>OC</i> を同時に満足するために、本研究では、<i>PC-S</i> と <i>OC-S</i> との間のトレードオフを解消する必要があると考えた。既往研究をレビューした結果、不均一な晶析場を利用する事によって、<i>PC-S</i> や <i>OC-S</i> のプロファイルの組み合わせを変更できる可能性があ</p>	

るとわかった。そして *PC-S* や *OC-S* のプロファイルの組み合わせを変えれば、トレードオフを解消できる可能性があるため、不均一な晶析場の観点から *PC* と *OC* を同時に満足できる晶析操作法の開発を検討する事を本研究の目的とした。

第2章「海水淡水化プロセスからの Mg 資源回収のための晶析操作法」では、濾過工程での生産効率を向上させるために、操作性を悪化させている要因である微小な水酸化マグネシウム (MH) 結晶の析出を防止するための手法を検討した。過飽和度の生成速度を抑える事によって粒径を粗大化できないかと考え、原料である水酸化カルシウム (CH) の溶解速度を抑制する目的で原料をタブレット状で添加する手法を実行した。その結果、従来法である粉末で CH を添加する手法と比べて、CH をタブレットで添加した場合では、MH 結晶の粒径が増加する事がわかった。つまり、タブレット添加法を用いる事によって、MH 結晶の純度と粒径を同時に満足できた。この時、MH の過飽和度は CH タブレットの周囲のみで生成した事が考えられたため、不均一な晶析場を実現できたと言える。つまり、MH 結晶の純度 (*PC*) と粒径 (*OC*) の間のトレードオフの解消に対して、不均一な晶析場を積極的に利用する手法が有用であることを確認できた。

第3章「インドメタシン晶析での多形と形態の同時制御法の開発」では、医薬品結晶の溶解性と操作性を同時に満足するために、インドメタシン (IMC) での  $\alpha$ -form 凝集体の形態 (外形) を改善するための手法を検討した。凝集現象を変更する事によって、形態を改善できないかと考え、非溶媒添加晶析 (IMC-アセトン (良溶媒) -水 (非溶媒)) に対して、塩化ナトリウム (NaCl) を第三成分として添加した。その結果、液-液相分離現象が発生し、攪拌操作によって溶液中で油滴が分散した。最終的に、結晶粒子群は  $\alpha$ -form 球状粒子として得る事が出来たため、IMC の多形 (*PC*) と形態 (*OC*) を同時に満足できた。この時、IMC の過飽和度は分散した油滴内部のみで生成した事が考えられたため、不均一な晶析場を実現できて且つエマルションとして均一に分散する事が出来たと言える。つまり、IMC 結晶でのトレードオフ解消への不均一な晶析場の有用性を確認できただけでなく、そのような不均一な晶析場を様々に分散させる手法を提案出来た事になる。

第4章「球状凝集体中の母液量に対する評価手法の提案」では、第三成分の添加が  $\alpha$ -form 球状凝集体の純度に与える影響を検討するために、球状凝集体中の母液量を算出する事を試みた。本研究では、除去可能因子  $\omega$  (洗浄槽あによって除去可能な母液の質量分率) を新たに定義し、この評価指標を用いて、様々な操作条件下で得られた球状粒子の純度を評価した。操作条件として、球状凝集体が得られた一番の要因である油滴の分散に影響を与える因子である、第三成分の濃度と攪拌速度を選択した。それらを実験した結果、球状凝集体の純度が油滴の分散挙動によって変化する事がわかった。この時、多形 ( $\alpha$ -form) と形態 (球状凝集体) が固定されたまま純度が変化しているため、不均一な晶析場をどのように分散させるかによっても、*PC-S* や *OC-S* のプロファイルの組み合わせを変更できる可能性があると言える。そのため、不均一な晶析場の分散挙動を制御する手法によって、様々な組み合わせの中から、所望の組み合わせを選択できる可能性を示す事ができた。

第5章「まとめ及び結論」では、各章で得られた結論から導かれる本論文の一般的結論を述べた。結論として本論文では、不均一な晶析場を利用する事によって *PC-S* や *OC-S* のプロファイルの組み合わせを変更する事ができ、この変更するという手法が *PC-S* と *OC-S* との間のトレードオフを解消する手法の一つとして提案する事ができた。