

(様式 11)

平成 年 月 日

学位論文審査要旨 (課程博士)

東京農工大学大学院工学府長 殿

審査委員 主査 滝山博志
副査 亀山秀雄
副査 細見正明
副査 寺田昭彦
副査 長津雄一郎
副査



学位申請者	応用化学 専攻 平成24年度入学 学籍番号 12832302
	氏名 工藤翔慈
申請学位	博士(工学)
論文題目	Crystallization method for production of size-distribution and crystal-form controlled organic particles 粒径分布および結晶形が制御された有機結晶粒子群製造のための晶析法
論文審査要旨 (2000字程度)	
<p>本論文は、医薬品分野で重要となる粒径分布および結晶形が制御された結晶粒子群を製造する晶析法を提案するために、結晶化の推進力である過飽和度の設計戦略に着目して結晶化現象を調べた。まず、研究背景から医薬品分野で求められる結晶粒子群の品質を考察し、関連する既往の研究を総括し、本論文の目的を明らかにした。医薬品分野では薬品の溶解性改善のための課題克服の手段として、薬品の微粒子化および粒径分布の改善、溶解性に優れた結晶形の選択が望まれる。本論文では、粒径分布が改善された微小結晶粒子群の製造および結晶形が制御された結晶粒子群のための晶析方法を提案することとした。既往の研究を総括から、晶析での結晶の品質制御の要求に対して、従来の過飽和設計の戦略は初期過飽和度や溶液バルクの過飽和度に基づく静的な過飽和度のアプローチが多いが、結晶化の推進力で結晶化現象とともに動的に変化する過飽和度の重要性を見出した。そこで、本論文では核化や成長のタイミングや結晶化の場に応じた、動的および空間的な過飽和度のアプローチを積極的な考慮し、動的および空間的な過飽</p>	

論文審査要旨

和度へのアプローチに基づく新たな過飽和度設計の戦略を提案することが目的として示された。

まず、粒径分布が制御された微小結晶粒子群製造を対象として、ミリ流路の管型晶析装置で溶液をセグメント化して非溶媒添加晶析を行なった。動的なアプローチを考慮した過飽和設計の戦略として、管型晶析装置を使用することで過飽和度を流路に沿って時間的に制御することを試みた。過飽和度溶液をセグメント化して晶析場を限定し、さらに超音波放射と温度変調の操作を組み合わせることで意図的な核化の制御がある程度可能となり、攪拌槽型晶析装置よりも小粒径な結晶粒子群が製造された。結晶粒子群の核化後の成長も制御するために、核化制御の操作を行なった後の流路での温度変調操作（すなわち過飽和度の調整）の粒子群の平均粒径および粒径分布への効果を調べた。核化制御の操作を行なった後の流路での温度変調操作により、最終的に平均粒径 10 μm 前後の微小有機結晶粒子群を製造するとともに、平均粒径や粒径分布の制御の可能性が示された。

管型晶析装置では流路閉塞の問題が指摘されるが、この問題に関連する懸濁冷却晶析でのスケール形成の問題に取り組んだ。過飽和設計の空間的なアプローチを考慮して、結晶化の場に注目してスタートアップ時の初期の融液バルクと冷却面付近での結晶化現象およびスケール形成の動的過程を解析した。初期の結晶化はバルクでの懸濁プロセスで開始するが、スケール形成開始後は、結晶化現象はスケール成長が支配的となることが明らかにされた。スケールの動的過程として、対象とした有機酸の融液晶析では初期と後期でのスケール形態の変化が観測され、初期の嵩高くて表面積が大きいスケール形態の方が後期の緻密な層状スケールよりも加熱による除去が容易であることが考察された。また、冷却面と懸濁結晶との相互作用に着目し、懸濁結晶の形態とスケール形成との関係性を検討した。有機酸の融液晶析でのスタートアップ時に種晶添加を行ない、添加する種晶の形態を変更したところ、種晶の結晶形態の変更がスケール形成の改善につながるということが明らかとなった。過飽和設計の観点からは、過飽和を小さく維持しながらプロセスを進行させることが重要であるが、種晶の添加により初期の過飽和を小さく保ちながらスタートアップを開始できることが確認された。これらのことから、スタートアップ時に結晶形態を変更した種晶を添加することで、スケール形成を緩和できることが示された。

また、過飽和設計の概念を、新規結晶形で複数の結晶化成分からなる共結晶の晶析に応用することを試みた。複数の結晶化成分を含む溶液から共結晶の結晶形を選択的に得るために、従来の結晶での過飽和度の概念の応用および3成分相図の利用に着目した。相図を利用して特定の結晶形のみについて過飽和を生成する操作方法を設計し、実験的に検証した。共結晶を確実に製造するための方法として、異なる共晶組成の二液を混合

する晶析操作法を提案することができた。また、相図に基づいて共結晶の過飽和度を定義する方法も提案した。提案した過飽和度と共結晶の結晶化の誘導時間との関係は従来の晶析と同様であることが確認された。これより、新規な結晶形についても過飽和度の概念の応用により結晶形を制御する晶析手法を提案することができた。

このように、核化や成長のタイミングや結晶化の場に応じた、動的および空間的な過飽和度へのアプローチに基づく新たな過飽和度設計の戦略を提案することができた本論文は、結晶化学学に貢献しており、博士（工学）の論文として価値がある。また最終試験にも合格した。