

(様式 5)



平成 25年 12月 2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 24 年度入学 学籍番号 12832302 氏名 工藤 翔慈
主指導教員 氏 名	滝山博志
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)
論文要旨 (2000 字程度)	
<p>本論文は、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。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、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特に考慮した。管型晶析装置を用いた動的なアプローチにより粒径分布が改善された有機微小結晶粒子群の製造法を提案できた。また、冷却晶析で問題となるスケール形成について、空間的な過飽和度のアプローチで現象解析を行ない、スケール形成の緩和手法を提案できた。新規結晶形である共結晶について、過飽和度の概念を応用して共結晶粒子群を製造するための晶析方法を提案できた。これらより、静的なアプローチに加えて新たに動的および空間的なアプローチを考慮した過飽和設計の戦略を提案することができた。</p> <p>第1章「序論」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、本研究の目的を明らかにした。晶析での結晶の品質制御の要求に対して、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に着目した。過飽和設計の戦略は、既往研究では初期過飽和度や溶液バルクの平均過飽和度などの静的な過飽和度のアプローチが多いが、本論文では動的および空間的なアプローチの考慮に着目した。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目的として示された。</p>	

第2章「ミリセグメントフロー晶析装置の使用による微小有機結晶粒子群の製造」では、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。また、核化制御の操作を行なった後の流路での温度変調操作の有無（すなわち過飽和度の調整）により、平均粒径や粒径分布の制御の可能性も示された。

第3章「融液晶析でのスタートアップ操作時の冷却表面上でのスケール形成の動的過程」では、冷却晶析で問題となっているスケール形成を扱った。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が開始されるが、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、メタクリル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。

第4章「懸濁結晶の形態の有機化合物の冷却晶析でのスケール形成への影響」は、第3章に続いてスケール形成の問題を扱った。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。メタクリル酸の融液晶析でのスタートアップ時に種晶を添加し、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。

第5章「相図に基づいた二液混合によるカルバマゼピン/サッカリン共結晶粒子群の製造」では、過飽和設計の概念を共結晶に応用することで晶析方法を検討した。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。

第6章「まとめおよび結論」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が述べられた。結論として、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。