

## 学位論文の内容の要約

氏 名	工藤 翔慈
学位の種類	博士 (工学)
学府又は研究科・専攻	工学府 応用化学 専攻
指導を受けた大学	東京農工大学
学位論文題目	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)

## 【論文の内容の要約】

本論文は、6章から成り、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。第一章では、研究背景および既往研究を総括し、本論文の目的と構成が示された。医薬品産業では、薬品の溶解性改善が要求されているが、晶析での結晶粒子群の粒径分布の改善や小粒径化によりこの要求に応えられる。既往研究では、粒径分布制御のために超音波操作による核化制御や温度変調操作による成長の制御、また微小結晶粒子群製造のために管型晶析装置でのセグメントフローの使用が報告されており、それぞれである程度の成功を収めている。管型晶析装置では析出結晶による流路閉塞の問題があるが、この問題に関係して冷却晶析でのスケール形成の問題が研究されている。既往研究を過飽和度の考慮の観点で整理すると、過飽和設計の戦略があり、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によるものが多い。しかし、結晶化現象の進行に伴い過飽和が動的に変化すること、スケール形成のように局所で結晶化が起こることに着目すると、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の考慮も重要と考えられる。そこで、本論文では、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、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。また、溶解性改善のための新規結晶形として近年注目される共結晶について、その粒子群製造の方法の提案のために過飽和設計の戦略の概念を応用することを試みることにした。

第二章では、粒径分布が制御された有機微小結晶粒子群の製造のための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実験的に試みた。管型晶析装置の使用により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、核化制御後の流路での、温度変調操作の有無による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。

第三章および第四章では、管型晶析装置で問題となる析出結晶による流路閉塞に関係して、冷却晶析で問題となっているスケール形成について、その改善策のために空間的なアプローチを考慮した過飽和設計の戦略の提案を検討した。有機酸の融液晶析を対象に、結晶化の場に着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されるが、スケール形成開始後はスケールの成長が支配的となること、またスケール形成は単調ではなくその形態が時間的に異なることが明らかにされた。スタートアップ時の結晶化現象の動的過程は温度プロファイルとともに詳細に解析された。解析結果より、スタ

ートアップ時の種晶添加の有効性が示唆された。また、冷却面と懸濁結晶との相互作用にも着目し、懸濁結晶の形態とスケール形成との関係性を検討した。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。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。

第五章では、過飽和設計の概念を共結晶に応用することで、晶析法による共粒子群製造の方法を検討した。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（結晶形）のみについて過飽和を生成する操作方法として、異なる共晶組成の二液を混合する操作法を設計し、実験的に検証した。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。結果、設計した操作法で共結晶粒子群を得ることができた。また、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。

第六章では、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。第二章から第四章より、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。また、第五章より、過飽和度設計の戦略に基づく晶析操作法が新規な結晶形である共結晶にも応用可能であることが示された。