

早稲田大学大学院 先進理工学研究科

# 博士論文概要

## 論文題目

晶析現象の数理モデル化と晶析プロセス最適化への応用

Mathematical Modeling of Crystallization Phenomena and Its  
Application to Crystallization Process Optimization

申請者

海野 城衣  
Joi UNNO

応用化学専攻 化学工学研究

2021年10月

医薬品や食品などの高付加価値結晶の製造における晶析プロセスでは、濾過や乾燥などの晶析の下流に位置するプロセスの効率や純度の観点から、粒径分布が単分散かつ大粒径であることが求められる。晶析において、冷却などによって溶質濃度が溶解度を上回っても、通常すぐに結晶は析出せず、過飽和状態になる。その後、結晶核が発生する核化や、結晶が粗大化する成長が起こる。粒径分布は核化と成長のバランスで決まり、懸濁している結晶の状態と過飽和の状態によって左右される。そのため、種晶(析出する固体の結晶)添加方法と冷却(過飽和の発生)方法の両面から粒径分布制御が盛んに研究されている。しかし、種晶添加や冷却といった具体的な晶析操作の最適条件を決定するためには、多くの実験回数、長い実験期間、及び多量の高付加価値結晶の試料を要し、研究開発の効率化が大きな課題になっている。

本研究では、この課題を克服するために、核化や成長といった晶析現象の素過程の速度の数理モデルに基づく数値シミュレーションを用いて、計算機上で最適な種晶添加や冷却の方法を見出し、粒径分布制御を行うことを目指した。また、各素過程の数理モデル化のためには、数理モデルに含まれる未知の速度論的パラメータを実験によって推定する必要がある。そこで、本研究では、晶析現象の素過程の速度論的パラメータを簡便に推定する手法を提案した。

本論文は以下の五章構成である。

**第一章**では、序論として、種晶添加や冷却を工夫して粒径分布を制御することに関するこれまでの知見をまとめ、本研究の目的について述べた。

**第二章**では、晶析現象の各素過程の速度論的パラメータを簡便に推定する手法を検討した。本章では、種晶添加冷却晶析において重要な素過程である二次核化(懸濁している結晶に起因して起こる核化)と成長を考慮した。

まず、二次核化と成長の数理モデルの数式表現について述べた。二次核化や成長は、懸濁している結晶の状態及び過飽和の状態と複雑に相互作用しながら最終結晶製品の粒径分布を決定する。回分晶析においては、この最終結晶製品に至るまでに、結晶の総質量や粒径分布がポピュレーションバランス(結晶個数の収支)やマスバランス(物質収支)といった収支の条件を満たしながら時間変化する。このときの各素過程の速度と各収支の関係性は数式によって表現することができ、この数式は粒径分布の単分散化や大粒径化の評価にも活用される。

次に、晶析現象の速度論的パラメータを簡便に推定するための速度論解析の具体的な実験手法として、プロセス分析技術を活用する利点について述べた。プロセス分析技術は、プロセス中の重要な品質に関する特性値を適時測定することで製造の設計・分析・管理を行うためのシステムである。特に、プロセス分析技術のなかで、プローブ型などの特殊な自動測定器を用いて、プロセス中で直接リアルタイムに特性値を測定するインライン測定に着目するに至った。本章と第三章では、複数のインライン測定手法を組み合わせ用い、濃度・粒径分布・結晶個

数などの特性値を経時的に取得した。これにより、注目する素過程が他の素過程に比べて顕著に起こる期間や条件を検出しやすくなり、他の素過程の影響を極力排除して注目する素過程の速度論解析を行うことが可能となると考えた。

最後に、二次核化と成長のモデルのパラメータ推定手法について検討した。二次核化速度は結晶の総質量に依存することが知られており、結晶総質量は晶析過程で増加するため、二次核化速度パラメータは推定しづらいことが知られている。そこで、結晶総質量の増加量の近似を用いた二次核化速度パラメータ推定の新規手法を提案した。また、L-アルギニン水溶液系とアセトアミノフェンエタノール溶液系の両実験系を対象として、この新規手法を検討した。加えて、成長速度パラメータについては、濃度と平均粒径の時間変化へのフィッティングによって推定した。得られた二次核化と成長のパラメータを含む数理モデルを用いて、実際の晶析現象の時間変化をシミュレートした。両実験系において、このシミュレーションとインライン測定データを比較したところ、これらの平均粒径の時間変化は許容できる精度で一致した。しかし、シミュレーションとインライン測定データの間には、結晶の破碎や凝集によるものと思われる誤差の影響もわずかながら確認された。そのため、破碎や凝集を考慮することによって、シミュレーションの精度をより向上させる余地があることが示唆された。

**第三章**では、種晶添加冷却晶析において、二次核化と成長を考慮することによって構築された数値シミュレーションの精度をより向上させる方法を検討した。回分晶析においては、晶析の終盤に懸濁している結晶の量が増加するため、結晶の破碎や凝集といった現象の影響が強くなることが知られており、これらの現象が最終結晶製品の粒径分布に大きな影響を与える場合もある。実際、第二章でもわずかながら破碎や凝集の影響が示唆されている。そこで、本章では、破碎と凝集を考慮することによるシミュレーションの改良を検討した。まず、一つの結晶が割れて二つの結晶になることを破碎、二つの結晶がくっついて一つの結晶になることを凝集と定義し、それぞれを数理モデル化した。この際に、第二章で用いた両実験系を対象として、破碎や凝集の数理モデルに含まれる未知の速度論的パラメータの推定手法について検討した。このうち、破碎は過飽和に依存しないため、晶析現象の他の素過程と完全に分離することができる。この性質を利用して、粒径分布のインライン測定を用いた破碎速度パラメータの簡便な新規推定手法を提案した。この新規パラメータ推定手法を両実験系に適用したところ、インライン測定データへの当てはまりの良い破碎速度パラメータを得ることができた。また、凝集速度パラメータについては、平均粒径の時間変化へのフィッティングによって推定した。結果として、破碎と凝集を考慮して改良したシミュレーションは、両物質系において、第二章で示唆された誤差を緩和することが確認された。

**第四章**では、晶析現象のシミュレーションを用いて種晶添加条件と冷却条件を同時に最適化することを試みた。

まず、種晶添加や冷却の具体的な操作条件を検討する前に、種晶添加や冷却の方針を明確にした。粒径を揃えた種晶を添加し、その種晶を成長させて製品とするフルシーディングという種晶添加方針は、粒径分布の改善に非常に効果的であることが知られている。しかし、高付加価値結晶製造の晶析プロセスにおいては、異物混入や作業員の粉塵曝露のリスクを低減するために、濾過・乾燥・粉碎・篩い分けなどの調製を施した種晶の添加を避ける。そこで、本章では、少量の種晶によって二次核化を誘発し、発生させた二次核を成長させて製品とするパーシャルシーディングという種晶添加方針に着目した。併せて、同じ長さの冷却期間のなかでも温度のプロファイルを工夫することによって粒径分布を改善しようとするプログラム冷却という冷却方針を採用した。これらの方針に基づき、種晶添加量・種晶粒径といった種晶添加の操作条件と、冷却期間の長さ・温度プロファイルといった冷却の操作条件を、晶析現象のシミュレーションを用いて同時に最適化することを考えるに至った。

次に、パーシャルシーディングとプログラム冷却に基づく最適な操作条件を計算機上で検討するために、仮想物質の晶析系について、様々な種晶添加条件や冷却条件で製品の粒径分布のシミュレーションを行った。この際、粒径分布の変動係数を用いて製品の粒径分布を評価した。変動係数は標準偏差を平均で除した値であり、粒径分布が単分散かつ大粒径のときに変動係数は小さくなる。また、一次核化(溶液中で自発的に起こる核化)と二次核化を区別して、それぞれの現象の製品への寄与をシミュレートした。シミュレーションの結果として、種晶が誘発した二次核由来の結晶が製品の主成分となるような領域、つまりパーシャルシーディングが効果的な領域が存在することが示唆された。加えて、この領域において、変動係数が極小となるような最適な種晶添加量と最適な温度プロファイルが存在することを示した。

最後に、パーシャルシーディングが効果的な領域で得られた最適な種晶添加量、最適な温度プロファイル、及びそのときの極小の製品変動係数を、冷却期間の長さのみによって簡便に推算できる手法を提案した。これらの推算式は、製品変動係数に目標値が設けられたときに、この目標値から冷却期間の長さを決定し、決定した冷却期間の長さから最適な操作条件を決定するという手順で活用される。

**第五章**では、本研究を総括した。本研究では、L-アルギニン水溶液系とアセトアミノフェンエタノール溶液系を対象として、インライン測定を用いて晶析現象の素過程の数理モデルに含まれる速度論的パラメータを簡便に推定することを検討した。また、仮想物質の晶析系を対象として、製品粒径分布をシミュレートし、パーシャルシーディングとプログラム冷却に基づく最適な操作条件を見出した。これらの成果は、晶析装置やプロセスにおいて晶析現象をモデル化し、最適な操作条件を見出すプロセスを設計することにより、結晶製品製造プロセス開発のための研究開発の効率化や、研究期間の短縮化に貢献する。

## 早稲田大学 博士（工学） 学位申請 研究業績書

氏名：海野 城衣

印

(2021年 10月 現在)

種類別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）
論文	<p>○ J. Unno, R. Umeda, I. Hirasawa, “Computing Crystal Size Distribution by Focused-Beam Reflectance Measurement when Aspect Ratio Varies”, Chemical Engineering and Technology, 41(6), 2018, 1147-1151.</p> <p>○ J. Unno, I. Hirasawa, “Partial Seeding Policy for Controlling Crystal Size Distribution of Product in Batch Cooling Crystallization”, Journal of Chemical Engineering of Japan, 52(6), 2019, 501-507.</p> <p>○ J. Unno, H. Kawase, R. Kaneshige, I. Hirasawa, “Estimation of Kinetics for Batch Cooling Crystallization Using Focused-Beam Reflectance Measurement”, Chemical Engineering and Technology, 42(7), 2019, 1428-1434.</p> <p>○ J. Unno, I. Hirasawa, “Parameter Estimation of the Stochastic Primary Nucleation Kinetics by Stochastic Integrals Using Focused-Beam Reflectance Measurement”, Crystals, 10(5), 2020, 380.</p> <p>○ J. Unno, I. Hirasawa, “Partial Seeding Policy for Controlling Crystal Quality in Batch Cooling Crystallization”, Chemical Engineering and Technology, 43(6), 2020, 1065-1071.</p> <p>○ J. Unno, I. Hirasawa, “Numerical Simulations of Seeded Batch Crystallization Demonstrating the Effect of Stochastic Nucleation on Crystal Product Quality”, Journal of Chemical Engineering of Japan, 54(7), 2021, 380-386.</p>
講演	<p>海野城衣, 平沢泉, 「粒径分布の相対粒子数変換を用いたFBRMによるコード長分布の算出」, 化学工学会第82年会, 東京, 2017年3月.</p> <p>海野城衣, 平沢泉, 「FBRMとFT-IR-ATRを用いた二次核化速度パラメータの決定」, 化学工学会東京大会2017, 東京, 2017年8月.</p> <p>J. Unno, R. Umeda, I. Hirasawa, “Transformation of CLD from FBRM into CSD when aspect ratio changes with crystal size”, The 24th International Workshop on Industrial Crystallization (BIWIC2017), Dortmund, Germany, Aug. 2017.</p> <p>J. Unno, R. Umeda, I. Hirasawa, “Transformation of CSD when aspect ratio changes with crystal size into CLD from FBRM”, The 20th International Symposium on Industrial Crystallization (ISIC20), Dublin, Ireland, Sept. 2017.</p> <p>海野城衣, 平沢泉, 「FBRMを用いたL-アルギニンの回分冷却晶析の速度論モデルとパラメータの推定」, 化学工学会第83年会, 大阪, 2018年3月.</p>

## 早稲田大学 博士（工学） 学位申請 研究業績書

氏名：海野 城衣

印

(2021年 10月 現在)

種類別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）
	<p>J. Unno, H. Kawase, R. Kaneshige, I. Hirasawa, “Kinetic Model and Parameter Estimation for Batch Cooling Crystallization of Acetaminophen Using Focused-Beam Reflectance Measurement”, Asian Crystallization Technology Symposium 2018 (ACTS-2018), Biopolis, Singapore, June 2018.</p> <p>兼重麗弥, 海野城衣, 平沢泉, 「FBRMとFT-IR-ATRを用いた核化・成長パラメータの推定」, 化学工学会室蘭大会2018, 室蘭, 2018年8月.</p> <p>J. Unno, H. Kawase, R. Kaneshige, I. Hirasawa, “Estimation of the kinetics for batch cooling crystallization of active pharmaceutical ingredients using focused-beam reflectance measurement”, The 25th International Workshop on Industrial Crystallization (BIWIC2018), Rouen, France, Sept. 2018.</p> <p>C. Matsumoto, J. Unno, I. Hirasawa, “Analysis on Seeding Effect of Pt Reduction Crystallization”, The 25th International Workshop on Industrial Crystallization (BIWIC2018), Rouen, France, Sept. 2018.</p> <p>海野城衣, 平沢泉, 「回分冷却晶析により生成する製品性状を制御するためのパーシャルシーディングポリシー」, 化学工学会第84年会, 東京, 2019年3月.</p> <p>J. Unno, I. Hirasawa, “Partial seeding policy for controlling crystal properties of active pharmaceutical ingredient in batch cooling crystallization”, The 26th International Workshop on Industrial Crystallization (BIWIC2019), Rayong, Thailand, Aug. 2019.</p> <p>J. Unno, I. Hirasawa, “Cooling and seeding policies of partial seeding for controlling crystal properties in batch crystallization”, 18th Asian Pacific Confederation of Chemical Engineering Congress (APCChE2019), Sapporo, Japan, Sept. 2019.</p> <p>海野城衣, 平沢泉, 「確率論的核化が種晶添加回分晶析の製品品質に及ぼす影響に関する数値シミュレーション」, 化学工学会第51回秋季大会, オンライン開催, 2020年9月.</p> <p>海野城衣, 真崎郁菜, 平沢泉, 「収束ビーム反射測定法を用いた医薬品結晶の破碎及び凝集の数値モデル化」, 化学工学会第86年会, オンライン開催, 2021年3月.</p> <p>R. Takahashi, J. Unno, I. Hirasawa, “Effect of Cooling Mode on the Optimization of Pharmaceutical Crystal Quality in Partially Seeded Crystallization”, The 5th Asian Crystallization Technology Symposium (ACTS-2021), Pattaya, Thailand, May 2021.</p>

## 早稲田大学 博士（工学） 学位申請 研究業績書

氏名：海野 城衣

印

(2021年 10月 現在)

種類別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）
著書	<p>J. Unno, I. Hirasawa, “Mathematical optimization of partially seeded cooling crystallization accompanied by agglomeration and breakage of crystals”, The 21th International Symposium on Industrial Crystallization (ISIC21), Online Event, Sept. 2021.</p> <p>平沢泉, 海野城衣, 「分離プロセスの最適化とスケールアップの進め方」, 4章 「晶析操作の条件検討とスケールアップの正しい進め方」, 2節 「晶析工程における粒径と形状の制御」, 技術情報協会, 2019年11月.</p> <p>I. Hirasawa, J. Unno, I. Masaki, “Linearized Parameter Estimation Methods for Modeled Crystallization Phenomena Using In-Line Measurements and Its Application to Optimization of Partially Seeded Crystallization in Pharmaceutical Processes” in a collected work “Optimization of Pharmaceutical Processes” in the book series “Springer Optimization and Its Applications”, Springer Nature, (to be published).</p>