

貧溶媒晶析における速度パラメータ解析と晶析プロセスシ
ミュレーションへの工業応用

Analysis on rate parameters of antisolvent
crystallization and industrial application to process
simulation

2022年2月

小寺 孝憲
Takanori KODERA

貧溶媒晶析における速度パラメータ解析と晶析プロセスシミュレーションへの工業応用

Analysis on rate parameters of antisolvent crystallization and industrial application to process simulation

2022年2月

早稲田大学大学院 先進理工学研究科
応用化学専攻 化学工学研究

小寺 孝憲
Takanori KODERA

目次

第1章	序論	1
1.1	工学的背景	1
1.1.1	世界的な医薬品開発の現状	1
1.1.2	製薬産業における晶析とその課題	4
1.2	晶析現象と Kubota による結晶個数に着目した準安定域幅の解釈	7
1.2.1	晶析現象概要と核化	7
1.2.2	Kubota による結晶個数に着目した MSZW の解釈	8
1.2.3	検出感度と準安定域幅および待ち時間	18
1.3	晶析プロセスシミュレーション	22
1.3.1	ポピュレーションバランスモデルを用いたシミュレーション	22
1.3.2	晶析速度式の表現	23
1.4	本研究の目的と本論文の構成	27
第2章	貧溶媒晶析モデリング	28
2.1	個数収支式および物質収支式	28
2.2	晶析速度式の表現	29
2.3	一次核化速度パラメータ推定式の導出	30
第3章	貧溶媒晶析における晶析速度パラメータの取得	34
3.1	成長速度パラメータの取得	34
3.1.1	実験方法	34
3.1.2	結果と考察	42
3.1.2.1	溶解度	42
3.1.2.2	種結晶の調製	43
3.1.2.3	晶析実験	43
3.1.2.4	数値計算における個数密度分布の算出	44
3.1.2.5	パラメータ最適化	47
3.1.2.6	決定したパラメータの精度確認	50
3.1.2.7	決定したパラメータの適用範囲	51
3.2	核化速度パラメータの取得	54
3.2.1	実験方法	54
3.2.2	結果と考察	55
3.2.2.1	修正待ち時間測定実験	55

3.2.2.2	一次核化速度パラメータの推定.....	57
3.2.2.3	検出時の個数密度の影響.....	58
3.2.2.4	検出時の個数密度および二次核化速度パラメータの推定.....	62
3.2.2.5	成長速度パラメータ推定実験結果の検証.....	63
3.2.2.6	パラメータの精度確認.....	64
3.3	取得パラメータの精度検証.....	69
3.4	結言.....	72
第4章	冷却晶析への展開と組合せプロセスでの検証.....	74
4.1	緒言.....	74
4.2	冷却晶析への展開.....	74
4.2.1	実験方法.....	74
4.2.2	結果と考察.....	77
4.2.2.1	溶解度.....	77
4.2.2.2	成長速度パラメータ推定.....	78
4.2.2.3	修正待ち時間の測定実験および一次核化速度パラメータの推定.....	79
4.2.2.4	検出時の個数密度および二次核化速度パラメータの推定.....	81
4.2.2.5	決定したパラメータの精度確認.....	84
4.2.2.6	決定した晶析速度パラメータの検証.....	87
4.3	組合せプロセスでの検証.....	88
4.3.1	決定した晶析速度パラメータの比較.....	88
4.3.2	組合せ晶析.....	90
4.3.3	製薬産業への応用を企図したシミュレーション例.....	93
4.4	結言.....	95
第5章	総括.....	97
	補遺.....	100
	使用記号.....	109
	参考文献.....	111
	謝辞.....	114
	研究業績	

第1章 序論

1.1 工学的背景

1.1.1 世界的な医薬品開発の現状

世界には数多くの製薬企業が存在するが、新薬創出型、ジェネリック型などビジネスモデルにより多様な製薬企業に分けられる。新薬創出型の製薬企業における研究開発段階を大きく 2 つに分ければ、創薬研究と開発研究に分けることができる。前者は医薬品候補となる化合物を探索する研究活動、後者は特定された医薬品候補化合物を治験の段階を経て当局申請を行い、承認を得るまでの医薬品としての開発に関わる研究活動といえる。低分子化合物と呼ばれる医薬品の開発の可能性は 3 万分の 1 ともいわれており、開発期間は一般に 10~15 年程度かかるといわれている[1]。医薬品の製造は有効成分である原薬を製造する工程、続いて原薬に対して賦形剤等の添加物を加え最終製剤にする工程に分けられる。これら原薬や製剤のプロセスを開発する業務は、原薬プロセス開発・製剤プロセス開発と呼ばれ、工業的に製造するための製法を開発する部署が設置されている企業がある。開発研究に分類される原薬・製剤のプロセス開発研究に分析研究を加えた開発研究は、一般的に CMC (Chemistry, manufacturing, and control) 開発研究と呼ばれる。CMC 開発研究においては、新薬承認に向けて品質を第一に作りこむ。また工業化を目指す研究であるためプロセスの安全性、コスト、環境負荷などの観点も重要視される。原薬プロセス研究において、合成ルートの構築は主にケミストが行うが、その後、工程最適化やスケールアップは化学工学的な視点からの検討が実施されることもある。また医薬品としての開発には臨床試験(治験)を進める必要があるため、プロセスの開発とともに、治験薬用の原薬をタイムリーに供給する必要がある。一般に治験では第 1 相 (Phase 1) から第 3 相 (Phase 3) と徐々に大規模な治験となっていくため、その段階に応じたスケールで治験用原薬の製造が実施される。つまり、ラボでのプロセス開発と並行して、都度スケールアップ製造を実施するのが特徴的である。開発初期は数 mg のオーダーから検討を開始し、承認申請直前では 100 kg を超えるようなスケールのバッチ製造が行われることもある。加えて、下流の工程では GMP (Good Manufacturing Practice) と言われる規制の下で製造しなければならない。

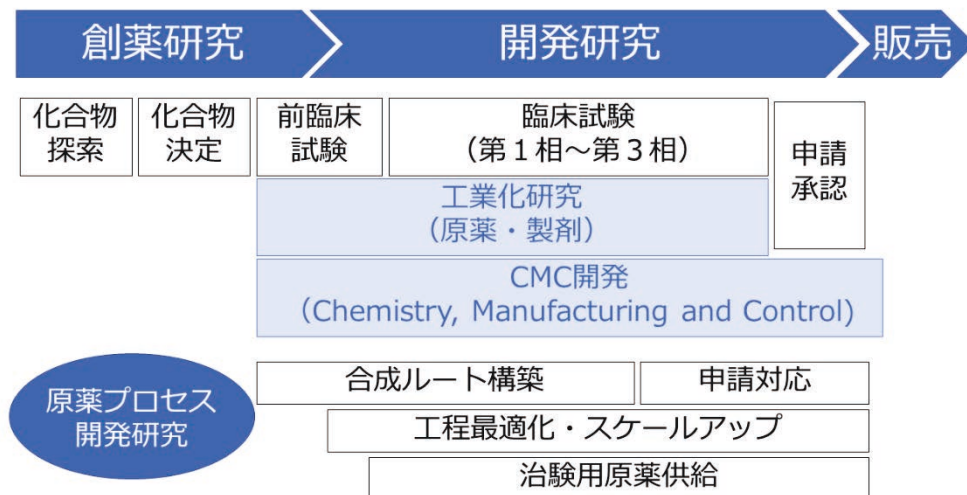


Figure 1.1 Responsibility image of CMC development in pharmaceutical industry.

医薬品開発における国際的な状況とそれに付随するガイドラインや考え方について整理する。医薬品の開発に関わる規制については医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）がある。ICH は、各国で行っていた医薬品の承認に関わる規制を国際的に調和させ新薬開発の承認効率を改善すること、そして医薬品の安全性と有効性に関して治験の重複を無くし、かつ動物実験を最小限にすることを通して公衆衛生を向上させることを目的として設立された。1990年に創設され、日本、アメリカ、ヨーロッパにおける医薬品の開発に関して、資源の有効活用と、高品質で安全性・有効性を担保した医薬品が開発されるための規制調和を目指している。ICH では4つのカテゴリー、すなわち **Quality**（品質）、**Safety**（安全性）、**Efficacy**（有効性）、**Multidisciplinary**（複合領域）における様々なガイドラインを策定し、実施することでその設立目的を達成する[2]。原薬プロセス開発においては、特に **Quality** に関するガイドラインに沿った開発が実施されている。**Table 1.1** に現時点で合意（作成）されている **Quality** に関するガイドラインのカテゴリー一覧を示す。

Table 1.1 Quality guidelines in ICH guidelines.

Name	Category
Q1A-Q1F	Stability
Q2	Analytical Validation
Q3A-Q3E	Impurities
Q4A-Q4B	Pharmacopoeias
Q5A-Q5E	Quality of Biotechnological Products
Q6A-Q6B	Specifications
Q7	Good Manufacturing Practice
Q8	Pharmaceutical Development
Q9	Quality Risk Management
Q10	Pharmaceutical Quality System
Q11	Development and Manufacture of Drug Substances
Q12	Lifecycle Management
Q13	Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products
Q14	Analytical Procedure Development

Quality に関するガイドラインは様々あるが、特に Q8 において提唱された Quality by Design (設計による品質の作りこみ ; QbD) という考え方がある。QbD はガイドラインにおいて「事前の目標設定に始まり、製品および工程の理解並びに工程管理に重点をおいた、立証された科学及び品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発手法」と定義されている[3]。Q カルセットと呼ばれる Q8,9,10,11 を通して、QbD に基づく方法論で製品開発を行い、管理戦略を設定し、品質保証を行うことが推奨されている[4]。Q8 は製剤開発に関するガイドラインであるが、QbD の考え方を踏まえて原薬開発のガイドライン (Q11) も策定された。Q11 は原薬の製造工程を開発し、理解するための手法について述べられている。さらに「ICH Q8, Q9, Q10 に記述されている原則と概念を、原薬の開発と製造に関連して説明を提供するもの」と位置付けている[5]。したがって、現状では原薬開発において、Q11 のガイドラインに沿った開発が実施されている。

QbD による開発についてさらに述べる。原薬の開発において、QbD アプローチに従った開発の大きな流れは以下ようになる。まず求められる目標製品品質プロファイル (Quality Target Product Profile, QTPP) を定義し、要求される製品品質を確実にするためにある範囲内に制御する必要のある原薬の重要品質特性 (Critical Quality Attribute, CQA) を特定する。適切な製造工程を定め、管理戦略を作っていく。その際に、リスクアセスメントを活用しながら、原薬 CQA に影響を及ぼす物質特性 (Material Attribute, MA) や工程パラメータ (Process Parameter, PP) を特定していく。原薬 CQA に影響を及ぼす工程を特に重要工程 (Critical Process, CP) 、また物質特性を重要物質特性 (Critical

Material Attribute, CMA), そして工程パラメータを重要工程パラメータ (Critical Process Parameter, CPP) と呼び、工程を進めるにあたって CMA や CPP は適切にモニタリング・管理される。

さらに Q11 において「より進んだ手法 (Enhanced approach)」と表現される「リスクマネジメントと科学的知識をより広く活用し、重要品質特性 (CQA) に影響する工程パラメータと単位操作を特定して理解するとともに、原薬のライフサイクル全般に適用できる適切な管理戦略を開発する」手法が示されている。これによりデザインスペースのような、より柔軟に変更可能な製法での新薬承認申請の可能性がある[5]。ICH Q11 にて物質特性及び工程パラメータと原薬 CQA との関連付けの例として、既に得られている知識と化学の基本原理を使用したデザインスペースが例示されている。前提は下記に示す。あるステップ (ステップ 5) において、ある中間体 F の生成後、混合物は加熱還流される。還流時に中間体 F は加水分解され不純物 (加水分解不純物) が生成する。中間体 F 濃度はほぼ一定、温度は一定で、加水分解不純物に対する判定基準は 0.30%、還流初期の水分量は中間体 E の水分量に依存し、この水分量は乾燥操作により管理可能である。さらに、還流時間と水分濃度は、中間体 F の加水分解に影響する最も重要なパラメータと特定し、その他の潜在的因子は、既に得られている知識とリスクアセスメントにより重要でないことが決定されている。この前提の下、加水分解不純物の生成反応は式(1.1)に示すような二次反応で進行するものとした。

$$\frac{d[\text{加水分解不純物}]}{dt} = k[H_2O][F] \quad (1.1)$$

加水分解不純物の生成速度は水と中間体 F の濃度により決定される。「従来の手法」では水分量の違う中間体 E を用いて、還流実験を実施し、0.30%以下を満たす還流時間を設定する。結果として、中間体 E の最大水分含量と、目標還流時間 (最大還流時間) が設定され、不純物を 0.30%以下に抑える、という管理方法が得られる。一方で、「より進んだ手法」の場合、式(1.1)を実際に解く。実際に解くことで、0.30%以下を満たす中間体 E の水分含量と還流時間の関係が得られる。この関係を図示すると 0.30%を生成する条件を示す曲線が得られ、この曲線より下の領域がデザインスペースとして提案される。この範囲においては、中間体 E の水分含量に応じて、柔軟に還流時間を変更できる管理方法が採用できることになる。以上のように、反応速度解析の手法を品質管理戦略へ適用していくという例が、ICH Q11 には明記されており、これにより柔軟な管理戦略の立案が可能になることが示されている。品質は開発期間を通して作りこむという考え方にに基づき、開発初期からデータを蓄積し、プロセスをより深く理解することで、継続的に管理戦略を練っていくということがさらに重要になっている。Q11 中にも示されているように、適切なモデルを用いた開発手法も提示されており、開発研究へのモデル化技術の応用も今後広がっていくことが考えられる。

1.1.2 製薬産業における晶析とその課題

晶析は化学産業において分離・精製技術として幅広く活用されている。晶析が活用されている産業の一つとして製薬産業も挙げられる。創薬研究においては化合物を選択するにあたり、開発する塩・結晶形の選定をする段階で晶析研究者が研究に携わっている。一方、開発研究においては、原薬を用いて製剤化する主に製剤プロセス研究でも固体の物性が強い

影響を持つため晶析に関する議論が行われる。なかでも医薬品の有効成分である原薬を化学合成するプロセスを研究する原薬プロセス研究で特に晶析が広く扱われ開発が進められている[6][7]。ここからは特に原薬プロセス開発研究における晶析の重要性について述べる（以下特に断りが無ければ医薬品・原薬は低分子の化学合成医薬品・原薬を指す）。

プロセスは一般的に多段階の合成工程を経て最終原薬が合成される。各工程はいわゆる単位操作により構成され、反応、液液抽出、濃縮（蒸留）、晶析、ろ過、乾燥、粉碎などが、適宜必要に応じて組み合わせられる。晶析操作はこの単位操作の一つであるが、その精製効果の高さから、精製を目的として導入されることが多い。他にも、固体（結晶）の方が液体に比べて化学的に安定的であることが多いため、製造を考えたときに中間体の保管・輸送の観点から固体（結晶）が好ましい場合、また当局申請を考えたときにその申請戦略上固体（結晶）で取得した方が好ましい場合など、固体（結晶）で化合物を得ることが好まれる場合も晶析工程が導入される。ある日本の大手製薬企業においては、全工程数における晶析工程が含まれる工程数が 62%を占めていることが報告されている[8]。

医薬品の有効性の観点から原薬の重要物性を決定する工程として原薬工程の晶析は重要である。結晶多形はその溶解性が異なることから、一般的に製剤工程において原薬を溶解しない製剤（固形製剤等）では原薬規格によって結晶多形が規定されていることが多い。原薬工程において、未知または所望の結晶形以外の結晶多形が析出し、トラブルとなることがある。規格で定められた結晶形以外の多形の析出は当該原薬工程のリワーク・リプロセスが必要となり、所望の結晶形が得られるまで追加の工程を実施することになる（この場合はもちろん GMP で定められた手順からの逸脱となるため、品質保証の観点からも追加の業務が発生する）。また製剤の含量均一性（特に低含量製剤の場合）や、製剤の溶出性に影響を与える原薬粒子径も重要な物性として挙げられる。原薬工程において、粒子径が大きく変動し下流の粉碎工程後に得られる原薬の粒子径が変動してしまうこともある。結晶多形と同様に一般的に製剤工程において原薬を溶解しない製剤（固形製剤等）においては原薬規格によって粒子径が規定されていることが多い。また医薬品の安全性の観点から晶析による不純物除去も重要である。特に原薬の場合は 0.1%レベルでの不純物管理が求められるため、新規の不純物が 0.1%でも混入するとリワーク・リプロセスの対象となり得る。また構造類縁不純物のみならず、光学異性体等も広い意味で不純物と考えられるため、その光学純度向上のために晶析プロセスが用いられることも多い。さらに医薬品の製造性の観点から中間体工程も含めて、晶析操作がろ過性に及ぼす影響も大きい。製造スケールにおいては、ろ過に 1 週間かかるような事態も起こり得るため、突然のろ過性の悪化はもちろん、恒常的にろ過性の悪い結晶は、商業生産における製造サイトの生産性に直結する。最後に一般にプロセスの下流になればなるほど、その対象化合物の合成コストは上がるため、収率に関しても 90%以上を要求されることが多い。以上の背景から、晶析操作は原薬プロセス開発研究において、重点的に検討が実施される単位操作となっている。原薬化工程は、医薬品の有効性を担保するための原薬規格に関連する結晶物性（結晶多形、粒子径）を制御する工程となることが多いため、特に重要な検討となることが多い。

スケールアップも原薬プロセス研究においては重要な要素である。原薬プロセス開発初期は mg 単位での検討から開始し、開発後期においては 100 kg を超えるスケールでの原薬製造が実施されることもある。医薬品の臨床試験（開発段階）に合わせて治験用原薬を供給するためスケールアップ製造のバッチ数が多いわけではなく、一般に高コストであるため数・量ともに少ない実験の結果をもって製造を実施することも多い。また開発段階であるた

め製造設備もマルチパーパス設備を利用することがほとんどであり、専用設備で実施できることはほとんどない。このような背景もあり晶析工程はスケールアップ製造におけるトラブルが多い工程でもある。ある日本の大手製薬企業では、原薬製造において起こるトラブルのうち、晶析に起因するトラブルが32%であったということが報告されている[9]。

このように晶析工程は原薬プロセス開発において医薬品の有効性・安全性を確保する観点から非常に重要な操作である。しかしスケールアップ製造においてトラブルの多い工程であるのも事実である。このような現状と課題を解決する1つの方法として晶析シミュレーションが挙げられる。原薬粒子径は原薬規格として設定されることが多い原薬物性であり、それがシミュレーションできることで原薬プロセス開発研究に与えるメリットは大きいと考える。1つは、製法設計における実験負荷の低減である。貧溶媒滴下速度、種結晶量など操作因子を細かく検討して最適化製法を作り上げる段階で、ある程度シミュレーションにより検討範囲を狭めることが可能になれば、製法の最適化にかかる時間的・人的・化合物などの物質的な資源が節約できる。また後期開発段階での大幅な時間的・人的資源の節約も期待される。一般に開発の後期段階は、プロセスに対するリスクアセスメントを経て、CQAを決定し、CQAに影響を与えるプロセスパラメータをCPPとして特定し、その変動がCQAに与える影響を検証する。業務負荷としては高く、実験スケールも適切なスケールが求められるため、この検証の過程において、シミュレーションを適宜導入していくことで、時間的・人的・物質的な節約につながり、開発期間の短縮につながることが期待される。例えばリスクアセスメントにシミュレーションを組み合わせ、効率的なCPPの特定を行ったり、CQAに与える変動の検討にシミュレーションを用いることで、実験数を大幅に削減したりすることが考えられる。さらにスケールアップにおける課題解決にもつながることが考えられる。スケールがmg単位から100kg超までをカバーする開発過程において、スケールアップによるトラブルは多いが、スケールアップの影響をシミュレーションにより予測することが可能になれば、トラブルの未然回避や、事前に精度の良いリスクアセスメントが可能になり、スケールアップの成功確度が向上することが期待される。

一方で現実的に原薬プロセス開発において晶析シミュレーションはほとんど利用されていない。反応や蒸留（濃縮操作）等操作条件設計のためにシミュレーションが活用される事例が増えてはいるものの、晶析シミュレーションはまだ広く活用されているとはいえない。理由としては固液の2相系であるためスケールの影響を受けやすいと考えられることや、核化や成長、さらには凝集や破砕といった複雑な現象を考慮しラボにてデータを取得する必要があることが挙げられる。言い換えれば、ラボにおいて簡便に速度パラメータが推定でき、かつスケールの影響も考慮できれば活用は広がっていくと考えられる。さらに求められる精度については、シミュレーションの適用対象によって変わると考えられる。承認申請に近い業務への適用を考える場合は高い精度を求められるであろうが、スクリーニング目的での条件検討への適用であればそこまで高い精度は求められないと思われる。つまりシミュレーションを実際に原薬プロセス開発へ適用していくためには、適用する対象に応じた精度を持った速度パラメータの取得と速度パラメータ推定の実験的負荷のバランスが重要になると考えられる。

1.2 晶析現象と Kubota による結晶個数に着目した準安定域幅の解釈

1.2.1 晶析現象概要と核化

晶析現象は液相または気相から結晶が析出する現象である。貧溶媒晶析においては貧溶媒の添加，冷却晶析においては冷却操作により系の溶解度を低下させることで過飽和を与える。その過飽和を駆動力として核化および結晶成長が起こり，晶析プロセスは進行する。核化は一次核化（primary nucleation）および二次核化（secondary nucleation）に分類される。前者は溶液からの固相の析出，後者は溶液内に存在する結晶から誘起される核化現象である。

一次核化は均質核化（homogeneous nucleation）および不均質核化（heterogeneous nucleation）に分類される。不均質核化は系中に含まれる異物微粒子表面や装置表面において起こる一次核化とされ，一次核化の大部分はこの不均質核化と考えられる。不均質核化ではない理想状態での一次核化が均質核化である。二次核化は機構の違いからいくつかに分類されるが，本研究で対象とした攪拌槽における晶析操作においては Contact nucleation と Fluid shear nucleation が挙げられる。前者は攪拌翼－結晶間または結晶－結晶間における衝突に起因する二次核化であり，後者はせん断力が結晶に作用して起こる二次核化である。Kubota らの結果によれば，Contact nucleation は Fluid shear nucleation に比べて二次核化速度が大きく Contact nucleation が実際の晶析槽内では支配的であるといえる [10][11]。

均質核化については古典的核化理論により説明される。核化現象の理解のために，ここでは均質核化の速度式について述べる。結晶核の前駆体となるクラスターを球状粒子と仮定（半径 r [m]）すると，このクラスターの安定性に関して，化学ポテンシャルとクラスターの表面エネルギーを考慮して，クラスター1個の持つギブス自由エネルギー ΔG は式(1.2)で表される。（第1章で使用する記号は巻末の使用記号とは異なる。適宜文中または節ごとにまとめて記載した。さらに記号および単位については原著の表現を優先した。）

$$\Delta G = \frac{4}{3}\pi r^3 \Delta G_v + 4\pi r^2 \gamma \quad (1.2)$$

ΔG_v は液相－固相間の化学ポテンシャル差を表し， γ は表面エネルギー [J/m²] を表す。第1項は負の値，第2項は正の値を取り，その和である ΔG は r の増加に対して極大値 (ΔG_c) を持つ曲線となる。 ΔG が極大となるときのクラスター半径 r を臨界半径 (r_c) と呼び，クラスターは臨界半径より大きくなると成長を続け結晶核となる。これが均質核化である。過飽和を大きくすると ΔG の極大値が小さくなるため，クラスターは臨界半径を超えやすくなる，つまり核化は起こりやすくなる。この均質核化の速度 J は極大値 ΔG_c を用いてボルツマン因子に比例すると考えて式(1.3)で表される。

$$J = A \exp\left(-\frac{\Delta G_c}{kT}\right) \quad (1.3)$$

ここで A は頻度因子， k はボルツマン定数 [J/K]， T は絶対温度 [K] である。式(1.3)は過飽和比 S や結晶のモル体積 v [m³/mol] を用いて最終的に式(1.4)と表される。

$$J = A \exp\left[-\frac{16\pi\gamma^3 v^2}{3k^3 T^3 (\ln S)^2}\right] \quad (1.4)$$

均質核化による核化速度は式(1.4)で表現されているものの，先に述べたように一次核化

の大部分は不均質核化であることが推察されるため、実際に一次核化速度の推定においては様々な方法が検討されている。準安定域幅 (Metastable zone width: MSZW) や待ち時間 (Induction time) を測定することによって核化速度を評価しようとするのもその一例である。Nývlt は核化速度を質量基準で考え、質量核化速度を式(1.5)のように定義した。 [12]

$$B_m = k_m(\Delta T_m)^m \quad (1.5)$$

質量基準で核化速度 B_m を考え、核化速度定数 k_m および核化速度次数 m を定義し、冷却速度 R と準安定域幅 ΔT_m の間に式(1.6)の関係があるとした。 ε は溶解度と温度の関係を示す係数である。

$$\log R = m \log \Delta T_m + (m - 1) \log \left(\frac{dc}{dt} \right) - \log \varepsilon + \log k_m \quad (1.6)$$

核化現象に関しては古典的核化理論以降も様々な研究がなされている。例えば、溶媒と溶質の相互作用が核の前駆体であるクラスターの安定性に影響し、結果として結晶構造を決定する重要な役割を持つことが報告されている [13]。近年ではペプチドの核化現象の研究から発展した二段階核化現象が提案されている [14] [15]。またカーボンナノチューブ内における NaCl の核化の過程を電子顕微鏡によって撮影した報告がなされ [16]、核化現象の解明に向けて研究が続けられている。

1.2.2 Kubota による結晶個数に着目した MSZW の解釈

1.2.2.1 冷却晶析における一次核化

MSZW および待ち時間に関して、Kubota は 2008 年から結晶個数に着目した独自の解釈を続けて報告している。まず初めに、冷却晶析における一次核化についての解釈を説明する [17]。Kubota は、MSZW 測定実験において、従来の「First nuclei」が検出される点、つまり核化の検出点について、一次核化による結晶個数 (総数) がある閾値を超えた点であると解釈した。Kubota は Figure 1.2 のようにコンセプト図を示している。

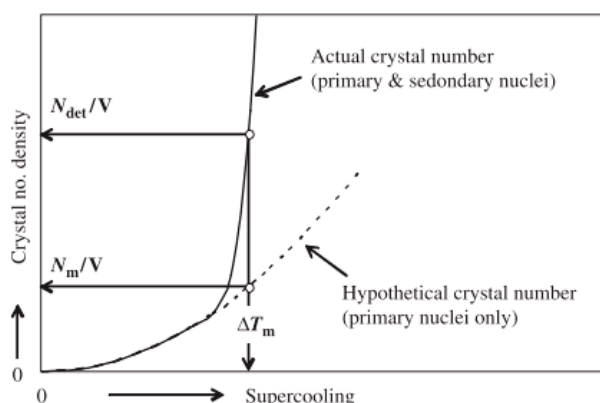


Figure 1.2 Conceptual explanation by Kubota. Adapted from [17], Copyright 2007, with permission from Elsevier.

累積の一次核個数は一次核化速度式を用いて式(1.7)のように書ける。(1.2.2.1~1.2.2.3 節で使用した記号は 1.2.2.3 節の最後に一覧を示す。)

$$\left(\frac{N}{M}\right)_m = \int_0^{(N/M)_m} d\left(\frac{N}{M}\right) = \int_0^{t_m} B_1 dt \quad (1.7)$$

B_1 は一次核化速度を示す。原著では、左辺の分母は体積 $V [\text{m}^3]$ で示されているが、後の文献には溶媒質量 $M [\text{kg}]$ で表現されている。本質的には違いはなく、本研究でも質量を使っていることからここでは、 M を使って表現した。式(1.7)に示すように、一次核化によって発生した累積核個数 (N/M) がある閾値 $(N/M)_m$ を超えた点を核化点とし、その時の過冷却度を MSZW とした。ここで一次核化速度は式(1.8)のように定義する。

$$B_1 = k_{b1}(\Delta C)^{b1} \quad (1.8)$$

一次核化速度定数および次数を $k_{b1}, b1$ とし、 ΔC は過飽和度である。冷却晶析の場合、溶解度と温度の間に線形の関係がある場合、すなわち式(1.9)が成立する場合、一次核化速度式(1.8)は式(1.10)のように書ける。

$$\frac{dC^*}{dT} = \text{constant} \quad (1.9)$$

ここで C^* は溶解度、 T は温度を示す。

$$B_1 = k'_{b1}(\Delta T)^{b1} \quad (1.10)$$

k_{b1} は一次核化速度定数、 ΔT は過冷却度である。 ΔC と ΔT は線形の比例関係があるため核化速度次数は同じ次数を用いている。冷却速度が一定の場合、式(1.11)で示す過冷却度の増加速度 R_T は一定となる。

$$R_T = \frac{d(\Delta T)}{dt} \quad (1.11)$$

式(1.11)を式(1.7)に代入すると次のようになる。

$$\left(\frac{N}{M}\right)_m = \int_0^{\Delta T_m} \frac{B_1}{R_T} d(\Delta T) \quad (1.12)$$

式(1.12)中の ΔT_m が冷却晶析における MSZW である。過冷却度の増加速度（冷却速度）が一定の時、式(1.10)を代入して積分を実行し、MSZW について解くと式(1.13)を得る。

$$\Delta T_m = \left[\frac{(N/M)_m}{k'_{b1}} (b_1 + 1) \right]^{1/(b_1+1)} R_T^{1/(b_1+1)} \quad (1.13)$$

両辺対数を取れば次式を得る。

$$\log(\Delta T_m) = \frac{1}{b_1 + 1} \log \left[\frac{(N/M)_m}{k'_{b1}} (b_1 + 1) \right] + \frac{1}{b_1 + 1} \log R_T \quad (1.14)$$

式(1.13)または(1.14)によれば、冷却速度を変更して、核化を検知するまでの過冷却度を測定することで、一次核化速度定数および次数が決定できる。Nývlt の導出した式(1.6)と比較すると式の形は似ているが、個数により MSZW を解釈したという点において独自の解釈であるといえる。

次に待ち時間に関する理論式を導出する。一次核化速度式(1.10)を使えば、式(1.7)は次のように待ち時間 (t_{nd}) を表せる。

$$\left(\frac{N}{M}\right)_m = \int_0^{t_{\text{ind}}} B_1 dt = \int_0^{t_{\text{ind}}} k'_{b1} (\Delta T)^{b1} dt \quad (1.15)$$

積分を実行し、待ち時間について解くと、次式を得る。

$$t_{\text{ind}} = \frac{(N/M)_m}{k'_{b1}} (\Delta T)^{-b1} \quad (1.16)$$

Kubota の解釈に基づいた冷却晶析における待ち時間と過冷却の関係は式(1.16)で表される。Nývlt の解釈では待ち時間と核化速度に関する関連は見いだせないが、Kubota の解釈により MSZW 同様に待ち時間が取り扱える。実験的には過冷却度を変更して、待ち時間を測定することで核化速度定数および次数が決定できるということになる。

1.2.2.2 冷却晶析における二次核化

Kubota は二次核化についても同様の理論を展開している[18]。二次核化速度は種結晶の懸濁密度について考慮した式(1.17)を出発点としている。種結晶の個数密度分布の 3 次モーメントがかけられているが、これは種結晶による懸濁密度 (Magma density) を表現している (モーメントの定義については後述の式(2.3)を参照)。

$$B_2 = k_{b2} (\Delta C)^{b2} \mu_{S3} \quad (1.17)$$

B_2 は二次核化速度、 $k_{b2}, b2$ はそれぞれ二次核化速度定数および次数である。種結晶の 3 次モーメント μ_{S3} は一定値であるので、冷却晶析の場合、式(1.9)の条件が成立するとき式(1.17)は次式のように書き直せる。

$$B_2 = k'_{b2} (\Delta T)^{b2} \quad (1.18)$$

k_{b2} は二次核化速度定数である。冷却晶析における二次核化の場合も、二次核化速度式は式(1.10)と同形で表せるので、後に続く議論は一次核化の場合と同様の議論ができる。その結果、二次核化においても、MSZW 実験における核化の検出点は二次核化による結晶総個数がある閾値を超えた点として解釈することができる。したがって、MSZW および待ち時間に関する同様の式を導出することができる。ただし、Kubota はこの論文において、MSZW および待ち時間に加えて修正待ち時間 (Modified induction time, t_{indm}) という概念についても説明している。冷却晶析の場合を考えると、一定速度で冷却をして核化検出まで冷却し続ける MSZW 測定実験、常に一定の過冷却度を与えて核化検出までの時間を測定する待ち時間測定実験に対して、修正待ち時間測定実験においては、一定速度での冷却ののち、ある過冷却度で温度を保持し、核化検出までの時間を測定する。この実験において、冷却終了後から核化検出までの時間を修正待ち時間として定義している。図示すると **Figure 1.3** のようになる。

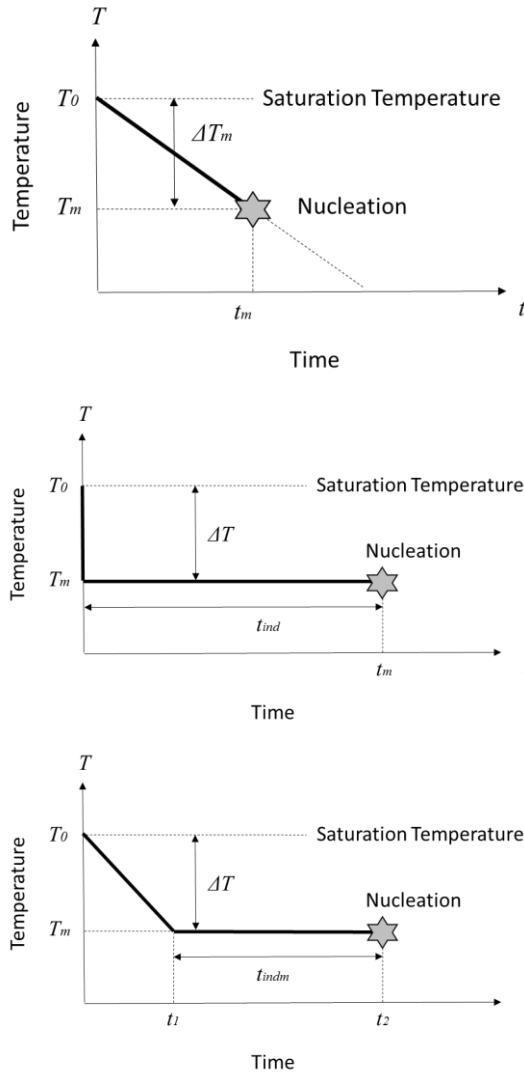


Figure 1.3 Three amounts for experimental measurement.

修正待ち時間についての式も一次核化の場合同様立式できる．冷却期間と過冷却度が一定の期間をそれぞれ考えて次式のように表す．

$$\left(\frac{N}{M}\right)_m = \int_0^{t_2} B_2 dt = \int_0^{t_1} B_2 dt + \int_{t_1}^{t_2} B_2 dt \quad (1.19)$$

t_1, t_2 はそれぞれ冷却が終了した時間および核化を検出した時間である．式(1.11)を使えばさらに次式のように書き直せる．

$$\left(\frac{N}{M}\right)_m = \int_0^{\Delta T_{\text{det}}} B_2 \frac{1}{R_T} d(\Delta T) + \int_{t_1}^{t_2} B_2 dt \quad (1.20)$$

式(1.18)を代入し，過冷却度の増加速度が一定の場合，実際に積分を実行する．

$$\left(\frac{N}{M}\right)_m = \frac{k'_{b2} (\Delta T_{\text{det}})^{b2+1}}{R_T (b2 + 1)} + k'_{b2} (\Delta T_{\text{det}})^{b2} (t_2 - t_1) \quad (1.21)$$

ここで、式中の $(t_2 - t_1)$ は修正待ち時間 t_{indm} であるので、修正待ち時間について解くと次式を得る。

$$t_{\text{indm}} = \frac{(N/M)_m}{k'_{b2}} (\Delta T_{\text{det}})^{-b2} - \frac{(\Delta T_{\text{det}})}{R_T(b2 + 1)} \quad (1.22)$$

冷却速度 (R_T) が無限に大きいとき、式(1.22)の第2項は無視できるため、二次核化における待ち時間の式と一致する。

1.2.2.3 貧溶媒晶析における一次核化

Kubota はさらに、貧溶媒晶析における一次核化速度を想定した MSZW の解釈についても、冷却晶析同様に個数に着目した解釈を行った[19]。論理展開は冷却晶析の場合と同様で、一次核化速度式は式(1.8)を用いている。貧溶媒晶析の場合は、冷却晶析において過冷却度 ΔT を用いて過飽和を表したように、 ΔA を用いて過飽和を表す。ここで A は貧溶媒と良溶媒の質量比 (貧溶媒質量比 [kg-antisolvent/kg-solvent]) である。冷却晶析の場合と同様に、式(1.8)中の ΔC を、 A を用いた表現に変形することを考える。

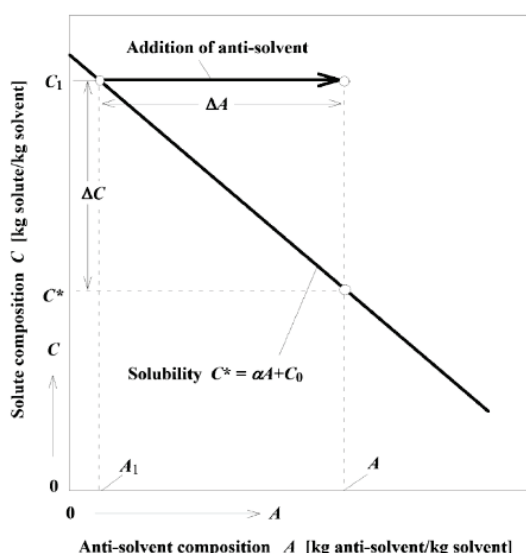


Figure 1.4 Relationship between solubility and antisolvent composition. Adapted from [19], Copyright 2008, with permission from Elsevier.

溶解度と貧溶媒質量比 A が比例関係にある領域 (Figure 1.4) では、次式が成立する。

$$\Delta C = \alpha_c \Delta A \quad (1.23)$$

ΔA は過剰貧溶媒質量比であり、 α_c は変換係数である。この時式(1.8)は次のように書き換えられる。一次核化の議論と同様に速度次数 $b1$ は式(1.8)と同じ次数である。

$$B_1 = k''_{b1} (\Delta A)^{b1} \quad (1.24)$$

k''_{b1} は一次核化速度定数である。式(1.24)を使えば、式(1.7)は次式のようなになる。

$$\left(\frac{N}{M}\right)_m = \int_0^{\Delta A_m} \frac{B_1}{R_A} d(\Delta A) \quad (1.25)$$

ΔA_m は貧溶媒質量比で表した MSZW である。ここで R_A は過飽和としての貧溶媒質量比 ΔA の増加速度であり、次のように表せる。

$$R_A = \frac{d(\Delta A)}{dt} \quad (1.26)$$

R_A 一定の時、式(1.24)を使って式(1.25)を積分すると次式を得る。

$$\Delta A_m = \left[\frac{(N/M)_m}{k''_{b1}} (b_1 + 1) \right]^{1/(b_1+1)} R_A^{1/(b_1+1)} \quad (1.27)$$

式(1.13)と式(1.27)は冷却晶析および貧溶媒晶析における一次核化による MSZW を表す式となるが、いずれも一次核化個数がある閾値を超えた点を検出点としており、統一された解釈といえる。

使用記号一覧 (1.2.2.1~1.2.2.3 節)

B_1	Primary nucleation rate	[#/(kg s)]
B_2	Secondary nucleation rate	[#/(kg s)]
b_1	Primary nucleation rate order	
b_2	Secondary nucleation rate order	
C^*	Solubility	[kg-solute/kg-solvent]
$k_{b1}, k'_{b1}, k''_{b1}$	Primary nucleation rate constant	
k_{b2}, k'_{b2}	Secondary nucleation rate constant	
M	Mass of solvent	[kg]
N	Number of crystals	[#]
R_A	Specific antisolvent addition rate	[kg-antisolvent/(kg-solvent s)]
R_T	Cooling rate	[°C/s or K/s]
t_{nd}	Induction time	[s]
t_{ndm}	Modified induction time	[s]
t_m	Time needed for the MSZW to be reached	[s]
t_1	Time at the end of linear cooling	[s]
t_2	Time the modified induction time is reached	[s]
α_c	Antisolvent composition coefficient	[kg-solute/kg-antisolvent]
ΔA	Supersaturation in terms of excessive antisolvent composition	[kg-antisolvent/kg-solvent]
ΔA_m	MSZW	[kg-antisolvent/kg-solvent]
ΔC	Supersaturation in terms of solute concentration	[kg-solute/kg-solvent]
ΔT	Supercooling	[°C or K]
ΔT_{det}	Supercooling in the equation for modified induction time	[°C or K]
ΔT_m	MSZW	[°C or K]
μ_{s3}	Third moment of size distribution of seed crystals	[m ³ /kg-solvent]

1.2.2.4 結晶個数に着目した MSZW の解釈を利用した既往研究

Kubota による結晶個数に着目した MSZW の解釈を利用し核化速度解析をした研究は、数は多くは無いが報告されている。この節ではこれらの既往研究の概要を示す。なお本節で使用する記号および単位は、当該文献のオリジナルのまま記載する。また本論文での記号とは関係ない。

Maosoongnern らは、Nývlt および Kubota の方法を適用して核化速度定数および次数を求めている[20]。Kubota の方法に関しては、MSZW を用いた手法と待ち時間を用いた方法をいずれも利用している。実験対象は、溶質がアセトアミノフェンで、エタノールを溶媒とした冷却晶析である。Nývlt の方法では質量基準の核化速度式(1.28)を定義し、Kubota の方法では個数基準の核化速度式(1.29)を定義している。

$$J_m = k_m \Delta c_{\max}^m \quad (1.28)$$

$$J_n = k'_n (\Delta T)^n \quad (1.29)$$

ここで J_m は質量基準の核化速度 [$\text{g}/(\text{m}^3 \text{s})$]、 k_m は質量基準の核化速度定数 [$\text{g}^{1-m} \text{mL}^m/(\text{m}^3 \text{s})$]、 m は質量基準の核化速度次数であり、 Δc_{\max} は MSZW における過飽和度 [g/mL] である。また J_n は個数基準の核化速度 [$\#/(\text{m}^3 \text{s})$]、 k'_n は個数基準の核化速度定数 [$\#/(\text{m}^3 \text{s K}^n)$]、 n は個数基準の核化速度次数であり、 ΔT は過冷却度 [K] である。それぞれの解釈に則り、質量基準で導出 (Nývlt の方法) した MSZW と冷却速度の式(1.30)、個数基準で導出 (Kubota の方法) した MSZW と冷却速度の式(1.31)および待ち時間と過冷却度の式(1.32)を用いている。ただし、 c^* は溶解度 [g/mL]、 ΔT_{\max} は MSZW [K]、 N_m は MSZW における結晶個数、 V は溶液体積 [m^3]、 t_{ind} は待ち時間 [s] である。

$$R = k_m \left(\frac{dc^*}{dt} \right)^{m-1} (\Delta T_{\max})^m \quad (1.30)$$

$$R = \frac{k'_n V (\Delta T_{\max})^{n+1}}{N_m (n+1)} \quad (1.31)$$

$$t_{\text{ind}} = \left(\frac{N_m}{k'_n V} \right) (\Delta T)^{-n} \quad (1.32)$$

実験では、MSZW を求める実験、および待ち時間を求める実験を実施し、それぞれの結果と式(1.30)~(1.32)を使って各速度式中のパラメータを推定した。上記の方法で推定した結果をまとめたものが **Table 1.2** である。Nývlt の方法を用いて推定したパラメータも比較のために個数基準として換算した数値を載せている。

Table 1.2 Estimated nucleation kinetic parameters.

Temperature [°C]	Approach (式)	n [-]	k_n [# mL ^{n} / (m ³ s g ^{n})
20	Nývlt (1.30)	2.2306	4.67×10 ¹²
20	Kubota (1.31)	1.2306	1.29×10 ¹⁰
20	Kubota (1.32)	1.3631	1.23×10 ¹⁰
30	Nývlt (1.30)	2.2031	4.00×10 ¹²
30	Kubota (1.31)	1.2031	1.26×10 ¹⁰
30	Kubota (1.32)	1.6135	5.77×10 ⁹
40	Nývlt (1.30)	2.1743	3.07×10 ¹²
40	Kubota (1.31)	1.1743	1.20×10 ¹⁰
40	Kubota (1.32)	1.6450	4.86×10 ⁹

Mitchell らも, Nývlt の方法と Kubota の方法から導出した理論式を用いて核化速度パラメータを推定している[21]. 対象も等しく, 溶質はアセトアミノフェン, 溶媒はエタノールの冷却晶析である. Nývlt の方法では, 個数基準の核化速度式(1.33)を定義し, 質量変化の関係から質量基準の速度定数 k_n とみかけの速度次数 m を定義した (式(1.34)).

$$J_n = k'_n (\Delta c)^n \quad (1.33)$$

$$\frac{dM}{dt} = k'_n \alpha \rho_c r^3 \Delta c^m = k_n \Delta c^m \quad (1.34)$$

ただし, J_n は核化速度[#/(min m³)], k'_n は個数基準の核化速度定数, n は真の核化速度次数であり, Δc は過飽和度[kg/kg]である. さらに M は結晶質量[kg], α は体積形状係数, ρ_c は密度[kg/m³], r は臨界結晶半径[m]を表す. Kubota の方法では個数基準の核化速度式(1.35)を定義している. ΔT は過冷却度 [°C]である.

$$J_n = k_n (\Delta T)^n \quad (1.35)$$

Nývlt の方法から導出した式(1.36)と Kubota の解釈から導出した式(1.37)を用いて, MSZW 測定実験により核化速度パラメータを推定している.

$$\log R = m \log(\Delta T_{\max}) + \log k_n + (m - 1) \log \left(\frac{dc^*}{dT} \right) \quad (1.36)$$

$$\log(\Delta T_m) = \frac{1}{n + 1} \log \left[\left(\frac{N_m}{k_n V} \right) (n + 1) \right] + \frac{1}{n + 1} \log R \quad (1.37)$$

ここで R は冷却速度[°C/min], ΔT_{\max} は MSZW[°C], c^* は溶解度[kg/kg], N_m/V は個数密度 [#m³]である. 結果として得られた核化速度パラメータを **Table 1.3** に示す.

Table 1.3 Estimated nucleation kinetic parameters.

Nývlt		Kubota	
m	k_n	n	$(N_m/k_n V)$
[-]	[-]	[-]	[#/m ³]
1.68	0.206	0.76	191.7

この文献では、Kubota の解釈については、その得られた核化速度パラメータを使い待ち時間を推定し、実験的に検証するアプローチをとっている。すなわち、式(1.38)に示すように Kubota の解釈に基づいた待ち時間 $t_{\text{ind}}[\text{min}]$ の式を用い、得られた核化速度パラメータを使って待ち時間を推定した。推定待ち時間と実験結果はよく一致した。

$$t_{\text{ind}} = \left(\frac{N_m}{k_n V} \right) (\Delta T)^{-n} \quad (1.38)$$

Trifkovic らもまた Nývlt の方法と Kubota の方法から導出した理論式を用いて核化速度パラメータを推定している[22]。対象は、溶質としてアセトアミノフェン、良溶媒にイソプロピルアルコール、貧溶媒に水を用い、冷却晶析と貧溶媒晶析を組み合わせた系としている。速度式は個数基準で、過飽和として溶質濃度差を用いた式(1.39)で定義している。 J_n は核化速度[#/(cm³ min)]、 k'_n は核化速度定数、 n は核化速度次数であり、 ΔC は過飽和度 [g-solute/g-solution] である。

$$J_n = k'_n (\Delta C)^n \quad (1.39)$$

Kubota の方法から導出した式(1.40) (Method 1) と Nývlt の方法から導出した式(1.41) (Method 2) を基に核化速度のパラメータを推定している。冷却晶析と貧溶媒晶析を組み合わせた系を対象としているため、 T' 、 mw' はそれぞれ正規化した温度および貧溶媒質量比率であり、添え字 met は MSZW における値を示す。 CR' および AR' はそれぞれ正規化した冷却速度および貧溶媒の滴下速度を表す。また α は溶解度の温度依存性を示す係数、 β は溶解度の溶媒組成依存性を表す係数である。

$$\begin{aligned} & \log(\Delta\alpha T'_{\text{met}} + \beta\Delta mw'_{\text{met}}) \\ &= \frac{1}{n+1} \log \left(z_m \left(1 + \ln \frac{V_f}{V_0} \right) \frac{(n+1)}{k'_n (\alpha + \beta)} \right) + \frac{1}{n+1} \log(CR' + AR') \end{aligned} \quad (1.40)$$

$$\log(\alpha CR' + \beta AR') = \log(k'_n) + n \log(\Delta\alpha T'_{\text{met}} + \beta\Delta mw'_{\text{met}}) \quad (1.41)$$

ただし、 z_m は個数密度[#/cm³]、 V_f および V_0 はそれぞれ最終および初期の溶液体積[cm³]を示す。速度定数に関する数値の記述はみられないが、Kubota の方法を利用した場合の速度次数は 2.85、Nývlt の方法を利用した場合の速度次数は 2.7 (平均値) と報告している。

Ó'Ciardhá らの報告は Kubota による結晶個数に着目した MSZW の解釈を貧溶媒晶析に展開して応用している数少ない例の 1 つである[23]。アセトアミノフェンを対象物質とし、良溶媒にメタノール、貧溶媒に水を用いている。式(1.42)で表す一次核化速度のパラメータを実験的に求めている。求めるパラメータとしては本論文と同じ定義と言える。 J_n は一次核化速度[#/(kg s)]、 k_0 は個数基準の核化速度定数[#/(kg s)]、 n は個数基準の核化速度次数

であり, ΔC は過飽和度 [kg/kg]である.

$$J_n = k_0(\Delta C)^n \quad (1.42)$$

本文献では MSZW および待ち時間を用いて一次核化速度パラメータを推定している. Kubota の解釈に則り導出された, MSZW および待ち時間から一次核化速度パラメータを求める理論式を式(1.43)(1.44)に示す.

$$\log(\Delta A_m) = \frac{1}{n+1} \log \left[\frac{(N/V)_m}{k_n} (n+1) \right] + \frac{1}{n+1} \log R_A \quad (1.43)$$

$$t_{\text{ind}} = \frac{(N/V)_m}{k_n} (\Delta A)^{-n} \quad (1.44)$$

ここで, ΔA_m は過剰貧溶媒比率で表した MSZW[kg/kg], $(N/V)_m$ は個数密度[#/m³], R_A は貧溶媒滴下速度[kg/(kg s)], t_{ind} は待ち時間[s]である. 式(1.43), (1.44)を使って一次核化速度パラメータを求めているが, それぞれ初期の貧溶媒比率(組成)ごとに一次核化速度パラメータを推定している. この方法により求められた一次核化速度パラメータを **Table 1.4** に示す. 手法の違いにより同じ貧溶媒(水)組成であっても推定されたパラメータの数値が異なっている.

Table 1.4 Estimated nucleation kinetic parameters.

Method	Mass percent [%]	k_0 [#/(kg s)]	n [-]
Induction time	40	5.12×10^7	3.314
	50	3.37×10^6	2.426
	60	9.67×10^5	1.895
	70	3.39×10^3	0.6091
MSZW	40	3.01×10^8	3.63
	50	5.86×10^6	3.29
	60	5.85×10^6	3.10

1.2.3 検出感度と準安定域幅および待ち時間

1.2.3.1 検出感度に関する Kubota らの研究

Kubota の解釈において, 検出時の個数密度 $(N/M)_{\text{det}}$ ($(N/M)_m$) は重要な意味を持つ数字であるが, 検出時の核の個数を直接計測するのはほぼ不可能である. 実験においては, MSZW や待ち時間を測定することになるが, その際には何かしらの方法で核化とみなす点を検出する. 検出時の個数密度は, より小さい数値で検出できるのであれば, 感度が高いといえるため, 検出感度 (detector sensitivity) と言い換えることもできる. また検出された核の大きさも検出への影響があると考えられ, これは検出分解能 (detector resolution) と言い換えることができる. Kubota らは, MSZW および待ち時間に及ぼす検出感度および検出分解能の影響を考察した[24][25].

まず MSZW への影響について述べる。Figure 1.5 (a)に示すように一次核化のみを考慮し、解析的に解いた場合、検出感度 $(N/M)_{\text{det}}$ および検出分解能の影響が見られ、MSZW に与える影響としては検出感度の方が大きいことがわかる。ここで実際の実験においては不可避である二次核化まで考慮した場合、数値計算を利用して求めた MSZW は Figure 1.5 (b)に示すようになる。二次核化を考慮した場合、検出感度が高い場合は一次核化のみを考慮した場合からの乖離はごくわずか（解析解に近い）である。一方で、検出感度が低い場合（ $(N/M)_{\text{det}}$ が大きい場合）は特に冷却速度が遅い領域において一次核化のみを考慮した場合からの乖離が非常に大きくなっているのがわかる。これは冷却速度が遅い場合や検出感度が低い場合は、核化を検出するまでの間に二次核化の影響が大きく現れてくることを示している。

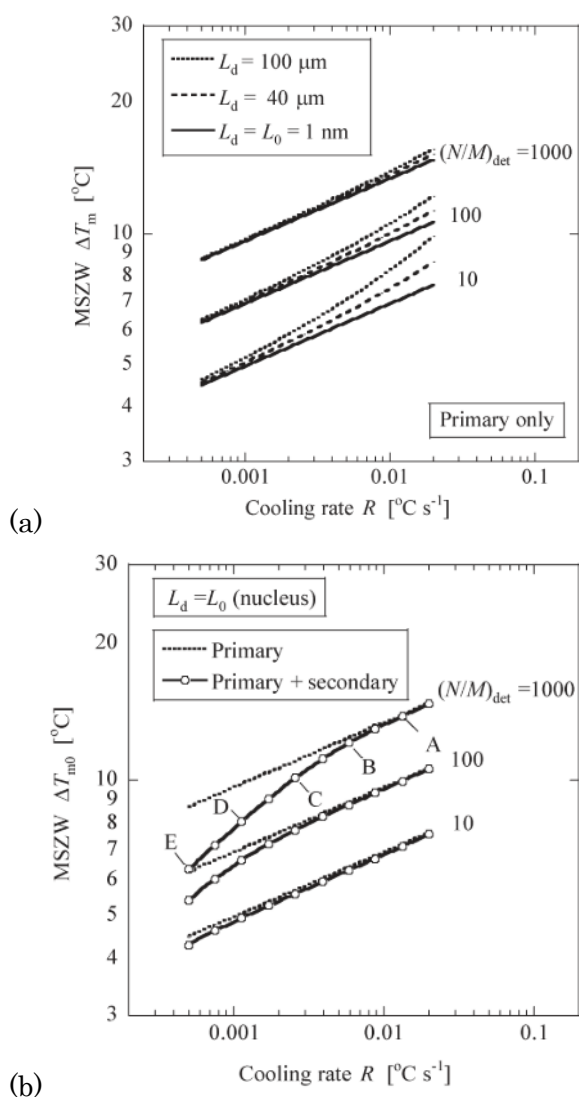


Figure 1.5 Effect of detector sensitivity on MSZW. Adapted from [24], Copyright 2013, with permission from The Royal Society of Chemistry.

次に同様の考察を待ち時間についても行っている (Figure 1.6) . 一次核化のみを考慮した場合（解析的に解いた場合）は、MSZW と同様に、検出分解能および検出感度の影響が見

られるが、検出感度の影響の方がより大きく出ていることがわかる。待ち時間についても同様に、数値計算を用いて二次核化を考慮した場合の待ち時間を求めている。Figure 1.6(b)に示すように、解析的に解いた場合と同様、検出分解能および検出感度の影響が確認できるが、特に検出感度が低い場合には、いずれの検出分解能であっても解析解からの乖離が見られる。

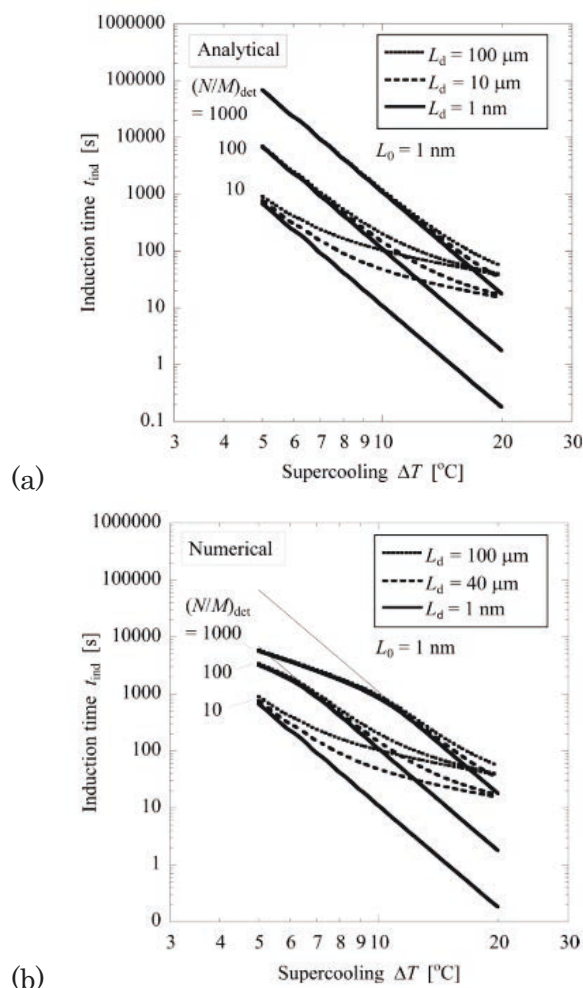


Figure 1.6 Effect of detector sensitivity on induction time. Adapted from [25], Copyright 2014, with permission from The Royal Society of Chemistry.

MSZW および待ち時間のいずれの場合においても、検出分解能と検出感度は影響を及ぼすが、検出感度の方がより大きな影響を及ぼすことが示された。また実際の実験においては二次核化を回避することはほぼ不可避であるので、実際の実験においては、より二次核化の影響が小さい条件を選択する必要がある。具体的には、二次核化の影響が小さくなるような冷却速度、そして検出感度の高い検出法を用いて核化を検出することが重要であることがわかる。

1.2.3.2 実験スケールに関する Kubota の研究

Kubota は MSZW または待ち時間の測定を行う場合の実験スケールについても報告している[26][27]。核化現象そのものは確率的な側面が強く、結果として選択した実験スケール

によってはその確率論的側面が強く表れることを示している。Kubota は確率論的なモデルにより平均の MSZW ($\Delta T_{N\text{mean}}$) [°C]に関する理論式(1.45)を導出した。(使用記号は 1.2.2.3 節を参照, ただし N_{det} は核化の検出個数の閾値, Γ はガンマ関数を示す。)

$$\Delta T_{N\text{mean}} = \left(\frac{(b1 + 1)R}{k_{b1}} \right)^{\frac{1}{b1+1}} \frac{\Gamma(N_{\text{det}} - 1 + (b1 + 2)/(b1 + 1))}{(N_{\text{det}} - 1)!} \left(\frac{1}{M} \right)^{\frac{1}{b1+1}} \quad (1.45)$$

式(1.45)を使って実験スケール (式中では溶媒質量 M) の影響を考察している。検出個数が一定とした場合は, 実験スケールにより測定される MSZW の大きさが変化する。一方で, 溶媒質量当たりの個数が一定とすれば, 測定される MSZW の大きさは実験スケールに依存しない。これは, 液滴法等の小容量サンプルを用いて MSZW の実験を行った場合は, 個数単位での検出が可能となるため, 核化が本来持つ確率論的な側面が実験結果に影響することに対応する。すなわち, 小スケールでの実験を行う場合は, 実験数を多くすることで確率論的な部分も考慮したデータ取得が必要となる。一方, 大容量 (攪拌槽等) での MSZW 実験の場合は, 核の個数単位での検出は難しく, 攪拌された溶液中に複数の微結晶が観察される時点を核化点とみなすことになる。この場合は, 検出時の絶対個数が同じというよりは, 検出時の溶媒質量あたりの個数が等しいことになり, 核化のもつ確率論的な側面の影響は相対的に小さくなる。つまり攪拌槽レベルの大容量実験を行うことで核化の持つ確率論的な側面の影響は小さくすることができるといえる。

1.2.3.3 検出感度を推定している既往研究

Kubota の解釈において, 結晶個数に着目した解釈という特徴から, 核化検出時の個数密度 (N/M)_{det} は非常に重要な数値である。Kubota ら [25] や Kobari ら [28] はその論文中でしばしば (N/M)_{det} = 1000 という数値を用いて考察している。論文中では実験を行っているわけではないが, 既報の文献の実験データに対してこの数値を用いて Kubota による MSZW の解釈により現象を説明できている。Kubota らは (N/M)_{det} = 1000 という数値について, FBRM で測定した場合は小さすぎる数値であるが, 目視の場合であれば十分に達成可能な数値であると言及している [25]。一方, Kubota の解釈を適用し実験的に (N/M)_{det} を推定している論文は少ない。本節では, 実験的に核化検出時の個数密度を推定した文献について述べる。

Maosoongnern らはアセトアミノフェンのエタノール溶液を用いた冷却晶析において, 透過率を使って実験的に推定している [20]。インライン粒度分布・粒子サイズモニタリング装置である IPAS ORM (optical reflection measurement) を用いて直接個数を測定し, 透過率を使って核化を検出している。これらの数値の相関から核化検出時の個数密度は 1.98×10^{12} [# / m³] であると報告している。単位溶媒質量あたりで考えると約 10^9 [# / kg-solvent] 程度の数値となる。この検出方法の場合は, 粒子径分布の影響も受けるため, MSZW 実験と同等の実験機器において透過率との関係を相関することで上記の数値を推定している。また Mitchell らは FBRM を用いた場合の検出時の個数密度について, アセトアミノフェンのエタノール溶媒における冷却晶析での事例を報告している [29]。FBRM のレーザーの透過できる体積を考慮した上で検出時の個数密度は 2.16×10^9 [# / m³] であるとしている。単位溶媒質量あたりで考えると大体 10^6 [# / kg-solvent] 程度の数値となる。(N/M)_{det} は検出器により違うため数値自体が違うことは当然であるが, 測定方法の違いにより同じアセトアミノ

フェン-エタノール溶液においても 10^3 程度違う数値が報告されている。最後に Ó'Ciardhá らは、FBRM を用いて検出した場合の、アセトアミノフェンのメタノール-水系の貧溶媒晶析における検出時の個数密度について報告している[23]。先の Mitchell らと同じ研究グループであるため、推定方法自体は同等である。晶析方法が貧溶媒晶析であり、溶媒系が変更されているが、この場合の核化検出時の個数密度は 1.50×10^6 [# / kg-solvent] であると報告している。オーダーとしては先の Mitchell らと同等である。これは測定方法および推定方法が同じであり、溶質成分も等しいことからほぼ同等の数値が推定されたと推察される。

1.3 晶析プロセスシミュレーション

1.3.1 ポピュレーションバランスモデルを用いたシミュレーション

ポピュレーションバランス（個数収支）は晶析において特徴的に用いられる収支式の一つであり、様々なシミュレーション研究において利用されている[30]。製品結晶の粒子径分布制御だけでなく、結晶形状制御や種晶添加の最適化、多形制御など目的も広い[31][32][33][34]。特に冷却晶析に関する報告は多いが、貧溶媒晶析のモデリング報告もあり、さらに冷却晶析と貧溶媒晶析を組み合わせた晶析方法においてもポピュレーションバランスモデルを用いたシミュレーションの報告がある。Nagy らは冷却晶析と貧溶媒晶析を組み合わせた lovastatin の晶析について、ポピュレーションバランスとマスバランス（物質収支）を組み合わせたモデリングを実施している[35]。ポピュレーションバランスは式(1.46)で示すように凝集や破砕を考慮しない形で表現している。

$$\frac{\partial(n(L,t)V)}{\partial t} + \frac{\partial(n(L,t)GV)}{\partial L} = BV \quad (1.46)$$

ここで n は個数密度、 L は結晶径[m]、 t は時間[s]、 V は溶媒体積[m³]を示す。また G は成長速度[m/s]、 B は核化速度[#/(m³ s)]を表す。ポピュレーションバランスに加えて、式(1.47)で示すように、溶媒総質量 m_{liq} [g]、溶質、有機溶媒についてそれぞれマスバランスを取り、モデリングを実施した。ここで F_w は貧溶媒である水の滴下速度[g-water/min]、 C_s は溶質濃度[g-solute/g-solvents]、 ρ_c は結晶密度、 k_v は体積形状係数、 $C_{acetone}$ は有機溶媒であるアセトン比率[g-acetone/g-solvents]を示す。

$$\begin{aligned} \frac{dm_{liq}}{dt} &= F_w \quad (\text{総質量}) \\ \frac{d(C_s m_{liq})}{dt} &= -3\rho_c k_v \int_0^\infty L^2 G \tilde{n}(L,t) dL \quad (\text{溶質}) \\ \frac{dC_{acetone}}{dt} &= -\frac{C_{acetone}}{m_{liq}} F_w \quad (\text{有機溶媒}) \end{aligned} \quad (1.47)$$

本モデルを用いて、シミュレーションと実験により粒子径の制御が可能であることを報告している。

一方、結晶個数に着目した MSZW の解釈（Kubota の解釈）とポピュレーションバランスモデルを組み合わせたシミュレーション報告もなされている。Kobari らは、ポピュレーションバランスとマスバランスによる晶析モデリングを実施し、Kubota の解釈を用いた MSZW や待ち時間のシミュレーションについて報告している。種晶添加が有る/無い場合の

それぞれについて、Kubota の解釈に則った冷却晶析モデルを用い、MSZW のシミュレーションを実施している[28][36]。ポピュレーションバランスは式(1.48)に示す通りである。

$$\frac{\partial n}{\partial t} + G \frac{\partial n}{\partial L} = (B_1 + B_2)\delta(L - L_0) \quad (1.48)$$

ここで、 n は個数密度[#/(m kg-solvent)]、 G は成長速度[m/s]、 B_1 および B_2 はそれぞれ一次核化および二次核化速度[#/(s kg-solvent)]、 L 、 L_0 はそれぞれ結晶径および生じる核の粒子径[m]、 δ は Dirac のデルタ関数を示す。溶質に対するマスバランスは式(1.49)に示す。

$$\frac{dC}{dt} = -3\rho_c k_v G \mu_2 - \rho_c k_v (B_1 + B_2) L_0^3 \quad (1.49)$$

C は溶質濃度[kg-solute/kg-solvent]であり、 ρ_c は結晶密度[kg/m³]、 k_v は体積形状係数を表す。1.2.3節で言及した検出感度に関する考察においても、ポピュレーションバランスおよびマスバランスの組み合わせによる晶析現象の数値的な解析が実施されている。

偏微分方程式であるポピュレーションバランス式の解法も様々な種類がある[30]。MSMPR など単純化した仮定があれば解析的に解くこともできる。一方で数値的な解法についても様々な方法が知られている。モーメント法はよく使われる方法の1つであり、偏微分方程式を常微分方程式に書き換えることで解く方法である。単純なモーメント法だけでなく、多くの改良モーメント法（例えば quadrature method of moment など）も知られている。計算負荷が小さいことがメリットとして挙げられる。一方でデメリットとして個数密度分布の情報が計算の過程で失われてしまうことが挙げられる。ただし平均径での議論であればモーメントから算出できるため平均径への影響の評価であれば可能である。また失われた個数密度分布のリカバリー方法も研究されている[37]。一方、離散化を用いる方法であれば、個数密度分布の情報は失わずに解くことができる。計算負荷が高いことがデメリットとして挙げられるが、近年のコンピューターの進歩により、デメリットは薄れつつある。有限要素法や有限差分法等、方法はいくつかある。さらにモンテカルロ法を用いたポピュレーションバランス式の解法も知られている。計算コストが高いのがデメリットではあるが、核化や成長、凝集といった晶析の各現象の取り扱いを考えると有利な点がある。

1.3.2 晶析速度式の表現

晶析モデリングをする際に、各晶析速度式をどのように表現するかはそれぞれの研究により異なる。本研究では一次核化および二次核化、そして成長の3つの現象について考慮することにした。したがって本節ではこの3つの速度式に関する既往研究の内容について述べる。

1.3.2.1 一次核化速度式

一次核化速度式は1.2.1節で示した通り、理論的に臨界粒径を考慮して導出された式(1.6)がある。

$$J = A \exp \left[-\frac{16\pi\gamma^3 v^2}{3k^3 T^3 (\ln S)^2} \right] \quad (1.6)$$

これを利用している報告は多く、Liらはポピュレーションバランスを用いた晶析モデルにおいて、この式を用いシミュレーションを実施している[38]。この場合界面張力（式(1.6)中では γ ）を速度パラメータとして取り扱う必要があり、本報告ではパラメータ最適化の方法

により実験データを用いて推定されている。一方、式(1.6)における界面張力について、Kubota は疑問を提示している[25]。すなわち、従来は均質核化 (homogeneous nucleation) と不均質核化 (heterogeneous nucleation) として界面張力を理由に区別されている現象について、低過飽和側の現象は二次核化による影響と考察している。

一方、Kubota の解釈において、一次核化速度はべき乗則で示されている。Kubota の解釈において、その導出過程を見れば明らかであるが、べき乗則であることが重要である。すなわち Kubota は、一次核化速度式として式(1.8)に示すようにべき乗則を考え、冷却晶析においては過飽和を過冷却度として置き換えた式(1.10)を用いて理論を構築している。

$$B_1 = k_{b1}(\Delta C)^{b1} \quad (1.8)$$

$$B_1 = k'_{b1}(\Delta T)^{b1} \quad (1.10)$$

1.3.2.2 二次核化速度式

二次核化速度式と一次核化速度式との大きな違いは、存在する結晶に関する表現が付加されていることである。これらの表現に着目していくつか事例を述べる。Li らは式(1.50)に示すように (単位質量当たりの) 結晶質量 m_s [g crystal / kg solvent] を乗じた二次核化速度式を用い、ポピュレーションバランスモデルとともにシミュレーションを行っている[38]。

$$B_2 = k_{b2}(S - 1)^\alpha m_s^\beta \quad (1.50)$$

B_2 は二次核化速度 [#/(min kg-solvent)], k_{b2} は二次核化速度定数 [#/(min kg-solvent)], S は過飽和度 [kg/kg], α, β はそれぞれ次数である。経験的に二次核化速度式は結晶質量、過飽和度、結晶同士の衝突に関係するとし、それを表現する式と説明している。なお結晶同士の衝突に関しては定数 k_{b2} に包含され、攪拌数を一定で実施したため定数として扱っている。また、Ó'Ciardhá らは、二次核化は結晶表面積に関連すると考え、結晶の二次モーメントを乗じた式(1.51)を用い、ポピュレーションバランスモデルとともにシミュレーションを実施している[39]。表面積を用いるというのは、二次核化が主に結晶表面において起こるという考えに基づくものである。

$$J = k_n(\Delta C)^n (\mu_2)^{n_{sec}} \quad (1.51)$$

J は核化速度 [#/(kg-methanol s)], k_n は核化速度定数 [#/(kg-methanol s)], n は核化速度次数であり、 ΔC は過飽和度 [kg/kg], μ_2 は二次モーメント, n_{sec} は二次核化の次数である。Kobari らは、懸濁密度を表現する三次モーメントを乗じた式(1.52)を用いシミュレーションを行っている[40]。冷却晶析での考察のため、過飽和としては過冷却度を用いている。なお本報告は結晶個数に着目した MSZW の解釈を用いたシミュレーションであり、二次核化媒介機構による個数の増加を考察している。

$$B_2 = k_{b2}(T_{sat} - T)^{b2} \mu_3 \quad (1.52)$$

B_2 は二次核化速度 [#/(s kg-solvent)], k_{b2} は二次核化速度定数 [#/(s kg-solvent °C^{b2})], T_{sat} および T はそれぞれ飽和温度および溶液温度 [°C], $b2$ は二次核化速度次数, μ_3 は 3 次モーメントである。一方、二次核化速度に関しては理論式ではなく、工業的に使われる実験式として、式(1.53)が良く知られている[41]。

$$B_s = k_n N_r^j M_T^k \Delta C^n \quad (1.53)$$

二次核化速度 B_s [#/(m³ s)] は、回転数 N_r [rpm]、結晶懸濁密度 M_T [kg/m³]、過飽和 ΔC [kg/m³] の影響を受けるというものである。各次数の値は $j \approx 1$, $k \approx 1$, $n \approx 1\sim 3$ とされている。ただし、 k_n は二次核化速度定数である。懸濁密度は粒径分布の 3 次モーメントで表現される場合もあるが、いずれにせよ装置内における結晶の体積（質量）密度を表しており、それが二次核化に影響を与えるということを表現している。

1.3.2.3 成長速度式

成長速度式の表現に関しても、様々な報告がなされている。冷却晶析の場合はアレニウス型の式を用いて成長速度の温度依存性を表現することが頻繁に利用されている。例えば、Liらは冷却晶析におけるシミュレーションにおいて式(1.54)を用いて成長速度を表している[38]。

$$G = k_g \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right) \Delta C^\gamma \quad (1.54)$$

G は成長速度 [$\mu\text{m}/\text{min}$]、 k_g は成長速度定数 [$\mu\text{m}/\text{min}$]、 E_a は活性化エネルギー、 R は気体定数、 T は温度、 ΔC は過飽和度 [g-solute/kg-solvent] で γ はその次数である。一方で、貧溶媒晶析の場合には成長速度の溶媒組成への依存性についての報告がなされている。Nonoyamaらは、成長速度式および過飽和を式(1.55)のように表した[42]。

$$\frac{dM}{dt} = -k_g A \Delta C \quad (1.55)$$

$$\Delta C = (\ln(C/C_s))^2$$

M は溶液中の溶質質量 [g]、 k_g は成長速度定数 [g/h]、 A は結晶総表面積 [m²]、 C および C_s はそれぞれ溶質濃度と飽和濃度 [g/g] を示す。成長速度式中の成長速度定数 k_g について、各組成において実験を行い、成長速度定数と溶媒組成の関係を報告している。貧溶媒組成 Q の関数として成長速度定数は実験により式(1.56)のように表せると報告している。

$$k_g(Q) = 4.23Q^{-1.54} \quad (1.56)$$

対象化合物は実際の医薬品開発候補化合物であり詳細は示されておらず、良溶媒についても記載がないが、貧溶媒である水の組成が大きくなるほど成長速度定数は減少していくことがわかる。また、成長速度の溶媒組成依存性について Trifkovic らは、アセトアミノフェンを溶質とし、良溶媒として IPA、貧溶媒として水を用いた貧溶媒晶析について報告している[43]。成長速度は式(1.57)のように表した。

$$G_{\text{pred,k}} = k_g \Delta C_k^g \quad (1.57)$$

G は成長速度 [m/min]、 k_g は成長速度定数、 ΔC は過飽和度 [g-solute/g-solvent] で g は成長速度次数であり、添え字の pred は predicted, k はサンプリングのカウンターを示す。速度式中の成長速度定数および成長速度次数は貧溶媒の質量組成 m_w [%] を用いて式(1.58)のように表し、組成の依存性について表現した。 g_1 から g_5 は成長速度パラメータを表現する定数である。

$$k_g = g_1 m_{w_k}^2 + g_2 m_{w_k} + g_3 \quad (1.58)$$

$$g = g_4 m_{w_k} + g_5$$

この報告では成長速度定数のみならず，成長速度次数にも貧溶媒の質量組成の影響を加味しているといえる。

貧溶媒晶析と冷却晶析を組み合わせた系においては Yang らが，アセトアミノフェンのエタノール-水系において下記のように成長速度を表している[44]。貧溶媒晶析と冷却晶析に適用しているが，貧溶媒の組成に対応するパラメータは入っていない。

$$G = k_{G1} \exp\left(-\frac{k_{G2}}{RT}\right) (C^*(S-1))^{k_{G3}} \quad (1.59)$$

G は成長速度[m/s]， $k_{G1} \sim k_{G3}$ は成長速度を表現する実験パラメータ， R は気体定数[J/(mol K)]， T は温度[°C]， C^* は溶解度[g-solute/g-solvent mixture]で S は過飽和比である。

1.4 本研究の目的と本論文の構成

本研究では工業応用が可能な貧溶媒晶析シミュレーション技術の確立を目的とした。本研究が目指す工業応用とは、医薬品原薬合成プロセス開発研究への応用である。シミュレーション技術を開発後期の研究開発業務やスケールアップ予測へ適用することで、研究開発の効率化が達成されれば、より速く画期的な新薬が世界へ供給されることにつながる。貧溶媒晶析は医薬品産業においては多用される晶析方法であるが、学術的には冷却晶析が大半であり貧溶媒晶析に関する研究は報告が少ないのが現状である。そのため本研究は貧溶媒晶析を対象とした。また貧溶媒晶析シミュレーションについては、Kubota が提示した結晶個数に着目した準安定域幅の解釈と個数収支式・物質収支式とを組み合わせる方法を採用した。モデル中で定義した晶析速度パラメータの実験的な推定が具体的な目標となる。結晶個数に着目した準安定域幅の解釈を用いて一次核化速度パラメータが推定できれば、核化現象の従来と異なる解釈に対する実験的な裏付けとなる。また応用例についての検証および考察を行う。具体的には冷却晶析へパラメータ推定手法を適用し、さらに貧溶媒晶析と冷却晶析を組み合わせた晶析においてシミュレーションによる検証を実施する。さらに医薬品原薬合成プロセス開発研究への応用例を議論する。

本論文は全 5 章から構成される。第 2 章では貧溶媒晶析モデルの構築および実験に用いる理論式の導出について述べる。結晶成長および一次核化・二次核化を考慮したオリジナルの貧溶媒晶析モデルについて述べる。さらに各晶析速度式を定義し、本研究を通して推定対象とする速度パラメータを定義する。一次核化速度パラメータについては、結晶個数に着目した準安定域幅の解釈を用いた推定法を採用することとし、その手法を貧溶媒晶析へ拡張した理論式の導出について述べる。

第 3 章においては、第 2 章で構築した貧溶媒晶析モデルおよび一次核化速度パラメータ推定の理論式を用いた貧溶媒晶析における各晶析速度パラメータの推定手法について述べる。成長速度は単独の実験系を使ってパラメータ推定し、続いて一次核化、二次核化パラメータの推定を実施する。決定したパラメータによってシミュレーションを行い精度の検証を行った結果を述べる。

第 4 章では、第 3 章で確立した晶析速度パラメータ推定手法の応用例について述べる。まず貧溶媒晶析において確立したパラメータ推定手法を冷却晶析へ応用し、シミュレーションによる検証を行う。次に決定したパラメータの検証のために、実プロセスを想定した貧溶媒晶析と冷却晶析を組み合わせた晶析系においてシミュレーションを実施した結果を述べる。最後に、医薬品原薬プロセス開発研究への応用例として、シミュレーションの想定用途について述べる。

第 5 章は総括である。本研究を通して得られた成果について述べる。さらに研究を通して見いだされた次なる課題および今後の展開について述べる。

第2章 貧溶媒晶析モデリング

2.1 個数収支式および物質収支式

貧溶媒晶析モデルは、晶析モデリングでは広く使われている個数収支式と物質収支式を組み合わせたモデルとすることとした。晶析現象の中で核化および結晶成長の2つの現象を考慮し、凝集や破碎は考慮していない。特に、核化については一次核化と二次核化を明確に区別した。本研究において、核化は以下の通り定義した。一次核化は溶液からの固相の析出、二次核化は晶析系に存在する結晶の衝突や摩耗により起こる核化である。

個数収支式と物質収支式の詳細について述べる。まず個数収支式について式(2.1)に示す。

$$\frac{\partial n(L, t)}{\partial t} + \frac{\partial(n(L, t)G)}{\partial L} = 0 \quad (2.1)$$

$n(L, t)$ は個数密度、 G は成長速度、 L は粒子径、 t は時間を表す。式(2.1)に示すように本式においては凝集や破碎は考慮していない。境界条件は式(2.2)に示す。

$$n(0, t) = \frac{B_1 + B_2}{G} \quad (2.2)$$

B_1 および B_2 はそれぞれ一次核化速度および二次核化速度を示す。式(2.1)を数値的に解くために、本研究においてはモーメント法を採用した[30]。個数収支式(2.1)の両辺にモーメントを掛け、偏微分方程式を常微分方程式として解く方法である。式(2.3)にモーメントの定義を示す (μ_i は i 次モーメントを表す)。

$$\mu_i = \int_0^{\infty} L^i \times n(L, t) dL \quad (2.3)$$

メリットとして、計算負荷が小さいことと、差分法による誤差を回避できることが挙げられる。一方で、デメリットとしては個数密度分布の情報が積分によりなくなってしまうことがあげられる。しかし、モーメント法を用いたとしても平均径での議論は可能であり、本研究はシミュレーションの適用可能性を評価することが目的であるため、粒子径の評価は、個数密度分布による評価ではなく、平均径による評価を用いることとした。モーメント法および境界条件(式(2.2))を用いて、個数収支式(2.1)を変形すると式(2.4)~(2.5)となる、ここでモーメントは4次までを考慮した。

$$\frac{d\mu_0}{dt} = B_1 + B_2 \quad (2.4)$$

$$\frac{d\mu_i}{dt} = iG\mu_{i-1} \quad (2.5)$$

本研究において個数収支式(2.1)は、式(2.4)~(2.5)に示すような5本($i=0\sim4$)の常微分方程式として取り扱う。

次に物質収支式について考える。貧溶媒晶析は冷却晶析とは違い半回分操作となる。本研究で対象としたのは、溶質の含まれる溶液に対して、貧溶媒のみを滴下する形の貧溶媒晶析である。溶質、良溶媒、そして全体質量に対するそれぞれの物質収支式を導出した。ここで、溶質濃度は貧溶媒晶析における製法設計を考えたときに取り扱いやすい単位系、すなわち

単位良溶媒質量あたりの溶質質量[kg-solute/kg-solvent]として定義した. それぞれの物質収支式を式(2.6)～(2.8)に示す.

$$\frac{dC_s}{dt} = -3\rho_c k_v G \mu_2 - \rho_c k_v (B_1 + B_2) L_0^3 \quad (2.6)$$

$$\frac{dC_{\text{sol}}}{dt} = -C_{\text{sol}} \frac{F_a}{M_{\text{tot}}} \quad (2.7)$$

$$\frac{dM_{\text{tot}}}{dt} = F_a \quad (2.8)$$

ここで, C_s は単位良溶媒質量あたりの溶質濃度, ρ_c は結晶の密度, k_v は体積形状係数, L_0 は結晶核粒子径, C_{sol} は良溶媒濃度, F_a は質量滴下速度, M_{tot} は系全体の質量を示す. 溶質に対する物質収支式では結晶成長による溶質減少以外に, 核化による影響も考慮した. 上述のように濃度の単位として単位良溶媒質量あたりの溶質質量を採用したため, 溶質に対する物質収支式は冷却晶析(回分晶析)における物質収支式と同じ式となる. 溶質以外の2式については粒子径や溶質濃度を計算する上では厳密には不要であるが, 濃度単位として別の単位系(例えば溶媒質量あたりの溶質質量)を定義した場合には考慮する必要もあり, 半回分操作である貧溶媒晶析を表す式として物質収支式に含めて取り扱うこととした.

2.2 晶析速度式の表現

本モデルにおいて考慮する晶析速度は一次核化速度, 二次核化速度, そして成長速度の3つである. 一次核化速度についてはKubotaによる結晶個数に着目したMSZWの解釈を使ってパラメータ推定を行うことを想定していたことから, 過飽和のべき乗の形を採用した. 二次核化速度および成長速度は様々な表現がされている(1.3.2参照). しかし, 本モデルではモデルの簡潔性を重要視し, さらに貧溶媒晶析と冷却晶析において同様の手法でのパラメータ推定も可能であることから, 二次核化速度および成長速度に関しても同様にべき乗の形を採用することとした. ただし二次核化速度に関しては, 懸濁密度を表現する3次モーメントを乗じた形とした. 一方, 成長速度もべき乗の形を採用し, 本モデルでは成長速度の粒径依存性は考慮していない(ΔL 法則). 過飽和の表現(および単位)については, 貧溶媒晶析に対するモデルではあるものの, 冷却晶析への展開も想定していたため, 晶析系によって表現が異なる状況を避けることや, 工学的に使われているという理由から溶質濃度の差による表現とした. 先述したように溶質濃度としては単位良溶媒質量あたりの溶質濃度を採用しているため, 過飽和に関しても同様の単位を持つ量となる. 以上を踏まえた, 本モデルにおける各晶析速度式を式(2.9)～(2.11)に示す.

$$B_1 = k_{b1}(\Delta C)^{b1} \quad (2.9)$$

$$B_2 = k_{b2}(\Delta C)^{b2} \mu_3 \quad (2.10)$$

$$G = k_g(\Delta C)^g \quad (2.11)$$

k_{b1} , k_{b2} , k_g はそれぞれ一次核化速度, 二次核化速度および成長速度の速度定数, ΔC は溶質濃度の差で表した過飽和度, $b1, b2, g$ はそれぞれ一次核化速度, 二次核化速度, 成長速度の

速度次数を示す。一次核化、二次核化、結晶成長の各速度に対する速度定数および速度次数が実験により決定する対象となる。本研究では、これら 6 つを速度パラメータと表し、これらパラメータの実験的推定方法の確立が具体的な目標となる。

2.3 一次核化速度パラメータ推定式の導出

一次核化速度パラメータの推定には Kubota による結晶個数に着目した MSZW の解釈を用いることを考えた。Kubota により冷却晶析における実験的測定量として、MSZW、待ち時間、修正待ち時間 (Modified induction time) の 3 つが提案されている (1.2 参照)。それぞれの測定量の実験を貧溶媒晶析に適用する場合を考える。MSZW 測定をする実験の場合、核化を検出するまで貧溶媒滴下を続ける操作となる。この場合の推定式は Kubota により報告されている (1.2 参照)。実際の実験では貧溶媒の滴下による乱れ (気泡の発生や、混合するまでの液のゆらぎ等) が発生し、核化の検出に対して障害となることが可能性として考えられる。次に待ち時間測定をする実験の場合、所定の量の貧溶媒を一度に添加し、核化検出までの待ち時間を測定することになる。このタイプの推定式は Ó'Ciardhá らにより報告されている [23]。この実験系では、はじめにすべての貧溶媒を添加するため、混合不良により局所的な高過飽和が発生し、設定した以上の過飽和による核化が起こる可能性がある。最後に修正待ち時間を測定する場合は、設定過飽和に到達するまで貧溶媒を滴下し、滴下終了後から核化を検出するまでの待ち時間を測定する操作となる。貧溶媒晶析における修正待ち時間の推定式についての報告は確認できていない。また実際の実験においても、混合不良にならない速度で貧溶媒が滴下でき、かつ核化の検出時には貧溶媒滴下が終了しているため、貧溶媒滴下に起因する乱れは起こることはない。したがって、本研究では貧溶媒晶析における一次核化速度パラメータの推定には、修正待ち時間が実験系の構築の観点から好ましいことから、修正待ち時間を用いて一次核化速度パラメータを推定することとした。

修正待ち時間を用いた一次核化速度パラメータの推定のための理論式を導出する。先述したように、まず時間 0 から t_1 までは所定の過飽和を生成するように貧溶媒を滴下し、その後時間 t_1 から t_2 の間は核化の検出まで攪拌を継続する。この滴下終了後から核化検出までの時間 ($t_2 - t_1$) を修正待ち時間 (t_{indm}) と定義する。図示すると **Figure 2.1** のようになる。

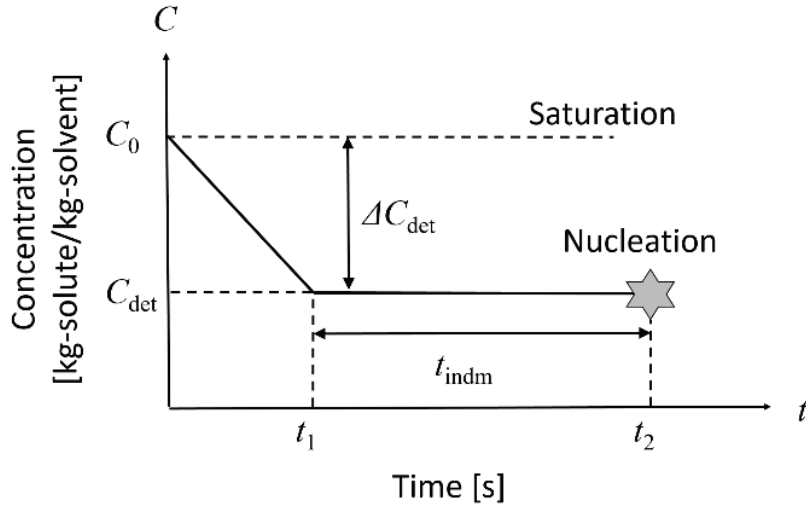


Figure 2.1 Schematic diagram of the modified induction time.

結晶個数に着目した MSZW の解釈に則って一次核化による積算の(単位溶媒質量あたりの)個数は式(2.12)となる.

$$\left(\frac{N}{M}\right)_{\text{det}} = \int_0^{t_2} B_1 dt = \int_0^{t_1} B_1 dt + \int_{t_1}^{t_2} B_1 dt \quad (2.12)$$

N は結晶個数, M は良溶媒質量を示し, $(N/M)_{\text{det}}$ は核化検出時の個数密度を表す. ここで過飽和 ΔC が生成する速度を R_C とする. すなわち,

$$R_C = \frac{d\Delta C}{dt} \quad (2.13)$$

滴下中及び核化検出までの各区間において, 一次核化速度式(2.9)を代入し, R_C 一定として実際に積分を実行する.

$$\begin{aligned} \left(\frac{N}{M}\right)_{\text{det}} &= \int_0^{\Delta C_{\text{det}}} B_1 \frac{1}{R_C} d(\Delta C) + \int_{t_1}^{t_2} B_1 dt \\ &= \int_0^{\Delta C_{\text{det}}} \frac{k_{b1}(\Delta C)^{b1}}{R_C} d(\Delta C) + \int_{t_1}^{t_2} k_{b1}(\Delta C_{\text{det}})^{b1} dt \\ &= \frac{k_{b1}(\Delta C_{\text{det}})^{b1+1}}{R_C(b1+1)} + k_{b1}(\Delta C_{\text{det}})^{b1}(t_2 - t_1) \end{aligned} \quad (2.14)$$

式(2.14)中の $(t_2 - t_1)$ が修正待ち時間になるので, これについて式変形すると式(2.15)を得る. 式(2.15)は過飽和について濃度差 ΔC を採用している.

$$t_{\text{indm}} = \frac{(N/M)_{\text{det}}}{k_{b1}} (\Delta C_{\text{det}})^{-b1} - \frac{(\Delta C_{\text{det}})}{R_C(b1+1)} \quad (2.15)$$

Kubota は貧溶媒晶析における MSZW の解釈において, 貧溶媒と良溶媒の質量比 A を使い過飽和として ΔA を用いている[19]. ここで過飽和として ΔA を用いた修正待ち時間による一次核化速度パラメータの推定式の導出を考える. この場合の概念図を **Figure 2.2** に示す.

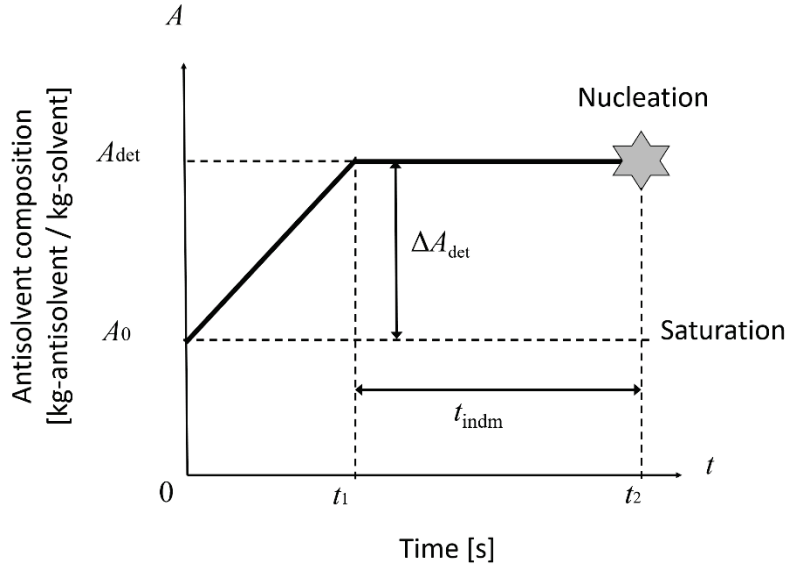


Figure 2.2 Schematic diagram of the modified induction time.

Kubota と同様に溶解度曲線が直線近似できると仮定して (Figure 1.4) , A と C は変換係数 α_c を用いて式(2.16)のような関係になる (1.2 参照)

$$\Delta C = \alpha_c (\Delta A) \quad (2.16)$$

式(2.16)を用いると一次核化速度式は次のように変換できる.

$$B_1 = k_{b1} \alpha_c^{b1} (\Delta A)^{b1} \quad (2.17)$$

式(2.13)と同様に, 貧溶媒の滴下速度と相関する過飽和 ΔA の生成速度を R_A とする, すなわち,

$$R_A = \frac{d\Delta A}{dt} \quad (2.18)$$

式(2.17)による一次核化速度式を用い, R_A 一定の条件の下, 式(2.12)を積分すると下記のようにになる.

$$\begin{aligned} \left(\frac{N}{M}\right)_{\text{det}} &= \int_0^{\Delta A_{\text{det}}} B_1 \frac{1}{R_A} d(\Delta A) + \int_{t_1}^{t_2} B_1 dt \\ &= \int_0^{\Delta A_{\text{det}}} \frac{k_{b1} \alpha_c^{b1} (\Delta A)^{b1}}{R_A} d(\Delta A) + \int_{t_1}^{t_2} k_{b1} \alpha_c^{b1} (\Delta A_{\text{det}})^{b1} dt \\ &= \frac{k_{b1} \alpha_c^{b1} (\Delta A_{\text{det}})^{b1+1}}{R_A (b1 + 1)} + k_{b1} \alpha_c^{b1} (\Delta A_{\text{det}})^{b1} (t_2 - t_1) \end{aligned} \quad (2.19)$$

同様に修正待ち時間に関して変形すると式(2.20)を得る.

$$t_{\text{indm}} = \frac{(N/M)_{\text{det}}}{k_{b1} \alpha_c^{b1}} (\Delta A_{\text{det}})^{-b1} - \frac{(\Delta A_{\text{det}})}{R_A (b1 + 1)} \quad (2.20)$$

式(2.15)および式(2.20)のいずれも貧溶媒晶析における修正待ち時間に関する一次核化速度パラメータ推定の理論式となる. 式(2.20)が貧溶媒晶析においてのみ適用可能であるのに対

して、式(2.15)は濃度差 ΔC を用いているため貧溶媒晶析のみならず、冷却晶析にも適用可能な式である。

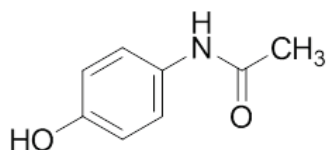
第3章 貧溶媒晶析における晶析速度パラメータの取得

3.1 成長速度パラメータの取得

3.1.1 実験方法

3.1.1.1 試薬・実験装置・ソフトウェア

本研究において、溶質は医薬品化合物のモデル化合物となり、各種データが報告されていることからアセトアミノフェン(*N*-(4-hydroxyphenyl)acetamide, **Figure 3.1**)を選択した。



Chemical Formula: C₈H₉NO₂
Molecular Weight: 151.16

Figure 3.1 Structure of acetaminophen.

また良溶媒としてはイソプロピルアルコール (IPA) , 貧溶媒としては水を選択した. **Table 3.1** に詳細を示す.

Table 3.1 Details of test reagent.

試薬	詳細
アセトアミノフェン	Sigma Aldrich 98% C/N : A7302-1KG-A
イソプロピルアルコール	純正化学 純正一級
水	超純水製造装置 : Milli-Q Integral 3 (Merck) 超純水採水ユニット : Q-POD

晶析装置として, LabMax (Mettler-Toledo) を用いた. 容器容量は 1 [L], ガラス製 4 枚傾斜パドル翼を使用した. 温度プローブは LabMax 付属のプローブを使用した. 溶質濃度の測定のために React IR (Mettler-Toledo) , 核化判定のために FBRM (Mettler-Toledo) を使う可能性があったため, 流動状態にばらつきがでないように, これら 2 つのプローブは使用しない場合も含めて挿入した状態で晶析を実施した. 装置概要図を **Figure 3.2** に示す.

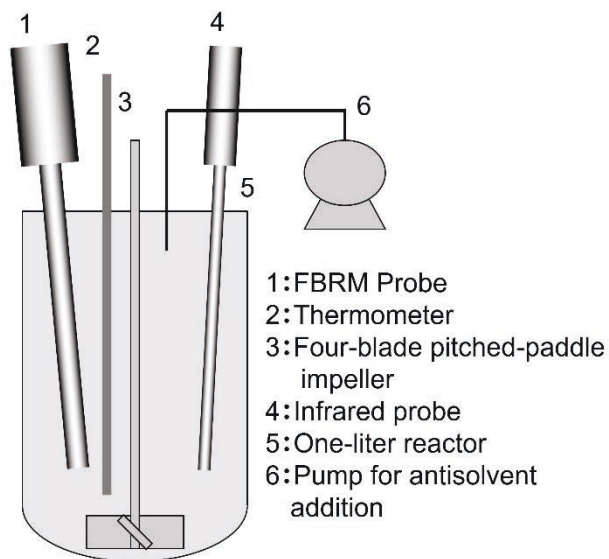


Figure 3.2 Experimental apparatus.

スラリーのろ過はろ紙 (No.2, ADVANTEC) を用いた一般的なヌッチェ式ろ過, 乾燥はエバポレーターを用いて真空乾燥を実施した. 取得結晶の粒子径測定には, レーザー回折式の粒子径分布測定装置 (Microtrac) を使用した. 各種測定装置の詳細を **Table 3.2** に示す.

Table 3.2 Details of analysis equipment.

	機種・型番・解析ソフトウェア
React IR (Mettler-Toledo)	本体 : React IR iC10 プローブ : AgX DiComp ファイバープローブ ソフトウェア : iC IR Software build 2.0.150.0
FBRM (Mettler-Toledo)	プローブ : FBRM D600-L ソフトウェア : FBRM Control Interface ver. 6.0
粒子径分布測定装置 (Microtrac)	光学台 : MT3300 EXII, 自動少量試料循環器 : SDC-U ソフトウェア : Microtrac Data Management System(DMS) ver.2

晶析モデルを数値的に解くために MATLAB (MathWorks) を利用した. また IR で得られるスペクトルデータを濃度データに変換するために多変量解析の手法を用い, 多変量解析ソフトとして Pirouette (Infometrix) を利用した. これらソフトウェアの詳細について **Table 3.3** に示す.

Table 3.3 Details of software.

ソフトウェア詳細	
MATLAB (MathWorks)	MATLAB (2016b) with Optimization toolbox
Pirouette (Infometrix)	Pirouette (ver. 3.11)

3.1.1.2 IRによる溶質濃度定量

本研究では溶質濃度の経時変化の追跡に IR 測定を実施し、スペクトルに対して多変量解析を行うことで定量分析をすることとした。そのためにまず濃度既知の溶液に対して測定を行うことで検量モデルを作成した。本研究の本質的結果とは異なることから、ここに検量モデル作成の結果を含めて記載する。

実験装置は **Figure 3.2** で示した装置を使用した。温度は貧溶媒晶析温度である 25°C 、貧溶媒比率は実験範囲をカバーする範囲、溶質濃度は文献で報告されている溶解度データを参考に過飽和にならない溶質濃度領域で濃度既知溶液の IR 測定を実施しスペクトルを取得した[45]。本研究では貧溶媒のみを滴下する貧溶媒晶析を想定している。本モデルでは溶質濃度として単位良溶媒質量あたりの溶質質量と定義しているため、貧溶媒滴下のみでは結晶の析出および成長がない限り溶質濃度は低下しない。しかし実際には、貧溶媒の滴下により、系全体の単位体積（質量）あたりの溶質濃度は低下する（希釈される）。貧溶媒滴下のみでは溶質濃度が低下しないというデータを検量モデルに反映させるため、2 系統のデータを検量用データとして取得した。1 つは貧溶媒である水のみを滴下し、単位良溶媒質量あたりの溶質濃度は低下しない系統、そしてもう 1 つは良溶媒(IPA)と貧溶媒(水)の混合溶媒を滴下し、単位良溶媒質量あたりの溶質濃度が少しずつ減少する系統のデータである。図示すると **Figure 3.3** のようになる。図中白抜きプロットは既往文献による溶解度データ、実線が貧溶媒のみ滴下した場合、破線が混合溶媒を滴下した場合の軌跡となる。

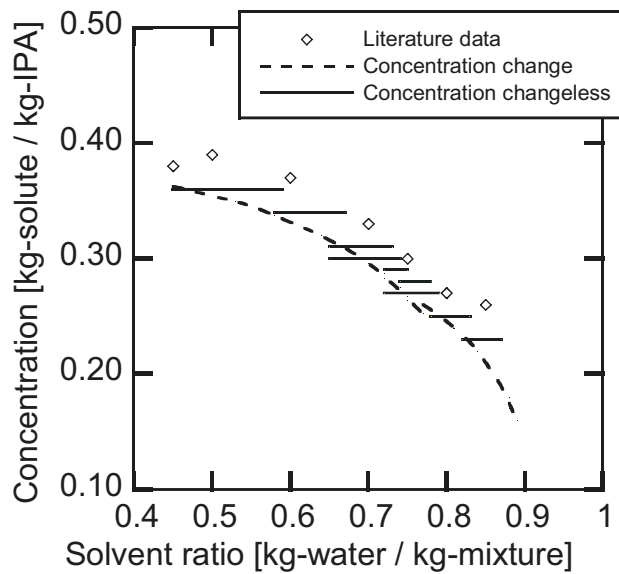


Figure 3.3 Trajectories of the calibration data.

精度を上げるために結果として 1300 超の検量用データを取得した。Table 3.4 に取得した検量用データの概要を示す。

Table 3.4 Summary of the calibration data.

Data type	Solvent ratio [kg-water / kg-mixture]	Concentration [kg-solute / kg-IPA]	Quantity [#]
Concentration change	0.45–0.89	0.16–0.36	614
Concentration changeless	0.45–0.87	0.23–0.36	704

IPA: isopropyl alcohol, mixture: mixture of isopropyl alcohol and water.

得られた検量線用データの IR スペクトルを Figure 3.4 に示す。

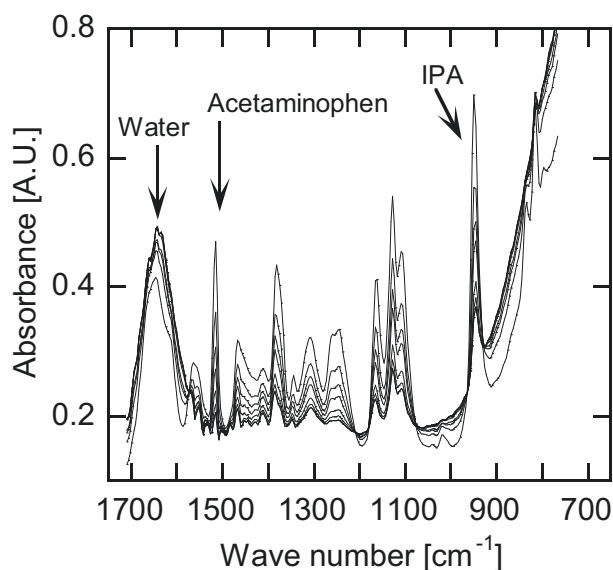


Figure 3.4 Typical infrared spectra (solvent ratio, 0.45-0.89).

得られた検量線用データに対して種々の前処理および解析する波数範囲を検討した。結果として、波数範囲 930-1530 [cm⁻¹]の範囲に対して、多重散乱補正 (Multiplicative scattering correction, MSC) に続いて一次微分を施すことでデータの当てはまりの良いモデルを作成することができた。前処理を施したスペクトルデータに対して Partial Least Squares (PLS, 部分最小二乗) 回帰分析により溶質濃度を推定した。

3.1.1.3 溶解度

晶析実験において溶質濃度は IR により測定することとしていたため、本研究においては溶解度データも IR を用いて取得した。温度 25[°C]において、各貧溶媒比率 (溶媒質量中における貧溶媒の質量比, [kg-antisolvent / kg-mixture]) でアセトアミノフェンのスラリーを作成し、IR 測定を実施した。実験条件の詳細を **Table 3.5** に示す。

Table 3.5 Summary of experimental condition for solubility.

設定項目	設定値
温度	25°C
貧溶媒比率	0.45, 0.50, 0.60, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85
IR 測定間隔	1 min / 256 scan
攪拌数	220 rpm

晶析実験と同じ LabMax を用い、IR により連続的にスラリー濃度を測定し、最終の 120 [min]と 60 [min]の平均濃度の誤差が 0.2[%]以下となっていれば濃度が平衡に達したと判断し、最終の 60 [min]のデータを溶解度データとした。

3.1.1.4 種結晶の調製

成長速度パラメータ推定の実験に用いる種結晶を調製した。単分散の種結晶を取得するため篩過を実施した。試薬のアセトアミノフェンをヘプタン中で懸濁させ、ステンレス (SUS304) 製の篩を用いて篩過した (ヘプタンはアセトアミノフェンが溶解しない溶媒として選択)。篩の目開きは 100 [μm] および 75 [μm] の 2 種を使用し、篩上で篩過されない粒子が残るのを防ぐためにヘプタンで流しながら篩過を実施した。篩過後の結晶を真空乾燥して種結晶とした。

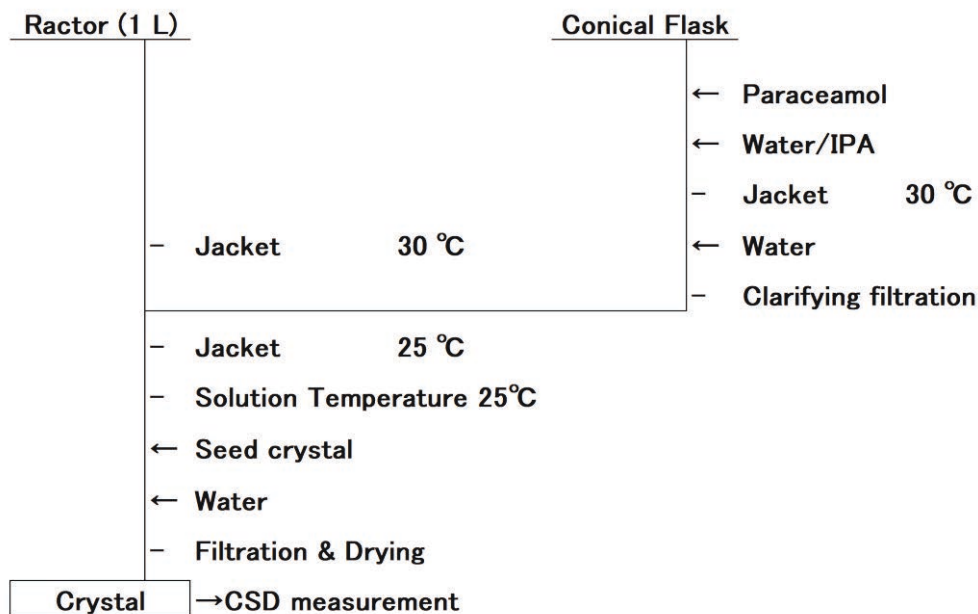
3.1.1.5 晶析実験

成長速度パラメータ推定実験においては、大量の種晶により、結晶成長が支配的な状態 (核化が無視できるほど小さい状態) での晶析を達成することが目標となる。濃度の経時変化と最終粒子径分布をデータとして取得した。実験の条件を **Table 3.6** に示す。

Table 3.6 Summary of experimental condition for growth rate in antisolvent crystallization.

設定項目	設定値
温度	25°C
貧溶媒比率	0.64-0.75 (6 g/min) / 0.65-0.85 (10 g/min)
スケール	溶質 アセトアミノフェン ca. 60 g 良溶媒 IPA ca. 150 g
PAT 測定	IR 1 min / 256 scan
攪拌数	220 rpm

アセトアミノフェンを所定の水/IPA 比率にて溶解させ、晶析温度より 5[°C]高い 30[°C]にて溶解させた。試薬に含まれる溶質以外の微粒子を除去する目的で加圧による清澄ろ過 (ADVANTEC, No.2) を実施し 25[°C]で貧溶媒晶析を実施した。実験操作を **Figure 3.5** に示す。ろ過は減圧ろ過で実施し、乾燥はエバポレーターを用いて減圧乾燥 (ジャケット 40[°C]) を実施した。



* Paracetamol : アセトアミノフェン (JAN) の INN 表記 (以下同じ)

Figure 3.5 Operational procedure for growth rate.

貧溶媒比率の範囲を変化させて実験を実施した。各実験における比率範囲を **Table 3.7** に示す。理論析出量に対する種晶量である種晶添加比も示す。

Table 3.7 Solvent ratio and seed loading ratio.

Experiment (Exp.)	Initial solvent ratio [kg-water/ kg-mixture]	Final solvent ratio [kg-water/ kg-mixture]	Number mean diameter of seed [μm]	Seed-loading ratio [-]
AG-1	0.64	0.75	8.6342	0.0358
AG-2	0.65	0.85	8.6342	0.0398

3.1.1.6 最適化計算

成長速度パラメータおよび二次核化速度パラメータの推定には実験結果と貧溶媒晶析モデルによる計算結果を使ったパラメータ最適化の手法を用いた。溶質濃度データおよび結晶粒子径のデータを用いて最適化計算を実施した。各データはそれぞれ標準化したのちに最適化計算に用いた。溶質濃度については各時点での溶解度を用いて溶液濃度と溶解度の濃度差を溶解度で除して標準化した ($C_{\text{normalized}}$)。

$$C_{\text{normalized}} = (C_s - C_s^*)/C_s^* \quad (3.1)$$

この標準化手法により、過飽和が高い状態では数値が大きく、溶解度付近にまで濃度が下がっている場合には、ほぼ 0 となるため、晶析現象が活発に起きている過飽和状態でのデータに重みがつくようになっていく。一方、結晶粒子径については個数平均径 D を採用することとした。個数収支式および溶質の物質収支式は個々の結晶に着目して立式していることから、本モデルと親和性が高い代表径と考えたからである。個数平均径の標準化は、最終の個数平均径と初期の個数平均径の差を、測定値における最終の個数平均径と初期の個数平均径の差で除して標準化を実施した ($D_{\text{normalized}}$)。

$$D_{\text{normalized}} = (D_{\text{product}} - D_{\text{initial}}) / (D_{\text{measured product}} - D_{\text{measured initial}}) \quad (3.2)$$

各データには重みづけのための係数 (w_C, w_D) を乗じ、式(3.3)を評価関数 F とした。

$$F = (w_D D_{\text{normalized}} \ w_C C_{\text{normalized},i})^T \quad (3.3)$$

濃度データは実験開始から実験終了までの 1 分おきのデータがあるが、個数平均径のデータは成長量の 1 点のみである。成長速度パラメータ推定においては、成長量が重要な結果となるため個数平均径の重みづけを 10 として最適化を実施した。

Table 3.8 The value of weight coefficient.

Experiment	Weight coefficient for diameter, w_D	Weight coefficient for solute concentration, w_C
Growth rate parameters	10	1
Secondary nucleation rate parameters	1	1

最適化には最小二乗法を利用した MATLAB の Optimization toolbox に含まれる “lsqcurvefit” 関数を用い、 J を最小化するパラメータを求めた。添え字はそれぞれ calc が計算値、meas が実測値を表し、 n は溶質濃度の測定データ数、 j は個数平均径データを含めた最適化に用いた全データ数を示す。

$$J = \sum_{j=1}^{n+1} (F_{\text{calc},j} - F_{\text{meas},j})^2 \rightarrow \min \quad (3.4)$$

3.1.2 結果と考察

3.1.2.1 溶解度

溶質濃度定量については 3.1.1.2 節に示す方法にて定量を行った。得られた溶解度データの結果を **Table 3.9** に示す。

Table 3.9 Summary of the solubility data.

Solvent ratio [kg-water / kg-mixture]	Solubility [kg-solute / kg-IPA]
0.45	0.376163
0.50	0.387195
0.60	0.370304
0.70	0.330573
0.75	0.302547
0.80	0.273573
0.85	0.259976

溶解度データは **Figure 3.6** に示すように多項式近似により近似した。ここで、溶解度の単位を良溶媒質量当たりの溶質濃度 [kg-solute / kg-IPA] で表した場合と全溶媒質量当たりの溶質濃度 [kg-solute / kg-mixture] で表した場合に、多項式近似の当てはまりがよかったため、溶解度の近似式では全溶媒質量当たりの溶質濃度 [kg-solute / kg-mixture] を用いた。

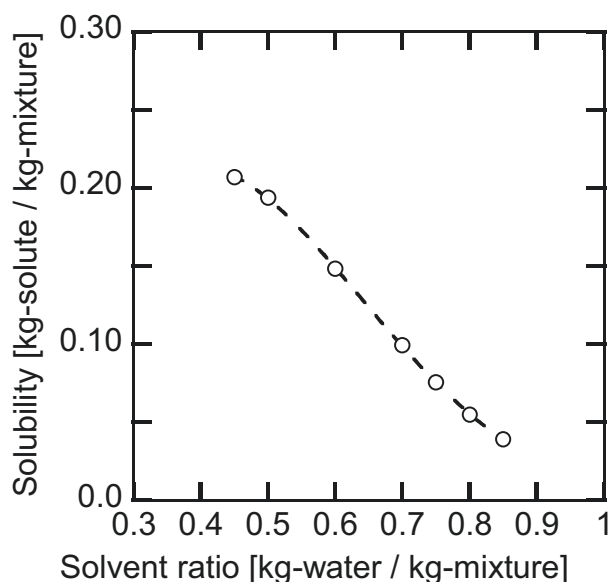


Figure 3.6 Solubility of acetaminophen at 25°C in IPA-water mixture.

本研究においては式(3.5)により溶解度を近似し、過飽和度の算出に用いた。

$$y = -2.63748x^4 + 9.04654x^3 - 10.86277x^2 + 5.04399x - 0.57920 \quad (3.5)$$

ただし、 y は全溶媒質量当たりの溶質濃度 [kg-solute / kg-mixture]、 x は全溶媒質量に対す

る貧溶媒（水）質量の比率[kg-water / kg-mixture]を示す。

3.1.2.2 種結晶の調製

調製した種結晶の各代表径を **Table 3.10** に示す。レーザー回折式粒子径分布測定装置による測定の実出力データである粒子径分布のヒストグラム表示を **Figure 3.8** に示す。また篩過操作の前後で XRD により結晶形を確認し、変化がないことを確認した。

Table 3.10 Average size of seed crystal.

Number mean diameter [μm]	Volume mean diameter [μm]
8.6342	38.450

3.1.2.3 晶析実験

組成範囲の異なる 2 実験の結果を **Table 3.11** に示す。

Table 3.11 Average size of product crystal.

Experiment (Exp.)	Volume mean diameter		Number mean diameter	
	Seed [μm]	Product [μm]	Seed [μm]	Product [μm]
AG-1	38.450	122.59	8.6342	69.412
AG-2	38.450	115.11	8.6342	64.443

本実験の目標は十分量の種結晶の添加により、成長速度に比べて核化速度は十分に小さく抑制された結果を得ることにある。成長速度に比べて核化速度が十分に小さいことを確認するためにシードチャートの利用を考えた[46]。シードチャートは種晶添加比に対して、製品径と種晶径の比をプロットしたものであり（シードチャートに用いる結晶径は体積平均径である）、本線図には理想成長曲線が描かれる。理想成長曲線は核化が完全に抑制された条件下で種結晶が成長した場合の種晶添加比および製品/種晶径比の関係を示し、物質には依存しない一般的な関係である。したがって **Table 3.11** のデータをシードチャート上にプロットした (**Figure 3.7**) 。

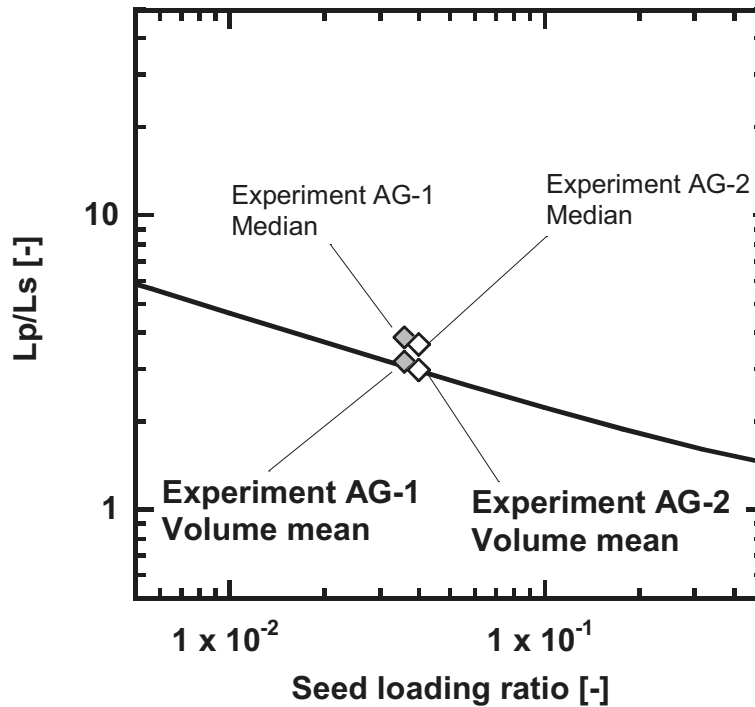


Figure 3.7 Product crystal size plotted on the constructed seed chart.

いずれの実験結果においても体積平均径が理想成長曲線上にプロットされていることから、本結果は結晶成長が支配的（核化は無視できるほど小さい）な晶析実験結果であることが推察された（本解釈の妥当性については 3.2.2.5 節で検証を行う）。以上から、本実験結果を用い、第 2 章に示した貧溶媒晶析モデルにおいて成長のみを考慮し、成長速度パラメータを最適化により求めることとした。

3.1.2.4 数値計算における個数密度分布の算出

数値計算上では、式(2.1)（実際にはモーメント計算の式(2.3)）において種結晶の個数密度分布が初期値として必要になる。本研究においては、結晶の粒子径分布はレーザー回折・散乱式の測定装置を用いている。種結晶の測定結果を数値計算における個数密度分布に変換する過程において、その測定原理由来の課題が見いだされた。本節ではその課題解決の方法を示す。

レーザー回折・散乱式の粒子径分布測定装置は原薬粒子径の品質評価において用いられている。理由は品質管理上のメリットが大きいことが挙げられる。つまり高い再現性、簡便性、迅速性、測定可能範囲の広さなどのメリットである。測定者の熟練度に依存しないことや、比較的簡便な方法で様々な粒子径の粒子が比較的短時間で測定できることなどが、品質管理の観点から受け入れられ広く利用されている。本研究は工業応用をその目的として設定しているため、実際に用いられているレーザー回折・散乱式の測定装置における粒子径の予測が必須と考え、レーザー回折・散乱式の測定装置を選択した。その原理上、測定結果として示される生データはヒストグラム表示の体積基準の粒子径分布となる（Figure 3.8）。一方、個数密度分布として扱われる粒子径分布は頻度分布であり、個数基準である。以下に測定で得られる生データを晶析計算の初期値として変換する方法について述べる。はじめ

に、体積基準のヒストグラムデータを、個数基準の頻度分布データ ($f(L,t)$) に変換した。結果を **Figure 3.8** に示す。

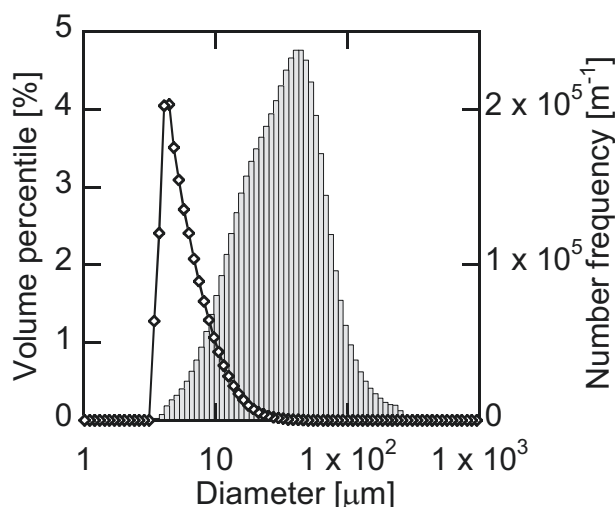


Figure 3.8 Seed data transformed into number frequency.

図から明らかなように分布形状は大きく異なる。個数基準では粒子径が小さい領域が最頻となっていることがわかる。

次に種晶中に含まれる結晶個数を算出する。一般に、単位質量当たりの粉体に含まれる結晶個数は、その定義から平均体積径 (Mean volume diameter, D_v) を用いて、式(3.6)から算出することができる[47]。

$$N_{\text{crude}} = \frac{1}{\frac{\pi}{6} \rho_c D_v^3} \quad (3.6)$$

$$D_v = \left(\frac{\sum_{n=1}^N v_n}{\sum_{n=1}^N v_n / D_n^3} \right)^{\frac{1}{3}}$$

ただし、 v_n 、 D_n はそれぞれ粒子径分布の n 段目における体積および粒子径を示し、本式中でのみ N は段数を示す。 N_{crude} は平均体積径から定義通り算出した粒子数であり、 ρ_c は結晶密度 [kg/m^3] である。 $\pi/6$ は形状係数であり、球形粒子を想定している。理由はレーザー回折・散乱式の粒子径分布測定装置は球形粒子相当径分布を結果として出力するためである[48]。以上の個数頻度分布と個数および種晶質量を用いて成長速度パラメータを最適化し、そのパラメータを用いて実験 AG-1 の成長量を計算すると約 35 [μm] となった。実験値は約 61 [μm] であり、誤差が大きいことがわかる。原因はレーザー回折・散乱式の測定結果を用いている点が考えられた。つまり、1つは、結晶形状に関するもので、先に述べたように測定値として得られる分布は球形粒子相当径分布であるため、実際の製品結晶とは形状の点で異なる。本実験で得られた結晶の SEM 写真を **Figure 3.9** に示す。実際に球形粒子ではなく八面体構造に近い形状が観察された。

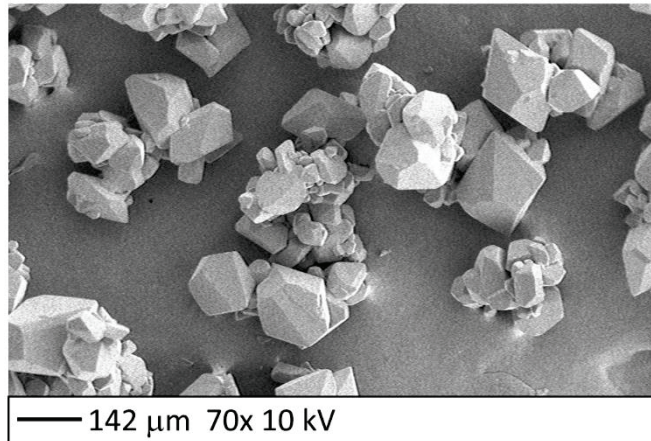


Figure 3.9 SEM image of product crystal.

2点目は測定原理に基づく光学的な要因である。つまり、レーザー回折・散乱式の測定法においては、粒子にレーザーを当て、その回折・散乱パターンを測定し、そのパターンに対応する粒子径分布を予測しているため、粒子の光学的特性も影響を及ぼす。従って、これらの誤差要因を考慮した個数密度分布の算出が必要と考えた。すなわち、式(3.6)によって求めた単位質量当たりの個数に、レーザー回折・散乱式の測定に影響すると考えられる形状や光学特性を加味することを考えた。粉体の議論における形状係数は、球状粒子を前提として議論し、非球状粒子はそれを拡張したものとして、その形状によるずれを形状係数の導入により解決する[48]。上記の考え方を参考にし、本研究ではレーザー回折・散乱式の測定における、形状や光学特性の影響を考慮するため、式(3.7)のように係数 α_n を導入した。

$$N_{\text{seed}} = \alpha_n \times N_{\text{crude}} \times m_{\text{seed}} \quad (3.7)$$

上記の単位質量当たりの種結晶個数(N_{seed})を用いて、個数密度分布 $n(L, t)$ を式(3.8)により算出した。ただし、 m_{seed} および m_{solvent} はそれぞれ種結晶質量および良溶媒質量を表す。

$$n(L, t) = N_{\text{seed}} \times f(L, t) / m_{\text{solvent}} \quad (3.8)$$

本研究において晶析計算に用いる結晶の密度及び形状係数は **Table 3.12** に示す数値を用いた。

Table 3.12 Physical properties used for calculation.

Solid density, ρ_c [49]	Volume shape factor, k_v [21]
[kg/m ³]	[-]
1293	0.866

3.1.2.5 パラメータ最適化

成長速度パラメータおよび導入した係数 α_n を 3.1.1.6 節に示した最適化の方法により決定した。最適化の際、溶質濃度データおよび個数平均径データはそれぞれ標準化した数値を用いている (3.1.1.6 節参照)。溶質濃度については、標準化により、大きな過飽和度を与えられている領域 (実験初期) では数値が大きく、ほとんど過飽和が残存していない領域 (実験後期) ではほぼ 0 に近い数値となるため、過飽和がほとんど残存していない領域のデータ数は多いが、最適化への寄与は小さくなっている。また、個数平均径のデータはデータ数が 1 つのみ (平均径の成長量) であるため、3.1.1.6 節に示したようにデータに重みづけを行っている。決定した成長速度パラメータおよび係数 α_n の値を **Table 3.13** に示す。

Table 3.13 Determined growth rate parameters and the number coefficient.

Experiment	Growth rate constant, k_g [m kg-IPA ^g / (s kg-solute ^g)]	Growth rate order, g [-]	Number coefficient, α_n [-]	Calculated growth amount, ΔL [μ m]	Measured growth amount, ΔL [μ m]
AG-1	5.332×10^{-5}	2.355	0.1190	60.77	60.78
AG-2	1.280×10^{-5}	1.947	0.1383	55.80	55.81

貧溶媒組成の範囲が違う実験であるが、数値上大きな違いはないと考えている。本研究において導入した係数 α_n については、0.12 および 0.14 程度の数値であった。先にも示した通り、係数 α_n は結晶の形状や光学特性を補正する意味があると考えられる。式(3.6)で算出する結晶個数では個数が多く推算され過ぎており、成長量が実験に比較して不足していたが、計算上の結晶個数は 12~14%程度で実験結果が再現できることが示された。

Ó'Ciardhá らはアセトアミノフェンのメタノール-水系における貧溶媒晶析について、本研究と同じ成長速度式(式(2.11))を用いて成長速度パラメータの推定を行っている[50]。貧溶媒である水を一度に添加し過飽和を生成して成長速度パラメータを推定する手法を採用しているため、水比率毎に成長速度パラメータを推定している (**Table 3.14**)。

Table 3.14 Reported growth rate parameters in the literature [50].

Antisolvent mass percent	Growth rate constant, k_g	Growth rate order, g
40	1.10×10^{-4}	1.7531
50	3.46×10^{-5}	1.604
55	4.93×10^{-5}	1.895
60	1.86×10^{-4}	2.239
68	8.1232×10^{-5}	1.6083

良溶媒に違いがあるため単純な比較はできないが、本研究で推定したパラメータ (**Table 3.13**) と比較して速度定数のオーダーとしては同等からやや大きい程度であり、次数につい

では同等からやや小さい程度の数値が推定されている。全体としては組成による影響はそこまで大きくないことが示唆される。本研究においては組成による影響も含んだ総括の成長速度パラメータを推定しており、結果として既往研究と同等程度の成長速度パラメータが推定されたと考える。

決定した成長速度次数の数値（本研究では 1.947）に関して考察する。結晶成長過程は溶液から結晶表面への溶質の拡散過程と結晶表面への溶質の集積過程に分けて説明される [51]。拡散過程は濃度差の 1 乗に比例し、表面集積過程は濃度差の r 乗に比例するとされている。表面集積過程の速度次数 r については Tai が複数の無機塩における速度次数をまとめている [52]。本文献中には流動層や攪拌槽等のデータが含まれているが、 $r=1\sim3$ の数値が報告されている。Tai に依れば $r=2$ が適切な数値と考えられるが、攪拌槽では 2 を超えることも多いとされている。一方、本研究においては拡散および表面集積を合算した総括の成長速度式を定義しているため、これらの効果はすべて包含されていると考えられる。本系における成長速度次数について考察するために、成長速度次数を固定値 ($g=1$ または 2) とし、実験 AG-2 の条件において成長速度定数（および係数 α_n ）を最適化した。最適化した結果を **Table 3.15** に示す。

Table 3.15 Growth rate constant corresponding to fixed growth rate order.

Growth rate order, g	Growth rate constant, k_g	Number coefficient, α_n
1 (Fixed)	5.94×10^{-7}	0.1400
2 (Fixed)	1.54×10^{-5}	0.1381
1.947 (Original)	1.280×10^{-5}	0.1383

いずれの条件においても最適化可能であり、速度定数が決定できた。次にこれらの数値を用いた溶質濃度トレンドを **Figure 3.10** に示す。

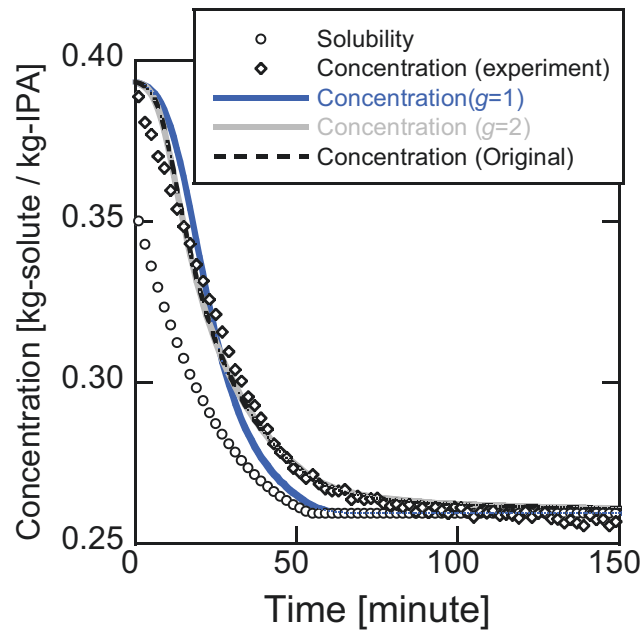


Figure 3.10 Concentration trends with various growth rate order.

溶質濃度トレンドは $g=1$ の場合には実験トレンドからの乖離があることが確認できる。一方で、 $g=2$ の場合は実験トレンドを再現していると考えられ、さらに今回決定したオリジナルのパラメータセットとほぼ同等の結果であった。本晶析系においては貧溶媒の分散も考慮して攪拌数を決定しているため攪拌は十分であることが考えられ、律速過程は拡散より表面集積となっている可能性が大きいと考察している。

3.1.2.6 決定したパラメータの精度確認

決定した成長速度パラメータを用いて、それぞれの実験の溶質濃度および個数平均径を計算した結果と実験結果の比較を行った。溶質濃度における結果を **Figure 3.11** に示す。

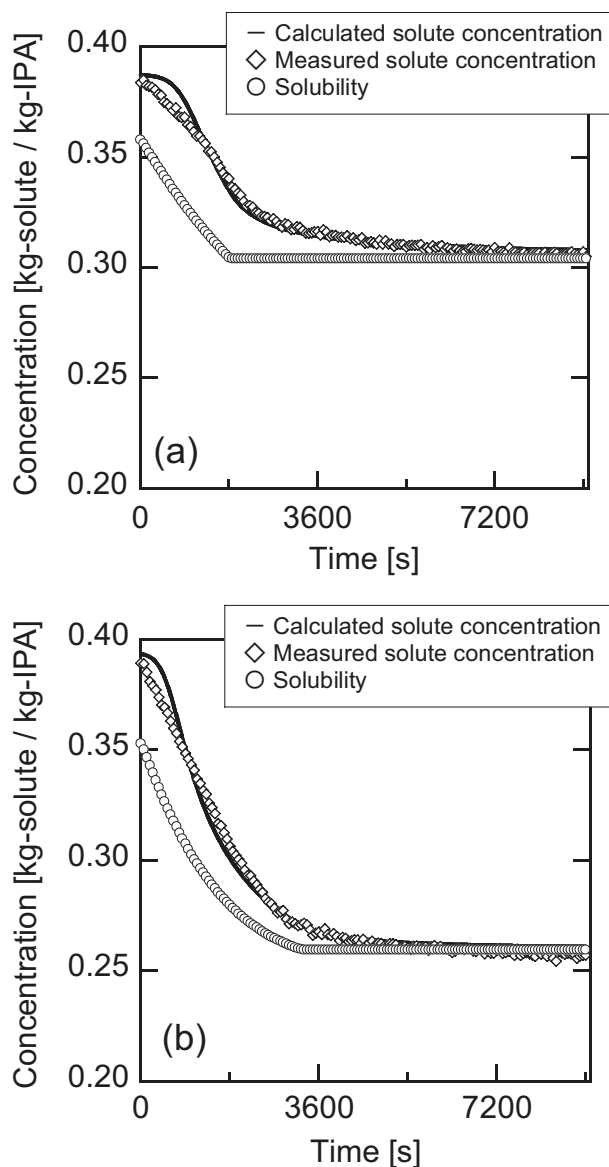


Figure 3.11 Solute concentration using determined growth rate parameters.
(a) Exp. AG-1, (b) Exp. AG-2.

いずれの実験結果においても全体としては溶質濃度のトレンドを再現していると考えられる。しかし種晶投入（経過時間=0 [s]）直後の濃度変化は計算結果と実験結果ではわずかに違いがある。データの標準化により過飽和が大きいデータの方がパラメータ最適化時の寄与は大きくなるようにしてあるものの、ごく初期のデータ数は相対的に少ないことは誤差の原因として考えられる。

次に個数平均径における結果を **Figure 3.12** に示す。

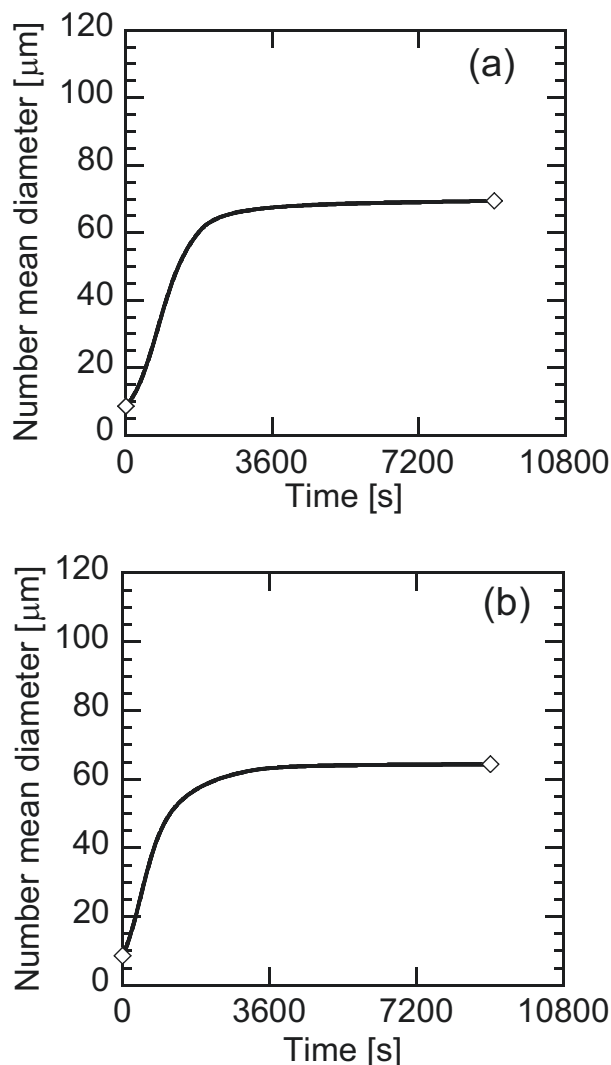


Figure 3.12 Number mean diameter using determined growth rate parameters.
(a) Exp. AG-1, (b) Exp. AG-2.

粒子径はオフラインによる測定のため、種晶と製品結晶の結果のみであり、途中のトレンドについては評価できないが、製品結晶の個数平均径については再現できていると考える。溶質濃度の結果と合わせると、貧溶媒滴下により、個数平均径は大きく増加し、滴下が終わった時点ではほぼ成長しない領域に入っていることがわかる。貧溶媒滴下により生じた過飽和を駆動力として結晶が成長し、結晶成長により速やかに過飽和が消費され、成長速度が減衰した結果と考えられる。

3.1.2.7 決定したパラメータの適用範囲

本節では、本研究における成長速度パラメータ推定手法により決定された成長速度パラメータについて、その適用範囲について考察する。

本研究においては、連続的に貧溶媒を滴下して成長速度パラメータを推定する手法を取った。理由としては、工業的な応用を見据え、許容できる予測精度を持つパラメータを可能

な限り小さい実験的負荷で推定する手法として開発するためである。一般的にパラメータの予測精度と実験的負荷はトレードオフの関係にあると考えられる。既往研究で見られるように、貧溶媒を一度に滴下し、貧溶媒組成ごとに成長速度パラメータを推定している例は多い[50]。加えて、成長速度パラメータの貧溶媒組成依存性を評価するには多くの実験が必要になる[42]。このような成長速度パラメータの貧溶媒組成への依存性をモデリングの中で考慮した報告もある(1.3.2.3 節)。このように貧溶媒組成に依存性があるものの、それを実験的に推定するためには実験的な負荷の増加は避けられない。また、実験的にも貧溶媒を一度に投入するため、局所的な高過飽和が生じることが考えられ、成長速度パラメータを推定することが目的にも関わらず、意図しない核化が局所的な過飽和領域において起こることも考えられる。一方で、本研究で採用した連続的な貧溶媒滴下による成長速度パラメータ推定では、実験対象とした組成範囲にわたる成長速度パラメータが推定される。言い換えれば組成依存性を総括的に表現するパラメータが推定されることになる。ただし、滴下速度の調整ができるため、意図しない核化は抑制することが可能であると考えられる。

本研究において連続的な滴下により求めた成長速度パラメータは **Table 3.13** に示したように、対象となる貧溶媒組成範囲の違う 2 種のパラメータセットである。より広範囲の貧溶媒組成に対するパラメータにより、もう一方の実験結果が再現できれば、究極的には成長速度パラメータ推定の実験は組成範囲をカバーする 1 実験により推定できる可能性がある。これを考察するため、貧溶媒組成の範囲が広い条件(実験 AG-2)の成長速度パラメータを用いて、範囲が狭い条件(実験 AG-1)でシミュレーションを実施した。溶質濃度および個数平均径の数値計算結果を **Figure 3.13** に示す。

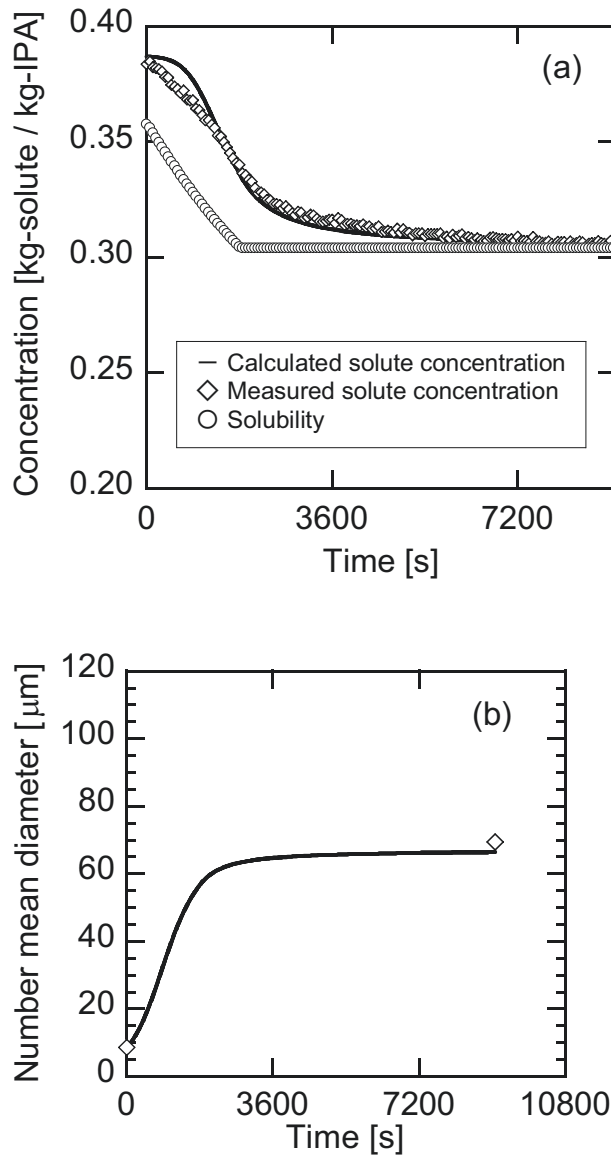


Figure 3.13 Results of Exp. AG-1 simulated with the parameters determined with Exp. AG-2. (a) Solute concentration, (b) number mean diameter.

溶質濃度については、**Figure 3.11** と比べてもほぼ同等といえるレベルでトレンドが推定できている。また個数平均径については、製品結晶の粒子径に若干の誤差が確認された。しかし、定量的に考察すると実験結果が 69 [μm]に対して、シミュレーション結果が 66 [μm]と誤差はわずか 3 [μm]であった。このレベルの誤差は製薬産業への応用を考えれば、十分に許容できるレベルであると考えられる。

以上により、ある貧溶媒範囲において連続的な貧溶媒滴下によって推定した成長速度パラメータは、より狭い範囲においても許容できる精度を持って適用可能であることが示唆された。これにより、成長速度パラメータは連続的な貧溶媒滴下により、究極的には1実験で推定できる可能性がある。この結論は工業応用を考えた場合には実験負荷の低減につながり、メリットが大きいものと考えられる。

3.2 核化速度パラメータの取得

3.2.1 実験方法

3.2.1.1 晶析実験

一次核化速度パラメータ推定実験は修正待ち時間を測定することが目標となる。核化検出方法は検出感度の高さが期待される目視に加えて、比較のために FBRM による測定も実施した。実験条件を **Table 3.16** に示す。

Table 3.16 Summary of experimental condition for primary nucleation rate in antisolvent crystallization.

設定項目	設定値
温度	25°C
貧溶媒比率	実験開始点 0.45 / 終点 0.77-0.83 (20 g/min)
スケール	溶質 アセトアミノフェン ca. 56 g 良溶媒 IPA ca. 150 g
PAT 測定	IR 0.5 min / 16 scan FBRM 15 s 間隔測定
攪拌数	220 rpm

修正待ち時間は、滴下終了時を時間 $t=0$ として、核化検出までの待ち時間を測定した。アセトアミノフェン-IPA 溶液を調製し、晶析温度より 5[°C]高い 30[°C]にて溶解させた。その後、成長速度実験と同様に、試薬中の微小粒子を除去する目的で加圧による清澄ろ過 (ADVANTEC, No.2) を実施した。特に一次核化速度実験においては、溶液中の微小粒子による意図されない核化 (unintended nucleation) を防ぐためにも清澄ろ過は重要となる。また目視による核化判定のため、晶析槽のガラス壁から LED ライトを当て、光る結晶を検出する方法とした。また貧溶媒滴下は定速 (定質量速度) での滴下とした。理由は次の通りである。一次核化速度パラメータ推定には式(2.15)または式(2.20)を使うことができるが、式により滴下方法がわずかに異なる。各式の導出過程において、過飽和 ΔC の生成速度を一定 (式(2.15)) または貧溶媒質量比で表した過飽和 ΔA の生成速度を一定 (式(2.20)) としている。今回は式(2.20)を用いることとし、上記の一定条件を達成するために定速での滴下を設定した。実験操作を **Figure 3.14** に示す。

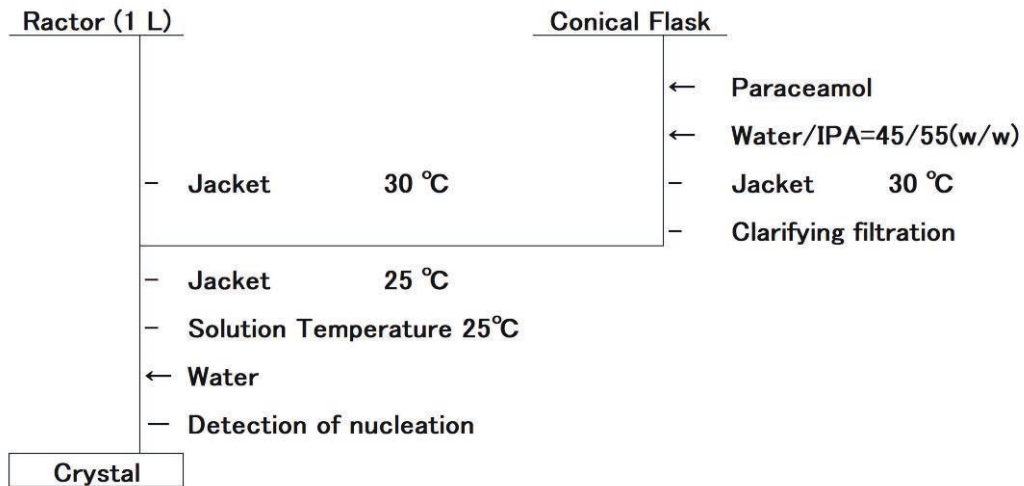


Figure 3.14 Operational procedure for primary nucleation rate.

3.2.1.2 パラメータ推定方法

一次核化速度パラメータと二次核化速度パラメータの推定方法について述べる。一次核化速度パラメータは Kubota の解釈を応用した方法にて推定した（詳細は 2.3 節を参照）。貧溶媒晶析においては過飽和の表現が 2 通り考えられるが、貧溶媒質量比 ΔA を用いた式 (2.20) を採用した。

一方、二次核化速度パラメータについては、パラメータ最適化の手法を用いることとした。パラメータの推定は、成長速度パラメータ、一次核化速度パラメータ、二次核化速度パラメータの順に行っている。したがって、二次核化速度パラメータを推定する段階では、成長速度および一次核化速度パラメータが決定している状態であるため、パラメータ最適化による推定も可能であると考えた。最適化手法に関しては 3.1.1.6 節に記載した。

3.2.2 結果と考察

3.2.2.1 修正待ち時間測定実験

目視と FBRM を用いて修正待ち時間の測定実験を実施した。結果を **Table 3.17** に示す。

Table 3.17 Modified induction time measured by eye and FBRM.

Experiment	Supersaturation	Modified induction time	
	ΔA_{det} [kg-water / kg-IPA]	By eye [minute]	FBRM [minute]
AN-1	1.844	71	103
AN-2	2.240	46	69
AN-3	2.492	36	58
AN-4	2.908	22	40
AN-5	3.309	16	32

目視による核化検出は 3.2.1.1 節に示した通り、LED ライトを用いて光る結晶が観察された点を核化検出点とした。一方 FBRM は 10 [μm] から 50 [μm] の範囲の粒子のカウント数が 10 [#/s] を超えた点を検出点とした。Table 3.17 から、本研究において対象としている系においては、いずれの条件においても目視による核化の方が修正待ち時間は小さい値となっており、核化検出法として検出感度が高いことがわかる。目視による核化はかねてより利用されており核化の検出法として認知されている[11]。既往研究においても目視による核化と FBRM による核化を利用しているものもあるが、目視によって確認している点を「cloud point」としていることから待ち時間に関して大きな違いがないこともある[53]。本研究においては、光る結晶が観察されるという、ごく初期の核化を検出している点が異なる。

検出感度について考察する。より正確な一次核化速度パラメータを推定するためには、二次核化の影響を小さく抑えるために高い検出感度（言い換えれば短い修正待ち時間）の検出法を用いることが望ましい[54]。FBRM の核化検出の閾値であるが、本研究においては FBRM データのシグナルとノイズを切り分ける点から FBRM のカウント数が 10 [#/s] を超えた点を核化とした。実験 AN-3 における FBRM の測定結果を Figure 3.15 に例示する。既往研究においては、アセトアミノフェンのメタノール-水系での貧溶媒晶析で、本研究と同じく 10-50 [μm] の範囲の FBRM カウント数が 2 [#/s] を超えた点としており、本研究よりも閾値が低い[23]。仮に既往研究と同等の閾値に設定しても、修正待ち時間は 50 分となり本研究での結果より 8 分短くなるが、目視の 36 分に比べると長いことに変わりはない。目視による核化検出は検出機器とは違い、定量的な判定閾値は設定できないため、実験者による違いが指摘される可能性はある。しかし、FBRM のような検出機器を使ったとしても、核化の判定における閾値の設定はできるが、閾値の設定そのものには実験者や環境による違いがでる。例えば、先に挙げた既往研究と同研究グループがアセトアミノフェンのエタノール系における冷却晶析においても同様の研究を行っているが、その研究における FBRM による核化検出の閾値は 5 [#/s] である[29]。

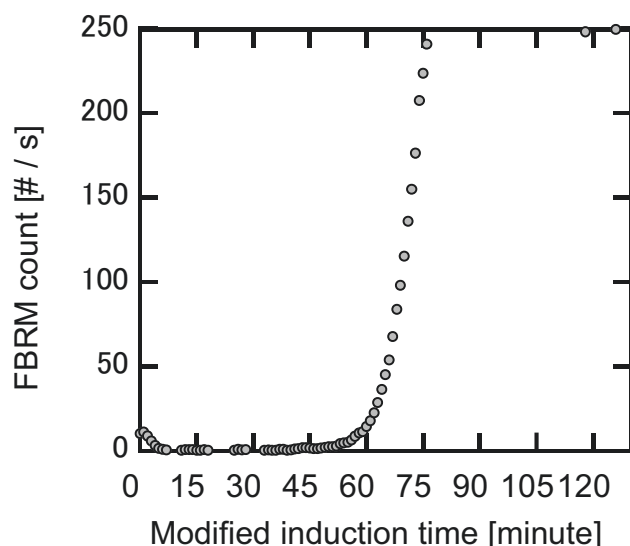


Figure 3.15 FBRM measurement in Exp. AN-3.

また一般的に、目視の検出感度は FBRM に比べても十分に高いことが指摘されている[25]。実際に、目視にて核化を検出した時点では、LED ライトがなければまだ澄明状態に見え、

ごく初期の核化を検出しているといえる。一方で FBRM の場合は、スラリーになる程度まで晶析が進行しないとシグナルとして検知されない。FBRM の検査体積は $2.32 \times 10^{-9} \text{ [m}^3\text{]}$ という報告もなされている[29]。本実験ではおよそ 1 [L] ($10^{-3} \text{ [m}^3\text{]}$) の溶液を用いている。ごく初期の核個数が少ない時点で溶液全体から比べると極めて狭い FBRM プロブの先端の検査体積中を核が安定して通過しなければならないため、初期の核化の検出という点では目視の方がより感度がよいことを支持すると考えられる。

3.2.2.2 一次核化速度パラメータの推定

測定した修正待ち時間の結果を **Figure 3.16** に示す。

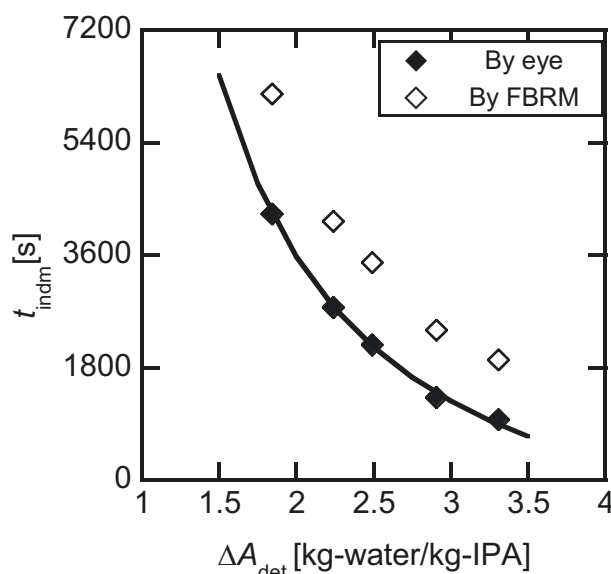


Figure 3.16 Relationship between supersaturation and modified induction time.

FBRM の結果と目視の結果では過飽和に対する傾向も同様であることがわかる。過飽和に対する傾向が同等で、検出感度は目視の方が高いことから、これ以降は目視による結果を修正待ち時間の結果として解析する。図中実線で示した線が式(2.20)を用いてフィッティングを行った結果である。フィッティング方法を示す。式(2.20)を用いて解析する際に、変換係数 α_c と過飽和生成速度 R_A の数値が必要となる。まず変換係数 α_c について考える。Kubotaが定義するように (**Figure 1.4**)、溶質濃度で表した過飽和 ΔC と貧溶媒質量比 ΔA で表した過飽和を変換するための係数であり、式(1.23)で表される。測定した溶解度曲線データ (式(3.5)) から、貧溶媒質量比 1.67-3.00 の範囲において直線関係を確認でき、その区間における係数 α_c は 0.04619 であった。一方、過飽和生成速度 R_A は実測の貧溶媒 (水) 滴下速度 (目安設定値 20 [g/min], **Table 3.16**) から算出した。貧溶媒は一連の実験において、ポンプにより定速で滴下されているため、実測の滴下時間をもとに平均値として算出した。その結果、 R_A は $1.710 \times 10^{-3} \text{ [kg-water / (kg-IPA s)]}$ であった。以上より、**Figure 3.16** に示す修正待ち時間の結果から一次核化速度パラメータの推定を行った。式(2.20)の第1項の係数部分と一次核化速度次数の値を Excel (2013, Microsoft) にて最小二乗法により決定できた。結果を **Table 3.18** に示す。最適化した結果は **Figure 3.16** に実線で示している。

Table 3.18 Determined primary nucleation rate parameters.

Primary nucleation rate order, b_1 [-]	Coefficient in the theoretical equation, $(N/M)_{\text{det}} / k_{b1}\alpha_c^{b_1}$ [s kg-water ^{b_1} /kg-IPA ^{b_1}]
1.852	1.438×10^4

検出時の個数密度 $(N/M)_{\text{det}}$ は、未知数であるため一次核化速度定数は厳密には決定には至っていない。しかし、係数全体としての数値は決定しているため、検出時の個数密度を定めれば一意に定まる。貧溶媒晶析においても結晶個数に着目したMSZWの解釈を利用し、修正待ち時間を用いた理論式により一次核化速度パラメータを決定することが可能であることが示された。

3.2.2.3 検出時の個数密度の影響

核化検出時の個数密度 $(N/M)_{\text{det}}$ は、Kubotaによる結晶個数に着目したMSZWの解釈の中で重要な意味を持つ数値である。しかし、実験的に直接測定することはほぼ不可能である。3.2.2.2節で述べたように、一次核化速度パラメータは核化検出時の個数密度 $(N/M)_{\text{det}}$ が決定されれば、一意に定まる。そのため、個数密度 $(N/M)_{\text{det}}$ を仮定すれば、一次核化速度定数は仮決定することができる。こうすることで本貧溶媒晶析モデルにおける6つの晶析速度パラメータのうち4つが決まったことになり、残る二次核化速度パラメータについてはパラメータ最適化の手法を用いて決定できると考えた。すなわち、個数密度 $(N/M)_{\text{det}}$ の値を仮定し、一次核化速度定数の値を仮決定する。これと確定パラメータ（成長速度パラメータおよび一次核化速度次数）を用いて、一次核化速度パラメータ推定実験における溶質濃度および個数平均径のデータからパラメータ最適化の手法により二次核化速度パラメータを推定できると考えた。これにより、個数密度 $(N/M)_{\text{det}}$ の値に応じて、一次核化速度定数および二次核化速度パラメータがどのように変動するかを考察することができる。最適化に用いる実験としては5条件の中央となる実験AN-3を選択し、最適化の詳細は3.1.1.6節に示した。仮定する個数密度 $(N/M)_{\text{det}}$ の範囲は目視により核化の初期をとらえていることが推定されているため、 $10^2 \sim 10^5$ [#kg-IPA]の範囲とした。結果をTable 3.19に示す。

Table 3.19 Variation of primary nucleation rate constant and secondary nucleation rate parameters with assumed number density, $(N/M)_{\text{det}}$.

Assumed number density, $(N/M)_{\text{det}}$ [#/kg-IPA]	Primary nucleation rate constant, k_{b1} [kg-IPA ^{b1-1} /(s kg-solute ^{b1})]	Secondary nucleation rate constant, k_{b2} [kg-IPA ^{b2} /(m ³ s kg-solute ^{b2})]	Secondary nucleation rate order, $b2$ [-]
1×10^2	2.065×10^0	9.255×10^{14}	4.494
1×10^3	2.065×10^1	6.715×10^{13}	3.640
1×10^4	2.065×10^2	5.455×10^{12}	2.894
1×10^5	2.065×10^3	3.701×10^{11}	2.179

仮定した個数密度 $(N/M)_{\text{det}}$ の値が大きくなればなるほど、一次核化速度定数の値は大きくなり、二次核化速度パラメータは小さくなることからわかる。理由は以下のように考えられる。検出時の個数密度が大きいほど、検出時に存在する核の個数は大きいことになる。式(2.20)による解析では、一次核化のみを考え、第1項の係数が決定されているため、核化検出時の核の個数が大きいということは、その分一次核化速度が大きいということを意味する。そのため、検出時の個数密度 $(N/M)_{\text{det}}$ が大きいほど、一次核化速度定数が大きくなる。一方、実際の溶質濃度の低下や個数平均径データを用いて最適化された二次核化速度パラメータについては、その溶質濃度低下や個数平均径の変化を再現するための一次核化と二次核化のバランスが変化すると考えられる。相対的に一次核化が頻繁に起こる場合は、その分二次核化速度は小さく抑えられることになるため、個数密度 $(N/M)_{\text{det}}$ の数値が大きくなるほど、二次核化速度パラメータは小さくなると考えられる。この数値変動が溶質濃度の低下トレンドにどのような影響を及ぼしているかを考察した。Table 3.19に示す $(N/M)_{\text{det}}$ の仮定値とそれに対応するパラメータセットで溶質濃度トレンドを計算した結果をFigure 3.17に示す。

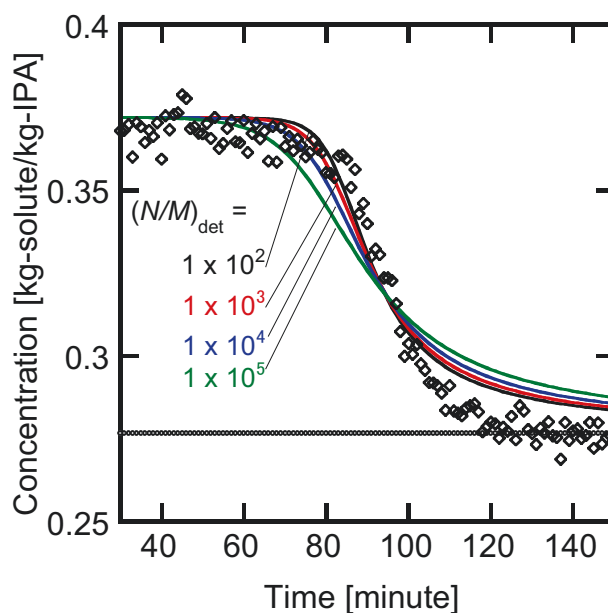


Figure 3.17 Effect of assumed value of $(N/M)_{\text{det}}$ on the concentration trend in Exp. AN-3.

個数密度 $(N/M)_{\text{det}}$ の仮定値は、溶質濃度低下の開始点と濃度低下の速度に影響を及ぼすことが示唆された。濃度低下の開始点については、個数密度 $(N/M)_{\text{det}}$ の仮定値が大きくなればなるほど、濃度低下開始が早まる傾向がみられた。一方、濃度低下速度（図中では濃度低下の傾きに相当）については、個数密度 $(N/M)_{\text{det}}$ の仮定値が大きくなればなるほど、濃度低下速度は小さく緩やかな濃度低下になっていることが確認できた。実際の濃度トレンドとの比較においては、個数密度の仮定値が小さいときほど実験結果との乖離は小さいように見える。核化検出時の個数密度 $(N/M)_{\text{det}}$ が大きいということは、それだけ一次核化が頻繁に起こっていることを表し、相対的に二次核化速度は小さくなる。一次核化により大量の核が発生し、その一次核化とそれに続く二次核化によって濃度低下が始まることで濃度低下開始点および濃度低下速度の違いに表れていると考えられる。

仮定した個数密度 $(N/M)_{\text{det}}$ と二次核化速度パラメータの関係については二次核化媒介機構によって説明できると考える。この機構は、本研究同様に Kubota による結晶個数に着目した MSZW の解釈をシミュレーションに応用している Kobari らが報告している[36][40]。例えば攪拌が待ち時間に及ぼす影響も、攪拌が一次核化ではなく二次核化へ影響した結果と数値解析により説明している。上記の結果についても、個数密度 $(N/M)_{\text{det}}$ が大きくなると一次核化が相対的に大きくなり、二次核化は相対的に小さくなる。すると二次核の増加速度が緩慢になり結果として濃度低下の傾きは緩やかになると考えられる。これに対応するのが二次核化速度パラメータであり、二次核化速度定数や二次核化速度次数は個数密度 $(N/M)_{\text{det}}$ が小さい条件ほど大きい値を取っている。速度次数が持つ物理的意味の考察は難しいが、既往の報告と比べて一次核化がより小さく、二次核化がより大きく評価された結果と考えられる。

式(2.20)によって式(2.20)の第1項の係数部分が決定しているため、個数密度 $(N/M)_{\text{det}}$ と一次核化速度定数の値は一意に対応する数値となっている。つまり、仮定した個数密度

$(N/M)_{\text{det}}$ と一次核化速度定数 k_{b1} は線形の関係にあると言える。二次核化速度パラメータについても同様の整理を行い、数値の変動の考察を行った。すなわち、個数密度 $(N/M)_{\text{det}}$ と各速度パラメータの対数をプロットして整理した。結果を **Figure 3.18**, **Figure 3.19** に示す。

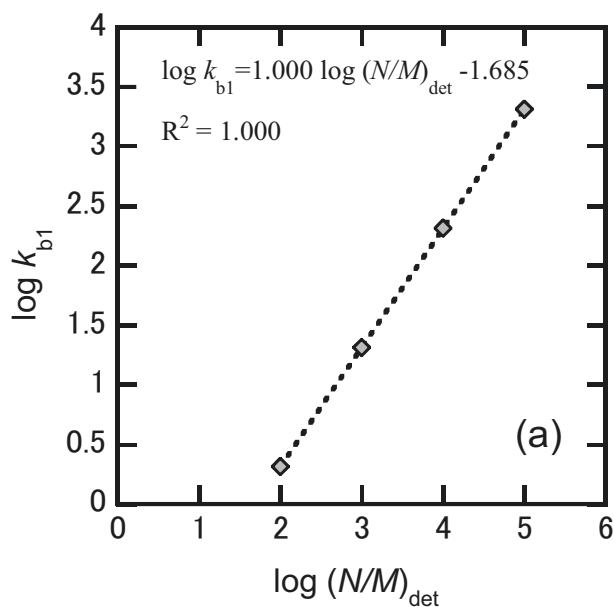


Figure 3.18 Relationship between assumed number density and, primary nucleation rate constant and secondary nucleation rate parameters.
(a) Primary nucleation rate constant.

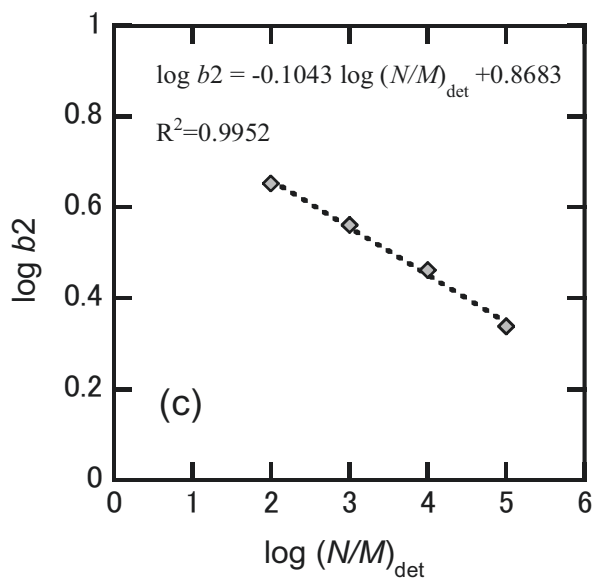
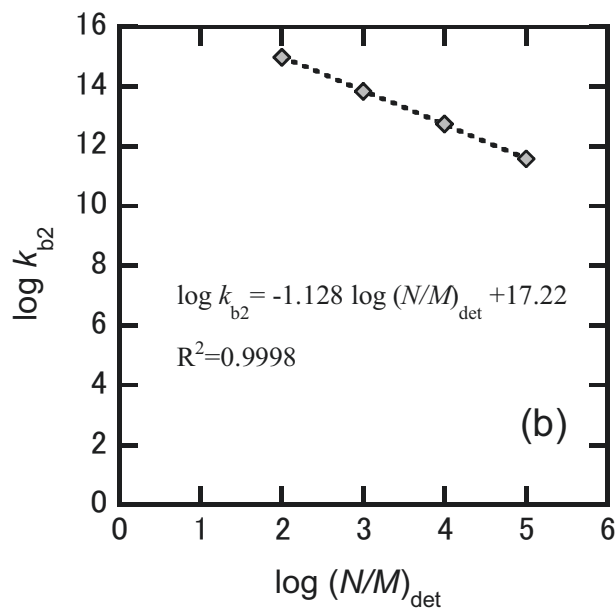


Figure 3.19 Relationship between assumed number density and, primary nucleation rate constant and secondary nucleation rate parameters.
(b) Secondary nucleation rate constant, (c) secondary nucleation rate order.

上述したように、一次核化速度定数は当然であるが直線関係が確認できた。一方で、二次核化速度パラメータと個数密度(N/M)_{det}の間にも個数密度(N/M)_{det}の増加に伴い減少する直線関係が確認できた。各パラメータと個数密度の関係式は図中に示した。

3.2.2.4 検出時の個数密度および二次核化速度パラメータの推定

核化検出時の個数密度(N/M)_{det}と一次核化速度定数および二次核化速度パラメータの間

には 3.2.2.3 節に示すような関係が確認できた。これは **Figure 3.18**, **Figure 3.19** 中に数式で示した関係を用いれば、各速度パラメータは個数密度(N/M)_{det} で表現することができるということである。この時点で確定していない速度パラメータのすべてが個数密度(N/M)_{det} の関数として表現できているので、個数密度(N/M)_{det} をパラメータ最適化の手法により最適化できると考えた。3.2.2.3 節と同様に、実験 AN-3 の溶質濃度および個数平均径データを用いて、3.1.1.6 節に示した最適化の手法により、個数密度(N/M)_{det} の最適化を行った。結果を **Table 3.20** に示す。さらに最適化された個数密度(N/M)_{det} の値から、各速度パラメータ（一次核化速度定数および二次核化速度パラメータ）の数値が決定できた。これら決定したパラメータも **Table 3.20** に示す。

Table 3.20 Optimized number density and determined nucleation rate parameters.

Number density, (N/M) _{det}	Primary nucleation rate constant, k_{b1}	Secondary nucleation rate constant, k_{b2}	Secondary nucleation rate order, $b2$
[#/kg-IPA]	[kg-IPA ^{b1-1} /(s kg- solute ^{b1})]	[kg-IPA ^{b2} /(m ³ s kg- solute ^{b2})]	[-]
2.11×10^2	4.355×10^0	3.968×10^{14}	4.226

最適化された核化検出時の個数密度(N/M)_{det} は、10² オーダーと既往研究と比べて小さい値であり、ごく初期の核化を検出できていることが示唆される結果であった。核化検出時の個数密度(N/M)_{det} は Kubota による結晶個数に着目した MSZW の解釈において重要な数値であり、Kubota らや Kobari らはしばしば検出時の個数密度として 10,100 あるいは 1000 [#/kg-solvent]程度の数値を用いて考察していることが多い[36]。しかし、実験的に推定した値に関する報告は少ない。それは実験的な推定が難しいことが背景にあると考えられる。Ó'Ciardhá らはアセトアミノフェンのメタノール-水系の貧溶媒晶析において、結晶個数に着目した MSZW の解釈を適用して核化検出時の個数密度を実験的に推定している[23]。核化の検出器として FBRM を用いており、実験方法は厳密には同様ではないが、彼らが報告した数値は 1.50×10^6 [#/kg-solvent]である。差異の原因としては、検出感度の違いがまず考えられる。FBRM での検出感度としては現実的に、この程度のオーダーになることが推察される。また二次核化の取り扱いも差異の原因と考えられる。すなわち、FBRM はスラリー化してから核化が検出されている可能性が考えられ、その時点では一次核化のみではなく二次核化も起こっていると考えられる。Ó'Ciardhá らは一次核化のみ考慮した解析として上記の数値を推算している。一方、本研究においては、一次核化と二次核化を明確に分離し、二次核化も考慮して溶質濃度の低下を引き起こすような領域も含めて個数密度の最適化を実施している。検出器と二次核化の取り扱いの差が上記のような検出時の個数密度の数値の違いになったと考える。二次核化速度次数については既往の研究と比較してもやや大きめの数値となっているが、本手法においては個数密度の影響により変動しているため、最適化された個数密度が小さいことによる影響とも考えられる[55]。

3.2.2.5 成長速度パラメータ推定実験結果の検証

本研究では成長速度パラメータ推定において、シードチャートを用い核化に比べて結晶成長が支配的な条件であることを確認し、成長のみを考慮した貧溶媒晶析モデルによりパ

ラメータを推定した (3.1.2 節) . このような成長のみを考慮した仮定の妥当性について, 上記で決定した核化速度パラメータを用いて検証した. すなわち, 決定した6つの晶析速度パラメータ (Table 3.13, Table 3.18, Table 3.20) を用いて成長速度パラメータ推定実験 AG-2 の条件で核化も考慮して数値計算を行った. 結果を Figure 3.20 に示す.

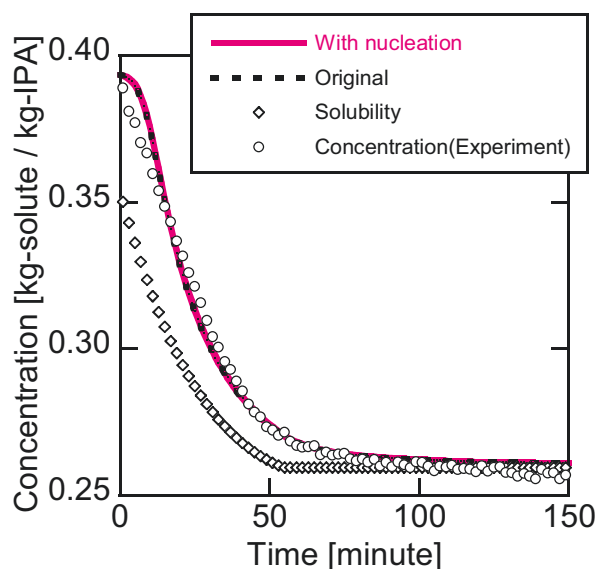


Figure 3.20 Confirmation by simulation for Exp. AG-2 using determined crystallization rate parameters.

成長速度パラメータ推定時は, 成長速度に比べて核化速度は無視できるほど小さいという実験結果解釈から, 核化を考慮せず (成長のみ考慮して) パラメータ推定を行った. この結果を図中では **Original** として示している. これに対して核化も考慮した結果 (図中桃色実線) においても溶質濃度トレンドはほぼ重なっており同等の結果であると考え. 最終製品の個数平均径の結果についても, 実験結果は 64.443 [μm] に対して, 成長のみ考慮した場合 (最適化結果) が 64.4 [μm], 今回核化を考慮した場合 (数値計算結果) が 63.1 [μm] となり, ほぼ同等であると考え. わずかではあるが核化が起こるため個数平均径がわずかに小さくなったと推察される. 以上の結果より, 成長が支配的であることを反映した, 成長のみを考慮した貧溶媒晶析モデルによる成長速度パラメータ推算は妥当であったと考えられる.

3.2.2.6 パラメータの精度確認

本研究における貧溶媒晶析モデルで定義した 6 つの晶析速度パラメータはすべて決定することができた (Table 3.13, Table 3.18, Table 3.20) . これらの速度パラメータを用いて最適化に用いた実験 AN-3 の条件において晶析計算を実施した. まず濃度トレンドの結果を Figure 3.21 に示す.

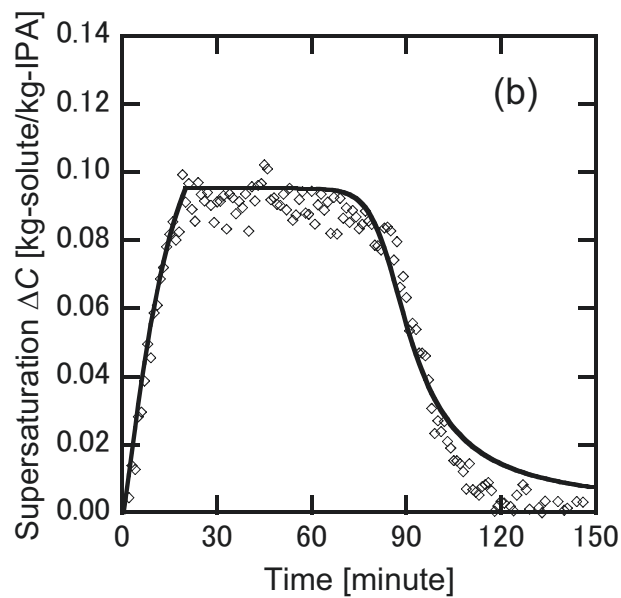
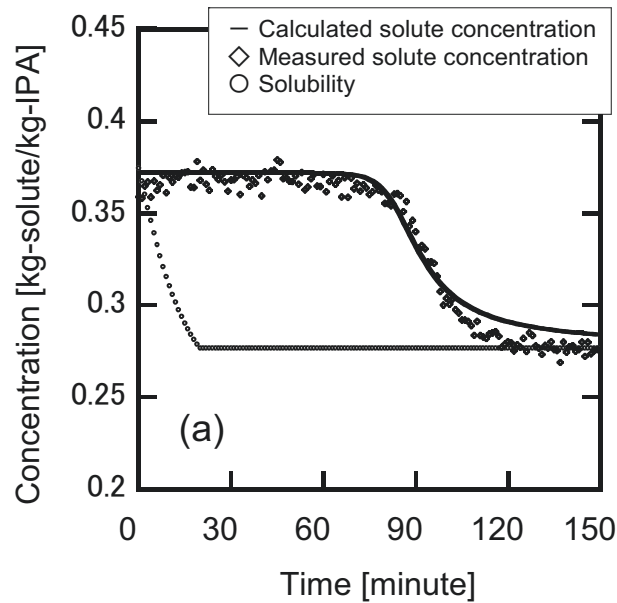


Figure 3.21 Confirmation by simulation for Exp. AN-3 using determined crystallization rate parameters.

(a) Concentration, (b) supersaturation.

濃度低下の開始点および濃度低下速度ともに、現象を再現できていると考える。溶質濃度と飽和濃度の差、つまり晶析現象の駆動力であり本モデル中での過飽和度の変化として溶質濃度を表現したものが **Figure 3.21 (b)**である。貧溶媒の滴下により過飽和が上昇し、滴下終了後は最大の過飽和で維持したのち、核化・成長の進行に伴い、過飽和が消費されている過程の濃度変化を再現できていると考えられる。ただし過飽和が減少しきる部分で実験値の減衰の方が速く、わずかに乖離が見られる。次に個数平均径について考える。個数平均径のトレンドを **Figure 3.22** に示す。

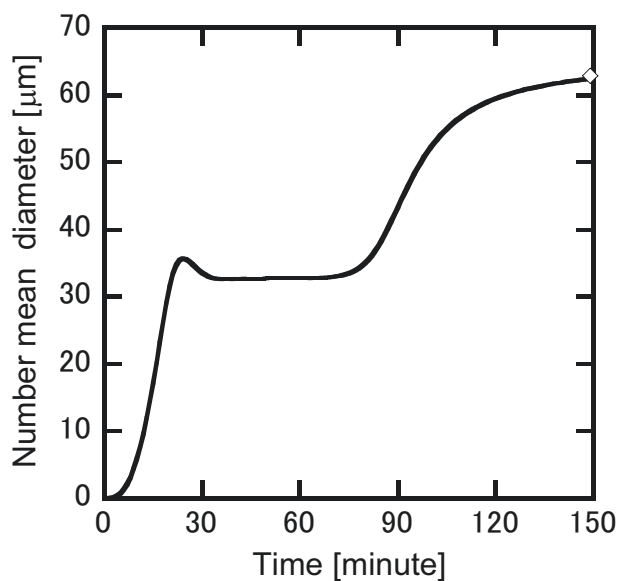


Figure 3.22 Confirmation by simulation for Exp. AN-3 using determined crystallization rate parameters. Number mean diameter.

最終製品の個数平均径のみが実測データであるため、比較できるのは1点のみであるが、良好に結果を再現していると考え、誤差はわずかに $0.4 \mu\text{m}$ であり精度としては十分であると考え、濃度トレンドと組み合わせて考えると、貧溶媒滴下区間では個数平均径は増加し、滴下終了後に個数平均径の増加が一旦緩やかになって、再度増加している。これは、一次核化による結晶が成長したはじめの増加区間に続いて、二次核化が次第に起こり始め個数平均径がバランスしている区間、そして二次核化が支配的になり濃度低下を起こす区間と考えることができる。

さらに核個数について考察する。そもそも、一次核と二次核は実験的には見分けがつかないため、実験結果からこれらを分類することは不可能であり、このように一次核と二次核を分類して考察できることは数値計算の大きな利点である。一次核および二次核の積算個数のトレンドを **Figure 3.23** に示す。

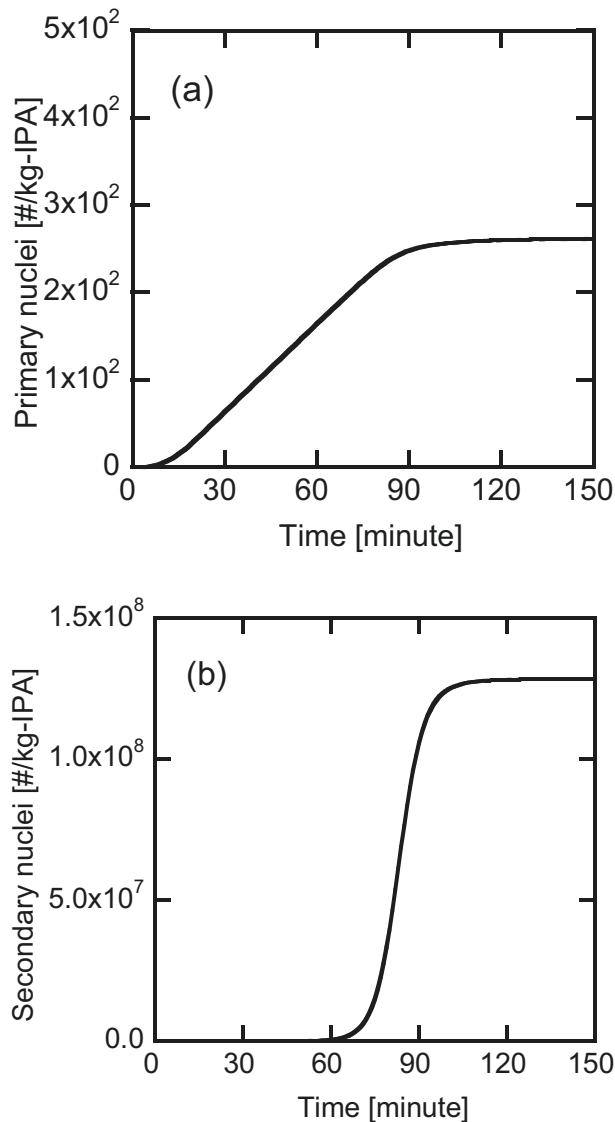


Figure 3.23 Confirmation by simulation for Exp. AN-3 using determined crystallization rate parameters.

Accumulated number of (a) primary nuclei, and (b) secondary nuclei.

Figure 3.23 に示すように積算の一次核個数と二次核個数はその個数に絶対的な差があることが確認できる。一次核は最終的には 10^2 [# /kg-IPA] オーダーであるのに対して、二次核は 10^8 [# /kg-IPA] オーダーである。種晶非添加系であるため当然であるが、初期は一次核化が起こり、それに続いて二次核化が起こる様子がわかる。二次核化は遅れて立ち上がるが、時間 70 分ころから急激に個数が増加している。濃度トレンドと合わせて考察すると、急激に増加した結晶が成長することで濃度が急激に低下していることがわかる。これは先述した二次核化媒介機構によるものと考えられる。大規模な二次核化の後には、残存する過飽和が無くなるため、一次核・二次核ともに個数の増加はほぼなくなる。二次核化媒介機構による晶析進行の確認のために一次核化と成長のみで数値計算した濃度トレンドと二次核化も考慮した場合の濃度トレンドを Figure 3.24 に示す。

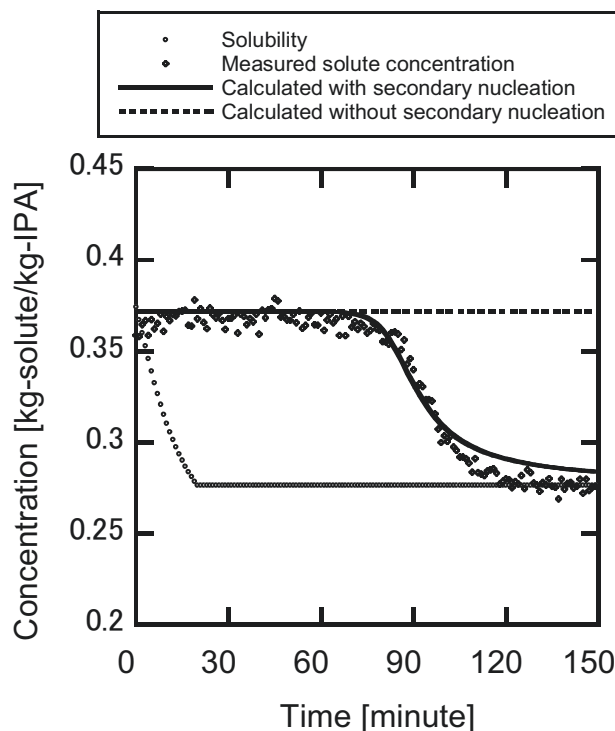


Figure 3.24 Contribution of secondary nucleation.

図から明らかなように一次核化と成長のみでは濃度低下は実現できず、濃度低下は主に二次核化により引き起こされていることが確認できた。

本研究におけるパラメータ推定手法の課題についても見いだされた。先述したように濃度トレンドにおいて 100 分以降にわずかに乖離が認められる。シミュレーション値の方が実験値よりも濃度低下が遅くなっている。これは過飽和が小さい領域において、成長速度次数が 2 次に近く、過飽和が小さいところで成長速度が小さく評価されていることが原因と推察される。しかし、3.1 節で示したように、成長速度パラメータ推定実験単独で評価すると、成長速度次数は 2 次の方が 1 次よりも確からしいことが示唆された。さらに考察を進め、成長速度次数を固定した場合のパラメータを用いて二次核化速度パラメータを最適化すると、成長速度次数を 1 次に固定した場合には濃度トレンドにおける乖離が解消される可能性が示唆された。一方で、濃度トレンドの乖離が小さくなる二次核化速度パラメータは大きな数値を取り、二次核化速度パラメータの決定には依然課題が残っている（詳細は補遺参照）。二次核化速度次数の値は溶液粘度や結晶表面におけるマイクロアトリションの影響を受けると言われている[56]。これらの要素は結晶成長にも同様に影響を与えることが考えられる。実際に、成長速度と二次核化は相互に影響しあうという報告もある[57]。しかし、本研究におけるパラメータ推定手法では成長速度と二次核化速度は相互作用しない条件で推定されている。つまり、成長速度パラメータを独立の実験系で決定し、続く一次核化速度パラメータも独立の実験系で決定した後、最後に二次核化速度パラメータを推定している。二次核化速度パラメータを推定する時点では、成長速度パラメータおよび一次核化速度次数は固定値としている。上述したような結晶成長と二次核化の相互作用をパラメータ推定に考慮することが課題の解決につながると考えられる。さらに最適化に用いる粒子径データ

を増やすことでもパラメータ推定の精度を上げることができると考えられる。本研究においては工業応用を考慮し、オフライン測定レーザー回折式の粒子径分布測定装置を用いたため、製品結晶の粒子径データしか最適化には用いていない。晶析速度パラメータの違いにより、個数平均径のトレンドも変化する。サンプリングを増やすことやPATの利用により、粒子径の途中経過のデータを取得することでパラメータの精度を向上させることが可能になると考える。以上の解決策は一案ではあるが、今回顕在化した過飽和が小さい領域における濃度トレンドの乖離が解消される可能性があると考えられる。

3.3 取得パラメータの精度検証

最適化に用いた実験 AN-3 以外の実験結果を使って決定した速度パラメータの精度の検証を行った。具体的には一次核化速度パラメータ推定の 5 実験のうち、実験 AN-3 以外の 4 実験条件で数値計算を実施し、計算結果と実験結果を比較した。溶質濃度と個数平均径により評価した。溶質濃度のトレンドを **Figure 3.25** に示す。

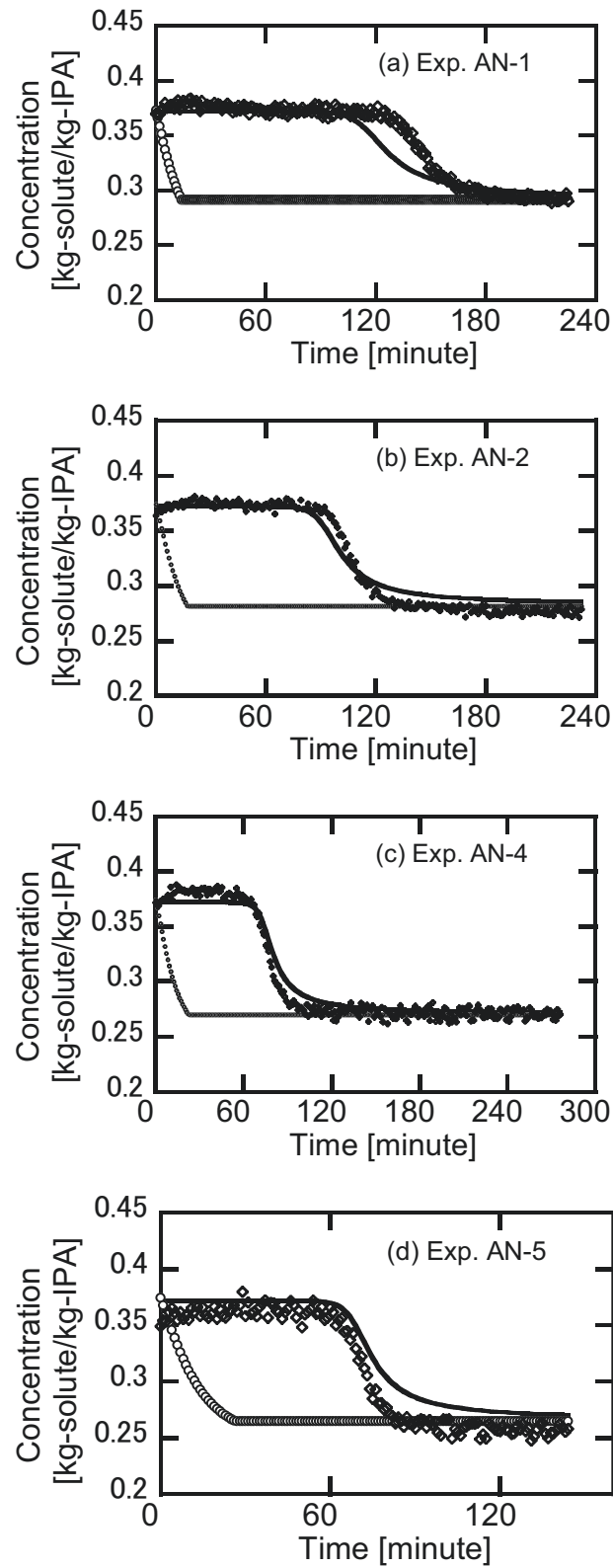


Figure 3.25 Simulation results in solute concentration using determined rate parameters. (a)-(d) Exp. AN-1,2,4 and 5.

溶質濃度のトレンドについては、濃度低下の開始点および濃度低下の傾きに注目すると、実験 AN-1 における濃度低下の開始点以外は、良好に予測できていると考えられる。実験 AN-1 における溶質濃度の低下開始点は約 20 分の誤差があった。本研究の工業的な適用対象として、製品結晶の粒子径予測がある。そのため、この溶質濃度トレンドの誤差が、粒子径予測結果へどの程度の影響があるかを考察した。個数平均径の数値計算結果と実験結果の比較を Table 3.21 に示す。

Table 3.21 Simulation results in number mean diameter using determined rate parameters. Exp. AN-1,2,4 and 5.

Experiment	Supersaturation, ΔA [kg-water/kg-IPA]	Number mean diameter of product crystal		
		Measured [μm]	Simulated [μm]	Error [μm]
AN-1	1.844	76.05	69.02	-7.0
AN-2	2.240	65.06	66.00	0.9
AN-4	2.908	62.51	62.33	-0.2
AN-5	3.309	65.09	59.58	-5.5

溶質濃度低下開始点に約 20 分の誤差があった実験 AN-1 における、個数平均径の誤差は 7.0 [μm]であった。医薬品産業への適用を考えると、このレベルの誤差であれば十分許容される誤差レベルであるといえる。濃度トレンドに 20 分の差があった場合でも、粒子径の誤差はこの程度に抑えられることが分かった。それ以外の実験結果は、先に見たように溶質濃度のトレンドも精度よく予測できていた。個数平均径に関して実験 AN-2,4 については誤差が 1 [μm]以下であり、かなり精度よく予測できていると考える。一方、実験 AN-5 については、誤差が 5.5 [μm]と絶対値としては十分ではあるが、他実験と比較するとやや大きめの数値であった。一般に、過飽和を小さくすることで一次核を起こりにくくし、その結果として粗大な粒子径の製品が得られる。数値計算結果はそのトレンドを反映して、実験 AN-1 の製品粒子径が最も大きく、実験 AN-5 が最も小さい粒子径になる結果であった。一方、実験結果では実験 AN-5 の個数平均径が実験 AN-2 の個数平均径よりも大きい粒子径となっている。これはモデルでは表現できていない現象が起きていることが原因と考えられ、最も過飽和が高い条件であることを考慮すると凝集等の現象が起きている可能性が考えられる。

ただし、シミュレーションの精度に関して、適用範囲については明らかになっていないことには注意が必要である。一次核化速度パラメータ推定用の実験としてデザインされた実験であるため、個数平均径の実験結果は 14 [μm]程度の幅に収まる結果となっている。そのためさらに変動の大きい実験における精度については確認できていない。

以上のように溶質濃度トレンドおよび個数平均径を指標とし、個数密度(N/M)_{det} や成長速度パラメータの推定には用いていない実験 AN-1,2,4 および 5 の 4 実験を対象として、決定した 6 つの晶析速度パラメータを用いたシミュレーションを行い、その結果の比較によりパラメータの精度について考察した。溶質濃度はおおむね精度よく予測できることが示唆された。また誤差は 20 分程度の場合もあったが、その場合であっても個数平均径の誤差は

わずか 7 [μm]程度であり、工業応用を考えれば十分許容できるレベルであると考えられる。また個数平均径の予測結果については、十分に精度が高い結果が得られることが示唆された。以上を踏まえて、決定した晶析速度パラメータの未知の条件における予測精度としては、許容できるレベルであると考えられる。

3.4 結言

第3章では第2章で構築した貧溶媒晶析モデルを用い、一次核化速度、二次核化速度、成長速度の各晶析速度パラメータの推定手法を提示した。特に一次核化においては結晶個数に着目したMSZWの解釈を貧溶媒晶析へ応用し修正待ち時間を測定することでパラメータを推定した。さらに核化検出時の個数密度をパラメータ最適化の手法を取り入れて実験的に推定した。推定した晶析速度パラメータは医薬品開発における晶析プロセスシミュレーションを想定した場合には十分な精度を持つことが示唆された。詳細は下記の通りである。

貧溶媒晶析モデルを基にデザインした実験を行い、一次核化および二次核化の核化速度パラメータと成長速度パラメータからなる晶析速度パラメータを推定した。溶質は医薬品原薬でもあるアセトアミノフェン、良溶媒としてIPA、貧溶媒として超純水を用いた。

成長速度パラメータ推定においては、核化が無視できるほど小さい条件を達成するため、実験的には微小な種結晶を大量に用い、核化が十分に抑制されているかシードチャートを用いて実験結果を確認し、成長のみを考慮したモデルで解析した。数値計算において個数密度分布の初期値として種結晶の粒子径分布を必要とする。本研究においては原薬粒子径の規格分析に多用されるレーザー回折・散乱式の粒子径分布測定装置を用いた。測定における結晶形状や光学的特性を考慮した新たな係数を導入することで、適切に粒子径分布を数値計算における初期値に変換し、成長速度パラメータを推定した。成長速度パラメータは貧溶媒組成の範囲が異なる2条件において推定した。推定した成長速度パラメータは組成依存性を表現した成長速度パラメータではない。しかし、より幅の広い組成範囲で推定したパラメータを用いて、より幅の狭い組成範囲における実験結果を、許容できるレベルにおいてシミュレーション可能であった。以上のことから、一般に組成依存性を表現したパラメータ推定には多くの実験が必要になるが、本研究の結果を踏まえると、許容できる精度を持つパラメータは最低1実験のみで決定できる可能性があり、工業応用を考えると実験的な負荷の大幅な低減に貢献すると考えられる。

一次核化速度パラメータ推定においては、結晶個数に着目したMSZWの解釈を貧溶媒晶析に応用し、修正待ち時間を測定する方法でパラメータ推定を行った。解析結果に影響を及ぼす検出感度について考慮し、目視とFBRMによる検出を比較した。結果は、目視による検出の感度が高かったため、目視による修正待ち時間を用いて速度解析を行った。第2章で導出した理論式を用いて、一次核化速度次数、および一次核化速度定数と検出時の個数密度を含む係数部の数値を決定した。結晶個数に着目したMSZWの解釈において重要な意味を持つ核化検出時の個数密度を仮定することで、対応する一次核化速度定数を固定し、パラメータ最適化の手法により二次核化速度パラメータを推定した。この考察手法により、ある実験結果を再現する、個数密度と一次核化速度定数および二次核化速度パラメータの関係を導いた。この関係式を利用することで、検出時の個数密度を対象として最適化を実施し、検出時の個数密度が最適化できることを見出した。結果、検出時の個数密度は 2.11×10^2 [#kg-IPA]であり、報告されている実験数値より大幅に小さい数値であった。これは目視による

検出と、一次核化および二次核化を分離したパラメータ推定法による結果と考えられる。この最適値から一次核化速度定数および二次核化速度パラメータは決定された。以上より、Kubota による結晶個数に着目した MSZW の解釈を貧溶媒晶析に応用し、修正待ち時間を測定する方法により一次核化速度パラメータは決定できた。一次核化と二次核化を分離して解析することで一次核化速度パラメータは二次核化の影響を最小限に抑えて推定できたと考える。

今後の課題としてパラメータ推定手法の改善点が見いだされた。現在のパラメータ推定手法は成長と二次核化の相互作用を表現できる手法ではなく、これに起因する濃度トレンドの乖離が見られた。今後は成長と二次核化の相互作用を考慮したパラメータ推定手法の考案や、粒子径データ数を増やすことで推定パラメータの精度を向上させることが可能であると考える。

上述の方法にて決定した晶析速度パラメータは、パラメータ最適化に利用しなかった実験条件をシミュレーションすることで精度検証を行った。溶質濃度と個数平均径を評価指標として用いた。溶質濃度の低下開始点においては、最大で 20 分程度の誤差がみられたものの、おおむねトレンドを再現できていると考えられた。一方、個数平均径については、溶質濃度で最大誤差を与えた条件においても誤差は 7.0 [μm]であり、本研究の応用として想定する医薬品原薬プロセスにおけるシミュレーションの精度としては十分許容されるレベルであることを確認した。

第4章 冷却晶析への展開と組合せプロセスでの検証

4.1 緒言

貧溶媒晶析は広く製薬産業にて利用される晶析方法であるが、冷却晶析もまた製薬産業にて多く利用されている。溶解度の温度依存性が高い場合や、良溶媒のみで常温付近で完溶させるのに十分な溶解度が無い場合などが多い。また実際の製造設備の側面からは、冷却晶析において制御パラメータとなることが多い冷却速度は、熱冷媒の制御がプログラム可能である設備も使われるため、冷却速度制御に人が介在せずに実施できることがメリットとして挙げられる。比較して、貧溶媒晶析の場合に制御パラメータとなることが多い貧溶媒滴下速度に関しては、人が介在し滴下速度を調節しながら滴下することが多い。製品の付加価値（原価）が高く、一般にはリサイクルは用いられない産業であるが故に、高い収率が求められることが多く、実際は冷却晶析のみでは目標収率を達成しないため、貧溶媒晶析と組み合わせられることが多い。一方で、学術的には晶析に関わる研究の対象の多くは冷却晶析である。貧溶媒晶析に比べて速度解析に関する既往研究も多い。本章では、第2章・第3章に示した貧溶媒晶析モデルおよび速度パラメータ推定手法を冷却晶析へ展開し、パラメータ推定を行った。貧溶媒晶析モデルは過飽和度として溶質濃度差を用いており、かつ一次核化速度パラメータ推定式も式(2.15)に示す通り、溶質濃度差を過飽和として立式しているため、冷却晶析への展開は容易である。冷却晶析へ展開する理由としては、単に冷却晶析への適用検討だけではなく、先に述べた通り製薬産業において広く用いられている貧溶媒晶析と冷却晶析を組み合わせた晶析プロセスへのシミュレーション適用を検討するためである。4.2節にてまずは冷却晶析における晶析速度パラメータを推定し、4.3節にて組合せプロセスにおけるシミュレーションを実施した。シミュレーション対象とする組合せ晶析は、第3章に示した 25[°C]における貧溶媒晶析の後に冷却晶析を取り入れた例を想定し、水比率は 0.8、温度範囲は 25[°C]以下の温度を対象とした。

4.2 冷却晶析への展開

4.2.1 実験方法

4.2.1.1 溶解度

冷却晶析においても溶解度は IR により測定した。実験装置は貧溶媒晶析と同じ装置を用いている (Figure 3.2)。冷却晶析の場合は、連続的に温度を昇温しながら測定する手法を用いた。すなわち、10[°C]から 30[°C]へと 5[°C/hr]の昇温速度で昇温しながら、1分おきに IR 測定を実施した。途中 5[°C]おきに、30 分間の温度保持時間を設け、データのばらつきが無いことを確認できるようにした。実験条件の概要を Table 4.1 に示す。

Table 4.1 Summary of experimental condition for solubility (Cooling crystallization).

設定項目	設定値
貧溶媒比率	0.8
温度範囲	10-30°C
IR 測定間隔	1 min
攪拌数	220 rpm

4.2.1.2 成長速度パラメータ推定

成長速度パラメータの推定は貧溶媒晶析と同様の手法を用いた。すなわち、微小な種結晶を大量に用いることで、成長が支配的な状況で晶析を行い、核化が起こらないとした晶析モデルの数値計算と組み合わせて、パラメータ最適化の方法を用いて推定した。種晶添加比 (Seed loading ratio) は 0.024 [-] で実施した。成長速度パラメータ推定における実験条件を **Table 4.2** に示す。

Table 4.2 Experimental condition for growth rate parameters in cooling crystallization.

設定項目	設定値
温度	30-10°C (1°C/min)
貧溶媒比率	0.80
スケール	溶質 アセトアミノフェン ca. 28 g 良溶媒 IPA ca. 80 g
PAT 測定	IR 1 min / 256 scan
攪拌数	220 rpm

実験手順を **Figure 4.1** に示す。

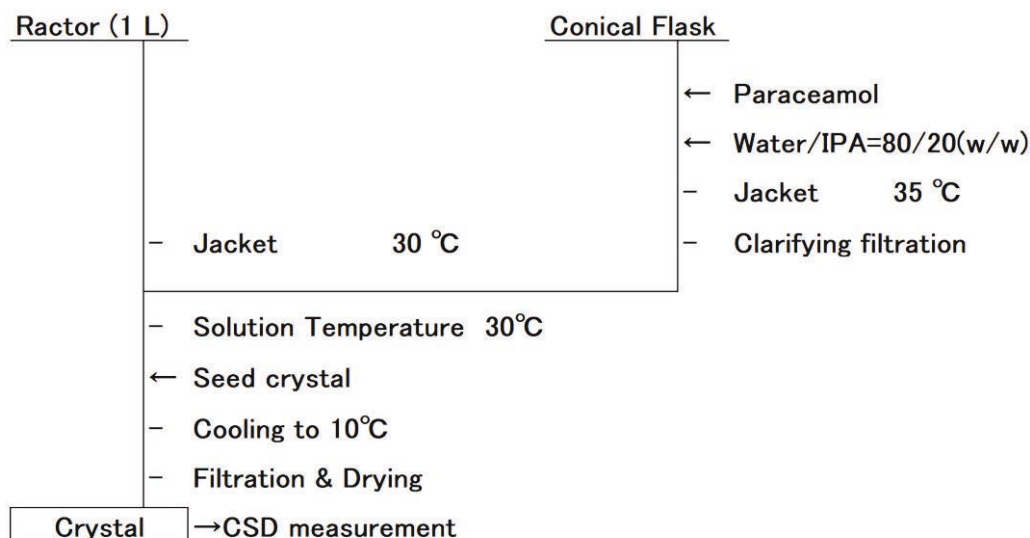


Figure 4.1 Operational procedure for growth rate parameters in cooling crystallization.

4.2.1.3 核化速度パラメータ推定

一次核化速度および二次核化速度パラメータについても貧溶媒晶析と同様の手法を用いた。一次核化速度パラメータは式(2.15)を使い、修正待ち時間を測定することで推算した。実験条件を Table 4.3 に示す。

Table 4.3 Experimental condition for primary nucleation rate parameters in cooling crystallization.

設定項目	設定値
温度	開始点 25°C / 終点 16-23°C (0.5°C/min)
貧溶媒比率	0.80
スケール	溶質 アセトアミノフェン ca. 28 g 良溶媒 IPA ca. 100 g
PAT 測定	IR 1 min / 256 scan
攪拌数	220 rpm

貧溶媒晶析の場合と同様に、清澄ろ過操作を組み入れ、意図しない核化を最小限に抑制するような実験デザインとした。実験手順を Figure 4.2 に示す。

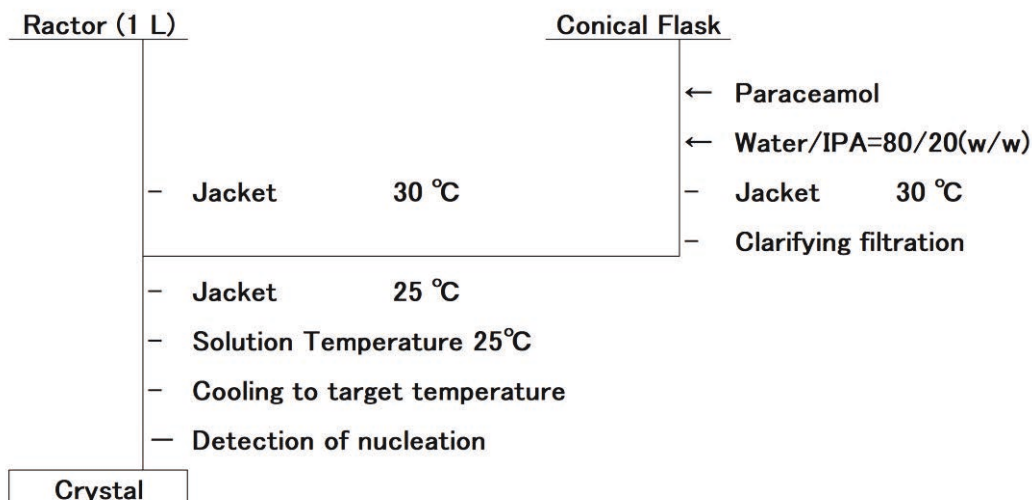


Figure 4.2 Operational procedure for primary nucleation rate parameters in cooling crystallization.

貧溶媒晶析の場合と同様に、一次核化速度パラメータ推定実験の結果の1つを用いて、一次核化速度定数および二次核化速度パラメータの推定を行った。核化検出時の個数密度を仮定し、一次核化速度定数を仮決定したのちに、パラメータ最適化の手法により二次核化速度パラメータを推定した。個数密度の仮定値を変動させ、速度パラメータの変動を数式としてあらわし、最終的に二次核化速度パラメータを決定した。

4.2.2 結果と考察

4.2.2.1 溶解度

貧溶媒晶析と同様に、主に未飽和領域において溶質濃度既知の溶液に対して温度を変化させながらIR測定を実施し、検量線データを取得した。その後、溶解度測定の実験を実施し、多変量解析によりIRスペクトルデータを解析した。前処理として、1061~1556 [cm⁻¹]の範囲のスペクトルに対して、MSCおよび一次微分をこの順番で処理し、PLSの手法により解析した。これにより得られた溶解度（水比率0.8, 10-30[°C]）の結果を**Figure 4.3**に示す。

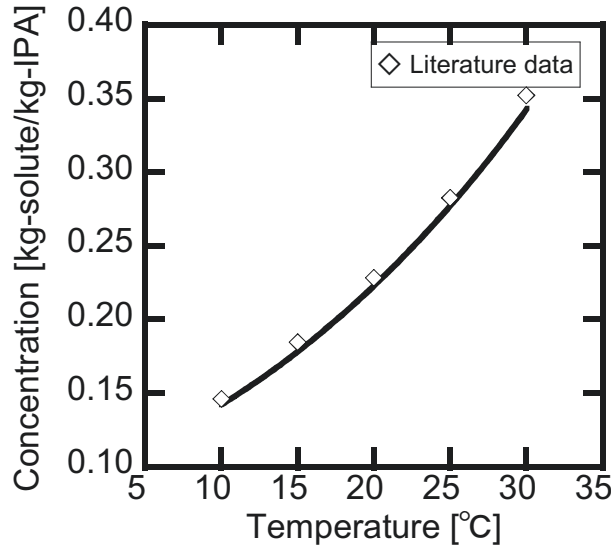


Figure 4.3 Solubility for cooling crystallization.

4.2.1.1 節に示したように溶解度は IR を用いて連続的に測定した。図には 400 点以上の実測値をプロットしている。図中には Hojjati らによる溶解度データを併記した[45]。図から明らかなように既報データと本測定データは十分合致していると考えられる。実測データに対して式(4.1)で示すように、溶解度 C_s^* [kg-solute / kg-IPA] は温度 T [°C] の 4 次式で近似して溶解度曲線とした。

$$C_s^* = 3.64118 \times 10^{-8} T^4 - 1.23593 \times 10^{-6} T^3 + 1.77782 \times 10^{-4} T^2 + 3.04610 \times 10^{-3} T + 9.47695 \times 10^{-2} \quad (4.1)$$

4.2.2.2 成長速度パラメータ推定

貧溶媒晶析と同様にまず成長速度パラメータの推定を実施した。溶質濃度と成長量を用いてパラメータ最適化の方法により成長速度パラメータを推定した。最適化した成長速度パラメータを Table 4.4 に示す。なお物性パラメータは Table 3.12 に示す数値を用いた。

Table 4.4 Determined growth rate parameters in cooling crystallization.

Growth rate constant, k_g [m kg-IPA/(s kg-solute)]	Growth rate order, g [-]
2.395×10^{-5}	1.917

3.1.2.4 節で定義した係数 α_n は 0.1900 であった。Worlitschek らによる既往研究においても、アセトアミノフェンのエタノール溶液での冷却晶析において推定した成長速度次数 $g=1.9$ との報告もある[58]。今回推定された成長速度パラメータは既往研究に近い値が推定されたと考えられる。これら最適化された成長速度パラメータを用いた晶析計算結果と実験結果を Figure 4.4 に示す。

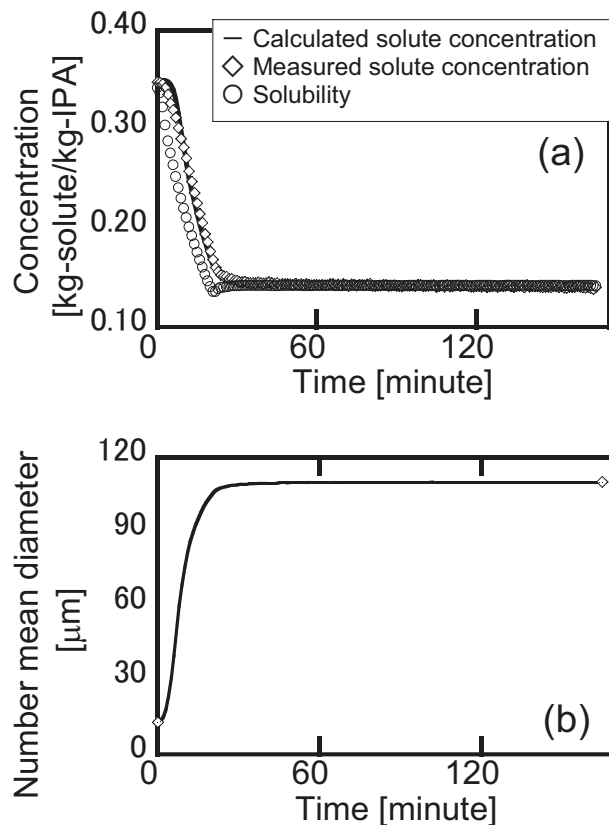


Figure 4.4 Trends of (a) solute concentration and (b) number mean diameter, calculated using determined growth rate parameters.

溶質濃度および個数平均径のトレンドを再現できていると考えられる。以上に示したように、貧溶媒晶析において確立した成長速度パラメータ推定法を冷却晶析に適用し、成長速度パラメータを推定することが可能であった。

4.2.2.3 修正待ち時間の測定実験および一次核化速度パラメータの推定

一次核化速度パラメータについても、貧溶媒晶析と同様に修正待ち時間の測定により推定した。貧溶媒晶析同様に5つの過飽和度を設定し、目視により修正待ち時間を測定した。設定した過飽和度および修正待ち時間の結果を **Table 4.5** に示す。

Table 4.5 Supersaturation and measured modified induction time.

Experiment	Supersaturation, ΔC [kg-solute/kg-IPA]	Modified induction time, t_{indm} [minute]
CN-1	2.2872×10^{-2}	64
CN-2	3.8962×10^{-2}	29
CN-3	5.4157×10^{-2}	21
CN-4	7.3085×10^{-2}	12
CN-5	9.0557×10^{-2}	2

修正待ち時間と過飽和度の関係を **Figure 4.5** に示す. 図中に式(2.15)を用いてフィッティングした結果を実線で示す.

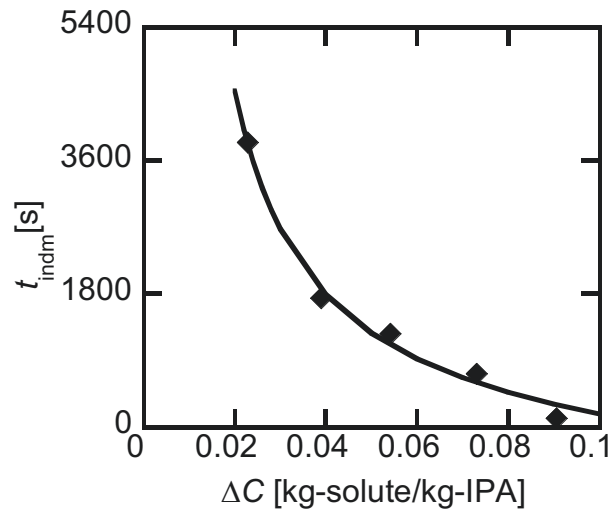


Figure 4.5 Relationship between supersaturation and modified induction time in cooling crystallization.

貧溶媒晶析の場合と同様に, 理論式(2.15)を用いて, 一次核化速度次数および第1項の係数部分 ($= (N/M)_{det}/k_{b1}$) が算出できた. これらの値を **Table 4.6** に示す.

Table 4.6 Determined values for the primary nucleation rate parameters.

Primary nucleation rate order, b_1 [-]	Coefficient in the theoretical equation, $(N/M)_{det}/k_{b1}$ [s kg-solute ^{b_1} /kg-IPA ^{b_1}]
1.231	3.754×10^1

一次核化速度パラメータに関しても, 貧溶媒晶析の場合と同様の手法にてパラメータ推定が可能であった.

4.2.2.4 検出時の個数密度および二次核化速度パラメータの推定

続いて核化検出時の個数密度について検討した。貧溶媒晶析の場合と同様に、個数密度の値を仮定し、**Table 4.6** で決定した係数の数値から一次核化速度定数を仮決定した。決定した成長速度パラメータおよび一次核化速度次数，そして仮決定した一次核化速度定数を用いて，二次核化速度パラメータを最適化の手法により推定した。最適化に利用したデータは中央の条件である実験 CN-3 のデータである。仮定する個数密度の数値を変更し，二次核化速度パラメータの変動を考察した。仮定した個数密度，それに対応する一次核化速度定数，およびこれら数値を用いて最適化した二次核化速度パラメータを **Table 4.7** に示す。

Table 4.7 Assumed number density and corresponding kinetic parameters.

Assumed number density, $(N/M)_{\text{det}}$ [#/kg-IPA]	Primary nucleation rate constant, k_{b1} [kg-IPA ^{b1-1} / (s kg-solute ^{b1})]	Secondary nucleation rate constant, k_{b2} [kg-IPA ^{b2} / (m ³ s kg-solute ^{b2})]	Secondary nucleation rate order, $b2$ [-]
1×10^2	2.663×10^0	4.270×10^{17}	5.965
5×10^2	1.332×10^1	1.072×10^{16}	4.874
1×10^3	2.663×10^1	2.454×10^{15}	4.452
1×10^4	2.663×10^2	2.498×10^{13}	3.217

貧溶媒晶析の場合と同様に，仮定した個数密度が大きくなるに従い，二次核化速度パラメータの数値は小さくなるのがわかる。核化検出時の個数密度の増加に従い，生じる核個数中の一次核の個数の比率が相対的に大きくなり，二次核化の比率が小さくなるためと考えられる。これらの変動を図示すると **Figure 4.6**, **Figure 4.7** となる。貧溶媒晶析の場合と同様に，一次核化速度定数，および二次核化速度パラメータに対して，直線関係が確認された。図中に関係式を記す。

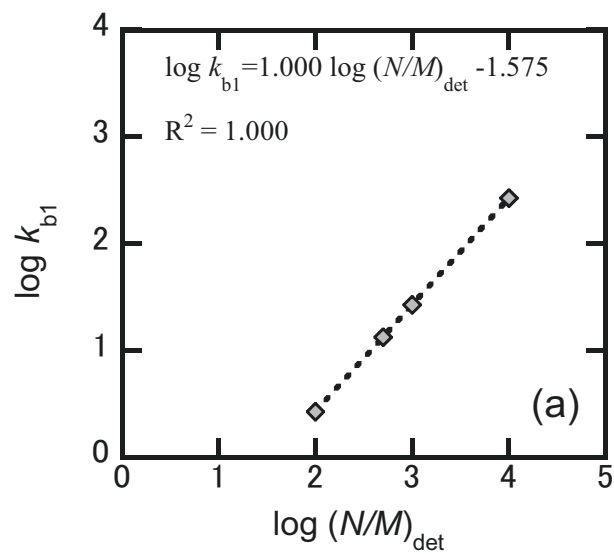


Figure 4.6 Relationship between assumed number density and kinetic parameters.
(a) Primary nucleation rate constant.

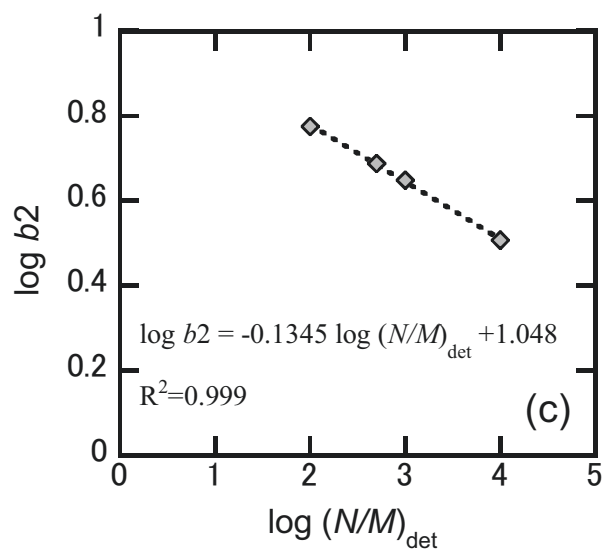
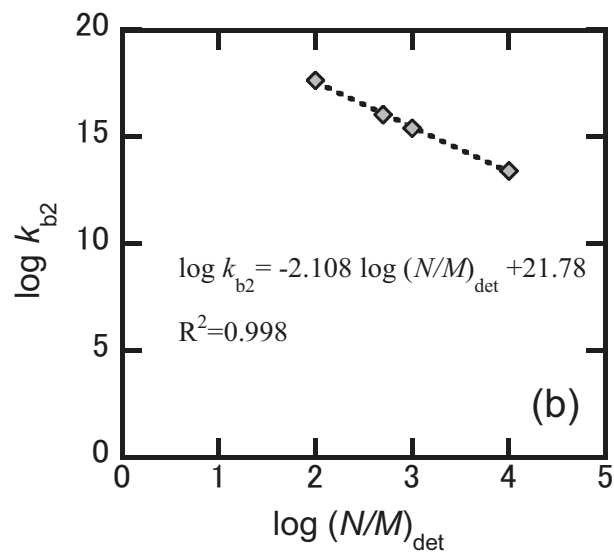


Figure 4.7 Relationship between assumed number density and kinetic parameters.
(b) Secondary nucleation rate constant, (c) secondary nucleation rate order.

図中に示した関係式を用いることで、一次核化速度定数および二次核化速度パラメータは個数密度で表すことが可能である。この関係式を速度パラメータの代わりにモデル中で使用することで、個数密度を最適化対象として最適化を実施することができる。この手法により最適化された核化検出時の個数密度を **Table 4.8** に示す。

Table 4.8 Determined number density at the detection point in cooling crystallization.

$(N/M)_{\text{det}}$
[#/kg-IPA]
1.91×10^2

貧溶媒晶析の場合と同様の手法を用いて、核化検出時の個数密度を推定することができた。貧溶媒晶析の場合とほぼ同等の数値であった。3.2.2.4 節と同様に既往研究との比較により考察する。Mitchell らはアセトアミノフェンのエタノール溶媒における冷却晶析において、FBRM を用いて核化検出を行い、Kubota の解釈に沿って核化速度解析をする中で個数密度 $(N/M)_{\text{det}}$ を 2.16×10^9 [#/m³] と報告している [29]。3.2.2.4 節において比較した Ó'Ciardhá らと同様に二次核化は考慮せず、FBRM により検出した時点での結晶核はすべて一次核化によるものとして解析している。単位系をそろえれば Mitchell らの数値は 10^6 [#/kg-solvent] オーダーであり、貧溶媒晶析における Ó'Ciardhá らの数値とも近い。検出器の感度の違い (FBRM と目視) に加えて、二次核化を考慮しているかの違いが、既往研究と本研究における数値の違いに表れていると考えられる。

最適化された個数密度を用いて、一次核化速度定数および二次核化速度パラメータを決定した。決定したパラメータを Table 4.9 に示す。

Table 4.9 Kinetic parameters determined from the optimized number density.

Primary nucleation rate constant, k_{b1} [kg-IPA ^{b1-1} / (s kg- solute ^{b1})]	Secondary nucleation rate constant, k_{b2} [kg-IPA ^{b2} / (m ³ s kg- solute ^{b2})]	Secondary nucleation rate order, $b2$ [-]
5.074×10^0	9.398×10^{16}	5.512

4.2.2.5 決定したパラメータの精度確認

決定したパラメータについて最適化に用いた実験データにより精度の確認を行った。最適化に用いた実験 CN-3 の溶質濃度変化および個数平均径の変化を Figure 4.8 に示す。

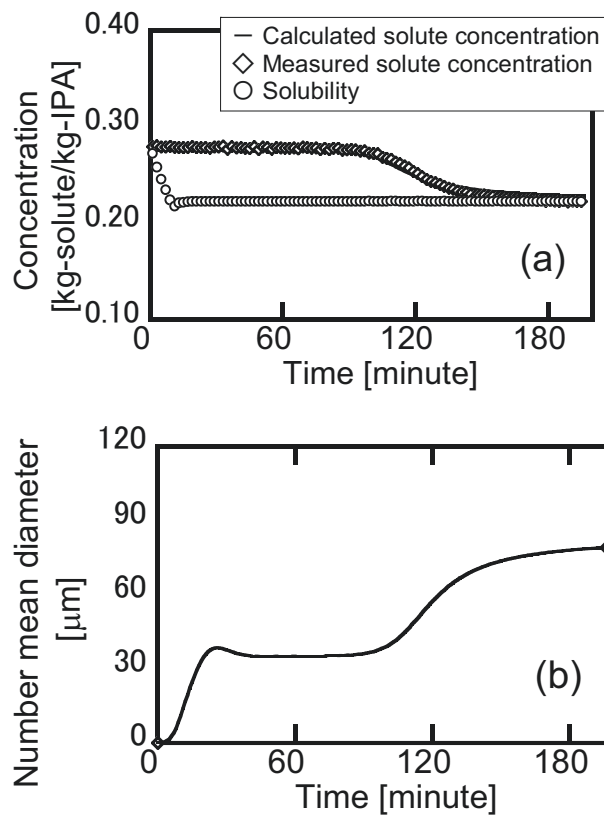


Figure 4.8 Trends in Exp. CN-3 simulated with the determined crystallization rate parameters. (a) Concentration, (b) number mean diameter.

溶質濃度、個数平均径ともに最適化に用いたデータに関しては冷却晶析現象を再現するパラメータであることが確認できた。これらのトレンドについて一次核由来と二次核由来の核個数により考察する。

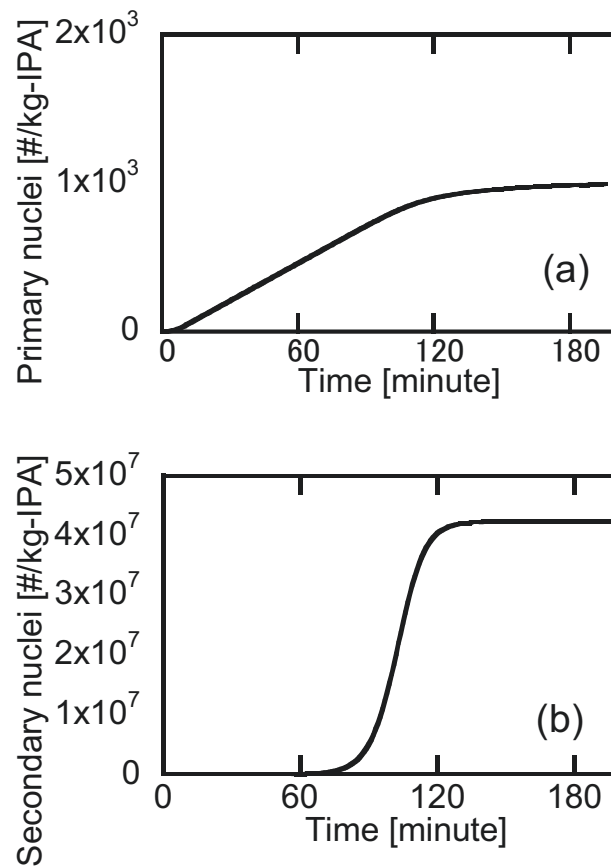


Figure 4.9 Trends in Exp. CN-3 simulated with the determined crystallization rate parameters. Accumulated number of (a) primary nuclei, and (b) secondary nuclei.

結晶の観察では一次核由来か二次核由来かを判定することは不可能であり、それぞれの核個数に基づいた考察は数値計算によるメリットの1つと考えられる。一次核化由来の核個数と二次核化由来の核個数の絶対値について述べる。図中の縦軸の数値から明らかなように、一次核化が最終的に 10^3 #/kg-IPA オーダーであるのに対して、二次核化由来の核個数は最終的に 10^7 #/kg-IPA オーダーまで増加している。本研究のような種晶無添加系であっても、核化の大部分は二次核化が占めており、溶液中から核化する一次核化は二次核化に比べて小さいことがわかる。ただし、一次核および二次核由来の個数のトレンドを見れば明らかなように、初期は一次核化により核化が起こり、発生する一次核を起点として二次核化が起こっているため、特に種晶無添加系において一次核化は核化現象のトリガーとして重要である。溶質濃度の低下は、二次核化由来の核個数の増加により起こっていることが推察される。溶質濃度の減少は結晶成長の寄与が大きいため、二次核化により核個数が大きく増加し、それらの結晶が成長することによって濃度が大きく低下したと考えられる。個数平均径は、30分から100分程度の間は増減が小さく、100分過ぎから個数平均径が増加するトレンドとなっている。増減が小さい領域は一次核化および二次核化と結晶成長のバランスが保たれている時間帯と考えられる。

成長速度および一次核化/二次核化速度パラメータの6つの晶析速度パラメータを、貧溶

媒晶析の手法を拡張することで決定することができた。またこれらのパラメータは溶質濃度、個数平均径の観点から晶析現象を説明することができた。

4.2.2.6 決定した晶析速度パラメータの検証

決定した晶析速度パラメータを使い、最適化に用いていない実験結果をシミュレーションすることにより、決定した晶析速度パラメータの精度を検証した。決定したパラメータ (Table 4.4, Table 4.6, Table 4.9) を用いて、実験 CN-4 の条件にて数値計算を実施した。溶質濃度および個数平均径の実験結果と数値計算結果の比較を Figure 4.10 に示す。

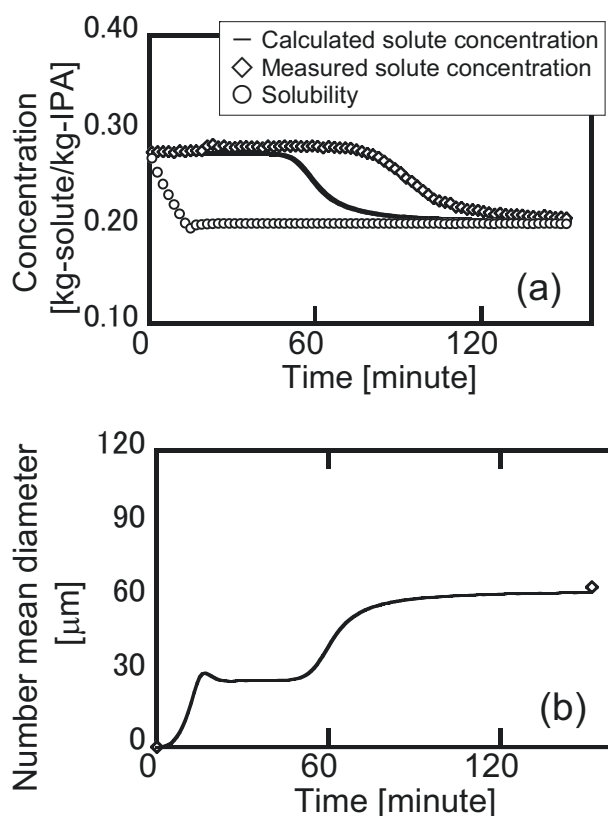


Figure 4.10 Trends in Exp. CN-4 as an evaluation of the determined crystallization rate parameters. (a) Solute concentration, (b) number mean diameter.

まず溶質濃度について考察する。貧溶媒晶析での考察 (Figure 3.17) から、速度パラメータによって大きく濃度が低下し始める点 (開始点) および濃度低下の傾きが変化することが示唆されている。この観点から考察すると、濃度低下の傾きに関しては、実験結果と同等と考えられる。一方、濃度低下開始点はシミュレーション結果と実験結果でずれており、およそ 40 分程度シミュレーション結果の方が早い結果となっている。4.2.2.5 節で述べたように、大きな濃度低下は二次核化の結果として現れることが示唆されているため、濃度低下が 40 分早いというのは、決定した二次核化速度パラメータが真値より大きく推定されている可能性が示唆される。一方、個数平均径に着目すると、最終的な個数平均径の誤差はわずかであり、およそ 2 μm であった。貧溶媒晶析の場合と同様に、濃度トレンドには誤差があるものの、個数平均径のトレンドの誤差はわずかであった。

4.3 組合せプロセスでの検証

4.3.1 決定した晶析速度パラメータの比較

第3章において、貧溶媒晶析モデルを構築し、モデル中に含まれる6つの晶析速度パラメータを推定する方法を確立した。第4章ではそのモデルおよび手法を冷却晶析へと展開することで、同様に晶析速度パラメータを推定可能であったことを示した。このように同じモデルの同じパラメータを、貧溶媒晶析と冷却晶析という異なる晶析法で推定した例は少ない。各パラメータの比較により、晶析方法の共通点あるいは違いについて考察することを本節の目的とする。

まず成長速度について考える。Table 4.10 に貧溶媒および冷却晶析において決定した成長速度定数および次数を示す。

Table 4.10 Comparison of growth rate parameters.

Method	Growth rate constant, k_g [m kg-IPA / (s kg-solute)]	Growth rate order, g [-]
Antisolvent	1.280×10^{-5}	1.947
Cooling	2.395×10^{-5}	1.917

成長速度定数および次数はほぼ同程度の数値であった。注意が必要ではあるが、晶析方法の違いはもちろんあるものの、化合物に特有のある範囲に成長速度パラメータが含まれる可能性があると考えられている。成長速度パラメータは温度や組成への依存性があることが知られている。冷却晶析の場合であれば、アレニウス型の式を用いて成長速度パラメータを整理する方法は広く用いられている(1.3.2.3節)。貧溶媒晶析の場合も貧溶媒組成によって成長速度が変化することが報告されており、組成依存を表現した成長速度パラメータを定義している報告もある(1.3.2.3節)。これらを考えると、本研究における貧溶媒晶析での成長速度パラメータはTable 3.6 に示した貧溶媒組成範囲における組成依存を総括した成長速度パラメータと解釈することができる。同様に、冷却晶析での成長速度パラメータはTable 4.2 に示した温度範囲における温度依存性を総括した成長速度パラメータであるといえる。組成や温度の変動を含んだパラメータと考えられるそれぞれの成長速度パラメータが、同程度の数値で推定されたことから、成長速度パラメータは、化合物や溶媒による影響の方が貧溶媒組成や温度による影響より大きい可能性がある。結晶の成長は結晶表面への溶質分子の配列によるものであり、溶質や溶媒によって大まかな値が決定するという事は可能性として考えられる。これは工業応用を考えた場合にはメリットが大きい。すなわち晶析系が決定している場合は、その組成や温度の影響は軽微であり、ある程度幅を持った条件にて少ない実験(最低1実験の可能性もある)を行うことでシミュレーションに有効なパラメータが推定できるからである。今後の展開について述べるが、マクロ操作である攪拌の影響なども同様に軽微であることも考えられる[41]。その場合は、推定されたパラメータがスケールアップシミュレーションにも適用可能である可能性があるため、さらにメリットが大きくなる。

次に核化検出時の個数密度(N/M)_{det}について考える。推定した個数密度をTable 4.11 に示す。

Table 4.11 Comparison of number density at the detection point.

Method	$(N/M)_{\text{det}}$ [#/kg-IPA]
Antisolvent	2.11×10^2
Cooling	1.91×10^2

貧溶媒晶析および冷却晶析においてはほぼ同等な数値であった。同化合物に対して同溶媒系における晶析操作であり、かつ同じ検出器（本研究においては目視）を用いていることが原因と考える。核化検出時の個数密度 $(N/M)_{\text{det}}$ は結晶個数に着目したMSZWの解釈においては検出感度として考察されているが、 10^2 オーダーの数値は感度としては高い検出法であることが示唆される。Kubotaらは $10^1 \sim 10^3$ オーダーの検出感度を用いて考察していることが多いが、目視であればこの程度のオーダーの検出感度は十分許容される数値であると述べている[25]。本研究においては、目視で核化検出しており、さらにLEDライトを用いていることから、かなり初期の核化を検出できていると考える。約200 [#/kg-solvnet]程度の推定値であるが、溶媒量として約0.15 [kg]程度のIPAを用いているので、核化検出時には約30 [#]程度の一次核が晶析槽内に存在している数値であり、許容可能な数値レベルと考える。

次に一次核化速度パラメータを考える。Table 4.12 に示すように一次核化速度次数に若干の違いはあるものの、全体としてはほぼ同等の数値であると考えられる。

Table 4.12 Comparison of primary nucleation rate parameters.

Method	Primary nucleation rate constant, k_{b1} [kg-IPA ^{b1-1} / (s kg-solute ^{b1})]	Primary nucleation rate order, $b1$ [-]
Antisolvent	4.355×10^0	1.852
Cooling	5.074×10^0	1.231

同一化合物の同一溶媒系における晶析であり、かつ検出法も同一であることから同程度の数値が推算されたと考えられる。一次核化は溶液からの固体の析出であり、分子レベルでクラスターが生成し核化に至ると考えられている。同一溶媒系における同一化合物であれば溶質と溶媒間に働く相互作用の影響の方が晶析方法の違いによる影響よりも大きいことを表していると考えている。言い換えれば、推定手法が同等であり、溶媒系が同じであれば、一次核化速度パラメータは化合物特有の数値をとる可能性が示唆される。攪拌等のマクロな影響を受けることも考えにくく、スケールアップシミュレーションへの応用を考えた場合、一次核化速度パラメータが化合物特有の数値をとるのであれば、一次核化速度パラメータのスケール依存性を確認するための実験的負荷軽減の観点からは好ましい。

最後に二次核化速度パラメータの比較をTable 4.13 に示す。

Table 4.13 Comparison of secondary nucleation rate parameters.

Method	Secondary nucleation rate constant, k_{b2} [kg-IPA ^{b2} / (m ³ s kg-solute ^{b2})]	Secondary nucleation rate order, $b2$ [-]
Antisolvent	3.968×10^{14}	4.226
Cooling	9.398×10^{16}	5.512

二次核化速度パラメータは明らかに違いが見られた。特に二次核化速度定数については主に攪拌の影響を受けていると考察している。二次核化速度式は工業的な経験式として式(1.53)で整理されている通り、過飽和、懸濁密度そして攪拌の影響を受けることが知られている。本モデルでは式(2.10)に示す通り、懸濁密度の影響は3次モーメントとして考慮し、過飽和の関数として表しているが、攪拌の影響は二次核化速度定数に包含されている。攪拌回転数はすべて同一の条件で実験を実施しているが、貧溶媒晶析と冷却晶析では使用している溶媒液量がもちろん異なる（貧溶媒晶析は半回分操作）ため、これらの違いが数値の違いとなっていると考察している。また二次核化は存在する結晶の衝突や摩擦によっておこる核化であるため、攪拌等のマクロな影響を受けると考えられる[41][57]。スケールアップシミュレーションへの応用を考えた場合、二次核化速度定数はスケールアップに起因する攪拌の影響を受ける部分と予想されるため、二次核化速度定数は重要なパラメータとなることが示唆される。二次核化速度定数にはスケール・攪拌の影響が包含されていると考えられるが、このようなパラメータを二次核化速度定数から抽出・分離することができればスケールアップシミュレーションへの応用が進展すると考える。すなわち、スケールや攪拌に関わるパラメータ（例えば工業的にも頻繁に用いられる単位体積当たりの攪拌所要動力）を考慮した速度式とすることができれば、スケール依存性と外挿可能性を事前に実験室にて評価することで、スケールアップ予測が実現できる可能性がある。工業的な応用を進めるためには、特に二次核化速度パラメータに着目したスケールアップ研究は今後の展開が望まれる。

4.3.2 組合せ晶析

ここまでに決定したパラメータに対する、より実践的なシミュレーション精度の検証のために組合せ晶析を行った。ここまでの議論におけるシミュレーション精度の検証は、パラメータ推定用にデザインした実験結果のシミュレーションであり、実際のプロセスを想定したものではない。そのため本節ではより実践的に、パラメータ推定とは関係ない精度検証用の実験として、貧溶媒晶析と冷却晶析を組み合わせた晶析実験を行った。工業的な応用を想定した場合の、速度パラメータ推定後の実際のプロセスでの適用性を確認する実験との位置づけである。

4.3.2.1 実験方法

実験装置はこれまでの実験と同様の装置（Figure 3.2）を用いた。アセトアミノフェン溶液を清澄ろ過し、まず貧溶媒晶析を実施した。その後30分間保持した後、冷却晶析へ移行した。貧溶媒晶析における温度（25[°C]）および冷却晶析における貧溶媒組成（貧溶媒比率0.8）はパラメータ推定と等しい条件とした。実験手順を Figure 4.11 に示す。

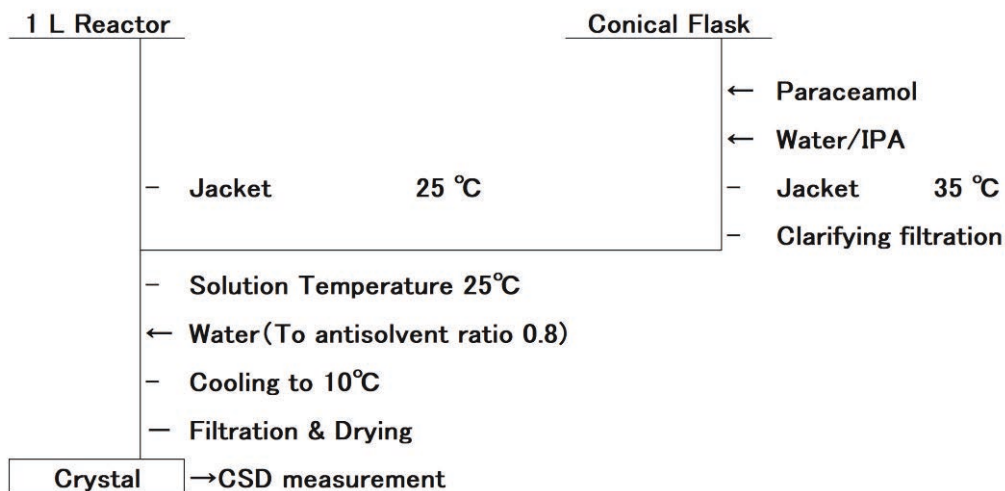


Figure 4.11 Experimental procedure of combined crystallization.

実験条件の詳細を **Table 4.14** に示す.

Table 4.14 Detail condition of combined crystallization.

設定項目	設定値
温度	25-10°C (0.5°C /min)
貧溶媒比率	0.50-0.80 (10 g/min)
スケール	溶質 アセトアミノフェン 63 g 良溶媒 IPA 165 g
PAT 測定	IR 1 min / 256 scan
攪拌数	220 rpm

4.3.2.2 結果と考察

組合せ晶析における実験およびシミュレーション結果を **Figure 4.12** に示す。

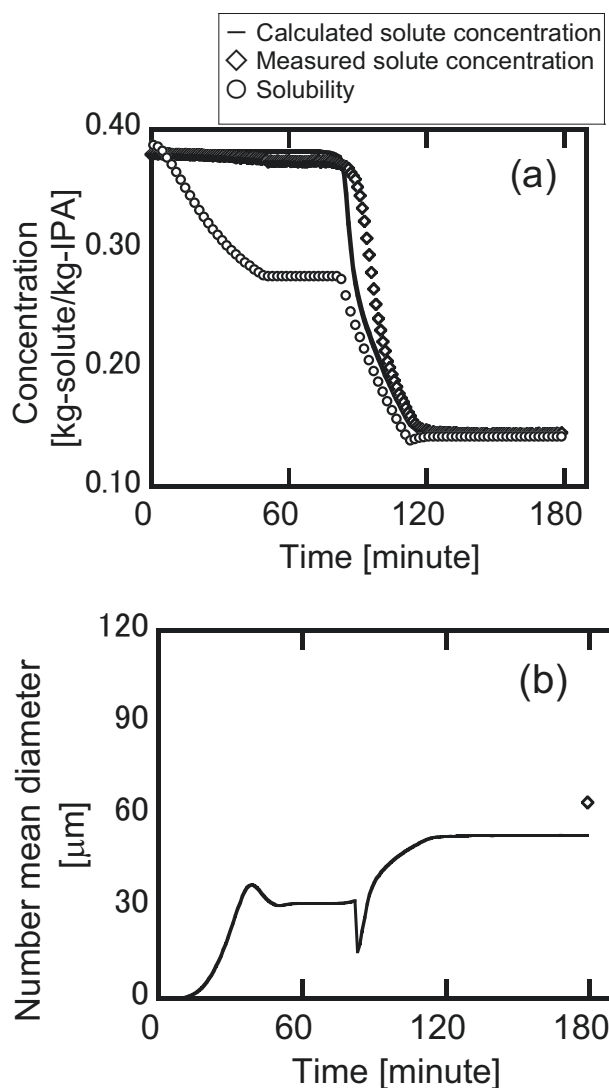


Figure 4.12 Simulation result of combined crystallization.
(a) Solute concentration, (b) number mean diameter.

まず貧溶媒滴下により飽和濃度（溶解度）が徐々に下がり、30 分間の保持区間では飽和濃度は一定となる。続いて冷却により再度飽和濃度が低下し、最終の飽和濃度で保持される。実験結果を見ると、貧溶媒滴下と続く保持区間では溶質濃度はほぼ低下していない。その後冷却晶析に入ったのちに溶質濃度の低下が確認できた。溶質濃度トレンドは全体としては良好にシミュレーションできていると考える。パラメータ推定とは全く別の実験における結果であり、推定した速度パラメータのシミュレーションへの適用の可能性が示唆される。ただし、パラメータ推定時に示唆されたように、冷却晶析における二次核化速度パラメータは過大評価されている可能性が再び示唆された。すなわち、貧溶媒晶析から冷却晶析に入れ替わった直後に実験結果よりも早い速度で濃度低下が起こっているのがわかる。今回推定した二次核化速度パラメータでは、計算上同一の過飽和を与えられた場合でも、冷却晶析の

方が貧溶媒晶析より二次核化は頻繁に起こる。その影響を受けて、冷却晶析に切り替わってからのシミュレーション結果は実験結果よりも速く濃度低下が起こっていることが考えられる。同じ原因による現象が個数平均径のシミュレーション結果でも確認された。すなわち、冷却晶析に切り替わった直後に二次核化速度は大きく増加するため、一時的に個数平均径の極端な減少が確認できる。現実的には考えにくい現象であるため、今回推定された冷却晶析における二次核化速度パラメータは過大に評価されている可能性が示唆される。一方で、最終的な製品の個数平均径の誤差は 11 [μm]であった。速度パラメータ推定実験でのシミュレーション結果と比べるとやや誤差は大きいものであった。しかし、工業応用と用途を考えれば限界に近いが許容範囲ではあると考える。先ほど言及した、冷却晶析直後に起こった個数平均径の減少幅がおよそ 17 [μm]であることを考えれば、冷却晶析における二次核化速度パラメータの過大評価の影響であることが考えられる。

以上の通り、本研究において提示した速度パラメータ推定手法に基づいて推定した、貧溶媒晶析および冷却晶析における各速度パラメータは、それらの組み合わせによる晶析プロセスのシミュレーションへ適用可能であることが示された。冷却晶析における二次核化速度パラメータがやや過大に評価されていることが示唆されるが、溶質濃度トレンドは全体としてはトレンドを予測できており、最終製品の個数平均径は許容できるレベルにおいて予測できていることが確認できた。

4.3.3 製薬産業への応用を企図したシミュレーション例

本節では晶析プロセスシミュレーションの医薬品原薬プロセス開発への工業応用について考察・提案する。4.3.2 節において、同一の手法により推定された晶析速度パラメータを用いて、貧溶媒と冷却晶析を組み合わせた晶析プロセスのシミュレーションが可能であることを示した。さらに発展して、シミュレーションを用いた医薬品晶析プロセス開発について例示する。1.1.1 節に示したように、医薬品原薬開発において QbD という考え方は広く取り入れられている。同節で示したように、数学的なモデルを用いた開発も許容されうると考えられ、デザインスペースという考え方も提示されている。これらの背景から、晶析シミュレーションを原薬プロセス開発へ適用する場合を考える。医薬品原薬の品質を管理していく上で重要品質特性 (Critical Quality Attribute, CQA) が設定される。本例示では、原薬の個数平均径が CQA として設定された場合を想定する。CQA の管理戦略において、重要となる工程を重要工程 (Critical Process, CP) , そして重要となる操作パラメータを重要工程パラメータ (Critical Process Parameter, CPP) という。本例示では、貧溶媒滴下速度 (滴下時間) および冷却速度 (冷却時間) を CPP とし、貧溶媒および冷却晶析を組合せた晶析工程を CP と想定した。ただし、決定した晶析速度パラメータが外挿可能であることを仮定しており、外挿可否の検証については今後の課題と考える。

晶析条件は 4.3.2 節で示した条件を基に、貧溶媒滴下速度 (滴下時間) を 5 水準、冷却速度 (冷却時間) を 4 水準の合計 20 条件でそれぞれシミュレーションを実施した。シミュレーションにおける貧溶媒滴下時間および冷却時間の条件を **Table 4.15** に示す。

Table 4.15 Detail condition of simulation for combined crystallization.

Antisolvent addition period [minute]	Cooling period [minute]
10, 20, 50, 99, 248	30, 60, 150, 900
(Min. 2 (w/w)/hour) (Max. 48 (w/w)/hour)	(Min. 1°C / hour) (Max. 30°C / hour)

(w/w)/hour: (weight-antisolvent/weight-solute)/hour, 1時間当たりの溶質質量との質量比で表した貧溶媒の滴下量.

シミュレーション結果を **Figure 4.13** に示す.

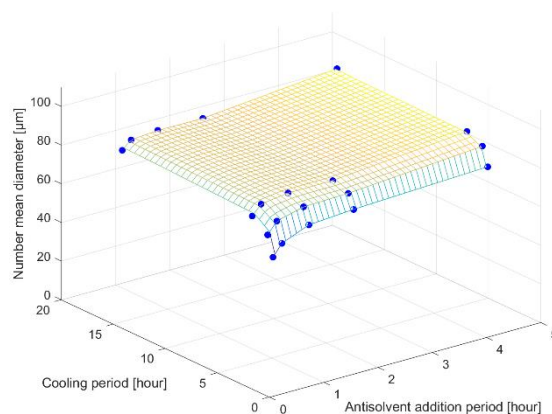


Figure 4.13 Exemplification of simulation technology in application to the pharmaceutical industry.

最も小さい個数平均径 (69.8 [μm]) を与えたのは、貧溶媒滴下時間および冷却時間とも短い組合せの条件であり、逆に最も大きい個数平均径 (100.2 [μm]) を与えたのは貧溶媒滴下時間および冷却時間が最も長い組合せの条件であった。種晶非添加系であるため、一次核化の速度が製品粒径に影響を与えることが推察される。産業において、実際の実験でここまでの条件を検討することは考えにくい。理由は実験的な負荷の大きさである。一方でシミュレーションであれば、この程度の条件数であれば計算負荷も含めてかなり小さい。さらに、極端な条件を検討することができるのもシミュレーションのメリットと考えられる。例えば、本例示において貧溶媒滴下時間 10 分 (1 時間当たり溶質の約 50 倍の貧溶媒を滴下) および冷却時間 30 分 (30°C/hour) という条件は、実際の製造スケールにも依るが製造現場での実現はかなり難しい条件といえる。貧溶媒滴下に用いるポンプや、冷却に用いる熱交換システムの能力を超えることや、均一な混合ができないことが想定されるからである。しかしシミュレーションであればこのような極端な条件についても検討することができ、プロセスの堅牢性を考察するうえでは有用な情報を得ることができると考える。このようにシミュレーションを活用することで、個数平均径 (CQA) に及ぼす重要工程パラメータ (CPP) の影響を事前に把握することができる。この結果を踏まえた上で、いくつかの条件を抽出し、少数の検証実験を行うことで、より効率的な開発につながるものと考えられる。また QbD 開発

においてしばしば例示されるデザインスペース (DS) についても設定は可能である。本例示においては、個数平均径の管理レベル (例えば 90 [μm]以下) が設定された場合、Figure 4.13 において $z=90$ 面 (x - y 平面と平行な面) と図中の曲面の交わる曲線がデザインスペースとして図示できる。また後期開発においてしばしば利用される実験計画法 (DoE) の実験の一部をシミュレーションで補う等の活用も考えられる。以上のようにシミュレーション技術の活用により、特に後期の原薬開発業務の効率化を達成することが可能になると考えられる。

4.4 結言

第4章では、第2章で構築した貧溶媒晶析モデルを用い、第3章で確立した成長および一次核化・二次核化速度パラメータ推定手法の冷却晶析への適用および工業応用について検証・考察を行った。

第2節では、貧溶媒晶析モデルおよびパラメータ推定手法を冷却晶析へ適用した。冷却晶析へ展開することで、冷却晶析のみならず貧溶媒晶析との組合せ晶析までもがカバーでき、医薬品原薬プロセスにおいて使われる晶析手法の大部分がカバーできることになるためである。本研究において構築した貧溶媒晶析モデルは過飽和の表現を濃度差で表していることから、モデルの変更は伴わない。またパラメータ推定手法も同様の手法を用いることができる。この利点を生かして、冷却晶析においてパラメータ推定を行った。結果として、成長および一次核化・二次核化速度パラメータを推定することが可能であった。特に一次核化速度パラメータについては、修正待ち時間を用いた手法により推定した。さらに核化検出時の個数密度の最適化を通して二次核化速度パラメータを推定した。決定したパラメータは、冷却晶析において溶質濃度トレンドおよび製品の個数平均径を許容できるレベルでシミュレーション可能であることが確認できた。ただし、二次核化速度パラメータは過大評価されている可能性が示唆された。

第3節では、貧溶媒晶析と冷却晶析を組み合わせた晶析におけるシミュレーションの検証および工業応用に向けた考察を行った。まず貧溶媒および冷却晶析において決定したパラメータを比較・考察した。第2章で示したように速度式は全て過飽和のべき乗則で表している。これは成長速度の温度依存性や、溶媒組成への依存性を表せないデメリットがある一方で、同様の手法により決定したパラメータを比較することで貧溶媒晶析と冷却晶析の間の違いまたは共通点について考察することが可能となる点はメリットと言える。核化検出時の個数密度はほぼ同一の値であった。理由は同一化合物に対する同一検出法のためと考える。さらに一次核化速度パラメータ、成長速度パラメータは貧溶媒・冷却晶析間において同程度の数値であり、化合物の種類により大まかな数値は決まってくる可能性が示唆された。一方で、二次核化速度パラメータには明確な違いが確認された。二次核化速度定数については攪拌等の影響を受けるとされる二次核化の挙動を表していると考えた。同一手法により推定された晶析速度パラメータの比較により、晶析方法の違いに関する上記のような示唆が得られたが、今後詳細な検討が行われ、さらに発展させてスケールアップによる影響等も含めて考察されることで、シミュレーションの適用範囲の拡大に貢献すると考える。次に、決定したパラメータの精度を、実際のプロセスを見越して貧溶媒晶析と冷却晶析を組み合わせた晶析でのシミュレーションを用いて検証した。実験では、種晶非添加系で貧溶媒晶析とそれに続く冷却晶析を行い、溶質濃度トレンドと製品の個数平均径を測定した。一方シミュレーションにおいては、貧溶媒および冷却晶析において決定したパラメータを用い

て、溶質濃度および個数平均径のトレンドを計算した。結果として、溶質濃度トレンドは、大きなトレンドとしてはシミュレーションできていることが示唆されたが、冷却晶析初期において若干の乖離を認めた。個数平均径では、最終製品は許容できるレベルでの誤差ではあったが、冷却晶析初期にトレンドの急降下が見られた。溶質濃度および個数平均径の乖離については、冷却晶析における二次核化速度パラメータの過大評価によるものと考察した。以上から、本研究で提示した手法を用いて個別に決定した晶析速度パラメータを用いることで、組合せ晶析も含めてシミュレーションへの適用が可能であることが確認できた。最後に、シミュレーション可能であることが示唆された晶析速度パラメータを用いた工業的な応用法について例示した。すなわち、個数平均径を管理すべき原薬の物質特性と想定し、それに影響を及ぼすと考えられる貧溶媒滴下速度および冷却速度を重要工程パラメータとして想定した。その上で、これら重要工程パラメータが個数平均径に与える影響についてシミュレーションにより検討し、その影響を評価した例を示した。単純化した例ではあるが、原薬プロセス開発の後期開発段階においてシミュレーションを用いることでより効率的に管理戦略を策定し、実行することが可能になると考える。

第5章 総括

本研究の目的は、医薬品原薬プロセス開発への工業応用を企図した晶析シミュレーション技術のための、貧溶媒晶析モデリングおよび晶析速度パラメータ推定手法の確立である。第2章では、個数収支式および物質収支式からなる貧溶媒晶析モデルを構築し、本モデル中で使用する成長および一次核化、二次核化速度式を定義した。また結晶個数に着目した準安定域幅の解釈（Kubota の解釈）を貧溶媒晶析へ応用し一次核化速度パラメータを推定するための理論式の導出を行った。第3章では、結晶成長および一次核化、二次核化の速度パラメータの推定手法を確立した。また本手法により決定されたパラメータのシミュレーションへの適用性を検証した。第4章では、第3章で確立したパラメータ推定手法を冷却晶析に適用し、同様にパラメータ決定が可能であることを示し、冷却晶析と貧溶媒晶析で決定したパラメータの考察を行った。さらに冷却晶析と貧溶媒晶析を組み合わせた晶析におけるシミュレーションの適用性を確認し、その応用としての医薬品原薬プロセス開発への適用例を考察した。本研究で得られた結論は以下の通りである。

第2章では、新たに貧溶媒晶析のモデリングを行った。個数収支式と物質収支式からなる貧溶媒晶析モデルを構築し、モデル中では一次核化と二次核化は明確に分離した。モデル中においては、結晶成長および一次核化と二次核化を考慮し、各晶析速度式はモデルの簡潔性を考慮してすべて過飽和のべき乗の形を用いた。これら速度式中の速度定数および速度次数を本研究においては実験的に推定すべき速度パラメータと定義した。なお過飽和は拡張性を高めるために単位良溶媒質量あたりの溶質濃度と溶解度の差を用いた。一次核化速度パラメータに関しては、結晶個数に着目した準安定域幅の解釈を貧溶媒晶析へ応用し、貧溶媒滴下終了から核化検出までの待ち時間である修正待ち時間（Modified induction time）を測定することで一次核化速度パラメータを推定する理論式を導出した。

第3章では、貧溶媒晶析における晶析速度パラメータの推定方法とシミュレーション結果についてまとめた。まず成長速度パラメータを推定し、次に一次核化速度パラメータを第2章で導出した理論式を用いて推定した。最後に、決定した成長速度、一次核化速度パラメータを用いて二次核化速度パラメータを推定した。二次核化速度パラメータ推定の過程で、Kubota の解釈においては重要であるが一次核化速度パラメータ推定時には未知であった核化検出時の個数密度を、パラメータ最適化を利用して推定する手法を提示した。

成長速度パラメータは結晶成長が支配的になる実験結果と、結晶成長のみを考慮した晶析モデル計算により推定した。すなわち、大量の微小結晶を種結晶として用いることで結晶成長が支配的になる実験結果を得た。また晶析モデルにおいては成長のみ考慮したモデルとした。本研究は工業応用をその目的としているため、工業的に原薬粒子径の評価に広く用いられているレーザー回折式の粒子径分布測定装置を、粒子径の評価に用いた。種結晶の粒子径分布を晶析計算においては初期モーメントとして与える必要があるが、レーザー回折式粒子径分布測定装置の測定原理を考慮して測定における光学的特性や、結晶形状を表す新たな係数を導入することで現象を再現する成長速度パラメータが決定できることを見出した。

一次核化速度パラメータは第2章で導出した理論式を用いて決定した。導出した理論式に基づき、過飽和を変化させた実験を行い、修正待ち時間を測定した。結晶個数に着目した準安定域幅の解釈において、検出感度は誤差原因となる二次核化の影響を小さく抑え、推定

したパラメータの精度を向上させるためには重要な要素である。そのため本研究においては、目視による核化検出を採用し、ごく初期の核化を検出した。測定した修正待ち時間の結果と理論式を用いて一次核化速度パラメータが推定可能であることを示した。最後に二次核化速度パラメータを推定した。二次核化速度パラメータは既に決定している成長速度および一次核化速度パラメータを用いてパラメータ最適化の手法により決定した。最適化の過程において、一次核化速度パラメータ推定時には未知であった核化検出時の個数密度を最適化により推定することが可能であることを見出した。すなわち、核化検出時の個数密度の仮定値とそれに基づいて推定した各速度パラメータの関係は数学的に表せることが示唆されたため、その関係式を用いて核化検出時の個数密度を最適化対象とすることで最適化の手法により推定する手法を提案した。核化検出時の個数密度の実験的な直接測定は非常に難しいため、実験データと数値計算を組み合わせた本方法により数値を推定できたことは意義がある。

以上の手法により決定した成長速度パラメータおよび一次核化・二次核化速度パラメータはシミュレーションに用いることで検証した。結果として、貧溶媒晶析における溶質濃度のトレンドおよび製品結晶の個数平均径を精度よくシミュレーションできることが実証された。

第4章では第2章および第3章で示した、貧溶媒晶析モデルおよび各速度パラメータ推定手法、さらにそれを用いたシミュレーションの応用について検証した。まず貧溶媒晶析モデルおよび晶析速度パラメータ推定手法を冷却晶析へ適用し、応用可能性を検証した。理由として、冷却晶析への適用が可能になれば貧溶媒晶析、冷却晶析だけでなく、それらを組み合わせた晶析においてもシミュレーションが可能になり、原薬プロセス開発研究における晶析の大部分をカバーできることになるからである。貧溶媒晶析モデル、一次核化速度パラメータ推定の理論式および各晶析速度パラメータ推定手法にほぼ変更を加えることなく、冷却晶析へ適用可能であった。貧溶媒晶析と同様の手法により、貧溶媒晶析モデルで定義した6つの晶析速度パラメータはすべて決定することができた。さらに貧溶媒晶析の場合と同様に、核化検出時の個数密度についても最適化の手法により数値を推定することができた。決定したパラメータを用いて冷却晶析のシミュレーションにて精度を検証すると、貧溶媒晶析の場合と比べて、特に溶質濃度のトレンドにおいて誤差が大きく、原因は二次核化速度パラメータによるものと考察された。一方で製品結晶の個数平均径は許容できるレベルの誤差に抑えられており、粒子径予測の観点ではシミュレーションが可能であることが示された。同様の手法により決定された晶析速度パラメータを比較することでさらに考察を行った。核化検出時の個数密度はいずれの晶析法においても同等に小さい数値であり、目視による核化検出時の感度の高さが示唆された。一次核化速度や成長速度パラメータは晶析法による大きな違いは観察されなかった一方で、二次核化速度パラメータには違いが観察された。二次核化速度定数については攪拌状態の違いによるものと考察され、今後スケールアップ予測へと適用していく中では重要なパラメータになることが示唆されるとともに今後の課題として顕在化したと考える。

最後に貧溶媒晶析および冷却晶析で決定したパラメータのシミュレーションの精度を、工業的な観点でより実プロセスに近い貧溶媒晶析と冷却晶析を組み合わせた晶析系において検証した。溶質濃度トレンドは全体としては濃度の急激な減少が始まる点を含めて予測はできていたが、冷却晶析区間での濃度低下速度が速かった。原因としては、冷却晶析への適用で見えていた二次核化速度パラメータの過大評価によるものと考察している。個数平

均径についても、トレンドでは上記のパラメータの過大評価に伴う不規則なトレンドが確認されたものの、製品結晶の粒子径の誤差は 10 [μm]程度であり許容できるレベルにはあると考える。

目的の1つである工業応用の観点では、原薬プロセス開発研究においては晶析シミュレーションの実装はほとんどなされていない現状がある。本研究は Kubota による結晶個数に着目した準安定域幅の解釈を一次核化速度パラメータ推定に応用し、原薬プロセスで広く使われている貧溶媒晶析を対象とした。冷却晶析にも拡張可能であり、原薬プロセスで取り扱う晶析操作の大部分が適用可能範囲とみなせる。シミュレーション対象が想定される結晶粒子径（本研究では個数平均径）の誤差も許容できるレベルであったことから、本研究において構築した貧溶媒晶析モデルおよび晶析速度パラメータ推定手法が、シミュレーション技術として原薬プロセス開発研究へ応用できる可能性が示された結果と考える。

一方で、今後の課題も認識された。二次核化速度パラメータの推定手法には改善の余地があるものと考えている。冷却晶析においては貧溶媒晶析に比べて誤差が大きい結果が得られており、改善が必要であることが示唆される。さらに今後スケールアップ予測へ適用していくことを考えた場合に、攪拌状態を示すパラメータの導入やパラメータの外挿性の評価等、工業応用を見越したパラメータ推定法への改良も必要であると考えている。また成長速度と二次核化速度の相互作用については考慮できないパラメータ推定手法である点も今後の課題と考える。また学術的には各速度次数の持つ物理的な意味については継続して考察する必要がある。

本研究成果として、Kubota が提示した結晶個数に着目した準安定域幅の解釈を用いた貧溶媒晶析モデルにより晶析プロセスの速度論的解析が可能であることを実証でき、かつ貧溶媒晶析プロセスのシミュレーションが可能であることが示された。さらに冷却晶析への適用も可能であることが実証された。本研究において示された手法により、晶析速度解析を行い、シミュレーション技術を適用することで、医薬品原薬プロセス開発研究においてより効率的な開発研究が達成され、結果として開発期間の短縮につながる可能性がある。開発期間の短縮は画期的な新薬がより早く世界へ供給されることにつながるため、医療分野における貢献が期待される。

補遺

補遺において成長速度次数および二次核化速度次数について考察を行った詳細結果を述べる。結論としては、本論中（3.2.2.6 節）に示したように本研究において確立したパラメータ推定手法の限界が示唆され、今後の課題としてパラメータ推定法の改善点が見いだされた。

3.2.2 節において言及したように、決定した晶析速度パラメータによって計算した結果と実験結果の間に、特に晶析後半の溶解度近傍まで濃度が低下する領域において、わずかな乖離が確認された（Figure 3.21）。この乖離の原因として成長速度次数 $g=1.947$ と 2 次に近い数値であり、過飽和が減少してきた当該領域において十分に過飽和を消費しないことが原因と推察された。3.1.2.5 節において、成長速度次数の変化を考察したが、成長速度次数単独だけではなく二次核化速度次数との関連も考察した。

成長速度実験結果を用いて、成長速度次数を固定し成長速度定数を最適化した結果を 3.1.2.5 節に示した（Table 3.15）。これらの成長速度パラメータと二次核化速度パラメータ（特に次数）の関連を検討した。すなわち、Table 3.15 に示した 2 通りの成長速度パラメータの場合の二次核化速度パラメータの変動を検討した。ただし、一次核化速度定数については核化検出時の個数密度 $(NM)_{\text{det}}$ を 2 種仮定することで決定した数値についてそれぞれ検討を行った。本検討では $(NM)_{\text{det}}$ は 10^2 の場合（検出感度が高い）と 10^5 の場合（検出感度が低い）を比較した。比較検討に用いたパラメータのセットを Table S.1 に示す。また対応する二次核化速度パラメータを最適化により求め、その最適化結果についても Table S.1 に示す。

Table S.1 Rate parameters for comparison.

条件概要	成長速度		一次核化速度		二次核化速度	
	定数 k_g	次数 g	定数 k_{b1}	次数 $b1$	定数 k_{b2}	次数 $b2$
(a) 成長 1 次 感度高い	5.94×10^{-7}	1	2.065×10^0	1.852	1.00×10^{30}	18
(b) 成長 1 次 感度低い	5.94×10^{-7}	1	2.065×10^3	1.852	5.80×10^{18}	7.9
(c) 成長 2 次 感度高い	1.54×10^{-5}	2	2.065×10^0	1.852	3.37×10^{14}	4.2
(d) 成長 2 次 感度低い	1.54×10^{-5}	2	2.065×10^3	1.852	2.18×10^{11}	2.1

Table S.1 に示すように、成長速度次数を 1 次とした場合には、二次核化速度パラメータは現実的ではないかなり大きな値をとる。一方で、成長速度次数を 2 次とした場合には本研究における結果と同等の結果を与えている。Table S.1 に示す 4 種のパラメータセットを用

いて濃度トレンドを計算した結果を **Figure S.1**, **Figure S.2** に示す（図中(a)~(d)は **Table S.1** 中の条件概要を示す）。それぞれ、一次核化と成長のみ起こる場合と二次核化も考慮した場合の計算結果を併記した。

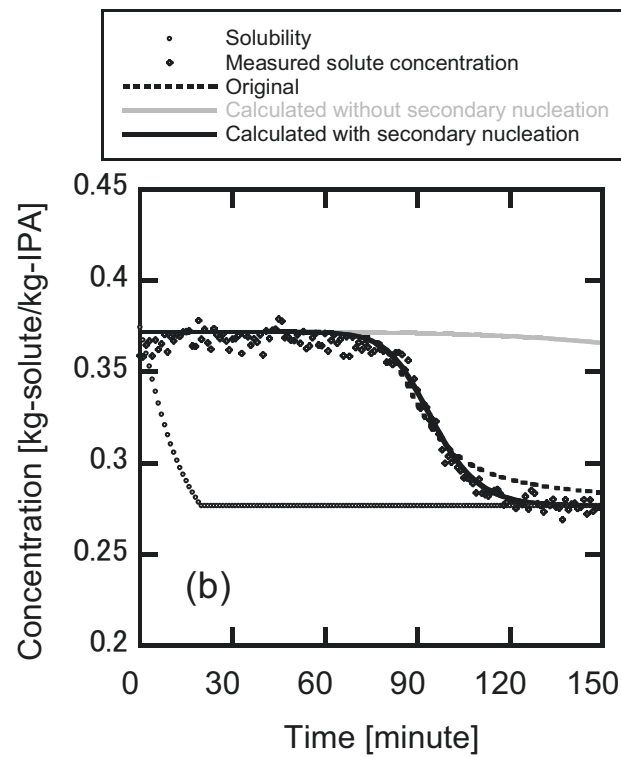
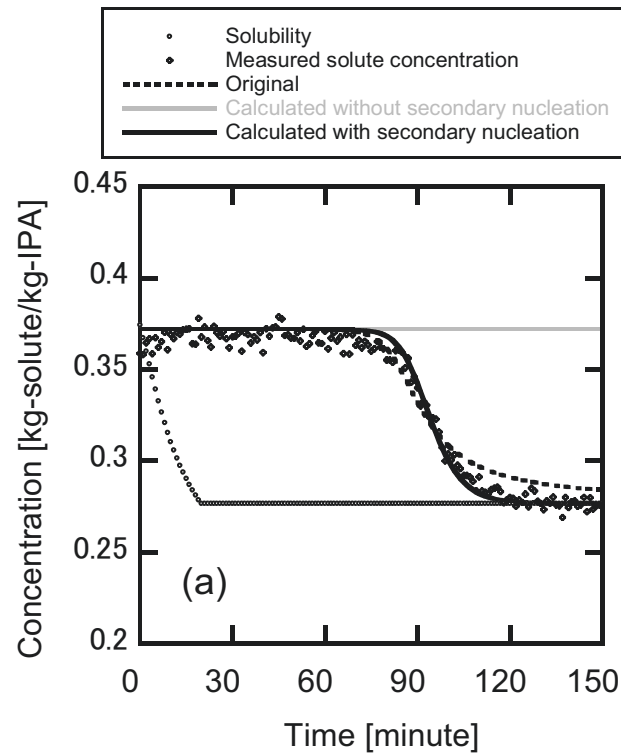


Figure S.1 Concentration trend assuming first order growth rate. Condition (a) and (b) in Table S.1.

成長速度次数が 1 次の場合は濃度トレンドの乖離は小さく、濃度トレンドを再現できていると考える。検出感度の違いは一次核化速度の大きさに直結するため、その違いにより感度が低い場合は一次核化速度が大きくなり、一次核化のみで濃度減少が開始し始める現象が観察された。

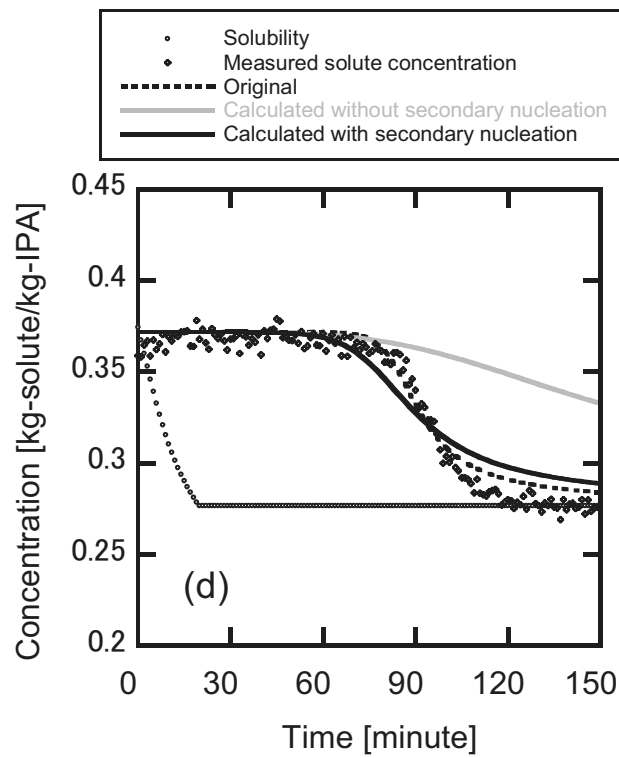
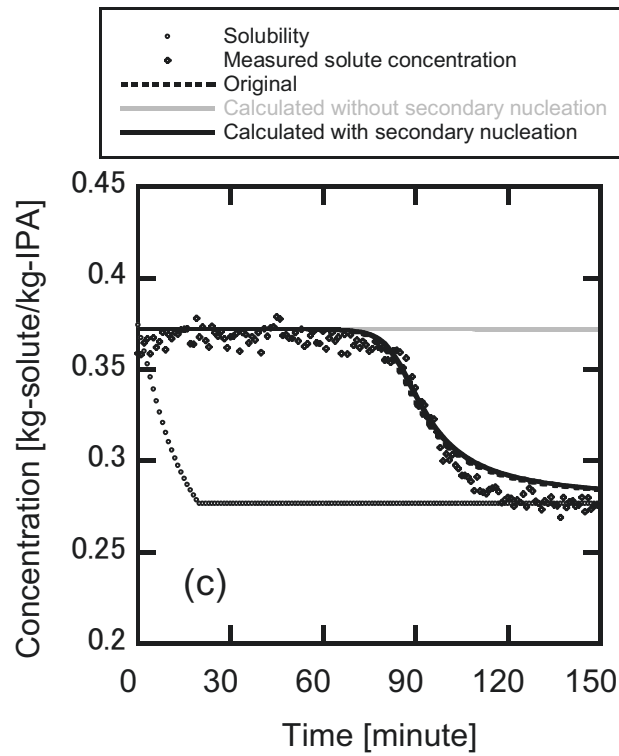


Figure S.2 Concentration trend assuming second order growth rate. Condition (c) and (d) in Table S.1.

成長速度次数が 2 次の場合は、濃度トレンドの乖離が本研究における結果と同等に観察された。晶析後半での成長速度の低下が濃度トレンドの乖離に影響していることが示唆される。検出感度の違いは同様で、検出感度が低い場合は一次核化のみで濃度減少が開始し始める現象が観察された。上記の 4 種のパラメータセットによる個数平均径の計算値はそれぞれ、(a) 52 [μm], (b) 63 [μm], (c) 64 [μm], (d) 65 [μm]であり、実験値の 62.86 [μm]と比較しても同等と言えるレベルに収まっていた（条件(a)の誤差は二次核化速度定数が最適化の制約上限のためと考えられる）。このように成長速度次数を 1 次とすれば、課題となっている濃度トレンドの乖離を解決する可能性が示唆されたものの、二次核化速度パラメータの値は現実的とは考えにくく、二次核化速度パラメータの決定には課題が残っている。本研究において確立した手法では、二次核化速度次数は一次核化速度と二次核化速度のバランスをとるために、検出感度(N/M)_{det}の値に応じて変動することがわかっている。この変動を解決するため、成長速度次数と同様に二次核化速度次数も固定値を用いて二次核化速度定数の最適化を検討した。つまり、濃度トレンドを再現する可能性のある成長速度次数が 1 次の場合に、本研究にて決定した一次核化速度パラメータを用い、二次核化速度次数を固定して二次核化速度定数を最適化した。固定値として用いる二次核化速度次数は $b_2=1,2$ を検討した。結果を **Table S.2** に示す。

Table S.2 Rate parameters with fixed secondary nucleation rate order.

条件概要	成長速度		一次核化速度		二次核化速度	
	定数	次数	定数	次数	定数	次数
	k_g	g	k_{b1}	b_1	k_{b2}	b_2
二次核化 1次	5.94×10^{-7}	1	4.355×10^0	1.852	2.92×10^{12}	1
二次核化 2次	5.94×10^{-7}	1	4.355×10^0	1.852	3.07×10^{13}	2

二次核化速度定数は最適化でき、**Table S.2** に示すようにパラメータは決定できた。**Table S.1** に示した定数と違い現実的な数値に収束している。これらの場合の濃度トレンドを **Figure S.3** に示す。

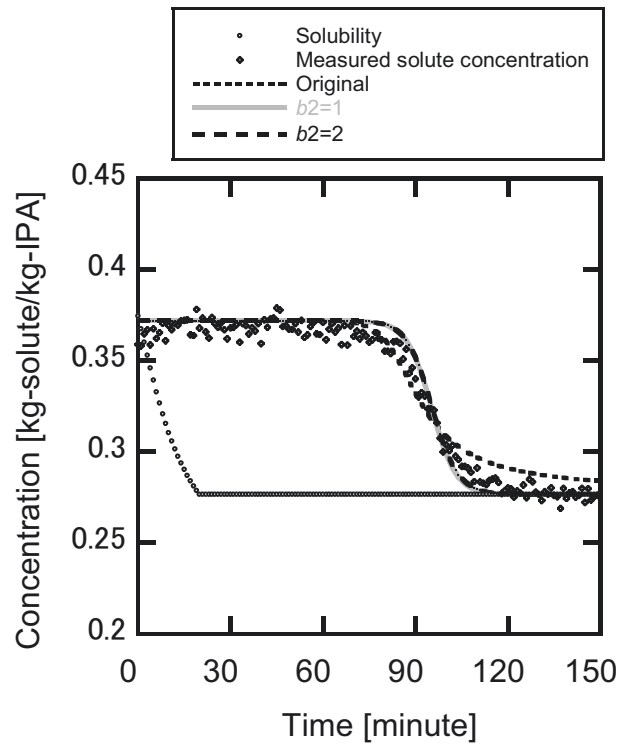


Figure S.3 Concentration trend with fixed secondary nucleation rate order.

課題となっている濃度トレンドの乖離は **Table S.2** に示すパラメータセットの場合でも小さく、成長速度次数が1次の場合に濃度トレンドが再現できる可能性が再び示唆された。一方で個数平均径のトレンドを考察すると課題が見られた。個数平均径のトレンドを **Figure S.4** に示す。

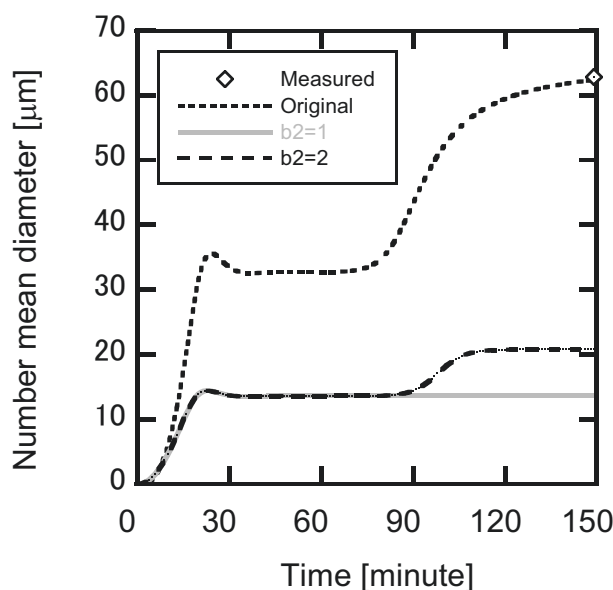


Figure S.4 Trend of number mean diameter with fixed secondary nucleation rate order.

いずれの場合も個数平均径は実験値に比べて小さく、現象を再現できているとは考えられない。二次核化速度定数のみが最適化できる唯一のパラメータであることが原因と考えられる。このように晶析速度パラメータにより個数平均径含めて粒子径データのトレンドも異なることから、今後は最終製品のみならず粒子径の途中経過のデータも増やすことでパラメータの精度は上がる可能性があるといえる。本研究で利用したレーザー回折式の粒子径分布測定装置等のオフライン測定装置の場合はサンプリングによりデータ点を増やすことが可能であるし、FBRM等のPAT装置を用いれば経時的な粒子径データが取得できる。

以上のように晶析後半における濃度トレンドの乖離については成長速度次数によって解消される可能性があることが示唆された。しかし、その場合の二次核化速度パラメータ推定には依然課題が残っている。本研究におけるパラメータ推定手法では、各晶析速度パラメータを逐次的に独立して推定している。つまり、独立した実験系においてまず成長速度パラメータを推定する。続いてまた独立した実験系で一次核化速度パラメータを推定する。最後に、これら成長速度パラメータおよび一次核化速度次数は固定値として二次核化速度パラメータを推定する。この逐次的にパラメータを推定し、そのパラメータを固定しながら次のパラメータを推定する手法は改善の余地があることが示唆された。各実験にはそれぞれ仮定事項があり、厳密にはその仮定は成立しないこともありうる。例えば、成長速度実験においては核化が起こらないと仮定しパラメータを推定しているが、二次核化（や一次核化）も含めて数値計算した結果により成長速度パラメータを推定することも選択肢としてありうる。また一次核化速度パラメータ推定実験では、一次核化のみ考慮し立式した理論式により決定している。しかし本研究において決定したパラメータを用いた数値計算結果によれば、例えば実験AN-3において核化検出した時点では一次核が 10^2 オーダー、二次核が 10^5 オーダーで存在する。検出時にはFBRMではノイズの中に埋まりシグナルとして検知していないため、少なくとも存在する核のほとんどが $10\text{ }\mu\text{m}$ 以下であることは実験的には言える事実ではあるが、実験において仮定している状況とは異なっている。このような仮定の下で決定

した成長速度パラメータや一次核化速度パラメータを固定値として二次核化速度パラメータを推定しているため、成長速度や一次核化速度パラメータ推定時に生じる仮定条件と実現象の間の乖離が二次核化速度パラメータ推定時に二次核化速度パラメータに反映される可能性が高い。本論文中では特に成長と二次核化の相互作用を考慮したパラメータ推定法が最も優先順位が高いという意味で記載したが、これだけに限らずパラメータ推定手法は今後も考察および改善が必要であると考えられる。

使用記号

A	Antisolvent composition	[kg-antisolvent/kg-solvent]
B_1	Primary nucleation rate	[#/(s kg-solvent)]
b_1	Primary nucleation rate order	[-]
B_2	Secondary nucleation rate	[#/(s kg-solvent)]
b_2	Secondary nucleation rate order	[-]
$C_{\text{normalized}}$	Normalized solute concentration	[-]
C_s	Solute concentration	[kg-solute/kg-solvent]
C_s^*	Solubility	[kg-solute/kg-solvent]
C_{sol}	Solvent concentration	[kg-solvent/kg-total]
D	Number mean diameter	[m]
$D_{\text{normalized}}$	Normalized number mean diameter	[-]
D_v	Mean volume diameter	[m]
F_a	Mass feed rate	[kg-total/s]
$F_{\text{calc},j}$	Calculated ΔL and concentration with normalization	[-]
$F_{\text{meas},j}$	Measured ΔL and concentration with normalization	[-]
$f(L,t)$	Number frequency	[1/m]
G	Crystal growth rate	[m/s]
g	Crystal growth rate order	[-]
J	Evaluation function	[-]
j	Number of data for optimization	[-]
k_{b1}	Primary nucleation rate constant	[kg-solvent ^{b_1-1} /(s kg-solute ^{b_1})]
k_{b2}	Secondary nucleation rate constant	[kg-solvent ^{b_2} /(m ³ s kg-solute ^{b_2})]
k_g	Crystal growth rate constant	[m kg-solvent/(s kg-solute)]
k_v	Volume shape factor	[-]
L	Crystal size	[m]
L_0	Nucleus crystal size	[m]
M	Solvent mass	[kg-solvent]
M_{tot}	Total mass	[kg-total]
m_{seed}	Mass of seed crystals	[kg]
N	Number of crystals	[#]
N_{seed}	Number of seed crystals	[#]
n	Number of data of solute concentration	[-]
$n(L,t)$	Population density	[#/(m kg-solvent)]
$(N/M)_{\text{det}}$	Number density at the detection point	[#/kg-solvent]

R_A	Specific antisolvent addition rate	[kg-antisolvent/(s kg-solvent)]
R_C	Supersaturation generation rate	[kg-solute/(s kg-solvent)]
T	Temperature	[°C]
t	Time	[s]
t_1	Time at end of antisolvent addition or cooling	[s]
t_2	Time at detection of nucleation	[s]
t_{ndm}	Modified induction time	[s]
w_C	Weight coefficient for concentration	[-]
w_D	Weight coefficient for number mean diameter	[-]
α_c	Antisolvent composition coefficient	[-]
α_n	Number coefficient of seed crystals	[-]
ΔA	Difference in antisolvent composition as supersaturation	[kg-antisolvent/kg-solvent]
ΔA_{det}	Difference in antisolvent composition at the detection point	[kg-antisolvent/kg-solvent]
ΔC	Difference in concentration as supersaturation	[kg-solute/kg-solvent]
ΔC_{det}	Difference in concentration at the detection point	[kg-solute/kg-solvent]
μ_i	i th order moment	[m ^{i} /kg-solvent]
ρ_c	Solid density	[kg/m ³]

参考文献

1. Brown DG, Wobst HJ. A Decade of FDA-Approved Drugs (2010-2019): Trends and Future Directions. *Journal of Medicinal Chemistry* 2021; **64**(5): 2312–2338. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c01516.
2. Tominaga T, Yasuda N. ICH 30th Anniversary: Summary of 30 years and future prospects with the role of Japan. *PHARM TECH JAPAN* 2021; **37**(4): 559–569.
3. 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 薬食審査発第0628第1号. 2010.
4. Okuda H. Overview of ICH Activities for Quality Assurance of Chemistry Synthesized Drugs over 30 Years. *PHARM TECH JAPAN* 2021; **37**(4): 570–575.
5. 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 薬食審査発第0710第9号. 2014.
6. Chen J, Sarma B, Evans JMB, Myerson AS. Pharmaceutical crystallization. *Crystal Growth and Design* 2011; **11**(4): 887–895. DOI: 10.1021/cg101556s.
7. Wang J, Li F, Lakerveld R. Process intensification for pharmaceutical crystallization. *Chemical Engineering and Processing - Process Intensification* 2018; **127**(January): 111–126. DOI: 10.1016/j.cep.2018.03.018.
8. 久保田徳昭. 分かり易い貧溶媒晶析. 分離技術会; 2013.
9. 化学工学会. 晶析工学は、どこまで進歩したか. 三恵社; 2015.
10. Kubota N, Kubota K. Contact nucleation of $\text{MgSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ at low impact energy levels. *Journal of Crystal Growth* 1982; **57**(2): 211–215. DOI: 10.1016/0022-0248(82)90476-6.
11. Kubota N, Kubota K. Secondary nucleation of magnesium sulphate from single seed crystal by fluid shear in agitated supersaturated aqueous solution. *Journal of Crystal Growth* 1986; **76**(1): 69–74. DOI: 10.1016/0022-0248(86)90010-2.
12. Nývlt J. Kinetics of nucleation in solutions. *Journal of Crystal Growth* 1968; **3–4**(C): 377–383. DOI: 10.1016/0022-0248(68)90179-6.
13. Davey RJ, Allen K, Blagden N, Cross WI, Lieberman HF, Quayle MJ, *et al.* Crystal engineering-nucleation, the key step. *CrystEngComm* 2002; **4**(47): 257–264. DOI: 10.1039/b203521a.
14. Allan S, Myerson, Bernhardt L, Trout. Nucleation from Solution. *Science* 2013; **341**(6148): 855–856. DOI: 10.1126/science.124302.
15. Vekilov PG. The two-step mechanism of nucleation of crystals in solution. *Nanoscale* 2010; **2**(11): 2346–2357. DOI: 10.1039/c0nr00628a.
16. Nakamuro T, Sakakibara M, Nada H, Harano K, Nakamura E. Capturing the Moment of Emergence of Crystal Nucleus from Disorder. *Journal of the American Chemical Society* 2021; **143**(4): 1763–1767. DOI: 10.1021/jacs.0c12100.
17. Kubota N. A new interpretation of metastable zone widths measured for unseeded solutions. *Journal of Crystal Growth* 2008; **310**(3): 629–634. DOI: 10.1016/j.jcrysgro.2007.11.123.
18. Kubota N. A unified interpretation of metastable zone widths and induction times measured for seeded solutions. *Journal of Crystal Growth* 2010; **312**(4): 548–554. DOI: 10.1016/j.jcrysgro.2009.11.030.
19. Kubota N. An interpretation of the metastable zone width concerning primary nucleation in anti-solvent crystallization. *Journal of Crystal Growth* 2008; **310**(22): 4647–4651. DOI: 10.1016/j.jcrysgro.2008.08.049.
20. Maosoongnern S, Flood AE. Validation of Models Predicting Nucleation Rates from Induction Times and Metastable Zone Widths. *Chemical Engineering and Technology* 2018; **41**(10): 2066–2076. DOI: 10.1002/ceat.201800313.
21. Mitchell NA, Frawley PJ. Nucleation kinetics of paracetamol-ethanol solutions from metastable zone widths. *Journal of Crystal Growth* 2010; **312**(19): 2740–2746. DOI: 10.1016/j.jcrysgro.2010.05.043.
22. Trifkovic M, Sheikhzadeh M, Rohani S. Determination of metastable zone width for combined anti-solvent/cooling crystallization. *Journal of Crystal Growth* 2009;

- 311(14): 3640–3650. DOI: 10.1016/j.jcrysgro.2009.04.030.
23. Ó'Ciardhá CT, Frawley PJ, Mitchell NA. Estimation of the nucleation kinetics for the anti-solvent crystallisation of paracetamol in methanol/water solutions. *Journal of Crystal Growth* 2011; **328**(1): 50–57. DOI: 10.1016/j.jcrysgro.2011.06.017.
 24. Kubota N, Kobari M, Hirasawa I. Analytical and numerical study of detector sensitivity and resolution effects on metastable zone width. *CrystEngComm* 2013; **15**(11): 2091–2098. DOI: 10.1039/c2ce26968f.
 25. Kubota N, Kobari M, Hirasawa I. Effects of detector sensitivity and resolution on induction time reading. *CrystEngComm* 2014; **16**(6): 1103–1112. DOI: 10.1039/c3ce42019a.
 26. Kubota N. Effect of sample volume on metastable zone width and induction time. *Journal of Crystal Growth* 2012; **345**(1): 27–33. DOI: 10.1016/j.jcrysgro.2012.01.034.
 27. Kubota N. Analysis of the effect of volume on induction time and metastable zone width using a stochastic model. *Journal of Crystal Growth* 2015; **418**: 15–24. DOI: 10.1016/j.jcrysgro.2015.02.021.
 28. Kobari M, Kubota N, Hirasawa I. Computer simulation of metastable zone width for unseeded potassium sulfate aqueous solution. *Journal of Crystal Growth* 2011; **317**(1): 64–69. DOI: 10.1016/j.jcrysgro.2010.12.069.
 29. Mitchell NA, Frawley PJ, Ó'Ciardhá CT. Nucleation kinetics of paracetamolethanol solutions from induction time experiments using Lasentec FBRM®. *Journal of Crystal Growth* 2011; **321**(1): 91–99. DOI: 10.1016/j.jcrysgro.2011.02.027.
 30. Omar HM, Rohani S. Crystal Population Balance Formulation and Solution Methods: A Review. *Crystal Growth and Design* 2017; **17**(7): 4028–4041. DOI: 10.1021/acs.cgd.7b00645.
 31. Seki H, Furuya N, Hoshino S. Evaluation of controlled cooling for seeded batch crystallization incorporating dissolution. *Chemical Engineering Science* 2012; **77**: 10–17. DOI: 10.1016/j.ces.2012.01.057.
 32. Acevedo D, Tandy Y, Nagy ZK. Multiobjective Optimization of an Unseeded Batch Cooling Crystallizer for Shape and Size Manipulation 2015. DOI: 10.1021/acs.iecr.5b00173.
 33. Aamir E, Nagy ZK, Rielly CD. Optimal seed recipe design for crystal size distribution control for batch cooling crystallisation processes. *Chemical Engineering Science* 2010; **65**(11): 3602–3614. DOI: 10.1016/j.ces.2010.02.051.
 34. Kobari M, Kubota N, Hirasawa I. A population balance model for solvent-mediated polymorphic transformation in unseeded solutions. *CrystEngComm* 2014; **16**(27): 6049–6058. DOI: 10.1039/c4ce00828f.
 35. Nagy ZK, Fujiwara M, Braatz RD. Modelling and control of combined cooling and antisolvent crystallization processes. *Journal of Process Control* 2008; **18**(9): 856–864. DOI: 10.1016/j.jprocont.2008.06.002.
 36. Kobari M, Kubota N, Hirasawa I. Simulation of metastable zone width and induction time for a seeded aqueous solution of potassium sulfate. *Journal of Crystal Growth* 2010; **312**(19): 2734–2739. DOI: 10.1016/j.jcrysgro.2010.05.042.
 37. de Souza LGM, Janiga G, John V, Thévenin D. Reconstruction of a distribution from a finite number of moments with an adaptive spline-based algorithm. *Chemical Engineering Science* 2010; **65**(9): 2741–2750. DOI: 10.1016/j.ces.2010.01.007.
 38. Li H, Kawajiri Y, Grover MA, Rousseau RW. Modeling of Nucleation and Growth Kinetics for Unseeded Batch Cooling Crystallization. *Industrial and Engineering Chemistry Research* 2017; **56**(14): 4060–4073. DOI: 10.1021/acs.iecr.6b04914.
 39. Ó'ciardhá CT, Hutton KW, Mitchell NA, Frawley PJ. Simultaneous parameter estimation and optimization of a seeded antisolvent crystallization. *Crystal Growth and Design* 2012; **12**(11): 5247–5261. DOI: 10.1021/cg3006822.
 40. Kobari M, Kubota N, Hirasawa I. Secondary nucleation-mediated effects of stirrer speed and growth rate on induction time for unseeded solution. *CrystEngComm* 2012; **14**(16): 5255–5261. DOI: 10.1039/c2ce25248a.

41. 久保田徳昭, 平沢泉, 小針昌則. 晶析工学. 東京電機大学出版局; 2016.
42. Nonoyama N, Hanaki K, Yabuki Y. Constant supersaturation control of antisolvent-addition batch crystallization. *Organic Process Research and Development* 2006; **10**(4): 727–732. DOI: 10.1021/op0600052.
43. Trifkovic M, Sheikhzadeh M, Rohani S. Kinetics estimation and single and multi-objective optimization of a seeded, anti-solvent, isothermal batch crystallizer. *Industrial and Engineering Chemistry Research* 2008; **47**(5): 1586–1595. DOI: 10.1021/ie071125g.
44. Yang Y, Nagy ZK. Model-based systematic design and analysis approach for unseeded combined cooling and antisolvent crystallization (CCAC) systems. *Crystal Growth and Design* 2014; **14**(2): 687–698. DOI: 10.1021/cg401562t.
45. Hojjati H, Rohani S. Measurement and prediction of solubility of paracetamol in water-isopropanol solution. Part 1. Measurement and data analysis. *Organic Process Research and Development* 2006; **10**(6): 1101–1109. DOI: 10.1021/op060073o.
46. Jagadesh D, Kubota N, Yokota M, Sato A, Tavare NS. Large and mono-sized product crystals from natural cooling mode batch crystallizer. *Journal of Chemical Engineering of Japan* 1996; **29**(5): 865–873. DOI: 10.1252/jcej.29.865.
47. Miwa S. *Funtai kogaku tsuron (An outline of powder technology)*. Tokyo: Nikkan kogyo shimbun, Ltd.; 1981.
48. Matsuyama T, Yamamoto H. Shape problem on laser diffraction method -A discussion on particle shape and case studies-. *Journal of the Society of Powder Technology, Japan* 2004; **41**(4): 275–282. DOI: 10.4164/sptj.41.275.
49. O'Neil MJ, Smith A, Heckelman PE, editors. *The Merck index : an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*. 13th ed. Whitehouse Station, NJ: Merck Research Laboratories, division of Merck; 2001.
50. Ó'ciardhá CT, Mitchell NA, Hutton KW, Frawley PJ. Determination of the crystal growth rate of paracetamol as a function of solvent composition. *Industrial and Engineering Chemistry Research* 2012; **51**(12): 4731–4740. DOI: 10.1021/ie2020262.
51. Mullin JW. *Crystallization*. 4th ed. Butterworth Heinemann; 2001.
52. Tai Y Clifford. Crystallization Kinetics Revealed from Experimental Data Analyzed by the Two-Step Growth Model. *Journal of Chemical Engineering of Japan* 1997; **30**(3): 373–381.
53. Nagy ZK, Fujiwara M, Woo XY, Braatz RD. Determination of the kinetic parameters for the crystallization of paracetamol from water using metastable zone width experiments. *Industrial and Engineering Chemistry Research* 2008; **47**(4): 1245–1252. DOI: 10.1021/ie060637c.
54. Kobari M, Kubota N, Hirasawa I. Deducing primary nucleation parameters from metastable zone width and induction time data determined with simulation. *CrystEngComm* 2013; **15**(6): 1199–1209. DOI: 10.1039/c2ce26679b.
55. Toyokura K, Mogi J, Hirasawa I. SECONDARY NUCLEATION OF K-ALUM BY MIN-IMUM SIZE SEEDS IN A STIRRED VESSEL. *JOURNAL OF CHEMICAL ENGINEERING OF JAPAN* 1977; **10**(1): 35–39.
56. Toyokura K, Uchiyama M, Hirasawa I, Kawai M. Effect of Collision by Agitation of Impeller on Secondary Nucleation Rate of K-Alum. 化学工学論文集 1979; **5**(6): 596–600.
57. Garside J, Jancic SJ. Measurement and Scale-Up of Secondary Nucleation Kinetics for the Potash Alum-Water System. *AIChE Journal* 1979; **25**(6): 948–958.
58. Worlitschek J, Mazzotti M. Model-based optimization of particle size distribution in batch-cooling crystallization of paracetamol. *Crystal Growth and Design*, vol. 4, 2004. DOI: 10.1021/cg034179b.

謝辞

本論文作成にあたり非常に多くの方のご指導・ご協力を賜りました。ここに感謝の意を表します。

早稲田大学大学院 先進理工学研究科 応用化学専攻教授 平沢泉先生には指導教官として終始温かいご指導を頂くとともに、修士課程および企業に入ってから十数年に渡りご助言を頂きました。深謝いたします。また同専攻教授 野田優先生並びに東京農工大学大学院 工学研究院教授 滝山博志先生には副査としてご助言を頂くとともに本論文の細部に渡りご指導いただきました。深謝いたします。

株式会社 K&J (元日揮株式会社) 小針昌則博士には晶析の数値計算に関して基礎から丁寧なご指導を頂き、後述の共同研究においては共同研究者として度重なる討論を頂きました。深謝いたします。本研究は日揮株式会社とエーザイ株式会社における「貧溶媒晶析の粒径分布予測シミュレーションに関する共同研究」を基に新たな考察を加え発展させた成果をまとめたものです。当時のエーザイ株式会社原薬研究部長 田上克也博士、並びに同プロセス工学研究室長 中宏行博士には、共同研究の実施を承認して頂くとともに、研究環境を提供して頂きました。感謝いたします。またエーザイ株式会社原薬研究部 松尾公博博士には多変量解析に関してご指導いただきました。感謝いたします。

最後になりますが、本研究は全期間において子育てとの両立をせねばならず、パートナーである松本郁美氏には実験のサポートまでも含めて多大なサポートを頂き、そのおかげで完成させることができました。ここに深く感謝いたします。

早稲田大学 博士（工学） 学位申請 研究業績書

氏名： 小寺 孝憲

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	"Nucleation Kinetics Estimated by Using the Modified Induction Time in Cooling Crystallization and the Applicability to the Combined Process of Antisolvent and Cooling Crystallization", J. Chem. Eng. Jpn., 53(11), 698-707 (2020). Takanori Kodera, Masanori Kobari, Izumi Hirasawa.
○ 論文	"Experimental Estimation of Primary and Secondary Nucleation Kinetics of Antisolvent Crystallization As Measured by Induction Time", Org. Process Res. Dev., 24, 2724-2732 (2019). Takanori Kodera, Masanori Kobari, Izumi Hirasawa.
○ 論文	"Modeling and Growth Kinetics of Antisolvent Crystallization Applied to the Pharmaceutical Industry", Chem. Eng. Technol., 42, 1458-1465 (2019). Takanori Kodera, Masanori Kobari, Izumi Hirasawa.
講演	"Crystallization Kinetics in Antisolvent and Cooling Crystallization Aiming for Process Simulation in Pharmaceutical Industry", The 5th Asian Crystallization Technology Symposium (ACTS-2021), 2021.05.26-28 (on line), Takanori Kodera, Masanori Kobari, Izumi Hirasawa.
講演	“工業応用を志向した貧溶媒および冷却晶析における晶析速度解析”，関西地区分離技術講演会，2020.12.16(オンライン)，小寺孝憲，小針昌則，平沢泉
講演	“貧溶媒晶析および冷却晶析における晶析速度解析と 原薬プロセス開発応用への課題”，プロセス化学会 2020ウインターシンポジウム，2020.11.13(オンライン)，小寺孝憲，小針昌則，平沢泉
講演	“医薬品原薬プロセス研究における晶析事例”，関西地区分離技術講演会，2019.12.06(大阪)，小寺孝憲
講演	“原薬粒子径制御に向けた貧溶媒晶析モデリングと速度パラメーターの実験的推定”，7th PhysChem Forum Japan, 2019.11.22(茨城)，小寺孝憲
講演	“医薬品原薬製造プロセス研究における晶析の適用事例”，第50回CEシリーズ講習会(化学工学会関東支部)，2018.12.07(東京)，小寺孝憲
講演	“Modeling and crystallization kinetics of antisolvent crystallization of paracetamol (acetaminophen)”，25th International Workshop on Industrial Crystallization (BIWIC 2018), 2018.09.05-07 (Rouen, France), Takanori Kodera, Masanori Kobari, Izumi Hirasawa.