

早稲田大学大学院 先進理工学研究科

博士論文審査報告書

論文題目

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

申請者

小寺 孝憲

Takanori KODERA

応用化学専攻 化学工学研究

2022年2月

医薬品原薬結晶の有効性に関与する粒子径や多形は、晶析プロセスで制御され、中でも貧溶媒添加は、原薬製造において多用される晶析法である。また、医薬品の開発は効率化、高速化への要求が強く、希望の結晶を得るための実験の効率化が求められるため、近年シミュレーション技術が課題の解決手法になっている。晶析は、高品質の結晶を積み上げる技術として、広い分野で用いられる単位操作である。そこで、本研究では結晶個数に着目した準安定域の解釈を活用したシミュレーション技術を確立することを目指した。申請者は、貧溶媒晶析モデルを提案した上で、核化および成長速度パラメータの推定手法を見出し、推定したパラメータによる貧溶媒晶析や冷却晶析の粒径シミュレーションへの適用可能性を検証している。

以下、各章の評価を記載する。

第1章では、工学的な背景と、結晶個数に着目した準安定域幅の解釈を活用したシミュレーションの現状と課題を整理、体系化している。

第2章では、貧溶媒晶析のモデリングおよび一次核化速度パラメータ推定のための理論式を提出し、一次核と二次核の区別を明確にした。ここで、一次核化速度のパラメータを修正待ち時間法により推定する手法を新規に提案したことは高く評価できる。

第3章では、貧溶媒晶析における晶析速度パラメータ推定とシミュレーション結果を通して、これまで未知とされていた核検出時の個数密度を推算できることを明らかにしている。さらに、成長速度、核発生速度のパラメータを決定し、貧溶媒晶析実験の濃度変化や製品結晶の個数基準平均径をシミュレーションできたことは、晶析過程を予測しうる工学的価値の高いものと評価する

第4章では、原薬プロセス開発への適用を目指して、貧溶媒晶析で確立した手法を冷却晶析に拡張することを試みている。この結果、冷却晶析、および貧溶媒と冷却を直列につないだプロセスにおいて、シミュレーションの検証を行い、決定したパラメータにより、溶質濃度変化および個数基準の平均径を許容できる範囲で推定できることを明らかにした。このことは、本研究成果が原薬晶析プロセスの開発に適用できる可能性を示すものとして高く評価できる。

第5章は本論文で得られた成果について要約している。

以上のように、本論文は、貧溶媒晶析モデリングを実施し、定義した結晶成長、一次核化、二次核化速度パラメータの推定手法を確立した。さらに得られた速度パラメータを用いて、医薬品原薬プロセスに適用できる精度で、貧溶媒および冷却晶析をシミュレーション可能であることを明らかにした。本論文の一連の研究成果は、医薬品原薬開発をはじめ広く晶析プロセスに適用可能であり、速度過程追跡や晶析速度のパラメータ推定手法の深化に寄与するとともに、効率的な晶析プロセスの確立に貢献すると考える。

よって、本論文は、博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認め

る。

2022年1月

審査員：(主査) 早稲田大学 教授 工学博士 (早稲田大学)

平沢 泉 (署名) _____

早稲田大学 教授 博士 (工学) (東京大学)

野田 優 (署名) _____

東京農工大学 教授 博士 (工学) (東京工業大学)

滝山 博志 (署名) _____