

Title	光技術による有機物の結晶化制御法の開発と結晶化ダイナミクスの解明
Author(s)	釣, 優香
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/88059">https://hdl.handle.net/11094/88059</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

## 論文内容の要旨

氏名 ( 釣 優香 )

論文題名 光技術による有機物の結晶化制御法の開発と結晶化ダイナミクスの解明

## 論文内容の要旨

現論文では、医薬品開発において重要工程となっている結晶多形（安定形、準安定形）の探索及び結晶化制御の高効率化を目指し、結晶化過程のその場観察による結晶化ダイナミクスの解明、及びその知見を基に結晶化制御技術の確立に取り組んだ。第1章では、医薬品産業やさまざまな分野における結晶多形の取り扱いについて記述し、本論文の研究背景と目的を述べた。第2章では、溶液からの結晶化現象を説明し、結晶化過程における結晶核形成及び結晶成長原理についてまとめた。さらに、結晶多形現象における核形成速度論と溶液媒相転移について記述し、本研究の指針を示した。第3章では、結晶構造の類似性によって同一結晶内で多形が混在してintergrowthを形成するという特徴を有しているアスピリン（解熱鎮痛剤）を研究対象として用い、成長過程をラマン顕微鏡及び位相差顕微鏡によってその場観察した。準安定形の結晶表面に対する安定形の成長によってintergrowthが形成されることを明らかにし、成長初期における結晶多形同定の重要性を示した。第4章では、過飽和溶液に対してレーザーという外部物理刺激を与えて結晶化を誘起する技術を用い、当該技術におけるパルス時間幅が結晶化に与える影響を調査した。レーザー誘起結晶化技術では、集光点で形成されるキャビテーションバブルが局所的な濃度上昇を引き起こし、結晶化を誘起すると考えられている。本章では、結晶化の観察が容易な尿素をモデル材料として用いて、さまざまな照射条件下で結晶化を行った。その結果、パルス時間幅が長くなると、キャビテーションバブルの形成に加えて溶液温度上昇が引き起こされ、これらの2つの影響によって局所的な過飽和状態が変化することを見出した。これらの影響を考慮し、化合物に応じた適切な照射条件を選択する必要性を示した。第5章では、レーザー誘起結晶化におけるキャビテーションバブル発生に伴う濃度変化を光学的な観測手法を用いて高速度観察を行い、キャビテーションバブルの挙動に伴う濃度変化を初めて可視化することに成功した。集光点における高濃度領域の形成過程を解析し、レーザー誘起結晶化過程における核形成現象について考察した。第6章では、第4章、第5章で得られた知見を踏まえて、多形制御が極めて困難であるアスピリンに対してレーザー誘起結晶化技術を適用し、準安定形の選択的な結晶化に取り組んだ。その結果、本手法では、照射条件によってキャビテーションバブルの形成を詳細に制御できるため、その最適化によって核形成頻度が制御でき、高品質な準安定形の単一結晶作製に成功した。さらにこの結晶を用いて、アスピリンの相転移観察も行った。第7章では、レーザー以外の結晶化制御技術として、プラスチック球を用いた超音波照射による結晶化技術を用いて、有機溶媒下におけるアセトアミノフェン（解熱鎮痛剤）の準安定形の結晶化に取り組んだ。その結果、適切にプラスチック球の素材を選択することで、準安定形結晶化を高効率化できることを示した。本手法では溶液全体でキャビテーションバブルが形成されるため、アセトアミノフェンのような多形間の結晶構造や安定性に有意な差がある化合物の場合、高効率な結晶化制御を実現できることを示した。第8章では、本研究の成果を総括し、今後の課題と将来の展望について述べ、本論文の結論とした。

本論文では、化合物に応じた結晶化技術を最適化して適用し、結晶化制御を実現するための指標を示した。以上の成果は、今後医薬品候補化合物に限らず、さまざまな分野において結晶化が困難とされているような化合物の結晶化実現につながると結論付けた。

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( 釣 優 香 )			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	森勇介
	副 査	教授	吉村政志
	副 査	教授	吉川洋史
	副 査	准教授	丸山美帆子

## 論文審査の結果の要旨

本論文では、医薬品開発において重要工程となっている結晶多形（安定形、準安定形）の探索及び結晶化制御の高効率化を目指し、結晶化過程のその場観察による結晶化ダイナミクスの解明、及びその知見を基に結晶化制御技術の確立に取り組んでいる。第1章では、医薬品産業やさまざまな分野における結晶多形の取り扱いについて記述し、本論文の研究背景と目的を述べている。第2章では、溶液からの結晶化現象を説明し、結晶化過程における結晶核形成及び結晶成長原理についてまとめている。さらに、結晶多形現象における核形成速度論と溶液媒介相転移について記述し、本研究の指針を示している。第3章では、結晶構造の類似性によって同一結晶内で多形が混在して intergrowth を形成するという特徴を有しているアスピリン（解熱鎮痛剤）を研究対象として用い、成長過程をラマン顕微鏡及び位相差顕微鏡によってその場観察している。準安定形の結晶表面に対する安定形の成長によって intergrowth が形成されることを明らかにし、成長初期における結晶多形同定の重要性を示している。第4章では、過飽和溶液に対してレーザーという外部物理刺激を与えて結晶化を誘起する技術を用い、当該技術におけるパルス時間幅が結晶化に与える影響を調査している。レーザー誘起結晶化技術では、集光点で形成されるキャビテーションバブルが局所的な濃度上昇を引き起こし、結晶化を誘起すると考えている。本章では、結晶化の観察が容易な尿素をモデル材料として用いて、さまざまな照射条件下で結晶化を行っている。その結果、パルス時間幅が長くなると、キャビテーションバブルの形成に加えて溶液温度上昇が引き起こされ、これらの2つの影響によって局所的な過飽和状態が変化することを見出している。これらの影響を考慮し、化合物に応じて適切な照射条件を選択する必要性を示している。第5章では、レーザー誘起結晶化におけるキャビテーションバブル発生に伴う濃度変化を光学的な観測手法を用いて高速度観察を行っている。キャビテーションバブルはレーザー伝搬方向に伸びた楕円球形状をしており、その方向からの大きな収縮に伴う濃度変化を初めて可視化することに成功している。集光点における高濃度領域の形成過程を解析し、レーザー誘起結晶化過程における核形成現象について考察している。第6章では、第4章、第5章で得られた知見を踏まえて、多形制御が極めて困難であるアスピリンに対してレーザー誘起結晶化技術を適用し、準安定形の選択的な結晶化に取り組んだ。その結果、本手法では、照射条件によってキャビテーションバブルの形成を詳細に制御できるため、その最適化によって核形成頻度が制御でき、高品質な準安定形の単一結晶作製に成功している。さらにこの結晶を用いて、アスピリンの相転移観察も行っている。第7章では、レーザー以外の結晶化制御技術として、プラスチック球を用いた超音波照射による結晶化技術を用いて、有機溶媒下におけるアセトアミノフェン（解熱鎮痛剤）の準安定形の結晶化に取り組んだ。その結果、適切にプラスチック球の素材を選択することで、準安定形結晶化を高効率化できることを示している。本手法では溶液全体でキャビテーションバブルが形成されるため、アセトアミノフェンのような多形間の結晶構造や安定性に有意な差がある化合物の場合、高効率な結晶化制御を実現できることを示している。第8章では、本研究の成果を総括し、今後の課題と将来の展望について述べ、本論文の結論としている。

以上のように本論文では、化合物に応じて結晶化技術を最適化して適用し、結晶化制御を実現するための指標を示している。以上の成果は、今後医薬品候補化合物に限らず、さまざまな分野において結晶化が困難とされているような化合物の結晶化実現につながるものであり、材料科学分野の進歩を加速させる成果と言える。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。