

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	超臨界溶体急速膨張法におけるナノ粒子設計に関する研究
Title(English)	
著者(和文)	坂部 淳一
Author(English)	Junichi Sakabe
出典(和文)	学位:博士（工学）, 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第9764号, 授与年月日:2015年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:下山 裕介,久保内 昌敏,太田口 和久,伊東 章,森 伸介,内田 博久
Citation(English)	Degree:, Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第9764号, Conferred date:2015/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Type(English)	Doctoral Thesis

大学院理工学研究科 化学工学専攻

超臨界溶体急速膨張法における ナノ粒子設計に関する研究

博士論文

指導教員 下山 裕介 准教授

坂部淳一

目次

第1章 緒言	5
1.1 研究背景	5
1.2 目的	6
1.3 本論文の構成	7
第2章 既往の研究	9
2.1 超臨界流体を利用した微粒子創製技術	9
2.1.1 急速膨張法 (Rapid expansion method)	9
2.1.2 貧溶媒添加法 (Antisolvent recrystallization method)	11
2.2 超臨界二酸化炭素に対する溶解度の相関および推算	18
2.2.1 相平衡の基礎式	18
2.2.2 van der Waals 型状態方程式	18
2.2.3 ビリアル型状態方程式	20
2.2.4 統計熱力学モデル	20
2.3 RESS 法における粒子創製モデル	25
2.3.1 結晶核生成	25
第3章 超臨界二酸化炭素を利用した溶体急速膨張法による薬物の微粒子創製	33
3.1 試料	33
3.2 実験装置	33
3.2.1 実験装置の概要	33
3.2.2 各部の詳細	37
3.3 実験方法	41
3.3.1 操作手順	41
3.3.2 分析方法	42
3.4 実験条件	42

3.4.1	溶質溶解温度・圧力の影響.....	42
3.4.2	膨張前温度の影響.....	42
3.4.3	ノズル温度の影響.....	43
3.4.4	ジャケット温度の影響.....	43
3.4.5	捕集距離の影響.....	43
3.5	結果および考察	45
3.5.1	溶質溶解部温度・圧力の影響.....	45
3.5.2	膨張前温度の影響.....	60
3.5.3	ノズル温度の影響.....	64
3.5.4	ジャケット温度の影響.....	70
3.5.5	捕集距離の影響.....	74
3.6	本章のまとめ	78
第4章	超臨界二酸化炭素に対する薬物の溶解度相関モデルの構築	79
4.1	基礎式	79
4.2	状態方程式	81
4.2.1	空孔理論に基づく状態方程式.....	81
4.3	パラメータの決定	82
4.3.1	二酸化炭素のパラメータ	82
4.3.2	薬物のパラメータの決定.....	82
4.4	結果および考察	87
4.5	本章のまとめ	93
第5章	超臨界二酸化炭素に対する薬物の溶解度推算モデルの構築	94
5.1	基礎式	94
5.1.1	純固相モデル	94
5.1.2	混合固相モデル	95
5.2	パラメータの決定	100
5.2.1	薬物のパラメータの決定.....	100

5.3 結果および考察	102
5.4 本章のまとめ	111
第 6 章 粒子径ならびに粒子径分布の予測	112
6.1 平均粒子径の予測	112
6.2 粒径分布の予測	112
6.2.1 流体の状態量変化.....	112
6.3 結果および考察	115
6.3.1 平均粒子径の予測.....	115
6.3.2 粒径分布の予測.....	120
6.4 本章のまとめ	129
第 7 章 結言	130
使用記号	133
引用文献.....	135
謝辞	138

第1章 緒言

1.1 研究背景

医薬品の生産高を剤形分類別に比較した場合、経口投与される割合は全体の60%以上である[1]。薬物を固形製剤として経口投与し、期待される薬理効果を得るためには、薬物粒子が消化管内で崩壊・分散した後、溶解して吸収部位に到達してから消化管膜を透過し血中に入ることによって吸収される必要がある。このとき、水に対する溶解度が高い薬物では溶解よりも吸収過程が律速となるが、難水溶性薬物では溶解速度が吸収速度より小さいため溶解過程が律速となる。

近年の新薬開発では、候補薬物の多くが水に対して難溶性または不溶性であるためバイオアベイラビリティ (BA: Bioavailability) が低下するという問題が生じている。解決策の一つとして薬物を微細化し表面積を増加させることで溶解度と溶解速度を増加させることが有効な方法とされている。また、微細化された粒子は、ドラッグ・デリバリー・システム (DDS) など多岐にわたる投与方法が可能になるという利点も有している。

微細化の方法としては、晶析法や機械的粉碎法がよく用いられている。一般的に、数 μm のオーダーまでは機械的な破碎・粉碎方式が有効であるが、1 μm 以下になると反応による結晶の析出などが有効な手段となる[1]。

しかし、機械的粉碎法 (ボールミル, 高速回転ミル, ジェットミル, 攪拌ミルなどの物理的粉碎・分級) では、製造可能な粒子径はミクロンオーダーが限界、粉碎工程での粉碎機からのコンタミネーション、結晶構造の変化 (多形転移)、長期安定性の低下など種々の問題を有し、また晶析法 (噴霧乾燥法, 凍結乾燥法) では有機溶媒を用いることが多いため、結晶中の残留溶媒、廃液、固液分離工程の必要性、凝集といった問題を抱えている。そのため、これらの問題を解消した新たな微粒化技術の開発が望まれている。そこで、有機溶媒に代わる新たな溶媒として超臨界二酸化炭素を用いた微粒子創製法が注目されている。

これまでに、多くの研究者が超臨界二酸化炭素を用いた医薬品ナノ粒子の創製を検討している。Bolton らは、carbamazepine の微粒化を RESS (Rapid Expansion of Supercritical Solutions) 法によりおこない、原料の 1/60 の微粒子を生成した[2]。Charoenchaitrakool ら[3]は、非ステロイド系抗炎症薬である ibuprofen を対象にして、RESS 法による微粒子創製実験を行い 2.5 μm 以下の粒子創製に成功している。さらに、その粒子は、溶出試験によって原料粒子よりも初期溶解速度が 5 倍程度向上することを明らかにした。Sanli ら[4]は、RESS 法による粒子創製にお

いて過飽和度（溶解度差）は粒径や粒径分布に影響を与えると述べている。

そのため、超臨界二酸化炭素に対する薬物の溶解度に関する知見が非常に重要となる。しかし、医薬品の二酸化炭素に対する溶解度は実験条件が高圧であることや溶解度が極めて低いことから正確に測定することが非常に困難である。また、時間やコストの面からもすべての物質、条件の測定を行うことは現実的には不可能である。このことから、溶解度の相関、推算手法の確立が望まれている。高圧条件における相平衡計算において精度のよい相関、推算式は提案されているが、データフィッティングや臨界定数を必要とするため薬物の溶解度への適用が困難である。そのため、データフィッティングや臨界定数が不要である推算モデルの構築が望まれている。

また、超臨界二酸化炭素を利用した薬物の微粒子創製では、多くの研究者によってナノレベルの粒子創製が可能であり創製条件によって得られる粒子の特性（平均粒径、形状、結晶多形）が変化することが明らかにされている。薬物の微粒子創製においては、粒径、形状、結晶多形や粒径分布がその溶解性に大きく影響を与えるため、これらの特性を制御する必要がある。そのため、ただナノ粒子を創製するだけではなく所望の粒径および粒径分布の粒子を得られる技術、つまり、粒子設計技術の確立が不可欠であるといえる。

1.2 目的

以上のように超臨界流体を利用した医薬品の微粒化の研究が盛んにおこなわれており、ナノレベルの粒子創製に成功している。特に医薬品の微粒化といった観点からみると、高過飽和度を与えやすくナノレベルの微粒子創製が可能であり、環境や生体に対して安全である二酸化炭素を利用した RESS 法が適しているといえる。しかし、RESS 法を利用した医薬品の微粒化では、ただ微粒化すればよいのではなく必要に応じてその溶解性に大きく寄与する形状、粒径、結晶構造および粒径分布を制御できるような操作条件の設定が不可欠である。このことから、RESS 法を適用する上で考えられる操作因子を設定し、得られる粒子に及ぼす影響を検討する必要がある。しかし、RESS 法では操作因子同士が相互に影響しあっているため、種々の操作因子が生成粒子に及ぼす影響について整理されていない。

前報[5]では、テオフィリンの微粒化について検討し、ナノレベルの粒子創製が可能であることを報告した。さらに溶質溶解温度および圧力が粒子創製におよぼす影響を明らかにし、溶質溶解部と粒子回収部間の溶質の溶解度差（過飽和度）と平均粒径の間に線形性が成立することを示し、これに基づく粒子設計が可

能であることを報告した．本研究では，RESS 法によるテオフィリンの微粒子創製において，操作因子の粒子創製に及ぼす影響をさらに検討し粒子設計技術を提案する．

ここで，粒子設計において薬物の超臨界二酸化炭素に対する溶解度の把握が非常に重要である．しかし，現状の高圧系相平衡計算モデルでは薬物の溶解度を実験データや臨界定数なしで推算することが困難である．そこで，量子計算から得られる分子情報を用いることで，臨界定数，データフィッティングを必要としない超臨界二酸化炭素に対する薬物の溶解度推算モデルの構築をおこなう．

最後に，実験的に構築した粒子設計技術と新たな物性（溶解度）推算モデルを組み合わせることで RESS 法により得られる微粒子の平均粒径および粒径分布の予測法を確立することを目的とした．

1.3 本論文の構成

本論文は全 7 章で構成される．

第 1 章では，研究の背景と目的について概説した．

第 2 章では，超臨界二酸化炭素を利用した薬物の微粒化技術および超臨界二酸化炭素に対する溶解度の相関，推算法に関する既往の研究について述べた．また，RESS 法における流体解析および薬物の粒子生成モデルについての研究例を示し，その理論と結果について概説した．

第 3 章では，RESS 法による theophylline の微粒子創製実験の結果を示し，種々の操作因子が創製粒子に与える影響を検討し，粒子設計技術を提案した．

第 4 章では，空孔理論に基づく状態方程式に量子計算から得られる分子情報を組み合わせ薬物の超臨界二酸化炭素に対する溶解度の新規相関モデルを提案した．モデルの適応性を確認するために 18 種の薬物について相関結果と実験値との誤差を評価した．さらに，フィッティングパラメータ，圧力，薬物を構成する原子種が相関精度に与える影響を検討した．

第 5 章では，4 章で構築した空孔理論に基づく状態方程式に量子計算から得られる分子情報を組み合わせた溶解度相関モデルを実験値へのデータフィッティングが不要な溶解度推算モデルへと拡張した．また，固相を二酸化炭素と薬物の混合物と仮定する新たなモデルを提案し，純溶質と仮定する従来の考え方との推算精度に対する影響を検討した．さらに，圧力，構成原子種が溶解度の推算精度に与える影響を検討した．

第 6 章では，3 章において提案した過飽和度と平均粒径の関係性と 5 章で構築した溶解度推算モデルから RESS 法により創製される theophylline 粒子の平均粒

径の予測をおこなった。さらに、ノズル出口以降の流体解析から得られた二酸化炭素の温度分布と 3 章で提案した過飽和度と平均粒径の関係性を用いて粒径分布の予測をおこなった。

7 章では、本研究で得られた結果、考察をまとめ、本論文の結言とした。

第2章 既往の研究

2.1 超臨界流体を利用した微粒子創製技術

現在提案されている超臨界流体を用いた微粒子創製技術は、結晶形成における化学反応の有無により、物理的および化学的手法に大別される。物理的手法としては、超臨界流体を良溶媒として用いる急速膨張法と貧溶媒として用いる貧溶媒添加晶析法がある。また、化学的手法としては、超臨界流体を反応場として用いる反応晶析法がある。以下では、物理的手法について説明する。

2.1.1 急速膨張法 (Rapid expansion method)

溶媒-溶質系の相平衡（溶解度）は、その系の温度や圧力などの外部条件により大きく変化するため、これを利用した結晶化が可能となる。たとえば、系の状態を超臨界状態から常温常圧状態まで変化させた場合、超臨界流体は気体となるため、溶媒の溶解力が大きく減少し、溶解度が減少するため固体が析出する。特に、圧力を高圧から大気圧近くまで音速に近い速さで急激に変化させる手法を急速膨張法と呼ぶ。急速膨張法は膨張前の相状態が超臨界相であるときは RESS 法、気液相の場合は PGSS 法と呼ばれる。また本法の類似技術として、溶液と超臨界流体の混合物を急激に噴霧する超臨界噴霧乾燥法がある。

RESS 法 (Rapid Expansion of Supercritical Solutions method)

流体密度は、臨界点付近のわずかな圧力変化に伴い大きく変化する。一般に、物質の溶解度は溶媒の密度に比例する。そのため、超臨界流体に対する物質の溶解度は臨界点付近で大きく変化する。この性質を利用し、超臨界流体に溶質を溶解させ、微細なノズルを通じて大気圧近くまで急激に膨張（減圧）・低密度化することで、それに伴い溶質の超臨界流体に対する溶解度が大きく減少する。この溶解度差（過飽和度）が推進力となり、結晶核化、成長が起こり、粒子が得られる。これが RESS (Rapid Expansion of Supercritical Solutions) 法の原理である。本法では非常に高い過飽和度が短時間で形成されるため、ナノ微粒子の製造が可能である。この技術は、超臨界流体を利用した最初の微粒化技術として Krukonis

[6]により提案された。また，Matson [7]らによって，現在使われている RESS 法という名前は名付けられた。

Fig. 2.1 に RESS 法の装置概略図を示す。装置は主に，超臨界流体供給部，溶質溶解部，粒子生成直前部および粒子回収部から構成される。創製される粒子の特性は，主に溶質溶解部と粒子回収部の間の過飽和度，粒子生成直前部の相状態および膨張時の流体力学的効果などに支配される。そのため，溶質溶解部や粒子生成直前部の温度・圧力，粒子回収部の温度，ノズルの内径，長さ，形態が，結晶の粒径，粒径分布や形態を大きく変化させる操作因子となる。

RESAS 法 (Rapid Expansion from Supercritical to Aqueous Solution method)

Fig. 2.2 に RESAS 法の装置概略図を示す。RESAS 法は，溶質を溶解した超臨界流体を微細なノズルを通じて溶質が溶解しない，または溶質で飽和溶解させた水溶液中に直接噴射し結晶を析出させる。そのため，得られた粒子の完全回収が可能であり，分散剤を使用することで凝集の防止もおこなえる。また，核発生後の結晶成長が抑制されるため，小粒径の粒子を得ることができる。さらに，この手法では，微粒子の懸濁液を直接得ることが出来るため，懸濁液の製造工程の簡略化が可能である。

RESS 法や RESAS 法は原理や装置が簡単であり低コストで操作が可能であるという利点を有するが，超臨界流体に溶解しない物質には適用が困難であるという大きな欠点を有する。この場合，超臨界流体へのエントレーナ（共溶媒）添加により溶解度を向上させることが有効である。

PGSS 法 (Particles from Gas Saturated Solutions method)

Weidner [8]らにより提案された。PGSS 法では気体が溶解した溶体を微細なノズルを通じて急激に減圧（膨張）させると，圧力低下および温度低下により相状態が変化するため，溶体からの気体分離および結晶化が起こる。

Fig. 2.3 に PGSS 法の装置概略図を示す。PGSS 法では，超臨界流体に物質を溶解させる必要がないため，超臨界流体に溶解しない物質にも適用可能であり，溶体にするために必要な超臨界流体（または気体）の量は RESS よりも少ないという利点を有する。しかし，固体を溶体（融液）にするために，超臨界流体または

気体中での融点以上の温度が必要となるため、熱変性を起こす物質への適用は注意を要する。

超臨界噴霧乾燥法 (Supercritical assisted spray drying method)

従来の粒子製造法の一つとして、溶液を小液滴として熱風中に噴霧し、急速に乾燥させる方法である噴霧乾燥（スプレードライ）法がある。なかでも、小粒径の粒子の生成には、気体と液体を混合して液体を微細化する二流体ノズル方式が用いられるが、気体として窒素などを用いる場合は数 μm 程度が限界である。

そこで、さらに小粒径の粒子を得るための改良法として、亜臨界または超臨界二酸化炭素を利用した超臨界噴霧乾燥法が提案されている。この場合、溶液が超臨界二酸化炭素に溶解した流体が高圧から急激に大気圧まで減圧されるため、非常に微細な液滴が生成可能である。Sievers らはこの原理を利用して CAN-BD (Carbon Dioxide-Assisted Nebulization with a Bubble Dryer) 法を提案している[9]。

Fig. 2.4 に CAN-BD 法の装置概略図を示す。この方法は、体積の小さな T 字型混合器に溶液と超臨界二酸化炭素を供給し、混合させた後、キャピラリー管を通して高温の乾燥窒素が充填されている容器中に噴霧することで微粒子を創製する手法である。この手法では、溶液濃度や溶液と超臨界二酸化炭素の混合状態が生成微粒子の特性に大きな影響を与える。そこで、Reverchon は溶液と超臨界二酸化炭素が十分に溶解平衡に達するように混合器の後に飽和器を設置し、その後キャピラリー管を通して噴霧する SAA(Supercritical Assisted Atomization)法を提案している[10]。この手法により、より小粒径で、粒径分布が狭い微粒子の創製が可能である。以上の手法は、連続操作が可能であり、大がかりな装置が必要ないという利点を有する。

2.1.2 貧溶媒添加晶析法 (Antisolvent recrystallization method)

溶液に貧溶媒（溶質が不溶な溶媒）を加えることにより相平衡を変化させることで過飽和状態として結晶化を誘発させる手法が貧溶媒添加晶析法である。貧溶媒としては従来、液体溶媒が用いられてきたが近年、亜臨界流体または超臨界流体を利用することが提案されている。

超臨界流体を用いた貧溶媒添加晶析法は、混合後の貧溶媒を圧力変化のみにより完全に除去でき、液体良溶媒も超臨界流体抽出により取り除くことができる。そのため、製造工程の簡略化が可能である。また、超臨界流体と溶液の混合方法を変化させることで得られる粒径や形状の調節が可能であるなどの多くの

利点を有する．超臨界流体は溶液中での拡散速度が非常に高いため，短時間で相平衡が変化する．そのため，溶液を用いた手法よりも小粒径の粒子の製造が可能となる．

超臨界流体を利用した貧溶媒添加法は，超臨界流体と溶液の混合方法，回分，半回分，連続式の違いにより 3 つに大別される．溶液に対して貧溶媒である超臨界流体を導入する回分式の GAS (Gas Anti-solvent Recrystallization) 法，超臨界流体が充填された晶析槽に対して溶液を連続導入する半回分式の SAS (Supercritical Anti-Solvent recrystallization) 法，超臨界流体と溶液を同時に導入する連続式 SEDS (Solution-Enhanced Dispersion of Solids) 法である．

Fig. 2.5 に SAS 法の装置概略図を示す．この手法は，超臨界流体に不溶な溶質に適用可能であるため，低分子量の無機物から高分子量の有機化合物など幅広い物質に対して利用できる．また，フレキシブルな溶媒選択が可能である．

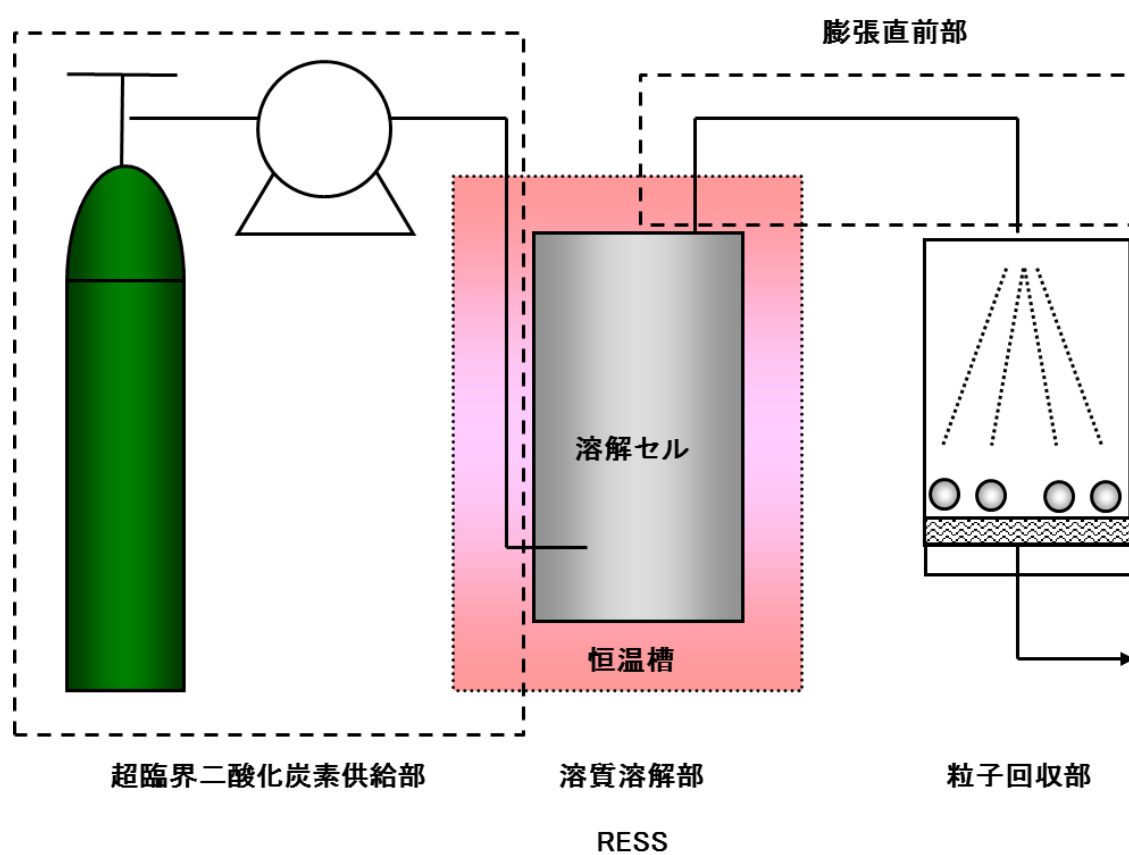


Fig. 2.1 Schematic diagram of RESS apparatus.

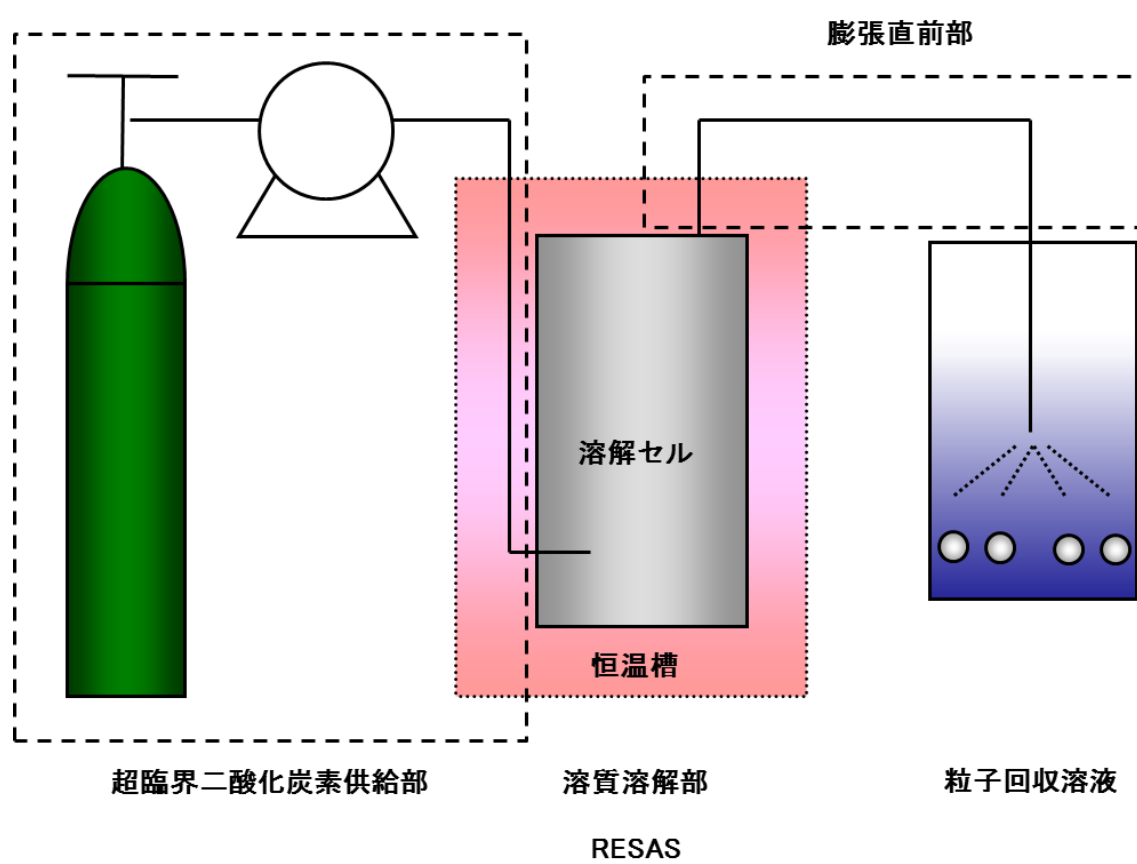


Fig. 2.2 Schematic diagram of RESAS apparatus.

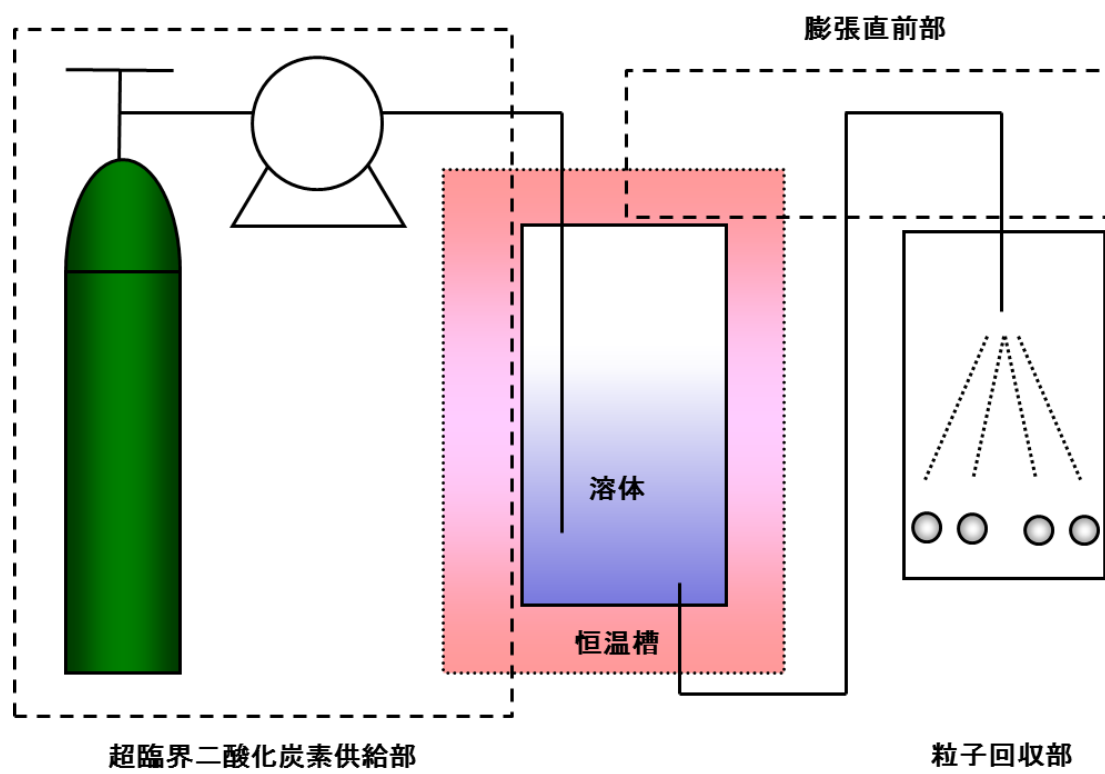


Fig. 2.3 Schematic diagram of PGSS apparatus.

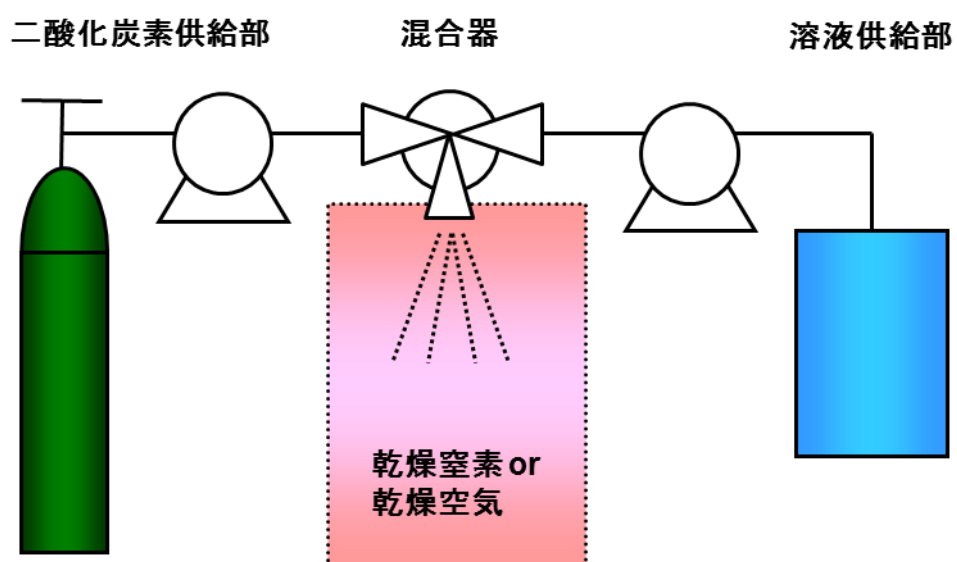


Fig. 2.4 Schematic diagram of CAN-BD apparatus.

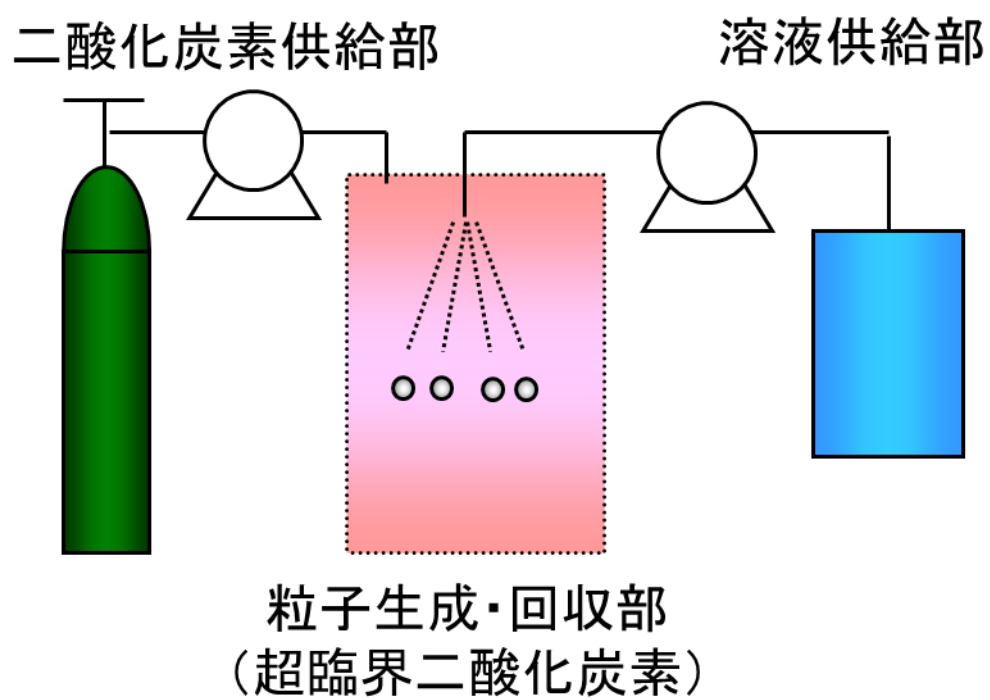


Fig. 2.5 Schematic diagram of SAS apparatus.

2.2 超臨界二酸化炭素に対する溶解度の相関および推算

2.2.1 相平衡の基礎式

2 相平衡の熱力学的条件は，両相の温度 T ，圧力 p が等しく，フガシティ f_i あるいは化学ポテンシャル μ_i が等しいことで与えられる．

$$f_i^I = f_i^{II} \quad , \quad \mu_i^I = \mu_i^{II} \quad (1)$$

フガシティを用いて相平衡計算をおこなうには，混合物における各成分のフガシティを状態方程式により計算する必要がある．フガシティは次式で与えられる．

$$f_i = p \phi_i x_i \quad (2)$$

$$\ln \phi_i = \frac{1}{RT} \int_V^\infty \left[\left(\frac{\partial p}{\partial n_i} \right)_{T,V,n_{j \neq i}} \right] dV - \ln z \quad (3)$$

ここで， ϕ_i はフガシティ係数， x_i はモル分率， $z = (pV/nRT)$ は圧縮因子を表す．

この式の右辺第一項の圧力 p の偏微分項に状態方程式を代入しフガシティ f_i を計算する．

2.2.2 van der Waals 型状態方程式

van der Waals は，分子の大きさや引力の効果を考慮し，実在流体の状態方程式を導いた[11]．この式は，初めて実在流体の挙動を定性的に正しく表現した．van der Waals 式を次に示す．

$$p = \frac{RT}{v-b} - \frac{a}{v^2} \quad (4)$$

$$a = (27R^2T_c^2)/(64p_c) = 3p_cv_c^2 = (9/8)RT_cv_c \quad (5)$$

$$b = RT_c/(8p_c) = v_c/3 \quad (6)$$

しかし、van der Waals 式は実験値との一致は良好であるとはいえない。特に高密度領域においては誤差が大きくなることが知られている。そのため、引力項や斥力項の表現を改良した van der Waals 型状態方程式が提案されている。工業的によく用いられている van der Waals 型状態方程式として Redlich-Kwong (RK)式[12], Soave-Redlich-Kwong (SRK)式[13], Peng-Robinson (PR)式[14]が挙げられる。Sandarusi らは、SRK 式における極性物質の飽和蒸気圧の計算精度を向上させるため、SRK 式中の引力パラメータの温度依存性を表現する項を修正した式を提案した[15]。また、Stryjek と Vera は PR 式における純物質の飽和蒸気圧の計算精度を向上させるために、引力パラメータの温度依存項に新たに 1 つのパラメータを導入した PRSV 式を提案している[16]。

Peng-Robinson (PR) 状態方程式

Peng, Robinson は[14], van der Waals 状態方程式の引力項を修正することで次式を提案した。

$$p = \frac{RT}{v-b} - \frac{\alpha a}{v(v+b)+b(v-b)} \quad (7)$$

$$a = 0.45724R^2 T_c^2 / p_c \quad (8)$$

$$b = 0.07780RT_c / p_c \quad (9)$$

$$\alpha = \left[1 + m \left\{ 1 - (T/T_c)^{0.5} \right\} \right]^2 \quad (10)$$

$$m = 0.037464 + 1.5422\omega - 0.26992\omega^2 \quad (11)$$

ここで、 ω は偏心因子を表す。

2.2.3 ビリアル型状態方程式

Benedict, Webb と Rubin は、低級炭化水素の圧力－体積－温度データから等密度線の関係の実験値を検討し、次式のビリアル型の Benedict-Webb-Rubin (BWR)状態方程式を与えた[17].

$$p = RT\rho + \left(B_0 RT - A_0 - \frac{C_0}{T^2} \right) \rho^2 + (bRT - a) \rho^3 + \alpha a \rho^6 + \frac{c\rho^3}{T^2} (1 + \gamma \rho^2) \exp(-\gamma \rho^2) \quad (12)$$

この状態式は、8 パラメータの式で、臨界密度程度までの気体および飽和領域の pVT 関係について精度のよい相関が得られている。しかし、過冷却液体の pVT 関係を含めた場合は精度が低下する。そのため、BWR 式の修正式がいくつか報告されている。代表的なものは、11 パラメータの Starling-Han-BWR 式[18]、15 パラメータの Nishiumi-Saito-BWR 式[19]がある。

2.2.4 統計熱力学モデル

3 次状態方程式による熱物性計算には、多くの経験的要素が含まれているため、汎用性は必ずしも高いとはいえない。それに対して、統計熱力学モデルは流体の挙動を分子論的立場から考えている。

分配関数を用いる統計熱力学モデルには大きく Cell Model (格子理論), Lattice-Fluid Model (格子流体モデル) から派生したモデルの 2 つに分けることができる。これらのモデルはポリマー溶液の熱物性推算の分野で発展してきたが、近年では低分子量の溶媒に関しても適用されている[20]。

Cell Model では分子は格子で区切られた cell に配置され、すべての cell は分子によって満たされており、分子の重心は cell 中を周りの分子との相互作用により運動する。この分子の重心が運動することができる空間を自由体積といい、流体の pVT 関係を推算するときに重要となる。空孔モデルは、Fig. 2.6 のように格子中に分子の存在しない空の cell を存在させることによって液体状態から気体状態までの流体挙動を空孔率の制御によって連続的に表現できるようにしたモデルである。

空孔モデルによる推算

Haruki ら[21]は、空孔理論に基づく状態方程式を用いて高温高压相平衡推算が可能となるモデルを提案している．このモデルは Ishizuka ら[22]が提案したグループ寄与型の空孔理論に基づいており、その分配関数は次式で与えられる．

$$Q = g \left[\prod_A \left(\frac{v_{fA}}{\Lambda_A^3} \right)^{N_A} \right] \exp \left(-\frac{E}{kT} \right) \quad (13)$$

ここで、 g は配置分配関数、 v_{fA} は分子 A の自由体積、 N_A は分子 A の数、 E は格子中の全ポテンシャルエネルギー、 k は Boltzmann 定数、 T は温度である．さらに、配置分配関数は次式の Flory-Huggins 式を使用している．

$$\ln g = \sum_A \left\{ N_A \ln \frac{\eta_A}{N_A} - N_A (r_A - 1) \right\} - N_h \ln N_h + (N_t + N_h) \ln \left(\sum_A N_A r_A + N_h \right) \quad (14)$$

ここで、 η は Flory-Huggins 式中の定数、 N_h は空孔の数、 N_t は系内の全分子数、 r_A は分子 A のセグメント数である．なお、分子 A の自由体積は次式で表わされる．

$$\frac{v_{fA}}{\Lambda_A^3} = \prod_i \left(\frac{v_{fi}}{\Lambda_i^3} \right)^{c_i n_{Ai}} \quad (15)$$

ここで、 c_i はグループ i の外部自由度、 Λ_i はグループ i の de Broglie 波長である．

さらに、全ポテンシャルエネルギーは次式で与えられる．

$$E = - \sum_{i \leq j} \sum N_{ij} \varepsilon_{ij} \quad (16)$$

ここで、 ε_{ij} はグループ i - j 間のポテンシャルエネルギー、 N_{ij} はセグメントと空

孔がランダムに配置されると仮定した場合のグループ i - j のペア数であり次式で表わされる．

$$N_{ii} = \frac{z}{2} \left\{ \frac{(N_i r_i)^2}{\left(\sum_A r_A N_A + N_h \right)} \right\}, \quad N_{ij} = z \left\{ \frac{(N_i r_i)(N_j r_j)}{\left(\sum_A r_A N_A + N_h \right)} \right\} \quad (17)$$

ここで、 z は配位数である．以上の式から分配関数は次式で表わされる．

$$\begin{aligned} \ln Q = & \sum_A \left\{ N_A \ln \frac{\eta_A}{N_A} - N_A (r_A - 1) \right\} - N_h \ln N_h + (N_t + N_h) \ln \left(\sum_A N_A r_A + N_h \right) \\ & + \left(\sum_A N_A c_A \right) \ln \left\{ \frac{N_h r_A / \Lambda_{\text{ref}}^3}{\left(\sum_A r_A N_A + N_h \right)} \right\} + \left\{ \frac{N_t^2}{T \left(\sum_A r_A N_A + N_h \right)} \right\} \sum_{i \leq j} (r_i n_i)(r_j n_j) u_{ij} \end{aligned} \quad (18)$$

ここで、 u_{ij} はグループ間の相互作用エネルギー、 x_A は成分 A のモル分率である．また、空孔率は次式で表わされる．

$$\alpha = \frac{N_h}{\left(\sum_A r_A N_A + N_h \right)} = \frac{V_N - (v_{\text{ref}}^0 N_t / v_{\text{ref}}^0) v^0}{V_N} \quad (19)$$

ここで、 V_N は系全体の体積、 v_{ref}^0 はセグメントの固体体積である．また、系全体の固体モル体積は次式で与えられる．

$$v^0 = \sum_A v_A^0 x_A = \sum_A \sum_i v_i^0 x_A n_{Ai} \quad (20)$$

ここで、 v^0 は成分 A の固体モル体積である．最終的に分配関数は次式で表わされる．

$$\begin{aligned}
\ln Q = & \sum_A \left\{ N_A \ln \frac{\eta_A}{N_A} - N_A (r_A - 1) \right\} - N_t \ln \frac{V_N}{v_{\text{ref}}^0} - \frac{V_N - (v_{\text{ref}}^0 N_t / v_{\text{ref}}^0) v^0}{v_{\text{ref}}^0} \\
& \times \ln \frac{V_N - (v_{\text{ref}}^0 N_t / v_{\text{ref}}^0) v^0}{V_N} + \left(\sum_A N_A c_A \right) \ln \frac{v_{\text{ref}}^0}{A_{\text{ref}}^3 V_N} \left\{ V_N - \left(\frac{v_{\text{ref}}^0 N_t}{v_{\text{ref}}^0} \right) v^0 \right\} \\
& + \frac{N_t^2 v_{\text{ref}}^0}{V_N T} \left[\frac{1}{(v_{\text{ref}}^0)^2} \sum_{i \leq j} \sum (v_i^0 n_i) (v_j^0 n_j) u_{ij} \right]
\end{aligned} \tag{21}$$

この式を次式に代入することで状態方程式が得られる.

$$p = kT \left(\frac{\partial \ln Q}{\partial V_N} \right)_{T, N_t} \tag{22}$$

以上より, 状態方程式は次式のようになる.

$$\frac{pv}{RT} = 1 - \frac{v^0}{v_{\text{ref}}^0} - \frac{v}{v_{\text{ref}}^0} \ln \frac{v - v^0}{v} + \frac{cv^0}{v - v^0} - \frac{v_{\text{ref}}^0 T_s}{vT} \tag{23}$$

ここで, v はモル体積, R は気体定数である. 還元温度 T_s および外部自由度 c は次式で与えられる.

$$T_s = \frac{1}{(v_{\text{ref}}^0)^2} \sum_i \sum_j (x_i v_i^0) (x_j v_j^0) u_{ij} \tag{24}$$

$$c = \sum_i c_i x_i \frac{v_i^0}{v_{\text{ref}}^0} \tag{25}$$

Haruki ら[21]は, この状態方程式を用いて水+炭化水素, アルコール+炭化水素, 水+アルコールおよび水+炭化水素+炭化水素系の相平衡推算をおこなった. その結果, 本手法は高温高压領域の極性溶媒+炭化水素系の相平衡推算に有用であることを示した.

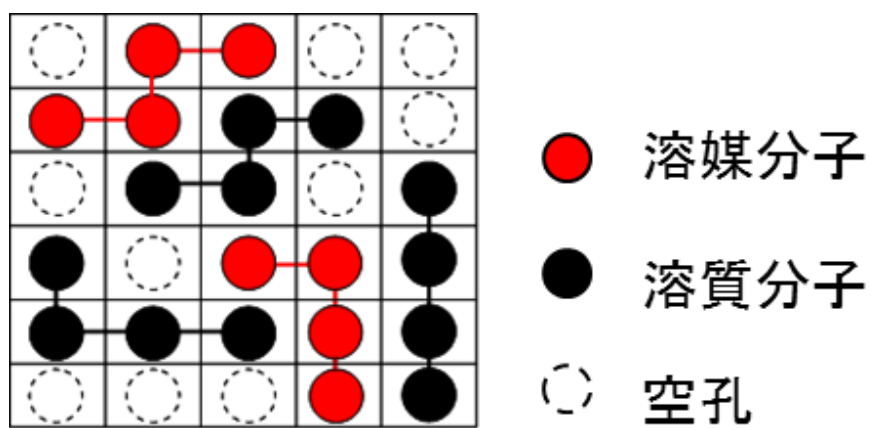


Fig. 2.6 Schematic diagram of concept for cell model based on hole theory.

2.3 RESS 法における粒子創製モデル

2.3.1 結晶核生成

結晶化成分を含む溶体（液体，気体）が過飽和状態にあるとき，その過飽和状態の解消のために溶体から結晶核を生成する．つまり，過飽和溶体が飽和溶体と結晶相に変化する．この時の過飽和度 S は以下の式で与えられる．

$$S = \frac{\phi(p, T, y_{\text{extr}}^*) y_{\text{extr}}^*}{\phi(p, T, y^*) y^*} \quad (26)$$

ここで， y_{extr}^* は溶解部での濃度， y^* は平衡濃度， ϕ はフガシティ係数である．

核が形成されるためには，核形成エネルギー ΔG^* のエネルギー障壁を越えなければならない．このようなエネルギー障壁を越えるのは熱的ゆらぎによって起こる．核の発生する確立，すなわち単位時間，単位体積中に発生する核の数を核形成速度 J といい，以下の式で与えられる．

$$J = K \exp\left(\frac{-\Delta G^*}{k_B T}\right) \quad (27)$$

$$K = \theta Z \alpha_c n_s^2 r^{*2} \pi c \quad (28)$$

ここで， k_B はボルツマン定数， Z は Zeldovich 因子， α_c は凝縮係数， n_s は凝縮可能な分子数， c は速度である．

$$\Delta G^* = \frac{4}{3} \pi \gamma r^{*2} \quad (29)$$

$$r^* = \frac{2\sigma v_s}{k_B T \ln S} \quad (30)$$

ここで、 r^* は臨界核半径、 γ は界面張力、 v_s は分子体積を表す。

Debendetti らは[23]、二酸化炭素/phenanthrene 系の RESS 法における粒子生成モデルを提案した。本モデルでは、一次定常流を仮定して先端収束ノズルの亜音速中の拡大部における粒子生成、成長を計算し、結果として 12 – 54 nm の粒子が生成されると報告している。Helfgen らは Fig. 2.7 に示すようにノズル入口から出口までをキャピラリー入口、ノズル内、ノズル出口からマッハディスクまでの 3 つの領域に分けて考え、それぞれの領域において以下に示す支配方程式と結晶生成、成長モデルを用いて粒子生成のシミュレーションをおこなった[24, 25]。一次定常流を仮定し以下の方程式から流体の状態量変化を求めた。

$$w \frac{d\rho}{dx} + \rho \frac{dw}{dx} + \frac{\rho w}{A} \frac{dA}{dx} = 0 \quad (31)$$

$$\rho w \frac{dw}{dx} + \frac{dp}{dx} = - \frac{2fw^2\rho}{Du} \quad (32)$$

$$\frac{dh}{dx} + w \frac{dw}{dx} = \frac{dq}{dx} \quad (33)$$

$$p = p(\rho, T) \quad (34)$$

ここで、 w は速度、 ρ は密度、 x は膨張装置における距離、 A は流体面積、 f はフアニングの摩擦係数、 h はエンタルピー、 q は熱量を表す。

ノズルからマッハディスクまでの距離 L_{III} 、マッハディスクの直径 D_M 、マッハ数 Ma および音速 w_s は以下の式で求まる。

$$L_{III} = 0.67 D_{II} \sqrt{\frac{P_0}{P_{Exp.ch}}} \quad (35)$$

$$D_M = 0.5625 L_{III} \quad (36)$$

$$Ma = \frac{w}{w_s} \quad (37)$$

$$w_s = \sqrt{\frac{C_p}{C_v} \left(\frac{dp}{d\rho} \right)_T} \quad (38)$$

ここで、 p_0 は膨張前圧力、 $p_{\text{exp.ch}}$ は膨張容器内の圧力、 D_{II} はノズルの直径、 C_p は低圧熱容量、 C_v は定容熱容量を表す。以上の式から各点における流体の状態量を求める。その結果を用いて、核発生、凝縮による結晶成長、凝集による粒子成長を含んだ以下の式から粒子生成を計算する。この時生成される粒子はすべて球形と仮定する。

$$\begin{aligned} \frac{\partial n}{\partial t} = & J(v^*)\delta(v-v^*) - \frac{\partial(G_g n)}{\partial v} \\ & + \frac{1}{2} \int_0^v \beta(v-\bar{v}, \bar{v}) n(\bar{v}, t) d\bar{v} - n(v, t) \int_0^\infty \beta(v\bar{v}) n(\bar{v}, t) d\bar{v} \end{aligned} \quad (39)$$

ここで、 n は体積 v と $v+dv$ の範囲内の粒子数密度、 β は衝突頻度関数、 J は核形成頻度、 G_g は凝縮速度を表す。右辺第 1 項は、発生頻度 J での粒子の核発生、第 2 項は、凝縮速度 G_g における粒子体積の変化、第 3, 4 項は、凝集による粒子の増減を表している。膨張前圧力 p_0 、膨張前温度 T_0 、ノズル温度 T_n を種々変化させ計算をおこなった。その結果、Fig. 2.8, 2.9 に示す圧力、温度、密度、速度分布を得た。さらに得られる粒子径を計算した結果を Fig. 2.10 に示す。この結果から、生成される粒子の大きさはマッハディスクまでの領域で 10 nm 以下であり、Fig. 2.11 に示す実験値と比べると非常に小さいことがわかった。このことから、マッハディスクまでの領域で粒子の成長は完結せず、その後粒子が回収されるまでの捕集容器内の状況が最終的に得られる粒子の特性（粒径）に大きく寄与する因子であると結論づけている。

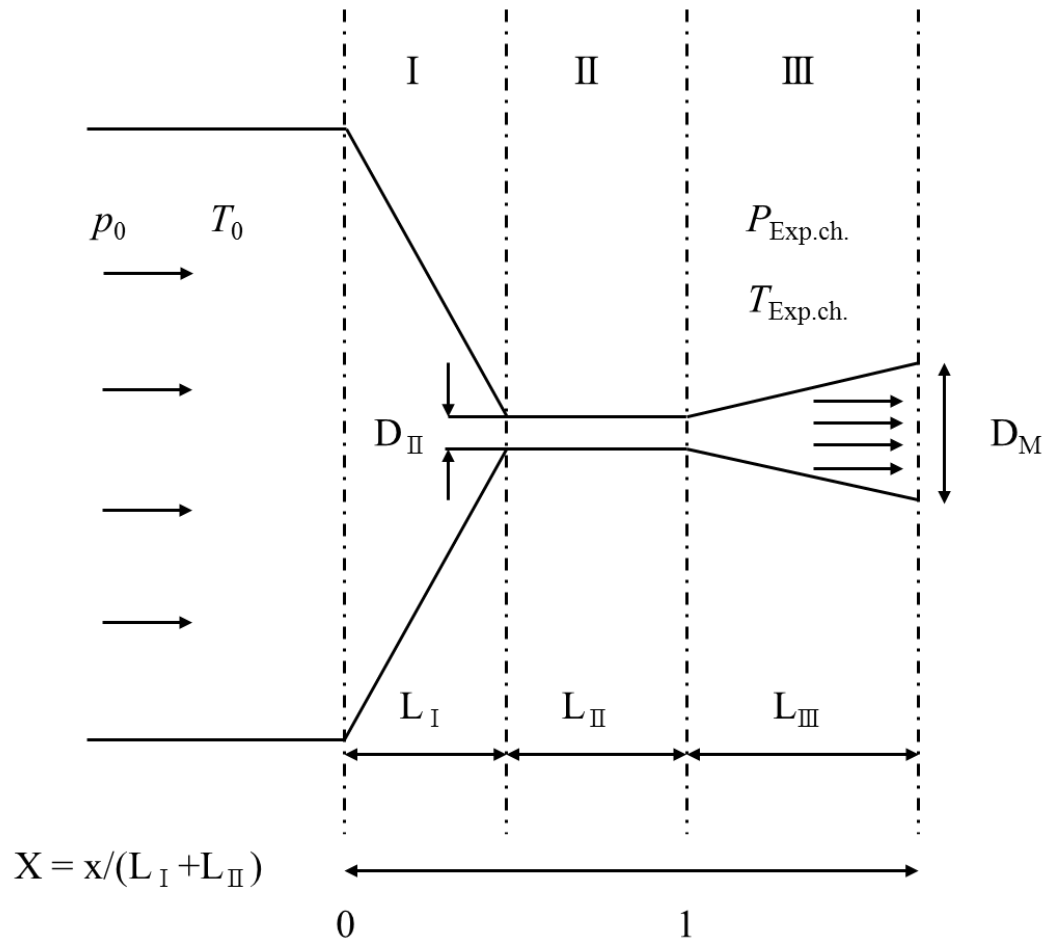


Fig. 2.7 Schematic drawing of the modeled expansion device [24].

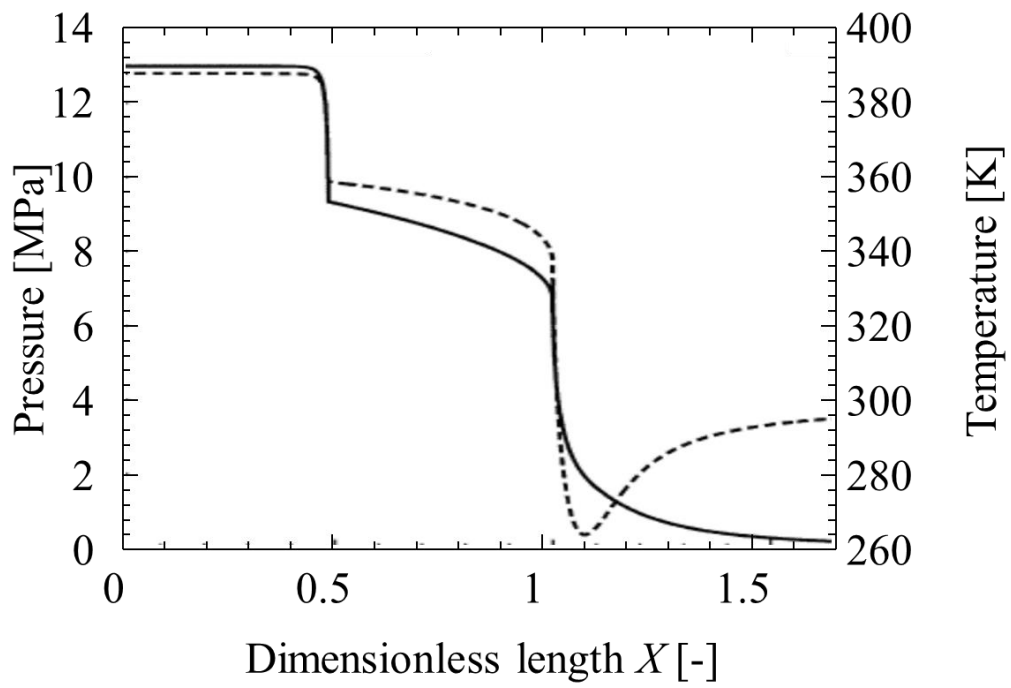


Fig. 2.8 Pressure (—) and temperature (---) profile of the flow field modelled for CO₂ ($p_0 = 13$ MPa, $T_0 = 388$ K, $T_n = 448$ K) [24].

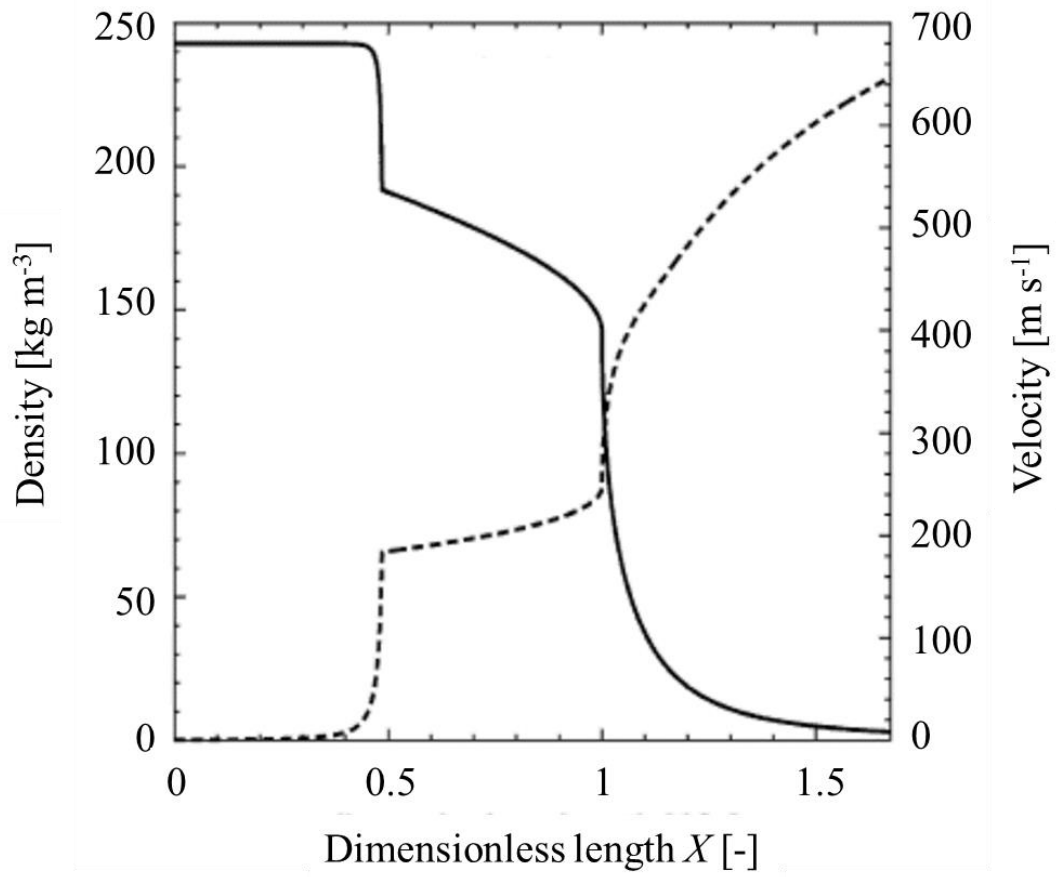


Fig. 2.9 Density (—) and velocity (---) profile of the flow field modelled for CO_2 ($p_0=13$ MPa, $T_0=388$ K, $T_n=448$ K) [24].

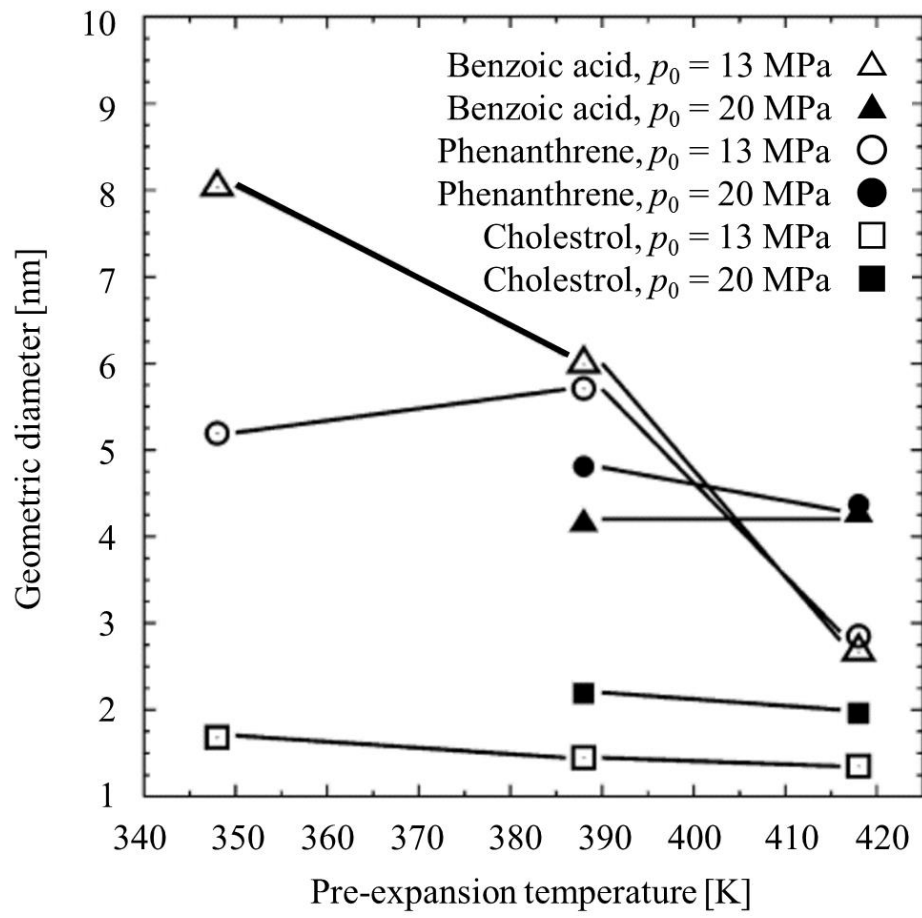


Fig. 2.10 Calculated particle diameters at the Mach disk (solvent CO_2 $T_0 = 388$ K, $T_n = 448$ K) [24].

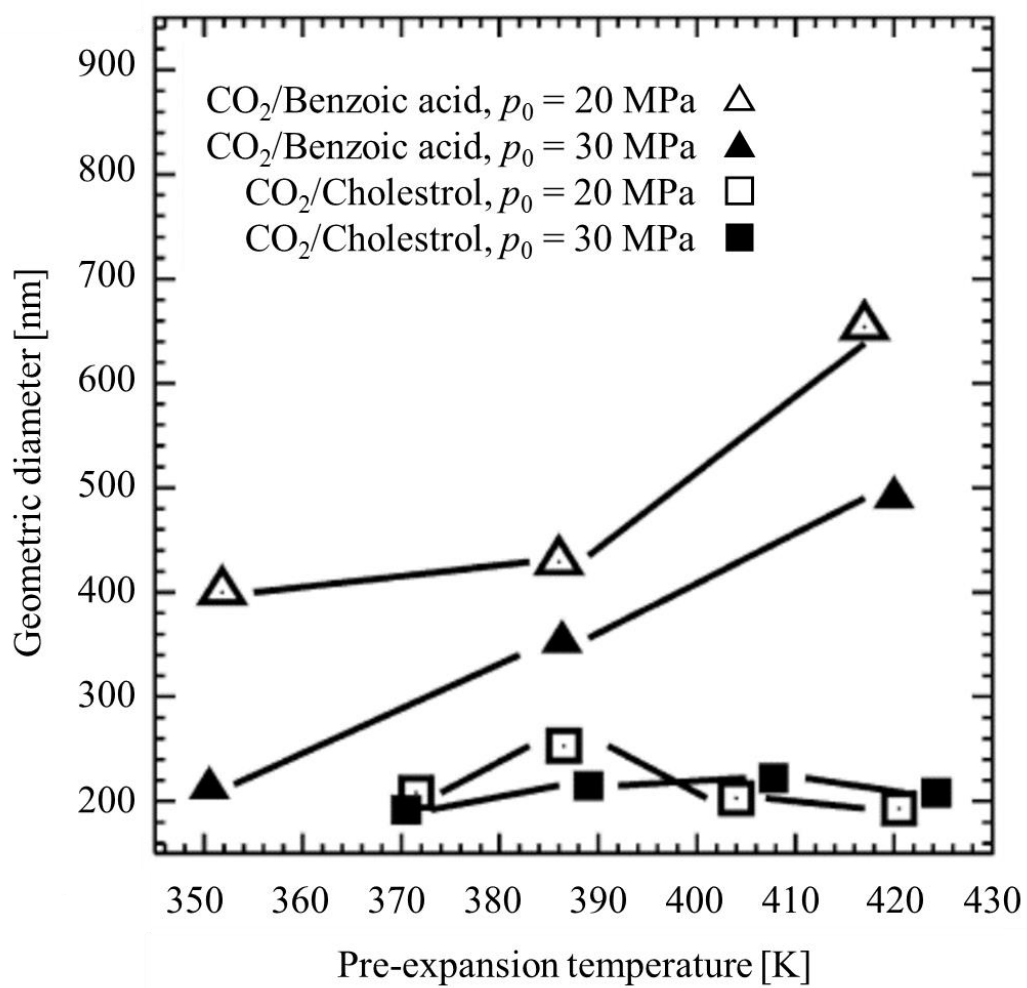


Fig. 2.11 Measured particle diameters vs. pre-expansion conditions [24].

第 3 章 超臨界二酸化炭素を利用した溶体急速膨張法による薬物の微粒子創製

3.1 試料

溶媒：二酸化炭素

昭和電工ガスプロダクツ（株）製（純度：99.99%）

溶質：3,7-Dihydro-1,3-dimethyl-1H-purine-2,6-dione (Theophylline)

和光純薬工業製（純度：99%）

ただし，超臨界二酸化炭素抽出により不純物を除去したものをを用いた．

Theophylline の物性値を Table 3.1 に示す．

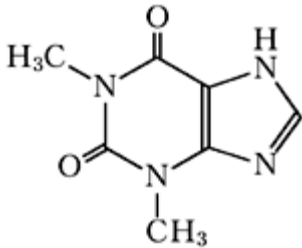
3.2 実験装置

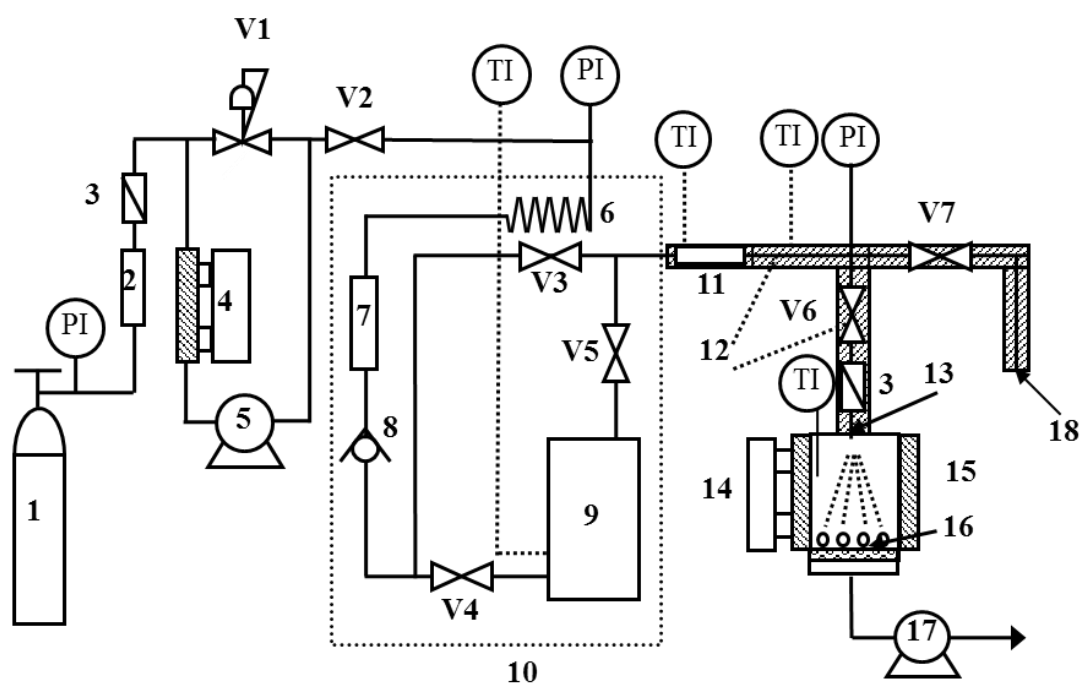
3.2.1 実験装置の概要

本研究では，半回分式流通型に基づく RESS 装置を用いた．この装置は主に超臨界二酸化炭素供給部，溶質溶解部，粒子生成直前部，粒子生成・回収部からなり，温度および圧力は精密に制御されている．また，一定圧力および一定流量での長時間にわたる連続操作が可能である．装置図を Fig. 3.1 に，粒子捕集容器図を Fig. 3.2 に示す．

ポンペ（1）から供給した二酸化炭素は加圧ポンプ（5）によって加圧し，恒温槽内（10）に設置した予熱器（6）により加熱することで超臨界二酸化炭素となる．超臨界二酸化炭素は溶質溶解セル（9）を通り，溶質を飽和溶解する．その後，溶質を含んだ流体を粒子生成直前部および膨張ノズル($D = 50\ \mu\text{m}$, $L = 50\ \mu\text{m}$)（13）を通じて大気圧まで急速に減圧することで，微粒子を析出させる．微粒子は，水冷捕集セル中のフィルター（15）（孔径 $0.1\ \mu\text{m}$ ）上に吸引捕集した．得られた微粒子は，走査型電子顕微鏡(SEM)，X 線回折装置(XRD)，示差走査熱量計(DSC)により粒子の特性評価をおこなった．

Table 3.1 Physical property of Theophylline

Product name	Theophylline
Chemical name	3,7-Dihydro-1,3-dimethyl-1H-purine-2,6-dione
Molecular weight [g/mol]	180.164
Chemical structure	 <chem>CN1C=NC2=C1C(=O)N(C)C(=O)N2C</chem>
Molecular formula	C ₇ H ₈ N ₄ O ₂
Physical form	Needles
Color	White
Melting point [K]	546
Solubility	Soluble : water Slightly soluble : ethanol, diethyl ether, chloroform



- | | |
|-----------------------------|------------------------------|
| 1. CO ₂ cylinder | 11. UV-vis spectrophotometer |
| 2. Dryer | 12. Heater |
| 3. Filter | 13. Orifice nozzle |
| 4. Cooler | 14. Cooler |
| 5. Pump | 15. Collection chamber |
| 6. Pre-heater | 16. Collection filter |
| 7. Buffer | 17. Vacuum pump |
| 8. Stopper | 18. Capillary nozzle |
| 9. Equilibrium cell | V2-V7 Stop valve |
| 10. Thermostatic air bath | V1 Back-pressure regulator |

Fig. 3.1 Schematic diagram of RESS apparatus in this work.

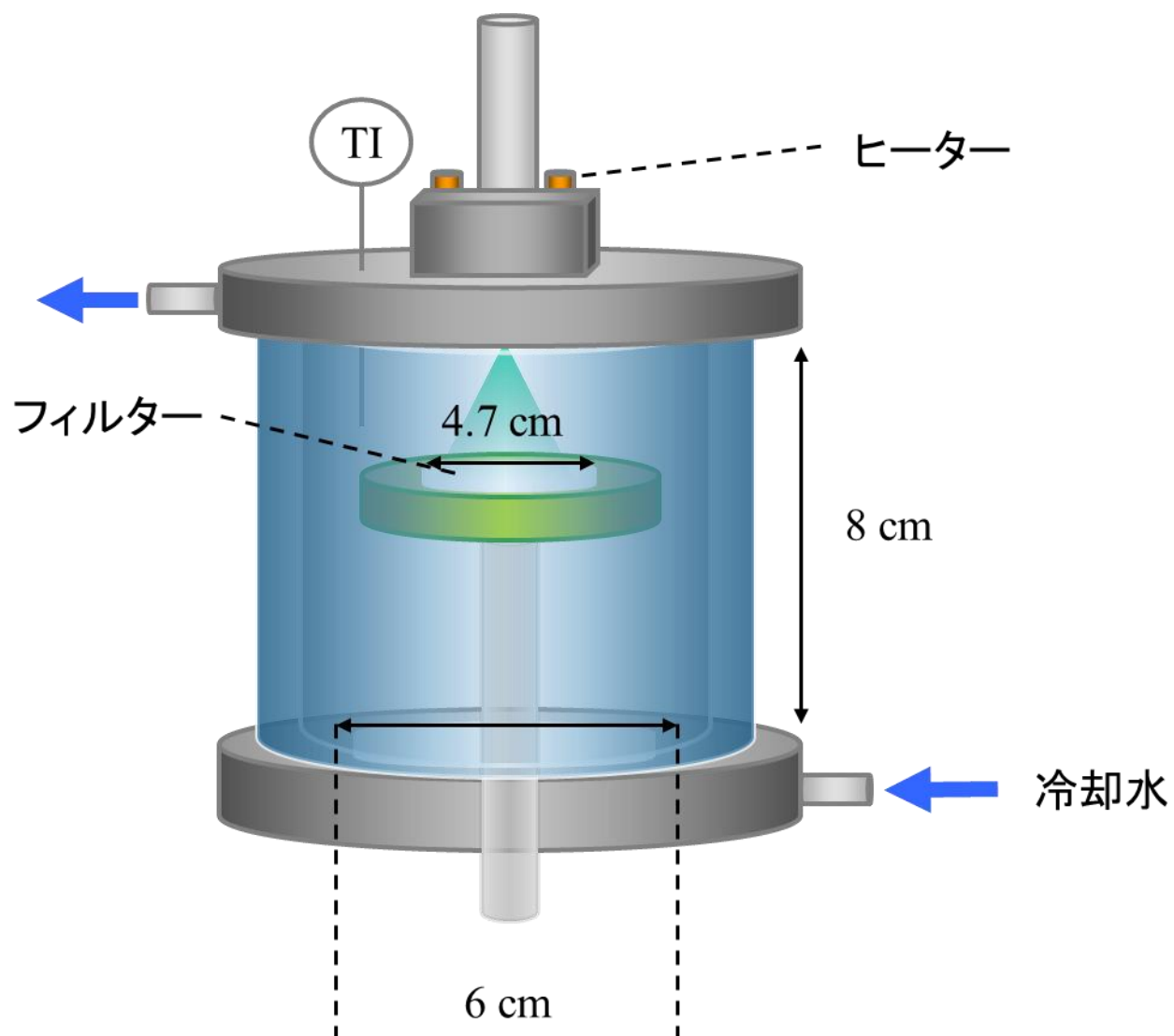


Fig. 3.2 Schematic diagram of collection chamber.

3.2.2 各部の詳細

1. CO₂ cylinder

昭和炭酸（株）製の二酸化炭素（99.99%）

2. Dryer

住友金属工業社製ステンレスパイプを使用した。仕様は、材質 SUS316、外径 1 インチである。充填した乾燥剤には、和光純薬工業（株）製モレキュラーシーブス 5A1/16 を使用した。

3. Filter

HOKE 社製のフィルター6325G4Y を使用した。仕様は、材質 SUS316、最高使用圧力 34.5 MPa、使用温度範囲-51~231℃である。

4. Cooler

EYELA 社製のクールエース CCA-1110 を使用した。仕様は、温度調節範囲-20~20℃、最大流量 10 l/min である。

5. Pump

日本精密科学（株）製のダブルプランジャー無脈動ポンプ NP-KX-500 を使用した。仕様は、流量 0.1~100 ml min⁻¹、吐出圧力 35 MPa である。

6. Pre-heater

住友金属工業社製ステンレスパイプを使用した。仕様は、材質 SUS316、外径 1/8 インチ（3.18 mm）、内径 1.76 mm、長さ 2 m である。

7. Buffer

住友金属工業社製ステンレスパイプを使用した。仕様は、材質 SUS316、外径 1 インチである。

8. Stopper

HOKE 社製ボールチェックバルブ 6133G2Y を使用した。仕様は、材質 SUS316、最大使用圧力 41.4 MPa、使用温度範囲-29~177℃である。

9. Equilibrium cell

耐圧硝子工業（株）製の SC-CO₂ コンパクト処理容器を使用した。仕様は、材質 SUS316, 内容積 80 ml, 最大使用圧力 22 MPa, 最大使用温度 100℃である。

10. Thermostatic air bath

（株）いすゞ製作所製強制循環式恒温器（そよかぜ）DSSF-113 を使用した。仕様は、温度範囲 40~260℃, 79 L である。

11. UV-vis spectrophotometer

島津製作所製の液体クロマトグラフ用 UV-vis 検出器 SPD-10A vp を使用した。仕様は、波長範囲 190~600 nm, 波長精度 ±0.1 nm, セル耐圧 39 MPa である。

12. Heater

AS ONE 社の扱う flexelec 社製のヒーティングケーブルを使用した。仕様は、材質はシリコンゴムで 100 V, 60 W/m, 最高操作温度 180℃である。

13. Orifice nozzle

仕様は、Fig.3.3 に示す。ノズル径 $D = 50\ \mu\text{m}$, 長さ $L = 50\ \mu\text{m}$

14. Cooler

トーマス科学機器（株）製の Circulation type handy cooler TRL 108E を使用した。

15. Collection chamber

仕様は、Fig.3.2 に示す。

16. Collection filter

MILLIPORE 社製の MF-Millipore メンブレンフィルターを用いた。仕様は、材質がニトロセルロース, 直径 47 mm, 孔径 0.1 μm , 厚さ 105 μm , 空隙率 74%, 最大操作温度 75℃, 親水性である。

17. Vacuum pump

アルバック機工（株）製の直結型油回転真空ポンプ GLD-051 を使用した。仕様は、実効排気速度 60 L/min, 到達圧力 6.7×10^{-2} Pa, 油量は 500~800 ml である。使用油は SMR-100 である。

18. Capillary nozzle

GL Science 社製フューズドシリカキャピラリーチューブを使用した。仕様は、外径 0.375 mm, 内径 0.050 mm, 長さ 1 cm である。

V2-V7. Stop valve

Butech 社製ニードルバルブ SLPV21R を使用した。仕様は、最大使用圧力 103.4 MPa である。

V1. Back-pressure regulator

TESCOM 社製の 26-1700Series 26-1762-24 を使用した。仕様は、本体材質 SUS316, 圧力範囲 0.3~41.4 MPa, 温度範囲-40~74℃である。

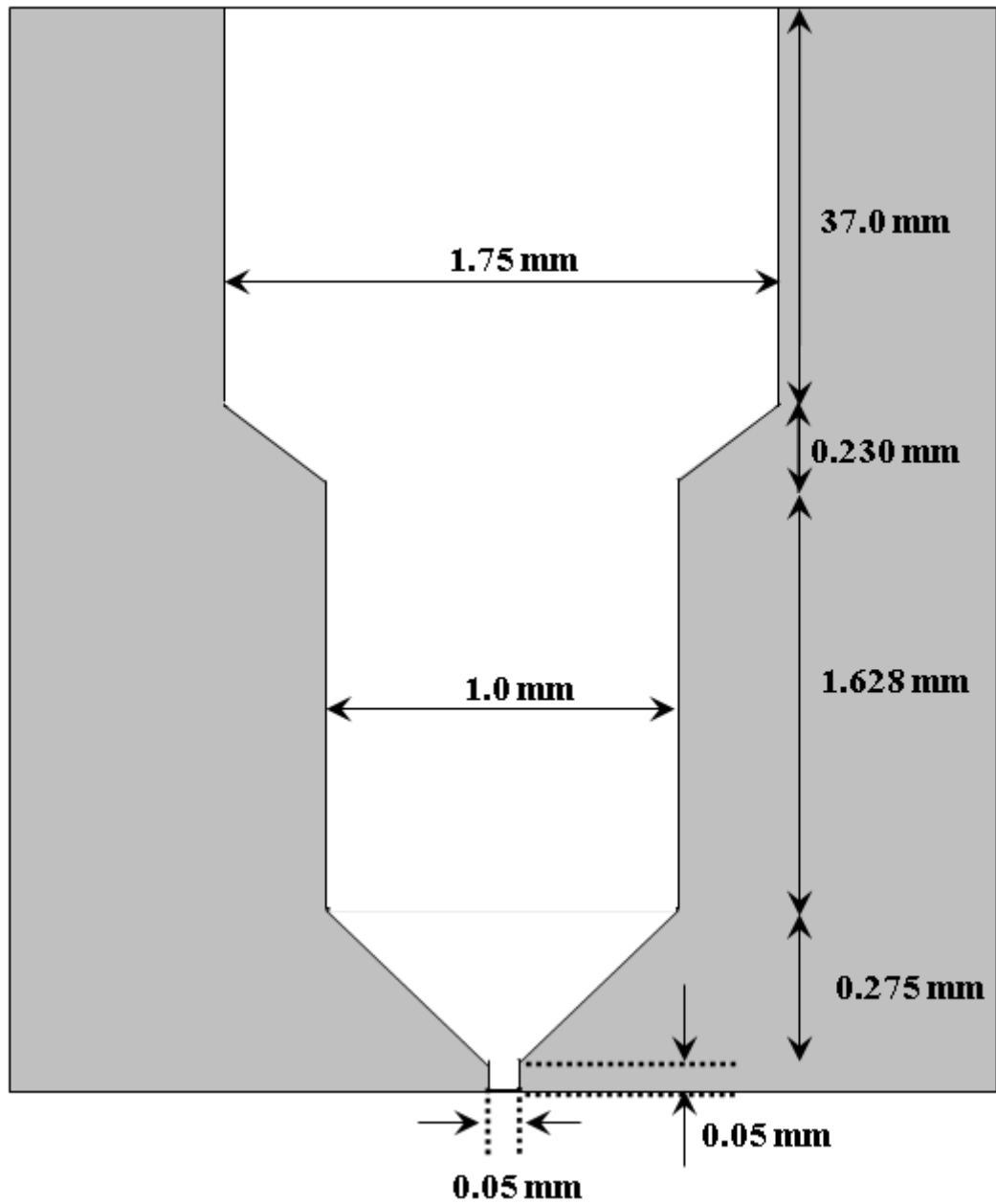


Fig. 3.3 The schematic diagram of orifice nozzle.

3.3 実験方法

3.3.1 操作手順

RESS実験は、Fig. 3.1に示した装置を用いて行った。なお、実験方法の説明に使用した数字はFig. 3.1の装置図に対応している。

粒子捕集部のジャケット温度を一定に保つための冷却器(14)、供給ポンプ(5)のヘッドを冷却するための冷却器(4)、各部のヒーター(12)、およびノズル温度を一定に保つためのヒーターの電源を入れ、それぞれ設定温度で安定するまで待機した。

各部の温度が安定した後、全てのバルブ(V2-V7)が閉じていることを確認し、CO₂シリンダー(1)を開け、供給ポンプ(5)を最大流速(100 ml/min)に設定して加圧を開始した。最大流速に達したことを確認しバルブ(V2)を開け、系内が所定の圧力になるように表示計(PI)で確認しながら背圧弁(V1)で圧力を調節した。バルブ(V3)およびバルブ(V6)を開けてしばらく二酸化炭素を流した。バルブ(V6)を閉め、フィルターを所定の距離にセットした。バルブ(V6)を開け、吸引ポンプをオンにしてノズル - フィルター間を二酸化炭素で満たした。吸引ポンプをオフにし、バルブ(V6)を閉めた後、ジャケット用冷却水の循環を開始した。すべてのバルブを閉めて供給ポンプ(5)のスイッチを切り、回収部の温度が一定になるまで待機した。

紫外可視分光光度計の電源を入れてしばらく待機した。供給ポンプ(5)のスイッチを入れ、バルブを V2-V4-V5-V7 の順に開け、バイパス側に溶質を含んだ流体を流した。濃度が一定になるまで流通させた後、バルブ(V7)閉め、バルブ(V6)を開けて吸引ポンプをオンにし、実験を開始した。このときの各部の温度、圧力、吸光度、流量を実験開始条件として記録した。60分間流通させた後、バルブを V6-V5-V4 の順に閉め、冷却器(14)の電源を切った。この際、バルブ(V6)を閉める前の各部の温度、圧力を実験終了時の条件として記録した。バルブ(V3)、(V7)を開けてバイパス側の洗浄を開始した。このときフィルターを回収し、得られた粒子をデシケータに保管した。バルブ(V6)を開け、しばらくノズルを洗浄した後、全てのバルブを閉じた。供給ポンプやヒーターなどの機器の電源を切り、シリンダーの栓を閉めて実験を終了した。

3.3.2 分析方法

SEM (Scanning electron microscope)

得られた粒子の形状観察を目的とする.

得られた粒子を Pt-Pd で蒸着し, 加速度電圧 20 V, 倍率 10000 倍で撮影した.

画像解析法

SEM により撮影した粒子の画像を用いて, 一次粒子の Feret 径を測定し平均粒径および粒径分布を求めた. その際, 1 回の測定で 800 個の粒子を測定した.

DSC (Differential scanning calorimetry)

融点を測定することで, 結晶構造の変化を確認することを目的とする.

株式会社リガク製 ThermoPlus EVO DSC8230 を用いて融点測定をおこなった.

Table 3.2 に測定条件を示す.

XRD (X-ray diffraction)

多形転移の有無を確認することを目的とする.

株式会社リガク製 MiniFlex II を用いて結晶構造解析をおこなった.

3.4 実験条件

超臨界溶体急速膨張法を用いた微粒子創製における創製粒子に対する操作因子の影響を検討するために, 以下に示す種々の条件で粒子生成をおこなった.

3.4.1 溶質溶解温度・圧力の影響

溶質溶解温度 (313.2, 323.2, 338.2 K) において膨張前温度 (338.2 K), ノズル温度 (343.2 K), ジャケット温度 (265 K), 捕集距離 (3 cm) 一定条件下で, 溶質溶解圧力を 14.0-22.0 MPa と変化させ実験をおこなった.

3.4.2 膨張前温度の影響

溶質溶解温度 (313.2 K), 溶質溶解圧力 (22.0 MPa), ノズル温度 (343.2 K), ジャケット温度 (265 K), 捕集距離 (3 cm) 一定条件下で, 膨張前温度を 313.2-373.2 K と変化させ実験をおこなった.

3.4.3 ノズル温度の影響

溶質溶解温度 (313.2 K), 溶質溶解圧力 (22.0 MPa), 膨張前温度 (313.2 K), ジャケット温度 (265 K), 捕集距離 (3 cm) 一定条件下で, ノズル温度を 323.2-383.2 K と変化させ実験をおこなった.

3.4.4 ジャケット温度の影響

溶質溶解温度 (313.2 K), 溶質溶解圧力 (22.0 MPa), 膨張前温度 (313.2 K), ノズル温度 (323.2 K) 一定条件下で, 捕集距離 (3,5,7 cm) においてジャケット温度を 265-303 K と変化させ実験をおこなった.

3.4.5 捕集距離の影響

溶質溶解圧力 (22.0 MPa), 溶質溶解温度 (313.2 K), ノズル温度 (323.2 K), 膨張前温度 (313.2 K), ジャケット温度 (265 K), 一定条件下で捕集距離を 1-7 cm と変化させ実験をおこなった.

Table 3.2 Measurement conditions of DSC and XRD

DSC

測定重量	2 mg
標準試料	Al ₂ O ₃
昇温速度 1	10°C/min (27.8-250°C)
昇温速度 2	1°C/min (250-290°C)

XRD

Target	CuK α
Voltage	30 kV
Current	15 mA
Scanning mode	2Theta/Theta
Scanning type	Continuous scanning
Receiving slit	0.3 mm
Scatter slit	1.25 degree
Divergence slit	1.25 degree
Scanning range	2-60 degree
Scanning step	0.02 degree

3.5 結果および考察

3.5.1 溶質溶解部温度・圧力の影響

実験条件を Table 3.3 に示す.

種々の条件下で得られた結果を Table 3.4 に示した. また, 微粒化前および微粒化後の粒子の代表的な SEM 写真を Fig. 3.4, XRD および DSC 測定結果を Figs. 3.5 および 3.6 に示した. さらに, 得られた粒子の PSD (Particle size distribution) を Fig. 3.7 に示し, 溶質溶解圧力および温度と平均粒径の関係を Fig. 3.8 に示した.

Table 3.4 から RESS 法により生成された粒子の平均粒径は 200~300 nm であることがわかる. また, CV 値に大きな違いはみられなかった.

Fig. 3.4 より微粒化前の粒子は針状結晶であるが, 微粒化後の粒子の大部分は, 球状, 柱状もしくはダンベル状結晶のような結晶形態であることが観察できた.

Fig. 3.8 から, 溶質溶解圧力の増加に伴い平均粒径が減少し, 溶質溶解温度は平均粒径に影響を与えないことがわかる. また, Fig. 3.7 より, 粒径分布は非常に狭く, 圧力の増加に伴い小粒径側にシフトしていることがわかる. つまり, 溶質溶解圧力の増加は, 平均粒径を減少させ, 溶質溶解温度は創製粒子の平均粒径に対して大きな影響を与えないことがわかった.

Fig. 3.5 より, 微粒化前後において回折パターンに変化がないことがわかる. また, Fig. 3.6 から微粒化後の粒子の融点は微粒化前のものより約 1°C 低下していることがわかった. これらの分析結果から, 微粒化前後で結晶構造は変化していないことがわかった.

200~300 nm の粒子が得られ, 粒径分布が非常に狭いことから RESS 法によるテオフィリンのナノ粒子創製に成功したといえる. また, 得られた粒子の形態は, 微粒化前は針状であるが, 微粒化後は球状, ダンベル状であった. これは, 粒子がナノサイズになったことで粒子全体のエネルギーに対する表面エネルギー項の寄与が大きくなり, 粒子全体のエネルギーを最小にするために表面積が最小になる球に近い形態をとるためと考えられる.

微粒化前後の粒子に対する XRD 測定結果から, 回折パターンに変化はみられないことがわかった. ここで, 測定結果を既報[26]の XRD パターンとともに測定結果を Fig. 3.8 に示す. これより微粒化前および微粒化後のテオフィリンの粒子は, Form II (室温安定形) であることがわかる. また, DSC 測定結果から,

微粒化前の融点は 273 °C, 微粒化後の粒子では約 1 °C 低くなり 272 °C であることがわかった。これは、微粒化されたことにより粒子を構成する原子数のうち、表面原子数が増加したことによる表面効果が原因であると考えられる。そのため、結晶構造の変化によるものではないと考える。このことから、微粒化前および微粒化後の粒子はどちらも室温安定形であると判断した。以上のことより、テオフィリン粒子は、微粒化前後で多形転移していないことが確認された。つまり、RESS 法によるテオフィリンの微粒子創製において、原料の結晶構造を変化させることなくナノサイズの球状、柱状粒子を創製することが可能であるといえる。

溶質溶解部の操作因子が粒子創製に与える影響を検討した結果、圧力を増加させることで粒径分布は小粒径側にシフトし、平均粒径が減少することがわかった。また、溶解温度変化が平均粒径・粒径分布に与える影響は大きくなかった。ここで、これらの結果を結晶化の駆動力である過飽和度という観点から議論をおこなうために、超臨界二酸化炭素に対するテオフィリンの溶解度を Fig. 3.10 に示す。これよりテオフィリンの溶解度は、溶解温度が一定の場合、圧力の増加に伴い向上することがわかる。また、Table 3.4 に示した結果から、圧力を増加させることで回収部内での流体温度が大きく低下することがわかる。これは、体積流量が増加していることに加えてジュールトムソン効果により引き起こされる温度降下の結果である。Fig. 3.11 に示したテオフィリンの蒸気圧曲線から、回収部の温度が低下することで、回収部内におけるテオフィリンの飽和蒸気圧（溶解度）が低下することがわかる。その結果、Fig. 3.12 に示すように圧力を増加させることで過飽和度が向上する。また、Fig. 3.12 より、圧力一定における溶解温度上昇によるテオフィリンの溶解度変化量は小さいことがわかる。つまり、圧力の上昇に伴う平均粒径の減少は、過飽和度の増加による平均粒径の減少と言い換えることができる。

ここで過飽和度 σ と平均粒径の関係を Fig. 3.13 に示す。本研究では過飽和度は以下の式で定義した。

$$\sigma = \ln \left(\frac{y_2}{y_2^*} \right) \quad (40)$$

ここで、 y_2 は溶解部におけるテオフィリンの溶解度、 y_2^* 回収部におけるテオフィリンの溶解度である。本研究では、 y_2^* は Fig. 3.11 の蒸気圧に基づいて計算した。

この図から、過飽和度の増加にともない平均粒径が減少していることがわかる。このことから、過飽和度が大きい場合に核発生が優先的に起こることで小さ

な粒子が生成するという一般的な核形成理論が RESS 法によるテオフィリン粒子創製における結晶化現象にも当てはまると考える。このとき、過飽和度と平均粒径の間には線形性が成立し、最小二乗法により求めた直線の式は、

$$d_{\text{ave}} = -8.149\sigma + 437.76 \quad (41)$$

であった。ここで、 d_{ave} は平均粒径 σ は式 (40) から決定された過飽和度を示す。これは前報[5]と同様の傾向である。ここで、前報のデータとともに過飽和度と平均粒径の関係を Fig. 3.13 に示した。このとき以下の直線式が得られた。

$$d_{\text{ave}} = -6.739\sigma + 411.43 \quad (42)$$

以上のことから、粒子設計技術の一つとして過飽和度の制御による粒径制御が可能であるといえる。

Table 3.3 Experimental conditions of RESS process.

Variable operations						
Equilibrium temperature	T_{eq} [K]	313.2, 323.2, 338.2				
Equilibrium pressure	p_{eq} [MPa]	14.0	16.0	18.0	20.0	22.0
Pre-expansion temperature	T_{pre} [K]	338.2				
Nozzle temperature	T_{n} [K]	343.2				
Jacket temperature	T_{j} [K]	265				
Collection length	L_{c} [cm]	3				
Nozzle diameter	D [μm]	50				
Nozzle length	L [μm]	50				
Filter pore size	[nm]	100				

Table 3.4 Experimental results of different equilibrium pressure in RESS process.

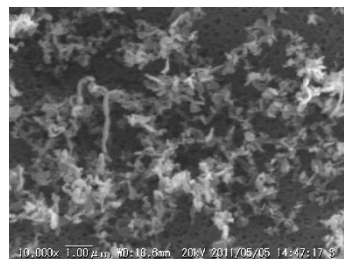
Equilibrium pressure	p_{eq} [MPa]	14.0	16.0	18.0	20.0	22.0
Equilibrium temperature	T_{eq} [K]			313.2		
Mean particle size	d_{ave} [nm]	295	271	263	261	256
Collection cell temperature	T_c [K]	285.7	275.2	272.2	267.2	266.9
Solubility in the collection cell ^{a)}	$y_2^* \times 10^{15}$ [-]	52.79	5.99	3.14	1.03	0.98
Supersaturation	σ [-]	17.1	19.4	20.2	21.4	21.7
Volume flow rate	[L/min]	1.58	2.03	2.37	2.67	3.09
CV	CV [%]	29	27	26	26	24
Equilibrium temperature	T_{eq} [K]			323.2		
Mean particle size	d_{ave} [nm]	296	291	274	284	267
Collection cell temperature	T_c [K]	286.7	281.7	273.8	271.4	268.2
Solubility in the collection cell ^{a)}	$y_2^* \times 10^{15}$ [-]	63.03	23.20	4.44	2.64	1.32
Supersaturation	σ [-]	17.0	18.1	19.9	20.6	21.4
Volume flow rate	[L/min]	1.44	1.86	2.20	2.50	2.79
CV	CV [%]	29	28	28	29	26
Equilibrium temperature	T_{eq} [K]			338.2		
Mean particle size	d_{ave} [nm]	302	283	291	285	272
Collection cell temperature	T_c [K]	283.4	280.7	276.7	276.9	275.7
Solubility in the collection cell ^{a)}	$y_2^* \times 10^{15}$ [-]	32.72	18.92	8.24	8.68	6.67
Supersaturation	σ [-]	17.7	18.5	19.1	19.6	19.8
Volume flow rate	[L/min]	1.36	1.77	2.11	2.42	2.63
CV	CV [%]	30	28	27	26	27

$$a) \log p_{vap} [\text{Pa}] = -\frac{7009}{T [\text{K}]} + 16.251 \quad [27]$$

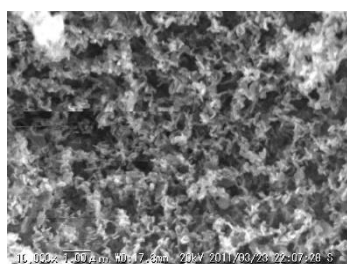
$$y_2^* = \frac{p_{vap}}{0.1 \text{ MPa}}$$



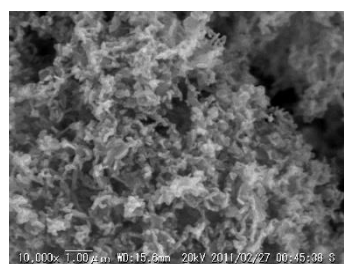
Original



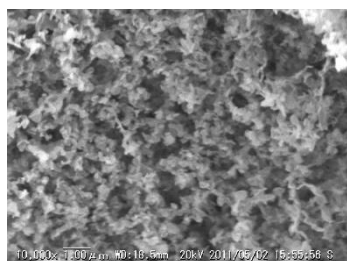
14.0 MPa



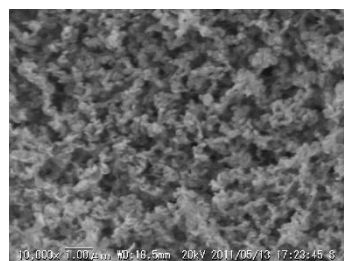
16.0 MPa



18.0 MPa



20.0 MPa



22.0 MPa

Fig. 3.4 SEM images of theophylline ($T_{eq}=313.2$ K) .

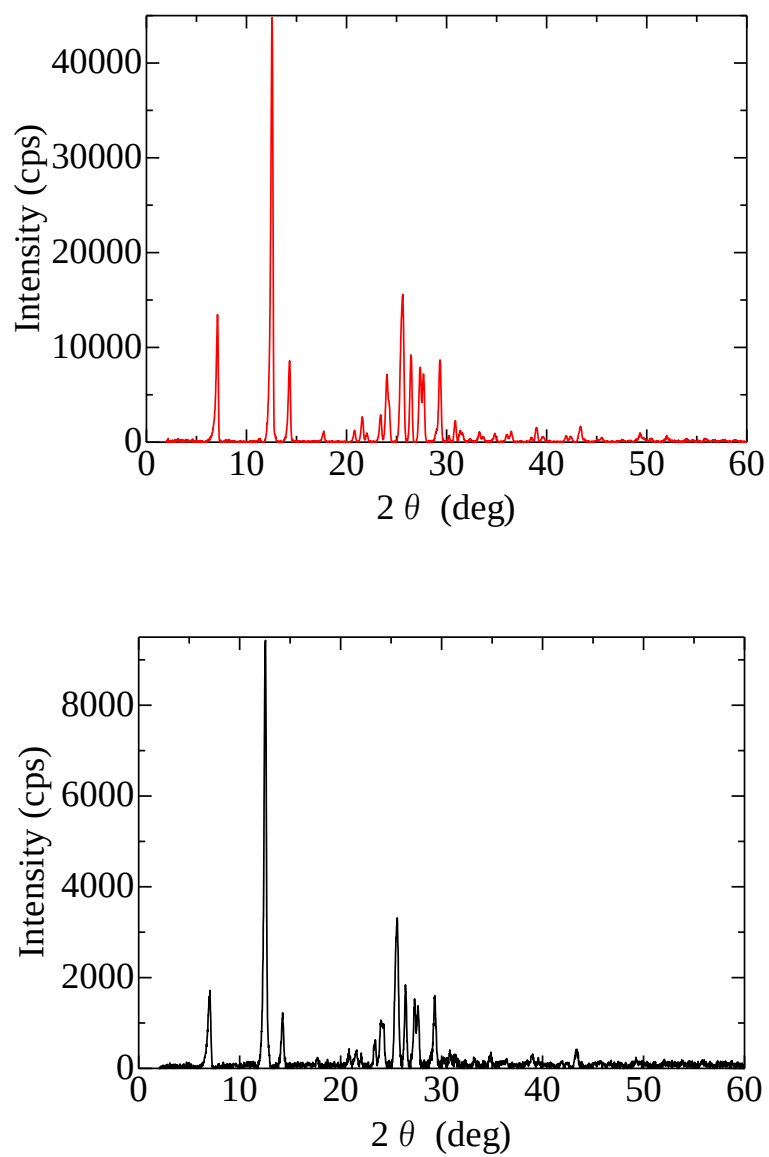


Fig. 3.5 XRD pattern of theophylline. Upper ; Original, Lower ; Micronized particle ($T_{\text{eq}} = 313.2 \text{ K}$, $p_{\text{eq}} = 22.0 \text{ MPa}$).

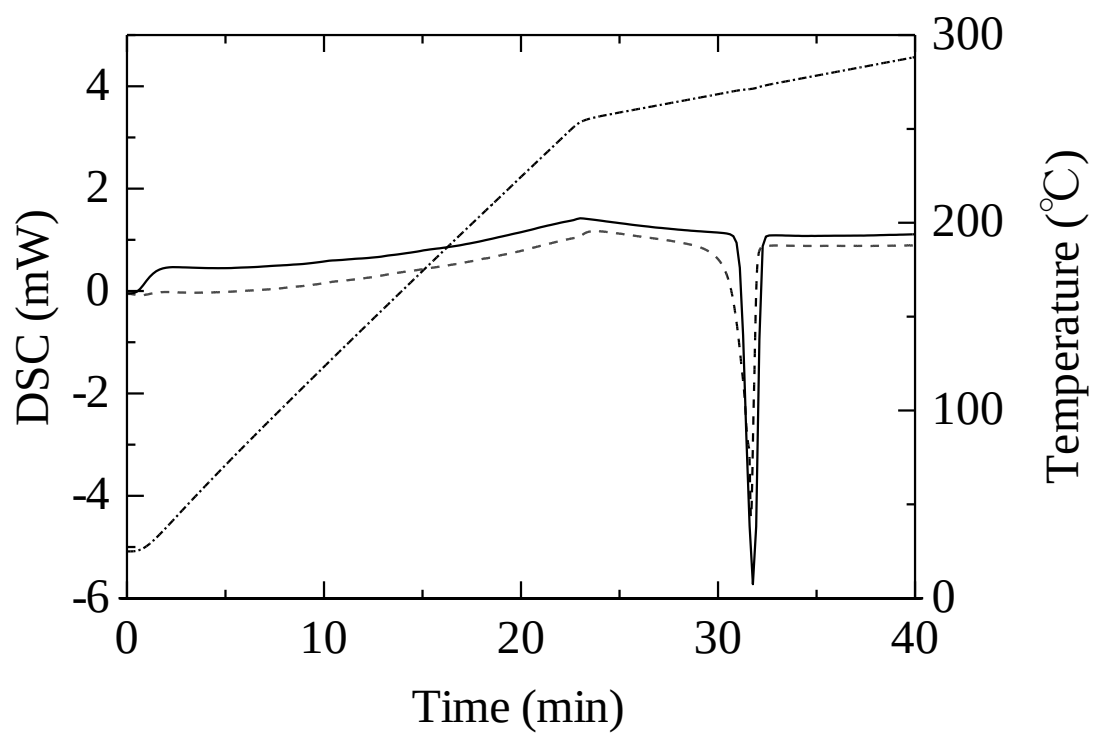


Fig. 3.6 DSC measurement results of theophylline original (—) and micronized particle (---).

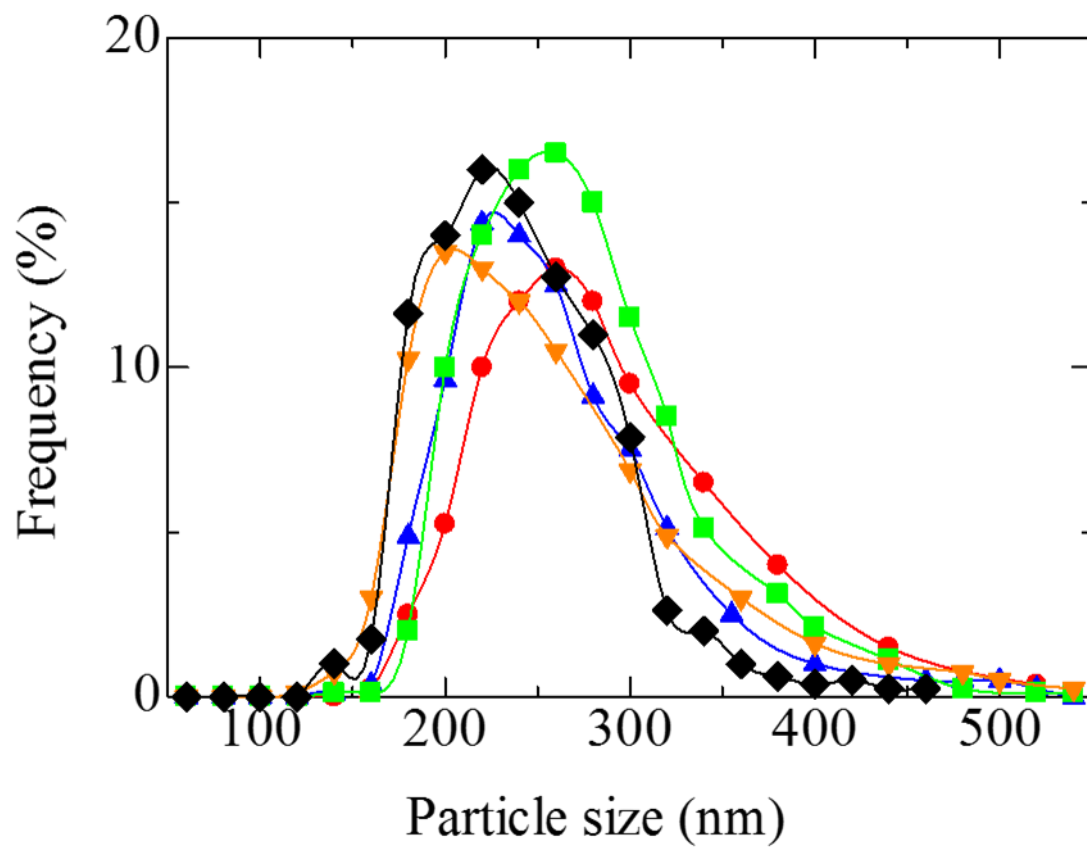


Fig. 3.7 Particle size distributions ($T_{eq} = 313.2$ K). : $p_{eq} = 14.0$ MPa (●), 16.0 MPa (▲), 18.0 MPa (■), 20.0 MPa (▼), 22.0 MPa (◆).

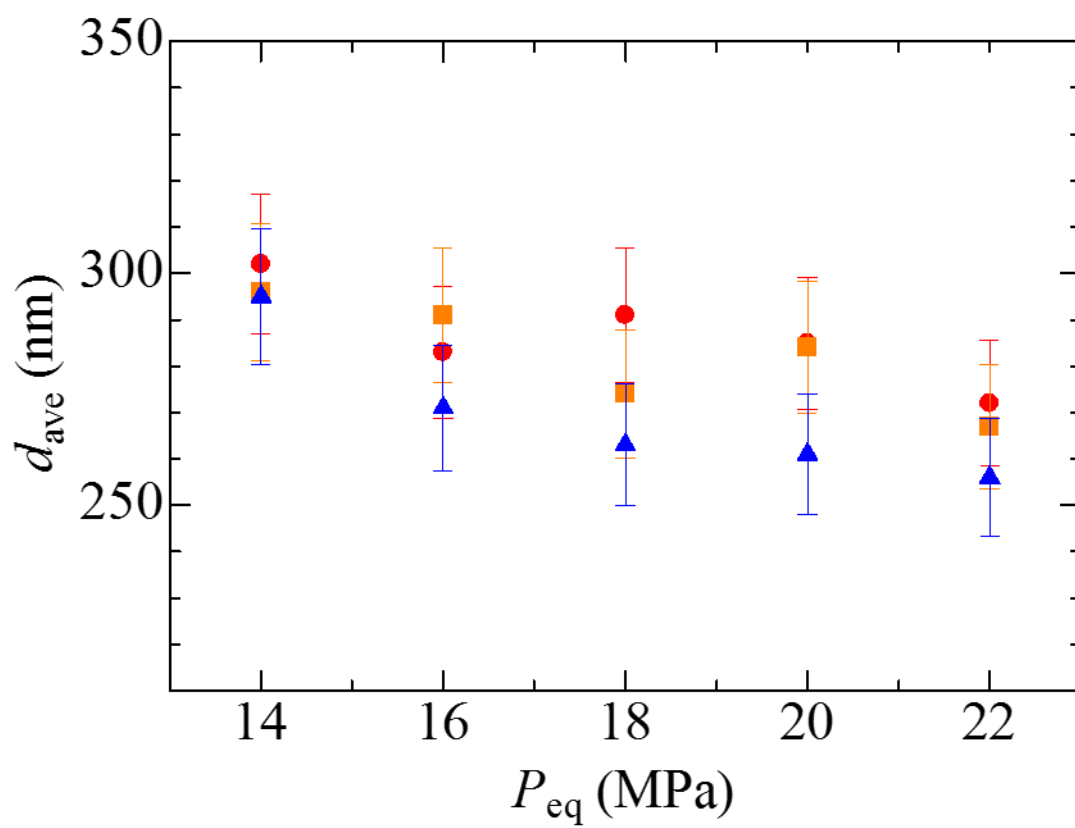


Fig. 3.8 Relationship between particle size of theophylline and equilibrium pressure: T_{eq} = 313.2 K (▲), T_{eq} = 323.2 K (■), T_{eq} = 338.2 K (●).

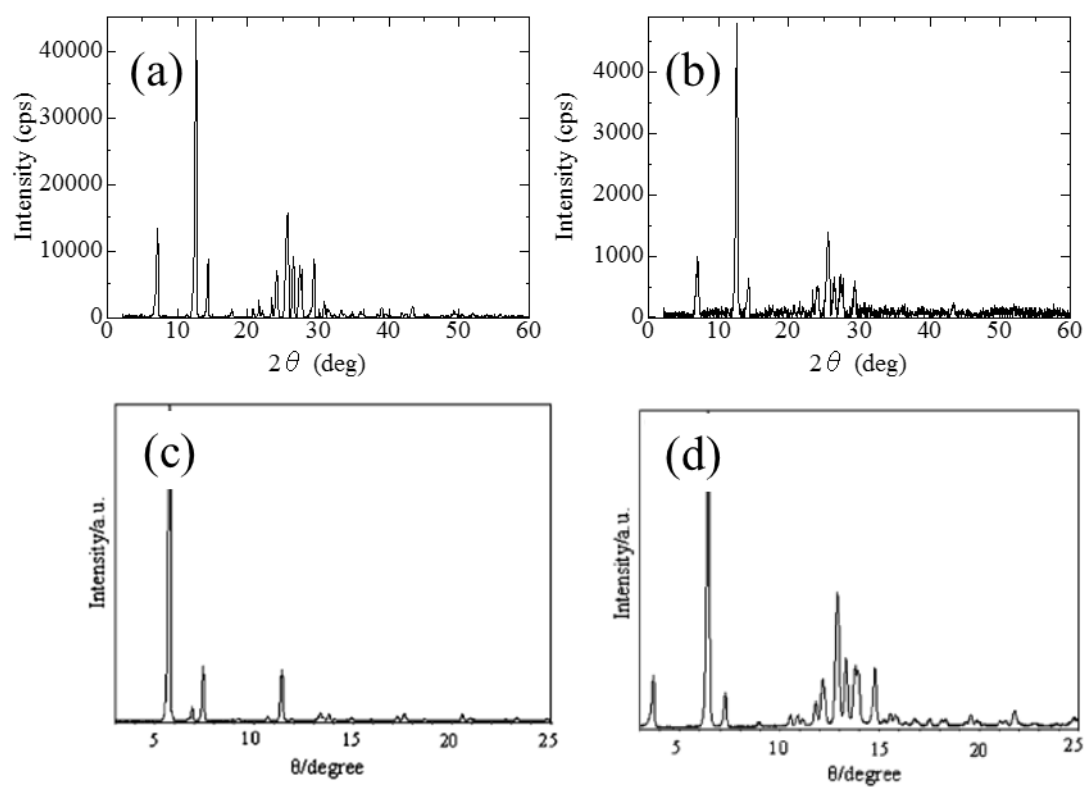


Fig. 3.9 XRD patterns of theophylline. (a) ; original, (b) ; after micronization ($T_{eq} = 313.2$ K, $P_{eq} = 22.0$ MPa), (c) ; Form I [26], (d) ; Form II [26].

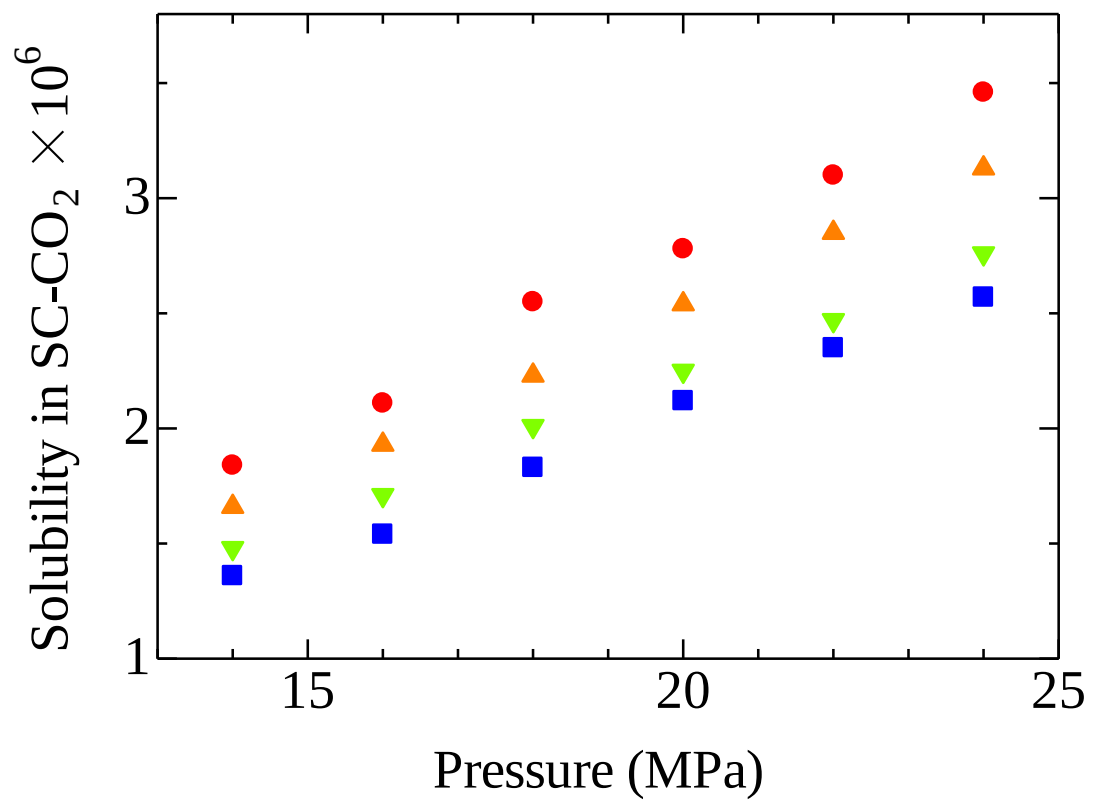


Fig. 3.10 Solubility of theophylline in supercritical carbon dioxide: $T = 313.2$ K (■), $T = 323.2$ K (▼), $T = 338.2$ K (▲), $T = 343.2$ K (●) [28].

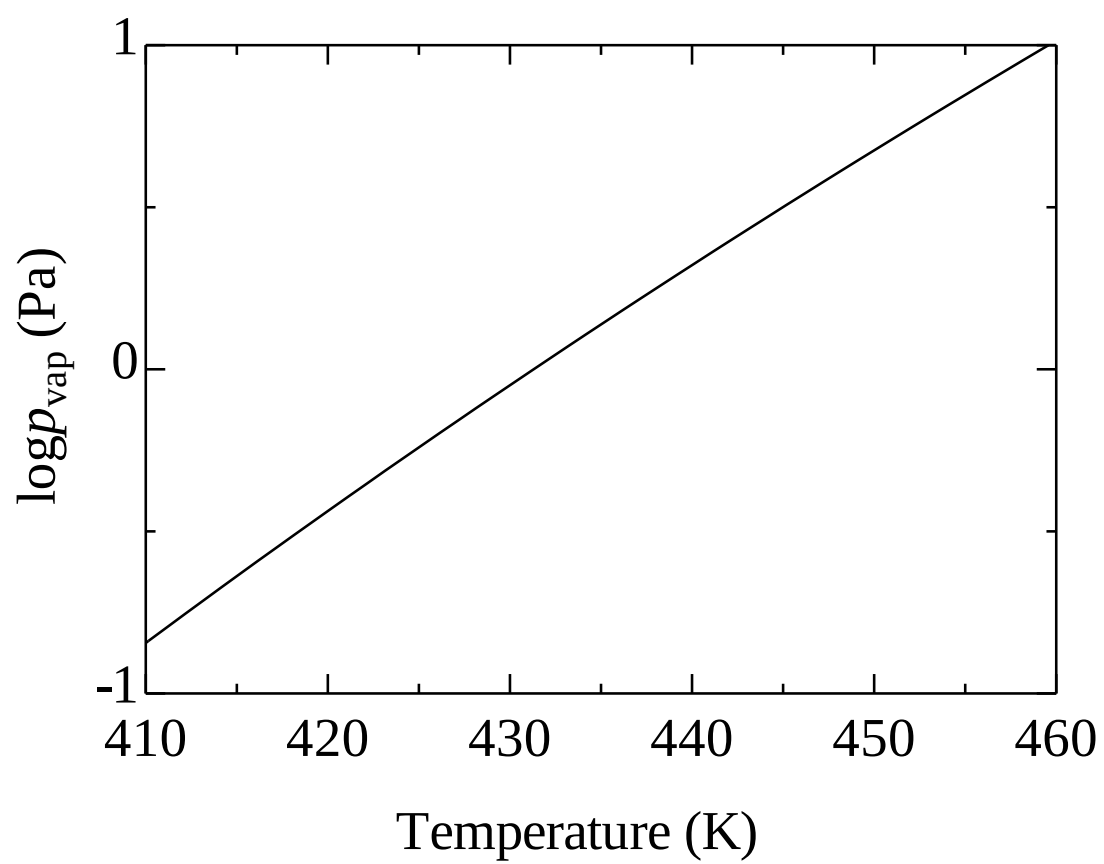


Fig. 3.11 Vapor pressure curves of theophylline [27].

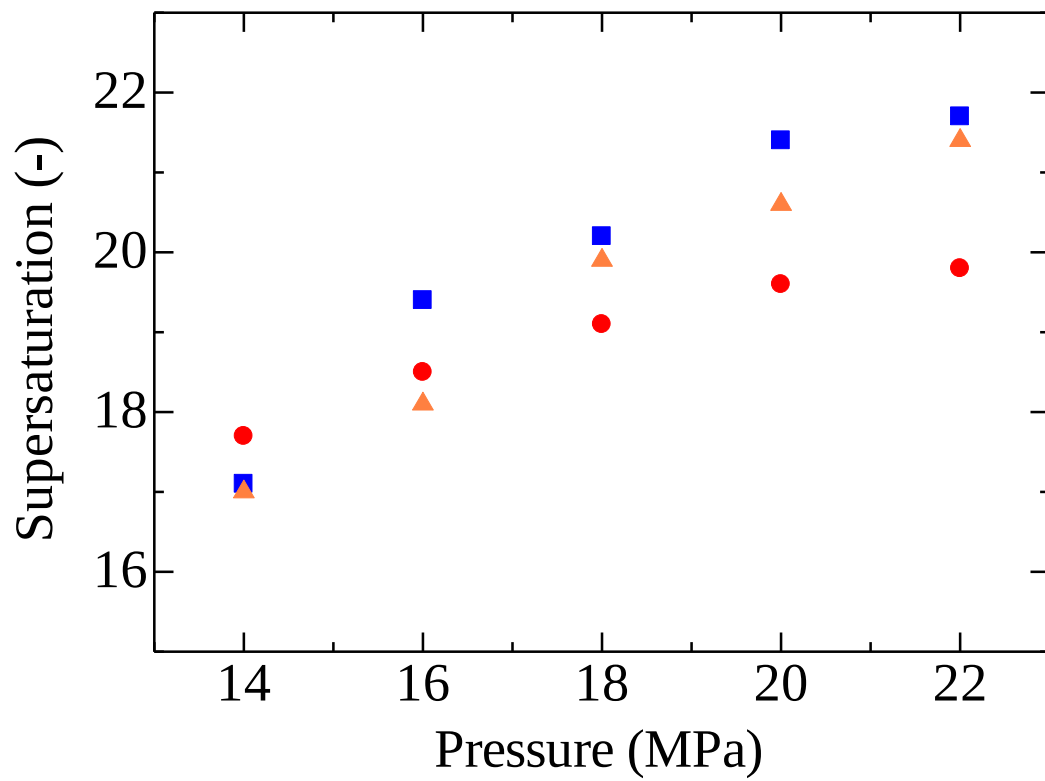


Fig. 3.12 Relationship between pressure and supersaturation. : $T_{eq} = 313.2$ K (■), $T_{eq} = 323.2$ K (▲), $T_{eq} = 338.2$ K (●)

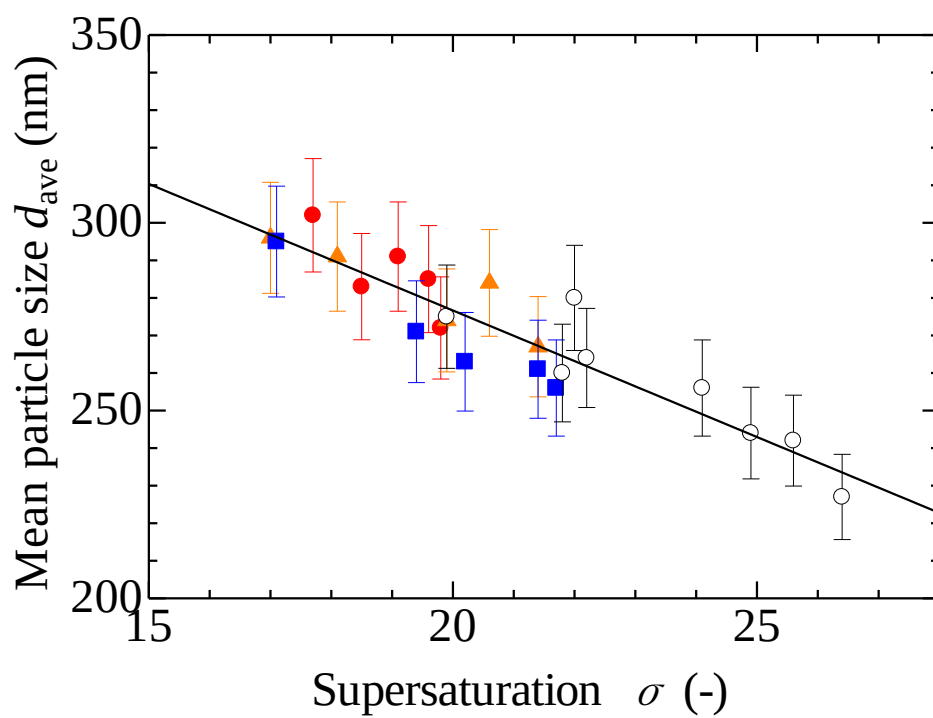


Fig. 3.13 Relationship between supersaturation and mean particle size of theophylline produced by RESS process: $T_{eq} = 313.2$ K (■), $T_{eq} = 323.2$ K (▲), $T_{eq} = 338.2$ K (●), Previous work (○) [5], Least square (—).

3.5.2 膨張前温度の影響

実験条件および種々の条件下で得られた結果を Table 3.5 に示した.

膨張前温度が粒子創製に与える影響を検討した結果, 温度の上昇に伴い, 平均粒径が増加し, 得られた粒子はすべての温度条件下において大部分は球状, 柱状であった.

Fig. 3.14 に膨張直前温度と過飽和度の関係を示した. これより, 温度の上昇に伴い, 過飽和度が低下していることがわかる. 膨張直前部温度の上昇によって, 溶体が高温になることに加えて体積流量が減少する. その結果, 回収部内での流体温度が上昇し, 回収部内でのテオフィリンの飽和蒸気圧 (溶解度) が上昇することにより過飽和度が減少したと考えられる.

ここで, 過飽和度と平均粒径の関係を Fig. 3.14 に示す. この図から, 過飽和度と平均粒径の間には Fig. 3.13 と同様に線形性が成立することがわかる. このときの直線式は,

$$d_{\text{ave}} = -5.372\sigma + 382.32 \quad (43)$$

であった. つまり, 膨張直前部温度の変化は粒子回収部の温度変化とみなすことが可能だと考えられる. また, これまでに得られた過飽和度と平均粒径の関係をまとめて Fig. 3.15 に示した. このとき, 直線性が成立することがわかる. このとき以下の直線式が得られた.

$$d_{\text{ave}} = -6.397\sigma + 404.67 \quad (44)$$

以上のことから, 膨張直前部の温度, 溶質溶解部の圧力および温度が得られる粒子の平均粒径に与える影響は, 過飽和度に基づく議論で整理できることがわかる. つまり, 膨張直前部の温度変化, 溶質溶解部の圧力および温度の影響を個々に議論するのではなく, これらを合わせて最終的に得られる過飽和度を考えることで粒子設計が可能であることが示された.

Table 3.5 Experimental conditions and results of RESS process.

Variable operations					
Equilibrium temperature	T_{eq} [K]	313.2			
Equilibrium pressure	p_{eq} [MPa]	22.0			
Equilibrium solubility ²⁹⁾	$y_2 \times 10^6$ [-]	2.35			
Pre-expansion temperature	T_{Pre} [K]	313.2	333.2	353.2	373.2
Nozzle temperature	T_n [K]	323.2			
Jacket temperature	T_j [K]	265			
Collection length	L_c [cm]	3			
Nozzle diameter	D [μ m]	50			
Nozzle length	L [μ m]	50			
Filter pore size	[nm]	100			

Pre-expansion Temperature	T_{pre} [K]	313.2	333.2	353.2	373.2
Mean particle size	d_{ave} [nm]	231	258	261	270
Collection cell temperature	T_c [K]	242.2	256.2	264.2	268.2
Solubility in the collection cell ^{a)}	$y_2^* \times 10^{16}$ [-]	0.02	0.73	5.21	12.96
Supersaturation	σ [-]	27.8	24.1	22.2	21.3
Volume flow rate	[L/min]	4.2	3.3	2.8	2.0
CV	CV [%]	27	25	27	27

a) $\log p_{vap}[\text{Pa}] = -\frac{7009}{T[\text{K}]} + 16.251$ [27]

$$y_2^* = \frac{P_{vap}}{0.1 \text{ MPa}}$$

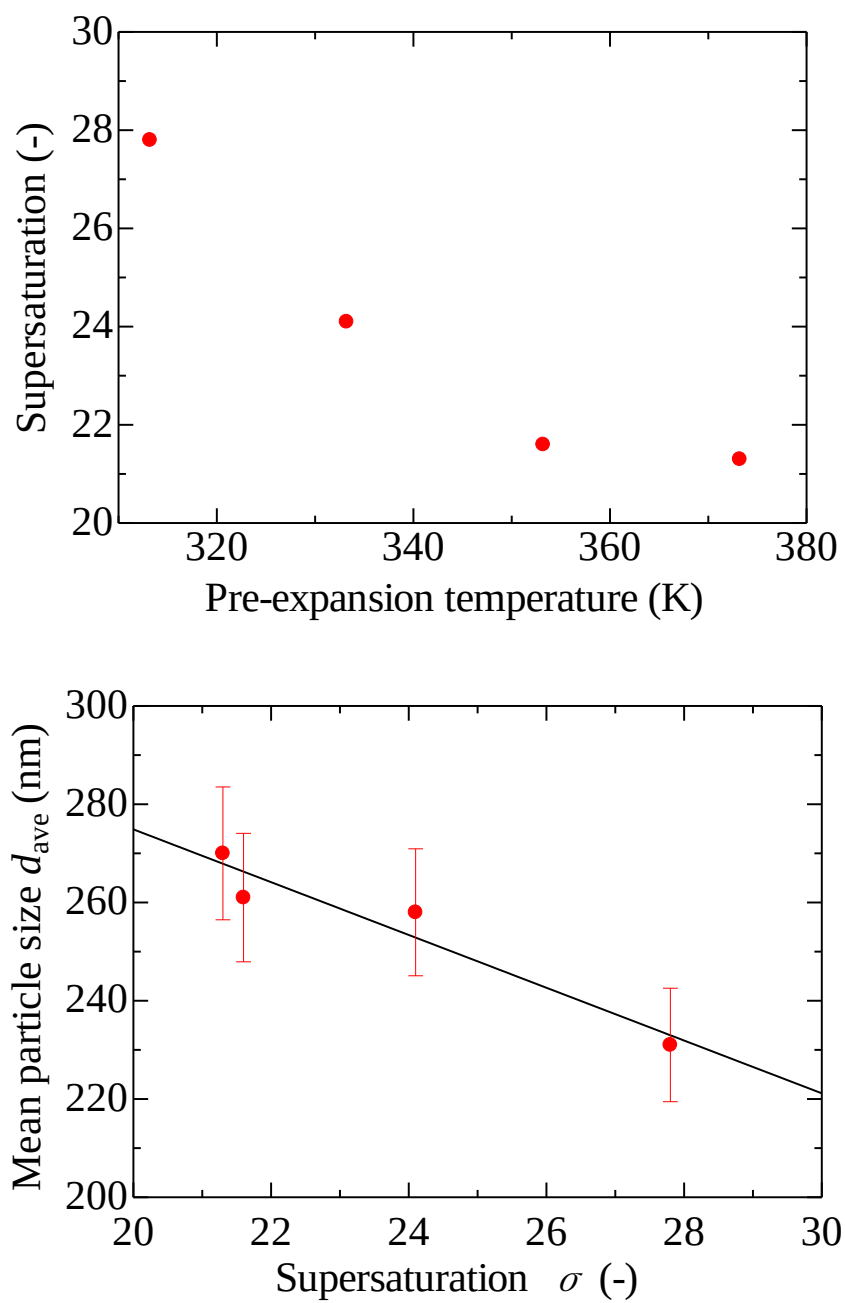


Fig. 3.14 Upper: Relationship between pre-expansion temperature and supersaturation, Lower: Relationship between supersaturation and mean particle size of theophylline produced by RESS process.

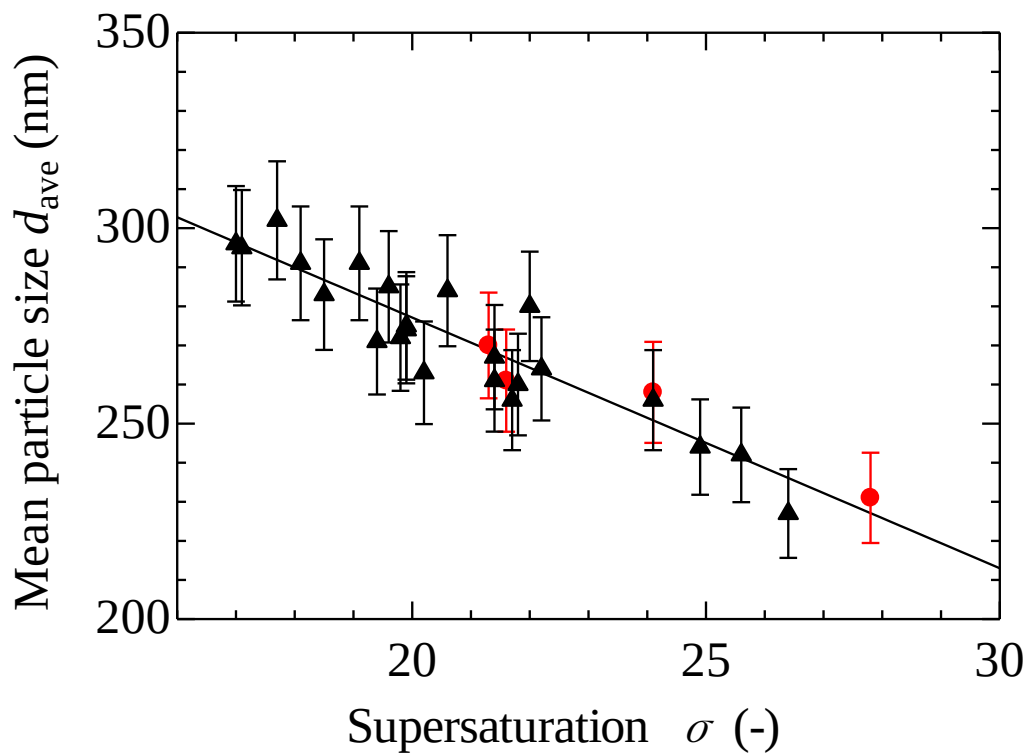


Fig. 3.15 Relationship between supersaturation and mean particle size of theophylline micronized by RESS process. : T_{Pre} (●).

3.5.3 ノズル温度の影響

実験条件および種々の条件下で得られた結果を Table 3.6 に示した。

ノズル温度が粒子創製に与える影響を検討した結果、温度の上昇に伴い、平均粒径が増加することがわかった。このとき、得られた粒子は、ノズル温度 363.2 K 以下では球形が支配的であるのに対して、それより高温な条件では柱状や針状が支配的であった。ここで、結晶の形態が変化していることから高温条件下で得られた粒子は、多形転移している可能性があるため、XRD 測定による結晶構造分析をおこない多形転移の有無を確認した。SEM 画像および測定結果を Fig. 3.16 に示した。これより、ノズル温度が高温のとき、得られる結晶の形態は変化するが、多形転移していないことが明らかになった。このことから、ノズル温度は、平均粒径だけでなく形態制御にも重要な操作因子であることが示唆された。

Fig. 3.17 にノズル温度と過飽和度の関係を示した。これから、ノズル温度の上昇に伴い過飽和度が低下していることがわかる。これは、温度の上昇によって、溶体が高温になることに加えて体積流量が減少するために回収部内での流体温度が上昇し、テオフィリンの飽和蒸気圧（溶解度）が上昇することにより過飽和度が低下したと考える。

ここで、過飽和度と平均粒径の関係を Fig. 3.17 に示す。この図から、過飽和度と平均粒径の間には Fig. 3.15 と同様に線形性が成立することがわかる。このときの直線の式は、

$$d_{\text{ave}} = -3.90\sigma + 346.12 \quad (45)$$

であった。つまり、ノズル温度の変化は粒子回収部の温度変化とみなすことが可能だと考える。しかし、これまでに示した傾向と同様だが、直線の傾きが非常に小さいことがわかる。このことから、ノズル温度は過飽和度を決定する操作因子であるが、粒子の核化、結晶成長にも影響を及ぼし、その複合効果による成長が起こっていることが示唆された。また、これまでに得られた過飽和度と平均粒径の関係をまとめて Fig. 3.18 に示した。

このときも過飽和度と平均粒径の間には線形性が成立することがわかる。直線の式は、以下で与えられる。

$$d_{\text{ave}} = -5.868\sigma + 392.12 \quad (46)$$

以上のことから、ノズル温度、膨張直前部の温度、溶質溶解部の圧力および温度が得られる粒子の平均粒径に与える影響は、過飽和度に基づく議論で整理できることがわかる。つまり、ノズル温度、膨張直前部の温度変化、溶質溶解部の圧力および温度の影響を個々に議論するのではなく、これらを合わせた過飽和度による粒子設計が可能であることが示された。

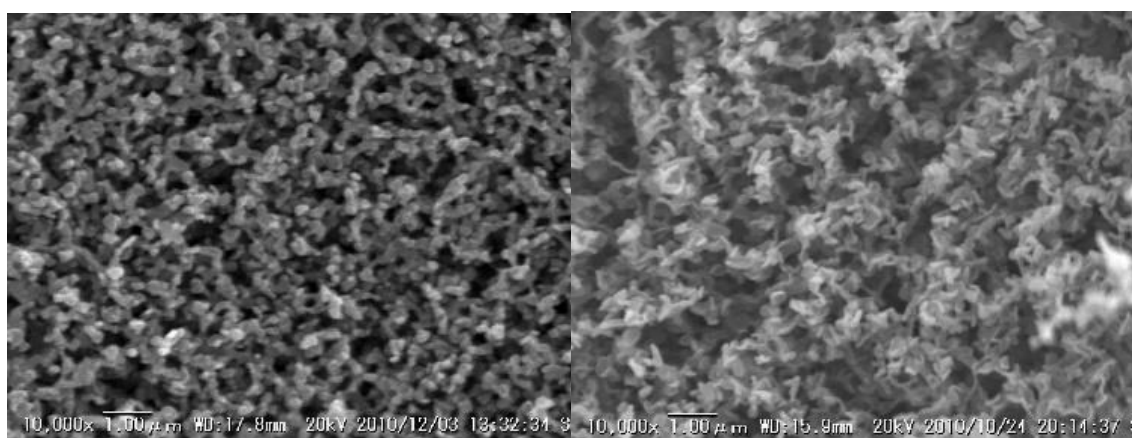
Table 3.6 Experimental conditions and results

Variable operations								
Equilibrium temperature	T_{eq} [K]				313.2			
Equilibrium pressure	p_{eq} [MPa]				22.0			
Equilibrium solubility ²⁹⁾	$y_2 \times 10^6$ [-]				2.35			
Pre-expansion temperature	T_{Pre} [K]				313.2			
Nozzle temperature	T_n [K]	323.2	333.2	343.2	353.2	363.2	373.2	383.2
Jacket temperature	T_j [K]				265			
Collection length	L_c [cm]				3			
Nozzle diameter	D [μm]				50			
Nozzle length	L [μm]				50			
Filter pore size	[nm]				100			

Nozzle	T_n [K]	323.2	333.2	343.2	353.2	363.2	373.2	383.2
temperature								
Mean particle size	d_{ave} [nm]	231	250	269	251	261	265	292
Collection cell temperature	T_c [K]	242.2	250.8	264.6	266.2	279.2	280.8	291.2
Solubility in the collection cell ^{a)}	$y_2^* \times 10^{17}$ [-]	0.20	2.02	57.52	82.46	1.39	1.96	15.05
Supersaturation	σ [-]	27.8	25.5	22.1	21.8	18.9	18.6	16.6
Volume flow rate	[L/min]	4.2	3.6	3.8	3.6	3.3	3.1	2.9
CV	CV [%]	27	27	28	26	26	31	27

$$\text{a) } \log p_{\text{vap}} [\text{Pa}] = -\frac{7009}{T [\text{K}]} + 16.251 \quad [27]$$

$$y_2^* = \frac{P_{\text{vap}}}{0.1 \text{ MPa}}$$



$T_n = 353.2 \text{ K}$

$T_n = 383.2 \text{ K}$

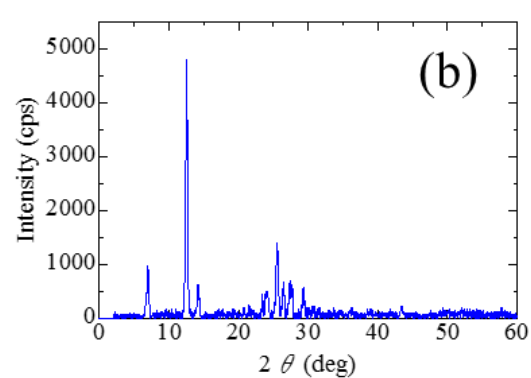
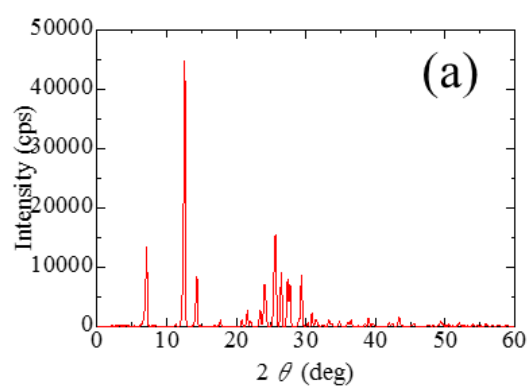


Fig. 3.16 Upper: SEM image of theophylline, Lower: XRD pattern of theophylline (a) ; original, (b) ; after micronization ($T_n = 383.2 \text{ K}$)

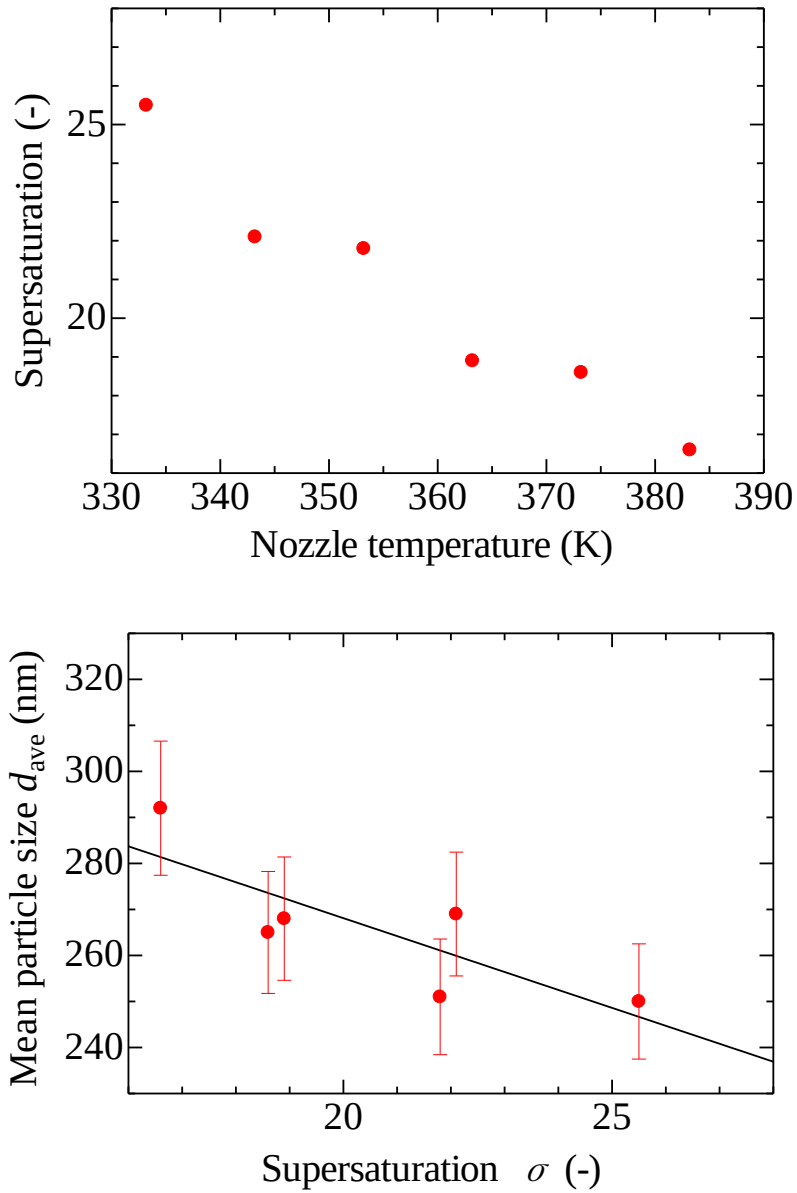


Fig. 3.17 Upper: Relationship between nozzle temperature and supersaturation, Lower: Relationship between supersaturation and mean particle size of theophylline produced by RESS process.

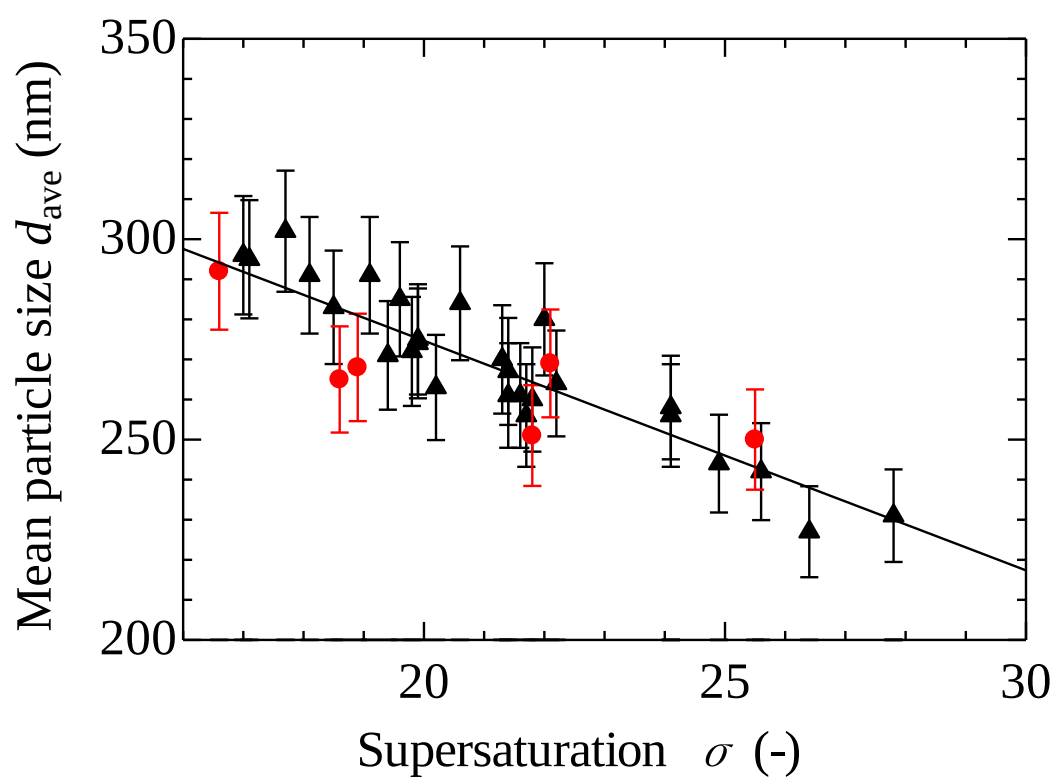


Fig. 3.18 Relationship between supersaturation and mean particle size of theophylline micronized by RESS process. : T_n (●).

3.5.4 ジャケット温度の影響

実験条件および種々の条件下で得られた結果を Table 3.7 に示した.

ジャケットの温度変化が創製粒子に与える影響を検討した結果, 得られる粒子の平均粒径, 粒径分布, 形態に与える影響は小さいことがわかった.

Fig. 3.19 にジャケット温度と過飽和度の関係を示した. これから, ジャケット温度の上昇に伴い, 過飽和度が低下することがわかる. これは, ジャケット温度を高温にすることで捕集容器内の温度が上昇し, テオフィリンの飽和蒸気圧 (溶解度) が増加したことにより過飽和度が低下したと考える.

ここで, 過飽和度と平均粒径の関係を Fig. 3.19 に示す. これより, 過飽和度の増加に伴い, 平均粒径がわずかに減少していることがわかる. このとき, 過飽和度と平均粒径の間には線形性が成立し, その直線の式は

$$d_{\text{ave}} = -3.425\sigma + 329.52 \quad (47)$$

であった. これは, これまでと傾向は同じであるが, 直線の傾きが非常に小さいことがわかる. このことから, ジャケット温度は過飽和度を決定する操作因子であるが, 粒子の結晶成長過程にも影響を及ぼし, その複合効果による成長が起きていることが示唆された. また, これまでに得られた過飽和度と平均粒径の関係をまとめて Fig. 3.20 に示した. このとき, 線形性が成立し, 直線は以下の式となる.

$$d_{\text{ave}} = -5.688\sigma + 387.7 \quad (48)$$

以上のことから, ジャケット温度も過飽和度に基づく議論で整理できることがわかる.

Table 3.7 Experimental conditions and results

Variable operations						
Equilibrium temperature	T_{eq} [K]			313.2		
Equilibrium pressure	p_{eq} [MPa]			22.0		
Equilibrium solubility ²⁹⁾	$y_2 \times 10^6$ [-]			2.35		
Pre-expansion temperature	T_{Pre} [K]			313.2		
Nozzle temperature	T_n [K]			323.2		
Jacket temperature	T_j [K]	265	273	283	293	303
Collection length	L_c [cm]			3		
Nozzle diameter	D [μm]			50		
Nozzle length	L [μm]			50		
Filter pore size	[nm]			100		

Jacket temperature	T_j [K]	265	273	283	293	303
Mean particle size	d_{ave} [nm]	231	249	250	253	256
Collection cell temperature	T_c [K]	242.2	253.2	260.2	262.7	271.2
Solubility in the collection cell ^{a)}	$y_2^* \times 10^{16}$ [-]	0.02	0.37	2.04	3.68	25.23
Supersaturation	σ [-]	27.8	25.0	23.2	22.6	20.7
Volume flow rate	[L/min]	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2
CV	CV [%]	27	25	27	24	28

a) $\log p_{\text{vap}}[\text{Pa}] = -\frac{7009}{T[\text{K}]} + 16.251$ [27]

$$y_2^* = \frac{P_{\text{vap}}}{0.1 \text{ MPa}}$$

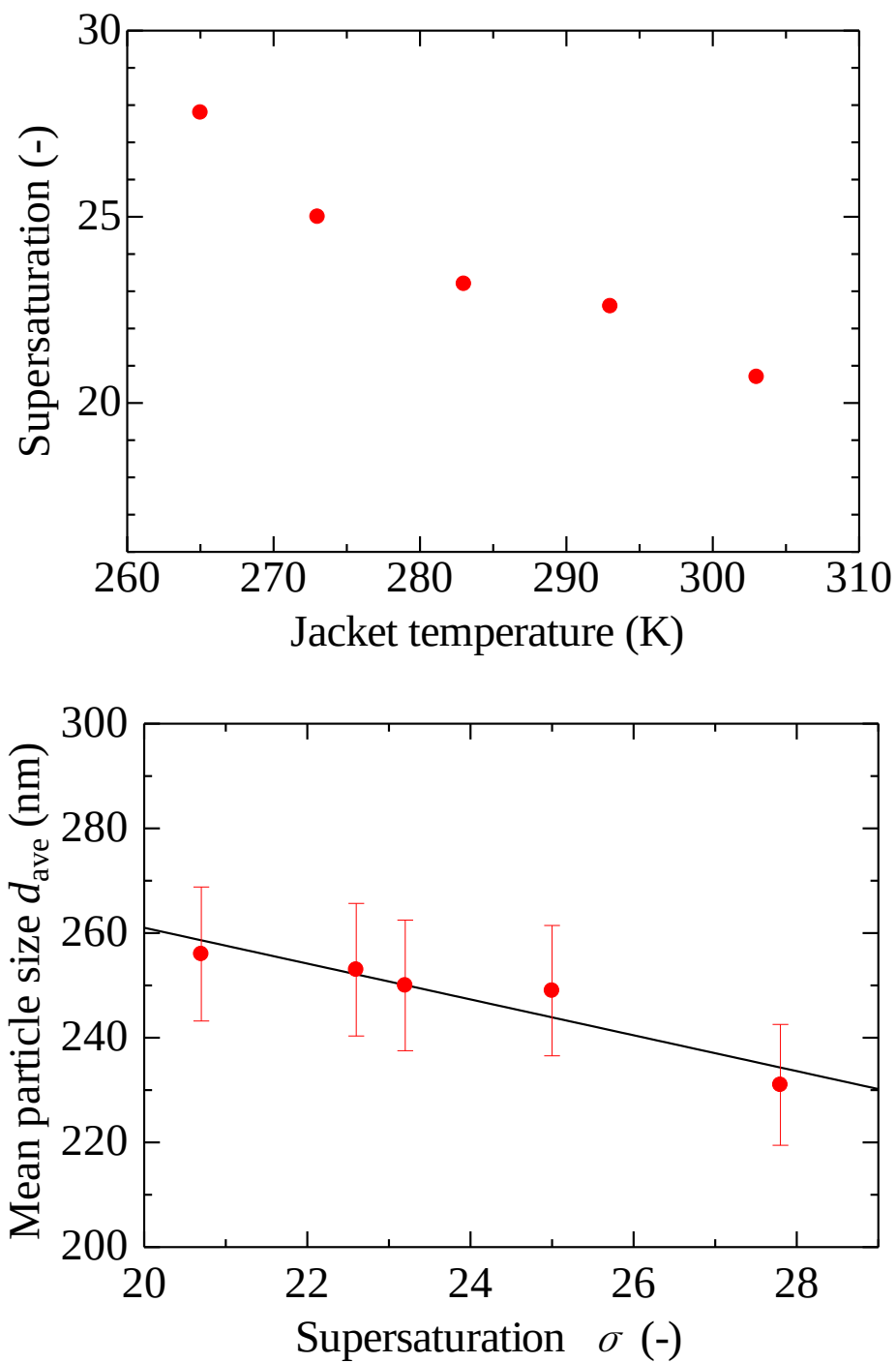


Fig. 3.19 Upper: Relationship between jacket temperature and supersaturation, Lower: Relationship between supersaturation and mean particle size of theophylline produced by RESS process.

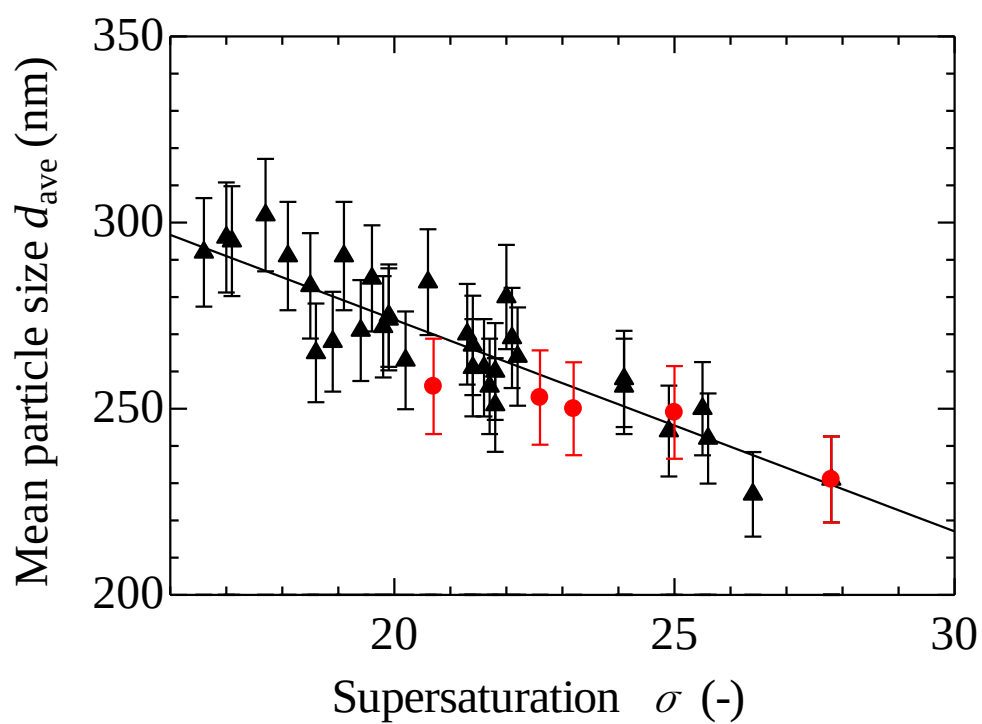


Fig. 3.20 Relationship between supersaturation and mean particle size of theophylline micronized by RESS process. : T_j (●).

3.5.5 捕集距離の影響

実験条件および種々の条件下で得られた結果を Table 3.8 に示した.

捕集距離の増加に伴い、得られた粒子の形態は柱状、ダンベル状結晶が多くみられ、平均粒径が増加した. このことから、ノズルから噴出された後に生成された粒子は、粒子回収部内を滞留してフィルターに捕集されるまでの間に、合一、成長していると考えられる. そのため、捕集距離が増加し滞留時間が増加したことで平均粒径の増加、結晶形態の変化がおこったと考えられる.

Fig. 3.21 に捕集距離と過飽和度の関係を示した. これより、捕集距離が 3 cm のときに過飽和度が最大値をとることがわかる. ノズルおよびジャケットからの流体への伝熱とジュールトムソン効果による温度低下の複合効果により流体の温度が決まると考えられる. そのため、捕集距離が異なると流体の温度が変化し、過飽和度も変化する. 今回の場合、捕集距離 3 cm のときに流体温度が最低であったため、過飽和度が最大となった.

ここで、Fig. 3.21 に過飽和度と平均粒径の関係を示した. このとき過飽和度と平均粒径の間にはこれまでと同様の線形性が成り立たつことがわかる. その直線の式を以下に示す.

$$d_{\text{ave}} = -8.956\sigma + 488.83 \quad (49)$$

これは、これまでの傾向と同様であるが、傾きが非常に大きいことがわかる. また、これまでに得られた過飽和度と平均粒径の関係をまとめて Fig. 3.22 に示した. これからわかるように、捕集距離が長い場合、これまでに得られていた過飽和度と平均粒径の間の直線から外れることがわかった.

これは、距離が増加することで回収部内での粒子の滞留（成長）時間や溶体中のテオフィリン濃度が変化するため、捕集距離が異なる条件では過飽和度に基づく議論だけでは整理できないと考えられる.

この結果から、回収部距離（結晶成長時間）を制御することで粒径制御が可能であると考ええる. つまり、これまで述べてきた過飽和度の制御と結晶成長の制御を組み合わせた粒子設計が可能になると考える.

結晶成長を制御するためには、粒子生成・回収部内での結晶粒子の成長速度および成長挙動を解明することが重要である.

Table 3.8 Experimental conditions and results

Variable operations								
Equilibrium temperature	T_{eq} [K]							313.2
Equilibrium pressure	p_{eq} [MPa]							22.0
Equilibrium solubility ²⁹⁾	$y_2 \times 10^6$ [-]							2.35
Pre-expansion temperature	T_{Pre} [K]							313.2
Nozzle temperature	T_n [K]							323.2
Jacket temperature	T_j [K]							265
Collection length	L_c [cm]	1	2	3	4	5	6	7
Nozzle diameter	D [μ m]				50			
Nozzle length	L [μ m]				50			
Filter pore size	[nm]				100			

Collection length	L_c [cm]	1	2	3
Mean particle size	d_{ave} [nm]	261	243	231
Collection cell temperature	T_c [K]	258.2	243.2	242.2
Solubility in the collection cell ^{a)}	$y_2^* \times 10^{16}$ [-]	1.25	0.03	0.02
Supersaturation	σ [-]	23.6	27.5	27.8
Volume flow rate	[L/min]	4.2	4.2	4.2
CV	CV [%]	27	23	27

Collection length	L_c [cm]	4	5	6	7
Mean particle size	d_{ave} [nm]	258	274	278	270
Collection cell temperature	T_c [K]	250.8	252.2	252.2	253.7
Solubility in the collection cell ^{a)}	$y_2^* \times 10^{17}$ [-]	1.99	2.84	2.84	4.15
Supersaturation	σ [-]	25.5	25.1	25.1	24.8
Volume flow rate	[L/min]	4.2	4.2	4.2	4.2
CV	CV [%]	28	29	27	27

a) $\log p_{vap}[\text{Pa}] = -\frac{7009}{T[\text{K}]} + 16.251$ [27]

$$y_2^* = \frac{P_{vap}}{0.1 \text{ MPa}}$$

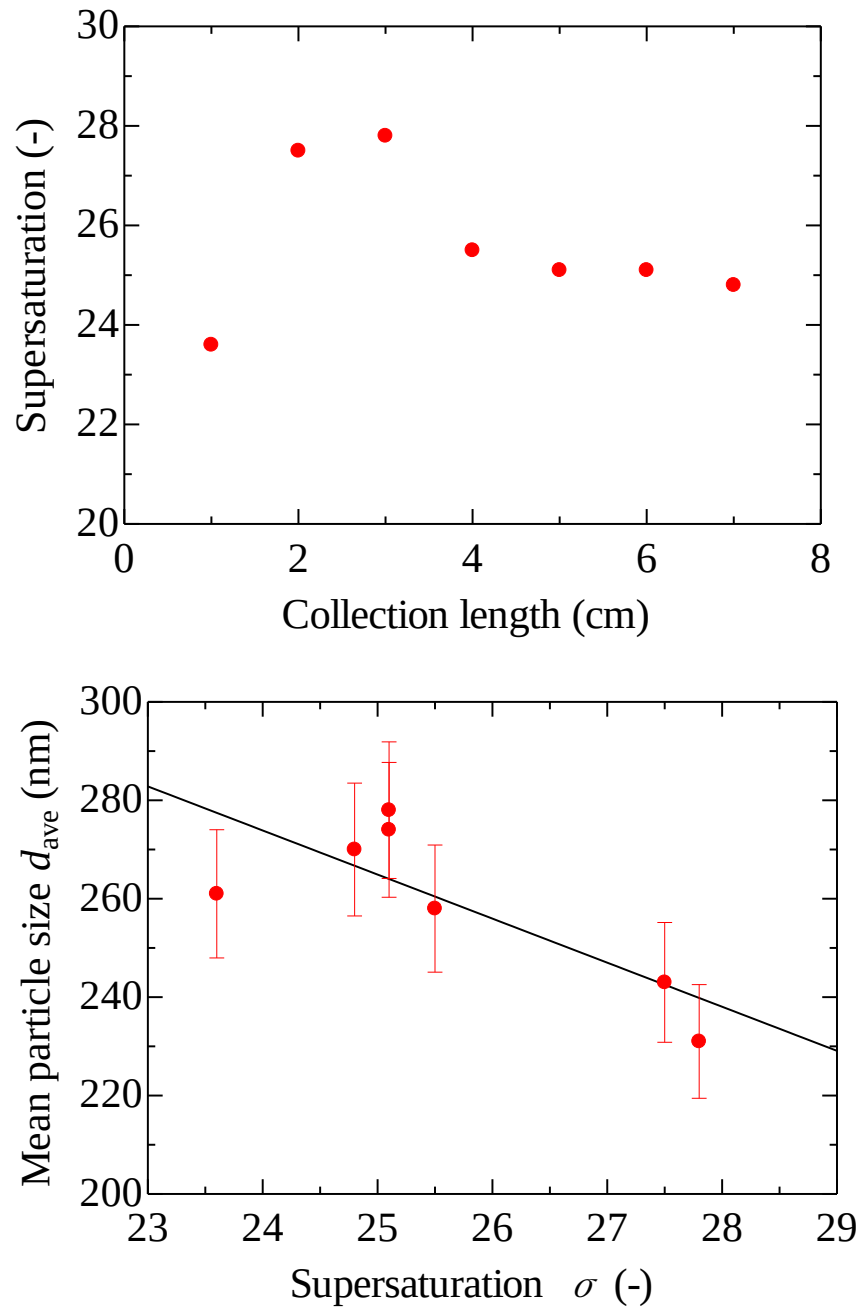


Fig. 3.21 Upper: Relationship between collection length and supersaturation, Lower: Relationship between supersaturation and meanparticle size of theophylline produced by RESS process.

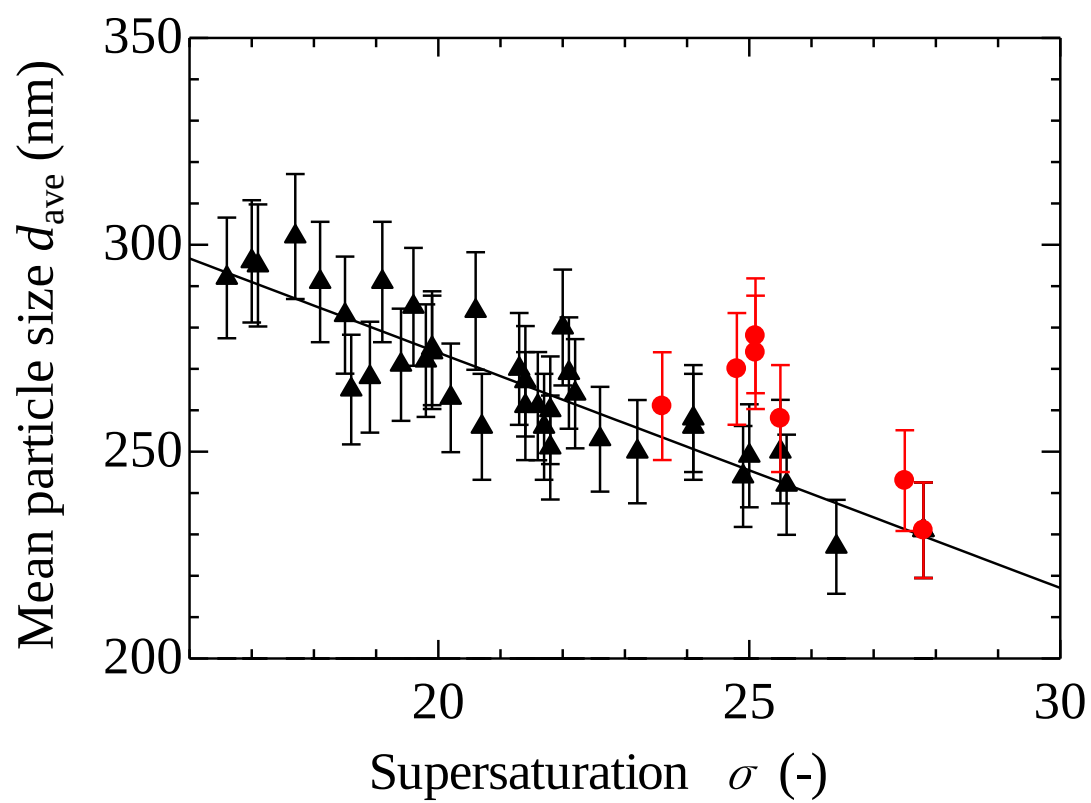


Fig. 3.22 Relationship between supersaturation and mean particle size of theophylline micronized by RESS process. : L_c (●).

3.6 本章のまとめ

本研究の結果から、RESS法によりテオフィリンのナノ粒子創製が可能であることがわかった。さらに、操作因子が粒子創製に与える影響を検討した結果、溶質溶解圧力の増加にともない平均粒径が減少し、膨張直前部温度、ノズル温度の上昇、捕集距離の増加にともない平均粒径が増加した。溶質溶解温度、ジャケット温度が平均粒径に与える影響は小さいことがわかった。また、得られた粒子の形態は、微粒化前の粒子は針状であるが、微粒化後は、ほぼすべての条件下で大部分は球状であった。しかし、ノズル温度が高温のときには針状、柱状、捕集距離が大きいときには、柱状、ダンベル状の結晶数が増加した。XRD、DSCの分析結果から、微粒化前および微粒化後の粒子はForm II であることがわかった。このことから、RESS法によるテオフィリンの微粒子創製において、多形転移しないことがわかった。

結晶化の推進力である溶質溶解部の溶解度と粒子回収部間の溶解度差（過飽和度）に基づいて、得られた粒子の平均粒径に与える影響を検討した。その結果、捕集距離を変化させた場合を除いて、高過飽和度であるほど平均粒径は小さく、さらに、過飽和度と平均粒径の間には線形性が成立することがわかった。このとき、粒子生成回収部の操作因子である捕集距離は他の操作因子を検討した結果から得られた過飽和度と平均粒径の間の直線から外れることがわかった。これは、捕集距離が異なることで結晶の成長時間が変化したことが原因だと考えられる。

以上の結果から、粒子設計技術の一つの指針として溶質溶解部と粒子生成回収部間の過飽和度と粒子生成回収部での結晶の成長時間の制御による粒径制御が可能であるといえる。

第 4 章 超臨界二酸化炭素に対する薬物の溶解度相関モデルの構築

4.1 基礎式

超臨界二酸化炭素に対する薬物の溶解度は以下に示す固－気平衡関係から計算できる．

$$f_2^S = f_2^G \quad (50)$$

ここで f_2 は薬物のフガシティ， S および G はそれぞれ固相，気相を表す．固相のフガシティは温度，圧力の影響を考慮した次式から求めることができる[29]．

$$f_2^S = f_2^{SCL} \exp \left[\frac{(v_2^S - v_2^{SCL})(p - p_{tp})}{RT} + \frac{\Delta h_2^{fus}}{RT_{tp}} \left(1 - \frac{T_{tp}}{T} \right) \right] \quad (51)$$

p と T はそれぞれ圧力，温度， SCL は亜冷却溶液相， Δh_2^{fus} は薬物の融解熱， v_2^S ， v_2^{SCL} は固相および亜冷却溶液相での分子体積を表す．また， tp は薬物の三重点を表す．本研究では，三重点における温度と圧力はそれぞれ融点および大気圧と定義する．固体モル体積 v_2^S は COSMO 法[30]により得られた分子体積から算出した．薬物の亜冷却溶液相における分子体積 v_2^{SCL} ，フガシティ f_2^{SCL} および気相におけるフガシティ f_2^G は以下に示す空孔理論に基づく状態方程式を用いて算出した[22]．本研究で対象とした薬物の融点 T_2^{fus} および融解熱 Δh_2^{fus} は文献値を用いた．その値を Table 4.1 に示す．

Table 4.1 Physical properties and parameters of solid molar volume, molecular interaction energy for drug compounds in equation of state.

Drug compound	$\Delta h_2^{\text{fus}} / \text{kJ mol}^{-1}$	$T_2^{\text{fus}} / \text{K}$	$v_2^{\text{S}} \times 10^5 / \text{m}^3 \text{mol}^{-1}$	u_{12} / K	u_{22} / K
Acetylsalicylic acid	23.01 [31]	407.4 [31]	12.437	188.9	217.4
Amical – 48	25.60 [31]	453.2 [31]	16.460	235.3	297.9
Benzocaine	20.51 [31]	363.1 [31]	12.316	176.4	169.9
Benzoic acid	17.32 [32]	395.4 [32]	8.890	172.3	163.3
Caffeine	22.52 [31]	510.3 [31]	13.331	240.7	425.0
Carbamazepine	26.22 [31]	464.2 [31]	16.889	222.0	274.8
Ferulic acid	25.14 [31]	445.2 [31]	13.769	186.3	192.7
Flurbiprofen	21.68 [31]	383.9 [31]	17.699	240.3	315.3
Methmazole	23.66 [31]	418.8 [31]	8.413	192.4	167.4
Naproxen	31.50 [31]	427.2 [31]	16.777	245.7	349.0
<i>p</i> -Banzoquinone	22.04 [31]	390.2 [31]	7.648	171.1	185.0
Phenazopyridine	23.28 [31]	412.2 [31]	15.456	235.1	300.4
Propyl gallate	23.91 [31]	423.2 [31]	14.764	196.9	212.8
Salicylic acid	24.41 [31]	432.2 [31]	9.514	150.7	124.7
Theobromine	41.11 [31]	620.0 [31]	12.041	230.1	325.3
Theophylline	29.71 [31]	547.5 [31]	11.979	235.7	325.1
Uracil	34.44 [31]	609.7 [31]	7.305	219.5	196.2
Vanillic acid	27.26 [31]	482.6 [31]	11.406	158.1	138.0

4.2 状態方程式

4.2.1 空孔理論に基づく状態方程式

空孔理論では、状態方程式は以下の式で表わされる[22].

$$\frac{pv}{RT} = 1 - \frac{v^S}{v_{\text{ref}}^S} - \frac{v}{v_{\text{ref}}^S} \ln \frac{v - v^S}{v} + \frac{cv^S}{v - v^S} - \frac{v_{\text{ref}}^S T_{\text{red}}}{vT} \quad (52)$$

ここで、 v と R はそれぞれ体積と気体定数、 ref は基準セグメントを表す．基準セグメントの固体体積 v_{ref}^S はメタンの体積 ($22.805 \times 10^{-6} \text{ m}^3 \text{ mol}^{-1}$) とした．また，固体体積 v^S ，および外部自由度 c は以下の式で与えられる．

$$v^S = \sum_i v_i^S x_i^S \quad (53)$$

$$c = \sum_i c_i x_i \frac{v_i^S}{v_{\text{ref}}^S} \quad (54)$$

i, j は物質 i および j ， x_i は物質 i のモル分率を表す．物質 i の外部自由度 c_i は分子体積を含んだ相関式から決定した．また，還元温度 T_{red} は以下の式で得られる．

$$T_{\text{red}} = \frac{1}{(v_{\text{ref}}^S)^2} \sum_i \sum_j (v_i^S x_i^S) (v_j^S x_j^S) u_{ij} \quad (55)$$

分子間相互作用エネルギー u_{ij} は COSMO 法から得られる分子表面電荷密度を用いて得られる．

4.3 パラメータの決定

4.3.1 二酸化炭素のパラメータ

TURBOMOLE 6.5[33]を用いて COSMO 法による量子計算をおこなった．二酸化炭素の分子体積 v_1^S は COSMO 法から得られた分子体積から算出した．その値は， $29.048 \times 10^{-6} \text{ m}^3 \text{ mol}^{-1}$ である．また，臨界定数と密度データを用いて二酸化炭素の外部自由度 c_1 ($= 0.7535$) および二酸化炭素間の分子間相互作用エネルギー $-u_{11}$ ($= 1085.6 \text{ K}$) を決定した．

4.3.2 薬物のパラメータの決定

薬物の分子体積 v_2^S は二酸化炭素の場合と同様に COSMO 法により算出された分子体積を用いて決定した．対象薬物の体積を Table 4.1 に示す．

分子体積 v_2^S をパラメータとして，臨界定数が既知である 39 種の固体物質に対して外部自由度を決定した．その結果を Table 4.2 および Fig. 4.1 に示す．この結果から，固体物質の外部自由度と分子体積との間には以下に示す相関関係があることがわかった．

$$c_2 = 6.177111 \times 10^{-7} (v_2^S)^{-1.428323} \quad (56)$$

薬物の外部自由度は量子計算によって得られた分子体積を用いて式 (56) から決定した．

COSMO 法による量子計算では，分子表面が多数のセグメントに分割され，その表面電荷セグメントに基づく表面電荷密度が算出される[30]．表面電荷密度 $F_i(\sigma_m)$ は電荷セグメント σ_m と分子 i の表面積より求まる．

$$F_i(\sigma_m) = \frac{A_i(\sigma_m)}{A_i} \quad (57)$$

$A_i(\sigma_m)$, A_i は電荷セグメント σ_m と分子 i の表面積を表す. 本研究では, 式 (57) から得られる分子表面電荷密度を利用し, 次式から二酸化炭素－薬物, 薬物－薬物間の分子間相互作用エネルギーを算出した.

$$u_{ij} = \frac{z_{ij}}{2R} \sum_{\sigma_m} \sum_{\sigma_n} \frac{A_i}{a_{\text{eff}}} F_i(\sigma_m) \frac{A_j}{a_{\text{eff}}} F_j(\sigma_n) E(\sigma_m, \sigma_n) \quad (58)$$

a_{eff} は表面電荷セグメントの面積を表し, COSMO-SAC[34]モデルの文献値 (7.5 Å) を使用した. $E(\sigma_m, \sigma_n)$ は表面電荷セグメントペアの相互作用エネルギーを表し, COSMO-SAC[34]モデルにおけるセグメント間のミスフィットエネルギーから以下の式で与えられる.

$$E(\sigma_m, \sigma_n) = \frac{0.64 \times 0.3 \times a_{\text{eff}}^{3/2}}{2\varepsilon_0} (\sigma_m + \sigma_n)^2 \quad (59)$$

ここで, ε_0 は誘電率を表す. 本研究では式 (58) 中の二酸化炭素 (1), 薬物 (2) に対する配位数 z_{12} ($z_{22}=10$), z_{22} ($z_{12}=10$) をフィッティングパラメータとして溶解度の相関をおこなった.

Table 4.2 The values of external degree of freedom, critical property and solid molar volume.

	T_c /K [35]	P_c /MPa [36]	$V_c \times 10^5$ /m ³ mol ⁻¹ [36]	$V_2^S \times 10^5$ /m ³ mol ⁻¹	c_2
Octadecane	747.00	12.90	118.900	24.343	0.117639
Heptadecane	736.00	13.40	110.300	23.103	0.115069
Hexadecane	723.00	14.00	103.400	21.801	0.131719
Pentadecane	708.00	14.80	96.600	20.452	0.154266
Tetradecane	693.00	15.70	89.400	19.141	0.170742
Tridecane	675.00	16.80	82.300	17.851	0.187223
Dodecane	658.00	18.20	75.400	16.543	0.209080
Undecane	639.00	19.80	68.900	15.242	0.239428
Decane	617.70	21.10	62.400	13.952	0.271547
Nonane	594.60	22.90	55.500	12.643	0.298811
Octane	568.70	24.90	49.200	11.350	0.342891
Heptane	540.20	27.40	42.800	10.058	0.388002
Hexane	507.60	30.25	36.800	8.756	0.461113
Pentane	469.70	33.70	31.100	7.449	0.574690
Butane	425.12	37.96	25.500	6.150	0.734632
Propane	369.83	42.48	20.000	4.857	0.979078
Ethane	305.32	48.72	14.550	3.555	1.408618
Methane	190.56	45.99	9.860	2.281	2.789301
Anthracene	869.30	28.70	55.400	13.468	0.176032
Phenanthrene	869.00	28.70	55.400	13.484	0.174098
1,1-Biphenyl	773.00	33.80	49.700	12.301	0.195064
Naphtalene	748.40	40.50	40.700	10.069	0.299703
1,4-Diphenylbenzene	908.00	29.90	72.900	18.018	0.047633
1,3-Diphenylbenzene	883.00	24.80	72.400	18.008	0.042432
Methanol	512.64	80.97	11.800	2.932	1.670627
Ethanol	513.92	61.48	16.700	4.209	1.026605
Propanol	536.78	51.75	21.900	5.510	0.724681
Butanol	563.05	44.23	27.500	6.840	0.557491

Pentanol	588.15	39.09	32.600	8.123	0.422991
Hexanol	611.40	35.10	38.100	9.452	0.332315
Heptanol	631.90	31.50	43.500	10.735	0.267848
Octanol	652.50	28.60	49.000	12.043	0.214568
Ethanoic acid	594.45	57.90	17.100	4.503	0.797928
Propanoic acid	604.00	45.30	23.300	5.791	0.710140
Butanoic acid	624.00	40.30	29.200	7.101	0.579354
2-Methylpropanoic acid	605.00	37.00	29.000	7.153	0.540146
Pentanoic acid	643.00	35.80	33.620	8.403	0.393885
Hexanoic acid	662.00	32.00	37.720	9.693	0.261973
Heptanoic acid	679.00	29.00	42.970	10.995	0.204582

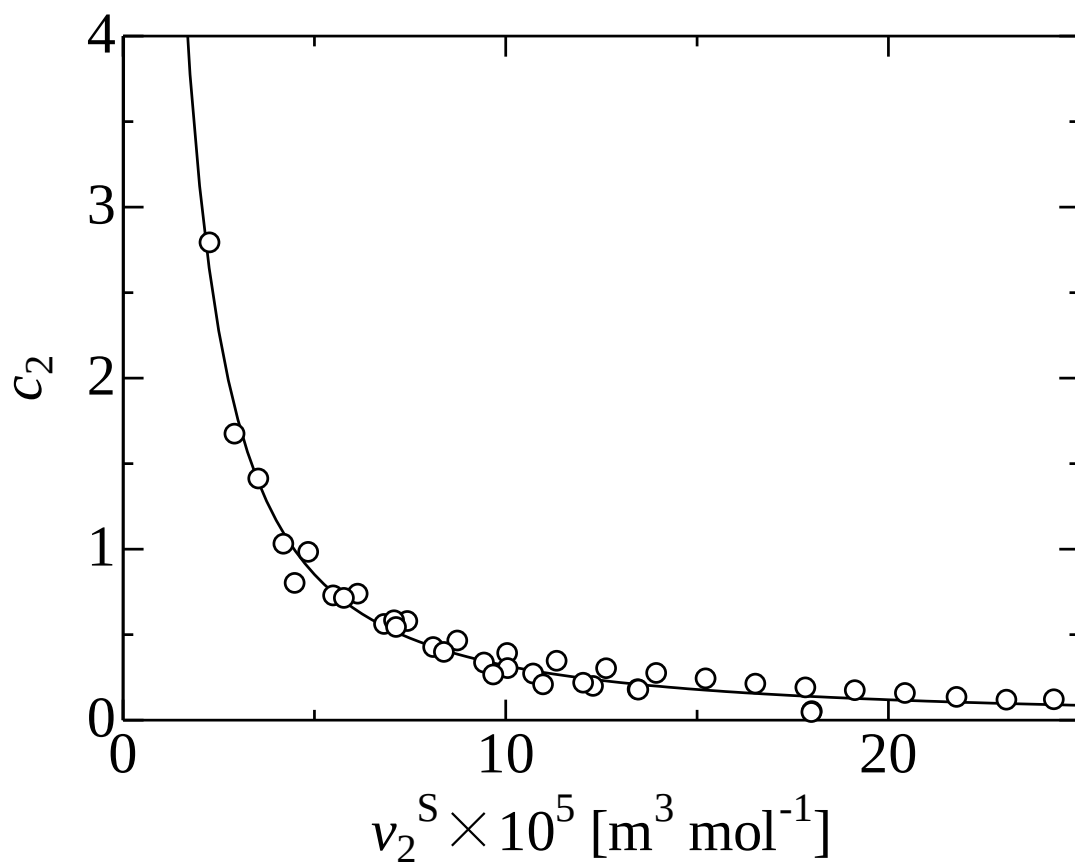


Fig. 4.1. Relationship between solid molar volumes obtained from quantum calculation and external degree of freedom.

4.4 結果および考察

Table 4.3 に溶解度の相関結果と実験値との偏差を示す. この結果から, z_{22} をフィッティングパラメータとして用いた場合, z_{12} をフィッティングした結果よりも実験値と相関値との差が小さいことがわかる. 超臨界二酸化炭素相における薬物のモル分率が非常に低いことから, パラメータ z_{22} は固相におけるフガシティ計算に影響を及ぼしていると考えられる. 薬物-薬物間の配位数 z_{22} 変化が溶解度相関精度に影響することから, 固相における薬物の結晶構造が固相中に二酸化炭素が溶解することで変化していることが示唆される.

Figs. 4.2 および 4.3 に acetylsalicylic acid と theophylline の溶解度相関結果をそれぞれ示す. この図から圧力 15 MPa 以上の溶解度相関精度が高いことがわかる.

超臨界二酸化炭素に対する薬物の溶解度の相関値と実験値との偏差に対する圧力の影響を検討した結果を Fig. 4.4 に示す. この図から, 15 MPa 以上の相関結果は 15 MPa 以下の相関結果に比べて非常に精度が高いことが分かる.

また, 15 MPa 以上の相関結果において, 数プロットは実験値よりも相関値が低く, 相関精度が低いことがわかる. これらの物質は, 薬物分子内に N, F, I または S 原子を含むものである.

超臨界二酸化炭素に対する薬物の溶解度の相関値と実験値との偏差に対する薬物中に含まれる原子種の影響を検討した結果を Fig. 4.5 に示す. ここで, acetylsalicylic acid, benzoic acid, ferulic acid, (S)-naproxen, *p*-benzoquinone, propyl gallate, salicylic acid および vanillic acid は C, H, O 原子で構成されている. N, F, I および S 原子を含む薬物は amical-48, benzocaine, caffeine, carbamazepine, (±)-flurbiprofen, methimazole, phenazopyridine, theobromine, theophylline および uracil である. この図から C, H, O のみで構成されている薬物の相関精度の方がその他の原子を含む薬物の溶解度相関精度よりも高いことがわかる. また, C, H, O のみで構成されている薬物に対する溶解度相関結果において数プロットが実験値よりも低溶解度であるが, これは 15 MPa 以下の溶解度相関結果である.

Table 4.3 Correlated results of drug solubility in supercritical carbon dioxide and fitted coordination number for carbon dioxide (1) – drug (2) and drug (2) – drug (2) pairs.

Drug compound	T / K	N_d^*	z_{12}	δ^a	z_{22}	δ^b	Data source
Acetylsalicylic acid	308 to 328	24	11.1	0.39	9.1	0.37	[37]
Amical – 48	318 to 338	17	13.3	0.82	7.5	0.73	[38]
Benzocaine	308 to 348	40	8.7	0.37	11.5	0.39	[39]
Benzoic acid	308 to 343	40	8.7	0.69	11.5	0.31	[40]
Caffeine	313 to 368	17	19.3	0.89	5.1	0.60	[41]
Carbamazepine	308 to 348	39	13.0	0.78	7.7	0.60	[42]
Ferulic acid	313 to 333	15	9.9	0.39	10.1	0.41	[43]
($\pm$)-Flurbiprofen	303 to 323	25	12.8	0.81	7.8	0.67	[44]
Methimazole	308 to 348	40	6.3	0.87	14.2	0.50	[45]
(S)-Naproxen	313 to 333	11	15.1	0.86	6.7	0.69	[46]
<i>p</i> -Quinone	308 and 318	14	10.5	0.27	9.4	0.27	[47]
Phenazopyridine	308 to 348	45	12.3	0.76	8.2	0.70	[45]
Propyl gallate	313 and 333	8	10.4	0.54	9.7	0.57	[48]
Salicylic acid	313 and 328	9	7.4	0.30	12.9	0.19	[49]
Theobromine	333 to 368	13	16.3	0.90	6.4	0.60	[41]
Theophylline	313 to 343	24	15.1	0.82	6.9	0.58	[28]
Uracil	313 and 333	12	8.8	0.89	11.1	0.50	[51]
Vanillic acid	313 and 328	10	8.1	0.37	11.9	0.24	[49]

* : Number of solubility data point

δ : average absolute relative deviation between experimental data and correlated results

a: results with z_{12} as fitting parameter and $z_{22} = 10$.

b: results with z_{22} as fitting parameter and $z_{12} = 10$.

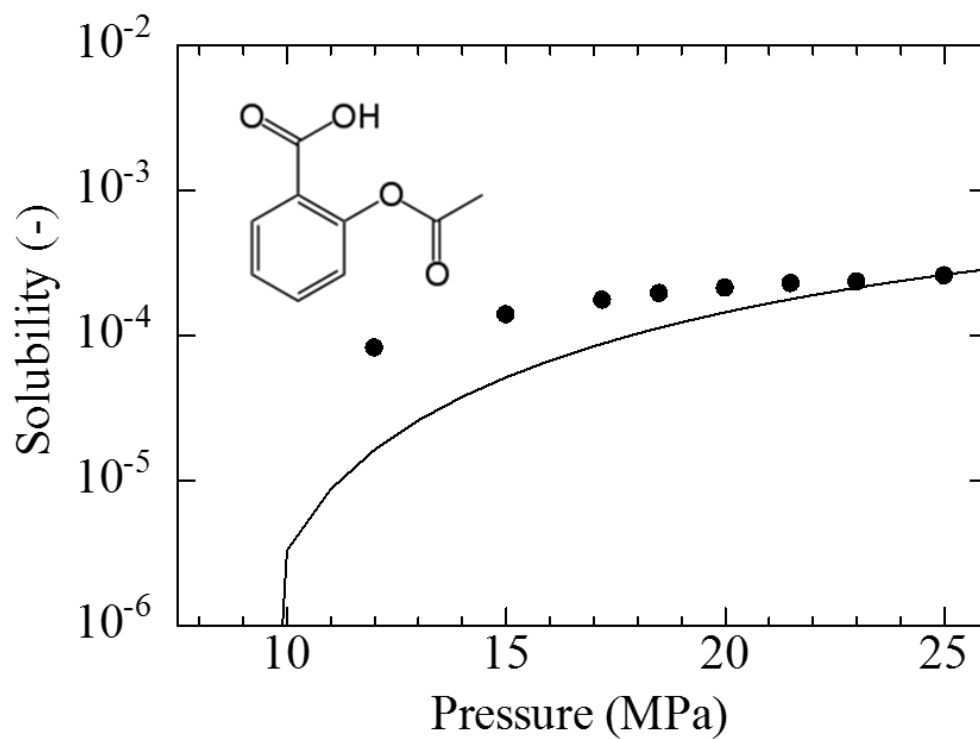


Fig. 4.2. Correlated result for solubility of acetylsalicylic acid in supercritical CO_2 at 318 K: experimental data (●) : correlated result (—)

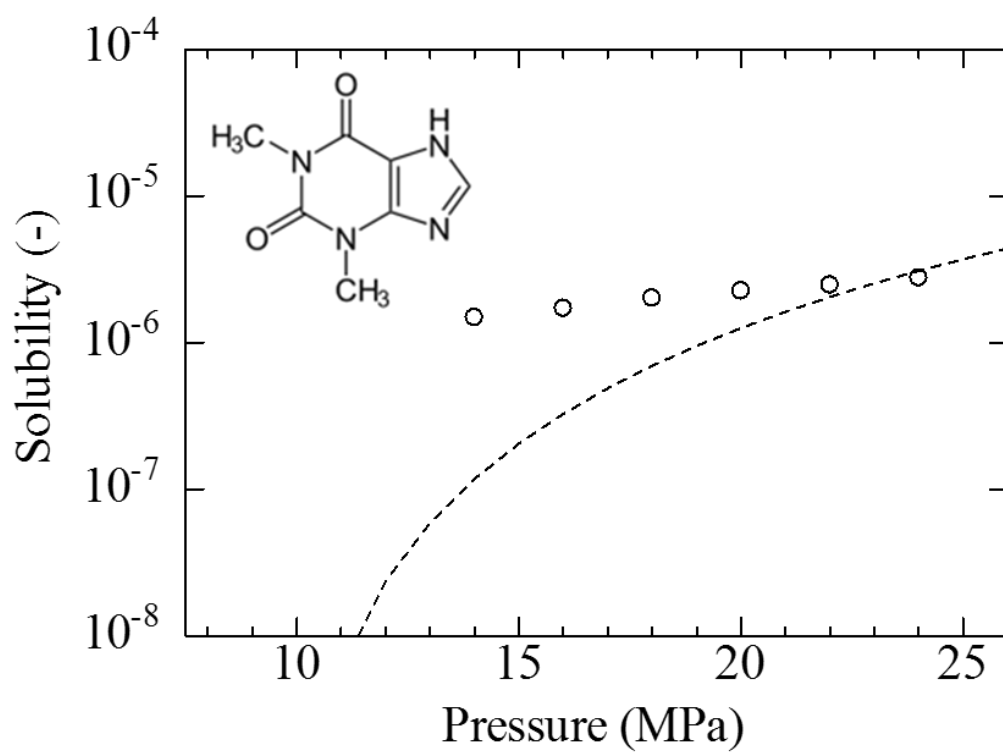


Fig. 4.3. Correlated result for solubility of theophylline in supercritical CO₂ at 323 K: experimental data (○): correlated result (----)

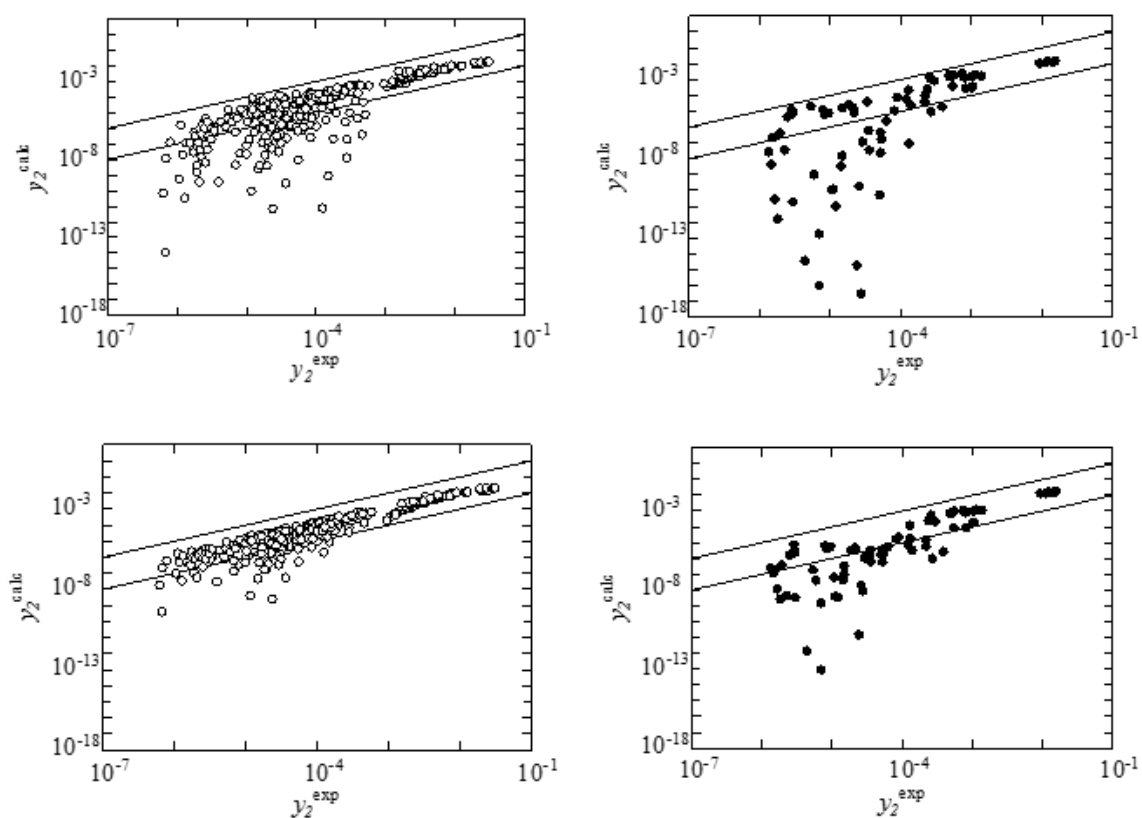


Fig. 4.4. Correlated results for solubilities of pharmaceuticals in supercritical CO₂ according to pressure. (○) over 15 MPa and (●) below 15 MPa. Upper: correlated results with the fitted coordination number between CO₂ and solute (z_{12}); lower: correlated results with the fitted coordination number between solute and solute (z_{22})

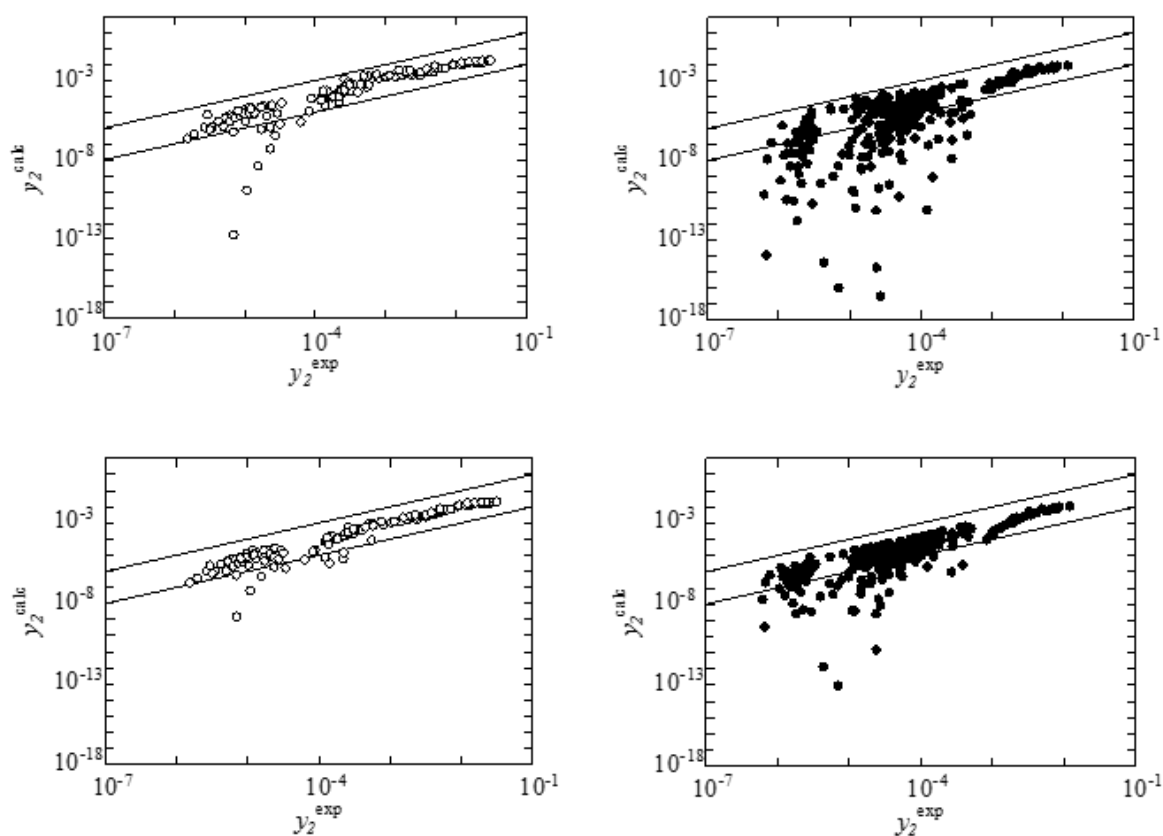


Fig. 4.5. Correlated results for solubilities of pharmaceuticals in supercritical CO₂ according to pressure. (○) solutes composed of only C, H and O atoms and (●) solutes including N, F, S and I atoms. Upper: correlated results with the fitted coordination number between CO₂ and solute (z_{12}); lower: correlated results with the fitted coordination number between solute and solute (z_{22})

4.5 本章のまとめ

空孔理論に基づく状態方程式中のパラメータの決定に COSMO 法を用いた量子計算から得られる分子情報を用いて、薬物の超臨界二酸化炭素に対する溶解度相関が可能である新規モデルを提案した。本モデルの適用性を確認するために 18 種の薬物に対して溶解度相関をおこなった。その結果、実験値と計算値との偏差は小さく、本モデルは超臨界二酸化炭素に対する薬物の溶解度計算に適応していることが示された。

二酸化炭素－薬物、薬物－薬物間の配位数が溶解度相関精度に与える影響を検討した結果、薬物－薬物間の配位数をフィッティングパラメータとした場合、計算精度が向上することがわかった。また、薬物を構成する原子の影響を検討した結果、C, H, O のみで構成されている薬物種の計算精度は、それ以外の原子を含む薬物よりも計算精度が高いことがわかった。本モデルを用いて超臨界二酸化炭素に対する薬物の溶解度が把握できることで、RESS 法における過飽和度を算出することができる。その結果、3 章の実験から得られた微粒子設計指針に基づいて RESS 法により創製される微粒子の平均粒径を推定することができる。

第 5 章 超臨界二酸化炭素に対する薬物の溶解度推算モデルの構築

4 章において、臨界定数が不要な溶解度相関モデルの構築をおこない、本モデルは超臨界二酸化炭素に対する薬物の溶解度推算に適用可能であることを示した。さらに、溶質 - 溶質間の配位数をフィッティングパラメータとした場合、計算精度が向上することを明らかにした。このことから、超臨界二酸化炭素に対する薬物の溶解度計算において固相の状態に注目することで更なる計算精度の向上が期待できる。

そこで、本章では実験値へのデータフィッティングを必要とする 4 章の相関モデルをデータフィッティングが不要な推算モデルへと拡張する。さらに、固相のフガシティを算出する際、固相は二酸化炭素と溶質の混合物であると仮定した新たなモデル（混合固相モデル）を提案し、従来の純固相モデルとの計算精度の比較をおこなう。

5.1 基礎式

5.1.1 純固相モデル

固相が純溶質で構成されている場合、4 章と同様に超臨界二酸化炭素に対する薬物の溶解度は以下に示す固 - 気平衡関係から計算できる。

$$f_2^S = f_2^G \quad (60)$$

ここで f_2 は薬物のフガシティ、S および G はそれぞれ固相、気相を表す。固相のフガシティは温度、圧力の影響を考慮した次式から求めることができる [29]。

$$f_2^S = f_2^{\text{SCL}} \exp \left[\frac{(v_2^S - v_2^{\text{SCL}})(p - p_{\text{tp}})}{RT} + \frac{\Delta h_2^{\text{fus}}}{RT_{\text{tp}}} \left(1 - \frac{T_{\text{tp}}}{T} \right) \right] \quad (61)$$

p と T はそれぞれ圧力と温度，SCL は亜冷却溶液相， Δh_2^{fus} は薬物の融解熱， v_2^{S} と v_2^{SCL} は固相および亜冷却溶液相での分子体積を表す．また， tp は薬物の三重点を表す．本研究では，三重点における温度と圧力は融点および大気圧と定義する．薬物の亜冷却溶液相における分子体積 v_2^{SCL} ，フガシティ f_2^{SCL} および気相におけるフガシティ f_2^{G} は以下に示す空孔理論に基づく状態方程式を用いて算出した [21]．本研究で対象とした薬物の融点 T_2^{fus} および融解熱 Δh_2^{fus} は文献値を用いた．その値を Table 5.1 に示す．

5.1.2 混合固相モデル

4 章の相関モデルを用いたフィッティングパラメータの影響検討の結果から，溶質の固相における状態に注目することで溶解度計算精度の向上が期待できる．また，高圧二酸化炭素中における有機物の融点降下現象が報告されている [29]．Fig. 5.1 に融点の圧力依存性を示す．この図から，高圧二酸化炭素中の有機物の融点は大気圧に比べて 10 K 程度降下していることがわかる．融点降下は，二酸化炭素の密度増加による固体中二酸化炭素量の増加により引き起こされる．さらに，物質による融点降下度の違いは，二酸化炭素と固体との相互作用エネルギーの違いによるものである [29] ．

そこで，本研究では，固相中の溶質間の配位数変化は固相に二酸化炭素が溶解するために起こる結晶構造の変化であると考え，固相を溶質と二酸化炭素の混合物と仮定した新たなモデルを提案する．

Fig. 5.2 に示すように，固相は溶質と二酸化炭素の混合系として仮定する．このとき，超臨界二酸化炭素に対する薬物の溶解度計算における固 - 気平衡関係は以下の式で与えられる．

$$f_1^{\text{S}} = f_1^{\text{G}} \quad (62)$$

$$f_2^{\text{S}} = f_2^{\text{G}} \quad (63)$$

ここで、1, 2 は二酸化炭素および溶質を表す．混合固相における二酸化炭素、溶質のフガシティは次式で与えられる．

$$f_1^S(T, p, x_1^S) = f_1^{\text{SCL}}(T, p, x_1^S) \exp \left[\frac{(v_1^S - v_1^{\text{SCL}})(p - p_{\text{tp}})}{RT} + \frac{\Delta h_1^{\text{fus}}}{RT_{\text{tp}}} \left(1 - \frac{T_{\text{tp}}}{T} \right) \right] \quad (64)$$

$$f_2^S(T, p, x_2^S) = f_2^{\text{SCL}}(T, p, x_2^S) \exp \left[\frac{(v_2^S - v_2^{\text{SCL}})(p - p_{\text{tp}})}{RT} + \frac{\Delta h_2^{\text{fus}}}{RT_{\text{tp}}} \left(1 - \frac{T_{\text{tp}}}{T} \right) \right] \quad (65)$$

ここで、 x_i^S は固相における物質 i のモル分率を表す．亜冷却溶液相における二酸化炭素および溶質のフガシティ f_1^{SCL} , f_2^{SCL} はモル分率の影響を考慮した関数となっている．二酸化炭素の融解熱 Δh_1^{fus} および融点 T_1^{fus} はそれぞれ 9.02 kJ mol^{-1} , 216.58 K である[36]．二酸化炭素の固体体積 v_1^S は COSMO 法[30]に得られた分子体積から算出した．二酸化炭素および薬物の亜冷却溶液相，気相におけるフガシティ f^{SCL} , f^{G} は 4 章に示した空孔理論に基づく状態方程式[21]から求めた．

Table 5.1 Physical properties and parameters of solid molar volume, molecular interaction energy for pharmaceutical compounds in equation of state.

Drug compound	$\Delta h_2^{\text{fus}} / \text{kJ mol}^{-1}$	$T_2^{\text{fus}} / \text{K}$	$v_2^S \times 10^5 / \text{m}^3 \text{mol}^{-1}$	$\varepsilon_{12} / \text{K}$	$\varepsilon_{22} / \text{K}$
9,10-Anthraquinone	31.59 [31]	559.15 [31]	14.338	263.3	346.1
Acetylsalicylic acid	23.01 [31]	407.36 [31]	12.437	188.9	217.4
Amical-48	25.60 [31]	453.15 [31]	16.460	235.3	297.9
Benzocaine	20.51 [31]	363.05 [31]	12.316	176.4	169.9
Benzoic acid	17.32 [32]	395.35 [32]	8.890	172.3	163.3
Caffeine	22.52 [31]	510.28 [31]	13.331	240.7	425.0
Carbamazepine	26.22 [31]	464.22 [31]	16.889	222.0	274.8
Chlorothalonil	29.56 [31]	523.40 [31]	14.805	264.3	405.1
Diazepam	22.70 [31]	401.90 [31]	19.629	251.9	375.3
Ferulic acid	25.14 [31]	445.15 [31]	13.769	186.3	192.7
Flurbiprofen	21.68 [31]	383.90 [31]	17.699	240.3	315.3
Methimazole	23.66 [31]	418.82 [31]	8.413	192.4	167.4
Naproxen	31.50 [31]	427.24 [31]	16.777	245.7	349.0
<i>p</i> -Benzoquinone	22.04 [31]	390.15 [31]	7.648	171.1	185.0
Phenazopyridine	23.28 [31]	412.15 [31]	15.456	235.1	300.4
Piroxicam	26.51 [31]	469.15 [31]	21.723	255.4	384.8
Propyl gallate	23.91 [31]	423.15 [31]	14.764	196.9	212.8
Salicylic acid	24.41 [31]	432.24 [31]	9.514	150.7	124.7
Theobromine	41.11 [31]	620.00 [31]	12.041	230.1	325.3
Theophylline	29.71 [31]	547.50 [31]	11.979	235.7	325.1
Uracil	34.44 [31]	609.65 [31]	7.305	219.5	196.2
Vanillic acid	27.26 [31]	482.61 [31]	11.406	158.1	138.0
Salicylamide	23.42 [35]	413.58 [35]	9.739	155.0	131.5

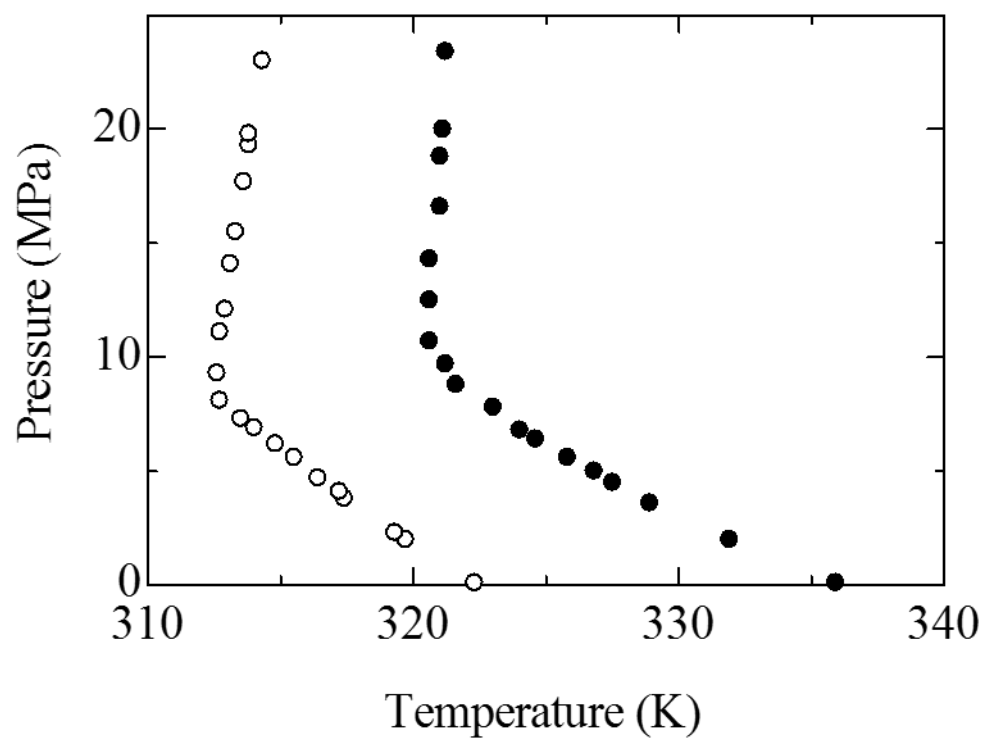


Fig. 5.1 p - T projections of the solid-liquid-gas lines for carbon dioxide + hexadecanoic acid system (●). Carbon dioxide + 1-hexadecanol system (○) [29].

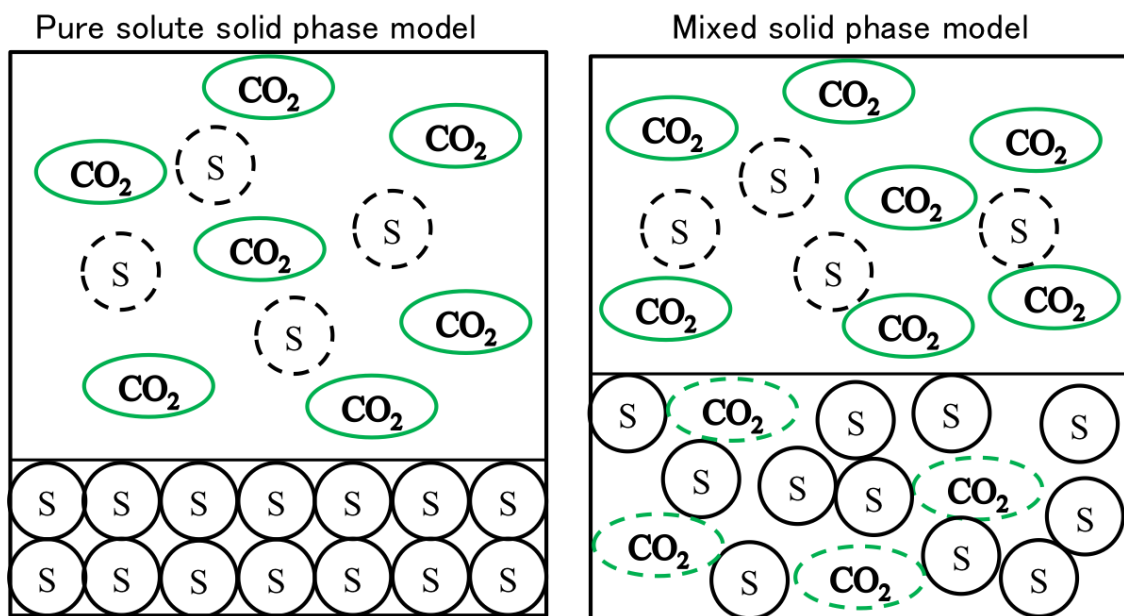


Fig. 5.2 Concept of mixed solid phase model

5.2 パラメータの決定

二酸化炭素に関するパラメータは, 4 章と同様に量子計算から分子体積を求め, 臨界定数および密度データから外部自由度と二酸化炭素間の相互作用エネルギーを決定した.

5.2.1 薬物のパラメータの決定

薬物の分子体積は前章と同様, COSMO 法により算出された分子体積を用いた. その結果を Table 5.1 に示す. また, 本章において対象とした薬物の分子構造を Fig. 5.3 に示す.

また, 薬物の外部自由度は量子計算によって得られた分子体積を用いて式 (56) から決定した.

本研究では, 式 (57) から得られる分子表面電荷密度 $F_i(\sigma_m)$ を利用し, 次式から分子間相互作用エネルギーを算出した.

$$\varepsilon_{ij} = \frac{1}{2R} \sum_{\sigma_m} \sum_{\sigma_n} \frac{A_i}{a_{\text{eff}}} F_i(\sigma_m) \frac{A_j}{a_{\text{eff}}} F_j(\sigma_n) E(\sigma_m, \sigma_n) \quad (66)$$

$A_i(\sigma_m)$, A_i は電荷セグメント σ_m と分子 i の表面積を表す. a_{eff} は表面電荷セグメントの面積を表し, COSMO-SAC[34]モデルの文献値 (7.5 Å) を使用した.

$E(\sigma_m, \sigma_n)$ は表面電荷セグメントペアの相互作用エネルギーを表し, COSMO-SAC[34]モデルにおけるセグメント間のミスフィットエネルギーを用いた.

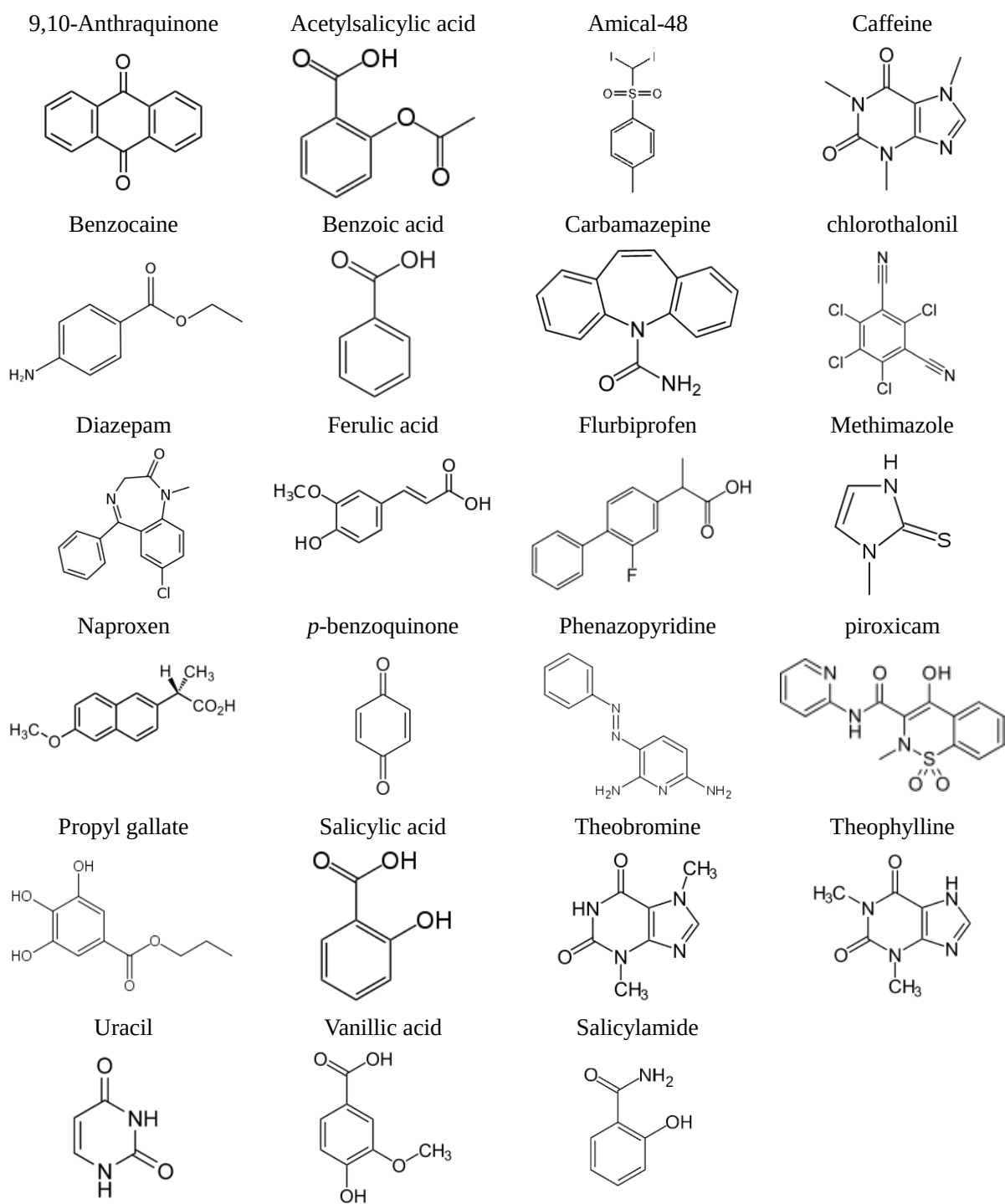


Fig. 5.3 Molecular structures of pharmaceutical compounds

5.3 結果および考察

10 種の薬物に対して式 (58) 中の二酸化炭素－薬物，薬物－薬物間の分子間相互作用エネルギー u_{12} ， u_{22} をフィッティングパラメータとして，実験値に対する相関をおこなった．その結果，パラメータ u_{22} は式 (66) で求めた分子間相互作用エネルギーと Fig. 5.4 に示す相関関係があることがわかった．この図から，パラメータ u_{22} は以下に示す式から算出することができる．

$$u_{22} = -2.0261\epsilon_{22} + 2144.7 \quad (\text{純固相モデル}) \quad (67)$$

$$u_{22} = -2.0839\epsilon_{22} + 2071.4 \quad (\text{混合固相モデル}) \quad (68)$$

また，Fig. 5.5 に示すようにパラメータ u_{12} は u_{22} と線形関係にあることがわかった．この結果から，パラメータ u_{12} は以下の式から算出することができる．

$$u_{12} = 0.6114u_{22} + 584.75 \quad (\text{純固相モデル}) \quad (69)$$

$$u_{22} = 0.5165u_{22} + 687.49 \quad (\text{混合固相モデル}) \quad (70)$$

式 (67) から (70) を用いて分子間相互作用エネルギーを算出することで，空孔理論に基づく状態方程式は超臨界二酸化炭素に対する薬物の溶解度を実験データに対するフィッティングが不要となり，推算できることになる．

超臨界二酸化炭素に対する薬物の溶解度の推算結果を Table 5.2 に示す．C, H, O 原子のみで構成されている薬物において，混合固相モデルを用いて推算した溶解度と実験値との差は純固相モデルを用いて推算した溶解度と実験値の偏差よりもわずかに小さいことがわかった．S, N, F, Cl, I を含む薬物に対する溶解度推算結果は，純固相モデルを使用する場合よりも混合固相モデルを使用した方が精度は向上することがわかった．Fig. 5.6 に C, H, O 原子のみで構成され

ている薬物 (propyl gallate) に対する溶解度の推算精度に対する圧力の影響を示す。20 MPa 以上の圧領域において、混合固相モデルを用いた方が純固相モデルを用いた場合よりも推算精度が高いことがわかる。Figs. 5.7 - 5.9 に S, N, F, Cl, I を含む薬物 (theophylline, salicylamide, chlorothalonil) に対する溶解度の推算精度の圧力の依存性を示す。この図から、混合固相モデルを用いた方が純固相モデルよりも圧力に対する影響が大きく計算精度が向上していることがわかる。このことから、超臨界二酸化炭素に対する薬物の溶解度計算において二酸化炭素の固相に対する溶解は非常に重要であるといえる。

Figs. 5.6 - 5.9 は混合固相モデルを用いた二酸化炭素の固相に対する溶解度の圧力依存性の推算結果を示している。二酸化炭素の固相に対する溶解度は定温において圧力とともに上昇していることがわかる。Theobromine では, Fig. 5.7 (b) に示すように二酸化炭素の固相に対する溶解度はモル分率で 20 MPa において 0.05 であり、この値は 5 MPa における溶解度の約 5 倍である。また, Figs. 5.6 (b) および 5.9 (b) から propyl gallate, chlorothalonil の固相に対する二酸化炭素の溶解度は 20 MPa においてそれぞれ 0.03, 0.05 であることがわかる。Theobromine 固相に対する二酸化炭素の溶解度は salicylamide 固相に対する溶解度よりも高いことが Figs. 5.7 (b) および 5.8 (b) からわかる。Theobromine の超臨界二酸化炭素に対する溶解度は salicylamide の超臨界二酸化炭素に対する溶解度よりも低い。このように、二酸化炭素の固相に対する溶解度と薬物の超臨界二酸化炭素に対する溶解度の傾向が異なることは非常に興味深いことである。混合固相モデルは、高圧二酸化炭素中での薬物の凝固点降下のメカニズム解明に重要となる固体溶質相への二酸化炭素の溶解度を知ることに役立つモデルである。

Table 5.2 Prediction results of solubility in supercritical carbon dioxide.

Drug compound (only C, H and O)	T /K	N_d^*	δ^{pure}	δ^{mix}	Data source
9,10-Anthraquinone	308 and 318	14	0.99	0.97	[51]
Acetylsalicylic acid	308 to 328	24	0.20	0.26	[37]
Benzoic acid	308 to 343	40	0.71	0.68	[40]
Ferulic acid	313 to 333	15	0.35	0.40	[43]
(S) - Naproxen	313 to 333	17	0.52	0.34	[46]
<i>p</i> -Benzoquinone	308 and 318	14	0.56	0.51	[50]
Propyl gallate	313 and 333	8	0.31	0.29	[48]
Salicylic acid	313 and 328	10	0.69	0.79	[49]
Vanillic acid	313 and 328	10	0.89	0.92	[49]
Average			0.58	0.57	
Drug compound (include S, N, F, Cl and I)					
Amical-48	318 to 338	18	0.94	0.92	[38]
Benzocaine	308 to 328	24	0.73	0.75	[39]
Caffeine	313 to 368	23	0.42	0.97	[41]
Carbamazepine	308 to 348	39	0.95	0.93	[42]
Chlorothalonil	318 to 338	23	0.95	0.83	[52]
Diazepam	308 to 348	45	0.58	0.68	[53]
($\pm$) - Flurbiprofen	303 to 323	25	0.71	1.16	[43]
Methimazole	308 to 348	40	42.98	37.17	[45]
Phenazopyridine	308 to 348	45	1.78	2.35	[45]
Piroxicam	313 and 333	9	0.99	0.97	[54]
Theobromine	333 to 368	14	0.50	0.40	[41]
Theophylline	313 to 343	24	1.34	3.29	[28]
Uracil	313 and 333	12	1.46	2.11	[50]
Salicylamide	308 to 328	21	1.37	0.61	[35]
Average			3.98	3.80	

N_d^* : Number of solubility data point.

δ^{pure} : Results using by pure solute solid phase model.

δ^{mix} : Results using by mixed solid phase model.

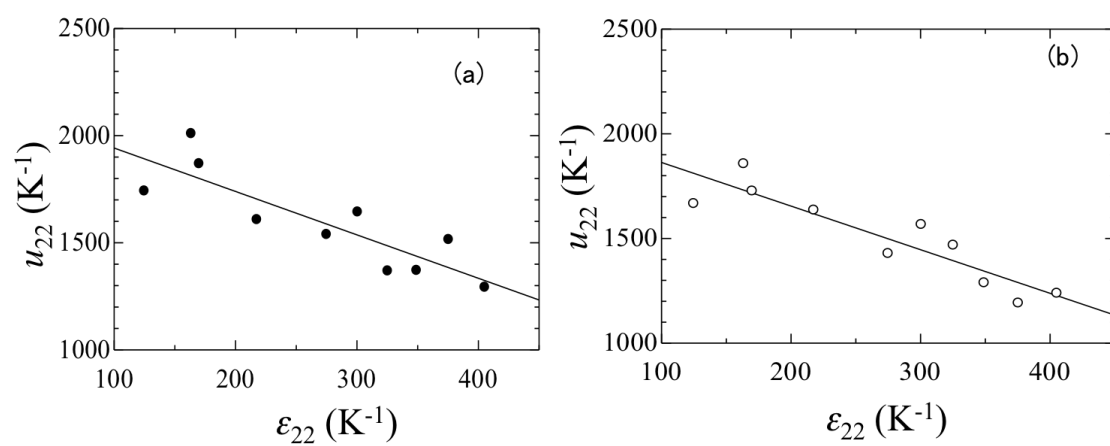


Fig. 5.4 Relationship between ϵ_{22} and u_{22} in equations. (a) pure solute solid phase model, (b) mixed solid phase model.

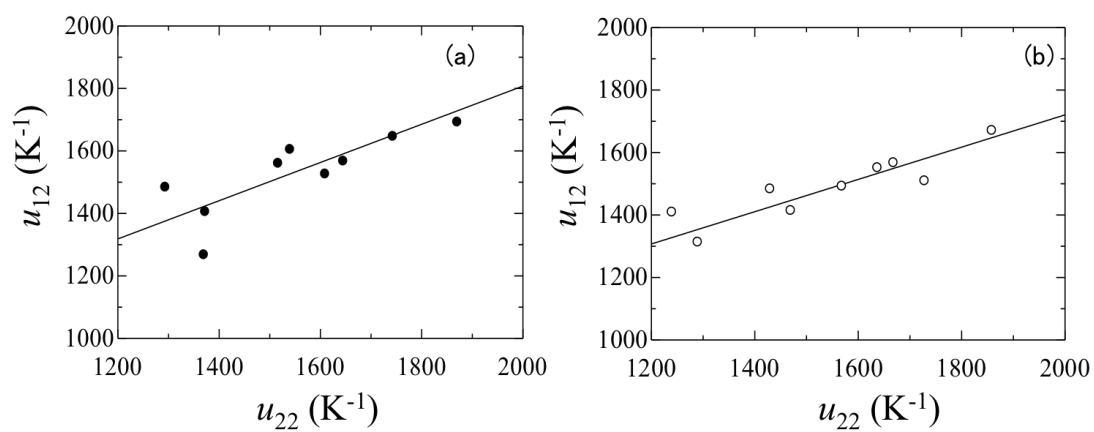


Fig. 5.5 Relationship between u_{22} and u_{12} in equations. (a) pure solute solid phase model, (b) mixed solid phase model.

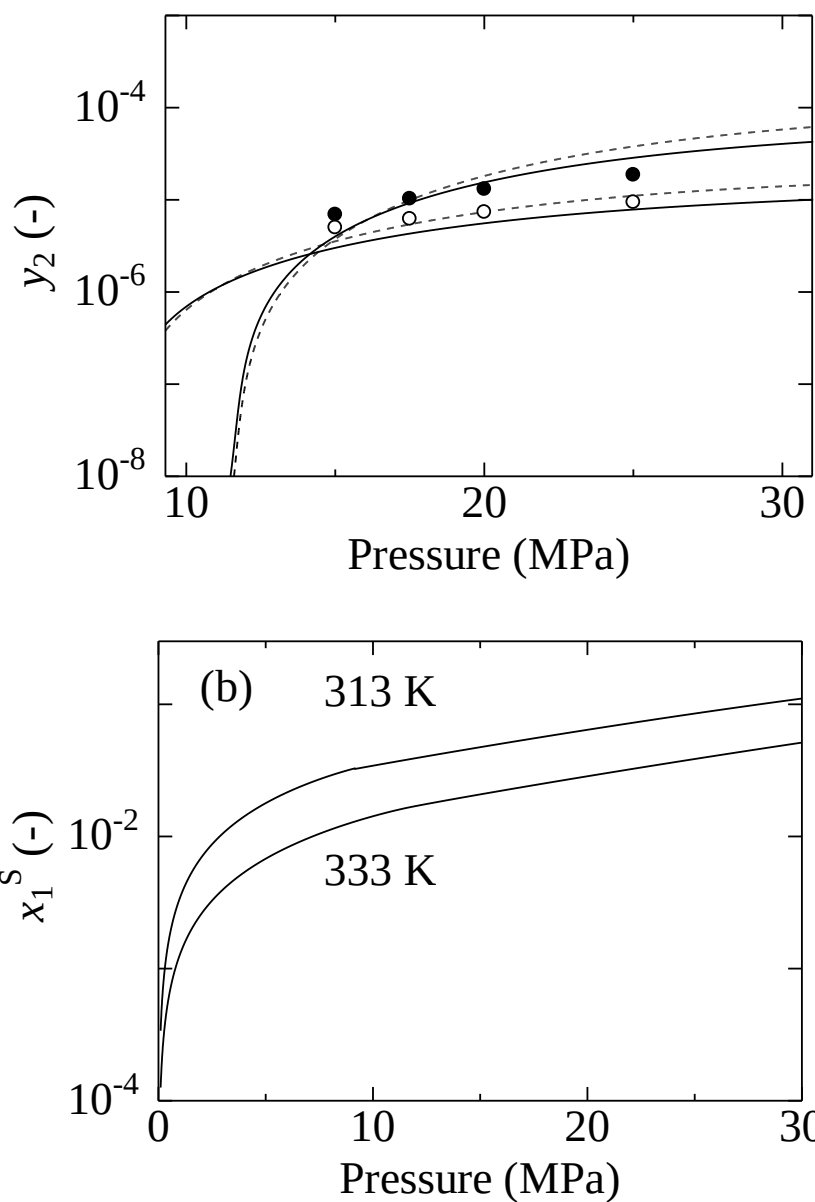


Fig. 5.6 Predicted results for supercritical CO₂ + propyl gallate system. (a) solubility of propyl gallate in supercritical CO₂, (b) solubility of CO₂ in solid phase. experimental data [48] at 313 K (○) and 333 K (●) : predicted result using by pure solute solid phase model (---) and mixed solid phase model (—).

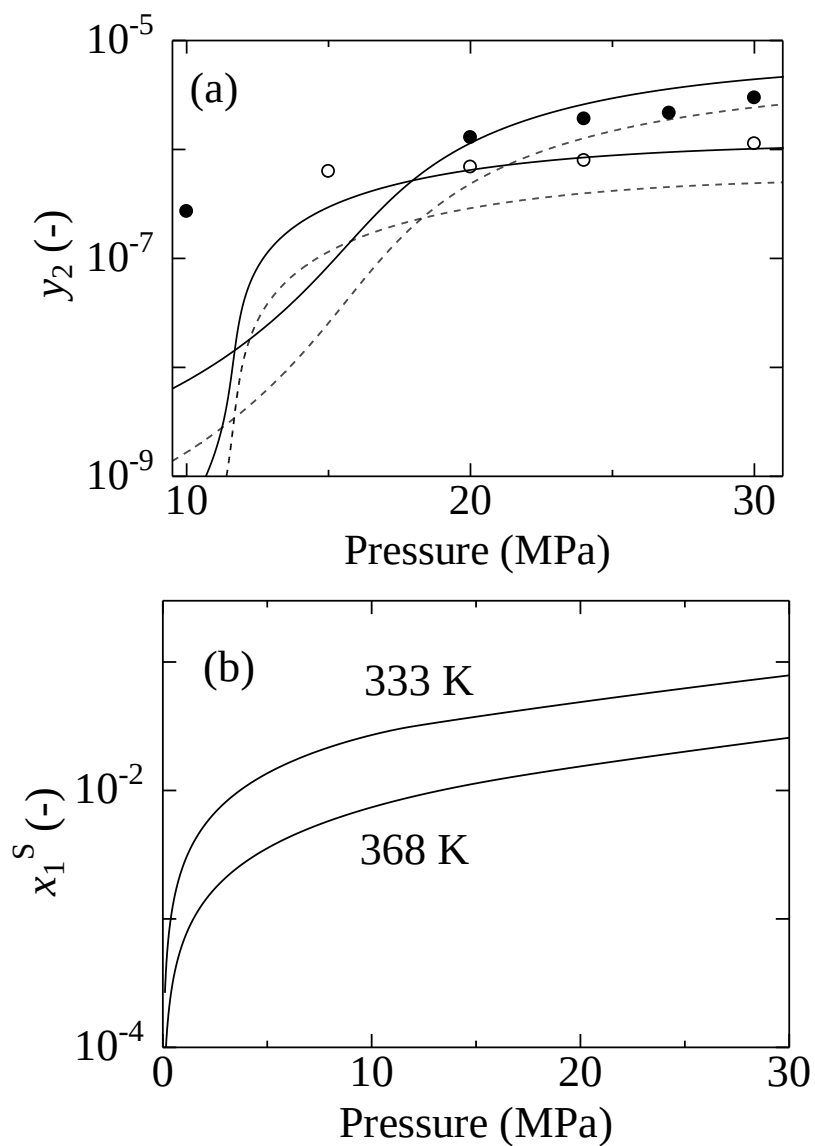


Fig. 5.7 Predicted results for supercritical CO₂ + theobromine system (a) solubility of theobromine in supercritical CO₂, (b) solubility of CO₂ in solid phase. experimental data [41] at 333 K (○) and 368 K (●) : predicted result using by pure solute solid phase model (---) and mixed solid phase model (—).

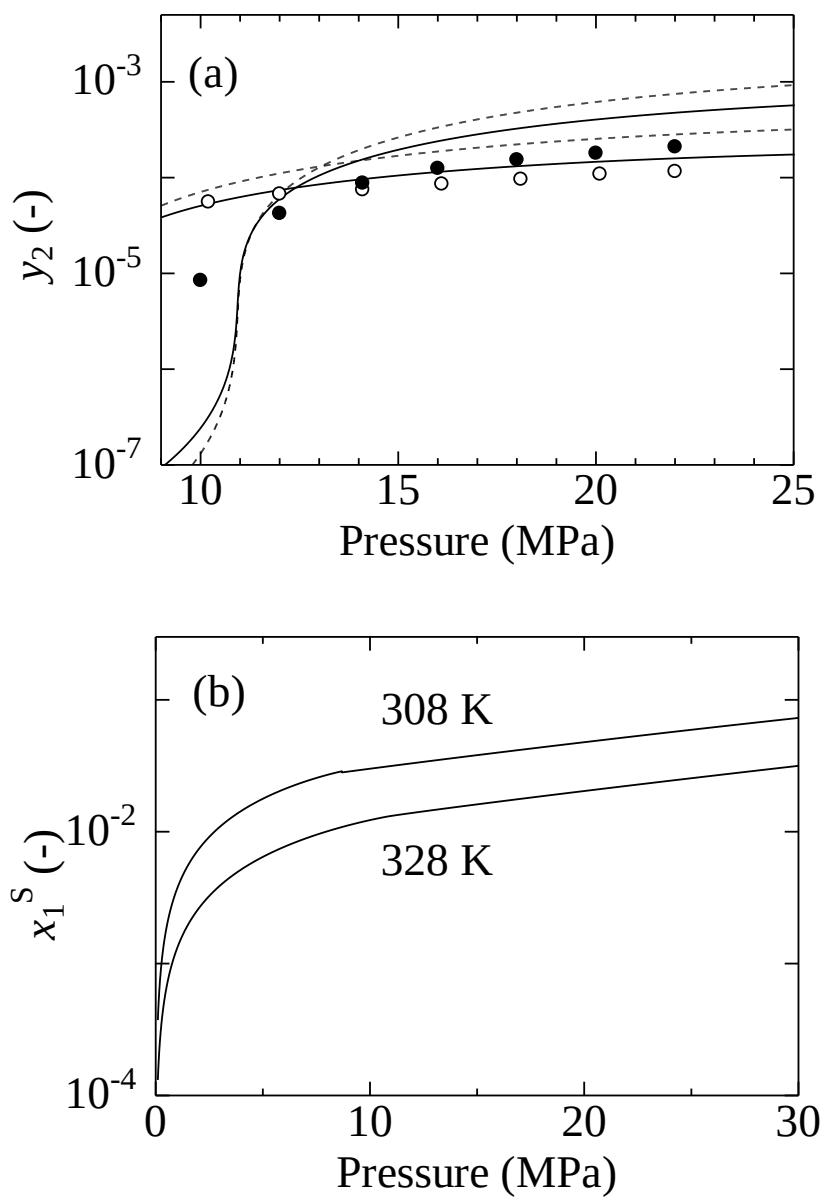


Fig. 5.8 Predicted results for supercritical CO₂ + salicylamide system (a) solubility of salicylamide in supercritical CO₂, (b) solubility of CO₂ in solid phase. experimental data [35] at 308 K (○) and 328 K (●) : predicted result using by pure solute solid phase model (---) and mixed solid phase model (—).

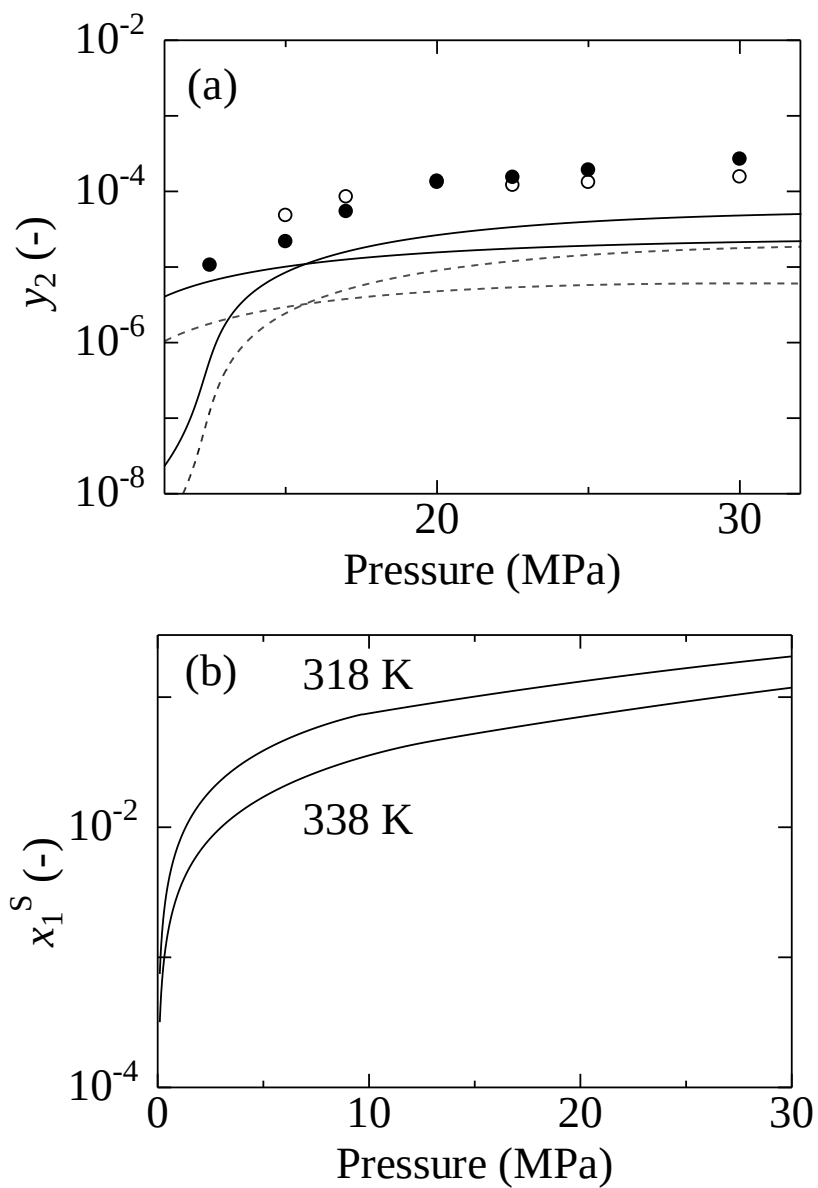


Fig. 5.9 Predicted results for supercritical CO₂ + chlorothalonil system (a) solubility of chlorothalonil in supercritical CO₂, (b) solubility of CO₂ in solid phase. experimental data [52] at 318 K (○) 338 K (●) : predicted result using by pure solute solid phase model (--) and mixed solid phase model (—).

5.4 本章のまとめ

本研究では、超臨界二酸化炭素に対する溶解度の計算の発展のために空孔理論に基づく状態方程式を用いた混合固相モデルの開発をおこなった。23 種の薬物に対して状態方程式を用いて溶解度の推算をおこなった。C, H, O 原子で構成されている薬物の溶解度推算結果は、純固相モデルを用いた場合よりも混合固相モデルを用いた場合の方がわずかに実験値との偏差が小さかった。また、それ以外の原子を含む薬物の溶解度推算結果は混合固相モデルを用いた場合、純固相モデルよりも精度が向上した。混合固相モデルでは、二酸化炭素の固相に対する溶解度を算出可能であり、さらに、圧力や薬物種の影響も知ることができる。このことから、混合固相モデルは、高压二酸化炭素下での固体溶質の融点降下現象のメカニズム解明に役立つことが期待される。

本モデルが構築されたことで、分子構造さえ分かれば量子計算から分子情報を計算し、その結果を用いて溶解度を求めることができる。つまり、実験データが存在しない物質や条件の溶解度が算出できることになる。

第 6 章 粒子径ならびに粒子径分布の予測

6.1 平均粒子径の予測

本研究では, Fig. 3.20 で示した過飽和度と平均粒径との関係性を用いて, RESS 法により創製される theophylline ナノ粒子の平均粒子径を理論的に予測する. また, 平均粒径の予測値と実験データとの比較をおこないその適用性を検討する. Fig. 3.20 から得られた過飽和度と平均粒径との関係式を以下に示す.

$$d_{\text{ave}} = -5.6884\sigma + 387.7 \quad (71)$$

しかし, ここでの過飽和度は溶質溶解部における theophylline の超臨界二酸化炭素に対する溶解度の実験値[28]と theophylline の蒸気圧データ[27]の外挿を用いて式 (40) から決定されたものである. 本研究において, 過飽和度 σ は第 5 章で提案した溶解度推算モデル (混合固相モデル) を用いて推算した溶質溶解部および粒子回収部における二酸化炭素に対する theophylline の溶解度から求める. そこで, 回収部温度の実験データと 5 章で提案した溶解度推算モデルを用いて, 過飽和度を算出した. 算出した過飽和度と平均粒径の実験値との相関式を新たに定義し, 粒子径を予測した.

6.2 粒径分布の予測

本研究では, 医薬品の効能に対して大きく影響をおよぼす粒径分布を予測する. そのために, RESS 法においてノズルから噴射された流体中での温度分布を求め, その温度分布に起因する過飽和度分布から流体中の各箇所における粒径を求めた.

6.2.1 流体の状態量変化

粒子生成を考えるうえで, その過程の任意の点における流体の状態量が必要になる. ただし, 流体中に含まれる theophylline は微量であるために状態量に与

える影響は無視できると考え、流体を純粋な二酸化炭素として取り扱った。そこで、状態方程式には二酸化炭素の物性を精度よく表現できる Span-Wagner 状態方程式[55]を用いた。本研究では、流体は超臨界相と気相のみであり固相や液相は発生していない状態を考える。また、粒子生成はノズルから噴出された流体中のみで起きていると仮定した。数値流体解析ソフトウェア COMSOL Multiphysics® Ver. 5.1 を用いて圧力、温度、速度、密度分布を求めた。その際用いた方程式を以下に示す。運動量保存の方程式は Navier-Stokes モデルを用いた。

$$\rho(\vec{u} \cdot \nabla)\vec{u} = \nabla \left[-p + \mu(\nabla\vec{u} + (\nabla\vec{u})^T) \right] \quad (72)$$

$$\rho \nabla(\vec{u}) = 0 \quad (73)$$

ここで ρ は密度、 p は圧力、 μ は粘性係数、 u は速度を表す。また、熱伝導方程式は以下の式で与えられる。

$$d\rho C_p \vec{u} \nabla T = \nabla \cdot (dk \nabla T) \quad (74)$$

ここで、 C_p は定圧熱容量、 k は熱伝導係数を表す。流体解析の境界条件は、ノズル出口における流体温度 T_{in} と流量 w_{out} の実測値から以下の式で決定した。

$$T_{in} = K_j(\Delta P) + T_n \quad (75)$$

$$\rho u_{in} A_n = w_{out} \quad (76)$$

ここで、 K_j は二酸化炭素の標準状態における Joule – Thomson 係数 ($= 1.1 \text{ K bar}^{-1}$)、 u_{in} はノズル出口の流速、 A_n はノズルの断面積を表す。

初期温度 ($=T_{in}$) と式 (76) から求めた初期流速 ($=u_{in}$) を初期条件として用いて解析をおこなった。流体解析から得られた結果を用いて粒径分布を求める方法を Fig. 6.1 に示す。得られた温度分布を用いて流体中の各箇所における過飽和度分布から粒径を算出し、その結果から粒径分布を求めた。

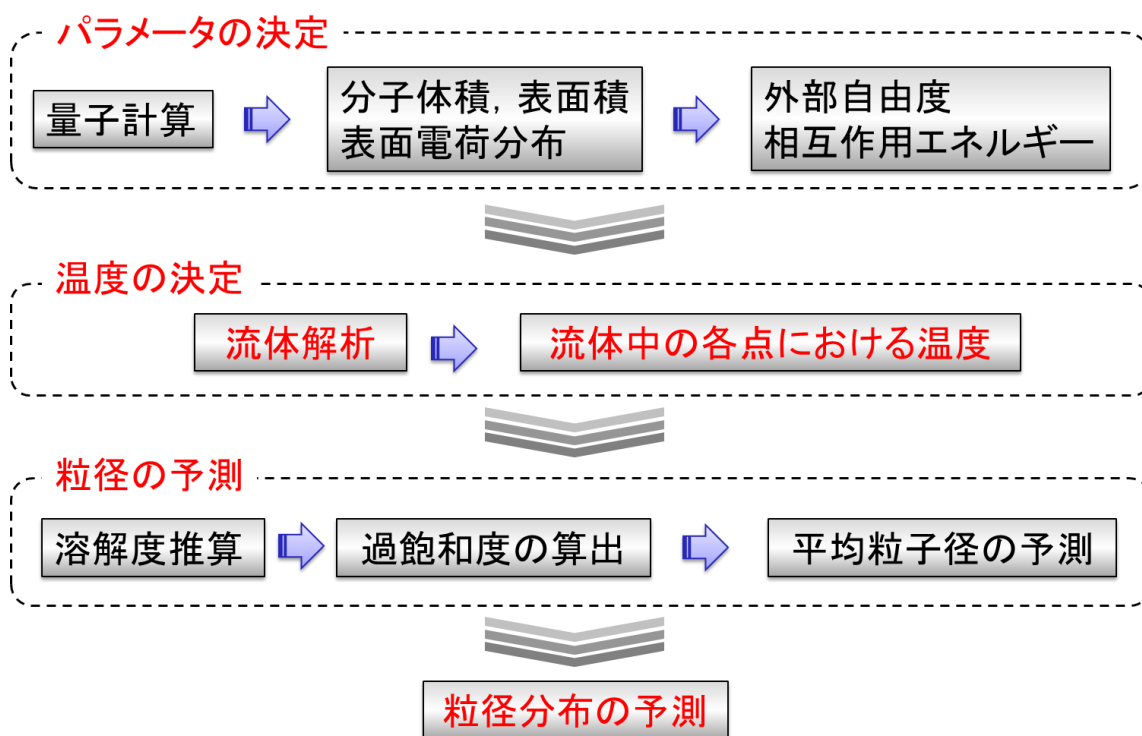


Fig. 6.1 Schematic diagram of the estimation method of particle size distribution.

6.3 結果および考察

6.3.1 平均粒子径の予測

Fig. 6.2 に溶解度推算モデルを用いて算出した過飽和度と溶解度の実験値と蒸気圧の外挿値を用いて算出した過飽和度の関係を示す. この図から, 相関関係があることが分かる. さらに, 過飽和度の推算値と実験的に得られた平均粒径との関係を Fig. 6.3 に示す. この結果から, 以下の相関式が得られた.

$$d_{\text{ave}} = -6.0492\sigma + 376.08 \quad (77)$$

式 (77) を用いて RESS 法により生成される粒子の平均径を予測した. Table 6.1 に各条件における粒子径の実験値および推算値を示す. また, Fig. 6.4 に圧力変化による平均粒径の変化の実験値と推算値を示す. Fig. 6.4 から, 推算値は実験値と良好に一致していることがわかる.

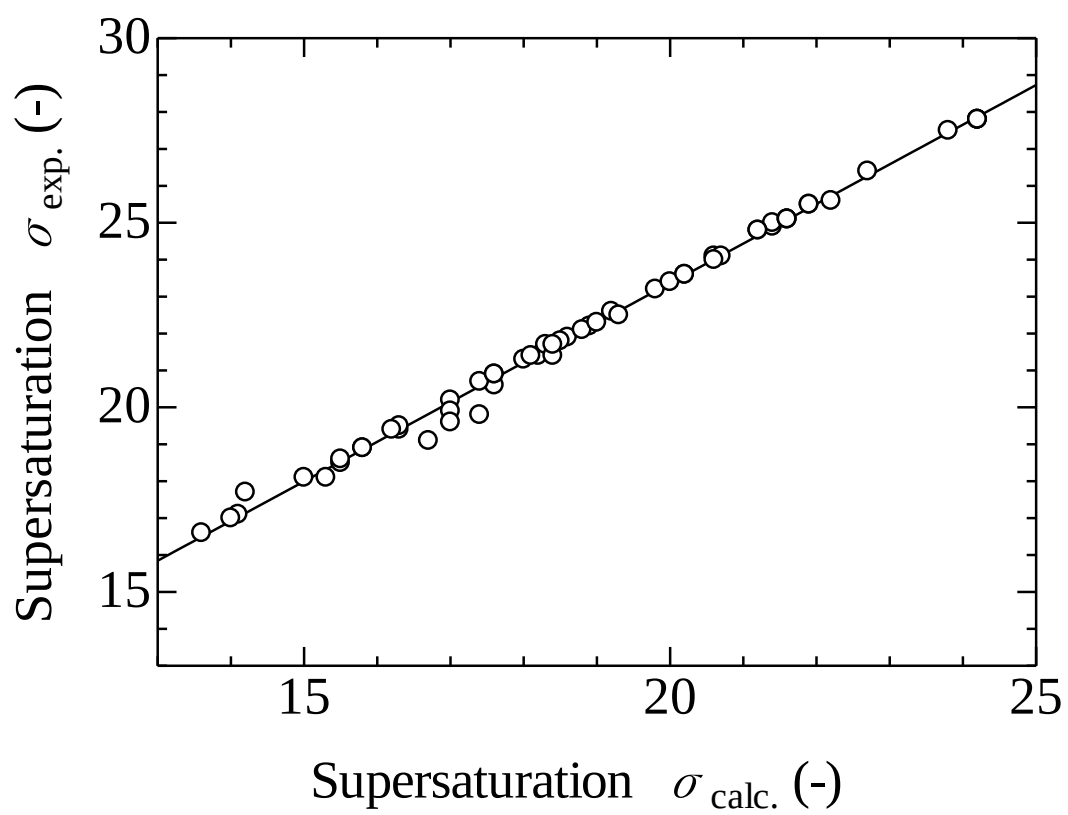


Fig. 6.2 Relationship between supersaturations of theophylline. $\sigma_{\text{exp.}}$: calculated from literature data. $\sigma_{\text{calc.}}$: calculated from solubility prediction result.

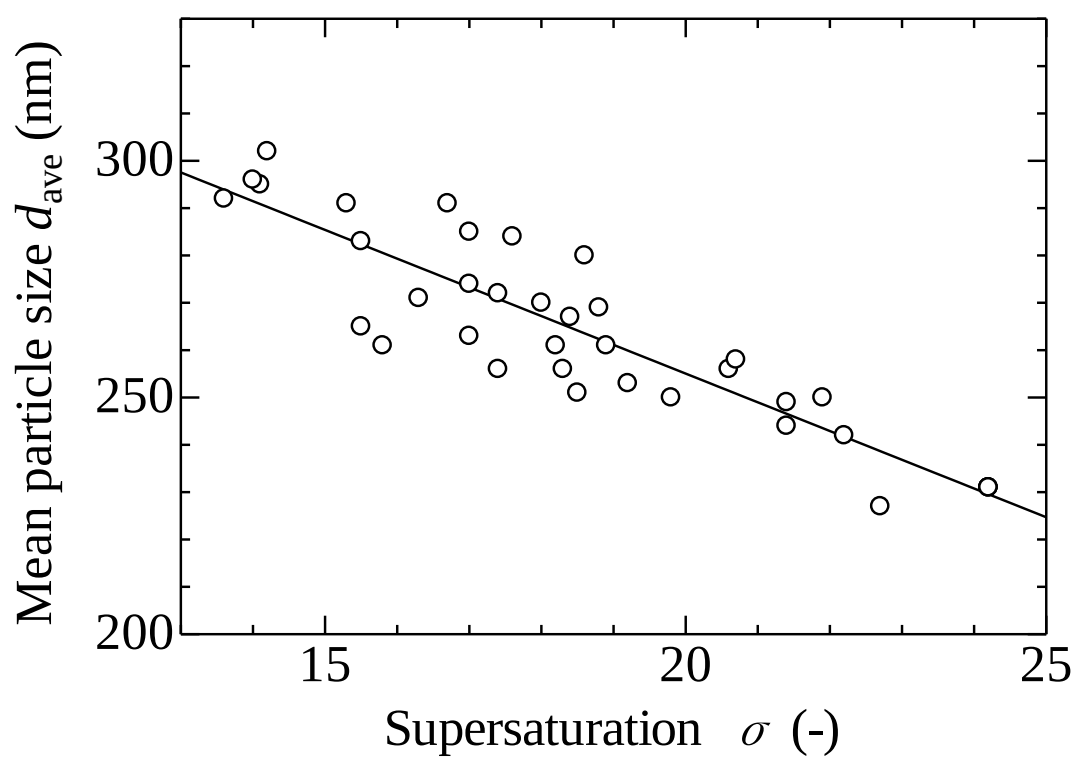


Fig. 6.3 Relationship between supersaturation and mean particle size of theophylline produced by RESS process.

Table 6.1 Experimental results and estimated results of particle size of theophylline produced by RESS process.

Equilibrium pressure	p_{eq} [MPa]	14.0	16.0	18.0	20.0	22.0
Equilibrium temperature	T_{eq} [K]			313.2		
Mean particle size	d_{ave} [nm]	295	271	263	261	256
Estimated particle size	d_{est} [nm]	290.9	277.5	273.0	266.2	265.3
Supersaturation	σ [-]	14.1	16.3	17.0	18.2	18.3
Equilibrium temperature	T_{eq} [K]			323.2		
Mean particle size	d_{ave} [nm]	296	291	274	284	267
Estimated particle size	d_{est} [nm]	291.4	283.8	273.2	269.3	264.7
Supersaturation	σ [-]	14.0	15.3	17.0	17.6	18.4
Equilibrium temperature	T_{eq} [K]			338.2		
Mean particle size	d_{ave} [nm]	302	283	291	285	272
Estimated particle size	d_{est} [nm]	290.2	282.2	274.9	273.5	271.0
Supersaturation	σ [-]	14.2	15.5	16.7	17.0	17.4

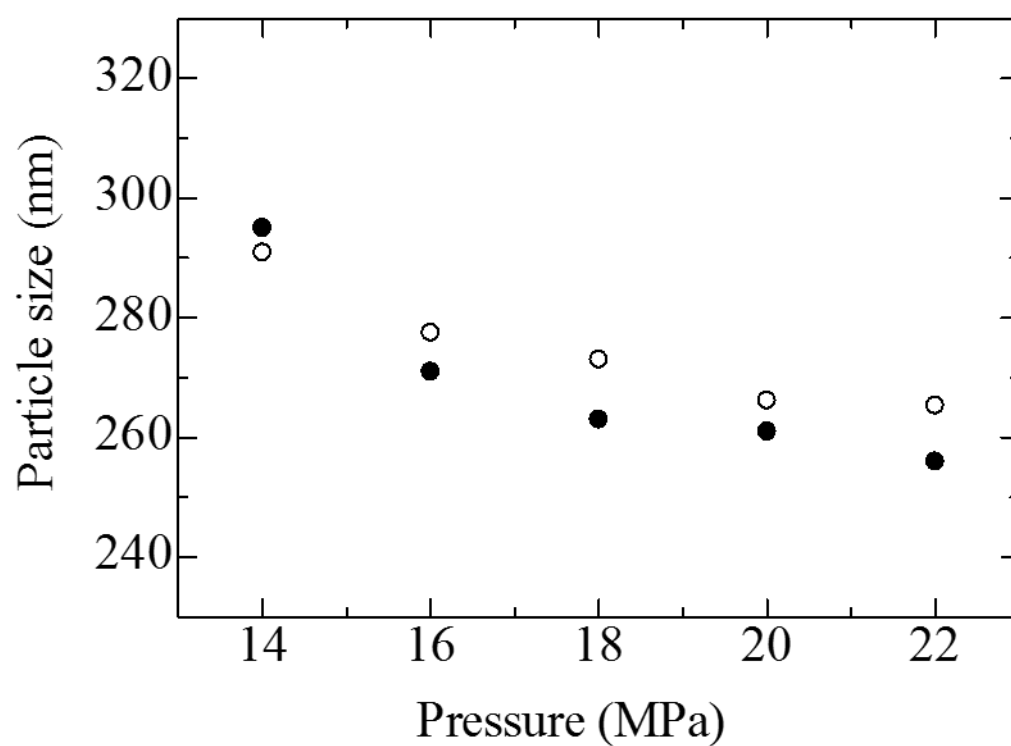


Fig. 6.4 Comparison between experimental data (●) and estimated results (○) of mean particle size of theophylline produced by RESS process ($T_{eq} = 313.2$).

6.3.2 粒径分布の予測

Fig. 6.5 に計算に用いた捕集容器モデルを示す。Inlet はノズル出口（＝捕集容器入口）、Outlet は回収位置（＝フィルター位置）を表わす。Outlet における条件は、その境界において大気圧としている。

(a) 溶質溶解圧力の影響

計算条件を Table 6.2 に示す。また、Fig. 6.6 にフィルター上 ($L_c=30$ mm) の x 軸方向の温度分布を示す。この図から、高圧であるほどノズル直下 ($x=0$) において低温であり、温度分布が広いことが分かる。Fig. 6.7 に計算により求められた粒径分布を示す。この結果から、溶質溶解圧力の上昇に伴いピーク値が小粒径側にシフトし、さらに小粒径側に分布が広がっているために頻度の最大値が低圧条件よりも低いことがわかる。このとき、平均粒径は 22.0 MPa, 14.0 MPa でそれぞれ 261.8, 267.6 nm であり、わずかに高圧条件の方が小さいことがわかった。この傾向は実験結果と合致するものであり、本法による粒径分布予測は実験で得られる分布の傾向を表現できることが示唆された。

(b) 捕集距離による影響

計算条件を Table 6.3 に示す。Figs. 6.9 および 6.10 に捕集距離 10, 30, 70 mm 条件での粒径分布の計算結果を示す。この結果から、距離 10 mm において他の条件で得られた粒径分布より小粒径の粒子が多く得られ、分散度が増加していることが分かる。また、Figs. 6.9 および 6.10 から捕集距離の増加に伴い粒径分布が大粒径側にシフトしていることがわかる。これは、距離の増加に伴い流体の温度が上昇していることに起因する。この時、距離 10 mm, 70 mm での平均粒径はそれぞれ 256.6, 261.1 nm であり、捕集距離 70 mm の場合の方が大きかった。さらに、距離 30 mm の場合と比較すると 10, 70 mm 共に頻度の最大値が低いことが分かる。これは、距離が近い場合には流体中の温度の高低差が大きいため分散度が増加し、距離が増加すると流体が三角錐状に広がるため流体範囲が大きくなり分散度が増加したと考えられる。このことから、所望の粒径分布を得たい場合、最適な距離が存在することがわかる。

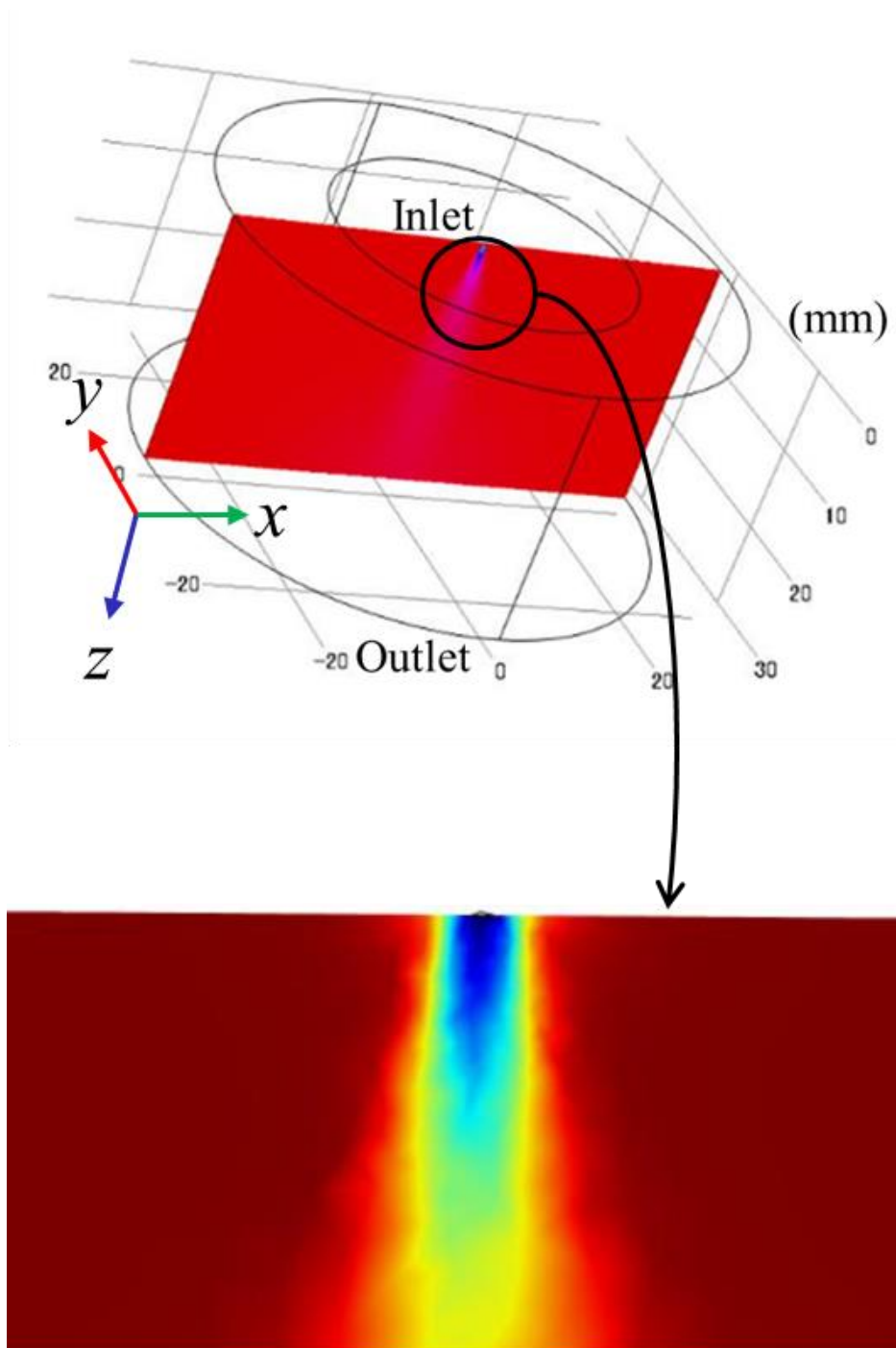


Fig. 6.5 Schematic of collection cell of RESS process (collection length = 3 cm, nozzle diameter = 50 μm)

Table 6.2 Calculation conditions of RESS process.

Equilibrium temperature	[K]	313.2	
Pre-expansion temperature	[K]	338.2	
Nozzle temperature	[K]	343.2	
Jacket temperature	[K]	265	
Collection length	[mm]	30	
Nozzle diameter	[μm]	50	
Nozzle length	[μm]	50	
Equilibrium pressure	[MPa]	14.0	22.0
Initial temperature	[K]	222.2	208.2
Volume flow rate	[L/min]	1.58	3.09
Initial velocity	[m/s]	20.5	38.2

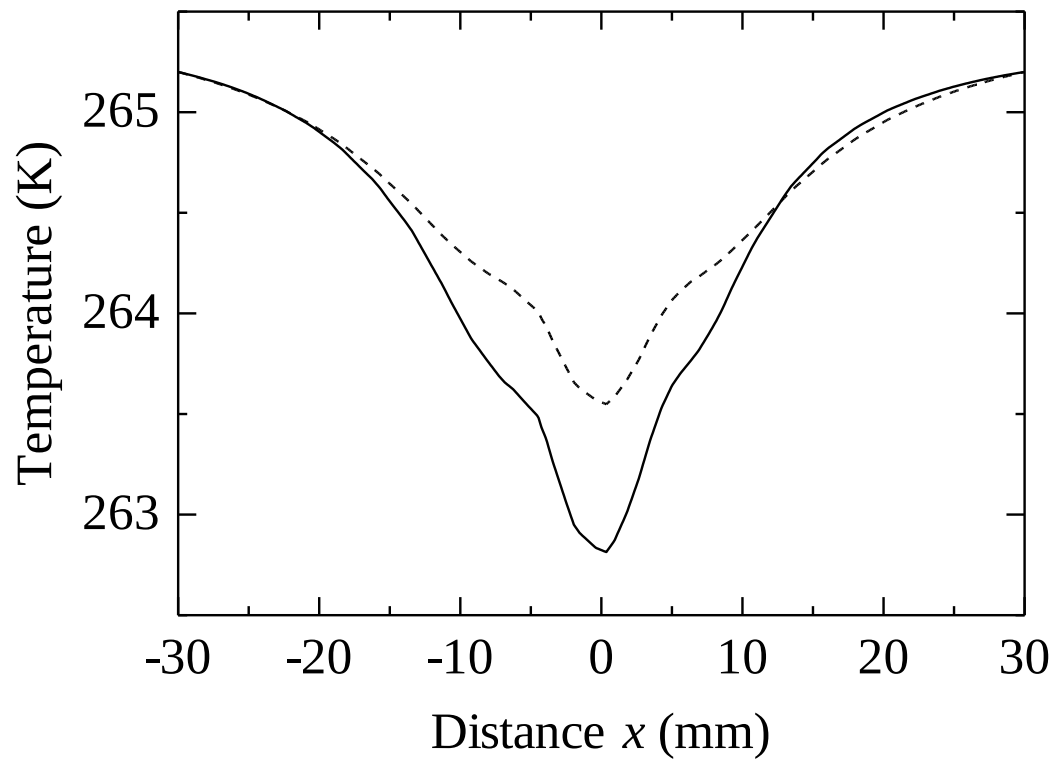


Fig. 6.6 Calculation results of temperature distribution at $L_c = 30$ mm. $p_{eq} = 22.0$ MPa (—), 14.0 MPa (---).

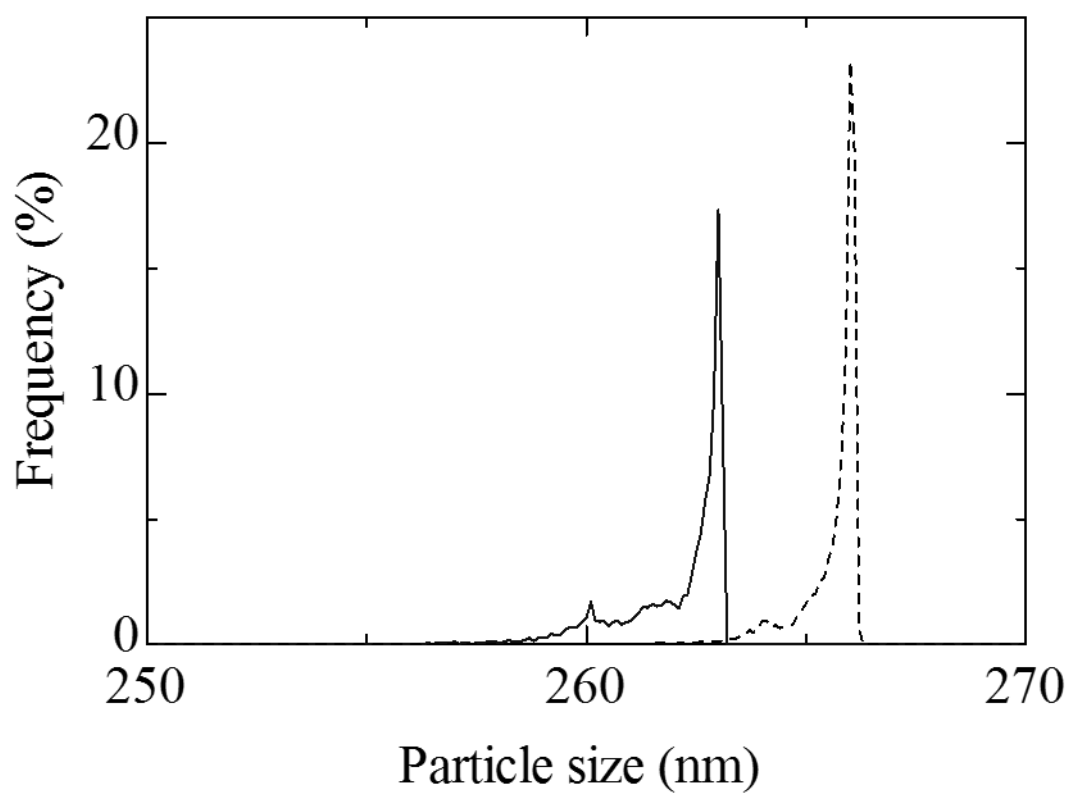


Fig. 6.7 Estimated particle size distribution of theophylline ($p_{eq} = 14.0$ (---) and 22.0 (—) MPa, $T_{eq} = 313.2$ K, $T_n = 343.2$ K, $L_c = 30$ mm).

Table 6.3 Calculation conditions of RESS process.

Equilibrium temperature	[K]	313.2		
Pre-expansion temperature	[K]	338.2		
Nozzle temperature	[K]	343.2		
Jacket temperature	[K]	265		
Equilibrium pressure	[MPa]	22.0		
Nozzle diameter	[μm]	50		
Nozzle length	[μm]	50		
Collection length	[mm]	10	30	70
Initial temperature	[K]	193.2	193.2	193.2
Volume flow rate	[L/min]	4.2	4.2	4.2
Initial velocity	[m/s]	20.5	38.2	

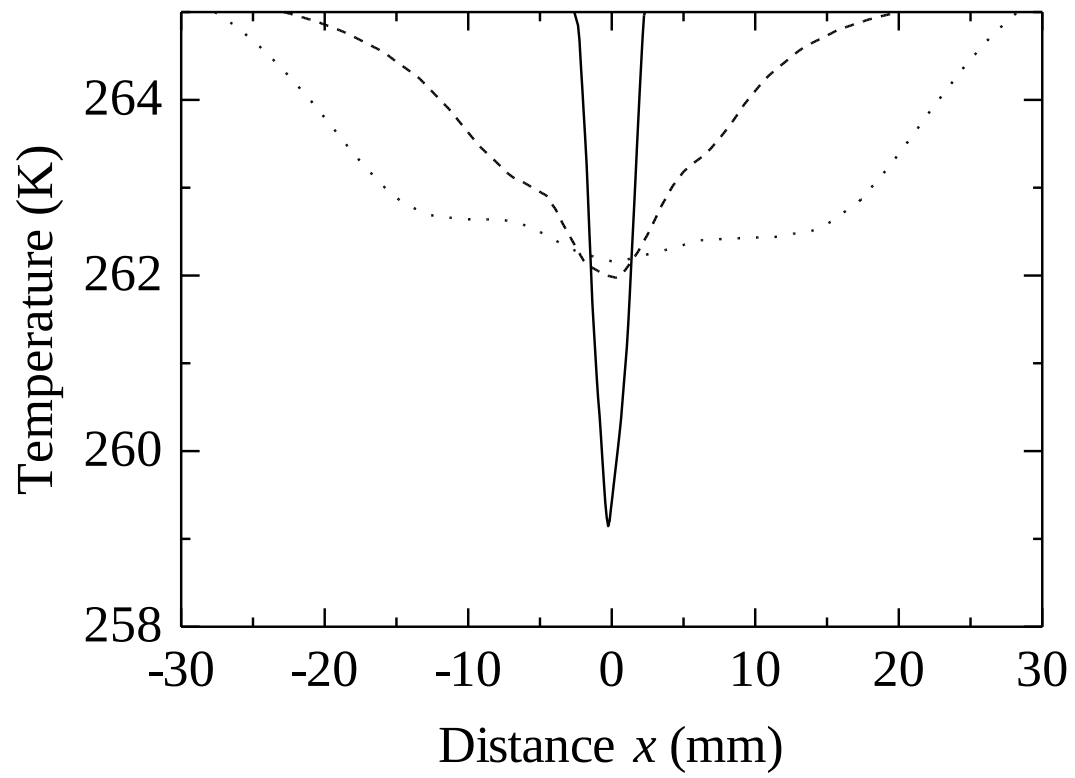


Fig. 6.8 Calculation results of temperature distribution at $L_c = 10$ mm (—), 30 mm (---), 70 mm (⋯).

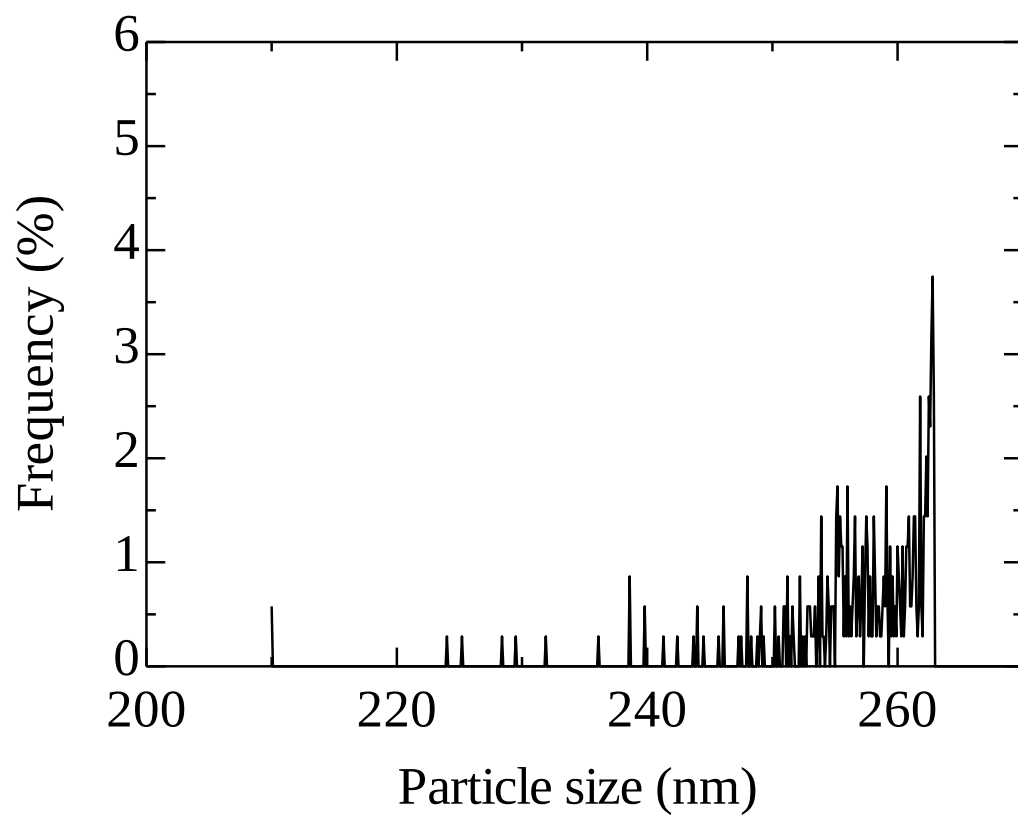


Fig. 6.9 Estimated particle size distribution of theophylline ($L_c = 10$ mm).

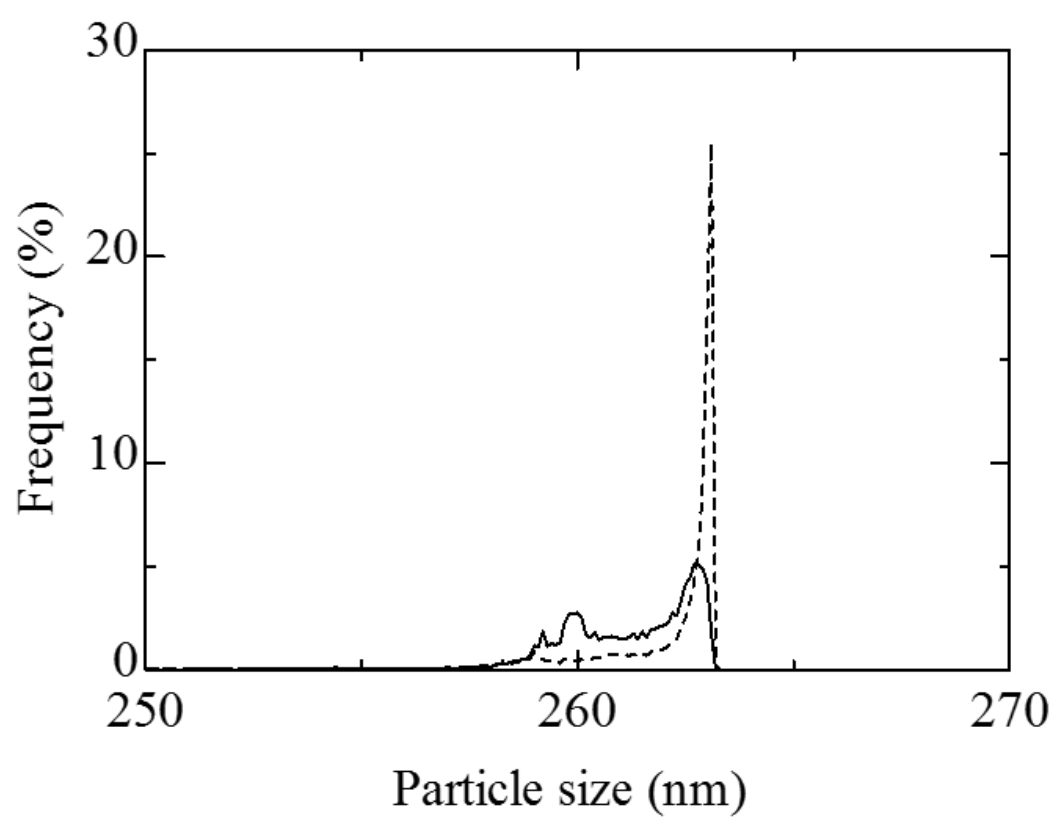


Fig. 6.10 Estimated particle size distribution of theophylline $L_c = 70$ mm (—) and 30 mm (---).

6.4 本章のまとめ

本章では、平均粒径の予測および粒径分布の予測をおこなった。

平均粒径の予測では、溶解度推算モデルを用いて算出した過飽和度と平均粒径との関係を検討し、3章と同様に過飽和度と平均粒径は線形関係があることがわかった。その相関式から算出した平均粒径は実験結果を良好に再現した。

粒径分布の予測では、ノズルから噴出された流体中における温度分布を数値流体解析により求めた。その結果と溶解度推算モデルから過飽和度を算出し、式(76)の関係から流体中の各箇所における粒径を求めることで粒径分布を算出することが可能となった。また、溶質溶解部の圧力が粒径分布に与える影響を検討した結果、その分布の傾向は実験値と一致した。さらに、捕集距離が粒径分布に与える影響を検討した結果、距離を変化させた際に分布が大きく変化することが示された。

以上の結果から、本研究の成果は RESS 法による粒子創製において所望の粒径、粒径分布を得るための装置や条件設定に役立つ知見を得ることが可能であるといえる。

第7章 結言

本研究では、超臨界二酸化炭素を利用した溶体急速膨張法による薬物のナノ粒子設計に関する研究をおこなった。

超臨界二酸化炭素を利用した RESS 法による微粒子創製技術は、生体、環境に無害な二酸化炭素を使用し、溶媒分離工程が不要である。また、高過飽和度が得られるため、難水溶性薬剤の溶解性改善を目的としたナノ粒子創製技術として期待され多くの研究報告がされている。しかし、操作因子が粒子特性に与える影響に関する見解は報告例によって異なる。つまり、現状では統一的な粒子設計技術は確立されていない。そこで、本研究では、各操作因子が粒子特性（平均粒径、形状、結晶構造、粒径分布）に与える影響を検討し、実験データから粒子設計指針を提案する。また、この粒子設計に必要な平衡物性（溶解度）を推算可能な新規モデルを量子計算から得られる情報を利用することで構築する。さらに、流体解析から得られる情報を用いて、RESS 法により創製される薬物微粒子の医薬品としての効能に非常に大きく影響する平均粒径および粒径分布を予測できることを目指した。以下に得られた結果および考察を示す。

微粒子創製実験により以下の結果を得た。

溶質溶解圧力の増加にともない平均粒径が減少し、膨張直前部温度、ノズル温度の上昇、捕集距離の増加にともない平均粒径が増加した。溶質溶解温度、ジャケット温度が平均粒径に与える影響は小さいことがわかった。また、得られた粒子の形態は、微粒化前の粒子は針状であるが、微粒化後は、ほぼすべての条件下で大部分は球状であった。しかし、ノズル温度が高温のときには針状、柱状、捕集距離が大きいときには、柱状、ダンベル状の結晶数が増加した。XRD、DSCの分析結果から、微粒化前および微粒化後の粒子はForm II（室温安定形）であることがわかった。このことから、RESS法によるtheophyllineの微粒子創製において、多形転移は起きないことがわかった。

結晶化の推進力である過飽和度（溶質溶解部の溶解度と粒子回収部間の溶解度差）に基づいて、得られた粒子の平均粒径に与える影響を整理した。その結果、捕集距離を変化させた場合を除いて、高過飽和度であるほど平均粒径は小さく、さらに、過飽和度と平均粒径の間には線形性が成立することがわかった。このとき、粒子生成回収部の操作因子である捕集距離は他の操作因子を検討した結果から得られた過飽和度と平均粒径の間の直線から外れることがわかった。

このことから、捕集距離が同じ条件では溶解度を推算できれば得られる平均

粒子径を予測可能であるといえる。そこで、超臨界二酸化炭素に対する薬物の溶解度を計算可能なモデルの構築をおこなった。

空孔理論に基づく状態方程式中のパラメータの決定に COSMO 法を用いた量子計算から得られる分子情報（分子体積，表面積，表面電荷）を用いる新たなモデルを提案した。

配位数が計算精度に与える影響を検討した結果、薬物－薬物間の配位数をフィッティングパラメータとした場合、計算精度が向上することがわかった。また薬物を構成する原子の影響を検討した結果、C, H, O のみで構成されている薬物種の計算精度は、それ以外の原子を含む薬物よりも計算精度が高いことがわかった。この結果から、固相を混合相と仮定することで計算精度の向上を期待し、関連モデルを推算モデルへと拡張した。

本研究では、超臨界二酸化炭素に対する溶解度の計算の発展のために空孔理論に基づく状態方程式と量子計算を組み合わせた混合固相モデルの開発をおこなった。23 種の薬物に対して状態方程式を用いて溶解度の推算をおこなった。C, H, O 原子で構成されている薬物の溶解度推算結果は、純固相モデルを用いた場合よりも混合固相モデルを用いた場合の方がわずかに実験値との偏差が減少した。また、それ以外の原子を含む薬物の溶解度推算結果は混合固相モデルを用いた場合、純固相モデルよりも精度が向上した。混合固相モデルでは、二酸化炭素の固相に対する溶解度を算出可能である。さらに、二酸化炭素の固相への溶解度に対する圧力、温度や薬物種条件の影響に関する知見も得られる。このことから、混合固相モデルは、高圧二酸化炭素下での固体溶質の融点降下現象のメカニズム解明に役立つことが期待される。

上記の溶解度推算モデルおよび粒子設計指針から RESS 法により創製される粒子の平均粒径および粒径分布を予測した。その結果、平均粒径は実験データを良好に表現できた。さらに、粒子創製の条件変化によって粒径分布に違いが現れることが示された。

以上のことから Fig. 7.1 に示すように、本研究の成果は、RESS 法により粒子創製をおこなう際に得られる粒子の平均粒径および粒径分布を把握することに有効であるといえる。また、所望の粒径、粒径分布を有する薬物微粒子の創製をおこなう際の装置、条件設定に有効である。

使用記号

g	combinatorial term	[-]
v_{fA}	free volume of molecule A	[m ³]
N_A	number of molecule A	[-]
E	total energy	[J]
k	Boltzmann constant	[J K ⁻¹]
T	temperature	[K]
λ	de Broglie thermal wavelength of molecule A	[m]
h	Plank constant	[J s]
m_A	mass of molecule A	[kg]
r_A	number of segments per molecule A	[-]
N_h	number of holes	[-]
N_t	total number of molecules	[-]
n_{Ai}	number of group i in molecule A	[-]
r_i	number of segments per group i	[-]
v_i^o	solid-state molar volume of group i	[m ³]
v_{ref}^o	solid-state molar volume of reference segment	[m ³]
c_i	external degrees of freedom of group i	[-]
m_i	mass of group i	[kg]
α	hole fraction	[-]
ε	pair potential energy between i and j	[J]
N_{ij}	number of i - j group pairs	[-]
N_i	total number of group i in the system	[-]
x_A	mole fraction of substance A	[-]
V_N	volume of system	[m ³]
A	surface area	[m ²]
a_{eff}	surface area of segment	[Å]
c	external degree of freedom	[-]
D	nozzle diameter	[μm]
L	nozzle length	[μm]
T	temperature	[K]
P	pressure	[MPa]
R	gas constant	[JK ⁻¹ mol ⁻¹]
L_c	collection length	[cm]

T_j	jacket temperature	[K]
y	solubility	[-]
σ	supersaturation	[-]
d	particle size	[nm]
f	fugacity	[Pa]
v	molar volume	[kg m ⁻³]
x	mole fraction	[-]
u_{ij}	interaction energy	[K]
h	enthalpy	[kJ mol ⁻¹]
z	coordination number	[-]
K_j	Joule – Thomson coefficient	[K bar ⁻¹]

Subscripts

eq	equilibrium
c	critical point
pre	pre-expansion
n	nozzle
i,j	components i and j
ave	average value
tp	triple point
ref	reference
red	reduced property
1	carbon dioxide
2	solute

Superscripts

S	solid phase
SCL	subcooled liquid phase
G	gas phase
fus	fusion point
o	solid state

引用文献

- [1] 橋田充編, “経口投与製剤の設計と評価“, 薬業時報社 (1996)
- [2] D. Bolten, M. Türk, J. Supercrit. Fluids 62 (2012) 32–40.
- [3] M. Charoentachitrakool, F. Dehghani, N.R. Foster, H.K. Chan, Ind. Eng. Chem. Res. 39 (2000) 4794-4802.
- [4] D. Sanli, S.E. Bozbag, C. Erkey, J. Mater. Sci. 47 (2012) 17 2995-3025.
- [5] 坂部淳一 ; “超臨界溶体急速膨張法によるテオフィリンの微粒子創製技術”, 学士論文, 信州大学 (2010).
- [6] M. A. McHugh, V. J. Krukons, Supercritical Fluid Extraction: Principles and Practice, Butterworths, Boston, 1986 Chapter 3.
- [7] R. C. Petersen, D. W. Matson, R. D. Smith, Journal of the American Chemical Society 108 (1986) 2100–2102.
- [8] Z. Weidner, Z. Knez, Z. Novak, Proceedings of the Third International Symposium on Supercritical Fluids Tome, 3 (1994) 229–234.
- [9] R. E. Sievers, U. Karst, P. D. Milewski, S. P. Sellers, B. A. Miles, J. D. Schaefer, C. R. Stoldt, C. Y. Xu, Aerosol Science and Technology 30 (1999) 3–15.
- [10] E. Reverchon, G. Donsi, D. Gorgoglione, J. Supercrit. Fluids 6 (1993) 241-248.
- [11] J. D. van der Waals, “Doctoral Dissertation”, Leiden (1873)
- [12] O. Redlich, J.M.S. Kwong, Chemical Reviews, 44 (1949) 232–244.
- [13] G. Soave, Chemical Engineering Science, 27 (1972) 1197–1203.
- [14] D. Y. Peng, D.B. Robinson, Industrial & Engineering Chemistry Fundamentals, 15 (1976) 59–64.
- [15] J. A. Sandarushi, A. J. Kidnay, and V. F. Yesavage, Ind. Eng. Chem. Process Des. Dev., 25 (1986) 957-963.
- [16] R. Stryjek, J.H. Vera, The Canadian Journal of Chemical Engineering, 64 (1986) 323–333.
- [17] M. Benedict, G. B. Webb, and L. C. Rubin, J. Chem. Phys. 8 (1940) 334-345.
- [18] K. E. Starling, and M. S. Han, Hydrocarbon Processing, 51 (1972) 129-132.
- [19] H. Nishiumi, and S. Saito, J. Chem. Eng. Japan, 8 (1975) 356-360.
- [20] S. M. Lambert, Y. Song and J. M. Prausnitz, “Equation of State for Fluids and Fluids Mixtures part II (ed. J.V. Sengers)”, p.523, Elsevier, 2000.
- [21] M. Haruki, Y. Iwai, Y. Arai, Fluid Phase Equilibria 189 (2001) 13–30.
- [22] I. Ishizuka, E. Sarashina, Y. Arai, S. Saito, J. Chem. Eng. Japan 13 (1980) 90–97.
- [23] P. G. Debenedetti, J. W. Tom, X. Kwauk, & S. D. Yeo, Fluid Phase Equilibria 82

- (1993) 311-321.
- [24] B. Helfgen, P. Hils, Ch. Holzknicht, M. Turk, K. Schaber, *J. Aerosol Science* 32 (2001) 295-319.
- [25] M. Turk, B. Helfgen, P. Hils, R. Lietzow, K. Schaber, *Part. Part. Syst. Charact.* 19 (2002) 327 – 335.
- [26] P. Szterner, *J. Therm. Anal. Cal.* 99 (2010) 325-335.
- [27] U. J. Griesser, *J. Therm. Anal. Cal.* 57 (1999) 45-60.
- [28] M. D. A. Saldanã, R. S. Mohamed, M. G. Baer, P. Mazzafera, *J. Agric. Food Chem.* 47 (1999) 3804–3808.
- [29] H. Uchida, T. Kamijo, *J. Supercrit. Fluids* 51 (2009) 136-141.
- [30] A. Klamt, and G. Schüürmann, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2* (1993) 799-805.
- [31] C. S. Su, Y. P. Chen, *Fluid Phase Equilib.* 254 (2007) 167–173.
- [32] M. Skerget, Z. Novak-Pintaric, Z. Kenz, Z. Kravanja, *Fluid Phase Equilib.* 203 (2002) 111–132.
- [33] TURBOMOLE Ver. 6.5. TURBOMOLE GmbH, Karlsruhe, Germany.
- [34] S. T. Lin, S. I. Sandler, *Ind. Eng. Chem. Res.* 41 (2002) 899-913.
- [35] C. S. Su, Y. P. Chen, *J. of Supercritical Fluids* 43 (2008) 438-446.
- [36] B. E. Poling, J.M. Prausnitz, J. P. O’Connell, *The Properties of Gases and Liquids*, fifth ed., McGraw-Hill, New York, 2001.
- [37] Z. Huang, W. D. Lu, S. Kawi, Y. C. Chiew, Y. C., *J. Chem. Eng. Data* 49 (2004) 1323–1327.
- [38] E. S. Demessie, U. R. Pillai, S. Junsophonsri, K. L. Levien, *J. Chem. Eng. Data* 48 (2003) 541–547.
- [39] A. Garmroodi, J. Hassan, Y. Yamini, *J. Chem. Eng. Data* 49 (2004) 709–712.
- [40] W. J. Schmitt, R. C. Reid, *J. Chem. Eng. Data* 31 (1986) 204–212.
- [41] S. Li, G. S. Varadarajan, S. Hartland, *Fluid Phase Equilibria* 68 (1991) 263–280.
- [42] Y. Yamini, J. Hassen, S. Haghgo, *J. Chem. Eng. Data* 46 (2001) 451–455.
- [43] H. Sovová, *J. Chem. Eng. Data* 46 (2001) 1255–1257.
- [44] A. R. C. Duarte, P. Coimbra, H. C. de Sousa, C. M. M. Duarte, *J. Chem. Eng. Data* 49 (2004) 449–452.
- [45] Y. Yamini, J. Arab, M. Asghari-Khiavi, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 32 (2003) 181–187.
- [46] S. S. T. Ting, S. J. Macuaughton, D. L. Tomasko, N. R. Foster, *Ind. Eng. Chem. Res.* 32 (1993) 1471–1481.
- [47] P. Coutikos, K. Magoulas, D. Tassios, *J. Chem. Eng. Data* 42 (1997) 463–466.
- [48] A. Cortesi, I. Kikic, P. Alessi, G. Turtoi, S. Garnier, *J. Supercrit. Fluids* 14, (1999) 139–144.

- [49] A. Stassi, R. Bettini, A. Gazzaniga, F. Giordano, A. Schiraldi, J. Chem. Eng. Data 45 (2000) 161–165.
- [50] G. I. B. Solórzano, J. F. Brennecke, M. A. Stadtherr, Fluid Phase Equilib. 220 (2004) 57–69.
- [51] P. Coutsikos, K. Magoulas, D. Tassios, J. Chem. Eng. Data 42 (1997) 463–466.
- [52] E. S. Demessie, U. R. Pillai, S. Junsophonsri, K. L. Levien, J. Chem. Eng. Data 48 (2003) 541–547.
- [53] S. Li, G. S. Varadarajan, S. Hartland, Fluid Phase Equilib. 68 (1991) 263–280.
- [54] S. J. Macnaughton, I. Kikic, N. R. Foster, P. Alessi, Angelo Cortesi, and I. Colombo, J. Chem. Eng. Data 41 (1996) 1083–1086.
- [55] R. Span and W. Wagner, Journal of Physical and Chemical Reference Data, 25 (1996) 1509–1596

謝辞

本研究を遂行するにあたり，終始適切なご指導ご鞭撻を賜りました東京工業大学大学院理工学研究科化学工学専攻 下山裕介准教授に深く感謝の意を表します．

本研究の共同研究者であり，修士課程まで配属し，数多くの貴重な助言およびご指導を賜りました信州大学大学院理工学系研究科物質工学専攻 内田博久准教授に深く感謝の意を表します．

東京工業大学大学院理工学研究科化学工学専攻 伊東章教授，太田口和久教授，久保内昌敏教授ならびに森伸介准教授には論文の審査にあたり，多くの有益なご助言をいただいた．ここに感謝の意を表します．

本研究を遂行するにあたり，科学研究費補助金（日本学術振興会特別研究員奨励費）をいただきましたことを記し，ここに謝意を表します．

東京工業大学大学院化学工学専攻下山研究室の各位には，研究遂行にあたり日頃より有益なご討論ご助言をいただいた．ここに感謝の意を表す．

最後に，学生の間長期にわたり経済的な支援をしていただき，励ましの言葉をかけてくださいました両親に心から感謝いたします．