

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	超臨界二酸化炭素を利用した製剤化におけるフロー型プロセスに関する研究
Title(English)	
著者(和文)	村上裕哉
Author(English)	Yuya Murakami
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11477号, 授与年月日:2020年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:下山 裕介,関口 秀俊,大河内 美奈,吉川 史郎,松本 秀行
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11477号, Conferred date:2020/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	論文要旨
Type(English)	Summary

論文要旨

THESIS SUMMARY

系・コース： Department of, Graduate major in	応用化学 応用化学	系 コース	申請学位 (専攻分野)： 博士 (工学) Academic Degree Requested Doctor of
学生氏名： Student's Name	村上 裕哉		指導教員 (主)： 下山 裕介 Academic Supervisor(main)
			指導教員 (副)： Academic Supervisor(sub)

要旨 (和文 2000 字程度)

Thesis Summary (approx.2000 Japanese Characters)

今日の薬学分野における急速な発展に伴い、膨大な量の化学物質に医薬品有効成分 (API) としての価値が見出されている一方で、これらの実用化には、物理的性質の制御による薬物送達機構の構築が必要不可欠である。従来の薬物送達機構の設計手法の多くは、人体に有害な有機溶媒の使用が前提となっているうえ、精密な性質制御が困難であるため、API の生体内利用率を最大限に高めることが困難であった。そこで近年、薬物加工分野において超臨界二酸化炭素による有機溶媒の代替が注目を集めている。超臨界二酸化炭素は、室温に近い条件で得られる超臨界流体であり、多くの非極性溶媒の良溶媒であるにもかかわらず人体や環境への負荷が小さいことが知られている。また、温度・圧力条件により物性の制御が可能であるため、性質制御性に優れたプロセスが設計可能となる利点も有する。しかしながら、超臨界二酸化炭素を用いたプロセスは高圧での操作が前提となるため、大量生産を行う大型のプラントにおいては、多くの特殊な設備が必要となり、設備投資が高んでしまうという問題を有する。そこで本研究では、フロー型プロセスに超臨界二酸化炭素を組み込むことで、比較的小型の装置で商業化が可能な生産量を実現できる新規製剤化プロセスの提案を目指した。フロー型プロセスを用いることで、装置の小型化や物質移動や熱移動の効率化に加えて、製造効率の改善やスケールアップの易化が期待できる。

まず、疎水性薬物のナノ粒子化技術として超臨界エマルション抽出 (SFEE) 法に関する研究を行った。SFEE 法では、薬物を溶解させた有機溶媒を水相に分散させることで oil in water 型エマルションを作製し、超臨界二酸化炭素を用いてエマルションから有機溶媒を抽出することで、疎水性薬物を析出させナノ粒子の作製を行う。本研究では、マイクロ流路内で超臨界二酸化炭素とエマルションが交互に流れるスラグ流を形成させることで有機溶媒の除去を効率的に行うことを目指した。スラグ流の様子は、耐圧性を有する透明なマイクロ流路内部で観察され、その流動状態の制御に成功した。流動状態の制御により、有機溶媒の完全な除去に成功し、疎水性薬物であるイブプロフェンを用いた場合は、80 – 300 nm 程度のナノ粒子が作製可能であることが確認された。加えて、抽出速度には、エマルションの作製の際に用いる界面活性剤の種類が重要な因子であることを示した。また、高圧化において作製ナノ粒子に対して生分解性高分子のキトサンの添加に成功し、粒子の表面電位を 40 mV 程度まで制御可能であることを示した。

続いて、SFEE 法のプロセス設計指針を確立するために、耐圧可視セル内における SFEE 中のエマルションの様子を視覚的に解析することで、物質移動のメカニズムの解明を目指した。SFEE 法を行う際に、エマルションの量、エマルション内油滴の初期径、エマルション内の添加物濃度、界面活性剤種などの条件によって抽出速度がどのように変化するかを検討した。この結果、二酸化炭素/水相間の接触面積の大きさと、エマルション内の油滴の安定性が抽出速度に大きな影響を与えることが明らかとなった。前者については、スラグ流を用いることで改善が可能である一方、後者の定量的な評価を行うことは容易ではない。そこで、本研究ではニューラルネットワークを用いることで、高圧条件下におけるエマルション油滴径の推算を実現し、SFEE 法のプロセス設計指針を確立した。

最後に、親水性薬物のリボソーム内包化技術として、超臨界二酸化炭素を用いた新規フロー型プロセスの提案を行った。本手法では、共溶媒を用いることでリボソームの原料となるリン脂質を超臨界に酸炭素中へと溶解し、混合物と微量の薬物水溶液をマイクロミキサーによって連続的に混合することで、薬物水溶液が超臨界二酸化炭素中に分散した water in CO₂ 型エマルションの作製を行った。このエマルションと過剰量の水相と混合させることで、マイクロ流路内でスラグ流を形成させ、エマルション内の液滴を水相へと取り込むことでリボソームを連続的に製造した。本手法では、生成物の回収も連続的に行われるため、プロセス全体がフロー型プロセスとなる。本手法により作製された溶液を透過型電子顕微鏡により分析した結果、球体状の構造体が複数確認できたため、リボソームの形成が示唆された。また、得られたリボソームのサイズは、作製時に用いる共溶媒の量により、130 – 3500 nm 程度の範囲で制御が可能であることが明らかとなった。この際のリボソーム内への薬物の内包効率は 50 – 80 % 程度であり、従来法と比較して大きな値となった。これらの結果から、本手法によって性質の制御が可能なリボソームが効率的に製造可能であることが示された。

以上の結果を踏まえ、本研究では超臨界二酸化炭素をフロー型プロセスと融合させることにより、従来法と比較して性質制御性、製造効率や安全性といった観点から優れた薬物加工プロセスが実現可能であることを示した。

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note : Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ (T2R2) にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).

論文要旨

THESIS SUMMARY

系・コース： Department of, Graduate major in	応用化学 応用化学	系 コース	申請学位 (専攻分野)： Academic Degree Requested	博士 Doctor of	(工学)
学生氏名： Student's Name	村上 裕哉		指導教員 (主)： Academic Supervisor(main)	下山 裕介	
			指導教員 (副)： Academic Supervisor(sub)		

要旨 (英文 300 語程度)

Thesis Summary (approx.300 English Words)

Nanoparticles are widely recognized as an ideal form of pharmaceuticals to maximize bioavailability of them, although conventional nanonization methods accompany with several drawbacks in terms of production efficiency, quality control, and safety. Most of these problems is driven from either overuse of organic solvent and batch-type operation. Therefore, in this research, supercritical-fluid-based technology and flow production were combined to realize innovative nanoparticle production.

In the first part of research, supercritical fluid extraction of emulsion (SFEE) was investigated as the nanonization method for hydrophobic pharmaceuticals. In order to realize flow process, extraction was conducted in the microchannel by forming slug flow by oil in water emulsion and supercritical carbon dioxide. The elimination of organic solvent as well as production of nanoparticle of hydrophobic pharmaceutical, ibuprofen, was efficiently completed in newly proposed flow-type SFEE method.

Furthermore, detailed analysis on mass transfer during SFEE was conducted in high-pressure view-cell. Quantitative evaluation of appearance of emulsion under high-pressure condition gives the insight of mass transfer during process and it has been revealed that the mass transfer between oil droplets and water phase is critical on the process design of SFEE. In order to evaluate the effect of organic solvent, surfactant, and additives on this mass transfer, new model utilizing neural network was proposed.

At the last, the new flow-type process for production of liposome encapsulating hydrophilic pharmaceuticals was successfully proposed. In this new process, water in CO₂ emulsion was prepared by means of a micro-mixer and then, liposome was continuously produced in slug flow in microchannel. The appearance of liposome was confirmed by transmission electron microscope and encapsulation efficiency of pharmaceuticals was as high as 80 percent at the best conditions. Moreover, the size control of liposome was realized by changing amount of co-solvent in the system.

In conclusion, it has been suggested that combination of supercritical carbon dioxide and flow process was beneficial in terms of production efficiency, quality control, and safety in the field of pharmaceutical processing.

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note：Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).