

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, 学位の種類: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
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	論文要旨
Type(English)	Summary

(博士課程)  
Doctoral Program

## 論文要旨

THESIS SUMMARY

専攻： Department of	化学工学	専攻	申請学位（専攻分野）： 博士 Academic Degree Requested	（工学） Doctor of
学生氏名： Student's Name	坂部淳一		指導教員（主）： Academic Advisor(main)	下山裕介
			指導教員（副）： Academic Advisor(sub)	

### 要旨（和文 2000 字程度）

Thesis Summary (approx.2000 Japanese Characters )

本研究では、超臨界二酸化炭素を利用した溶体急速膨張（Rapid Expansion of Supercritical Solution: RESS）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した。また、この粒子設計に必要な不可欠である平衡物性（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した。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した。

第 1 章では、本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、超臨界二酸化炭素を利用した 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（溶質溶解部温度、圧力、膨張前温度、ノズル温度、ジャケット温度、捕集距離）が創製粒子の特性（平均粒径、形状、粒径分布、結晶構造）に与える影響を検討した。微粒化前は針状である theophylline 結晶は、微粒化後はすべての条件下で球状もしくは柱状であることが分かった。また、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。さらに、結晶化の駆動力である過飽和度と平均粒径との間には線形性が成立することを明らかにし、これを利用した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、表面電荷分布）を組み合わせて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。モデルの適用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偏差を評価した。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。本モデルにおいて、フィッティングパラメータとして薬物-薬物間の配位数を用いた場合、計算精度が向上することがわかった。また、低圧領域よりも高圧領域における計算精度が高いことを示した。さらに、C、H、O のみで構成されている薬物種の推算精度は、それ以外の原子を含む薬物種よりも計算精度が高いことがわかった。

第 5 章では、第 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（混合固相モデル）を提案し、純溶質と仮定する従来のモデル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。混合固相モデルを用いた方が純固相モデルよりも溶解度推算精度が向上することを示した。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。

第 6 章では、第 3 章において提案した過飽和度と平均粒径の関係性と第 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第 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。

第 7 章では、本研究で得られた結果、考察をまとめ、本論文の結言を示した。さらに、本研究の成果を用いて RESS 法によるナノ粒子設計技術を提案した。

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。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。

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).

(博士課程)  
Doctoral Program

## 論文要旨

THESIS SUMMARY

専攻 : Department of	化学工学	専攻	申請学位 (専攻分野) : Academic Degree Requested	博士 (工学) Doctor of (Engineering)
学生氏名 : Student's Name	坂部淳一		指導教員 (主) : Academic Advisor(main)	下山裕介
			指導教員 (副) : Academic Advisor(sub)	

要旨 (英文 300 語程度)

Thesis Summary (approx.300 English Words)

Rapid expansion of supercritical solutions (RESS) process using carbon dioxide as supercritical fluid is conducted for the micronization of theophylline. The effects of six different parameters on the mean particle size and morphology have been investigated. The mean sizes of the micronized particles from the RESS processes are in the range of 200 to 300 nm. It is found that the supersaturation affects strongly the particle size of theophylline micronization.

The drug solubilities in supercritical carbon dioxide are modeled by an equation of state based on the hole-theory. The results of the molecular surface charge density, surface area and volume from the quantum calculation using COSMO method are used for the determination of the parameters in the equation of state. It is found that the coordination number of solute-solute pair as the fitting parameter is effective on the modeling more than that of CO<sub>2</sub>-solute pair. The correlated results of the solubilities in supercritical carbon dioxide for the drugs including C, H and O atoms are better than those for the other drugs.

Mixed solid phase model using equation of state based on hole-theory is developed for understanding the dissolution of CO<sub>2</sub> into solid phase at high-pressure condition on the solubility calculation in supercritical CO<sub>2</sub>. For the pharmaceutical compounds including S, N, F, Cl and I atoms, the mixed solid phase model can improve the prediction performance without data fitting compared with those by the pure solute solid phase model. The mixed solid phase model was also applied for the calculation of CO<sub>2</sub> solubility in solid phase. It is possible to know the dependence of the pressure and pharmaceutical species on the CO<sub>2</sub> solubility in solid phase. The mixed solid phase model to be a useful tool to know the dissolution behavior of CO<sub>2</sub> to solute solid phase that is important knowledge for understanding the mechanism of the melting point depression in supercritical CO<sub>2</sub> process.

Mean particle size and particle distribution of theophylline produced by RESS process are also simulated using the temperature distribution of fluid in the collection chamber.

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).