

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)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第		号	学位申請者氏名	坂部 淳一	
		氏名	職名		氏名	職名
論文審査 審査員	主査	下山 裕介	准教授	審査員	森 伸介	准教授
	審査員	久保内 昌敏	教授		内田 博久 (信州大学)	准教授
		太田口 和久	教授			
		伊東 章	教授			

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は、「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」と題し、7章から構成されている。

第1章「緒言」では、本研究の背景として、医薬品物質のナノ粒子化の重要性、超臨界溶体急速膨張 (Rapid Expansion of Supercritical Solution, RESS) 法におけるナノ粒子設計に関する課題、ならびに超臨界二酸化炭素に対する溶解度の重要性を述べている。さらに、本研究の目的と意義について述べ、本論文の構成を示している。

第2章「既往の研究」では、超臨界二酸化炭素を利用したナノ粒子形成技術について、原理・特徴について概説している。また、RESS法を利用したナノ粒子の設計において重要となる、超臨界二酸化炭素に対する薬物溶解度の理論モデルについて、その特徴を述べている。さらに、RESS法における結晶核生成理論について述べ、結晶核生成理論と流体解析に基づく、微粒子形成シミュレーションに関する既往の研究について述べている。

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」では、二酸化炭素を超臨界流体として利用した RESS 法において、theophylline のナノ粒子生成実験を行っている。ここでは、超臨界二酸化炭素への theophylline の溶解部の温度および圧力が及ぼす粒子径、粒子径分布、結晶構造への影響を確認している。得られた実験結果より、超臨界二酸化炭素に対する theophylline の溶解度から算出される過飽和度と、RESS 法により作製されたナノ粒子の粒子径との間に、線形的な相関関係を見出している。また、ナノ粒子生成プロセスの回収部におけるノズル・回収容器の温度、捕集距離といった操作因子が及ぼす、RESS 法により作製されたナノ粒子の粒子径、粒子径分布、結晶構造への影響について明らかにしている。

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」では、空孔理論に基づく状態方程式を利用し、超臨界二酸化炭素に対する溶解度の相関モデルを構築している。ここでは、連続誘電体モデルに基づく量子化学計算による分子の体積、表面積を用いて、状態方程式中の固体モル体積、分子の外部自由度を求めている。また、分子間相互作用エネルギーの算出に必要な分子周りの配位数を、溶解度データによるフィッティングにより決定している。薬物分子同士の配位数をフィッティングした場合が、二酸化炭素分子—薬物分子の場合よりも、相関精度が高くなることを確認している。圧力 15 MPa 以上において、C, H, O 元素から構成される薬物分子の溶解度の相関結果は、溶解度のオーダー内で実測データと一致することが示されている。

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」では、第4章で構築した状態方程式による溶解度の相関モデルを基盤として、実測データによるフィッティングを必要としない推算モデルを構築している。ここでは、連続誘電体モデルによる量子化学計算から得られる分子表面電荷分布を利用し、状態方程式中の分子間相互作用エネルギーを予測する手法を構築している。また、これまでに報告されている超臨界二酸化炭素による固体溶質の融点降下を引き起こす主要な要因と考えられる、固相への二酸化炭素分子の溶解を考慮した混合固相モデルを提案している。このように、分子間相互作用エネルギーの予測法と、固相混合モデルとを融合した溶解度の推算モデルを構築し、23種類の薬物の溶解度推算を行い、本推算モデルの有効性を確認している。

第6章「粒子径ならびに粒子径分布の予測」では、第3章で実験的に得られた過飽和度と粒子径との相関関係、ならびに第5章で構築した超臨界二酸化炭素に対する溶解度推算モデルを利用し、RESS法における薬物のナノ粒子に関する粒子径の予測法を提案している。さらに、RESSプロセスの粒子回収部における流体解析を行い、得られた温度分布と、粒子径の予測法を駆使し、ノズル間距離を変えた粒子径分布のシミュレーションを行っている。

第7章「結言」では、本研究における成果を総括するとともに、今後の展望を述べている。

これを要するに、本論文は、RESS法を利用したナノ粒子の設計において、操作因子の影響を実験的に明らかにし、超臨界二酸化炭素に対する溶解度の理論モデルを利用した粒子径、粒子径分布の予測法を構築することで、超臨界二酸化炭素を利用したナノ粒子の生成、設計に不可欠となる基礎的知見を得ており、工学上および工業上貢献するところが大きい。よって、本論文は博士 (工学) の学位論文として十分価値があるものと認められる。