

Studies on Production of Microparticles by Spray Drying using Supercritical Carbon Dioxide as an Atomizing Medium

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2019-07-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/00054656

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



学位論文要旨

超臨界二酸化炭素を霧化媒体として用いた
噴霧乾燥法による微粒子創製に関する研究

Studies on Production of Microparticles by Spray Drying using
Supercritical Carbon Dioxide as an Atomizing Medium

金沢大学大学院自然科学研究科

自然システム学専攻

渡邊 航平

Abstract

The application of micronization in pharmaceutical industries is important because most pharmaceutical compounds are poor water soluble. To solve this problem, a micronization of pharmaceutical compounds is effective to improve solubility and dissolution rates of drugs into the living body. However, conventional processes (i.e. comminution and solute recrystallization) have some disadvantages. As an alternative to the conventional processes, the spray drying using supercritical carbon dioxide as an atomizing medium is proposed in this paper. In the study, this process was evaluated the technical characteristics for the development of fine particle produced technology. This process was applied to micronize the theophylline under various experimental conditions. The results showed that the production of theophylline particles was agglomerate and the morphology of the particles which were constituting agglomerate were columnar, plate-like, and spherical. In addition, the micronization of this process neither observed the residual solvent of theophylline particle obtained, nor changed the crystal structure. Moreover, this study revealed the process parameters that can change the particle size of produced particles. The particle size can be control by changing the mixture and dissolution state of carbon dioxide and solution in the mixing section, and the crystallization phenomena in the droplet. Finally, this study presented the elucidation of the particle produced mechanism and particle size control guidelines by this process.

本論文は、超臨界二酸化炭素を霧化媒体として用いた噴霧乾燥法による薬物の微粒子設計技術の開発を目的としたものである。

医薬分野では医薬化合物の多くが難水溶性のため、バイオアベイラビリティが低いという問題が生じている。この場合、薬物を微粒化し、溶解性の向上を図ることが有効である。しかし、従来の微粒化技術である噴霧乾燥法では、乾燥に必要な乾燥器の容積や熱量が大きいことや狭い粒径分布での粒径制御が困難といった問題がある。近年では、この問題の解決に超臨界二酸化炭素を霧化媒体として用いた微粒化手法が複数提案されている。これらの手法の特徴は、二酸化炭素と溶液を混合および溶解させることで、減圧時の二酸化炭素の膨張によって溶液を微小な液滴へと微細化する点である。しかし、現在報告されている手法には、得られる粒子の特性やプロセスの安定的な運転に関する問題を有している。そこで、本論文では、二酸化炭素と溶液の混合および溶解を行う混合部を改良し、微粒子を連続的に安定して創製可能な「超臨界二酸化炭素を霧化媒体として用いた噴霧乾燥法」を提案している。さらに、本手法による薬物微粒子創製技術の開発として本手法の技術特性の評価を行い、粒子創製メカニズムの解明と粒子設計指針を提示した。

第1章では、薬物の微粒化の必要性や既往の微粒化技術を紹介するとともに、「超臨界二酸化炭素を霧化媒体として用いた噴霧乾燥法」の特徴を述べることで、連続的に安定して粒子創製が可能な技術としての工夫を述べ、本研究の意義と目的を明らかにした。

第2章では、第3章以降で述べる実験結果に対して考察するために必要となる微粒子工学、晶析工学および噴霧乾燥法に関する基礎的知見を示した。

第3章では、本手法の混合部における操作因子が、テオフィリンの粒子創製に与える影響を検討した結果を報告した。混合部に関する種々の操作因子(混合圧力・混合温度・溶液流量・溶液濃度)が、創製される粒子の粒径に与える影響を明らかにし、混合部での二酸化炭素と溶液の混合および溶解状態、または液滴中での結晶化現象の観点からこれを評価した。その結果、混合圧力・温度および溶液流量は、混合部の二酸化炭素と溶液の混合・溶解状態に影響し、二酸化炭素の膨張により生じる液滴の微細化効果が増減することで、乾燥される液滴の大小が変化し、粒子の粒径に影響を与えることを示した。さらに、溶液濃度により、液滴中での過飽和度が結晶核化の頻度に影響を与え、それが液滴中で生じる粒子の個数を増減させることで、粒子の粒径に影響を与えることを示した。

第4章では、本手法の混合部における装置因子が、テオフィリンの粒子創製に与える影響を検討した結果を報告した。混合部太さおよび混合部長さが、創製される粒子の粒径に与える影響を明らかにし、二酸化炭素と溶液の混合・溶解状態の観点からこれを評価した。その結果、混合部太さや混合部長さは、混合部の二酸化炭素と溶液の混合・溶解状態に影響し、二酸化炭素の膨張により生じる液滴の微細化効果が増減することで、乾燥される液滴の大小が変化し、粒子の粒径に影響を与えることを示した。

第5章では、本手法の乾燥部における操作因子が、テオフィリンの粒子創製に与える影響を検討した結果を報告した。噴霧ノズル温度および乾燥部温度が、創製される粒子の粒径に与える影響を明らかにし、液滴中での結晶化現象の観点からこれを評価した。その結果、本手法における液滴中でのテオフィリンの結晶成長の律速過程は、表面集積過程であることが示された。さらに、噴霧ノズル温度および乾燥部温度の変化は、液滴温度によって結晶成長速度に影響し、創製粒子の粒径に影響を与えることを示した。

第6章では、本研究で得られた知見を整理し、本手法の粒子創製における粒子創製メカニズムを解明した。その結果、本手法の操作因子および装置因子と創製粒子の粒径との関係性を明らかにした。これにより、本手法において創製粒子の粒径を小さくしたい場合には、①混合部の二酸化炭素と溶液の溶解および混合状態を促進させ、液滴の微細化効果を大きくすることで液滴サイズを減少させる、②過飽和度を高くすることで、液滴中で生じる粒子(核)の個数を増加させる、あるいは③液滴温度を低くし、液滴中での結晶成長速度を減速させ、結晶成長を抑制する、といった粒径制御指針の提示が可能となった。

第7章では、以上の結果をまとめ、結論とした。

学位論文審査報告書（甲）

1. 学位論文題目（外国語の場合は和訳を付けること。）

超臨界二酸化炭素を霧化媒体として用いた噴霧乾燥法による微粒子創製に関する研究

Studies on Production of Microparticles by Spray Drying using Supercritical Carbon Dioxide as an Atomizing Medium

2. 論文提出者 (1) 所 属 自然システム学 専攻

(2) 氏 名 渡邊 航平

3. 審査結果の要旨（600～650 字）

本学位論文の予備審査会を平成 31 年 1 月 7 日に開催し、口頭発表と質疑応答を平成 31 年 2 月 4 日に行い、その後に開催した学位審査会において以下のように決定した。

本学位論文は、超臨界二酸化炭素を霧化媒体として用いた噴霧乾燥法による薬物の粒子創製メカニズムの解明と粒子設計技術の提案を行ったものである。医薬分野では候補薬物の多くが難水溶性のため、生物学的利用能が低いという問題が生じている。この場合、薬物を微粒化し、溶解性の向上を図ることが有効である。この問題解決が可能な手法として、微粒子を連続的に安定して創製可能となる「超臨界二酸化炭素を霧化媒体として用いた噴霧乾燥法」を新たに申請者は提案した。本技術では、超臨界二酸化炭素と溶液を混合・溶解させた溶体を微細ノズルから大気圧に噴霧することで、減圧時の二酸化炭素の膨張により溶体が微小な液滴に破壊・微細化され、その後の液滴の乾燥により微粒子が創製される。申請者は、本手法による薬物（モデル薬物：テオフィリン）の粒子創製に対する種々の操作因子と装置因子の影響を実験的に明らかにし、さらに結晶化学的見地に基づき本手法の粒子創製メカニズムの解明および粒子設計の提案を行った。

本研究は学術的に十分高い評価を得ており、我が国の将来を担う技術である化学工学、特に微粒子工学分野への貢献が大いに期待できる。従って、申請学位論文は博士（工学）の学位論文として十分価値あるものと学位論文審査委員全員一致で判定した。

4. 審査結果 (1) 判 定（いずれかに○印） 合 格 ・ 不合格

(2) 授与学位 博 士（ 工 学 ）