

博 士 論 文

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

金沢大学大学院 自然科学研究科
自然システム学専攻

学籍番号 1624062013

氏名 渡邊 航平

主任指導教員名 内田 博久

提出年月 2019年1月

目次

第1章 緒論	1
1.1 本章の概要	1
1.2 研究背景	1
1.2.1 微粒子の利用	1
1.2.2 薬物の溶解性改善	1
1.2.3 従来の微粒化技術	3
1.2.4 従来の微粒化技術の問題点	6
1.2.5 超臨界二酸化炭素を利用した技術	6
1.2.5.1 超臨界二酸化炭素の特性	6
1.2.5.2 良溶媒として利用した微粒化技術	11
1.2.5.3 貧溶媒として利用した微粒化技術	13
1.2.5.4 共溶媒あるいは融点降下剤として利用した微粒化技術	13
1.2.5.5 霧化媒体として利用した微粒化技術	15
1.3 既往の研究	24
1.3.1 超臨界二酸化炭素を霧化媒体として利用した手法	24
1.3.2 超臨界二酸化炭素を霧化媒体として利用した手法における操作因子の影響	25
1.4 本研究の目的	29
1.5 本論文の構成	30
第2章 基礎的考察	32
2.1 微粒子工学	32
2.1.1 微粒子	32
2.1.2 一次粒子と二次粒子	32
2.1.3 粒径測定法	32
2.1.4 粒径分布	39
2.2 晶析工学	42
2.2.1 晶析	42
2.2.2 結晶	42
2.2.3 結晶多形現象	43
2.2.3.1 結晶多形	43
2.2.3.2 擬多形	44
2.2.3.3 多形の検出方法	44

2.2.4	過飽和度	52
2.2.5	結晶核化	52
2.2.6	結晶成長	54
2.3	噴霧乾燥法	59
2.3.1	噴霧乾燥器	59
2.3.2	噴霧器	59
第3章 実験－混合部の操作因子の影響－		63
3.1	本章の目的と概要	63
3.2	試料	63
3.2.1	粒子創製	63
3.2.2	有機溶媒	63
3.2.3	霧化媒体	64
3.2.4	乾燥用流体	64
3.3	実験装置	67
3.3.1	実験装置	67
3.3.2	実験装置の詳細	67
3.4	実験方法	74
3.5	創製粒子の分析方法	75
3.5.1	残留溶媒の分析	75
3.5.2	結晶形態および平均粒径の分析	75
3.5.3	結晶構造の分析	76
3.5.4	融点の測定	76
3.6	実験結果および考察	80
3.6.1	創製粒子の残留溶媒	80
3.6.2	創製粒子の形態および粒径	80
3.6.2.1	混合圧力の影響	82
3.6.2.2	混合温度の影響	88
3.6.2.3	溶液流量の影響	93
3.6.2.4	溶液濃度の影響	98
3.6.3	創製粒子の結晶構造	104
3.6.4	創製粒子の融点	104
3.7	第3章の総括	108
第4章 実験－混合部の装置因子の影響－		110
4.1	本章の目的と概要	110

4.2	試料	110
4.2.1	粒子創製	110
4.2.2	流量測定	110
4.2.2.1	有機溶媒	110
4.2.2.2	霧化媒体	111
4.3	実験装置	111
4.3.1	粒子創製	111
4.3.2	流量測定	111
4.3.2.1	実験装置の詳細	112
4.4	実験方法	119
4.4.1	粒子創製	119
4.4.2	流量測定	119
4.5	創製粒子の分析方法	120
4.5.1	残留溶媒の分析	120
4.5.2	結晶形態および平均粒径の分析	120
4.5.3	結晶構造の分析	120
4.5.4	融点の測定	120
4.5.5	Reynolds 数の算出	120
4.6	実験結果および考察	122
4.6.1	創製粒子の残留溶媒	122
4.6.2	創製粒子の形態および粒径	122
4.6.2.1	混合部太さの影響	123
4.6.2.2	混合部長さの影響	124
4.6.3	創製粒子の結晶構造	135
4.6.4	創製粒子の融点	135
4.7	第 4 章の総括	139

第 5 章 実験—乾燥部の操作因子の影響— 141

5.1	本章の目的と概要	141
5.2	試料	141
5.3	実験装置	141
5.3.1	粒子創製	141
5.4	実験方法	141
5.4.1	粒子創製	141
5.5	創製粒子の分析方法	141
5.5.1	残留溶媒の分析	142

5.5.2	結晶形態および平均粒径の分析	142
5.5.3	結晶構造の分析	142
5.5.4	融点の測定	142
5.6	実験結果および考察	143
5.6.1	創製粒子の残留溶媒	143
5.6.2	創製粒子の形態および粒径	143
5.6.2.1	噴霧ノズル温度の影響	145
5.6.2.2	乾燥部温度の影響	150
5.6.3	創製粒子の結晶構造	156
5.6.4	創製粒子の融点	156
5.7	第5章の総括	160
<u>第6章 粒子創製メカニズムの解明と粒径制御指針の提示</u>		162
<u>第7章 結論</u>		165
<u>記号表</u>		167
<u>引用文献</u>		169
<u>付録</u>		178
<u>謝辞</u>		184

第 1 章 緒論

1.1 本章の概要

本章では、有機物の微粒化技術について、従来の技術および超臨界流体、特に超臨界二酸化炭素を利用した微粒化技術に関する研究分野全体を概観し、本研究が必要とされている背景を述べる。

1.2 研究背景

1.2.1 微粒子の利用

微粒化により得られるナノ～マイクロメートルレベルの粒子（微粒子）は、その表面積、構造および粒子サイズの減少によって機能的性質の変化が生じるため、微粒化技術は学術的な研究だけでなく産業的な研究においても関心をもたれている^{1,2)}。医薬分野では、多くの医薬化合物の水溶解性が低いため、微粒化技術は非常に重要である³⁾。難水溶解性薬物はその水溶解性の低さにより生物学的利用能（バイオアベイラビリティ：BA）が低くなる³⁾ため、投薬量が増加するといった問題が生じる。現在市販されている医薬品の約 40%は難水溶解性であり、開発中の新薬候補化合物のうち 90%が難水溶解性である。したがって、今後も難水溶解性薬物は増加する傾向であると報告されている⁴⁻⁶⁾。

1.2.2 薬物の溶解性改善^{7,8)}

難水溶解性薬物の生物学的利用能を向上させるためには、薬物の溶解度および溶解速度を向上させる必要がある。このような難水溶解性薬物の溶解度を改善する手法として、溶解性の高い塩の選択や結晶状態の変更（結晶多形転移、非晶質化や水和など）がある。しかし、これらの製剤的工夫は化合物ごとに相性が異なるため、試行錯誤により製剤設計が行われている現状である。そこで、難水溶解性薬物を微細化し、薬物の比表面積を大きくすることで溶解性を向上させる手法がよく用いられている。特に、水溶解性は低い消化管粘膜からの

吸収性に優れる薬物に対しての微粒化の適用は、溶解性の増大が吸収性改善につながる。薬物の溶解速度は、次の Noyes-Whitney 式⁸⁾で表される。

$$\frac{dx}{dt} = \frac{k_{\text{dif}}A(x_s-x)}{Vh_{\text{dif}}} \quad (1.1)$$

ここで、 x は溶液に溶解した薬物の濃度、 t は時間、 k_{dif} は薬物の拡散係数、 A は薬物粒子の表面積、 x_s は薬物の飽和濃度、 V は溶媒の体積、 h_{dif} は拡散層の厚さである。式(1.1)の駆動力は溶解度 x_s と溶解した薬物の濃度 x との差 Δx である。消化管における薬物の溶解を考える。まず、薬物の吸収が律速である場合は、 x が x_s に近づくために溶解速度は減速する。これに対して、消化管での吸収が速く薬物の吸収の透過係数が大きい場合は、 $x < x_s$ となるため溶解律速となる。このことから、薬物の溶解度および表面積は溶解度に大きな影響を与えており、これらを増大させることによって溶解速度を向上させることができ、生物学的利用能の改善が可能となる。

また、粒子の大きさを数 μm 程度に微粒化することで、薬物の溶解度が向上することが知られている。これは、次のようなことを考えることで説明できる。ある固体に力を加えて半分に分割する。この際に、割れた固体には新しい表面が生じるため、表面エネルギーが付与されたことになる。このことから、固体をより小さく微粒化し比表面積を大きくすることは、その固体が高いエネルギーを得たことになり、その活動度は通常よりも高くなると考えられる。このような粒径と溶解度は次の Gibbs-Thomson 式⁸⁾で表される。

$$\ln\left(\frac{x_m}{x_s}\right) = \frac{2\gamma V_m}{RTd} \quad (1.2)$$

ここで、 γ は表面エネルギー、 V_m はモル体積、 x_m は微粒子の溶解度、 x_s は通常の溶質の溶解度、 R は気体定数、 T は絶対温度、 d は粒径である。式(1.2)より、粒径を小さくすることで表面積が大きくなり、溶解度が大きくなることがわかる。

1.2.3 従来の微粒化技術

1.2.2 節で述べたように難水溶解性薬物の溶解性を改善する手法として微粒化がある。微粒化により比表面積が増加するため、液体との接触面積が増え溶解性が向上する。そこで、本節では従来の代表的な薬物の微粒子創製技術について説明する。

(a) 固相法⁹⁾

固体材料を微粒化する粉碎技術（固相法）は、基本的な微粒子の単位操作として古くから行われている技術である。

粉碎とは、固体材料に力を加えて材料の分子間結合を切ることで材料を破砕し、微粒化を行うものである。粉碎原理には、主に圧縮、衝撃、せん断および摩砕などがあり、これらの粉碎の原理は加えられる力の方向、速度およびその組み合わせによって決まる。通常は粉碎技術として衝撃粉碎がよく利用されており、圧縮粉碎あるいはせん断粉碎のみによる微粒化は実用的な微粉碎には不向きである。さらに、より小さな粒子への粉碎には摩砕による微粒化が使用される。実際の粉碎機では上述の粉碎原理が単独で作用するわけではなく複合的に作用する。

Figure 1.1 に、微粉碎機の分類⁹⁾を示す。Figure 1.1 に示すように、微粉碎機には多くの型式があり、高速回転衝撃式、媒体式、気流式、ロール式およびせん断式などに分類される。これらの粉碎機や粉碎条件は、材料の特性、原料および生成物の粒径などによって決定される。また、粉碎は乾式粉碎と湿式粉碎に大別される。乾式粉碎は、気体中で行われるため液体の添加や処理が不要であり簡便な手法である。一方、湿式粉碎は、液体雰囲気中で行われる手法であり、液体の選定が必要である。ただし、乾式粉碎より微細な粉碎が可能であるという利点を有している。以上のことから、粉碎方法は微粒化の対象物質や製品に要求される条件に応じて選択される。

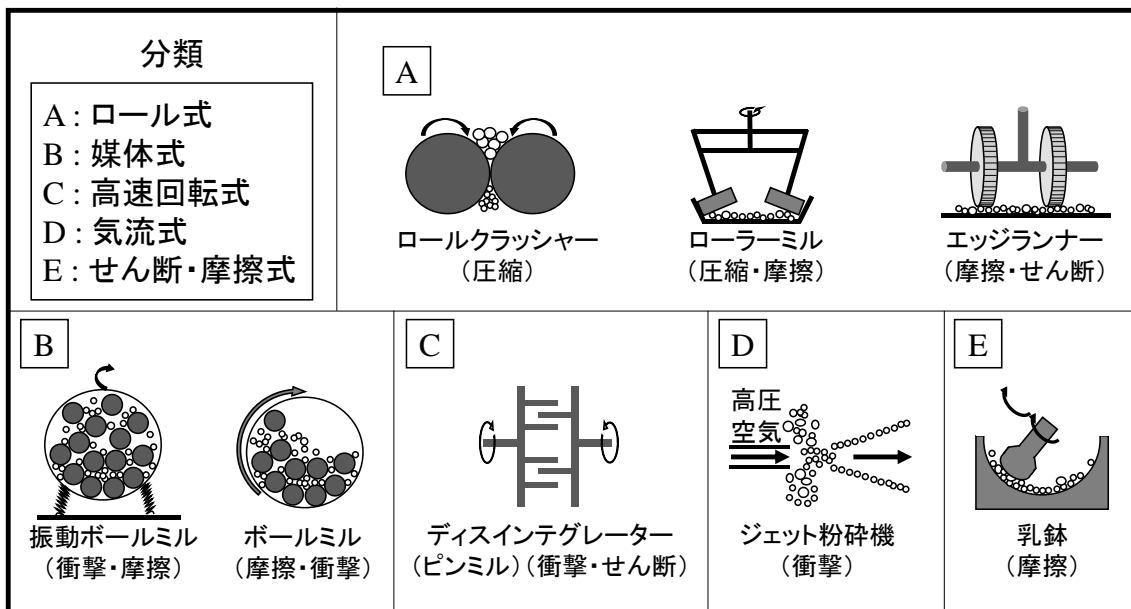


Figure 1.1 微粉砕機の分類⁹⁾

(b) 液相法

液相法による粒子生成は、大きく分けて化学的液相法と物理的液相法の 2 つに分類される。また、液相法は、固相法により微粒子を生成する場合と比較して粒径や形態の制御および組成の均一化などに優れるという利点を有している¹⁰⁾。しかし、液相法は粒子生成の製造コストが高い場合が多く、付加価値の高い製品に対して適用する場合に適した手法である¹⁰⁾。また、固体分散体の調製には噴霧乾燥法が良く用いられている¹¹⁾。

(b-1) 噴霧乾燥法¹²⁾

微粒子創製手法の一つに、噴霧乾燥（スプレードライ）法がある。噴霧乾燥法は、液状材料や微粒子懸濁液を乾燥するための方法として広く利用されており、乾燥後の製品は粉状となる。

噴霧乾燥装置は、材料の供給部分、噴霧部分、乾燥装置および乾燥した製品の回収部分で構成されている。噴霧乾燥法は、液状の原料を微粒化し液滴として噴霧する。これにより、液状原料の比表面積を増大させるとともに、乾燥室内で分散する。この液滴を熱風に接触させることで粉粒体が造粒・乾燥し、その粉粒体をガスから分離し、回収することで製品とする手法である。噴霧乾燥法は、微細な液滴を調製することで粒径が小さくかつ分布の狭い微粒子を製造することが可能となる。そのため、材料を微小液滴にすることが重要となる。液体材料の噴霧には回転円盤、加圧ノズルや二流体ノズルなどが使用される。回転円盤は、高速で回転する円盤上に材料を流し込むことで円盤の遠心力により微小液滴を形成する。加圧ノズルは、加圧した材料をノズルを通して乾燥器へと噴射することで微小液滴を形成する。二流体ノズルは、加圧した空気や水蒸気を材料に衝突させることで微小液滴を形成する。しかし、圧縮空気や圧縮窒素などを用いる場合は数ミクロン程度の粒子生成が限界である。また、乾燥器は液滴の噴霧方向と熱風の流れの方向によって、向流式、並流式および向・並流式に分類される。

噴霧乾燥法が使用される例には、食品分野では粉ミルク、インスタントコーヒーや粉末ジュースなどの乾燥、化学工業の分野では触媒製造やセラミックス

の前処理工程における微粒子製造などに使用され、医薬品の分野では粉末状の薬剤製造に使用される。

1.2.4 従来の微粒化技術の問題点

1.2.3 節では、従来の微粒化技術について述べた。しかし、従来の技術には問題も多い。固相法は、粉碎工程における粉碎機からのコンタミネーション、機械的または熱的応力による製品の劣化¹³⁻¹⁶⁾、また、乾式粉碎の場合には1 μm 以下に微粒化することが困難である¹⁷⁾といった問題を抱えている。また、液相法は、有機溶媒を用いることが多いため、溶媒の過剰使用、結晶中の残留溶媒、結晶構造の変化、廃液処理や固液分離工程の必要性といった問題を抱えている^{13-16, 18)}。さらに、噴霧乾燥法では、一般的に乾燥温度が高いため熱に敏感な物質には適用が困難¹⁹⁾であることや微粒子の粒径分布の制御が困難^{13, 14, 18)}であるといった問題がある。

1.2.5 超臨界二酸化炭素を利用した微粒化技術

従来の微粒化技術の代替技術として、超臨界流体を用いた微粒化技術が提案されている。特に、環境調和型溶媒である超臨界二酸化炭素は、新しい微粒子創製場として従来の溶媒に代わる特異な溶媒機能を有し、かつその溶媒機能が精密に制御可能である。そのため、超臨界二酸化炭素を利用した微粒化技術が数多く提案されている。また、超臨界二酸化炭素を利用した微粒化技術は、プロセス内での二酸化炭素の役割が異なり、①良溶媒としての役割、②貧溶媒としての役割、③共溶媒または微粒化材料の融点を降下する融点降下剤としての役割、④霧化媒体としての役割に分類できる²⁰⁾。そこで、本節では超臨界二酸化炭素の特性と超臨界二酸化炭素を利用した微粒化技術を分類ごとに説明する。

1.2.5.1 超臨界二酸化炭素の特性^{21, 22)}

純物質の状態図を Figure 1.2 に示す。多くの物質は臨界点を有しており、臨界

圧力および臨界温度を超えることで超臨界状態となる。超臨界流体は適度な溶媒力と物質移動における良好な輸送特性を有する。特に、二酸化炭素は比較的低い臨界点（臨界圧力：7.377 MPa，臨界温度：304.13 K）であるため、医薬品への適用には最も一般的である。さらに、二酸化炭素は無害，不燃，リサイクルが容易であることや安全性が高いなどの利点を有する。

二酸化炭素の気体・液体・超臨界状態における種々の物性値²²⁾を Table 1.1 に示す。超臨界二酸化炭素は，密度や溶解度などの平衡物性は液体に類似している。また，粘度や拡散係数などの非平衡物性は気体に類似する，あるいは気体や液体とは異なるそれらの中間的な性質を有する。

超臨界二酸化炭素の溶媒構造に着目すると，分子はピコ秒オーダーで激しく動き，集合と離散を繰り返すため，溶媒和構造は非常に短時間で変化する。超臨界二酸化炭素は凝集力（分子間相互作用）と拡散力（運動エネルギー）のつり合いの変化により，分子レベルで液体のような高密度部分と気体のような低密度部分が混在した状態であり，密度揺らぎを持つ溶媒構造を有する。超臨界二酸化炭素の特異的な溶媒特性は，この分子分布の不均一性に起因している。また，超臨界二酸化炭素は密度を理想気体に近いきわめて希薄な状態から液体に近い高密度な状態まで連続的に変化させることができる。これにより，諸物性値の大きな変化とその制御が可能となる。超臨界二酸化炭素の特徴的な性質を下記に示す。

- (1) 二酸化炭素の臨界温度は比較的温和であるため，熱に敏感な物質に対して熱変性を避ける操作が可能である。
- (2) 二酸化炭素は臨界圧力付近の圧力変化によって密度が大きく変化する。
- (3) 二酸化炭素の溶解能力は臨界点を越えた領域で急増し，超臨界二酸化炭素は無極性有機溶媒と同等の溶解能力を有する。
- (4) 温度・圧力を操作変数として密度を制御することができるため，密度の関数で表される溶媒特性（溶解度など）の調整が可能である。また，二酸化炭素の状態を気体状態から超臨界状態に変化させることで，二酸化炭素の溶解能力をほぼゼロから液体に近い状態まで向上させることが可能である。
- (5) 低粘性かつ高拡散性のため，高い物質移動速度が期待できる。

- (6) 気体や液体と比べて動粘度が小さいため、自然対流が発生しやすく、物質および熱移動は液体溶媒より優位である。
- (7) 高い熱伝導率を有するため、高い熱移動速度が得られ、結晶化熱や反応熱などの効率的な除去が可能である。

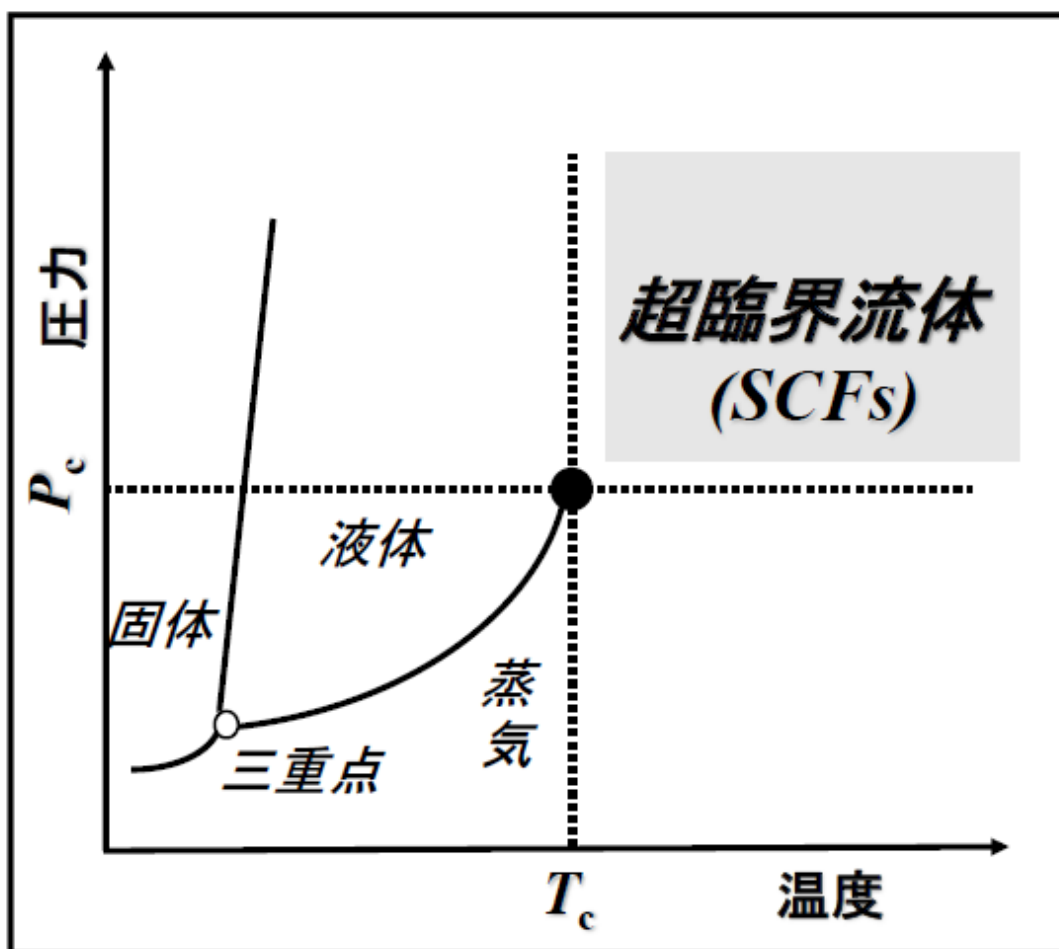


Figure 1.2 純物質の状態図

Table 1.1 気体・液体・超臨界流体の物性の比較²²⁾

物性	気体 (常温・常圧)	超臨界流体	液体 (常温・常圧)
密度 ρ [kg/m ³]	0.6~2	200~900	600~1600
粘度 $\mu \times 10^5$ [Pa s]	1~3	1~9	20~300
動粘度 $\mu/\rho \times 10^8$ [m ² /s]	500~5000	2~20	10~500
拡散係数 $D_{\text{dif}} \times 10^{10}$ [m ² /s]	100000~400000	100~4000	2~20
熱伝導率 $\lambda \times 10^3$ [W/m K]	4~30	20~150	80~250

1.2.5.2 良溶媒として利用した微粒化技術

超臨界二酸化炭素を良溶媒として用いる手法として、RESS (Rapid Expansion of Supercritical Solutions) 法がある。Figure 1.3 に RESS 法の概念図を示す。超臨界二酸化炭素に溶質を溶解させ、非常に微細な膨張ノズルを通して大気圧近くまで急激に膨張・低密度化すると、それにともない溶質の溶解度が大きく低下する。このときに生じた溶解度差（過飽和度）が結晶の核化・成長の推進力となり、微粒子が得られる。これが RESS 法の原理である。一般に、短時間で大きな過飽和度が付与された場合は結晶成長よりも核発生が優先的に起こるため、粒径の小さな粒子を得ることが可能となる。RESS 法では、非常に高い過飽和度が短時間で付与されるため、ナノ～マイクロサイズの微粒子の製造が可能となる。RESS 法は減圧操作のみで微粒子と溶媒（超臨界二酸化炭素）の分離が可能であり、多くの工程からなる従来の複雑な微粒子創製プロセスを結晶化工程のみに簡略化できるという工業的な利点を有する。また、RESS 法の粒子回収部を改良した手法として、溶質が不溶な液体溶媒や溶液内に溶体を直接噴射し微粒子を析出させることで、微粒子の完全回収および分散剤（界面活性剤）の使用による凝集の防止と結晶成長の抑制を可能とした RESAS (Rapid Expansion of Supercritical Solution into an Aqueous Solution) 法²³⁾や RESOLV (Rapid Expansion of Supercritical Solution into a Liquid Solvent) 法²⁴⁾がある。これらの手法は、製品として微粒子の懸濁液を製造する際には、製造工程の簡略化が可能となる。また、超臨界二酸化炭素への溶質の溶解性を改良した手法として、固体共溶媒（エントレーナー）を添加した RESS-SC (Rapid Expansion of Supercritical Solution with Solid Cosolvent) 法²⁵⁾がある。この手法では、固体共溶媒が目的物質の粒子成長・凝集を抑制するため、ナノ粒子の製造が可能である。

しかしながら、この分類の手法は、超臨界二酸化炭素に溶質を溶解させるという原理から、超臨界二酸化炭素に不溶もしくは難溶な物質には適用が困難という大きな問題を有する。また、超臨界二酸化炭素への溶解度が低い物質の単位時間当たりの粒子生産性が悪いことや半回分式操作のため大量生産が困難といった問題がある。特に、ほとんどの医薬品は超臨界二酸化炭素にあまり溶解

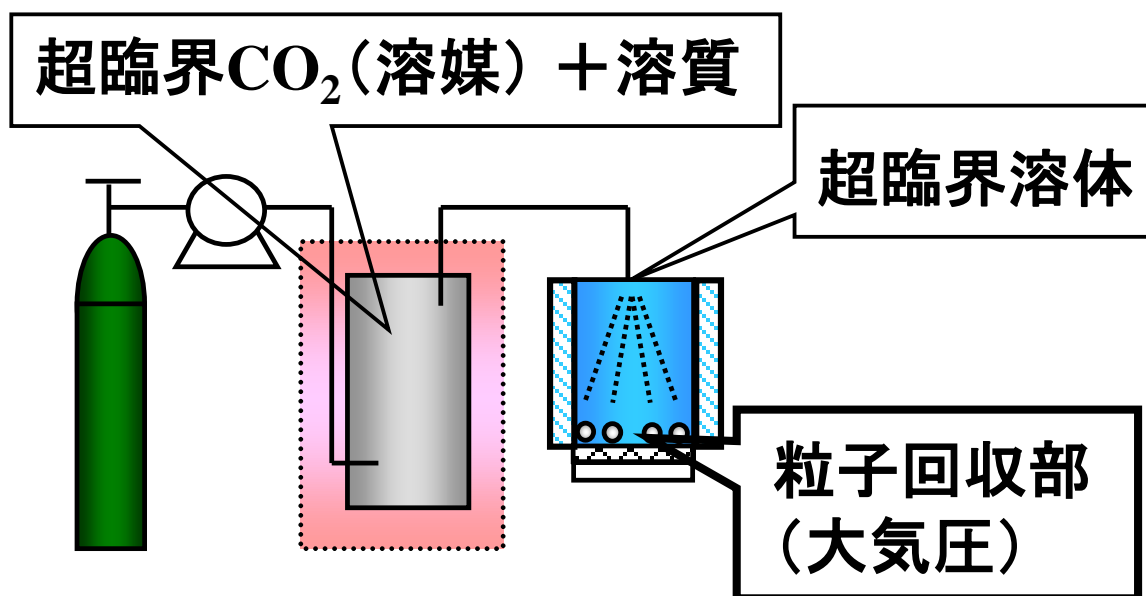


Figure 1.3 超臨界二酸化炭素を用いた RESS 法の概念図

しないことが多いため、適用可能な化合物が少ない。また、RESS-SC 法のように共溶媒を添加する方法ではその共溶媒の除去工程が必要となるため、プロセスを複雑にし、経済性を低下させてしまうといった問題がある。

1.2.5.3 貧溶媒として利用した微粒化技術

超臨界二酸化炭素を貧溶媒として利用する方法として、SAS (Supercritical Anti-solvent Recrystallization) 法がある。SAS 法は貧溶媒である超臨界二酸化炭素に対して、ノズルなどを通して溶液を噴霧することにより結晶化を起こす手法である。

SAS 法は超臨界二酸化炭素が充填された晶析槽に溶液を連続的に導入する半回分式操作の場合が多い。Figure 1.4 に SAS 法の概念図を示す。SAS 法は、過剰な貧溶媒相に溶液を噴霧することで微細な液滴を生成し、液滴に対する超臨界二酸化炭素の抽出効果により微粒子を析出させる手法である。また、より微細な粒子を生成させるために物質移動速度を大きくすべく、液滴と超臨界二酸化炭素を激しく混合させた SEDS (Solution Enhanced Dispersion by Supercritical Fluids) 法^{26,27)}がある。

これらの手法は、貧溶媒晶析に基づいた手法であるため、超臨界溶体急速膨張 (RESS) 法ほどの過飽和度変化を与えることが難しい。そのため、サブミクロン以下の微粒子創製は困難な場合が多い。さらに、超臨界二酸化炭素の添加により相平衡を変化させる必要があることから、溶液と超臨界二酸化炭素との相溶性が必要であり、溶媒の選択に制限がある^{28, 29)}。また、晶析場を高压に保つ必要があり、粒子回収のために減圧操作が必要であることや粒子生産量が回収部サイズに依存してしまうといった問題を抱えている。

1.2.5.4 共溶媒あるいは融点降下剤として利用した微粒化技術

超臨界二酸化炭素を共溶媒あるいは融点降下剤として利用する手法には、DELOS (Depressurization of an Expanded Liquid Organic Solution) 法³⁰⁾および PGSS (Particles from Gas Saturated Solutions) 法^{31,32)}がある。

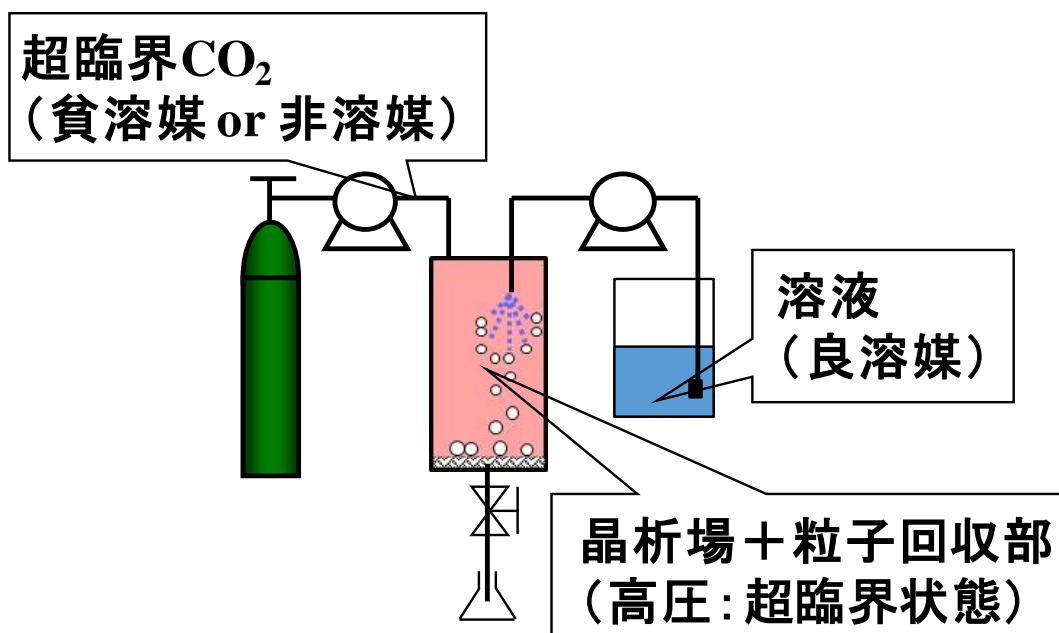


Figure 1.4 SAS 法の概念図

DELOS 法は、溶質を溶解させた有機溶媒に高圧二酸化炭素を溶解させた膨張溶液をバルブ・配管などを通して大気圧状態の容器に流通させ、急減圧・膨張させる。その際、減圧にともない溶液からの高圧二酸化炭素の急激な蒸発が起こり、それにとまなう温度低下により過飽和度が生じ、結晶を析出させる原理である。

PGSS 法は、融液あるいは溶液へと超臨界二酸化炭素（もしくは高圧の二酸化炭素）を溶解した溶体を微細なノズルを介して急激に減圧させる。また、微粒化の対象物質として高分子を用いる場合は、高分子に二酸化炭素が溶解することで、融点が下がり液相の状態となる。得られた溶体は、急激な減圧による圧力低下および温度低下によって相平衡が変化し、溶体からの気体分離および結晶化が起こる。またこのとき、固体中に溶解していた気体は粒子から分離する。Figure 1.5 に、PGSS 法の概念図を示す。PGSS 法は超臨界二酸化炭素に物質を溶解させる必要がないため、適用可能な物質が多く、また、RESS 法よりも低圧で操作が可能であるといった特徴を有する。しかし、PGSS 法は、微粒化の対象物質を融液もしくは溶体とする必要があり、融液を用いる場合は超臨界流体（または気体）中での固液転移点以上の温度が必要となるため、熱に対して不安定な物質への適用は注意が必要である。また、PGSS 法は粒子サイズを制御することが困難という問題も抱えている³³⁾。

1.2.5.5 霧化媒体として利用した微粒化技術

近年では、超臨界二酸化炭素を霧化媒体の役割として利用した微粒化技術が種々提案されている。これらの手法の微粒化原理を Figure 1.6 に示す。これらの手法は、溶液に超臨界二酸化炭素が溶解した（あるいは超臨界二酸化炭素中に液体が分散（エマルジョン化）した）流体を調製し、高圧から急激に大気圧まで減圧することで、溶液中の超臨界二酸化炭素の急激な膨張にとまなう物理的な破碎効果を利用する手法である。つまり、超臨界二酸化炭素は溶液への可溶化や二酸化炭素の膨張による噴霧液滴の形成に使用される。これらの手法として、CAN-BD（Carbon dioxide-Assisted Nebulization with a Bubble Dryer）法^{34, 35)}、

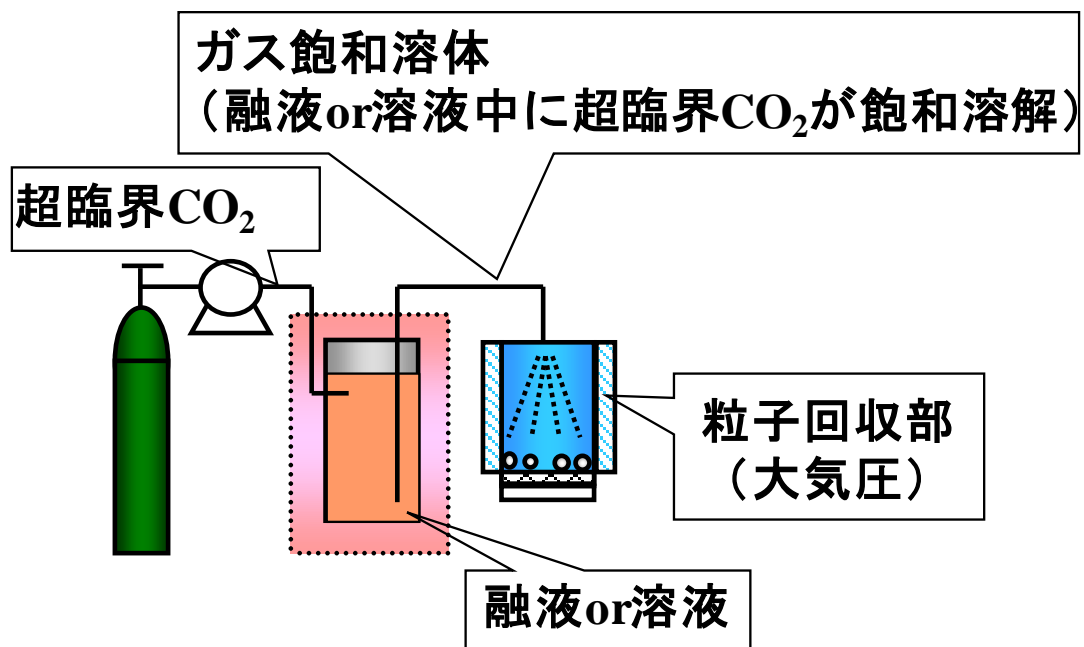
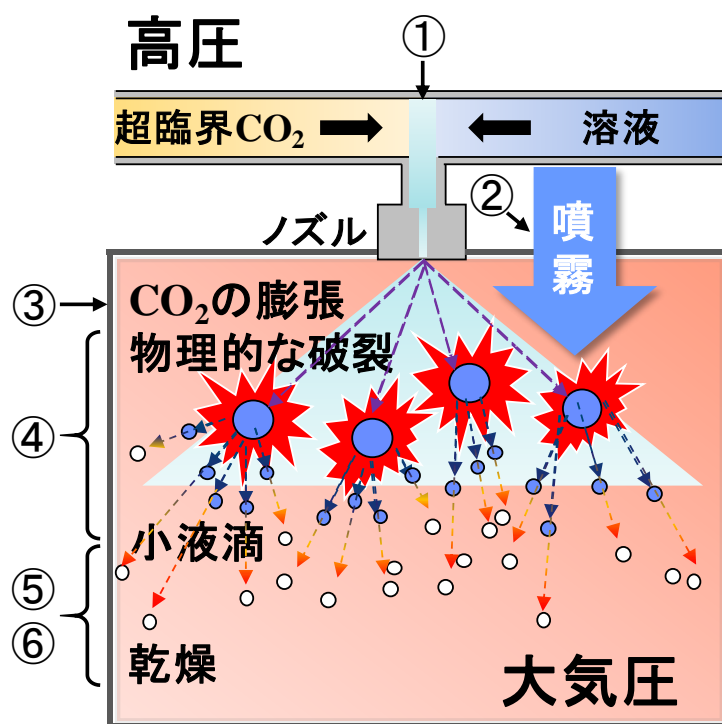


Figure 1.5 超臨界二酸化炭素を用いた PGSS 法 の概念図



微粒化原理

- ① 超臨界CO₂と溶液を混合および溶解
- ② 混合流体をノズルから液滴として噴霧
- ③ 混合流体中の超臨界CO₂が急激に膨張
- ④ **物理的な破裂効果**が生じ液滴を微細化
- ⑤ 微細化により得られた**小液滴を乾燥**
- ⑥ 粒子創製

Figure 1.6 超臨界二酸化炭素を霧化媒体の役割として利用した技術の微粒化原理

SAA (Supercritical assisted atomization) 法³⁶⁻³⁸⁾, SAA-HCM (Supercritical fluid assisted atomization introduced by hydrodynamic cavitation mixer) 法³⁹⁾, PGSS-drying 法⁴⁰⁾, SASD (Supercritical CO₂-assisted spray-drying) 法⁴¹⁾, Modified PGSS 法^{42, 43)}や SCASA (SC-CO₂ assisted solubilization and atomization) 法⁴⁴⁾が提案されている。CAN-BD 法は, Sievers ら^{34, 35)}によって提案されている。Figure 1.7 に CAN-BD 法 の概念図を示す。CAN-BD 法は, 溶液と二酸化炭素が低デッドボリュームテ ィーにより混合される。この混合器により得られたエマルションまたは溶液混 合物は, 毛細管を通過して大気圧近くまで急速に膨張されることで, 微小液滴お よび微小気泡から構成されるエアロゾルを形成する。このエアロゾルを迅速に 乾燥することで溶媒を除去し, 粒子を生成する。つまり, CAN-BD 法では超臨 界二酸化炭素は溶液の噴霧あるいはエアロゾル化を促進するために使用される⁴⁵⁾。SAA 法は Reverchon ら³⁶⁻³⁸⁾によって提案されている。Figure 1.8 に SAA 法 の概念図を示す。SAA 法は, 固体溶質を含む溶液に対して超臨界二酸化炭素を 可溶化させる。溶液に対する二酸化炭素の可溶化は, 噴霧ノズル上部に設置さ れた飽和器により行われる。この飽和器は可溶化に適切な接触時間 (1/10 秒か ら数分) の滞留時間が与えられるように設計されている⁴⁶⁾。二酸化炭素が可溶 化した流体はノズルを通過して大気圧に近い沈殿器へと噴霧される。この際, ノ ズル出口における圧力差によって流体が霧化され, 液滴として噴霧される。さ らに, 液滴中の二酸化炭素が急速に放出されるため, 二次液滴が形成される。 この液滴を乾燥させることで, 溶媒が蒸発し, 微粒子が生成される手法である。

SAA-HCM 法は Cai ら³⁹⁾によって提案されている。SAA-HCM 法は, SAA 法 の溶液と二酸化炭素の混合を改善するために Hydrodynamic cavitation mixer と名 付けられたミキサーを設計し, SAA 法に導入した手法である。キャビテーショ ンとは, 相境界を乱す液体媒体内の気泡あるいは空隙の急速な膨張および崩壊 と定義される。このキャビテーションは強力な超音波の照射あるいは制御され た条件下での液体の流れにより生じる現象であり, 液体の衝突により混合の促 進をもたらす。これを利用した新規技術として流体力学的キャビテーションミ キサーが開発されている。SAA-HCM 法では, Hydrodynamic cavitation mixer を二 酸化炭素と溶液の混合に使用する。得られた混合物は大気圧に近い条件の沈殿

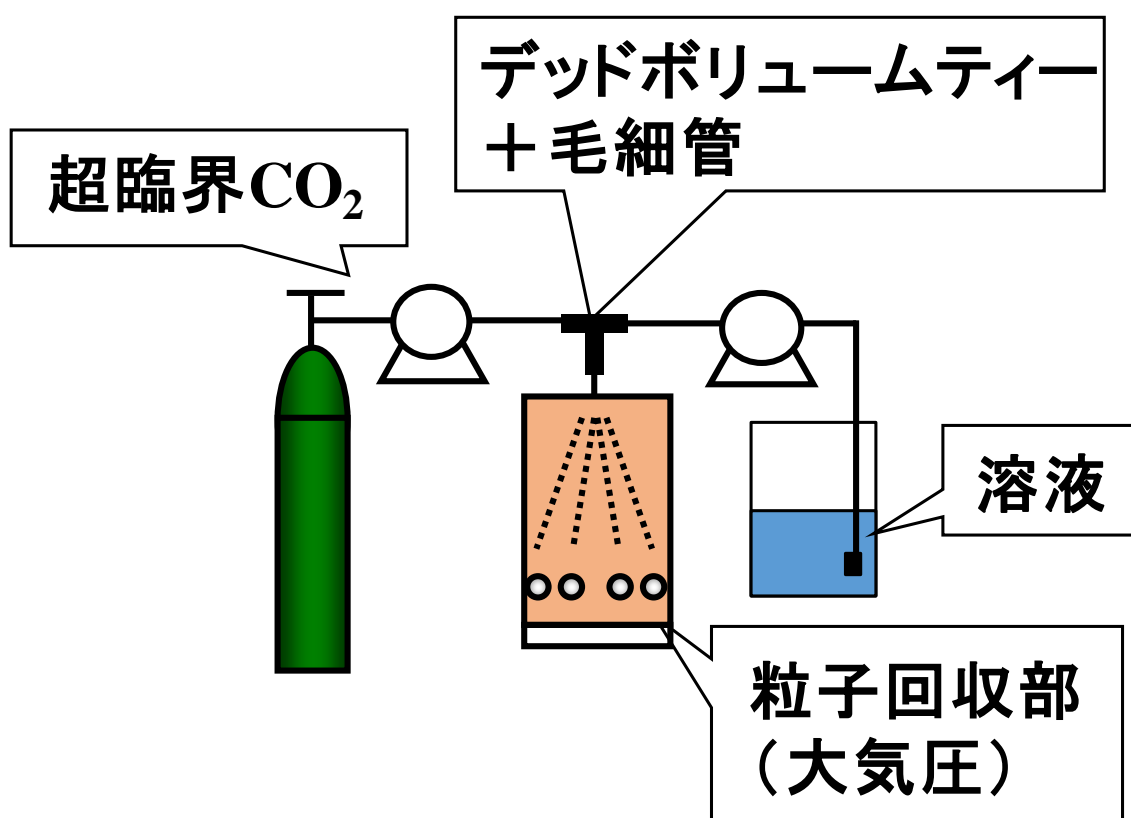


Figure 1.7 CAN-BD 法の概念図

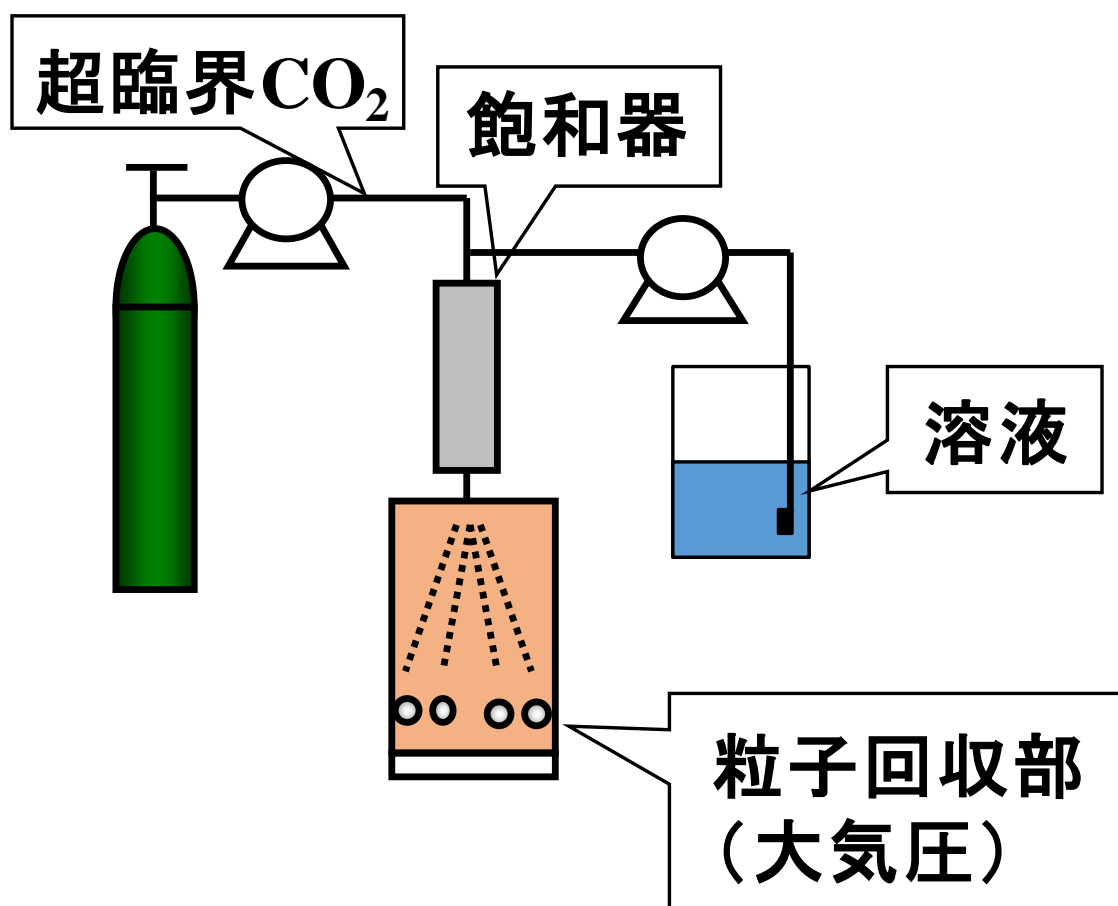


Figure 1.8 SAA 法の概念図

器に設置されたインジェクターに送られ、マイクロバブルおよびマイクロ液滴で構成されたエアロゾルが生成される。このエアロゾルを乾燥し、生成された粒子を乾燥機の底部で回収する。また、SAA-HCM法と同様の発想で混合部にスタティックミキサーを導入したSASD法がCabralら⁴¹⁾により提案されている。

PGSS-drying法は、Weidnerら⁴⁰⁾によって提案されている。PGSS-drying法は、乾燥の対象である溶液と超臨界二酸化炭素をスタティックミキサーへ導入し、高温高压下で接触および混合させる。この混合によって超臨界二酸化炭素は溶液に部分的に溶解される。この混合物はノズルを通り噴霧塔へと噴霧され、気体の膨張を駆動力として微細な液滴が形成される。また、液体溶媒は加熱された気体によって蒸発される。最後に、溶媒は二酸化炭素とともに送風機により排気され、生成された粒子は噴霧塔の底部で回収される。

Modified PGSS法は、Coutoら⁴³⁾によって提案されている。Figure 1.9にModified PGSS法の概念図を示す。Modified PGSS法は、混合部の流体のせん断応力を増加させ、PGSS法より小さな粒子の生成が可能にすることを目的に提案された手法である。微粒化の対象物質を高圧容器内で二酸化炭素を飽和させ、得られた液相を減圧しながら混合部へ導入する。混合部は二重管の構造になっており、内側の配管から高分子を溶解した水溶液が二酸化炭素を飽和した液相に対して向流となるように設計されている。これにより、二酸化炭素が飽和した液相の膨張が水溶液中で起こり、乱流の状態で激しく混合される。最後に、混合流体は回収部へ放出され、水性懸濁液として粒子を回収し、二酸化炭素は外部に排気される。

SCASA法は、Hijaziら⁴⁴⁾によって提案されている。Figure 1.10にSCASA法の概念図を示す。SCASA法は、まず溶質と水が攪拌された高圧容器中へ二酸化炭素が導入される。導入された高圧の二酸化炭素によって水溶液は酸性化し、溶質が溶液に溶解する。次に、これらの混合物を長時間攪拌することで2つの不安定なエマルション（二酸化炭素が飽和した水溶液および水が飽和した超臨界二酸化炭素）とする。得られたエマルションは噴霧ノズルを通り乾燥容器の底部から噴霧される。最後に、乾燥容器の底部から熱風が送風され、噴霧中に生成された粒子を乾燥し、乾燥容器上部のフィルターによって粒子を回収する。

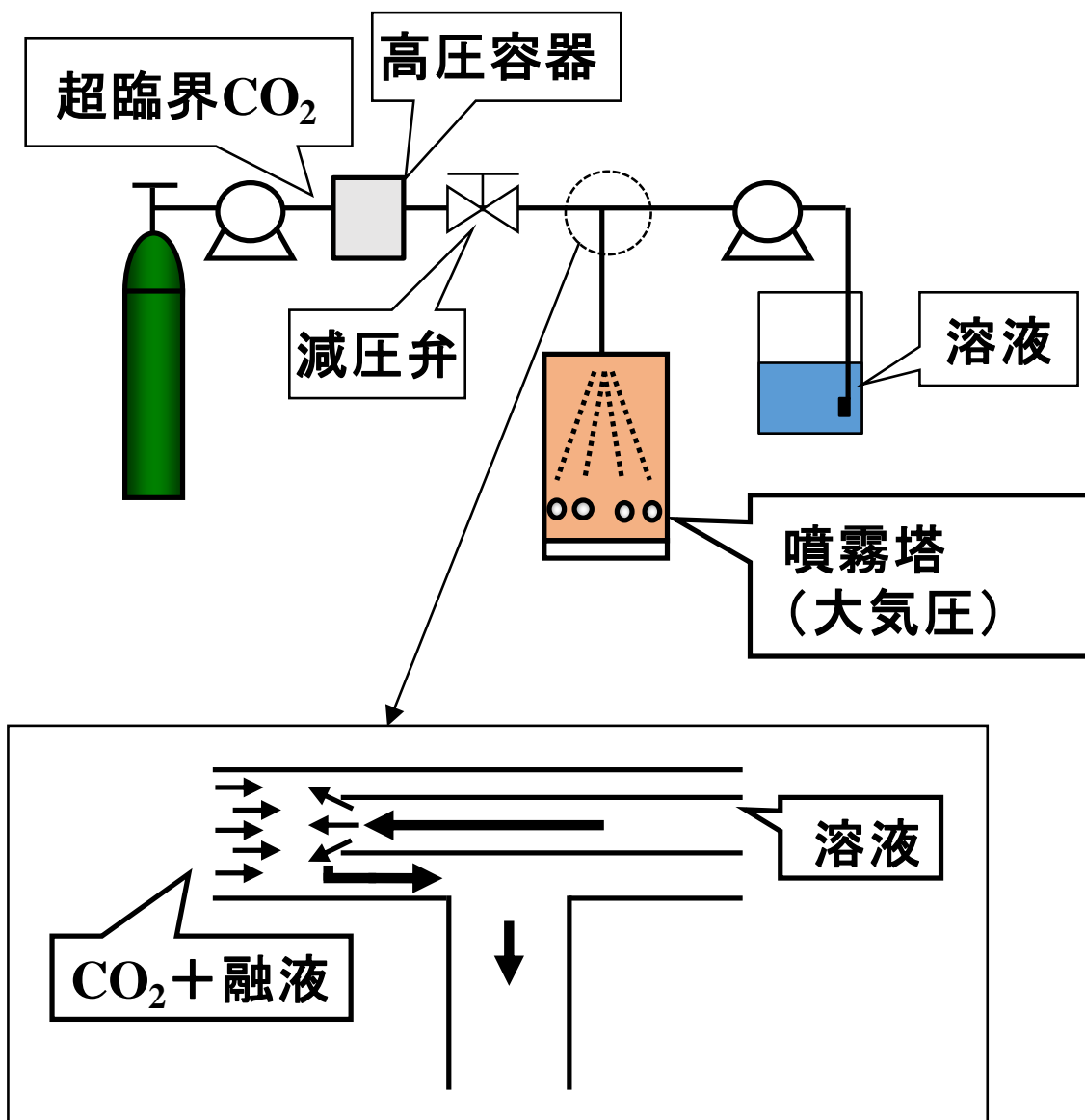


Figure 1.9 Modified PGSS 法 の概念図

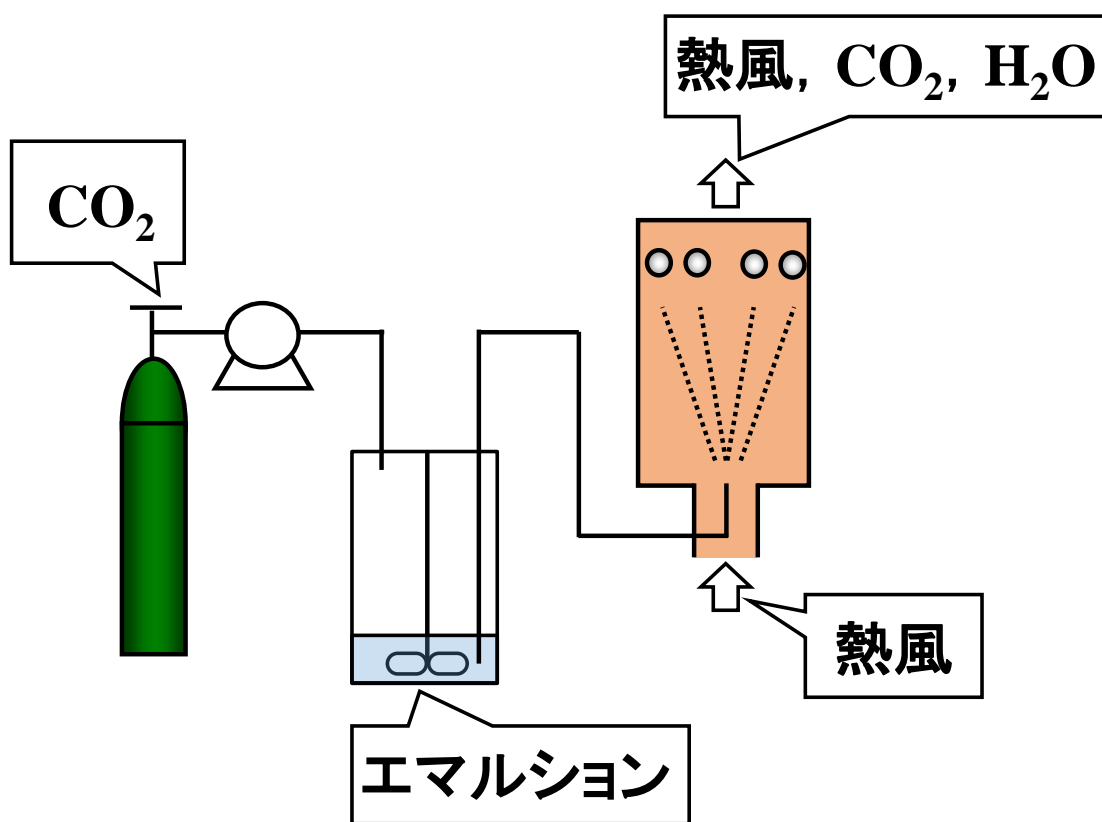


Figure 1.10 SCASA 法の概念図

1.3 既往の研究

従来の微粒化技術の代替技術として超臨界二酸化炭素を利用した微粒化技術が研究されており、近年では、二酸化炭素が溶液の霧化媒体として利用した微粒化技術がいくつも提案されている。これらの手法は、超臨界二酸化炭素を良溶媒や貧溶媒として利用する手法と比べて、溶質や溶媒の選択が自由であり、かつ連続操作が可能のため微粒子の生産性が高いという利点を有している。そこで本節では、特に超臨界二酸化炭素を霧化媒体として利用した微粒化技術による有機微粒子創製の研究について紹介する。

1.3.1 超臨界二酸化炭素を霧化媒体として利用した手法

CAN-BD 法は Sievers ら^{34,35)}により提案された手法である。CAN-BD 法は、乾燥塔において微小気泡および微小液滴から構成されるエアロゾル溶液を比較的低温 (5~65 °C) で乾燥させることで直径 5 μm 未満の粒子を生成することが可能である⁴⁵⁾。CAN-BD 法は、水溶解性化合物以外にもアルコール溶液を使用した微粒化も行われている⁴⁷⁾。CAN-BD 法は非常に単純な微粒化技術であり、無機物、医薬品や爆薬 (トリアミノトリニトロベンゼン) などの様々な物質に適用されている^{35,48-50)}。さらに、Sievers ら⁵¹⁾は、二酸化炭素の代わりに同様の圧力で窒素を使用した実験を実施し、噴霧液滴の分散が効率的ではなかった結果から、混合部において溶液へいくらかの二酸化炭素の溶解が起きていると報告している。しかし、CAN-BD 法は、二酸化炭素と溶液の接触時間が非常に短いために飽和溶解しているかは明らかではない。

そこで、二酸化炭素と溶液の混合効率を改善したプロセスとして Reverchon ら³⁶⁻³⁸⁾により SAA 法が提案されている。SAA 法は、CAN-BD 法で用いている微小体積の T 字継手を使用した二酸化炭素と溶液の混合 (0.01~0.1 秒の間) よりも混合効率を向上させ、溶液中の二酸化炭素の平衡可溶化を得るために飽和器を使用している。この飽和器は、所定の圧力および温度で溶液中へ二酸化炭素が飽和状態まで溶解するのに十分な接触面積および滞留時間を有するように設計されている³⁶⁾。また、Reverchon ら³⁶⁾は SAA 法を実施する前に、Sievers ら

と同様の装置で実験を行ったが、再現性のある実験結果が得られなかったことを報告している。これは、毛細管内の圧力低下および溶質の析出による閉塞が原因であり、SAA法では毛細管を取り除いた装置に変更されている。Reverchonら³⁶⁾は、SAA法により超伝導体、触媒前駆体、セラミックスおよび医薬品化合物の微粒化に成功し、生成粒子を0.5~5.0 μmの範囲で良好に制御できることを報告している。

CAN-BD法やSAA法では、液滴の微細化は2種類に分けられる。まず、混合流体を混合部（あるいは飽和器）からノズルへと通すことで、ノズル出口で液滴が形成される。次に、液滴内部から二酸化炭素が膨張することで、液滴が破砕され微細液滴となる。この微細液滴が急速に乾燥され、液滴1個から粒子が1個生じる^{2,52)}ことで固体粒子が形成される。どちらの手法でも超臨界二酸化炭素は液体溶液の噴霧を助ける役割を果たしているものの、CAN-BD法とSAA法の大きな違いは、二酸化炭素と溶液が混合される部位であり、溶液への超臨界二酸化炭素の可溶化の程度である⁵³⁾。

溶液に対する二酸化炭素の可溶化に着目し、混合部の二酸化炭素と溶液の物質移動を向上させることを目的として、Cabralら⁴¹⁾はSAA法にスタティックミキサーを導入したSASD法、またCaiら³⁹⁾は流体力学的キャビテーションミキサーを導入したSAA-HCM法を提案している。

液滴の乾燥に焦点を当てると、CAN-BD法やSAA法では加熱された窒素を噴霧塔に導入し、粒子の乾燥を行う。これに対して、Weidnerら⁴⁰⁾が提案したPGSS-drying法では、噴霧塔内で溶媒と気体の両方が均一な相を形成することで溶媒除去を行う。また、この均一な気相を達成するためには、膨張後の温度は使用する気体および溶媒の露点よりも高くする必要がある^{40,54)}。

1.3.2 超臨界二酸化炭素を霧化媒体として利用した手法における操作因子の影響

前節までに述べたように、超臨界二酸化炭素を溶液の微細化に利用する微粒化手法がいくつも提案されている。その中でも、SAA法を用いた微粒化におい

て、生成粒子に影響を与える操作因子の研究は多く報告されており、さらに、SAA 法において重要な操作因子は溶液濃度、飽和器圧力、飽和器温度および二酸化炭素と溶液の流量比であることが報告されている^{36, 46, 55-62}。また、溶液濃度、飽和器圧力、飽和器温度および流量比以外にも、溶媒種類や沈殿器（乾燥部）温度・圧力などの因子が粒子に与える影響について検討されている。そこで、下記に種々の操作因子が生成粒子に与える影響の研究例を紹介する。

(a) 溶液濃度の影響

SAA 法において溶液濃度が粒子に与える影響は、溶液濃度の増加により生成粒子の増大と粒径分布が広がると報告されている^{36, 46, 55, 56, 63}。これは、溶液濃度の増加とともに混合物の粘度および表面張力が増加することで、より大きな一次液滴を形成したために、二次液滴や最終的な生成粒子の粒径が増大したと考察されている。

(b) 飽和器（混合器）の影響

SAA 法における飽和器の役割は、上述したように溶液中の二酸化炭素の平衡可溶化を得ることである。SAA 法の提案者の Reverchon ら⁶¹)は、SAA 法の粒子生成において飽和器での液体溶液中への超臨界二酸化炭素の可溶化が重要であると報告している。つまり、液体中の二酸化炭素の溶解度は、対象系の高圧気液平衡に関連し、飽和器の温度および圧力に依存することを明らかにしている。そのため、SAA 法における飽和器の操作条件は、使用している系の高圧の気液平衡に関するデータに基づいて運転条件の範囲を決定しており、飽和器の温度および圧力が重要な操作因子であることを示している。

(b-1) 飽和器（混合器）圧力の影響

飽和器（混合器）圧力が粒子に与える影響について、Zhiyi ら⁶⁴)は SAA 法によりセファドラシルを微粒化しており、混合圧力の上昇とともに粒径は減少し、粒径分布も狭くなることが報告されている。これは、混合圧力の増加により溶液中の二酸化炭素量が増加し、さらに混合物の粘度および表面張力が減少した

ことにより、効率的な噴霧を可能にしたためであると考察されている。また、彼らは混合圧力が生成粒子に大きな影響を与えることを報告している。SAA-HCM 法による微粒子生成の研究でも、混合圧力が粒子に与える影響は同様の傾向が報告されている^{65,66}。

(b-2) 飽和器温度の影響

飽和器温度が生成粒子に与える影響について、Wu ら⁶⁷)は SAA 法によりキトサンを微粒化しており、飽和器温度が高いほど生成粒子の粒径が減少したことを報告している。彼らは、飽和器温度の上昇により溶液の粘度が減少し、生成粒子の粒径が減少したと考察している。一方、Zhiyi ら⁶⁴)は SAA 法によるセファドロキシルを微粒化しており、混合温度が生成粒子に与える影響が小さいことを報告している。彼らは、混合温度が粒子生成に及ぼす影響は、①水溶液の粘度の温度の上昇とともに減少すること、および②温度の上昇により溶液中の二酸化炭素の溶解量の減少であり、これら 2 つの相反する効果が互いに相殺されるために、粒子に対する混合温度の影響が弱い可能性があると考察している。また、Wang ら⁶⁶)は SAA-HCM 法によるセルロース硫酸ナトリウムを微粒化において、混合温度の影響も粒径に対する影響が小さいことを報告している。彼らは溶媒に水を使用しており、有機溶媒や高分子量ポリマーと比べて水の粘性が高く、また水に対する二酸化炭素の溶解度の変化が小さいことにも影響が小さい理由であると考察している。

(c) 流量比の影響

流量比が粒子に与える影響について、Reverchon ら⁶¹)は SAA 法によりポリメタクリル酸メチル樹脂およびポリ-L-乳酸を微粒化しており、混合物中の二酸化炭素の割合の増加により生成粒子の粒径が増加することを報告している。彼らは、飽和器において二酸化炭素が液体中に飽和溶解すると仮定すると、飽和器内で溶液中に溶解した二酸化炭素の溶解度から、流量比が粒子に与える影響を説明できると考察している。これより、混合物中の二酸化炭素の割合が増加すると液相に可溶化される二酸化炭素量が増加し、混合物の噴霧が増

強されるため、より小さい粒子が得られたと考察している。また、流量比の影響において、同様の傾向が複数の研究で報告されている^{68,69)}。

(d) 溶媒種類の影響

溶媒種類が生成粒子に与える影響の研究として、Reverchon ら⁷⁰⁾は、溶媒にエタノール、メタノールおよびアセトンを用いて SAA 法によるエリスロマイシンの微粒化を試みた。その結果、エタノールとメタノールでは球形粒子が生成されたのに対して、アセトンでは二酸化炭素と溶液の流量比が特定の値の以外では粒子の合体や凝集体が生成されたことを報告している。

(e) 沈殿器（乾燥部）温度の影響

沈殿器（乾燥部）温度が生成粒子に与える影響の研究として、Reverchon ら⁵⁵⁾は、SAA 法によりテルブタリンを微粒化している。彼らは、沈殿器温度が低い条件では沈殿器の壁面に水が凝結し、生成されたテルブタリン粒子が部分的に再溶解し、粒子同士が合一したことを報告している。また、沈殿器温度を上昇させた場合に、粒子同士が分離した球形粒子の生成に成功している。Du ら⁶⁹⁾は、SAA-HCM 法によりリゾチームを微粒化している。ここでは、沈殿器温度が溶媒の蒸発効率を決定し、沈殿温度の変化により生成粒子間の凝集や粒子形状に影響することを報告している。沈殿温度が低い条件では、溶媒の効率的な蒸発が困難であり、回収粒子に溶媒が再凝縮したことで粒子間の凝集が生じることを明らかにしている。また、温度が高い条件では、溶媒の蒸発が非常に早いために、生成粒子は球形から崩壊した形状になると報告している。これらの結果に基づき、彼らは効率的な溶媒の蒸発と良好な形状の粒子が得られる温度の探索が重要であると示している。上述のように、沈殿器温度は溶媒の蒸発効率に影響し、生成粒子間の凝集や粒子の形態を変化させる可能性を有する操作因子である。さらに、沈殿器温度は生成粒子の粒径に影響を与える因子としての研究も報告されている⁷⁰⁻⁷²⁾。Reverchon ら⁷⁰⁾は、SAA 法によりエリスロマイシンを微粒化しており、沈殿温度の上昇により生成粒子の粒径が減少することを報告している。彼らは、沈殿器温度の上昇によって液滴の粘度や表面張力が低

下し、混合流体の効率的な噴霧が生じたために、小さな粒子が生成されたと考察している。

(f) 沈殿器圧力の影響

一般に SAA 法による微粒子生成では、沈殿器の圧力は大気圧あるいは大気圧近くで維持されている。これに対して、Adami ら⁷²⁾は、SAA 法によるポリ-L-乳酸の微粒化において、沈殿器を大気圧より低い（真空）条件にすることで、通常の SAA 法よりも低温（30 または 40 °C）で溶媒を乾燥することが可能であることを報告している。

1.4 本研究の目的

超臨界二酸化炭素を霧化媒体として利用した微粒化手法は複数提案されている。これらの手法の違いは、二酸化炭素と溶液の接触方法や混合方法の違い、つまり溶液に対する二酸化炭素の溶解量が異なる点である。CAN-BD 法は、超臨界二酸化炭素と溶液を T 字継手内で非常に短時間のみ接触・混合させ、得られる混合流体を粒子回収部へと噴霧する手法である。一方、SAA 法は超臨界二酸化炭素と溶液を飽和器内で接触・混合させており、二酸化炭素と溶液を平衡に近い状態まで十分に接触させる手法である。しかし、CAN-BD 法は二酸化炭素と溶液の接触時間が非常に短い時間であるため、他の手法と比べて溶液に対して二酸化炭素が十分に溶解せず、二酸化炭素の膨張による噴霧液滴の微細化効果は小さいといった問題がある。また、SAA 法は二酸化炭素と溶液を平衡に近い状態まで混合させるため、微粒化材料や飽和器の条件次第で溶質の析出による閉塞が起こるという問題がある。これらの問題を解決するためには、超臨界二酸化炭素と溶液の適度な接触が可能な混合部が必要である。

そこで本研究では、超臨界二酸化炭素と溶液を適度に接触させる手法として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た。本手法は、超臨界二酸化炭素と溶液を T 字継手内で接触・混合させた後に、適切な長さを有する配管を噴霧ノズル前に設置することで、溶液に対する二酸化炭素の溶解

量を CAN-BD 法より多く、かつ SAA 法よりも少ない溶解量を可能とした手法である。本研究では、超臨界二酸化炭素を霧化媒体として用いた噴霧乾燥法の操作因子が粒子創製に与える影響を検討することで、本手法における粒子創製メカニズムの解明、ならびに粒子設計指針の提示を目的とする。

本研究の課題として、本手法により製作した微粒子創製装置が医薬化合物に適用可能であるか、および本手法の操作因子が粒子創製に与える影響の解明が挙げられる。このうち、本手法により医薬化合物の微粒子創製が可能なのは検討済みである⁷⁴⁾。そこで本研究では、溶液と二酸化炭素が混合・溶解される混合部と液滴が乾燥される乾燥部の操作因子が粒子創製に与える影響を検討した。さらに、本研究の混合部は、二酸化炭素と溶液を適度に混合・溶解させることを目的に設計・製作している。そのため、本研究では混合部の影響を、混合部の操作因子と混合部の装置として操作可能な因子に分類し、検討を行った。これらの検討で得られた結果から、諸操作因子が粒子創製に与える影響を評価・整理することで、本手法による粒子設計指針を提案する。

1.5 本論文の構成

本論文は全編 7 章から構成される。

第 1 章では、緒論として本研究の背景と既往の研究を概説すると共に、本研究の目的を示す。

第 2 章では、実験結果に対して考察を進める際に必要となる微粒子工学、晶析工学および噴霧乾燥法における基礎的知見を記述する。

第 3 章では、超臨界二酸化炭素を霧化媒体として用いた噴霧乾燥法の混合部に関する操作因子として混合圧力、混合温度、溶液流量および溶液濃度が創製粒子内の残留溶媒の有無、創製粒子の形態と粒径、結晶構造および融点に与える影響を検討した結果を報告する。

第 4 章では、超臨界二酸化炭素を霧化媒体として用いた噴霧乾燥法の混合部における装置因子として混合部太さ、混合部長さが創製粒子内の残留溶媒の有無、創製粒子の形態と粒径、結晶構造および融点に与える影響を検討した結果

を報告する.

第 5 章では, 超臨界二酸化炭素を霧化媒体として用いた噴霧乾燥法の乾燥部における操作因子として, 噴霧ノズル温度および乾燥部温度が創製粒子の残留溶媒の有無, 創製粒子の形態と粒径, 結晶構造および融点に与える影響を検討した結果を報告する.

第 6 章では, 本研究で得られた知見をまとめ, 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, これに基づいた粒子設計指針を提示した.

第 7 章では, 本研究で得られた結果を総括し, 結論とする.

第 2 章 基礎的考察

2.1 微粒子工学

2.1.1 微粒子

医薬品の製造や管理を行う場合、微粒子を扱うことが非常に多い。これは、医薬品の原料の大部分が粉末であることや医薬品に占める固形製剤の割合が高いためである⁷⁴⁾。そのため、微粒子の特性を把握することは医薬品の製造において重要である。しかし、微粒子の集合体である粉体は、粒子 1 個 1 個の性質と集合体としての性質を併せ持っており、粒子の形状の不均一性や粒径分布を有することから、普遍的な性質として表すことが困難である⁷⁵⁾。

2.1.2 一次粒子と二次粒子⁷⁶⁾

粉体を構成する個々の粒子を一次粒子と呼び、この一次粒子も微視的に見た場合は微細な結晶の集合体である。また、一次粒子が凝集したものを二次粒子と呼ぶ。二次粒子は粒子間の結合力により、フロックとアグロメレートに分類される。Figure 2.1 にこれらの粒子の模式図を示す。

1. フロック：ファンデルワールス力のような弱い力で結合
2. アグロメレート：結合剤などにより強い力で凝集

2.1.3 粒径測定法

医薬品の製剤分野において製造される製品の品質を保つためには粒子の粒径の計測や管理は重要である⁷⁴⁾。

粒径は一定の定義にしたがって表される⁷⁵⁾。これは、粒径の表し方により粒径の持つ意味が異なるため、粒径を表示するときには測定法と測定条件を示す必要があるためである。様々な粒径測定法とそれぞれの方法で測定可能な範囲⁷⁴⁾を Table 2.1 に示す。また、下記で粒径測定法について説明する。

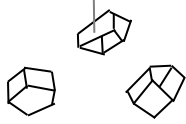
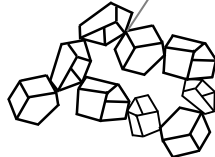
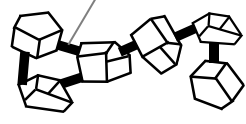
一次粒子	二次粒子	
	フロック	アグロメレート
<p>微結晶</p> 	<p>弱い結合</p> 	<p>強い結合</p> 

Figure 2.1 一次粒子および二次粒子の分類⁷⁶⁾

Table 2.1 粒径測定法と測定可能範囲 ⁷⁴⁾

測定法	分析基準	cm: 10 ⁻⁰ 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³ 10 ⁻⁴ 10 ⁻⁵ 10 ⁻⁶ 10 ⁻⁷ 10 ⁻⁸									
		cm	mm			μm			nm	Å	
光学顕微鏡法	個数	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----									
電子顕微鏡法	個数	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----									
ふるい分け法	質量	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----									
小孔通過法	質量(体積)	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----									
液相沈降法	質量	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----									
気相沈降法	質量	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----									
遠心沈降法	質量	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----									

(a) 画像解析法⁷⁴⁾

光学顕微鏡あるいは電子顕微鏡を用いて、粒径を直接測定する方法である。顕微鏡の視野内で直接 1 個ずつ粒子の形状と大きさを観察する。画像解析法では、試料の採取方法と分散方法が重要であり、測定には少なくとも数百個の粒子が必要である。粒径は測定方法の違いにより次のように分類される。また、画像解析法により測定した粒径の定義⁷⁴⁾を Figure 2.2 に示す。

1. フェレ径

粒子を一定方向に 2 つの平行線ではさむ。この平行線の幅を粒径としたものである。グリーン径または定方向径とも呼ばれる。

2. マーチン径

粒子の投影面積を 2 等分する線分の長さを粒径としたものである。

3. ヘイウッド径

粒子の投影面積と同じ面積を有する円の直径を粒径としたものである。円相当径とも呼ばれる。

4. クルムバイン径

粒子の最大幅を粒径としたものである。定方向最大径とも呼ばれる。

(b) ふるい分け法⁷⁴⁾

ふるいを用いて粒径を測定する手法である。目開きの異なる一連の標準ふるいを重ねて粒子をふるい分けした後に、各ふるいの網の上に留まった粒子の質量の測定を行うことで、質量基準の粒径分布を求めることができる。第十四改正日本薬局方には、30 種類の規格のふるい（ふるいの目開きが 5.6 mm～38 μm）が収載されている。ふるいの構造を Figure 2.3 に示す。ふるい番号とはおおよそ 1 インチごとに存在するふるいの目の数であり、呼び寸法とはふるいの目開きを μm で表したものである。

ふるい番号 × (ふるいの目開き + 針金の直径) = 1 インチ = 2.54 cm

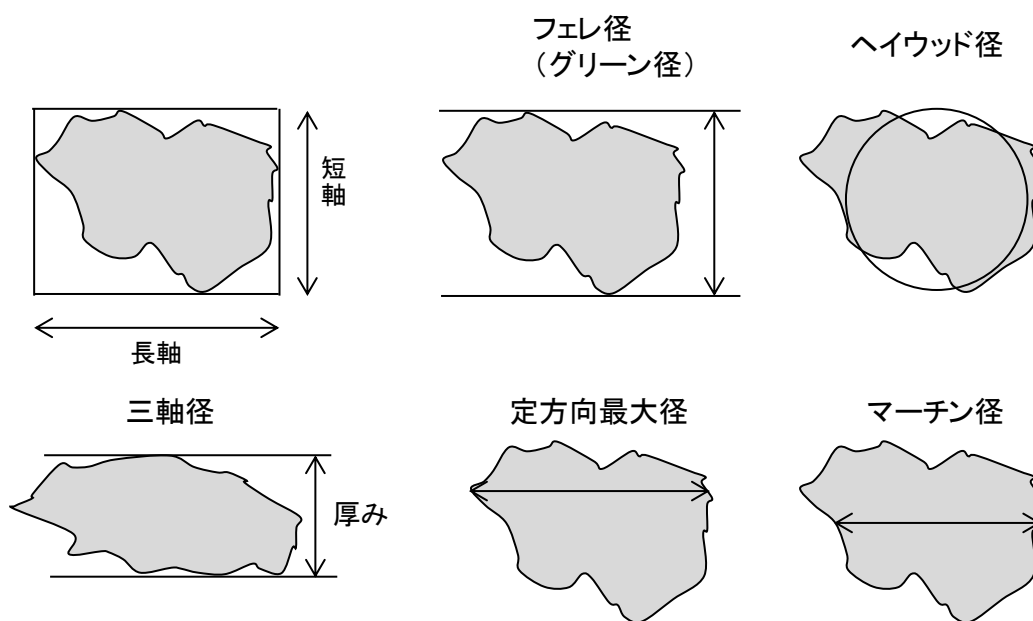


Figure 2.2 画像解析法により測定した粒径の定義⁷⁴⁾

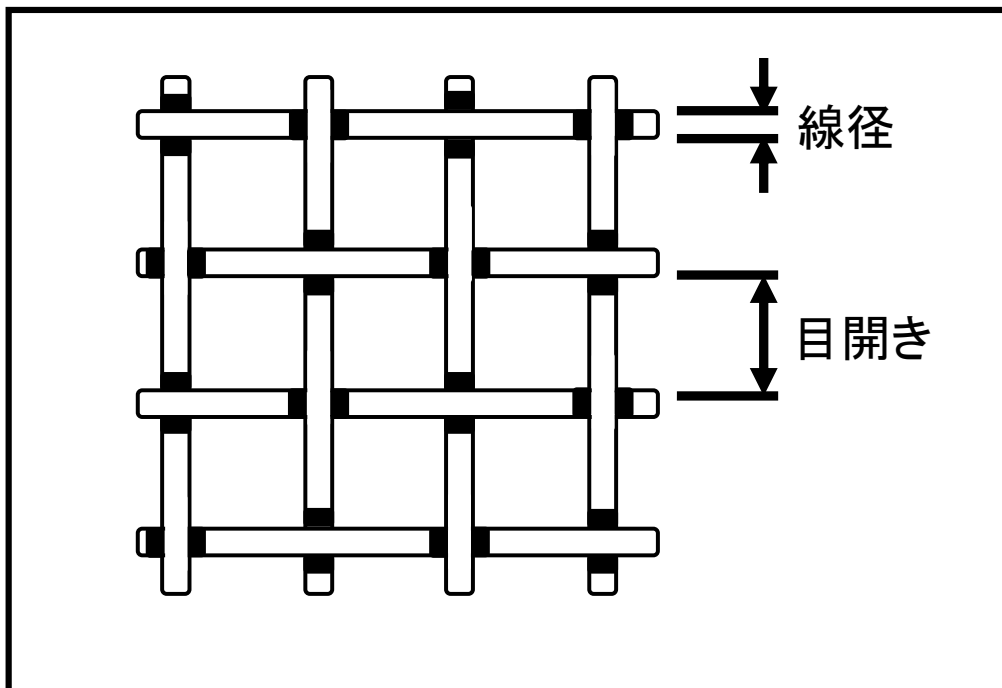


Figure 2.3 ふるいの構造⁷⁵⁾

(c) コールターカウンター法⁷⁴⁾

コールターカウンター法は、小孔通過法とも呼ばれ、粒子が分散されている希薄な電解質溶液中に小孔を有する壁をもうけて電圧をかけ、粒子体積分の電極抵抗が排除されることにより電気抵抗を評価する。細孔を通して流れる電解液の量は精密に制御されており、粒子の正確な体積から粒径と個数を測定するデータから粒径分布を求め、統計的に平均粒径を評価する方法である。

(d) 沈降法⁷⁶⁾

沈降法は、重力あるいは遠心力による媒質中の粒子の沈降速度から粒径を測定する手法である。沈降速度と粒子の大きさが関係するというストークスの式を利用しており、測定された粒径は沈降径あるいはストークス径と呼ばれる。

粒子が媒質中を沈降する運動は、次のニュートンの第2法則で表される。

$$m \frac{dv_s}{dt} = mg - m'g - F \quad (2.1)$$

ここで m は粒子の質量、 v_s は沈降速度、 t は時間、 m' は粒子で置換された液体の質量、 g は重力加速度、 F は粒子の運動に対して抵抗する摩擦力 ($F = 3\pi\mu v_s d$, η : 流体の粘性、 d : 粒径) である。

定常状態のときは、粒子の沈降速度が $dv/dt = 0$ となり、次に示すストークスの式が成り立つ。

$$v_s = \frac{s}{t} = \frac{(\rho_p - \rho_0)d^2g}{18\eta} \quad (2.2)$$

ここで ρ_p は粒子密度、 ρ_0 は流体の密度、 s は時間 t の間に沈降する距離である。ここで得られる粒径は、粒子を球としたときの相当径であり、測定した粒子の沈降速度と同じ沈降速度を有する球形粒子の粒径を測定粒子の粒径とする。また、沈降法による粒径測定は、粒子群を媒質の一端から一斉に分散沈降させる一斉沈降法と、媒質中に粒子を均一に分散させた後に沈降させる分散沈降法に

分類される。Figure 2.4 に一斉沈降法と分散沈降法を示す。

(e) レーザー回折・散乱法⁷⁶⁾

粒子を分散させた気相または液相にレーザー光を照射することで生じる散乱現象あるいは回折現象に対してコンピュータ解析をすることで粒径分布を求め、粒径分布から平均粒径を評価する手法である。

2.1.4 粒径分布⁷⁷⁾

粉体は、大きさの異なる粒子から構成されており、これらの粒子の粒径の分布を粒径分布と呼ぶ。粒径分布は、適当な粒子間隔を選び、これらの間隔に含まれる個数の分布あるいは重量の分布の測定により求められる。前者は画像解析法、後者はふるい分け法により測定できる。Figure 2.5(a)に頻度分布曲線を示す。これは粒径と各粒径区分に含まれる粒子の頻度との関係を表したものである。また、Figure 2.5(b)に積算分布曲線を示す。これは、粒径とある粒径よりも大きいかまたは小さい粒径の積算頻度との関係を表したものである。粒径分布は一般に正規分布あるいは対数正規分布などで表すことができる。

粒径分布曲線から平均粒径を表す方法として、モード径およびメジアン径がある。モード径は粒径分布曲線の最大値に相当する粒径 (Figure 2.5(a)) であり、メジアン径は積算分布曲線で累積地 50% に相当する粒径 (Figure 2.5(b)) と定義されている。

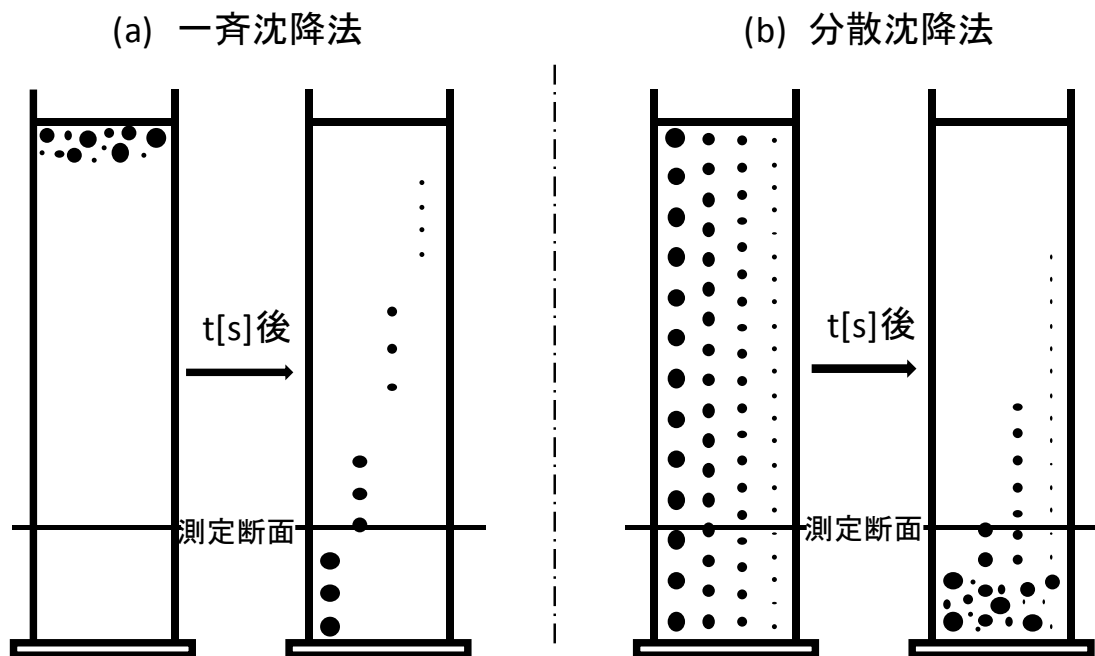
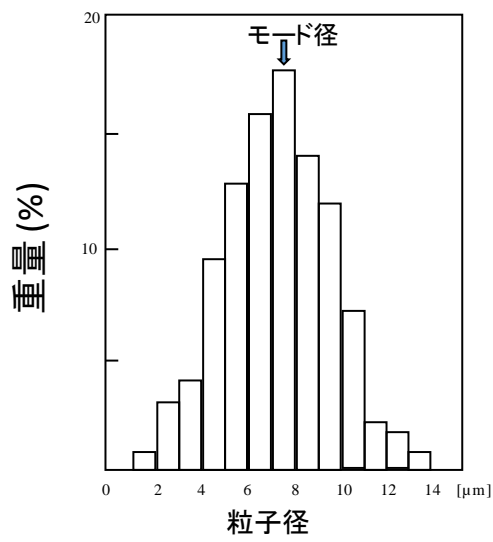
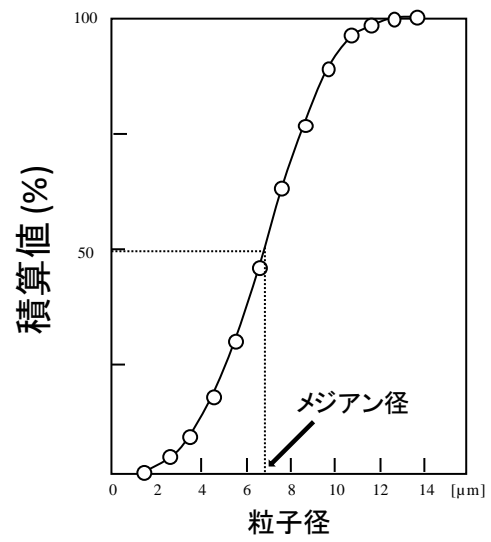


Figure 2.4 (a) 一斉沈降法と(b) 分散沈降法 ⁷⁶⁾



(a) 頻度分布曲線



(b) 積算分布曲線

Figure 2.5 (a) 頻度分布曲と(b) 積算分布曲線⁷⁷⁾

2.2 晶析工学

2.2.1 晶析⁷⁸⁾

工業生産において晶析操作は医薬品・食品などの固形化技術として重要な役割を果たしている。また、化学工学において晶析は分離精製を行う単位操作の一つであり、溶液温度を変化させるまたは貧溶媒を添加し溶解度を変化させることで、溶液から目的成分を結晶化させ選択的に分離する操作である。晶析により生成される結晶は晶析条件によってナノサイズから数 cm 程度のまでの幅広い大きさの結晶を作ることが可能である。

2.2.2 結晶^{79,80)}

結晶とは、空間的に周期的な原子配列を持った固体物質である。典型的な結晶は構造的に固有の対称性および規則性をもっており、固有の融点や溶解度などの物性を有する。また、多くの結晶は多数の単結晶が集合した結晶体である。結晶は、結晶を構築する結合力によって、①イオン間の静電力により結合されるイオン結晶、②共有結合により結合している共有結合結晶、③ファンデルワールス力により結合する分子結晶、④分子間水素結合を有する結晶、⑤価電子と陽金属イオンの静電引力により結合する金属結晶に分類される。また、結晶は通常は多面体の形を有している。これは、結晶の原子や分子を構造単位とする格子構造に由来する。結晶の形は、熱力学的な平衡状態に対応する平衡形と、結晶成長の結果として決まる成長形に区別される。平衡形とは結晶の表面エネルギーが最小となる形である。たとえば、結晶の表面エネルギーに異方性がない場合は、表面エネルギーを最小とするために球形となる。これは、体積が一定とすると表面積が最小となる形態が球であるためである。表面エネルギーに異方性がある場合は、結晶は全体として球状に近いが、多面体の形になる。これに対して、成長形は結晶面の成長速度の異方性によって定まる。平衡形と異なり、成長形は環境に敏感であり、わずかな不純物によっても結晶形は著しい影響を受ける場合がある。また、一般に系が大きくなるほど表面効果は小さく

なる。平衡形は表面エネルギーによって規定されているため、実際に結晶形態が平衡形を示すのは、通常は μm 以下の微粒子に限られているとされている。

2.2.3 結晶多形現象

結晶多形現象（多形現象）とは、一つの化合物が複数の結晶構造を有する現象である。多形現象は、多形という名称から連想されるような結晶の外見上の形の違いに基づくものではなく、結晶構造の違いに基づくものである⁸¹⁾。つまり、同じ化合物でありながら異なる結晶構造を持つ結晶性固体のそれぞれが結晶多形である。また、同一物質以外に溶媒分子を含む溶媒和物を擬似多形と呼び、結晶多形に準じた取り扱いをする場合もある⁸¹⁾。

2.2.3.1 結晶多形⁸²⁻⁸⁵⁾

結晶多形は無機化合物および有機化合物を問わず多くの例が知られている。実際に身近な物質の多形の例を上げると、固体炭素の多形としてダイヤモンドとグラファイトがある。また、水の固体である氷は 8 つの多形を持っており、大気圧下では六方晶の軽いものが安定な形であるが、2500 MPa 以上の圧力下では立方晶の重い多形が安定であり、その融点は 100 °C 以上である。結晶多形を有する医薬品の例には、スルファニルアミドなどのサルファ剤、酢酸コルチゾンなどのステロイド剤、パルミチン酸クロラムフェニコール、塩酸チアミン、インドメタシン、カルバマゼピンなどがある。これらの例のように結晶多形は数多く存在しており、分析法の進歩と共にその種類は現在も増加し続けている。特に医薬分野においては、その重要性と共に多くの多形が報告されている。

医薬分野では、結晶多形は生物学的利用能、溶解度や溶解速度が異なるなどの結晶の機能性を決定する要因の一つである。また、結晶の形態、粒径、純度または帯電性などの物理化学的性質の違いによって変化するため、実際の操作において固液分離やハンドリング、さらにパッキング特性などに大きな影響を与える場合がある。そのため、結晶多形の違いは生物学的利用能などの製剤特性が異なることに繋がるため、多形を制御することは製剤設計において非常に

重要である。

2.2.3.2 擬多形⁸⁵⁾

結晶化の際に溶媒から溶媒分子を取り込み、安定な結晶を生成する場合がある。これらの結晶は、構成成分に溶媒分子があることから結晶多形とは区別され、擬多形もしくは溶媒和物と称されることがある。また、水分子が結合している場合は水和物と呼ばれる。多くの場合は、無水物は水和物より高い溶解度を有し、高い生物学的利用能を示す。また、一般には、溶媒和物から溶媒分子が脱離することにより転移が起こり結晶構造は変化するが、脱溶媒後もほとんど分子配列に変化のない場合もある。

2.2.3.3 多形の検出方法⁸⁶⁾

物質によっては多形の違いにより、結晶の色や形が異なるといった外見上の違いがあることが報告されている。しかし、結晶形（晶癖，形態）は結晶を成長させる条件によって大きく異なる場合があるため、結晶の形によって多形の差異を直接的に判定することは困難である。そのため、多形現象の証明には結晶の形態変化ではなく、結晶構造が異なることを明らかにする必要がある。また、溶媒和している結晶（溶媒和物）では溶媒和の数の違いによって結晶を区別する必要もある。下記に多形の検出方法を説明する。

(a) 目視観察による検出方法

多形の検出に結晶構造の違いが結晶形の違いとして現れることを利用する方法である。しかし、結晶形は多形現象以外の様々な要因によっても変化するため、別の方法（X線回折装置（XRD：X-ray Diffractometer）や示差走査熱量計（DSC：Differential Scanning Calorimetry）による結晶構造の分析など）により多形であることを確認する必要がある。

(b) 結晶構造の違いによる検出法

結晶多形や溶媒和物は結晶構造が異なるため、結晶構造の違いを調べることで多形を検出することが可能である。結晶多形を調査する手法について下記で説明する。

(b-1) X線回折法

結晶は秩序的に分子が配列しているため、X線の照射により回折現象が生じる。これを利用することで結晶構造の違いを検出することが可能である。単結晶X線回折装置を用いる場合は、分子を構成する原子の位置の詳細なデータを取得できる。また、粉末X線回折法（PXRD：Powder X-Ray Diffractometry）は結晶を粉砕して測定する手法であり、結晶構造の中で結晶面（ hkl ）による回折強度がX線の入射角度（ 2θ ）の関数として得られる。単結晶を用いる場合と比べて粉末を用いる手法の方が準備や操作が簡便であるために広く利用されている。

(b-2) 赤外分光光度分析（IR：Infrared Spectroscopy）法

多形は結晶構造が異なるため、結晶の中で分子間あるいは分子内の原子結合の長さや角度が異なる。そのため、結合距離の伸縮や結合角度が変化しており、IRの特定の波長帯の吸収スペクトルが変化する。これにより、どの結合が変化したかを調査することが可能となり、多形を検出することができる。例として、DL-メチオニンの多形によって吸収波長が異なる様子⁸⁷⁾をFigure 2.6に示す。

(c) 物性値の測定による検出法

多形は結晶構造が異なるため融点、融解熱や溶解度などの物性が異なる。これらを測定することで多形を検出する方法について下記で説明する。

(c-1) 融点

多形は結晶構造が異なるため融解温度（融点）が異なる。融点の測定法には、偏光顕微鏡下でホットプレートを用いる方法、ガラス製の毛管を用いて目視により融点を測定する方法、DSCによる融点測定法があり、特にDSCによる融点

測定は広く用いられている。ただし、加熱により融解温度に達する前に分解が起きる物質に対しては融点測定による多形の検出ができない。また、物質によっては加熱あるいは冷却中に多形転移する場合があります、その場合は転移した多形の融点を示す。そのため、毛管を用いる方法では転移速度の速い物質に対しての多形の検出は不可能である。これに対して、偏光顕微鏡を用いる方法では、加熱途中での多形転移を検出可能である。さらに、DSC を用いる場合は転移温度および転移熱を検出することが可能である。

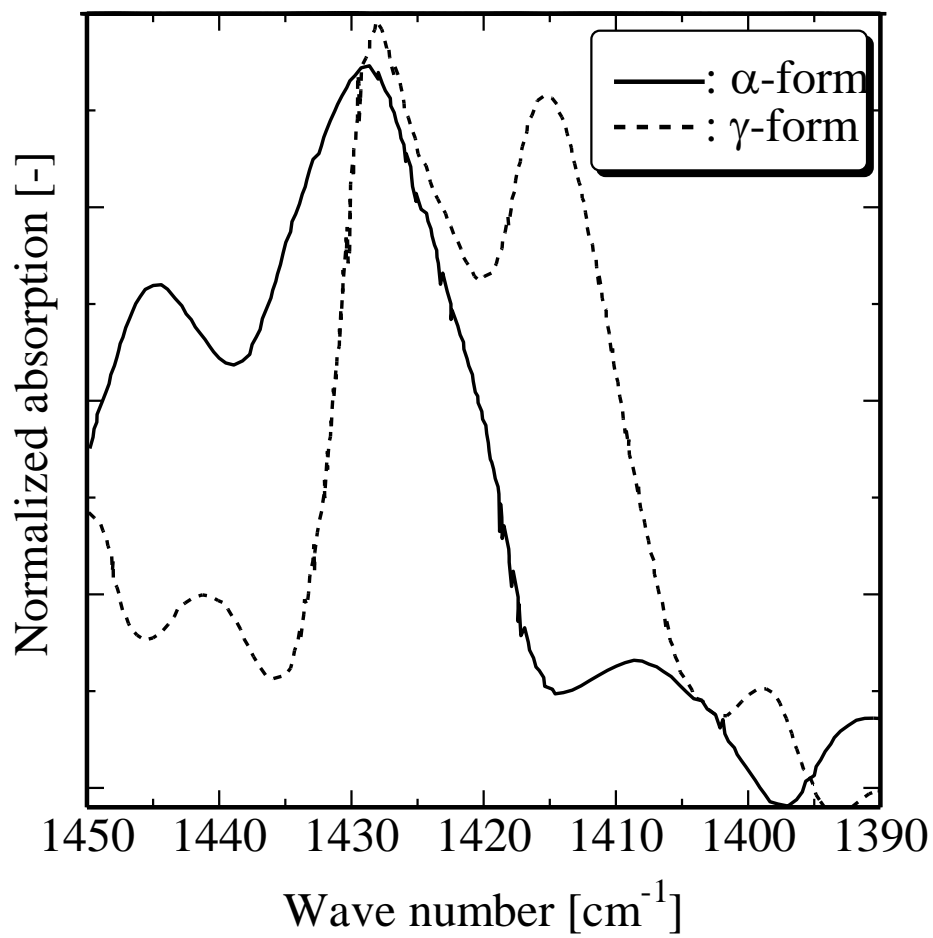


Figure 2.6 IR による DL-メチオニンの多形 (α 形と γ 形) の検出⁸⁷⁾

(c-2) 融解熱

結晶構造が異なると融解潜熱および融解熱が異なるため、融解温度の測定と併用することで多形の検出が可能である。これは DSC による測定を用いると容易に精度良く測定でき、転移熱、融解熱および結晶化熱の値を算出することが可能である。

(c-3) 転移温度および転移熱

多くの場合において多形転移は転移温度近くの特異温度で生じる。DSC を用いる方法では、測定中に生じる多形転移現象を吸熱あるいは発熱反応として捉えることができるため、多形の検出が可能である。しかし、用いた試料の量や昇温（または降温）速度によって転移温度、転移熱、融点や融解熱などの測定値は変化することがある。そのため、適切な測定条件を求めるために予備実験を行う必要がある。さらに、物質の純度の影響も大きいため、測定に用いる試料をあらかじめ精製しておく必要がある。

(c-4) 溶解度

多形は融点や融解熱が変化するだけでなく溶媒に対する溶解度も変化する。多形制御において溶解度は重要な物性値であり、正確な測定が必要である。

例としてグリシンの多形の水に対する溶解度⁸⁸⁾を Figure 2.7 に示す。グリシンには α , β および γ 形の多形が存在するが、ここでは α 形と γ 形の溶解度を示す。 γ 形は安定多形であり溶解度は低いのに対して、 α 形が準安定多形で溶解度が高い。この例のように、一方の多形の溶解度が常に高い場合を単変系という。これに対して、溶解度がある温度を境に逆転する場合を互変系という。Figure 2.8 に、単変系と互変系を示す。Figure 2.8 の互変系のように異なる多形の溶解度が交差する場合は、溶液中で安定な多形がその交差する温度を境に変化する。そのため、多形の安定性は、各温度において溶解度の低い多形がその温度で安定な多形であり、晶析操作を行う場合には温度条件の設定は非常に重要である。

(d) その他の検出法

複数の分析装置を組み合わせることで多くのデータを同時に測定し、解析することが可能である。例えば、DSC と XRD の同時測定による多形の転移挙動の解析では、温度変化にともない発熱または吸熱が生じると同時に XRD パターンが変化する様子が観察可能である。また、その他の分析方法には IR と結晶形状（画像解析法）の同時測定や XRD と IR の同時測定装置などといった新しい分析方法が開発されており、これらによって多形現象を詳細に測定することが可能である。

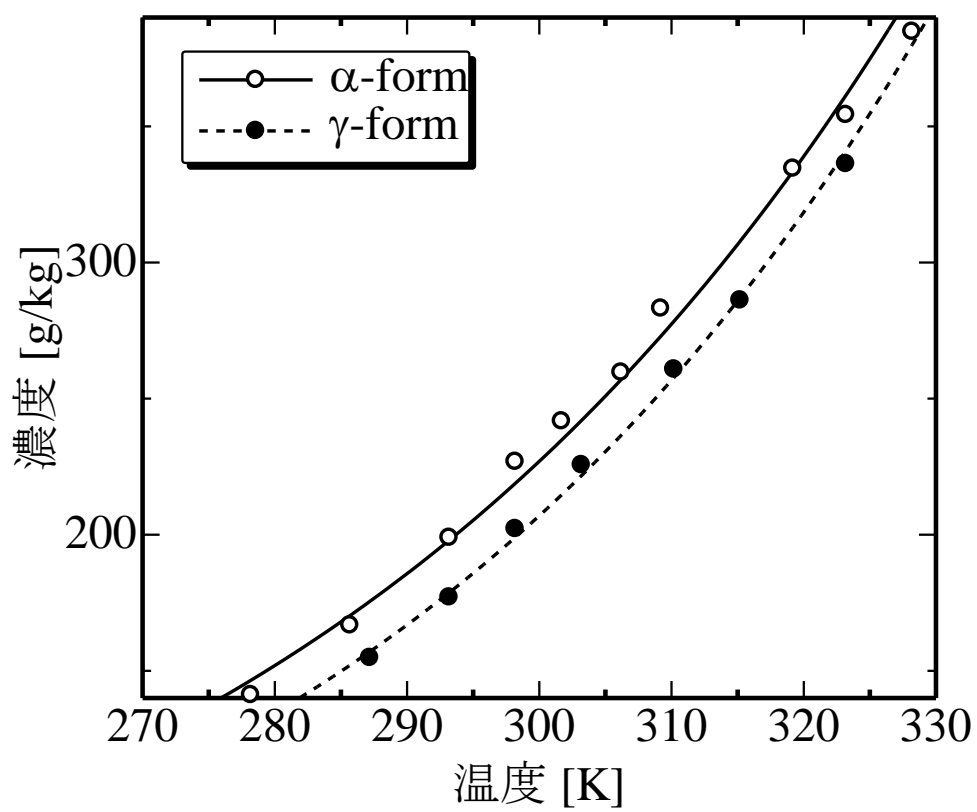


Figure 2.6 グリシンの多形 (α 形と γ 形) の溶解度⁸⁸⁾

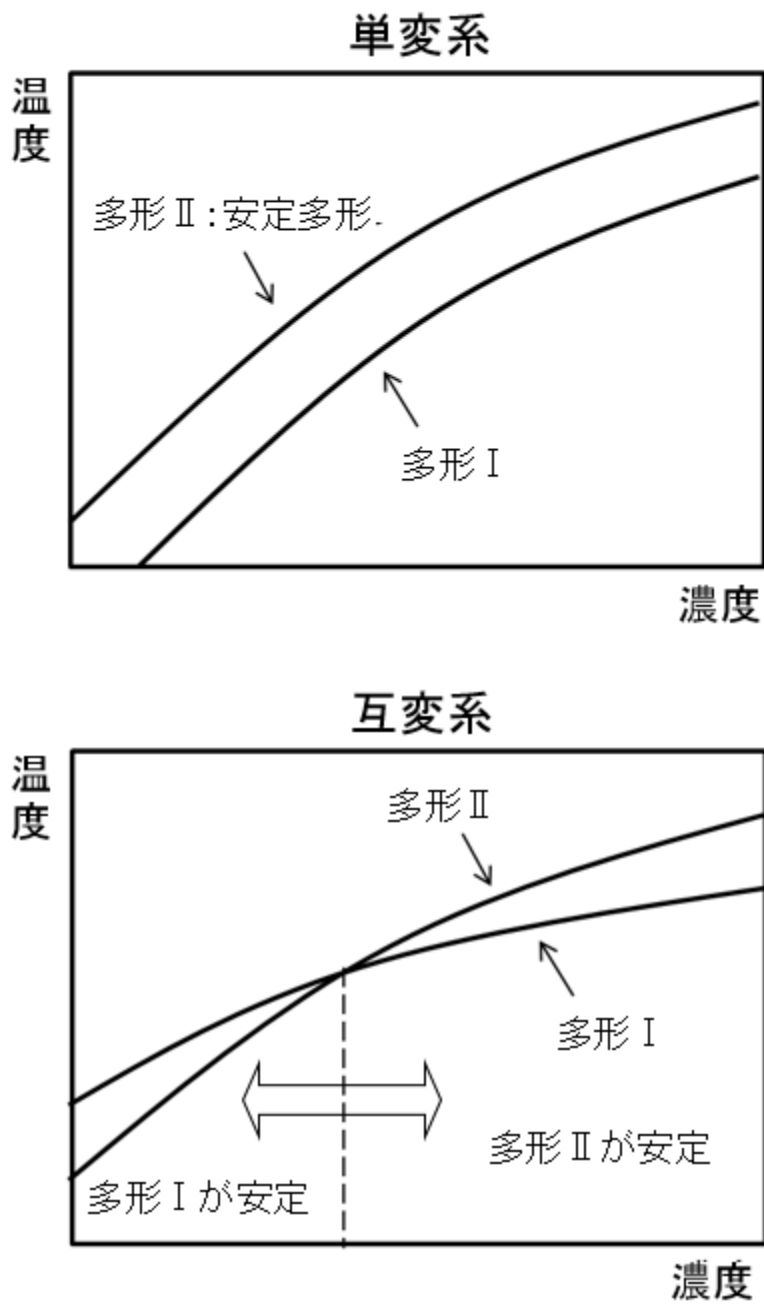


Figure 2.8 単変系と互変系における溶解度曲線（上図：単変系，下図：互変系）

2.2.4 過飽和度⁸⁹⁾

結晶化現象は、飽和溶解度からのずれ（過飽和度）の程度を推進力として進行する。このずれは濃度を x_a 、飽和濃度を x^* としたとき、飽和比 S および過飽和比 σ は式(2.3)および式(2.4)のように表される。

$$S = \frac{x_a}{x^*} \quad (2.3)$$

$$\sigma = S - 1 = \frac{x_a - x^*}{x^*} \quad (2.4)$$

また、熱力学的には、飽和状態を基準とした化学ポテンシャルの差として定義でき、推進力としての $\ln S$ または σ は次のようにして得られる。

$$\begin{aligned} \frac{\Delta\mu}{RT} &= \ln \gamma_a x_a - \ln \gamma_a^* x^* = \ln \left(\frac{\gamma_a x_a}{\gamma_a^* x^*} \right) \cong \ln \left(\frac{x_a}{x^*} \right) = \ln S \\ &= \ln(\sigma + 1) \cong \sigma \end{aligned} \quad (2.5)$$

ここで、 $\Delta\mu$ は化学ポテンシャル変化量、 γ_a は活量係数である。ただし、式(2.5)における最初の \cong は x_a と x^* との差が小さいときなど活量係数が一定であるとみなせる場合に成立し、次の \cong は過飽和度が小さいとき ($0 < \sigma \ll 1$) に数学的に成立する関係である。

2.2.5 結晶核化^{90,91)}

結晶核化は一次核化と二次核化に分けられる。一次核化は、結晶の存在していない過飽和溶液において新たに固相が出現する現象である。これに対して二次核化は、溶液中にすでに存在する結晶が原因で生じる核化である。また、一次核化は、純粋に溶液から生じる均一次核化と容器の壁や溶液中のごみなど

の表面から生じる不均一次核化に分類される。

(a) 均一次核化

均一次核化における核形成現象について過飽和溶液から飽和溶液と結晶相へと変化する過程を考える。核発生による自由エネルギー変化量 ΔG は、過飽和状態が解消されるときエネルギー減少量と新たに界面が生じることによるエネルギーの増加量の和に等しい。生じる結晶核が半径 r の球形であると仮定すると、

$$\Delta G = \frac{4}{3}\pi r^3 \Delta G_V + 4\pi r^2 \gamma \quad (2.6)$$

と表せる。ここで、 ΔG_V は単位結晶体積当たりの液相-固相間の化学ポテンシャル変化量である。第1項は相変化によって過飽和状態が解消されるとき自由エネルギー変化量であり、発生する結晶核の大きさ $4\pi r^3/3$ に比例する。第2項は表面エネルギー γ の寄与であり、発生する核の表面積 $4\pi r^2$ に比例する。式(2.6)における ΔG と r の関係はFigure 2.9のようになり、 ΔG は $r = r_c$ で極大値 ΔG_c を示す。自由エネルギーを r の関数としてみると、 r_c までは自由エネルギーは増加するが、 r_c を境に自由エネルギーが減少する。このことは、 r の大きさが過飽和溶液中の揺らぎにより、 r_c より大きくなった場合に、安定な核が生じることを示す。この r_c を臨界半径と呼ぶ。 r_c は次式で表される。

$$r_c = \frac{2v_m\gamma}{kT \ln S} \quad (2.7)$$

ここで、 v_m は1分子当たりの体積、 k はボルツマン定数である。また、このときの ΔG_c は

$$\Delta G_c = \frac{16\pi\gamma^3}{3} \left(\frac{v_m}{kT \ln S} \right)^2 \quad (2.8)$$

である。

(b) 一次核化速度

溶質分子および溶媒分子は溶液中で常に激しく熱運動しており，クラスターの大きさも常に揺らいでいる状態である．この揺らぎによってクラスターの半径 r が臨界半径 r_c を超えると，安定な核として成長する．これは，クラスターが r_c 以上になると粒径が増大することによって ΔG が減少するためである．このクラスターの大きさが r_c を超えることが均一次核化である．

式(2.7)および式(2.8)からわかるように飽和比 $S(x_a/x^*)$ が増大すると臨界半径および極大値 ΔG_c は小さくなる (Figure 2.10)．このことから，過飽和比の増加によりクラスターの半径 r は r_c を超えやすくなり，核化は起こりやすくなる．均一次核化の頻度 (核化速度) J [$\#/m^3 s^1$] はボルツマン因子 $\exp(-\Delta G_c/kT)$ に比例するため，式(2.9)となる．

$$J = A_{\text{hom}} \exp \left\{ -\frac{16\pi v_m^2 \gamma^3}{3k^3 T^3 (\ln S)^2} \right\} \quad (2.9)$$

ここで， A_{hom} は頻度因子である．式(2.9)より，飽和比 $S(x_a/x^*)$ が大きくなること，あるいは表面エネルギー γ が減少することで均一次核化速度 J [$\#/m^3 s^1$] は増大する．

2.2.6 結晶成長^{90,91)}

結晶成長は，飽和からのずれの程度を推進力として結晶に隣接した溶液から溶質が結晶格子に組み込まれてゆく現象である．結晶成長には，物質移動過程，表面集積過程，伝熱過程の 3 つの速度過程が関与している．それぞれの過程を模式的に示した概念図を Figure 2.11 に示す．

物質移動過程は，結晶の極近傍での分子拡散による移動と結晶から離れた領域での対流による移動があり，この 2 つの移動課程を区別せず総括的に物質移動過程という．表面集積過程は，溶質が結晶表面に組み込まれる過程である．

伝熱過程は、溶質が結晶に取り込まれたときに発生した結晶化熱が結晶表面から溶液に向かって移動する過程である。これらの速度過程にはそれぞれ抵抗が存在し、いずれかの抵抗が他の 2 つに比較して大きい場合、結晶の成長速度はその速度過程に支配される。また、通常の溶液晶析では、伝熱過程の抵抗は他の 2 つの移動過程の抵抗に比較して無視できるほど小さい。

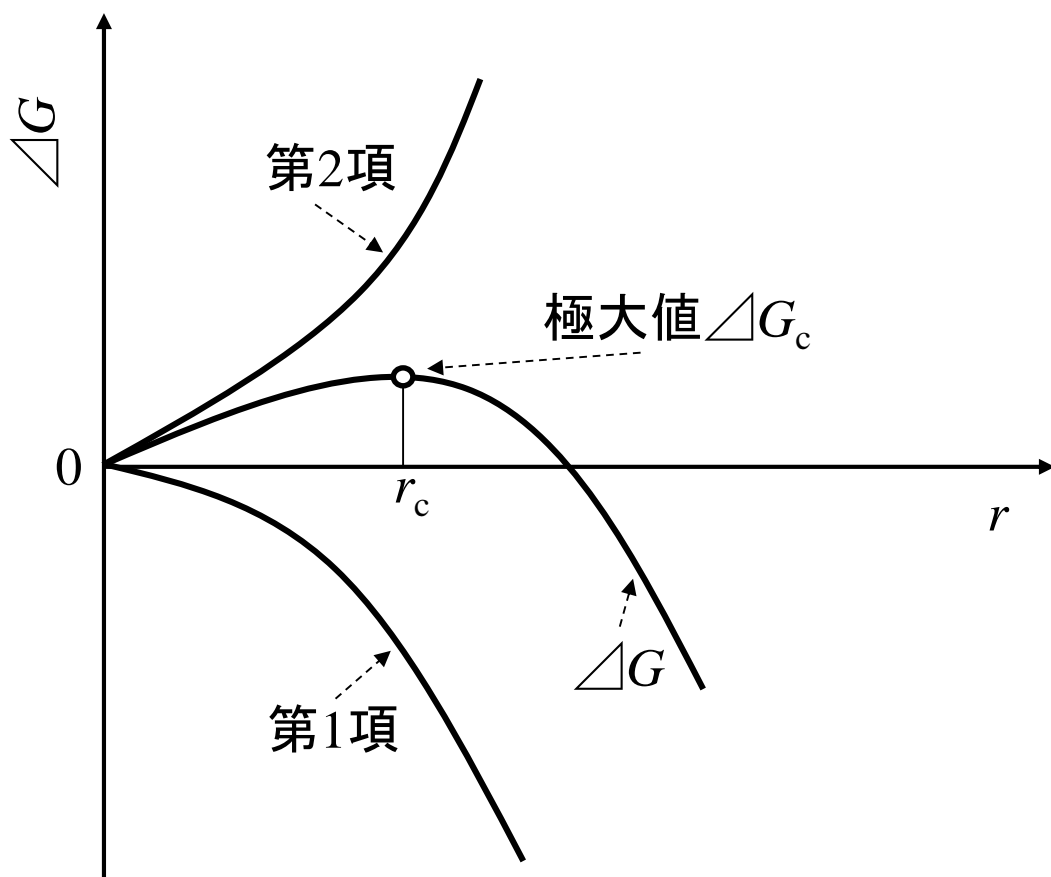


Figure 2.9 ギブス自由エネルギー ΔG と半径 r の関係 (式(2.6))

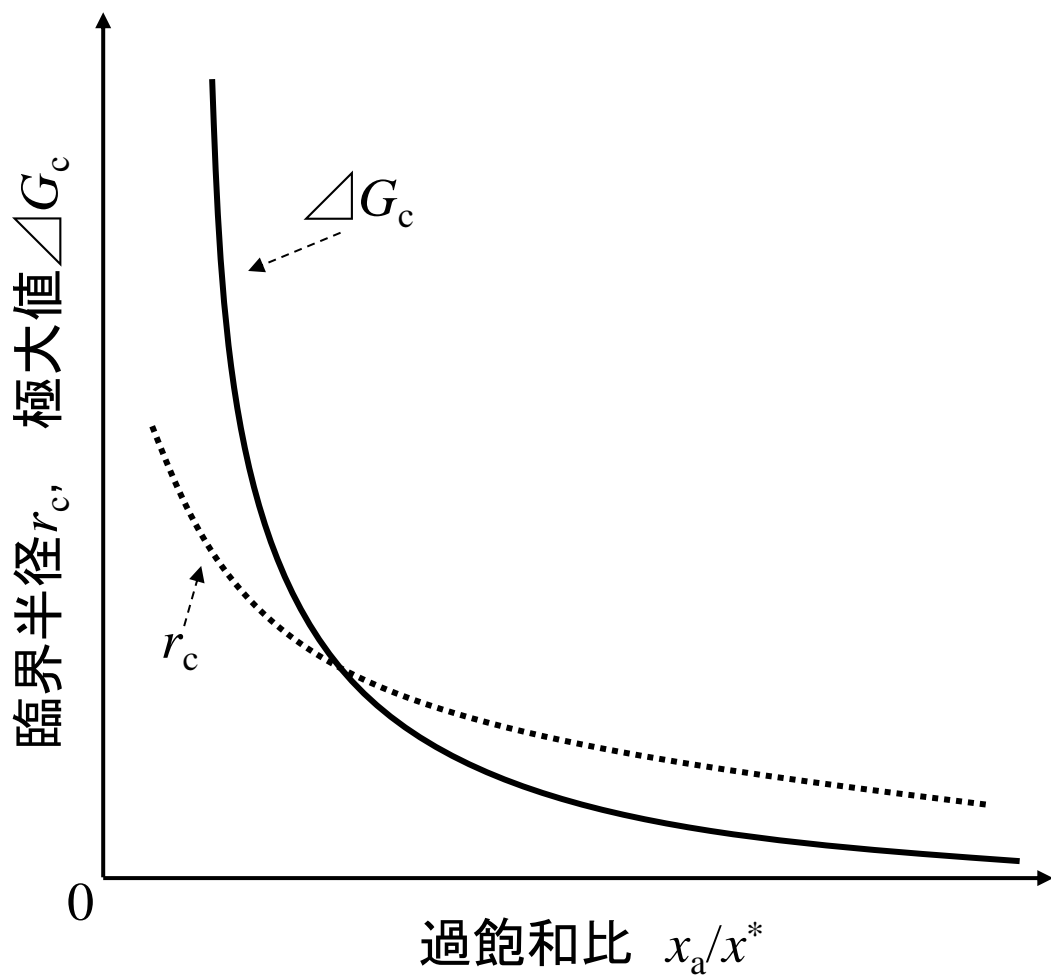


Figure 2.10 極大値 ΔG および臨界半径 r_c に対する過飽和比 x_a/x^* の影響

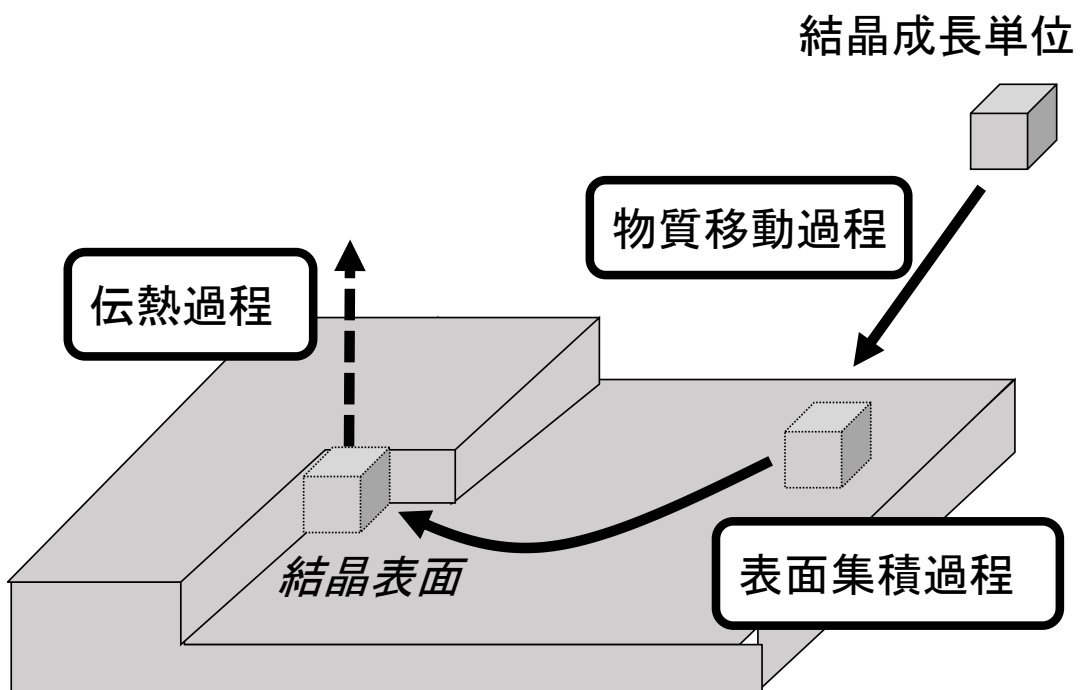


Figure 2.11 結晶成長過程のモデル図

2.3 噴霧乾燥法⁹²⁾

2.3.1 噴霧乾燥器

噴霧乾燥は、液状またはスラリー状の材料を乾燥するための最も一般的な方法である。噴霧乾燥器の運転事例を Table 2.2 に示す。材料を噴霧器(回転ディスクまたはノズル)によって微細な液滴にすることで、単位面積当たりの表面積を増大させ、連続的に熱風と接触させながら乾燥することにより、固体の微粒子が得られる。Figure 2.12 に噴霧乾燥器の分類を示す。噴霧乾燥器は材料を供給する部分、乾燥器本体、および乾燥後の微粒子を回収する部分から構成されている。特に、噴霧乾燥法では、材料の供給部分である回転ディスクやノズルが重要であり、材料を微小な液滴にするような工夫がされている。また、ノズルを用いる場合は、材料と熱風の接触方式の違いから、並流式、向流式および併用式に分けられる。

2.3.2 噴霧器

噴霧の方法には、回転ディスクまたはノズルを使用する方法がある。

回転ディスクは、高速で回転するディスク上に液状またはスラリー状の材料を流し込み、ディスクの遠心力で材料を吹きちぎり、微小液滴にする。乾燥後の粒子の大きさはディスクの回転速度によって制御可能である。また、回転ディスクにより液滴は横方向に吹き飛ばされるため、乾燥器本体の内径は大きいという特徴を有する。

ノズルには、加圧ノズルと二流体ノズルがあり、各ノズルの形状を Figure 2.13 に示す。加圧ノズルは、液状またはスラリー状の材料を加圧し、ノズルを介して急速に乾燥器本体に噴射し、微小液滴にする。加圧ノズルでは、液状材料にかける圧力やノズルの内径を変えることで液滴の大きさを制御する。しかし、制御の範囲が狭く、回転ディスクに比べて得られる液滴が大きいため、他の噴霧器と比べて大きめの粒子を得る場合に用いられる。二流体ノズルは、圧縮空気などを液状またはスラリー状の材料に直接ぶつけることで、材料を引きちぎり、微小液滴にする。ノズルには同軸二重管式が用いられており、ぶつける気体の圧力によって液滴の大きさを制御する。この方式では、液状の材料を加圧する必要は無いが、気体の圧力を高くする必要がある。

Table 2.2 噴霧乾燥器の運転事例⁹²⁾

材料	水飴	フェライト	全脂乳	顔料	マルトース
処理量 [kg-製品/h]	850	500	2.8	165	2000
材料含水率 [kg/kg-乾き材料]	0.6	0.67	1.08	3.5	0.43
製品含水率 [kg/kg-乾き材料]	0.04	0.005	0.05	0.01	0.05
乾燥器直径 [m]	4	4.5	9.5	4.6	10
乾燥器高さ [m]	18	6.5	0	4.8	10
熱風入り口温度 [°C]	180	300	180	300	95
熱風出口温度 [°C]	105	120	80	105	75
噴霧形式	加圧 ノズル	加圧 ノズル	回転 ディスク	回転 ディスク	回転 ディスク

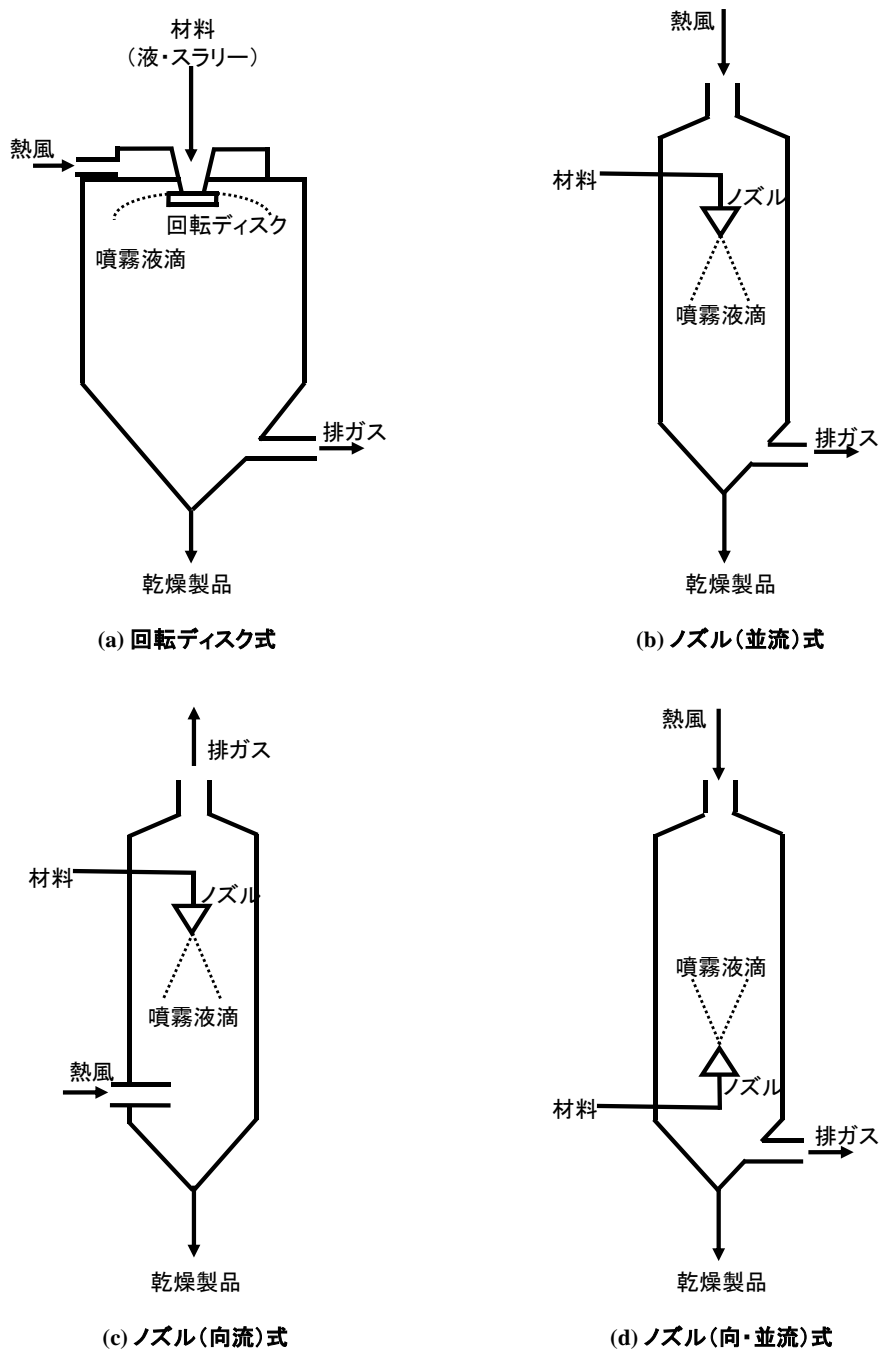


Figure 2.12 噴霧乾燥器の分類⁹²⁾((a) 回転ディスク式, (b) ノズル(並流)式, (c) ノズル(向流)式, (d) ノズル(向・並流)式)

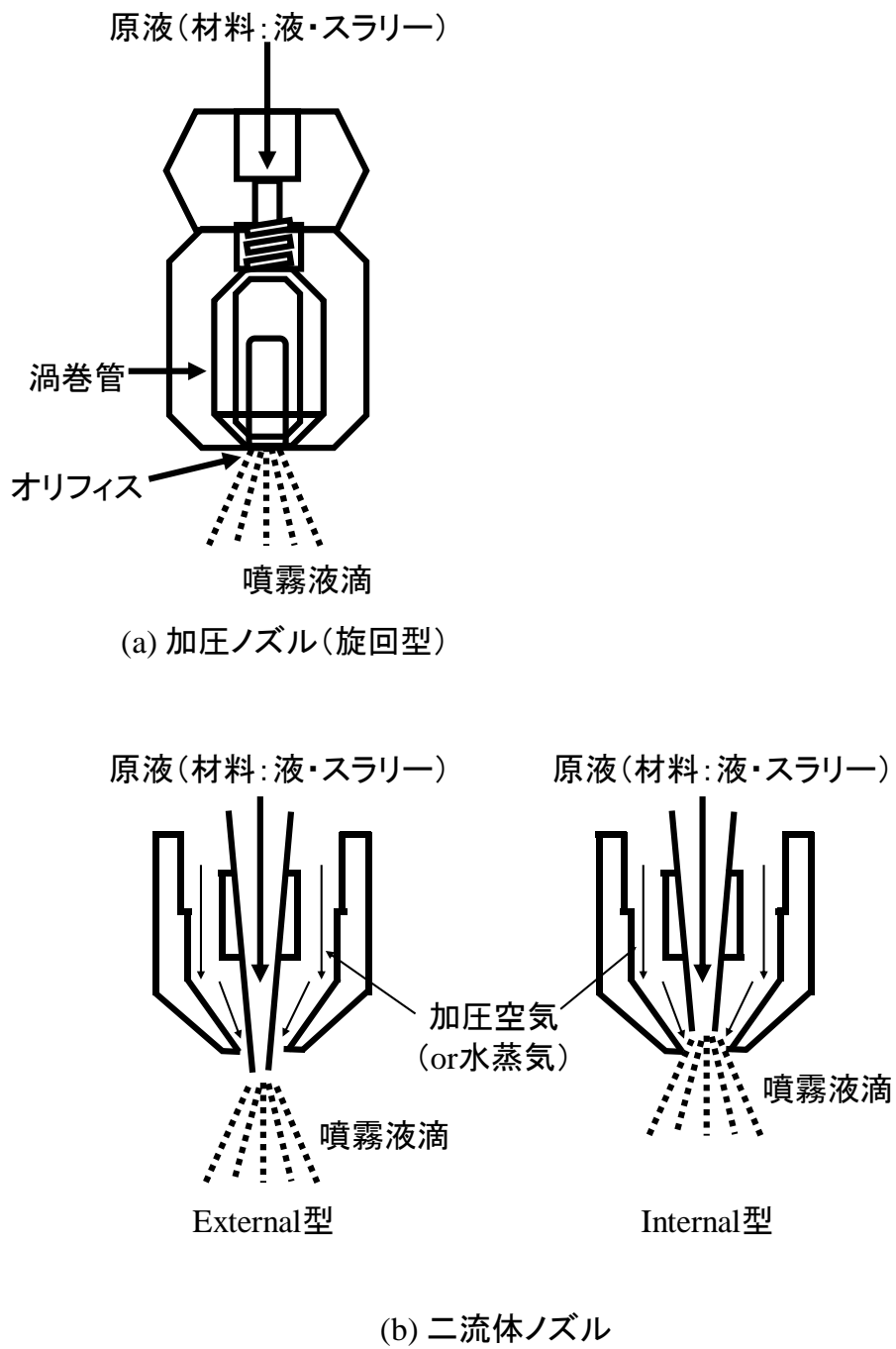


Figure 2.13 噴霧器⁹²⁾ (a) 加圧ノズル(旋回型), (b) 二流体ノズル

第3章 実験—混合部の操作因子の影響—

3.1 本章の目的と概要

本章では、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おける混合部の操作因子が粒子創製に与える影響を検討した。本手法は、二酸化炭素と溶液を混合および溶解させ、急速に減圧することで、減圧時の二酸化炭素の膨張により噴霧液滴を微細化する。このことから、二酸化炭素と溶液の混合・溶解状態に影響を与える混合部が粒子創製に与える影響は大きいと考えられる。そこで、混合部に関する操作因子として、混合圧力、混合温度、溶液流量、溶液濃度が創製粒子に与える影響を検討し、創製粒子の特性（残留溶媒の有無、結晶の形態や粒径、結晶構造および融点）の評価を行った。

本手法による微粒化の対象物質には、モデル物質としてテオフィリンを使用し、溶媒にはエタノールとジクロロメタンの混合溶媒を用いた。

3.2 試料

本研究で微粒子創製のために使用した試薬の詳細を以下に示す。

3.2.1 粒子創製

・テオフィリン

溶質として、和光純薬工業（株）製のテオフィリン（純度：99%）を用いた。文献^{93,94)}に掲載されているテオフィリンの物性値をまとめたものを Table 3.1 に示す。

3.2.2 有機溶媒

・エタノール

溶媒として、関東化学（株）製の特級グレードのエタノール（純度：99.5%）を用いた。

- ・ジクロロメタン

溶媒として、関東化学(株)製の特級グレードのジクロロメタン(純度:99.5%)を用いた。種々の温度における各種溶媒(エタノール, ジクロロメタン, エタノールとジクロロメタンの混合溶媒)へのテオフィリンの溶解度⁹⁵⁾を Table 3.2 に示す。なお, 実験で使用する良溶媒にはエタノールとジクロロメタンの体積比 1:1 の混合溶媒を用いた。

3.2.3 霧化媒体

- ・二酸化炭素

霧化媒体として昭和電工ガスプロダクツ(株)製の二酸化炭素(純度:99.99%)および宇野酸素(株)製の二酸化炭素(純度:99.5%)を用いた。

3.2.4 乾燥用流体

- ・窒素

溶媒の乾燥用流体として岡谷酸素(株)製の充填圧力 14.7 MPa (35 °C) の窒素および宇野酸素(株)製の充填圧力 14.7 MPa (35 °C) を用いた。

Table 3.1 テオフィリンの物性値

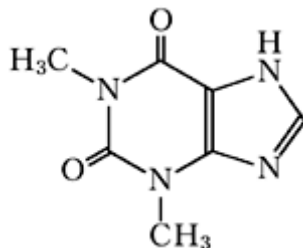
製品名	テオフィリン (Theophylline)
化学名	3,7-ジヒドロ-1,3-ジメチル-1H-プリン-2,6-ジオン (3,7-Dihydro-1,3-dimethyl-1H-purine-2,6-dione)
化学式	$C_7H_8N_4O_2$
分子量 ⁹³⁾	180.165
構造式	
外観	白色, 針状
蒸気圧 ⁹⁴⁾	5.58×10^{-8} Pa (25 °C)
融点 ⁹²³⁾	546 K
溶解性 ⁹³⁾	水にやや溶けやすい。エタノール, ジエチルエーテル, クロロホルムに溶けにくい。

Table 3.2 大気圧下の種々の温度における三種の溶媒に対するテオフィリンの溶解度⁹⁵⁾

溶媒種類	298.15 K での 溶解度 [kg/m ³]	309.15 K での 溶解度 [kg/m ³]	313.15 K での 溶解度 [kg/m ³]	333.15 K での 溶解度 [kg/m ³]
エタノール	4.2	5.6	7.3	20.8
ジクロロメタン	1.65	1.72	1.87	—
エタノールと ジクロロメタン の 1:1 混合溶媒	30.25	32.7	—	—

3.3 実験装置

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装置の設計および製作を行った。本装置は流通式に基づく実験装置であり、主に超臨界二酸化炭素供給部、溶液供給部、混合部および乾燥部からなり、温度および圧力は精密に制御されている。

3.3.1 実験装置

本研究では、流通式に基づく粒子創製装置を用いた。実験装置の概略図を Figure 3.1 に示す。

3.3.2 実験装置の詳細

本研究で用いた微粒子創製装置の詳細を以下に示す。なお、各番号および記号は、Figure 3.1 に対応している。

(1) 液化炭酸ポンペ

昭和電工ガスプロダクツ（株）製の高純度二酸化炭素（純度：99.99%）および宇野酸素（株）の二酸化炭素（純度：99.5%）を使用した。

(2) 逆止弁

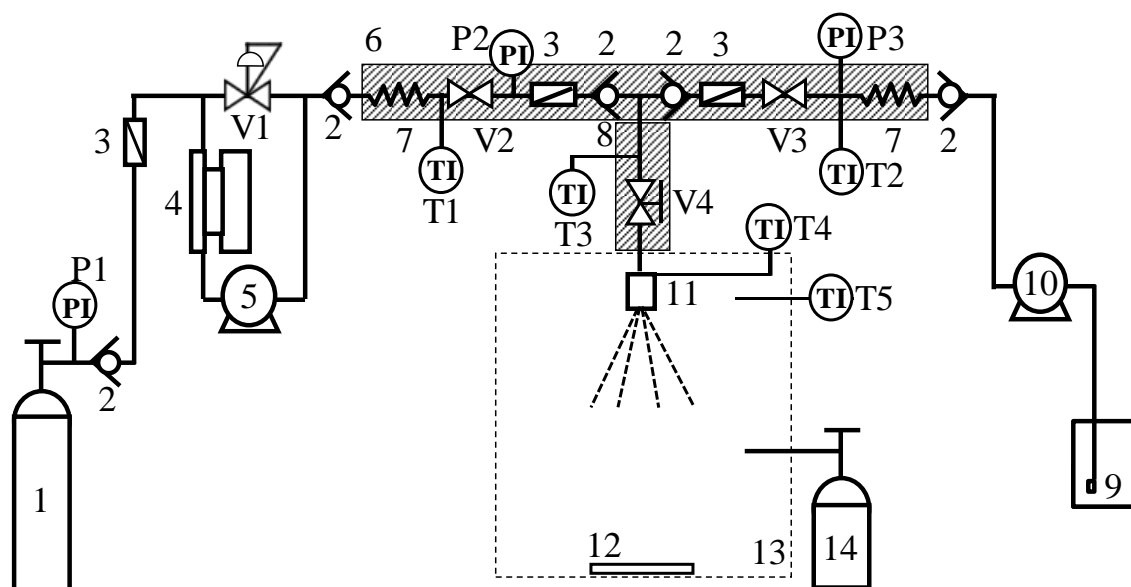
Swagelok 製のステンレス鋼鉄製、ポペット式逆止弁 SS-4C-01 を使用した。仕様は、材質 SUS316、室温における最高使用圧力 20.6 MPa である。

(3) フィルター

Swagelok 製のステンレス鋼製ティー型フィルター SS-4TF-05 を使用した。仕様は、材質 SUS316、細孔径 0.5 μm である。

(4) 冷却器

トーマス科学器械（株）製の密閉系向循環式ハンディークーラー TRL-108E を使用した。仕様は、温度調節範囲 $-10\sim 20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、最大流量 9 L/min である。



- | | | | |
|------------|-----------|-----------|-----------------|
| 1. 液化炭酸ボンベ | 6. ヒーター | 11. 噴霧ノズル | PI. 圧力計 |
| 2. 逆止弁 | 7. 予熱器 | 12. 粒子回収部 | TI. 温度計 |
| 3. フィルター | 8. 混合部 | 13. 乾燥器 | V1. 背圧弁 |
| 4. 冷却器 | 9. 溶液 | 14. 窒素ボンベ | V2, V3. ストップバルブ |
| 5. 加圧ポンプ | 10. 送液ポンプ | | V4. 流量調節バルブ |

Figure 3.1 超臨界二酸化炭素を雾化媒体として用いた噴霧乾燥法による微粒子創製装置

(5) 加圧ポンプ

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-FX-40(J)を使用した。仕様は、設定流量範囲 1.5~43.2 mL/min, 最大吐出圧力 35 MPa である。

(6) ヒーター

配管加熱用のヒーターとして、アズワン（株）製のリボンヒーターを使用した。仕様は、材質がガラスクロスで消費電力 100 V, 最高使用温度 400 °C である。なお、温度コントローラー（T1~T3）にはアズワン（株）製のデジタル温度調節器 TC-1000 を使用した。±1 °C で温度制御可能である。

(7) 予熱器

住友金属工業（株）製の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。

(8) 混合部

Swagelok 製のステンレス鋼製クロス型パイプ継手 SS-400-4 および住友金属工業（株）製のステンレスパイプを使用した。ステンレスパイプの仕様は、材質 SUS316, 外径 1/4 インチ, 内径 3.05 mm である。Figure 3.2 に混合部の概略図を示す。

(9) 溶液

エタノール-ジクロロメタンの混合溶媒（体積比 1 : 1）にテオフィリンを溶解させた溶液である。

(10) 送液ポンプ

東京理化学器械（株）製の中・高圧送液ポンプ KP12-13 を使用した。仕様は、使用最高圧力は 25 MPa, 流量設定範囲は 0.1~10.0 mL/min である。

(11) 噴霧ノズル

耐圧硝子工業（株）製のオリフィスノズルを使用した。仕様は、材質 SUS316, ノズル径 75 μm, ノズル長 50 μm である。また、本オリフィスノズルはカートリッジヒーターにより加熱可能な構造となっている。オリフィスノズルの概略図は Figure 3.3 に示した通りである。また、噴霧ノズル加熱用のヒーターとして、耐圧硝子工業（株）製のカートリッジヒーターを使用した。仕様は、電圧 100 V, 消費電力 70 W である。なお、温度コントローラー（T4）には耐圧硝子工業（株）

製の制御盤（コントロール BOX）を使用した。

(12) 試料回収部

AGS テクノグラス（株）製のガラス皿を使用した。仕様は、材質は耐熱ガラス、直径 25 cm である。

(13) 乾燥器（空気恒温槽）

アズワン（株）製の強制対流方式定温乾燥機 OFW-300B を使用した。仕様は、使用温度は室温+20~270 °C、内寸法は 300×330×300 mm である。

(14) 窒素ボンベ

岡谷酸素（株）製の充填圧力が 14.7 MPa (35 °C) の窒素および宇野酸素（株）製の充填圧力が 14.7 MPa (35 °C) のものを使用した。

V1. 背圧弁

TESCOM 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 °C である。

V2~V3. ストップバルブ

Butech 製のニードルバルブ SLPV41R を使用した。仕様は、材質 SUS316、使用可能温度-73~315 °C、最大使用圧力 79 MPa である。

V4. 流量調節バルブ

Swagelok 製のニードル式流量調節バルブを使用した。仕様は、材質 SUS316、使用可能温度-65~450 °C、最大使用圧力 23.6 MPa である。

TI. 温度計

(1) 配管の温度を測定する温度計（T1）として、横河計測（株）製のデジタル温度計 TX10-01 を使用した。分解能は-200.0~199.9 °Cでは 0.1 °C、200 °C以上では 1 °C である。なお、熱電対には K 熱電対を使用した。

(2) 温度計 T2 および T3 は前述の通りである。

(3) 噴霧ノズルの温度を測定する温度計（T4）として耐圧硝子工業（株）製の制御盤（コントロール BOX）を使用した。

PI. 圧力計

- (1) 圧力計 P1 として、長野計器（株）製のブルドン式圧力計を使用した。仕様は、材質 SUS316、指示圧力 0～15 MPa、精度±0.225 MPa である。
- (2) 圧力計 P2 として、Swagelok 製のステンレス鋼製汎用圧力計を使用した。仕様は、材質として SUS316、指示圧力 0～25 MPa である。
- (3) 圧力計 P3 として、圧力変換器に共和電業（株）製の PG-500KU を使用した。圧力表示器は共和電業（株）製の WGA-710A を使用した。使用温度範囲は-20～70 °C、定格容量は 0～50 MPa である。

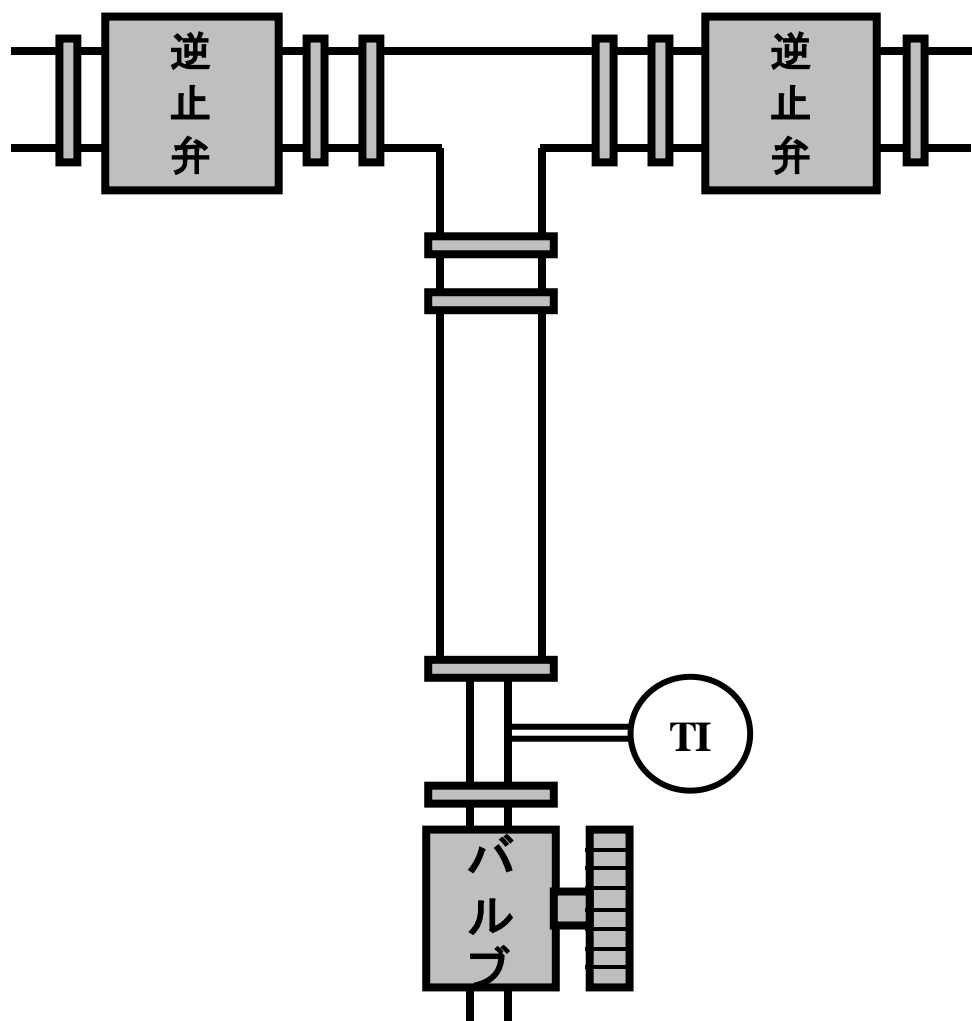


Figure 3.2 混合部の概略図

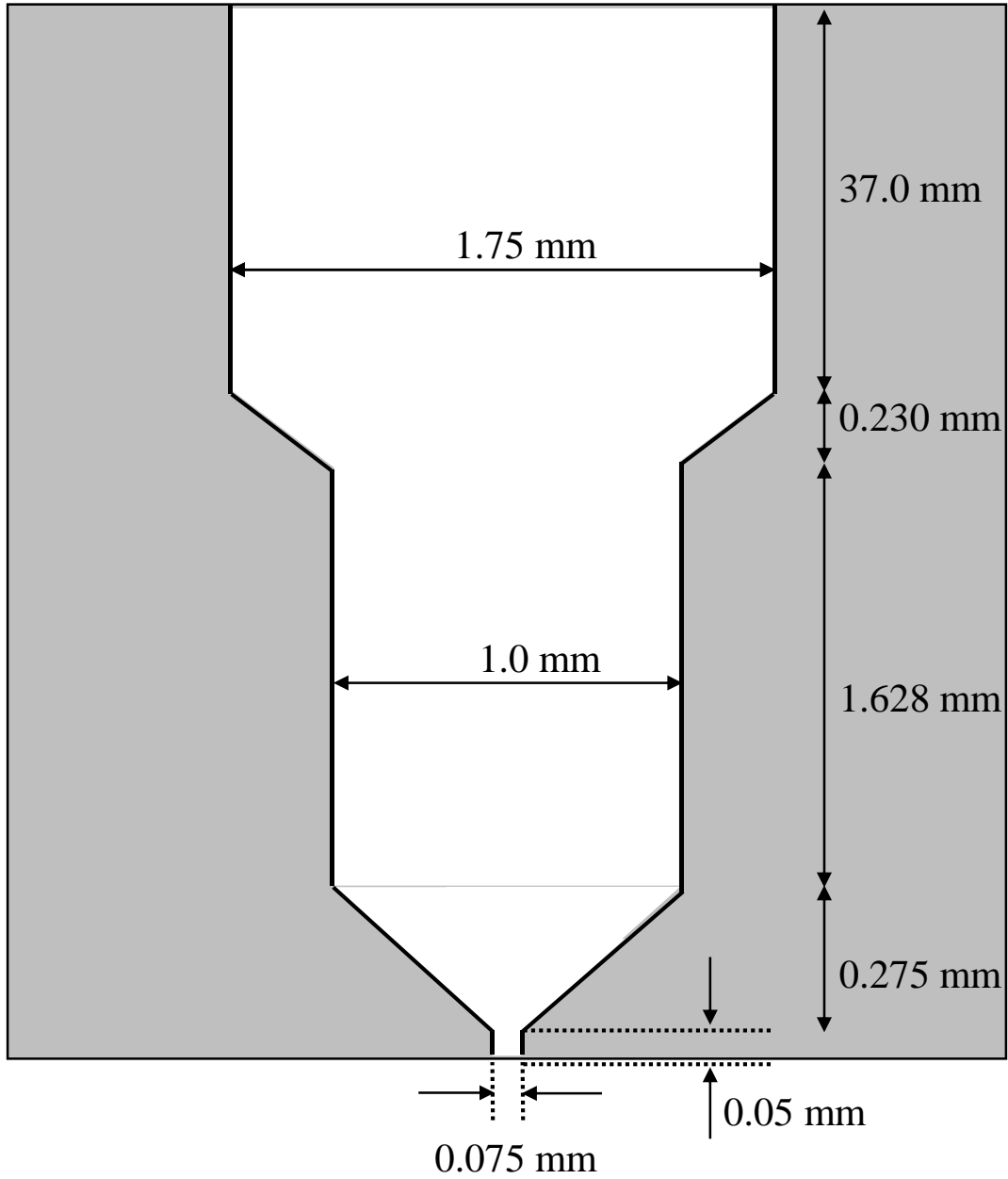


Figure 3.3 オリフィスノズルの詳細図

3.4 実験方法

本手法によるテオフィリンの微粒子創製実験は、Figure 3.1 に示した実験装置を用いて行った。微粒子創製実験の手順を以下に示す。なお、実験方法の説明に使用した数字は Figure 3.1 の装置図と対応している。

- 1) エタノールとジクロロメタンの 1:1 の混合溶媒と所定の濃度になるように、エタノールとジクロロメタンの混合溶媒にテオフィリンを溶解させた溶液を調製した。
- 2) 冷却器(4)の電源を入れた。同時に冷却水を循環させて、供給ポンプヘッドの冷却を開始した。
- 3) 乾燥部の温度を一定に保つための空気恒温槽(13)、溶液および二酸化炭素を一定の温度で供給するための各部ヒーター(T1~T3)、および噴霧ノズル温度を一定に保つためのヒーター(T4)の電源をいれ、それぞれが設定温度で安定するまで待機した。
- 4) 各部の温度が安定した後に、全てのバルブ(V2~V4)が閉じていることを確認した。
- 5) 液化炭酸ボンベ(1)を開放し、加圧ポンプ(5)を最大流量に設定して加圧を開始した。
- 6) 最大流量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圧力計で圧力を確認しながら背圧弁(V1)で圧力を調節した。
- 7) 流量調節バルブ(V4)を開けて二酸化炭素を流通させ、装置の配管内の洗浄を行った。
- 8) 二酸化炭素が所定の圧力を維持しながら流通しているのを確認し、送液ポンプ(10)を所定の流量に設定して混合溶媒の送液を開始した。
- 9) 窒素ボンベ(14)を開放し、乾燥部内に窒素を導入した。
- 10) 送液開始後にバルブ(V3)を開け、送液を開始してから 2 分後に混合溶媒から溶液(9)に切り替えた。また、このときの各部の温度を記録した。
- 11) 乾燥部(13)で粒子が生成されていることを目視で確認し、粒子が生成されたから分析の用途によって 1~40 分間、混合流体を流通させた。

- 12) 混合流体を所定時間流通した後、バルブ(V2)を閉めた。この時に、バルブを閉める前の各部の温度および圧力を実験終了時の条件として記録した。
- 13) 各部のヒーター(T1~T4)の電源および加圧ポンプ(5)の電源をオフにした。
- 14) 溶液を混合溶媒に変更し、配管内の洗浄をした。30~120 分送液を行った後に、送液ポンプ(10)の電源をオフにし、バルブ(V2~V4)を閉めて実験を終了した。

3.5 創製粒子の分析方法

本項では、本研究で行った創製粒子に対する分析手法について述べる。

3.5.1 残留溶媒の分析

フーリエ変換赤外光光度計(FT-IR)により結晶の残留溶媒の有無を確認した。測定条件を Table 3.3 に示す。分析器は日本分光(株)製の FT-IR-4200 を使用した。

3.5.2 結晶形態および平均粒径の分析

走査型電子顕微鏡(SEM)による結晶形態の視覚的観察を行った。さらに、SEMによって撮影された画像から、結晶の粒径を測定し、平均粒径を算出した。結晶の平均粒径は、二次元に投影された結晶のフェレ径(定方向径)によって定義した。また、1回の測定で800個の粒子を測定した。また、本手法により得られる粒子の一次粒子および二次粒子の判別ならびに粒子の形態については、本論文の最後の付録を参照されたい。分析器はキーエンス(株)製の走査型電子顕微鏡 VE-9800 を使用した。加速電圧範囲は2~20 kV、倍率範囲は30~100000倍である。なお、観察前にマグネトロンスパッタ蒸着装置((株)真空デバイス製 MPS-18)を用いて2分間の Pt/Pd コーティングを行った。

3.5.3 結晶構造の分析

X線回折装置（XRD）により結晶構造の分析を行った。測定条件を Table 3.4 に示す。分析器は、（株）リガク製の MiniFlex II を使用した。

3.5.4 融点の測定

示差走査熱量計（DSC）により結晶の融点および融解エンタルピーの測定を行った。測定条件を Table 3.5 に示す。分析器は、（株）リガク製 ThermoPlus EVO DSC8230 を使用した。

Table 3.3 FT-IR の測定条件

開始波数	7800 cm ⁻¹
終了波数	350 cm ⁻¹
積算回数	Auto
分解能	4.0 cm ⁻¹

Table 3.4 XRD の測定条件

X線管球	Cu
管電圧	30 kV
管電流	15 mA
発散スリット	1.25°
散乱スリット	1.25°
受光スリット	0.3 mm
走査軸	$2\theta/\theta$
測定方法	連続
開始角度	2°
終了角度	60°
サンプリング幅	0.02°

Table 3.5 DSC の測定条件

測定重量	2 mg
標準試料	Al ₂ O ₃
昇温速度	5 K/min (27.8~290 °C)

3.6 実験結果および考察

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テオフィリン微粒子の創製において、混合圧力、混合温度、溶液流量および溶液濃度が創製粒子に与える影響を検討した。

3.6.1 創製粒子の残留溶媒

本研究では、溶媒としてエタノールとジクロロメタンを使用している。そこで、創製されたテオフィリン粒子に対して残留溶媒の有無を確認するために FT-IR 分析を行った。

本章では、混合圧力を $P_{\text{mix}} = 6.0 \sim 14.0$ MPa, 混合温度を $T_{\text{mix}} = 308.2 \sim 338.2$ K, 溶液流量を $q_s = 5.0 \sim 10.0$ mL/min, 溶液濃度を $C_s = 5.0 \sim 15.0$ kg/m³ の範囲でテオフィリンの微粒化を行った。Figure 3.4 に微粒化前の原薬と代表的な創製粒子の分析結果を示す。使用した溶媒の FT-IR の吸収ピークは、エタノールの OH 基の面外変角振動⁹⁶⁾が $620 \sim 680$ cm⁻¹, ジクロロメタンの CCl の対称伸縮振動⁹⁷⁾が 717 cm⁻¹, CH₂ はさみ振動⁹⁷⁾が 1467 cm⁻¹, 対称 CH 伸縮振動⁹⁷⁾が 2999 cm⁻¹ である。Figure 3.4 より、原薬および創製されたテオフィリン粒子の FT-IR スペクトルの吸収ピークの位置はほぼ同様であり、創製粒子の FT-IR スペクトルに使用した溶媒の吸収ピークは確認されなかった。このことから、上記の操作条件の範囲で創製されたテオフィリン粒子中に残留溶媒が存在していないことが明らかになった。

3.6.2 創製粒子の形態および粒径

本研究で得られた粒子に対して SEM 分析により粒子の形態の観察および粒径の測定を行った。また、混合部の操作因子が創製粒子に与える影響を二酸化炭素と溶液の混合・溶解状態と液滴乾燥時の結晶化現象に着目し、考察を行った。

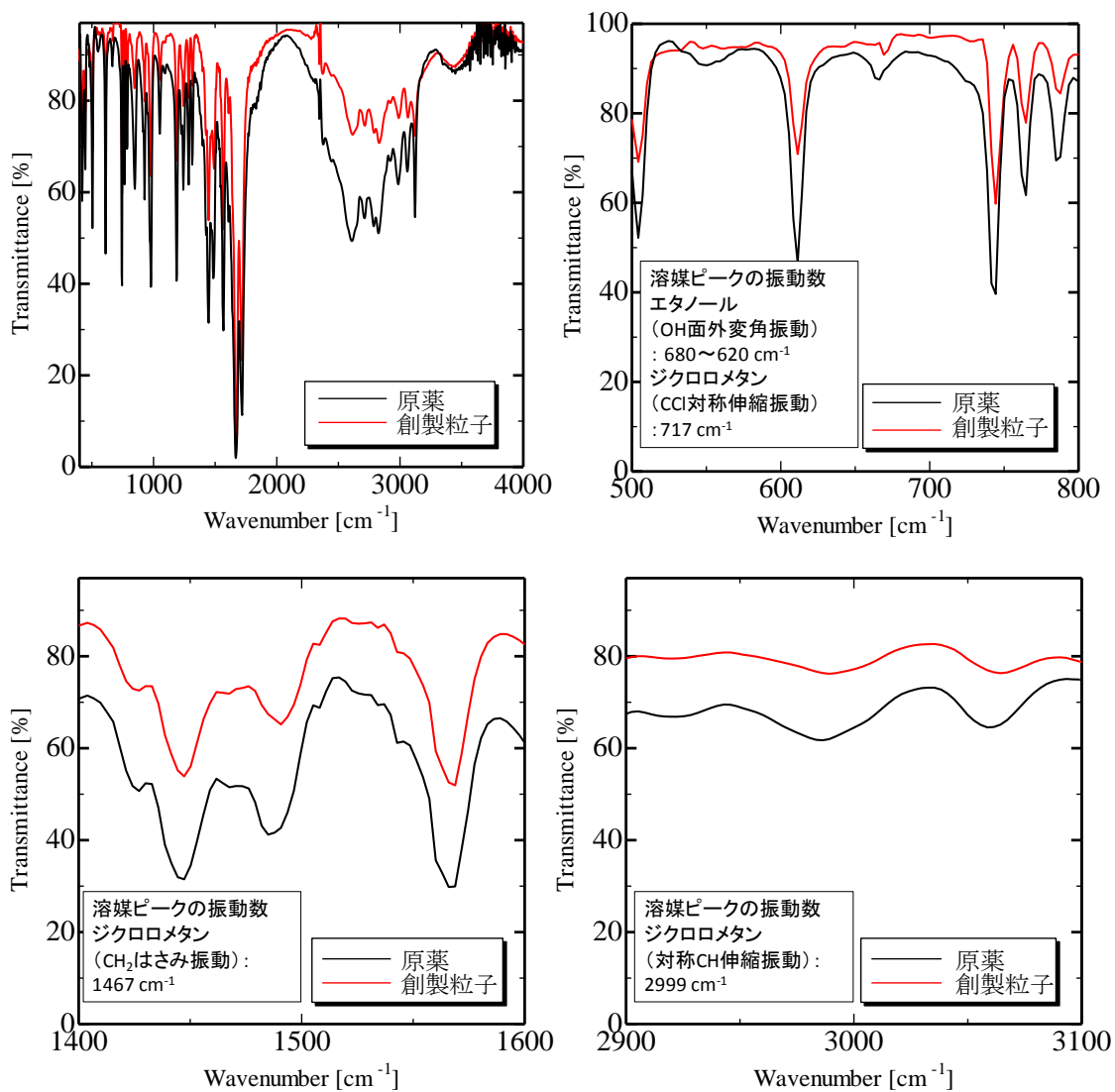


Figure 3.4 原薬と創製粒子の FT-IR 分析結果の比較 (左上 : 400~4000 cm⁻¹, 右上 : 500~800 cm⁻¹, 左下 : 1400~1600 cm⁻¹, 右下 : 2900~3100 cm⁻¹)
 (実験条件 : $P_{\text{mix}} = 10.0 \text{ MPa}$, $q_s = 10.0 \text{ mL/min}$, $T_s = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{CO}_2} = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{mix}} = 308.2 \text{ K}$, $L_{\text{mix}} = 5 \text{ cm}$, $D_{\text{mix}} = 3.05 \text{ mm}$, $C_s = 10.0 \text{ kg/m}^3$, $T_{\text{noz}} = 343.2 \text{ K}$, $D_{\text{noz}} = 75 \text{ }\mu\text{m}$, $T_{\text{dry}} = 343.2 \text{ K}$)

3.6.2.1 混合圧力の影響

本手法によるテオフィリン微粒子の創製に対して、混合圧力の影響検討を行った。詳細な実験条件を Table 3.6 に示す。原薬および混合圧力 P_{mix} が 6.0, 10.0 および 14.0 MPa の条件で創製された粒子の代表的な SEM 画像を Figure 3.5 に示す。Figure 3.5 より、混合圧力によらず創製粒子の形状は板状・柱状および球状であることがわかった。

創製粒子の形態の差異は、噴霧液滴の大きさの不均一性によって説明できる。本手法では、二酸化炭素と溶液が混合および溶解された溶体が乾燥部に噴霧され、その後二酸化炭素の膨張により溶液が微細化される。この際に得られる液滴の大きさは不均一であり、二酸化炭素と溶液の混合および溶解状態によって微細液滴と粗大液滴の割合が変化する。この液滴の大きさの差異から、小さい液滴の場合は、結晶の表面エネルギーが最小となるような平衡形（球形）の粒子が生じる。一方、大きい液滴の場合は結晶成長により決定される成長形（板状および柱状）の粒子が生じたと考える。以上のことから、本手法による創製粒子において複数の形態が得られたと考える。

また、創製粒子に対する混合圧力の影響を Table 3.7、種々の混合圧力で得られた粒径分布を Figure 3.6 に示す。Table 3.7 および Figure 3.6 より、テオフィリンの平均粒径に対する混合圧力変化の影響は、混合圧力が高いほどテオフィリン粒子の平均粒径が減少し、粒径分布が狭くなることがわかった。また、混合圧力が 6.0 MPa から 10.0 MPa に増加するとき、テオフィリン粒子の平均粒径は大きく減少した。

混合圧力の影響は、二酸化炭素の密度変化によって説明できる。本手法は混合部で超臨界二酸化炭素と溶液を混合および溶解させ、得られた溶体を噴霧ノズルを通して急激に減圧することで、二酸化炭素の膨張により噴霧液滴を微細化する。そのため、混合部における二酸化炭素と溶液の混合・溶解状態が促進される条件や減圧時の二酸化炭素の体積変化が大きい条件であるほど、二酸化炭素の膨張による噴霧液滴の微細化効果が大きくなると考えられる。Figure 3.7 に、混合圧力と液滴の微細化効果の関係を示す。混合圧力が高い条件では、二

Table 3.6 混合圧力が粒子創製に与える影響検討における実験条件

操作因子		設定値
混合圧力	P_{mix} [MPa]	6.0, 10.0, 14.0
溶液流量	q_s [mL/min]	5.0
溶液供給温度	T_s [K]	308.2
二酸化炭素供給温度	T_{CO_2} [K]	308.2
混合温度	T_{mix} [K]	308.2
混合部長さ	L_{mix} [cm]	5
混合部太さ	D_{mix} [mm]	3.05
溶液濃度	C_s [kg/m ³]	10.0
噴霧ノズル温度	T_{noz} [K]	343.2
噴霧ノズル径	D_{noz} [μm]	75
乾燥部温度	T_{dry} [K]	343.2

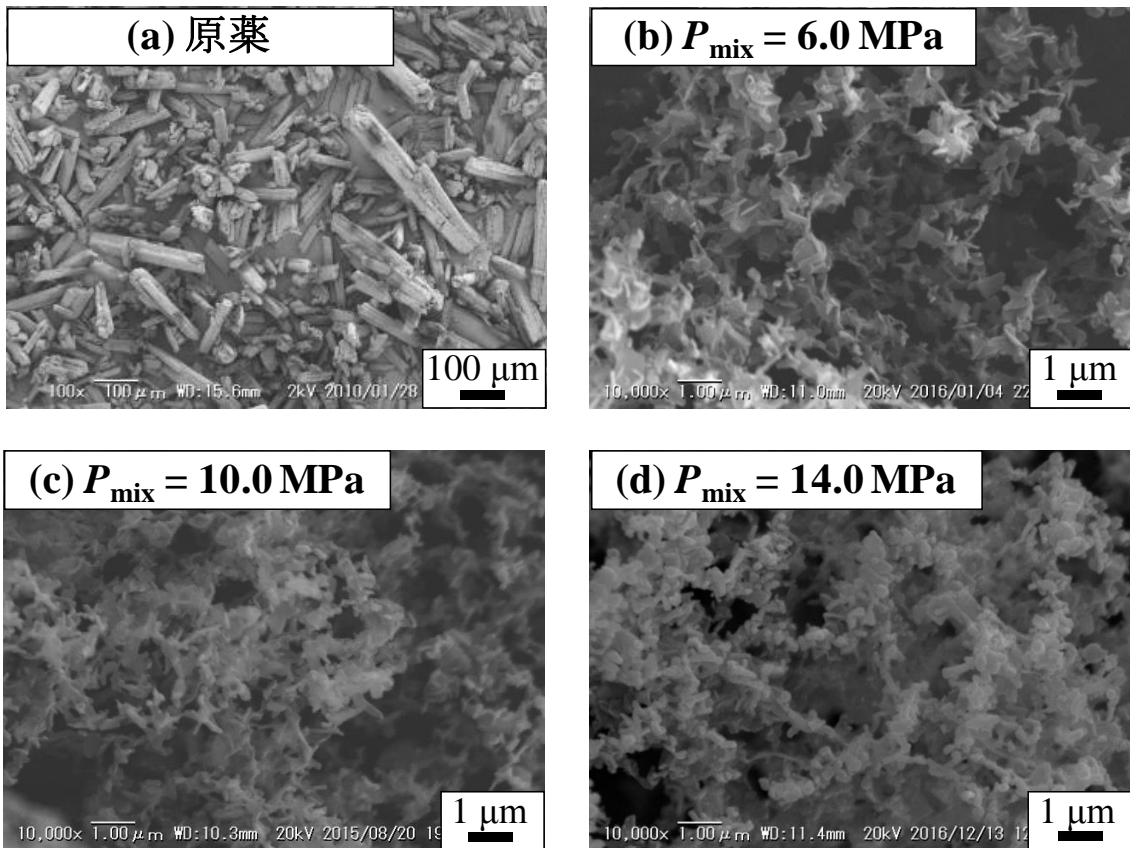


Figure 3.5 種々の混合圧力で得られたテオフィリンの SEM 分析結果 ((a) 原薬, (b) $P_{\text{mix}} = 6.0 \text{ MPa}$, (c) $P_{\text{mix}} = 10.0 \text{ MPa}$, (d) $P_{\text{mix}} = 14.0 \text{ MPa}$) (実験条件 : $q_s = 5.0 \text{ mL/min}$, $T_s = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{CO}_2} = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{mix}} = 308.2 \text{ K}$, $L_{\text{mix}} = 5 \text{ cm}$, $D_{\text{mix}} = 3.05 \text{ mm}$, $C_s = 10.0 \text{ kg/m}^3$, $T_{\text{noz}} = 343.2 \text{ K}$, $D_{\text{noz}} = 75 \text{ } \mu\text{m}$, $T_{\text{dry}} = 343.2 \text{ K}$)

Table 3.7 粒子創製に対する混合圧力の影響（実験条件： $P_{\text{mix}} = 6.0 \sim 14.0$ MPa, $q_s = 5.0$ mL/min, $T_s = 308.2$ K, $T_{\text{CO}_2} = 308.2$ K, $T_{\text{mix}} = 308.2$ K, $L_{\text{mix}} = 5$ cm, $D_{\text{mix}} = 3.05$ mm, $C_s = 10.0$ kg/m³, $T_{\text{noz}} = 343.2$ K, $D_{\text{noz}} = 75$ μm , $T_{\text{dry}} = 343.2$ K)

混合圧力 [MPa]	原薬	6.0	10.0	14.0
平均粒径 [nm]	71000	330.5	251.2	214.6
CV 値 [%]		49.1	37.9	39.4

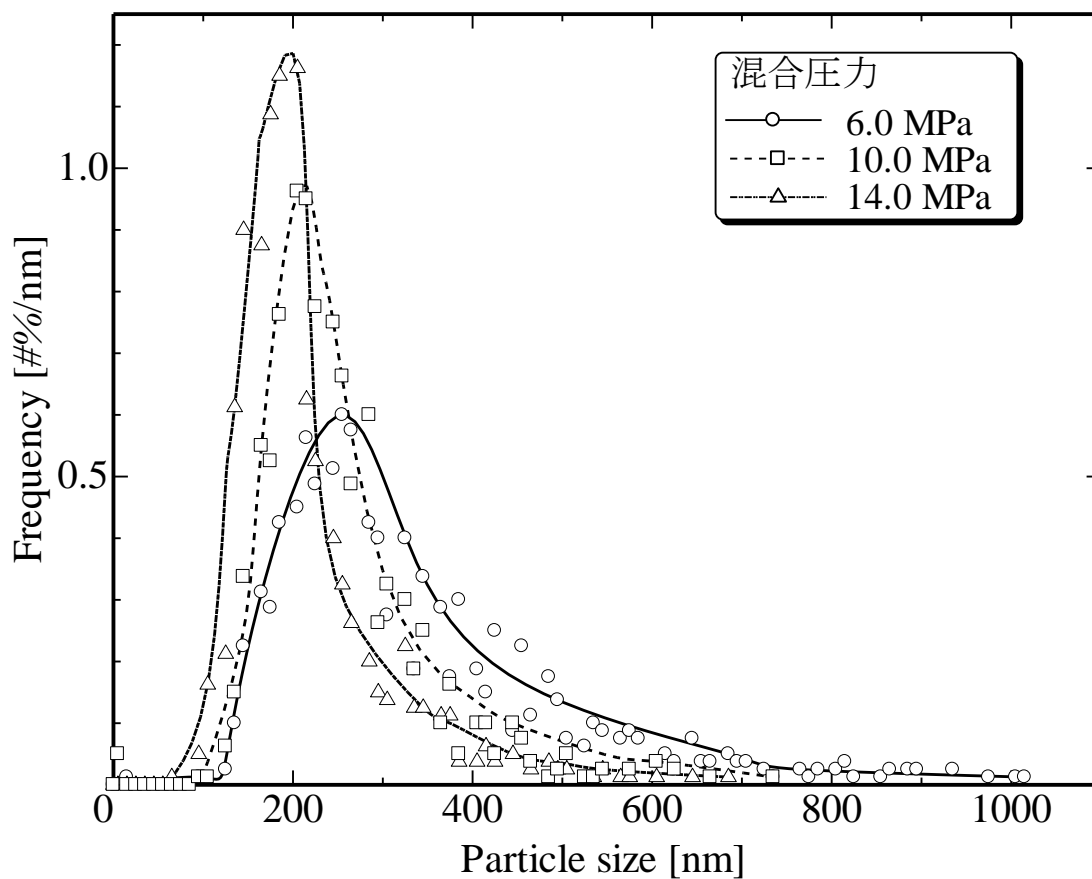


Figure 3.6 種々の混合圧力で得られたテオフィリンの粒径分布 (○ : $P_{\text{mix}} = 6.0$ MPa, □ : $P_{\text{mix}} = 10.0$ MPa, △ : $P_{\text{mix}} = 14.0$ MPa) (実験条件 : $q_s = 5.0$ mL/min, $T_s = 308.2$ K, $T_{\text{CO}_2} = 308.2$ K, $T_{\text{mix}} = 308.2$ K, $L_{\text{mix}} = 5$ cm, $D_{\text{mix}} = 3.05$ mm, $C_s = 10.0$ kg/m³, $T_{\text{noz}} = 343.2$ K, $D_{\text{noz}} = 75$ μm, $T_{\text{dry}} = 343.2$ K)

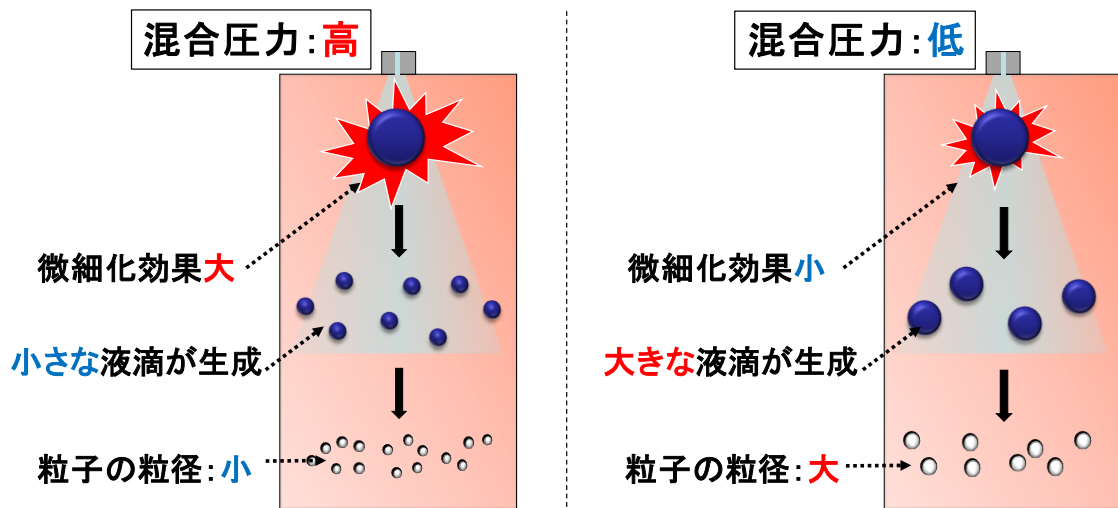


Figure 3.7 混合圧力と液滴の微細化効果の関係

酸化炭素の密度は溶液の密度に近づき、二酸化炭素と溶液の混合は容易となる。これにより、溶液に対する二酸化炭素の溶解量が増加し、溶液の粘度および表面張力が減少する。さらに、高圧の条件であるほど減圧時の二酸化炭素の体積変化は大きいと、膨張による液滴の微細化効果は増大する。これらの理由から、噴霧液滴は微細化効果が小さい場合と比べて、粗大液滴が減少し、より微細な液滴が形成されやすくなるため、粒径分布が狭くなり、創製粒子の粒径が減少したと考える。また、混合圧力が 6.0 MPa と 10.0 MPa の実験条件で創製粒子の平均粒径が大きく変化した原因は、二酸化炭素が高圧気体の状態から超臨界状態へと変化し、密度変化が大きいことが原因であると考えられる。以上の考察から、本研究で得られた混合圧力が創製粒子に与える影響は、二酸化炭素の膨張により形成される噴霧液滴のサイズの大小に起因していると考えられる。

3.6.2.2 混合温度の影響

混合温度を変化させて実験を行い、混合温度が創製粒子に与える影響を検討した。詳細な実験条件は Table 3.8 に示した通りである。原薬および混合温度 T_{mix} が 308.2, 323.2 および 338.2 K の条件で創製された粒子の SEM 画像を Figure 3.8 に示す。Figure 3.8 より、混合温度によらず創製粒子は板状・柱状および球状であることがわかった。創製粒子の形態の差異は、噴霧液滴の大きさの不均一性により説明可能であり、混合圧力の影響検討の考察と同様である。また、Table 3.9 に創製粒子に対する混合温度の影響を示し、種々の混合温度で得られた粒径分布を Figure 3.9 に示す。これより、創製された粒子の平均粒径は 251.2 ~ 310.4 nm であり、混合温度が低いほど創製粒子の平均粒径は減少し、粒径分布が狭くなることがわかった。

混合温度の影響は、二酸化炭素の密度変化によって説明できる。混合温度が低い条件では、二酸化炭素の密度は溶液の密度に近づき、二酸化炭素と溶液の混合は容易となる。これにより、溶液に対する二酸化炭素の溶解量が増加し、溶液の粘度および表面張力が減少する。さらに、温度が低いほど減圧時の二酸化炭素の体積変化が大きくなり、膨張による液滴の微細化効果は増大する。

Table 3.8 混合温度が粒子創製に与える影響検討における実験条件

操作因子		設定値
混合圧力	P_{mix} [MPa]	10.0
溶液流量	q_s [mL/min]	10.0
溶液供給温度	T_s [K]	308.2
二酸化炭素供給温度	T_{CO_2} [K]	308.2
混合温度	T_{mix} [K]	308.2, 323.2, 338.2
混合部長さ	L_{mix} [cm]	5
混合部太さ	D_{mix} [mm]	3.05
溶液濃度	C_s [kg/m ³]	10.0
噴霧ノズル温度	T_{noz} [K]	343.2
噴霧ノズル径	D_{noz} [μm]	75
乾燥部温度	T_{dry} [K]	343.2

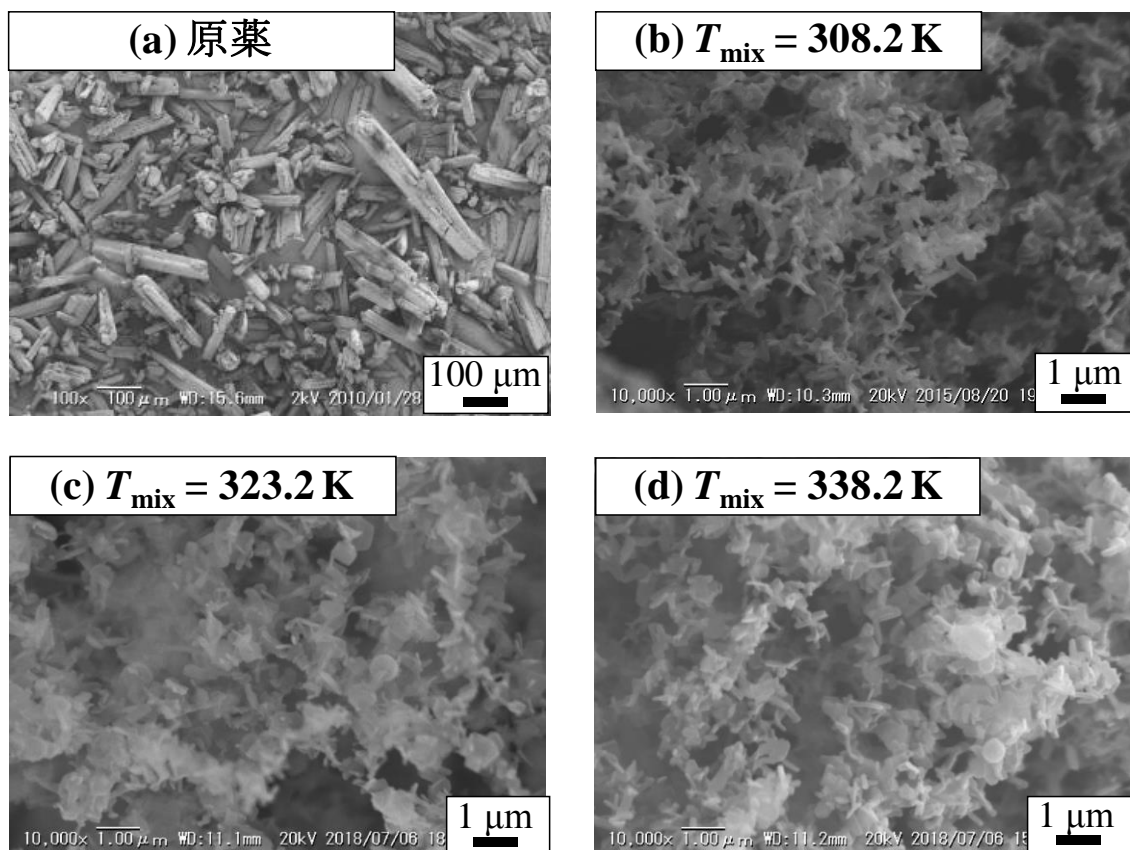


Figure 3.8 種々の混合温度で得られた SEM 分析結果 ((a) 原薬, (b) $T_{\text{mix}} = 308.2$ K, (c) $T_{\text{mix}} = 323.2$ K, (d) $T_{\text{mix}} = 338.2$ K) (実験条件: $P_{\text{mix}} = 10.0$ MPa, $q_s = 5.0$ mL/min, $T_s = 308.2$ K, $T_{\text{CO}_2} = 308.2$ K, $L_{\text{mix}} = 5$ cm, $D_{\text{mix}} = 3.05$ mm, $C_s = 10.0$ kg/m³, $T_{\text{noz}} = 343.2$ K, $D_{\text{noz}} = 75$ μm , $T_{\text{dry}} = 343.2$ K)

Table 3.9 粒子創製に対する混合温度の影響 (実験条件: $P_{\text{mix}} = 10.0$ MPa, $q_s = 5.0$ mL/min, $T_s = 308.2$ K, $T_{\text{CO}_2} = 308.2$ K, $T_{\text{mix}} = 308.2 \sim 338.2$ K, $L_{\text{mix}} = 5$ cm, $D_{\text{mix}} = 3.05$ mm, $C_s = 10.0$ kg/m³, $T_{\text{noz}} = 343.2$ K, $D_{\text{noz}} = 75$ μm , $T_{\text{dry}} = 343.2$ K)

混合温度 [K]	原薬	308.2	323.2	338.2
平均粒径 [nm]	71000	251.2	279.4	310.4
CV 値 [%]		37.9	47.9	47.2

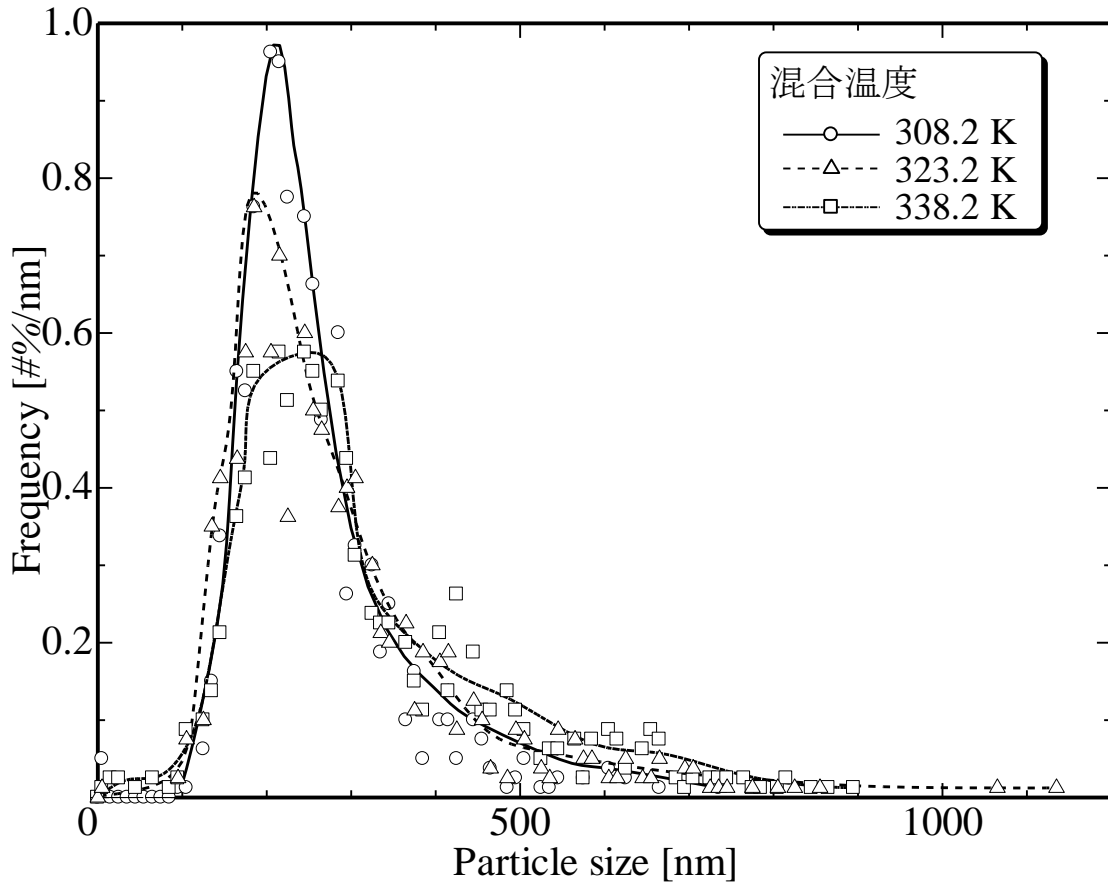


Figure 3.9 種々の混合温度で得られた粒径分布 (○ : $T_{\text{mix}} = 308.2 \text{ K}$, □ : $T_{\text{mix}} = 323.2 \text{ K}$, △ : $T_{\text{mix}} = 338.2 \text{ K}$) (実験条件 : $P_{\text{mix}} = 10.0 \text{ MPa}$, $q_s = 5.0 \text{ mL/min}$, $T_s = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{CO}_2} = 308.2 \text{ K}$, $L_{\text{mix}} = 5 \text{ cm}$, $D_{\text{mix}} = 3.05 \text{ mm}$, $C_s = 10.0 \text{ kg/m}^3$, $T_{\text{noz}} = 343.2 \text{ K}$, $D_{\text{noz}} = 75 \text{ }\mu\text{m}$, $T_{\text{dry}} = 343.2 \text{ K}$)

これにより、噴霧液滴は微細化効果が小さい場合と比べて、粗大液滴が減少し、微細液滴が形成されやすくなるため、粒径分布が狭くなり、創製粒子の粒径が減少すると考える。以上の考察から、本研究で得られた混合温度が創製粒子に与える影響は、二酸化炭素の膨張により形成される噴霧液滴のサイズの大小に起因していると考えられる。

3.6.2.3 溶液流量の影響

溶液流量を変化させて実験を行い、溶液流量が創製粒子に与える影響を検討した。詳細な実験条件を Table 3.10 に示す。原薬および溶液流量 q_s が 5.0, 7.5 および 10.0 mL/min の条件で創製された粒子の SEM 画像を Figure 3.10 に示す。Figure 3.10 より、溶液流量によらず創製粒子は板状・柱状および球状であることがわかった。創製粒子の形態の差異は、噴霧液滴の大きさの不均一性により説明可能であり、混合圧力および混合温度の影響検討の考察と同様である。また、創製粒子に対する溶液流量の影響を Table 3.11 に、種々の溶液流量の条件で得られた粒径分布を Figure 3.11 に示す。Table 3.11 および Figure 3.11 より、創製された粒子の平均粒径は 251.2 ~ 269.5 nm であり、テオフィリンの平均粒径に対する溶液流量変化の影響は、溶液流量が減少するほど創製粒子の平均粒径が減少し、粒径分布が狭くなることがわかった。

溶液流量は、混合部における溶液と二酸化炭素の比率に影響する。溶液流量が少ない条件では、混合部での溶液に対する二酸化炭素の割合が増加するため、溶液へ溶解する二酸化炭素量が増加する。これにより、噴霧液滴は微細化効果が小さい場合と比べて、粗大液滴が減少し、微細液滴が形成されやすくなるため、粒径分布が狭くなり、創製粒子の粒径が減少すると考える。したがって、混合圧力や混合温度の影響と同様に溶液流量が創製粒子に与える影響も二酸化炭素の膨張により形成される噴霧液滴のサイズの大小に起因していると考えられる。

Table 3.10 溶液流量が粒子創製に与える影響検討における実験条件

操作因子		設定値
混合圧力	P_{mix} [MPa]	10.0
溶液流量	q_s [mL/min]	5.0, 7.5, 10.0
溶液供給温度	T_s [K]	308.2
二酸化炭素供給温度	T_{CO_2} [K]	308.2
混合温度	T_{mix} [K]	308.2
混合部長さ	L_{mix} [cm]	5
混合部太さ	D_{mix} [mm]	3.05
溶液濃度	C_s [kg/m ³]	10.0
噴霧ノズル温度	T_{noz} [K]	343.2
噴霧ノズル径	D_{noz} [μm]	75
乾燥部温度	T_{dry} [K]	343.2

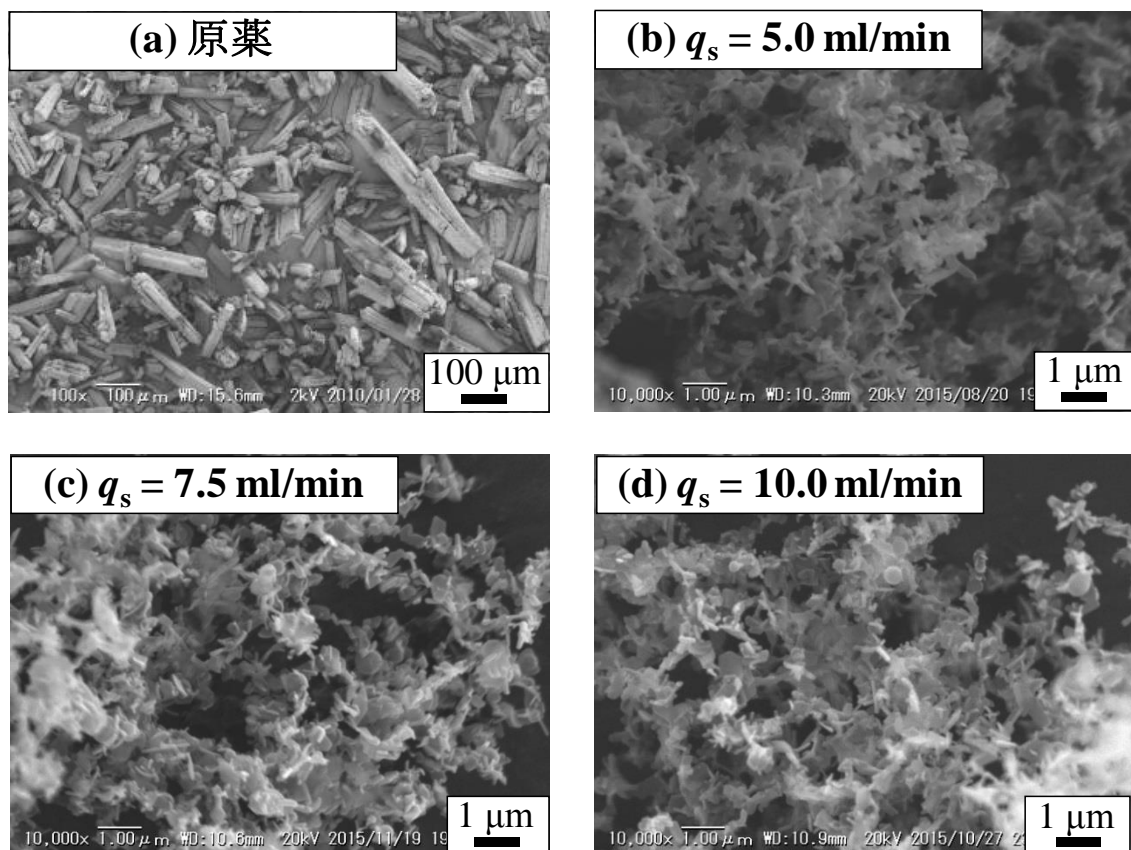


Figure 3.10 種々の溶液流量で得られた SEM 分析結果 ((a) 原薬, (b) $q_s = 5.0$ mL/min, (c) $q_s = 10.0$ mL/min, (d) $q_s = 15.0$ mL/min) (実験条件: $P_{\text{mix}} = 10.0$ MPa, $T_s = 308.2$ K, $T_{\text{CO}_2} = 308.2$ K, $T_{\text{mix}} = 308.2$ K, $L_{\text{mix}} = 5$ cm, $D_{\text{mix}} = 3.05$ mm, $C_s = 10.0$ kg/m³, $T_{\text{noz}} = 343.2$ K, $D_{\text{noz}} = 75$ μm, $T_{\text{dry}} = 343.2$ K)

Table 3.11 粒子創製に対する溶液流量の影響(実験条件: $P_{\text{mix}} = 10.0 \text{ MPa}$, $q_s = 5.0 \sim 10.0 \text{ mL/min}$, $T_s = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{CO}_2} = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{mix}} = 308.2 \text{ K}$, $L_{\text{mix}} = 5 \text{ cm}$, $D_{\text{mix}} = 3.05 \text{ mm}$, $C_s = 10.0 \text{ kg/m}^3$, $T_{\text{noz}} = 343.2 \text{ K}$, $D_{\text{noz}} = 75 \text{ }\mu\text{m}$, $T_{\text{dry}} = 343.2 \text{ K}$)

溶液流量 [mL/min]	原薬	5.0	7.5	10.0
平均粒径 [nm]	71000	251.2	263.8	269.5
CV 値 [%]		37.9	47.9	45.9

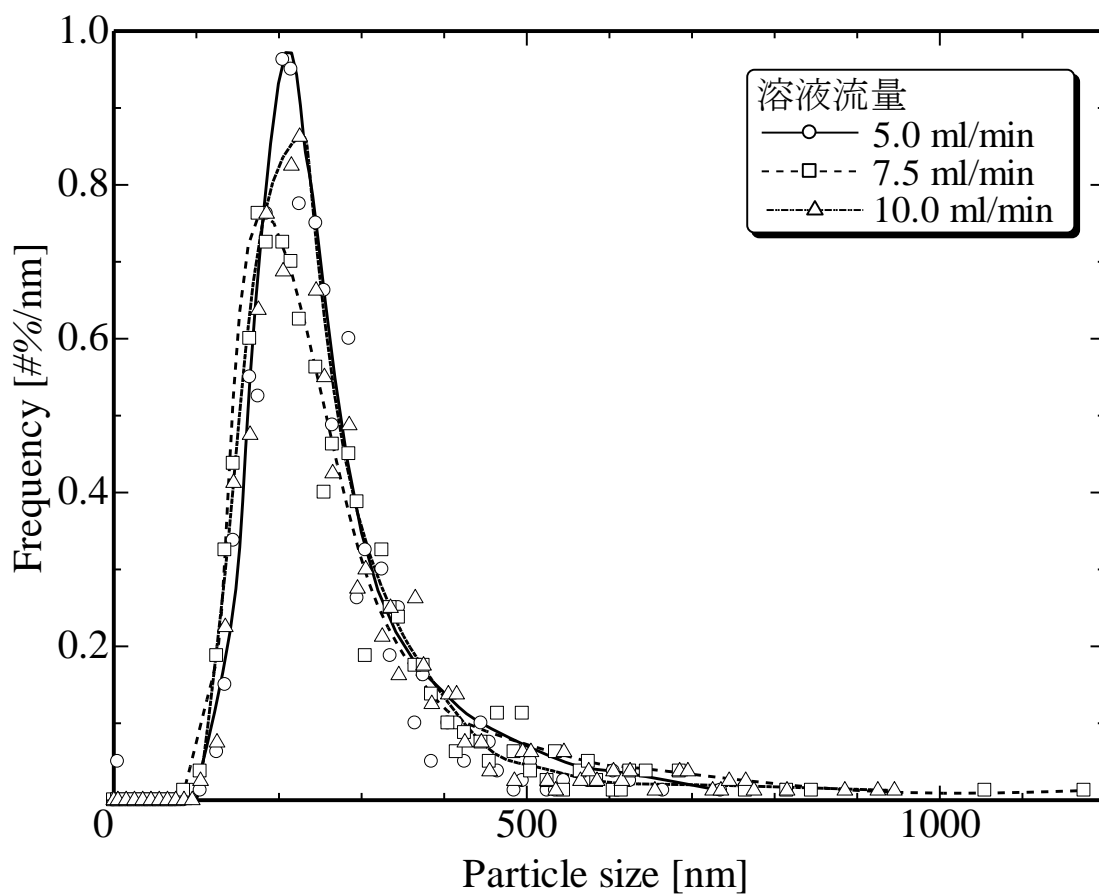


Figure 3.11 種々の溶液流量で得られたテオフィリンの粒径分布 (○ : $q_s = 5.0$ mL/min, □ : $q_s = 5.0$ mL/min, △ : $q_s = 5.0$ mL/min) (実験条件 : $P_{\text{mix}} = 10.0$ MPa, $T_s = 308.2$ K, $T_{\text{CO}_2} = 308.2$ K, $T_{\text{mix}} = 308.2$ K, $L_{\text{mix}} = 5$ cm, $D_{\text{mix}} = 3.05$ mm, $C_s = 10.0$ kg/m³, $T_{\text{noz}} = 343.2$ K, $D_{\text{noz}} = 75$ μm, $T_{\text{dry}} = 343.2$ K)

3.6.2.4 溶液濃度の影響

溶液濃度を変化させて実験を行い、溶液濃度が創製粒子に与える影響を検討した。詳細な実験条件を Table 3.12 に示す。また、原薬と溶液濃度 C_s が 5.0, 10.0 および 15.0 kg/m³ の条件で創製された粒子の SEM 画像を Figure 3.12 に示す。Figure 3.12 より、溶液濃度によらず創製粒子は板状・柱状および球状であることがわかった。創製粒子の形態の差異は、噴霧液滴の大きさの不均一性により説明可能であり、種々の操作因子の影響検討の考察と同様である。また、創製粒子に対する溶液濃度の影響を Table 3.13 に示し、種々の溶液濃度の条件で得られた粒径分布を Figure 3.13 に示す。これより、創製された粒子の平均粒径は 241.0 ~ 260.5 nm であり、溶液濃度が高いほど創製粒子の平均粒径は減少し、粒径分布はわずかに狭くなることがわかった。

溶液濃度が噴霧液滴のサイズに与える影響には、溶液濃度が高いほど溶液の粘度と表面張力の増加し、噴霧液滴のサイズが増大することが考えられる。しかし、Table 3.13 に示すように溶液濃度が高いほど創製粒子の粒径は減少しており、混合圧力・温度や溶液流量と異なる傾向を示すことがわかる。そこで、液滴中での結晶核化の推進力である過飽和度に対する溶液濃度の影響を考える。本手法では、二酸化炭素の膨張により液滴が微細化され、液滴を乾燥することで粒子を得ている。この際、液滴中での結晶化は結晶の核化と成長からなり、どちらが優先的に起こるかによって得られる粒子の粒径が異なる。Figure 3.14 に、溶液濃度（過飽和度）と液滴中での結晶核化の関係を示す。一般に、高過飽和の系では溶質分子が結晶表面まで到達する前に近隣の分子と結合して新たな核が生じるため、結晶核化が優先的に生じて多数の小さな結晶が形成される。これに対して低過飽和の系では過飽和が結晶成長に使われるために必要な時間が確保できるため、結晶核化よりも成長が優先され、より大きな結晶が得られる。このことから、溶液濃度が高いほど過飽和度が高くなり、結晶核化が優先的に生じたため、1 つの液滴から得られる粒子の個数が増加したと考えられる。この場合、溶液濃度が低い条件と比べて結晶成長は抑制されるため、粒径分布が狭くなり、創製粒子の粒径が減少したと考える。

Table 3.12 溶液濃度が溶液濃度に与える影響検討における実験条件

操作因子		設定値
混合圧力	P_{mix} [MPa]	10.0
溶液流量	q_s [mL/min]	5.0
溶液供給温度	T_s [K]	308.2
二酸化炭素供給温度	T_{CO_2} [K]	308.2
混合温度	T_{mix} [K]	308.2
混合部長さ	L_{mix} [cm]	5
混合部太さ	D_{mix} [mm]	3.05
溶液濃度	C_s [kg/m ³]	5.0, 10.0, 15.0
噴霧ノズル温度	T_{noz} [K]	343.2
噴霧ノズル径	D_{noz} [μm]	75
乾燥部温度	T_{dry} [K]	343.2

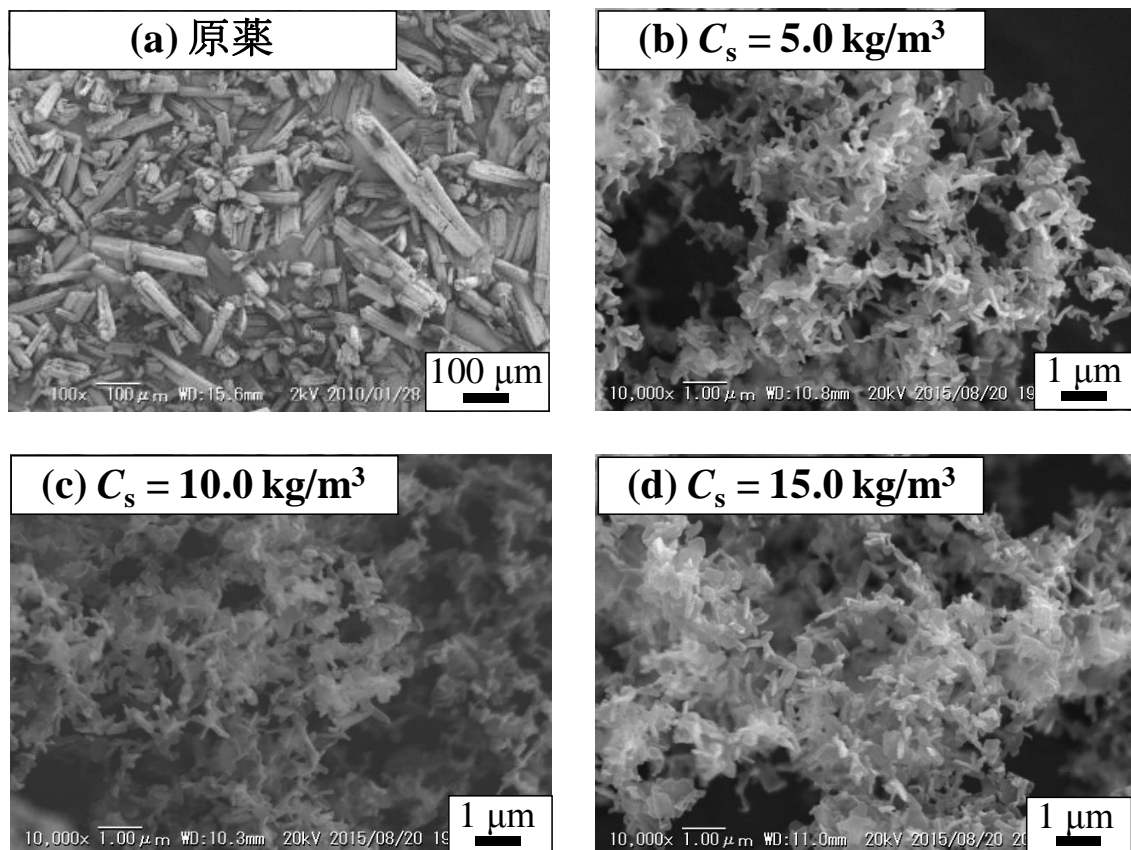


Figure 3.12 種々の溶液濃度で得られたテオフィリンの SEM 分析結果 ((a) 原薬, (b) $C_s = 5.0 \text{ kg/m}^3$, (c) $C_s = 10.0 \text{ kg/m}^3$, (d) $C_s = 15.0 \text{ kg/m}^3$) (実験条件 : $P_{\text{mix}} = 10.0 \text{ MPa}$, $q_s = 5.0 \text{ mL/min}$, $T_s = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{CO}_2} = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{mix}} = 308.2 \text{ K}$, $L_{\text{mix}} = 5 \text{ cm}$, $D_{\text{mix}} = 3.05 \text{ mm}$, $T_{\text{noz}} = 343.2 \text{ K}$, $D_{\text{noz}} = 75 \text{ }\mu\text{m}$, $T_{\text{dry}} = 343.2 \text{ K}$)

Table 3.13 粒子創製に対する溶液濃度の影響(実験条件: $P_{\text{mix}} = 10.0 \text{ MPa}$, $q_s = 5.0 \text{ mL/min}$, $T_s = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{CO}_2} = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{mix}} = 308.2 \text{ K}$, $L_{\text{mix}} = 5 \text{ cm}$, $D_{\text{mix}} = 3.05 \text{ mm}$, $C_s = 5.0 \sim 15.0 \text{ kg/m}^3$, $T_{\text{noz}} = 343.2 \text{ K}$, $D_{\text{noz}} = 75 \text{ }\mu\text{m}$, $T_{\text{dry}} = 343.2 \text{ K}$)

溶液濃度 [kg/m^3]	原薬	5.0	10.0	15.0
平均粒径 [nm]	71000	260.5	251.2	241.0
CV 値 [%]		42.0	37.9	38.5

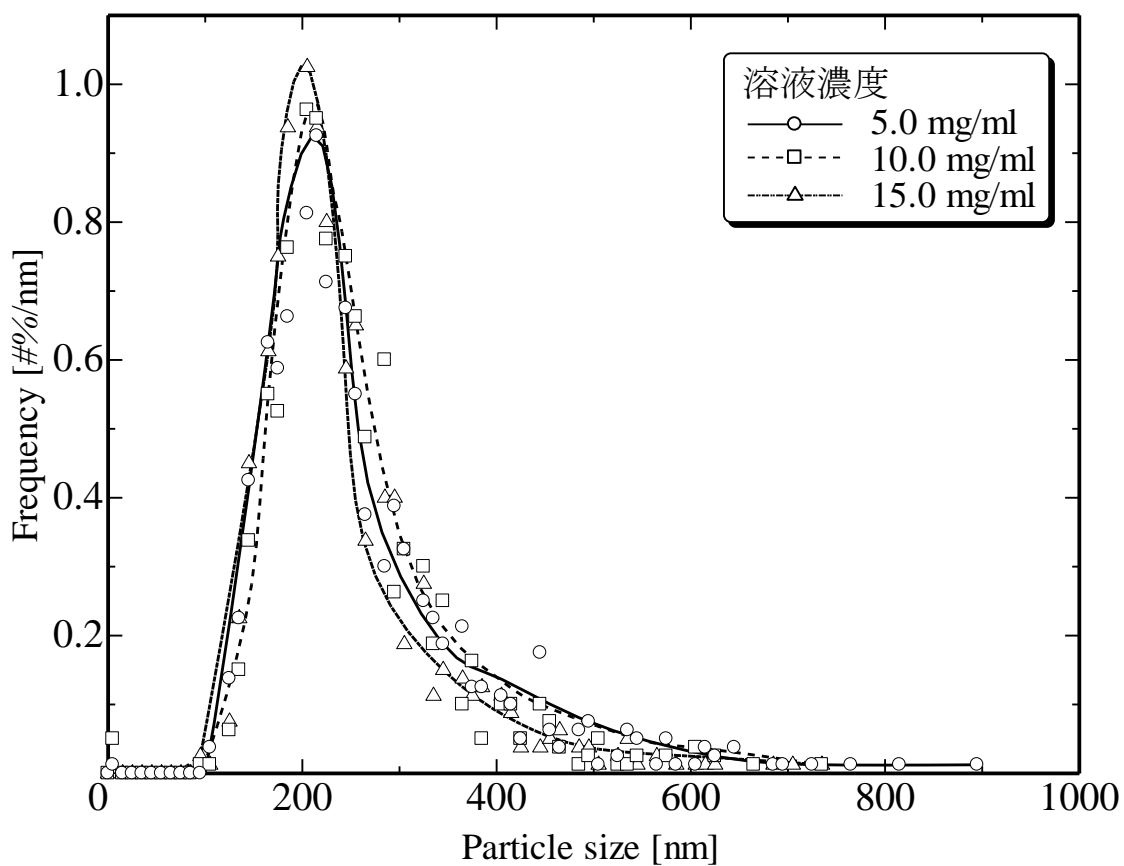


Figure 3.13 種々の溶液濃度で得られたテオフィリンの粒径分布 (○ : $C_s = 5.0$ kg/m³, □ : $C_s = 10.0$ kg/m³, △ : $C_s = 15.0$ kg/m³) (実験条件 : $P_{\text{mix}} = 10.0$ MPa, $q_s = 5.0$ mL/min, $T_s = 308.2$ K, $T_{\text{CO}_2} = 308.2$ K, $T_{\text{mix}} = 308.2$ K, $L_{\text{mix}} = 5$ cm, $D_{\text{mix}} = 3.05$ mm, $T_{\text{noz}} = 343.2$ K, $D_{\text{noz}} = 75$ μm, $T_{\text{dry}} = 343.2$ K)

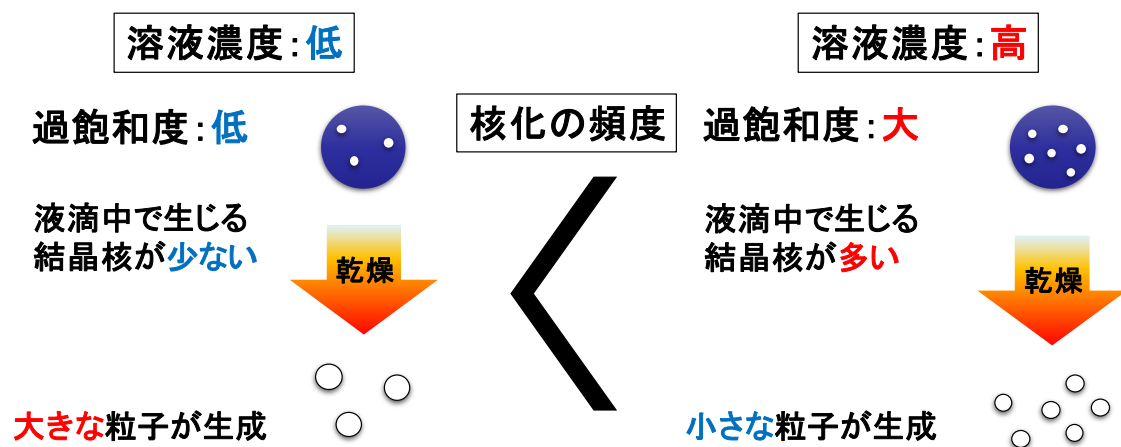


Figure 3.14 溶液濃度（過飽和度）と液滴中での結晶核化の関係

以上の考察から、本研究で得られた溶液濃度の影響は、液滴中で発生する粒子の個数に起因していると考えられる。

3.6.3 創製粒子の結晶構造

XRD 分析により、全ての操作条件において得られた創製粒子の結晶構造および結晶化度を分析した。Figure 3.15 に示すように、テオフィリンには結晶多形が複数報告されている⁹⁸⁾。Figure 3.16 に、微粒化前の原薬および代表的な分析結果として混合圧力 $P_{\text{mix}} = 10.0 \text{ MPa}$ 、溶液流量 $q_s = 10.0 \text{ mL/min}$ かつ溶液濃度 $C_s = 10.0 \text{ kg/m}^3$ の操作条件で創製された粒子の XRD パターンを示す。Figures 3.15 および 3.16 より、原薬および本手法により創製されたテオフィリン粒子の結晶構造は速度論的室温安定形 (Form II) であり、結晶性の低下は観察されなかった。このことから、本手法による微粒化前後で結晶構造の変化 (多形転移) は起きていないことがわかった。

3.6.4 創製粒子の融点

DSC 分析により、全ての操作条件において得られた創製粒子の融解温度および融解エンタルピーを測定した。微粒化前の原薬および代表的な分析結果として、混合圧力 $P_{\text{mix}} = 10.0 \text{ MPa}$ 、溶液流量 $q_s = 10.0 \text{ mL/min}$ 、かつ溶液濃度 $C_s = 10.0 \text{ kg/m}^3$ の操作条件で創製された粒子の測定結果を Table 3.14 に示す。これより、本手法により創製された粒子は原薬とほぼ同じ融点であるが、融解エンタルピーは原薬よりも低いことがわかった。また、融解エンタルピーの減少は、創製されたテオフィリン粒子の粒径の減少により表面積の増加し、表面エネルギーの増加によって引き起こされたと推察される。詳細な DSC 分析で得られた吸熱ピークについては、本論文の最後の付録を参照されたい。

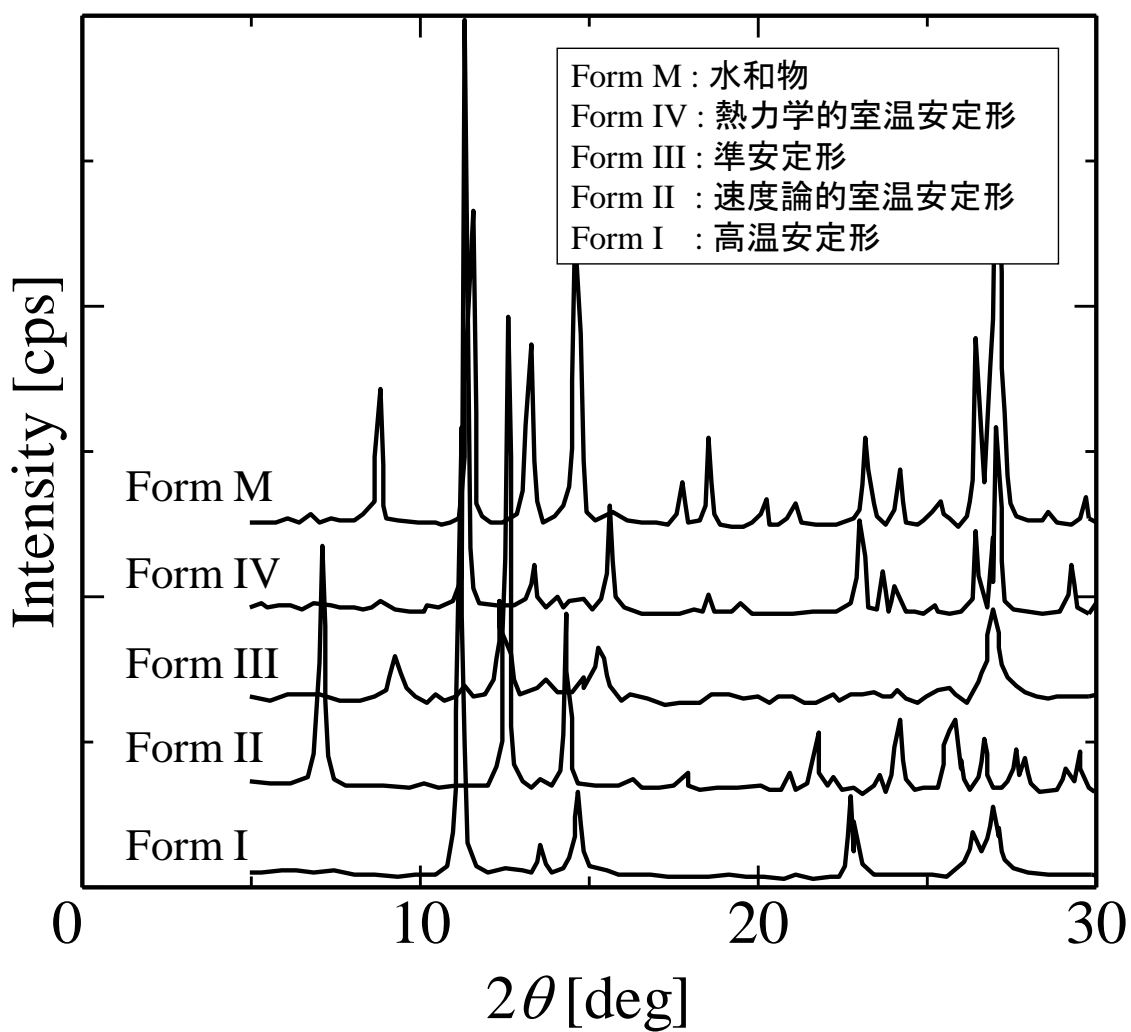


Figure 3.15 テオフィリンの結晶多形の XRD 文献値⁹⁸⁾

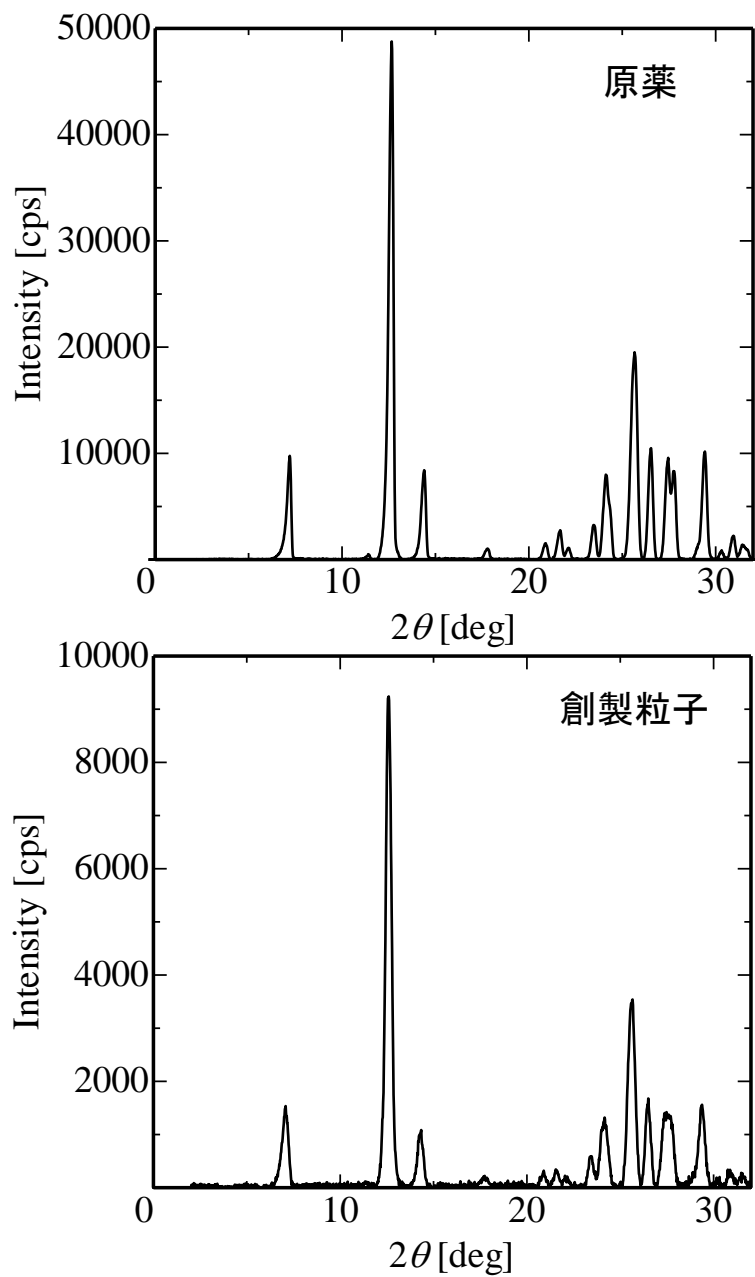


Figure 3.16 原薬と創製粒子の XRD 分析結果の比較 (実験条件: $P_{\text{mix}} = 10.0 \text{ MPa}$, $q_s = 10.0 \text{ mL/min}$, $T_s = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{CO}_2} = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{mix}} = 308.2 \text{ K}$, $L_{\text{mix}} = 5 \text{ cm}$, $D_{\text{mix}} = 3.05 \text{ mm}$, $C_s = 10.0 \text{ kg/m}^3$, $T_{\text{noz}} = 343.2 \text{ K}$, $D_{\text{noz}} = 75 \text{ }\mu\text{m}$, $T_{\text{dry}} = 343.2 \text{ K}$)

Table 3.14 原薬と創製粒子の DSC 分析結果の比較 (実験条件: $P_{\text{mix}} = 10.0 \text{ MPa}$, $q_s = 10.0 \text{ mL/min}$, $T_s = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{CO}_2} = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{mix}} = 308.2 \text{ K}$, $L_{\text{mix}} = 5 \text{ cm}$, $D_{\text{mix}} = 3.05 \text{ mm}$, $C_s = 10.0 \text{ kg/m}^3$, $T_{\text{noz}} = 343.2 \text{ K}$, $D_{\text{noz}} = 75 \text{ }\mu\text{m}$, $T_{\text{dry}} = 343.2 \text{ K}$)

	融点 T_m [K]	融解エンタルピー H_{fus} [J/g]
原薬	543.8	145.2
創製粒子	543.7	142.8

3.7 第3章の総括

本章では、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微粒化装置において諸操作因子が創製粒子に与える影響について研究し、以下の結論を得た。

- 1) 本章で検討を行った全ての操作条件において創製された粒子に残留溶媒は確認されなかった。
- 2) 本章で検討を行った全ての操作条件において創製された粒子は凝集体であり、一次粒子の結晶形態は板状、柱状、および球状であった。これは、噴霧液滴サイズの不均一性の影響である。この液滴サイズの違いから、小さな液滴からは結晶の表面エネルギーが最小となる平衡形（球状）が生じ、大きな液滴からは結晶成長によって成長形（板状および柱状）が生じる。以上のことから、本手法による創製粒子は複数の結晶形態を有する。
- 3) 混合圧力を 6.0～14.0 MPa の範囲で微粒子創製が可能であり、混合圧力が高いほど創製粒子の粒径が減少し、粒径分布は狭くなる傾向が得られた。これは、二酸化炭素の密度が変化した影響である。混合圧力が高い条件では二酸化炭素の密度が液体溶媒と近づくため、二酸化炭素と溶液の混合および溶解は容易となる。さらに、高い圧力ほど減圧における体積変化が大きい。これにより、減圧時の二酸化炭素の膨張による液滴の微細化効果が促進し、粗大液滴が減少するため、粒径分布が狭まり、創製粒子の粒径が減少した。
- 4) 混合温度を 308.2～338.2 K の条件で微粒子創製が可能であり、混合温度が低いほど創製粒子の粒径は減少する傾向が得られ、粒径分布が狭まった。これは、溶液に対する二酸化炭素の溶解量が増加した影響である。混合温度が低い条件では、溶液に対する二酸化炭素の溶解量は増加し、二酸化炭素の膨張による液滴の微細化効果が大きくなり、粗大液滴が減少するため、粒径分布が狭まり、創製粒子の粒径が減少した。
- 5) 溶液流量を 5.0～10.0 mL/min の範囲で微粒子創製が可能であり、溶液流量が低いほど創製粒子の粒径が減少し、粒径分布は狭くなる傾向が得られた。これは、混合部における二酸化炭素と溶液の比率が増加した影響である。溶液流量

が低い条件では、混合流体中の二酸化炭素の割合が増加する。これにより、二酸化炭素の膨張による液滴の微細化効果が大きくなり、粗大液滴が減少するため、粒径分布が狭まり、創製粒子の粒径が減少した。

6) 溶液濃度を $5.0\sim 15.0\text{ kg/m}^3$ の範囲で微粒子創製が可能であり、溶液濃度が増加するほど創製粒子の粒径が減少し、粒径分布は狭くなる傾向が得られた。これは、溶液濃度の増加により過飽和度が増加したことで、液滴中での結晶核化の頻度が高くなった影響である。これにより、溶液濃度が高いほど液滴中で生じる粒子（核）の個数が増加し、結晶成長が抑制されるため、粒径分布が狭くなり、創製粒子の粒径が減少した。

7) 本章で検討を行った全ての操作条件において、テオフィリン結晶は微粒化により結晶構造が変化していないことを明らかにした。

8) 本章で検討を行った全ての操作条件において、創製された粒子の融解エンタルピーは原薬より減少していることがわかった。

9) 混合圧力、混合温度、溶液流量によって霧化媒体である二酸化炭素の密度および二酸化炭素と溶液の割合を操作し、二酸化炭素と溶液の混合・溶解を促進させる操作条件にすることで、創製粒子の粒径が減少する傾向が得られた。このことから、これらの操作因子により二酸化炭素の膨張により生じる液滴サイズを操作することで創製粒子の粒径が制御できることを示した。さらに、溶液濃度を高くし、液滴中での結晶化の推進力である過飽和度を大きくすることで、創製粒子の粒径が減少する傾向が得られた。このことから、過飽和度の変化により液滴中での核化の頻度を操作することで創製粒子の粒径を制御できることを示した。

以上のことから、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テオフィリンの微粒化において①噴霧液滴サイズを変化させる二酸化炭素と溶液の混合・溶解状態に影響を与える因子と②液滴中での結晶化に影響を与える因子により創製粒子の粒径を制御可能であることを明らかにした。

第4章 実験—混合部の装置因子の影響—

4.1 本章の目的と概要

本章では、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おける混合部の装置因子が創製粒子に与える影響を検討した。本手法では配管と継手で製作した混合部により超臨界二酸化炭素と溶液を接触させている。そのため、混合部の太さや長さを操作可能であり、二酸化炭素と溶液の混合状態や接触時間を変化させることが可能である。そこで本章では、本手法の混合部の装置因子として混合部太さおよび混合部長さが創製粒子に与える影響を検討し、創製粒子の特性評価を行った。

4.2 試料

本章で微粒子創製のために使用した試薬を以下に示す。

4.2.1 粒子創製

「3.2 試料」に示したものと同様である。

4.2.2 流量測定

本節では、流量測定の実験で使用した試料について述べる。

4.2.2.1 有機溶媒

・エタノール

溶媒として、関東化学(株)製の特級グレードのエタノール(純度:99.5%)を用いた。

・ジクロロメタン

溶媒として、関東化学(株)製の特級グレードのジクロロメタン(純度:99.5%)

を用いた。なお、実験で使用する良溶媒にはエタノールとジクロロメタンの体積比 1:1 の混合溶媒を用いた。

4.2.2.2 霧化媒体

- ・二酸化炭素

超臨界流体として、昭和電工ガスプロダクツ（株）製の高純度二酸化炭素（純度：99.99%）および宇野酸素（株）の二酸化炭素（純度：99.5%）を用いた。

4.3 実験装置

本節では、本研究で使用した実験装置について述べる。

4.3.1 粒子創製

「3.3.1 微粒化」に示したものと同様である。ただし、混合部太さの影響検討の際には、配管径が異なる混合部を使用している。詳細は以下の通りである。

- ・配管径 1/4 インチ

Swagelok 製のステンレス鋼製クロス型パイプ継手 SS-400-4 および住友金属工業（株）製のステンレスパイプを使用した。ステンレスパイプの仕様は、材質 SUS316、外径 1/4 インチ、内径 3.05 mm である。

- ・配管径 1/8 インチ

Swagelok 製のステンレス鋼製クロス型パイプ継手 SS-200-3 および住友金属工業（株）製のステンレスパイプを使用した。ステンレスパイプの仕様は、材質 SUS316、外径 1/8 インチ、内径 1.395 mm である。

4.3.2 流量測定

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お

ける流体の流量測定を行うために装置の一部変更を行った。変更後の実験装置の概略図を Figure 4.1 に示す。

4.3.2.1 実験装置の詳細

本研究で用いた実験装置の詳細を以下に示す。なお、各番号および記号は、Figure 4.1 に対応している。

(1) 液化炭酸ガスボンベ

昭和電工ガスプロダクツ（株）製の高純度二酸化炭素（純度：99.99%）および宇野酸素（株）の二酸化炭素（純度：99.5%）を使用した。

(2) 逆止弁

Swagelok 製のステンレス鋼鉄製、ポペット式逆止弁 SS-4C-01 を使用した。仕様は、材質 SUS316、室温における最高使用圧力 20.6 MPa である。

(3) フィルター

Swagelok 製のステンレス鋼製ティー型フィルター SS-4TF-05 を使用した。仕様は、材質 SUS316、細孔径 0.5 μm である。

(4) 冷却器

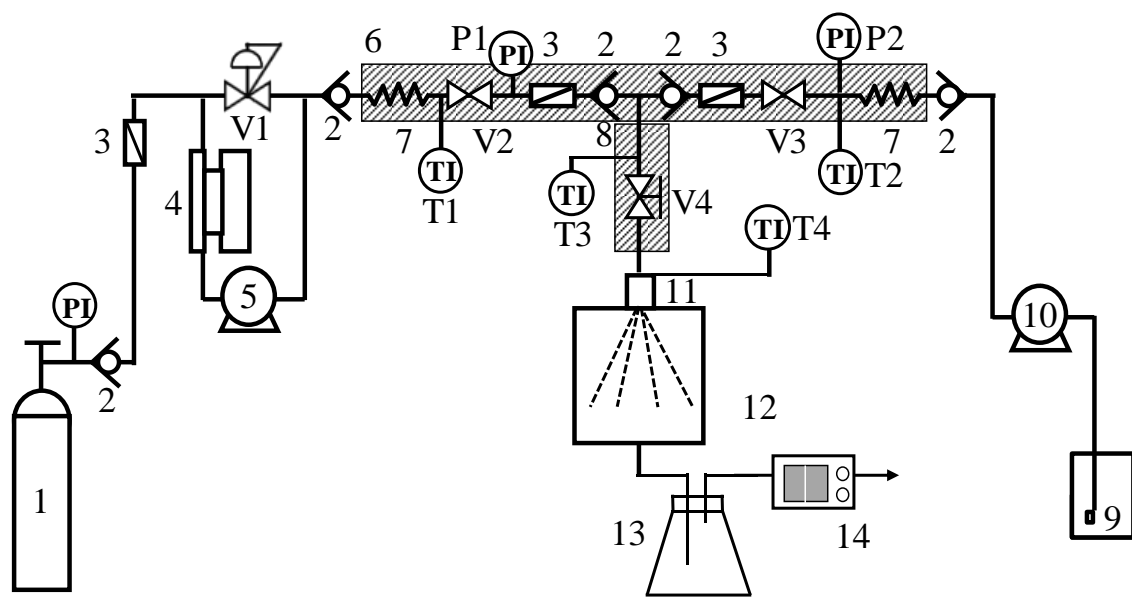
トーマス科学器械（株）製の密閉系向循環式ハンディークーラー TRL-108E を使用した。仕様は、温度調節範囲 $-10\sim 20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、最大流量 9 L/min である。

(5) 加圧ポンプ

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-FX-40(J)を使用した。仕様は、設定流量範囲 1.5 \sim 43.2 mL/min、最大吐出圧力 35 MPa である。

(6) ヒーター

配管加熱用のヒーターとして、アズワン（株）製のリボンヒーターを使用した。仕様は、材質がガラスクロスで消費電力 100 V、最高使用温度 400 $^{\circ}\text{C}$ である。なお、温度コントローラー（T1 \sim T3）にはアズワン（株）製のデジタル温度調節器 TC-1000 を使用した。 $\pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ で温度制御可能である。



- | | | | |
|--------------|-----------|-----------|----------------|
| 1. 液化炭酸ガスボンベ | 6. ヒーター | 11. 噴霧ノズル | PI. 圧力計 |
| 2. 逆止弁 | 7. 予熱器 | 12. 噴霧部 | TI. 温度計 |
| 3. フィルター | 8. 混合部 | 13. 気液分離器 | V1. 背圧弁 |
| 4. 冷却器 | 9. 溶液 | 14. 流量計 | V2~V3. ストップバルブ |
| 5. 加圧ポンプ | 10. 送液ポンプ | | V4. 流量調節バルブ |

Figure 4.1 流量測定装置図

(7) 予熱器

住友金属工業（株）製の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。

(8) 混合部

混合部は混合部太さ（配管径）により 2 種類の混合部を使用した。

・配管径 1/4 インチ

Swagelok 製のステンレス鋼製クロス型パイプ継手 SS-400-4 および住友金属工業（株）製のステンレスパイプを使用した。ステンレスパイプの仕様は、材質 SUS316、外径 1/4 インチ、内径 3.05 mm である。

・配管径 1/8 インチ

Swagelok 製のステンレス鋼製クロス型パイプ継手 SS-200-3 および住友金属工業（株）製のステンレスパイプを使用した。ステンレスパイプの仕様は、材質 SUS316、外径 1/8 インチ、内径 1.395 mm である。

(9) 溶液

エタノール-ジクロロメタンの混合溶媒（体積比 1 : 1）にテオフィリンを溶解させた溶液である。

(10) 送液ポンプ

東京理化工業（株）製の中・高圧送液ポンプ KP12-13 を使用した。仕様は、使用最高圧力は 25 MPa、流量設定範囲は 0.1~10.0 mL/min である。

(11) 噴霧ノズル

耐圧硝子工業（株）製のオリフィスノズルを使用した。仕様は、材質 SUS316、ノズル径 75 μm 、ノズル長 50 μm である。また、本オリフィスノズルはカートリッジヒーターにより加熱可能な構造となっている。オリフィスノズルの概略図は Figure 4.3 に示した通りである。また、噴霧ノズル加熱用のヒーターとして、耐圧硝子工業（株）製のカートリッジヒーターを使用した。仕様は、電圧 100 V、消費電力 70 W である。なお、温度コントローラー(T4)には耐圧硝子工業（株）製の制御盤（コントロール BOX）を使用した。

(12) 噴霧部

半径 30 mm、高さ 93 mm のガラス製の円筒および半径 52.5 mm、高さ 93 mm

の亚克力製の円筒で構成された容器をノズルに取り付けた。

(13) 気液分離器

噴霧後の二酸化炭素と液体溶媒の気液分離器として、AGC テクノグラス(株)製の三角フラスコ(内容量 1000 mL)を使用した。また、アズワン(株)製のシリコン栓に、それぞれ二つずつ立てに穴を開け、その穴に住友金属工業(株)製のステンレスパイプ(材質 SUS316, 外径 1/4 インチ)を通したものを作成し、三角フラスコに蓋をした。取り付けた蓋のステンレスパイプの端をそれぞれ噴霧部と流量計に繋げた。

(14) 流量計

アズビル(株)製の気体用マスフローメータ CMS シリーズ CMS0050 を使用した。仕様は、空気流量レンジ 0~50 L/min, 使用圧力範囲-0.07~1.0 MPa である。

V1. 背圧弁

TESCOM 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 °C である。

V2-V3. ストップバルブ

Butech 製のニードルバルブ SLPV41R を使用した。仕様は、材質 SUS316, 使用可能温度-73~315 °C, 最大使用圧力 79 MPa である。

V4. 流量調節バルブ

Swagelok 製のニードル式流量調節バルブを使用した。仕様は、材質 SUS316, 使用可能温度-65~450 °C, 最大使用圧力 23.6 MPa である。

TI. 温度計

(1) 配管の温度を測定する温度計 (T1) として、横河計測(株)製のデジタル温度計 TX10-01 を使用した。分解能は-200.0~199.9 °Cでは 0.1 °C, 200 °C以上では 1 °C である。なお、熱電対には K 熱電対を使用した。

(2) 温度計 T2 および T3 は前述の通りである。

(3) 噴霧ノズルの温度を測定する温度計 (T4) として耐圧硝子工業(株)製の制御盤(コントロール BOX)を使用した。

PI. 圧力計

(1) 圧力計 P1 として、長野計器(株)製のブルドン式圧力計を使用した。仕様

は、材質 SUS316、指示圧力 0～15 MPa、精度±0.225 MPa である。

(2) 圧力計 P2 として、Swagelok 製のステンレス鋼製汎用圧力計を使用した。仕様は、材質として SUS316、指示圧力 0～25 MPa である。

(3) 圧力計 P3 として、圧力変換器に共和電業（株）製 PG-500KU を使用した。圧力表示器は共和電業（株）製 WGA-710A を使用した。使用温度範囲は-20～70 °C、定格容量は 0～50 MPa である。

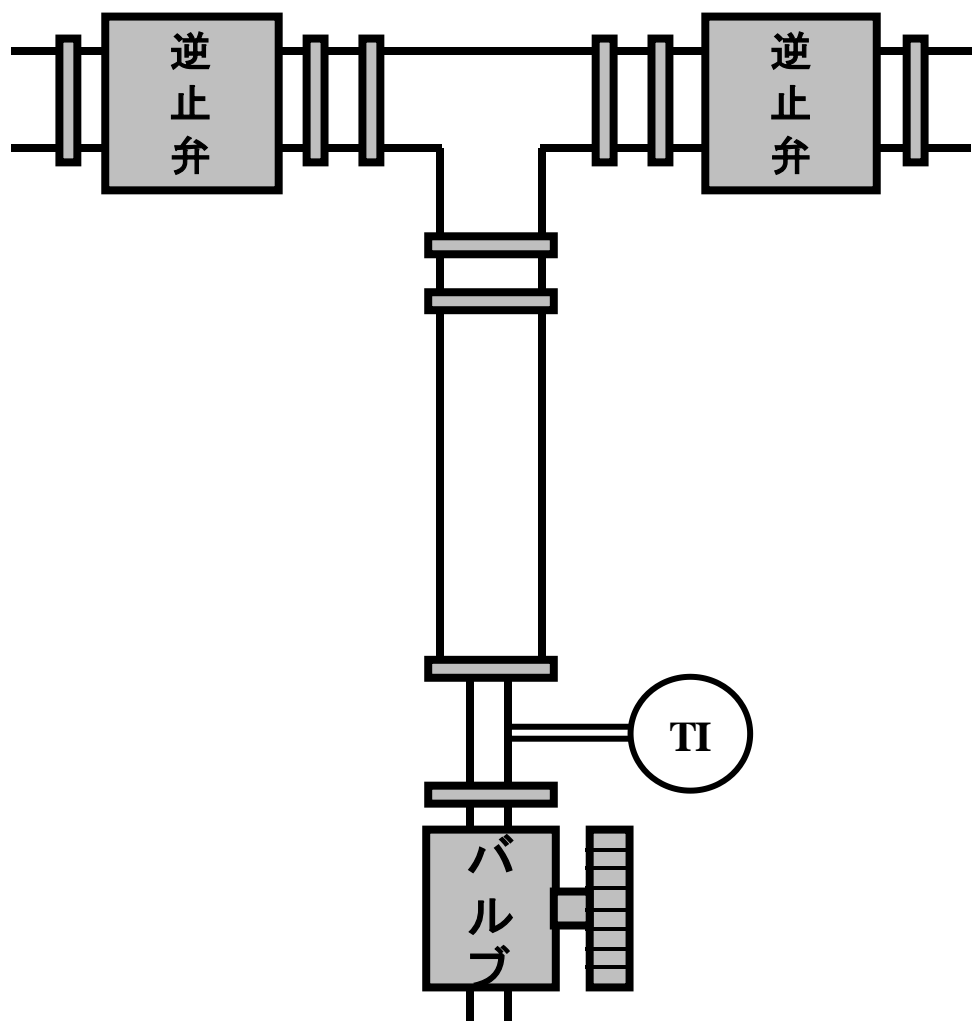


Figure 4.2 混合部の概略図

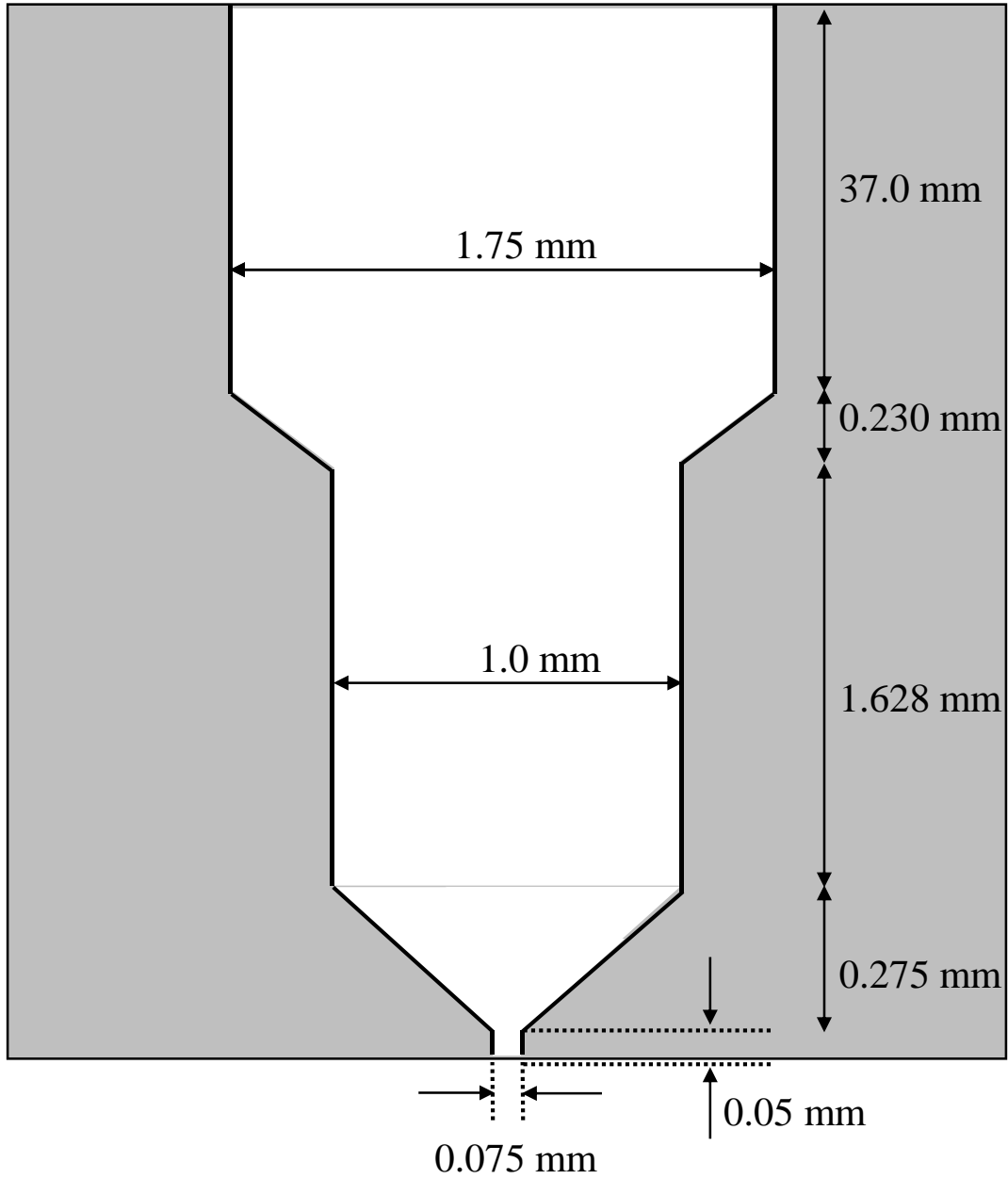


Figure 4.3 オリフィスノズルの詳細図

4.4 実験方法

本節では、本研究で行った実験方法について述べる。

4.4.1 粒子創製

「3.4 実験方法」に示したものと同様である。

4.4.2 流量測定

本手法および装置における流体の流量測定は、Figure 4.3 に示した実験装置を用いて行った。流量測定実験の手順を以下に示す。なお、実験方法の説明に使用した数字は、Figure 4.3 の装置図と対応している。

- 1) エタノールとジクロロメタンの 1 : 1 の混合溶媒を調製した。
- 2) 冷却器(4)の電源を入れた。同時に冷却水を循環させて、供給ポンプヘッドの冷却を開始した。
- 3) 溶媒および二酸化炭素を一定の温度で供給するための各部ヒーター(T1～T3)、および噴霧ノズル温度を一定に保つためのヒーター(T4)の電源をいれ、それぞれが設定温度で安定するまで待機した。
- 4) 各部の温度が安定した後、全てのバルブ(V2～V4)が閉じていることを確認した。
- 5) 液化炭酸ボンベ(1)を開放し、加圧ポンプ(5)を最大流量に設定して加圧を開始した。
- 6) 最大流量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圧力計で圧力を確認しながら背圧弁(V1)で圧力を調節した。
- 7) 流量調節バルブ(V4)を開けて二酸化炭素を流通させ、装置の配管内の洗浄を行った。
- 8) 二酸化炭素が所定の圧力を維持しながら流通しているのを確認し、送液ポンプ(10)を所定の流量に設定して混合溶媒の送液を開始した。
- 9) 送液開始後にバルブ(V3)を開け、ジャケット内に混合流体が噴霧された後に、気液分離器で溶媒と二酸化炭素が分離されていることを確認した。
- 10) 流量計で二酸化炭素の流量が安定したことを確認し、このときの二酸化炭

素の流量を記録した。

11) バルブ(V2)を閉め、バルブを閉める前の各部の温度および圧力を実験終了時の条件として記録した。

12) 各部のヒーター(T1~T4)の電源および加圧ポンプ(5)の電源をオフにした。

13) 送液ポンプ(10)の電源をオフにし、バルブ(V2~V4)を閉めて実験を終了した。

4.5 創製粒子の分析方法

本項では、本研究で行った分析手法について述べる。

4.5.1 残留溶媒の分析

「3.5.1 残留溶媒の分析」に示したものと同様である。

4.5.2 結晶形態および平均粒径の分析

「3.5.2 結晶形態および平均粒径の分析」に示したものと同様である。

4.5.3 結晶構造の分析

「3.5.3 結晶構造の分析」に示したものと同様である。

4.5.4 融点の測定

「3.5.4 融点の測定」に示したものと同様である。

4.5.5 Reynolds 数の算出

4.4.2 の流量測定実験により得られた大気圧下における二酸化炭素の流量測定結果を基に、混合部における流体の Reynolds 数を計算した。また、本計算にお

いて流体は二酸化炭素のみであると仮定して計算を行っている。まず、連続の式(4.1)を用いて、大気圧下で測定された二酸化炭素流量から高圧条件である混合部内の流量を求めた。

$$\rho_1 V_1 = \rho_2 V_2 \quad (4.2)$$

ここで、 ρ は二酸化炭素の密度、 V は二酸化炭素の流量であり、添え字 1 および 2 は配管内部（高圧）と噴霧後（大気圧）である。また、二酸化炭素の密度は Span-Wagner 式⁹⁹⁾により算出した値を用いた。次に、混合部内の二酸化炭素流量から平均流速を求め、次の式(4.2)にしたがって Reynolds 数を算出した。

$$\text{Re} = \frac{\rho \bar{u} D}{\mu} \quad (4.1)$$

ここで、 \bar{u} は配管内の流体の平均流速、 D は配管の断面積、 μ は二酸化炭素の粘度である。また、二酸化炭素の粘度は Lee-Thodos 式¹⁰⁰⁾により算出した値を用いた。

4.6 実験結果および考察

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テオフィリン微粒子の創製において、混合部太さおよび混合部長さが創製粒子に与える影響を検討した。

4.6.1 創製粒子の残留溶媒

本研究では、溶媒としてエタノールとジクロロメタンを使用している。そこで、創製されたテオフィリン粒子に対して残留溶媒の有無を確認するために FT-IR 分析を行った。

本章では、混合部太さを $D_{\text{mix}} = 1.395 \text{ mm}$ (1/8 インチ) または 3.05 mm (1/4 インチ)、混合部長さを $L_{\text{mix}} = 5 \sim 15 \text{ cm}$ の範囲でテオフィリンの微粒化を行った。Figure 4.4 に、微粒化前の原薬と代表的な創製粒子の分析結果を示す。使用した溶媒の FT-IR 吸収ピークは、エタノールの OH 基の面外変角振動⁹⁶⁾が $620 \sim 680 \text{ cm}^{-1}$ 、ジクロロメタンの C7Cl の対称伸縮振動⁹⁷⁾が 717 cm^{-1} 、CH₂ はさみ振動⁹⁷⁾が 1467 cm^{-1} 、対称 CH 伸縮振動⁹⁷⁾が 2999 cm^{-1} である。Figure 4.4 より、原薬および創製されたテオフィリン粒子の FT-IR スペクトルの吸収ピークの位置はほぼ同様であり、創製粒子の FT-IR スペクトルに使用した溶媒の吸収ピークは確認されなかった。このことから、上記の操作条件の範囲で創製されたテオフィリン粒子中に残留溶媒が存在していないことが明らかになった。

4.6.2 創製粒子の形態および粒径

本研究で得られた粒子に対して SEM 分析により粒子の形態の観察および粒径の測定を行った。また、混合部の装置因子が粒子創製に与える影響を二酸化炭素と溶液の混合・溶解状態に着目し、考察を行った。

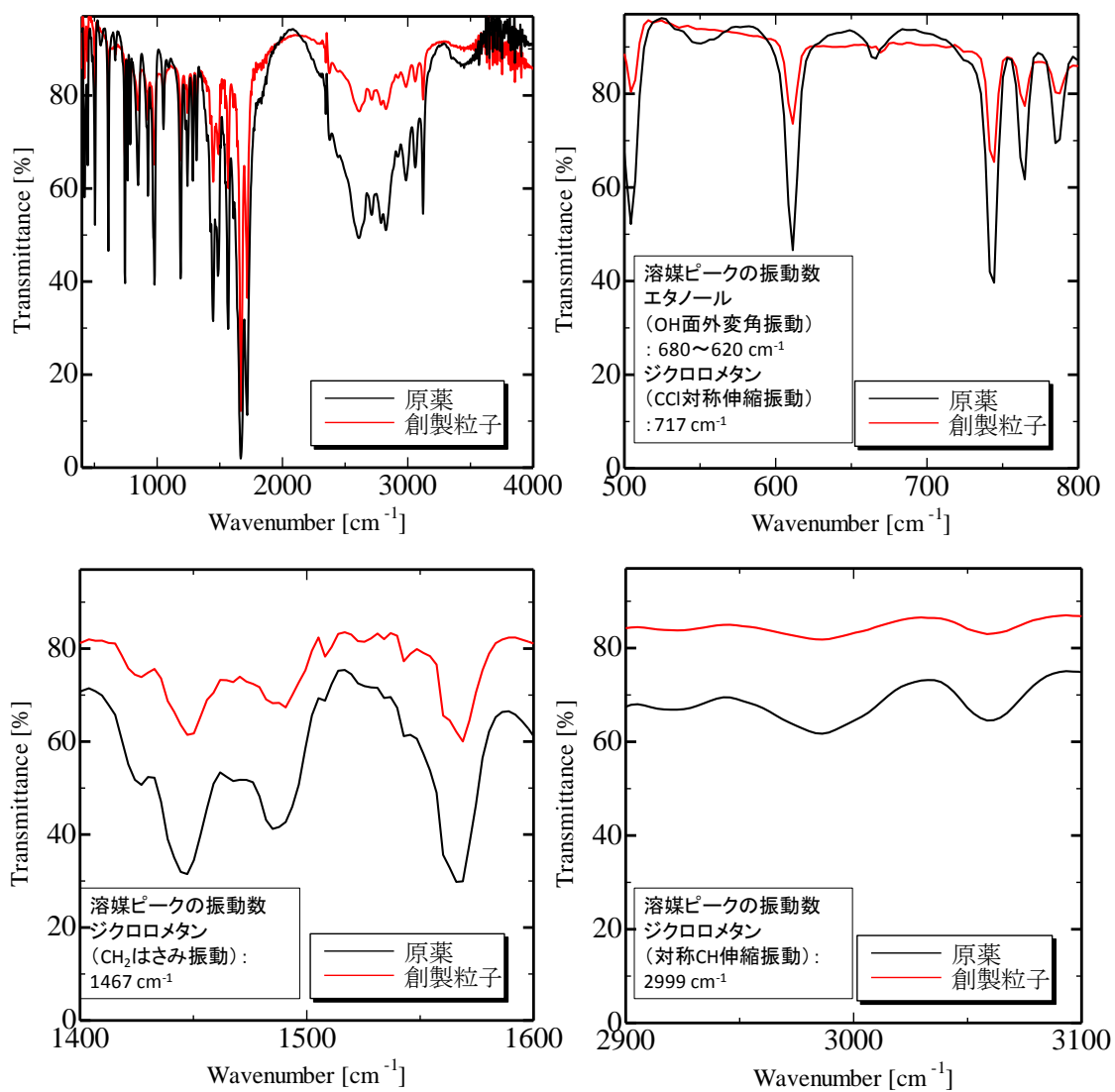


Fig. 4.4 原薬と創製粒子の FT-IR 分析結果の比較 (左上 : 400~4000 cm^{-1} , 右上 : 500~800 cm^{-1} , 左下 : 1400~1600 cm^{-1} , 右下 : 2900~3100 cm^{-1}) (実験条件 : $P_{\text{mix}} = 10.0 \text{ MPa}$, $q_s = 5.0 \text{ mL/min}$, $T_s = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{CO}_2} = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{mix}} = 308.2 \text{ K}$, $L_{\text{mix}} = 15 \text{ cm}$, $D_{\text{mix}} = 1.395 \text{ mm}$, $C_s = 10.0 \text{ kg/m}^3$, $T_{\text{noz}} = 343.2 \text{ K}$, $D_{\text{noz}} = 75 \text{ }\mu\text{m}$, $T_{\text{dry}} = 343.2 \text{ K}$)

4.6.2.1 混合部太さの影響

混合部太さが創製粒子に与える影響を検討した。詳細な実験条件を Table 4.1 に示す。原薬および混合部太さ D_{mix} が 1.395 mm (1/8 インチ) および 3.05 mm (1/4 インチ) で創製された粒子の代表的な SEM 画像を Figure 4.5 に示す。Figure 4.5 より、混合部によらず創製粒子は板状・柱状および球状の形態であることがわかった。創製粒子の形態の差異は、噴霧液滴の大きさの不均一性によって説明できる。本手法では、二酸化炭素と溶液が混合および溶解された溶体が乾燥部に噴霧され、その後二酸化炭素の膨張により溶液が微細化される。この際に得られる液滴の大きさは不均一であり、二酸化炭素と溶液の混合および溶解状態によって微細液滴と粗大液滴の割合が変化する。この液滴の大きさの違いにより、小さい液滴の場合は、結晶の表面エネルギーが最小となるような平衡形（球形）の粒子が生じる。一方、大きい液滴の場合は結晶成長により決定される成長形（板状および柱状）の粒子が生じたと考える。以上のことから、本手法による創製粒子において複数の形態が得られたと考える。

また、創製粒子に対する混合部太さの影響を Table 4.2 に示し、各混合部太さの条件で得られた粒径分布を Figure 4.6 に示す。これより、創製された粒子の平均粒径は 244.7~251.2 nm であり、混合部太さの増加にともないテオフィリン粒子の平均粒径は増大し、粒径分布は広くなり、大粒径側にシフトしていることがわかった。

混合部太さは、混合部内の流体の流れの状態により説明できる。Table 4.3 に、各混合部太さでの混合部内での二酸化炭素流量、流速および Reynolds 数を示す。Table 4.3 より、混合部太さによらず混合部内の流体の流れは乱流であり、また、混合部太さが細い方が Reynolds 数は大きくなることがわかる。混合部太さが細い条件では混合部内の乱流効果が大きいため、二酸化炭素と溶液の混合と溶解が促進される。これにより、噴霧液滴は微細化効果が小さい場合と比べて、粗大液滴が減少し、微細液滴が形成されやすくなるため、粒径分布が狭くなり、創製粒子の粒径が減少すると考える。以上の考察から、混合部太さにより混合部内の流体の流れを操作可能であり、混合部太さが創製粒子に与える影響は二

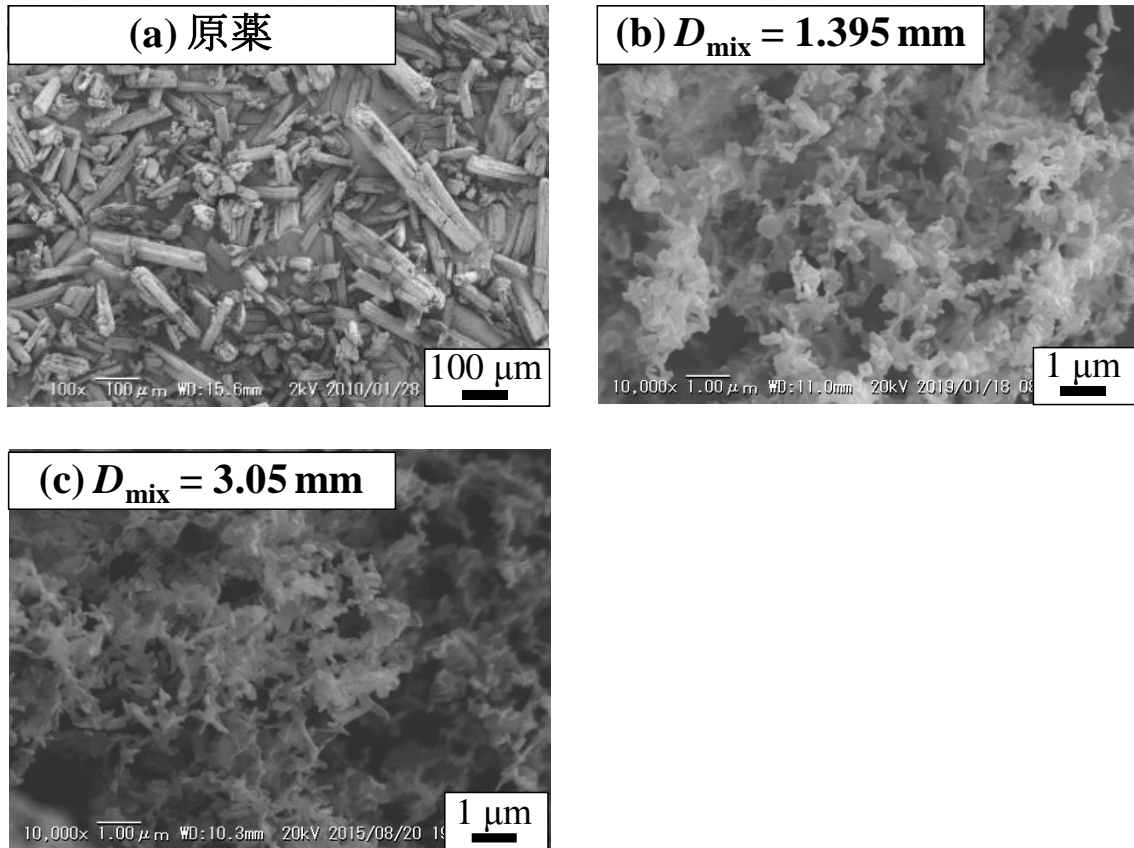


Figure 4.5 種々の混合部太さで得られた SEM 分析結果 ((a) 原薬, (b) $D_{\text{mix}} = 1.395 \text{ mm}$, (c) $D_{\text{mix}} = 3.05 \text{ mm}$) (実験条件: $P_{\text{mix}} = 10.0 \text{ MPa}$, $q_s = 5.0 \text{ mL/min}$, $T_s = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{CO}_2} = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{mix}} = 308.2 \text{ K}$, $L_{\text{mix}} = 5 \text{ cm}$, $C_s = 10.0 \text{ kg/m}^3$, $T_{\text{noz}} = 343.2 \text{ K}$, $D_{\text{noz}} = 75 \text{ μm}$, $T_{\text{dry}} = 343.2 \text{ K}$)

Table 4.2 粒子創製に対する混合部太さの影響 (実験条件: $P_{\text{mix}} = 10.0 \text{ MPa}$, $q_s = 5.0 \text{ mL/min}$, $T_s = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{CO}_2} = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{mix}} = 308.2 \text{ K}$, $L_{\text{mix}} = 5 \text{ cm}$, $D_{\text{mix}} = 1.395 \text{ mm}$ または 3.05 mm , $C_s = 10.0 \text{ kg/m}^3$, $T_{\text{noz}} = 343.2 \text{ K}$, $D_{\text{noz}} = 75 \text{ }\mu\text{m}$, $T_{\text{dry}} = 343.2 \text{ K}$)

混合部太さ [mm]	原薬	1.395	3.05
平均粒径 [nm]	71000	244.7	251.2
CV 値 [%]		46.7	37.9

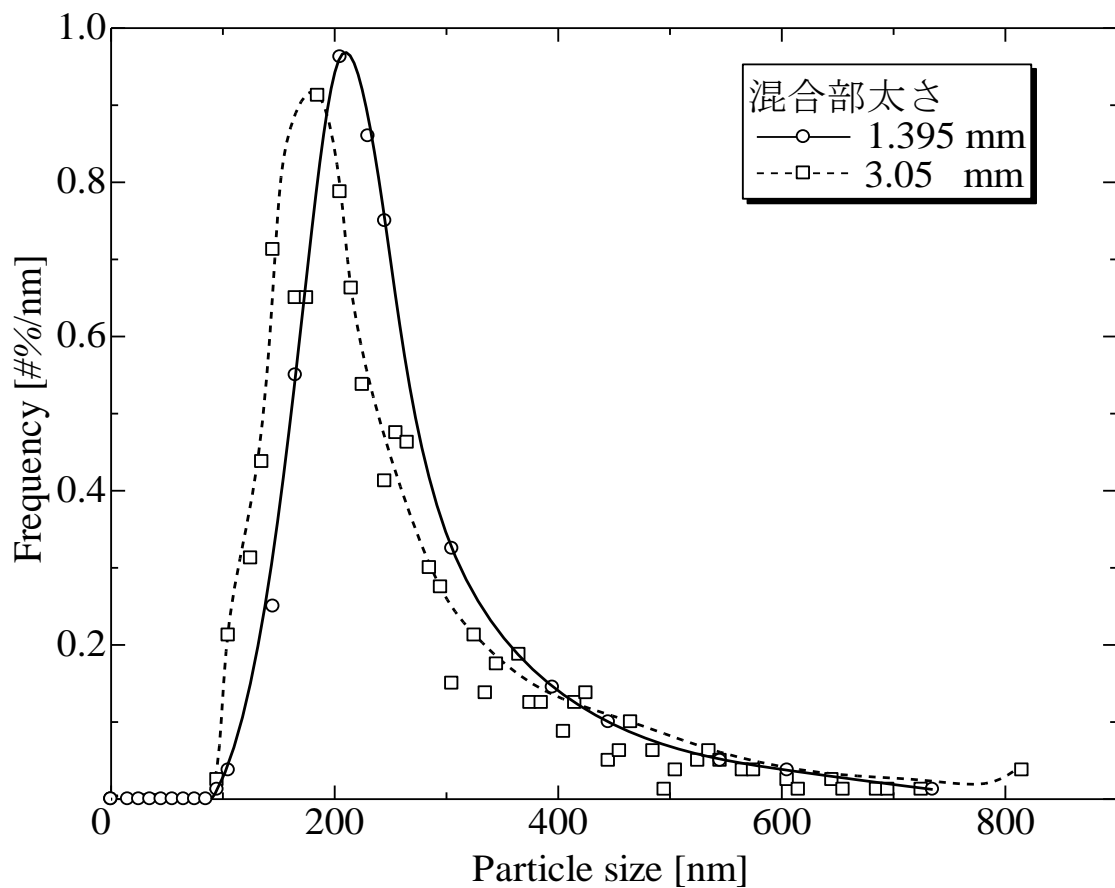


Figure 4.6 種々の混合部太さで得られた粒径分布 (○ : $D_{\text{mix}} = 1.395 \text{ mm}$, □ : $D_{\text{mix}} = 3.05 \text{ mm}$) (実験条件 : $P_{\text{mix}} = 10.0 \text{ Mpa}$, $q_s = 5.0 \text{ mL/min}$, $T_s = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{CO}_2} = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{mix}} = 308.2 \text{ K}$, $L_{\text{mix}} = 5 \text{ cm}$, $C_s = 10.0 \text{ kg/m}^3$, $T_{\text{noz}} = 343.2 \text{ K}$, $D_{\text{noz}} = 75 \text{ }\mu\text{m}$, $T_{\text{dry}} = 343.2 \text{ K}$)

Table 4.3 種々の混合部太さにおける Reynolds 数の計算結果（実験条件： $P_{\text{mix}} = 10.0 \text{ MPa}$, $q_s = 5.0 \text{ mL/min}$, $T_s = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{CO}_2} = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{mix}} = 308.2 \text{ K}$, $L_{\text{mix}} = 5 \text{ cm}$, $D_{\text{mix}} = 1.395$ または 3.05 mm , $C_s = 10.0 \text{ kg/m}^3$, $T_{\text{noz}} = 343.2 \text{ K}$, $D_{\text{noz}} = 75 \text{ }\mu\text{m}$, $T_{\text{dry}} = 343.2 \text{ K}$ ）

混合部太さ（内径） [mm]	1.395	3.05
平均粒径 [nm]	244.7	251.2
二酸化炭素流量 [L/min]	20.2	19
配管内の超臨界二酸化炭素流速 [m/s]	0.594	0.108
Reynolds 数 [-]	9999	4216

酸化炭素の膨張による液滴の微細化効果により形成される液滴サイズに起因していると考えられる。

4.6.2.2 混合部長さの影響

混合部長さが創製粒子に与える影響を検討した。詳細な実験条件を Table 4.4 に示す。原薬および混合部長さが 5, 10 および 15 cm の条件で創製された粒子の SEM 画像を Figure 4.7 に示す。Figure 4.7 より、混合部長さによらず創製粒子は板状・柱状および球状であることがわかった。創製粒子の形態の差異は、噴霧液滴の大きさの不均一性により説明可能であり、混合部太さの影響検討の考察と同様である。また、創製粒子に対する混合部長さの影響を Table 4.5 に示し、種々の混合部長さの条件で得られた粒径分布を Figure 4.8 に示す。これらより、創製された粒子の平均粒径は 232.9~244.7 nm であり、混合部長さが短い条件ではテオフィリン粒子の平均粒径は増加し、粒径分布は大粒径側にシフトし、分布は広くなることがわかった。

混合部長さの影響は、二酸化炭素と溶液の接触時間の増加で説明できる。Figure 4.9 に混合部長さが長い条件における粒子創製の模式図を示す。混合部長さが長い条件では混合部での流体の接触時間が長くなり、二酸化炭素と溶液の混合・溶解が促進される。これにより、噴霧液滴は微細化効果が小さい場合と比べて、粗大液滴が減少し、微細液滴が形成されやすくなるため、粒径分布が狭くなり、創製粒子の粒径が減少すると考える。以上の考察から、混合部長さの影響は減圧時の二酸化炭素の膨張による液滴の微細化効果により変化した噴霧液滴サイズに起因していると考えられる。これは、混合部太さと同様の影響である。したがって、混合部の装置因子は、二酸化炭素と溶液の混合状態および接触時間を操作することで、二酸化炭素の膨張による液滴の微細化効果を操作し、得られる噴霧液滴のサイズの大小によって、創製粒子の粒径を制御可能であると考える。

また、種々の混合部太さおよび混合部長さでの Reynolds 数については、本論文の最後の付録を参照されたい。

Table 4.4 混合部長さが粒子創製に与える影響検討における実験条件

操作因子		設定値
混合圧力	P_{mix} [MPa]	10.0
溶液流量	q_s [mL/min]	5.0
溶液供給温度	T_s [K]	308.2
二酸化炭素供給温度	T_{CO_2} [K]	308.2
混合温度	T_{mix} [K]	308.2
混合部長さ	L_{mix} [cm]	5, 10, 15
混合部太さ	D_{mix} [mm]	1.395
溶液濃度	C_s [kg/m ³]	10.0
噴霧ノズル温度	T_{noz} [K]	343.2
噴霧ノズル径	D_{noz} [μm]	75
乾燥部温度	T_{dry} [K]	343.2

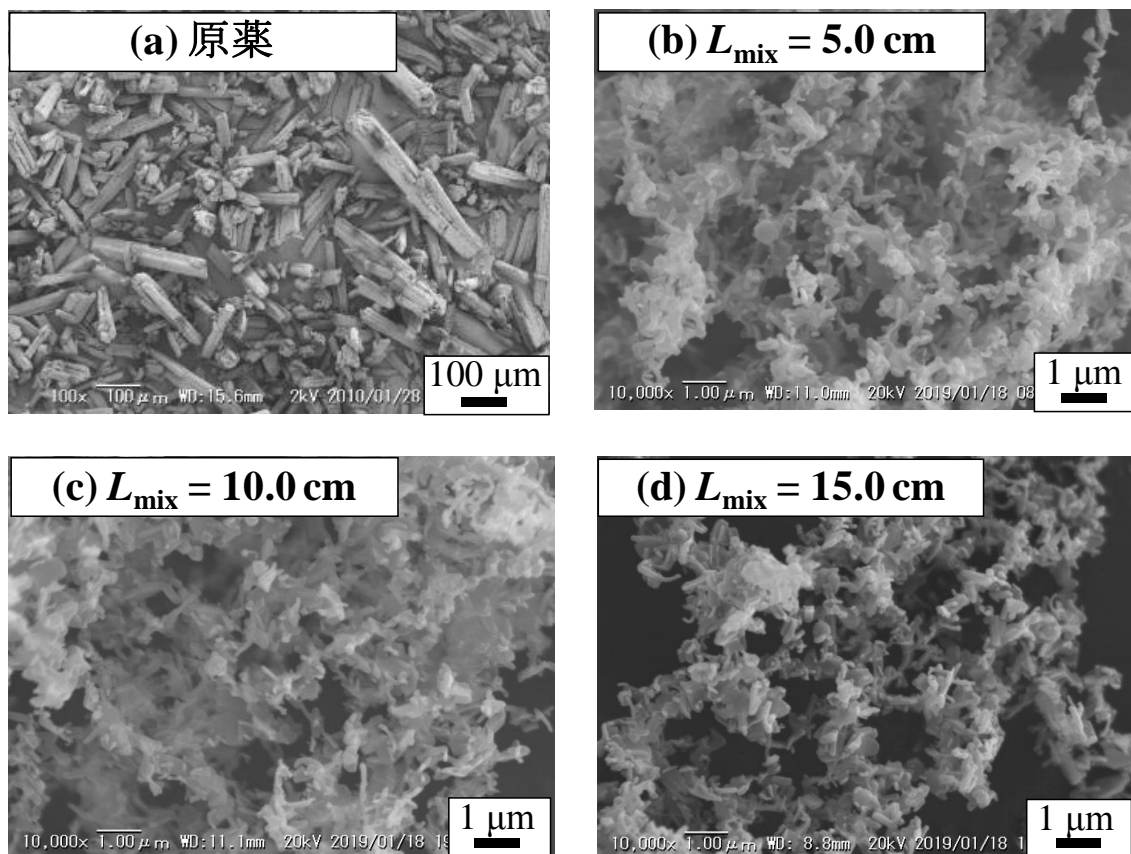


Figure 4.7 種々の混合部長さで得られた SEM 分析結果((a) 原薬, (b) $L_{\text{mix}} = 5 \text{ cm}$, (c) $L_{\text{mix}} = 10 \text{ cm}$, (d) $L_{\text{mix}} = 15 \text{ cm}$) (実験条件: $P_{\text{mix}} = 10.0 \text{ MPa}$, $q_s = 5.0 \text{ mL/min}$, $T_s = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{CO}_2} = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{mix}} = 308.2 \text{ K}$, $D_{\text{mix}} = 3.05 \text{ mm}$, $C_s = 10.0 \text{ kg/m}^3$, $T_{\text{noz}} = 343.2 \text{ K}$, $D_{\text{noz}} = 75 \text{ μm}$, $T_{\text{dry}} = 343.2 \text{ K}$)

Table 4.5 粒子創製に対する混合部長さの影響 (実験条件: $P_{\text{mix}} = 10.0 \text{ MPa}$, $q_s = 5.0 \text{ mL/min}$, $T_s = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{CO}_2} = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{mix}} = 308.2 \text{ K}$, $L_{\text{mix}} = 5 \sim 15 \text{ cm}$, $D_{\text{mix}} = 1.395 \text{ mm}$, $C_s = 10.0 \text{ kg/m}^3$, $T_{\text{noz}} = 343.2 \text{ K}$, $D_{\text{noz}} = 75 \text{ }\mu\text{m}$, $T_{\text{dry}} = 343.2 \text{ K}$)

混合部長さ [cm]	原薬	5.0	10.0	15.0
平均粒径 [nm]	71000	244.7	238.6	232.9
CV 値 [%]		45.7	46.4	40.6

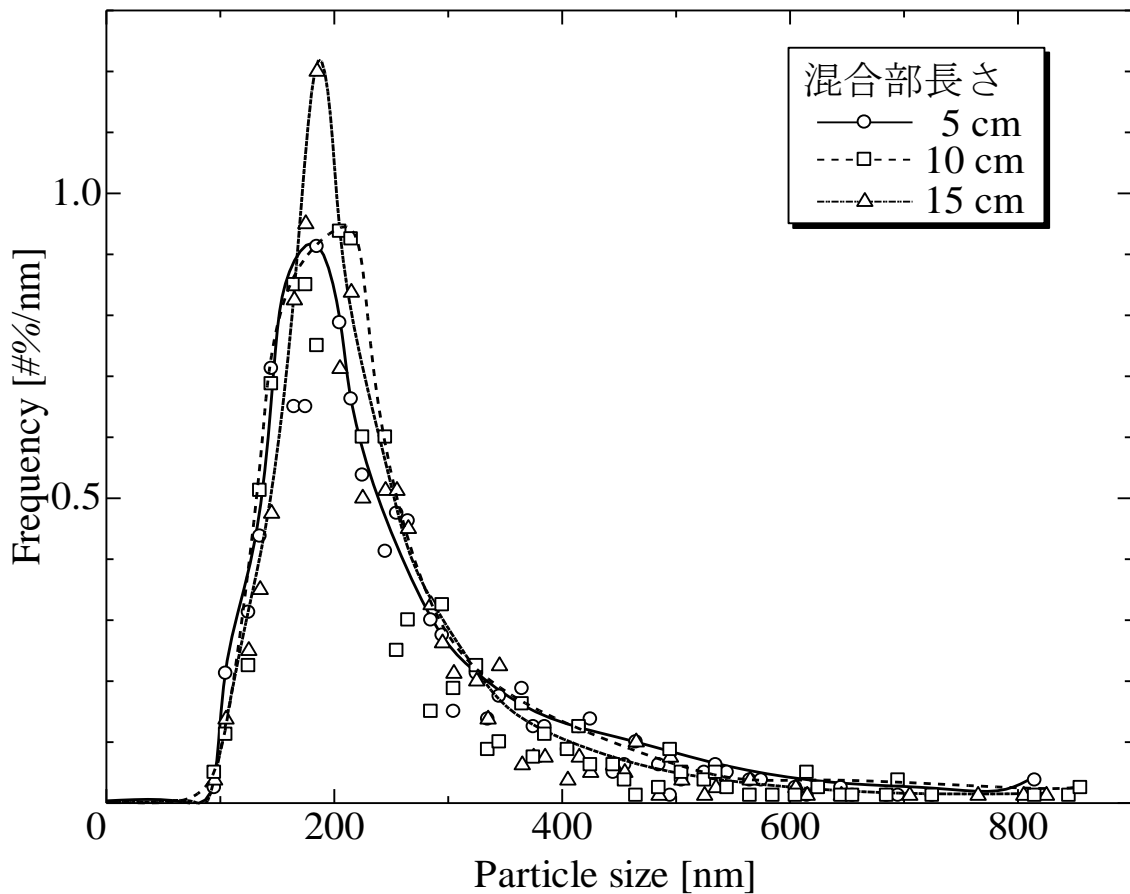


Figure 4.8 種々の混合部長さで得られた粒径分布 (○ : $L_{\text{mix}} = 5 \text{ cm}$, □ : $L_{\text{mix}} = 10 \text{ cm}$, △ : $L_{\text{mix}} = 15 \text{ cm}$), (実験条件 : $P_{\text{mix}} = 10.0 \text{ MPa}$, $q_s = 5.0 \text{ mL/min}$, $T_s = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{CO}_2} = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{mix}} = 308.2 \text{ K}$, $D_{\text{mix}} = 3.05 \text{ mm}$, $C_s = 10.0 \text{ kg/m}^3$, $T_{\text{noz}} = 343.2 \text{ K}$, $D_{\text{noz}} = 75 \text{ }\mu\text{m}$, $T_{\text{dry}} = 343.2 \text{ K}$)

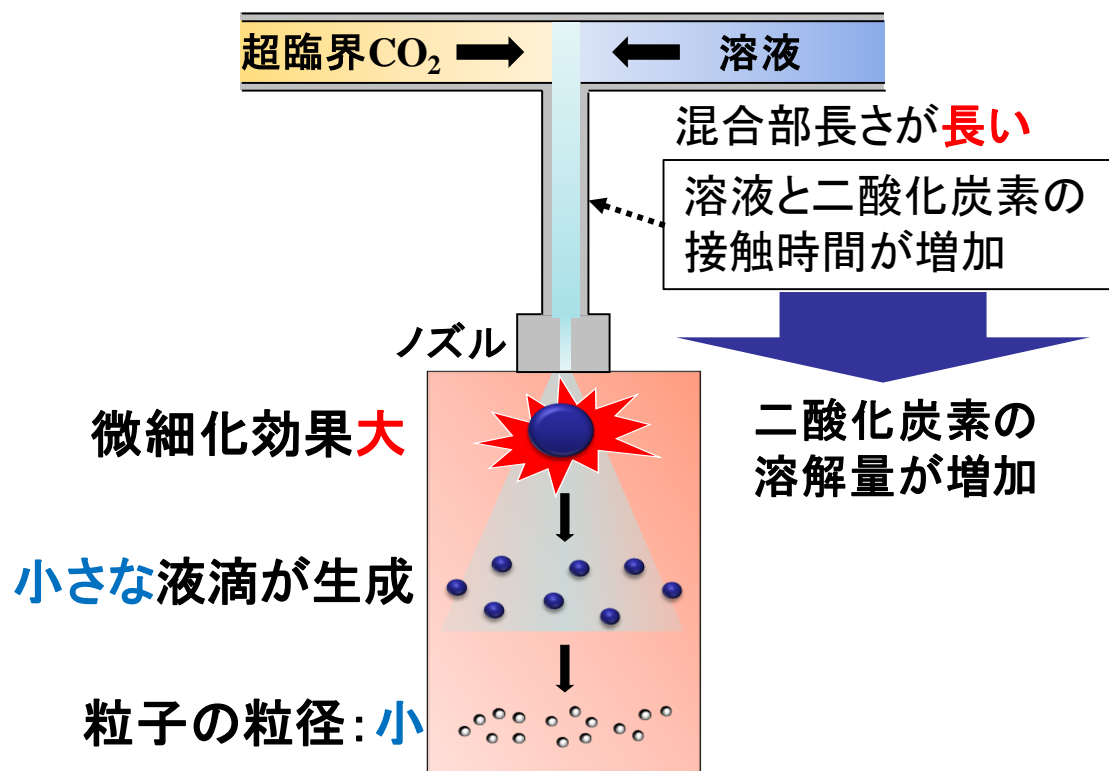


Figure 4.9 混合部長さが長い条件における粒子創製の模式図

4.6.3 創製粒子の結晶構造

XRD 分析により、全ての操作条件において得られた創製粒子の結晶構造を測定した。Figure 4.10 に示すように、テオフィリンには結晶多形が複数報告されている⁹⁸⁾。Figure 4.11 に、微粒化前の原薬および代表的な分析結果として混合部太さ $D_{\text{mix}} = 1.395 \text{ mm}$ かつ混合部長さ $L_{\text{mix}} = 15 \text{ cm}$ の操作条件で創製された粒子の XRD パターンを示す。Figures 4.10 および 4.11 より、原薬および創製粒子の結晶構造は速度論的室温安定形 (Form II) であり、本手法による微粒化前後でテオフィリン粒子の結晶構造は変化していないことがわかった。

4.6.4 創製粒子の融点

DSC 分析により全ての操作条件において得られた創製粒子の融解温度および融解エンタルピーを測定した。テオフィリン原薬および創製粒子の測定結果を Table 4.6 に示す。これより、本手法により創製された粒子の融解温度は原薬と変わらないが、融解エンタルピーは原薬よりも低いことがわかった。また、融解エンタルピーの減少は、創製されたテオフィリン粒子の粒径の減少により表面積の増加し、表面エネルギーの増加によって引き起こされたと推察される。詳細な DSC 分析で得られた吸熱ピークについては、本論文の最後の付録を参照されたい。

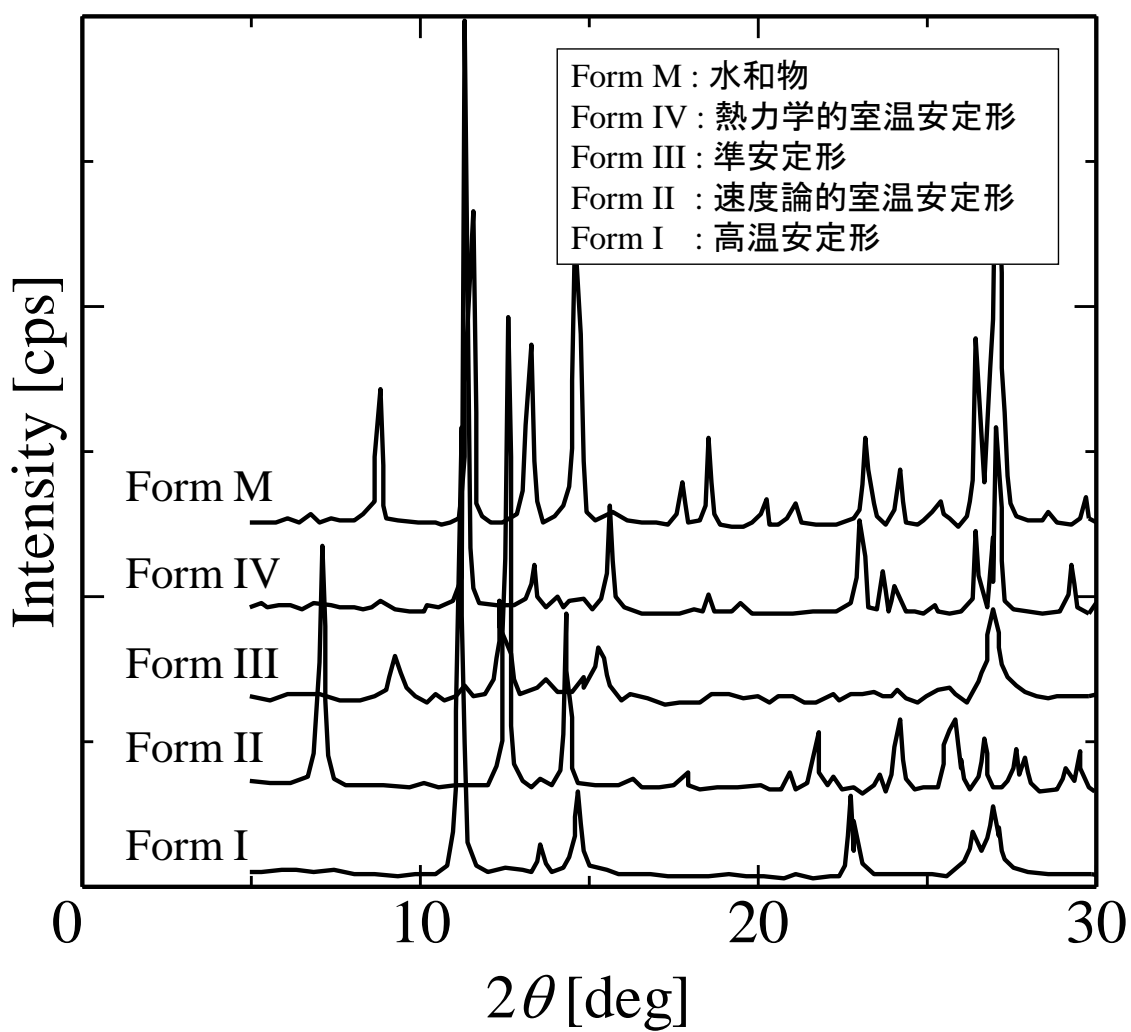


Figure 4.10 テオフィリンの結晶多形の XRD 文献値⁹⁸⁾

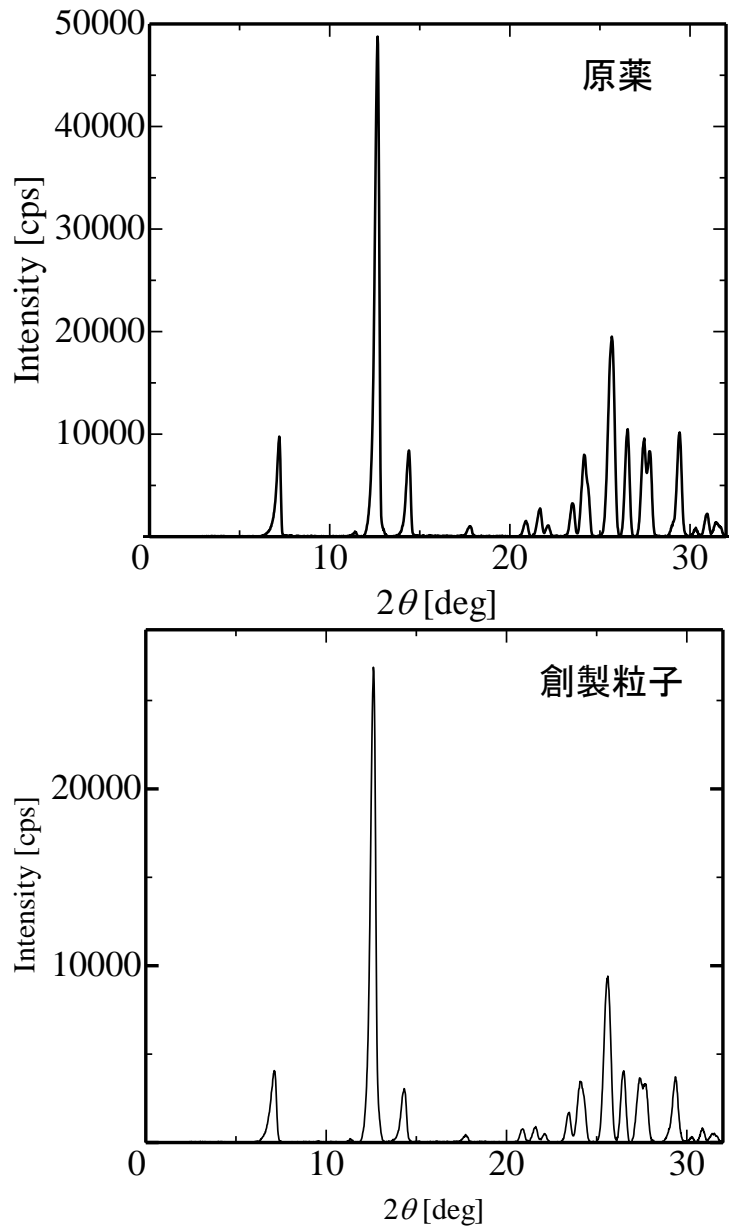


Figure 4.11 原薬と創製粒子の XRD 分析結果の比較 (実験条件: $P_{\text{mix}} = 10.0 \text{ MPa}$, $q_s = 5.0 \text{ mL/min}$, $T_s = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{CO}_2} = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{mix}} = 308.2 \text{ K}$, $L_{\text{mix}} = 15 \text{ cm}$, $D_{\text{mix}} = 1.395 \text{ mm}$, $C_s = 10.0 \text{ kg/m}^3$, $T_{\text{noz}} = 343.2 \text{ K}$, $D_{\text{noz}} = 75 \text{ }\mu\text{m}$, $T_{\text{dry}} = 343.2 \text{ K}$)

Table 4.6 原薬と創製粒子の DSC 分析結果の比較 (実験条件 : $P_{\text{mix}} = 10.0 \text{ MPa}$, $q_s = 5.0 \text{ mL/min}$, $T_s = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{CO}_2} = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{mix}} = 308.2 \text{ K}$, $L_{\text{mix}} = 15 \text{ cm}$, $D_{\text{mix}} = 1.395 \text{ mm}$, $C_s = 10.0 \text{ kg/m}^3$, $T_{\text{noz}} = 343.2 \text{ K}$, $D_{\text{noz}} = 75 \text{ }\mu\text{m}$, $T_{\text{dry}} = 343.2 \text{ K}$)

	融点 T_m [K]	融解エンタルピー H_{fus} [J/g]
原薬	543.8	145.2
創製粒子	543.5	141.0

4.7 第4章の総括

本章では、本手法による微粒化において混合部太さおよび混合部長さが創製粒子に与える影響について研究することで以下の結論を得た。

- 1) 本章で検討を行った全ての操作条件において創製された粒子に残留溶媒は確認されなかった。
- 2) 本章で検討を行った全ての操作条件において創製された粒子は凝集体であり、一次粒子の結晶形態は板状、柱状、および球状であった。これは、噴霧液滴サイズの不均一性の影響である。この液滴サイズの違いから、小さな液滴からは結晶の表面エネルギーが最小となる平衡形（球状）が生じ、大きな液滴からは結晶成長によって成長形（板状および柱状）が生じる。以上のことから、本手法による創製粒子は複数の結晶形態を有する。
- 3) 混合部太さを 1.395 mm および 3.05 mm の条件で微粒子創製が可能であり、混合部太さが細い条件において創製粒子の粒径が減少し、粒径分布が小粒径側にシフトした。これは、混合部の流体の流れが変化した影響である。混合部太さが細い条件では混合部内の乱流効果が大きいため、二酸化炭素と溶液の混合および溶解が促進した。これにより、二酸化炭素の膨張による液滴の微細化効果が大きくなり、粗大液滴が減少するため、粒径分布が狭まり、創製粒子の粒径が減少した。
- 4) 混合部長さを 5.0～15.0 cm の範囲で微粒子創製が可能であり、混合部長さが長いほど創製粒子の粒径は減少する傾向が得られ、粒径分布が狭くなった。これは、混合部における二酸化炭素と溶液の接触時間の変化した影響である。混合部長さが長いほど、二酸化炭素と溶液の混合および溶解が促進し、より微細な液滴が形成される。これにより、粒径分布が狭まり、創製粒子の粒径が減少した。
- 5) 本章で検討した操作条件の範囲において混合部太さおよび混合部長さの変化は、創製粒子の結晶構造に影響を与えないことを明らかにした。
- 6) 本章で検討した操作条件の範囲において創製された粒子の融解エンタルピーは原薬と比べて減少していることがわかった。

7) 混合部太さおよび混合部長さによって混合流体の流れの状態 (Re 数), および接触時間を操作し, 二酸化炭素と溶液の混合・溶解を促進させる操作条件にすることで, 創製粒子の粒径が減少する傾向が得られた. これは, 減圧時に二酸化炭素の急速な膨張によって生じる噴霧液滴の微細化効果が増大した影響である. 本手法において超臨界二酸化炭素は流体の霧化媒体として使用されており, 減圧する際に生じる二酸化炭素の急速な膨張によって晶析場となる液滴を微細化している. したがって, 二酸化炭素と溶液の混合・溶解を促進することは, 噴霧液滴の微細化効果の向上へとつながり, 創製粒子の粒径を減少させることになる.

以上のことから, 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テオフィリンの粒子創製において二酸化炭素と溶液の混合および溶解状態に影響を与える因子によって創製粒子の粒径を制御できることを示した.

第5章 実験－乾燥部の操作因子の影響－

5.1 本章の目的および概要

本章では、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おける乾燥部の操作因子が創製粒子に与える影響を検討した。本手法の乾燥部の操作因子として噴霧ノズル温度および乾燥部温度は、噴霧される液滴温度および乾燥温度に影響を与える。そこで、これらの操作因子が創製粒子に与える影響を検討し、創製粒子の特性評価を行った。

5.2 試料

「3.2 試料」に示したものと同様である。

5.3 実験装置

本節では、本研究で使用した実験装置について述べる。

5.3.1 粒子創製

「3.3 実験装置」に示したものと同様である。

5.4 実験方法

本節では、本研究で行った実験方法について述べる。

5.4.1 粒子創製

「3.4 実験方法」に示したものと同様である。

5.5 創製粒子の分析方法

本項では、本研究で行った分析手法について述べる。

5.5.1 残留溶媒の分析

「3.5.1 残留溶媒の分析」に示したものと同様である。

5.5.2 結晶形態および平均粒径の分析

「3.5.2 結晶形態および平均粒径の分析」に示したものと同様である。

5.5.3 結晶構造の分析

「3.5.3 結晶構造の分析」に示したものと同様である。

5.5.4 融点の測定

「3.5.4 融点の測定」に示したものと同様である。

5.6 実験結果および考察

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テオフィリン微粒子の創製において、噴霧ノズル温度および乾燥部温度が創製粒子に与える影響を検討した。

5.6.1 創製粒子の残留溶媒

本研究では、溶媒としてエタノールとジクロロメタンを使用している。そこで、創製されたテオフィリン粒子に対して残留溶媒の有無を確認するために FT-IR 分析を行った。

本章では、噴霧ノズル温度を $T_{noz} = 323.2 \sim 413.2$ K、乾燥部温度を $T_{dry} = 343.2 \sim 413.2$ K の操作条件の範囲でテオフィリンの微粒化を行った。Figure 5.1 に、微粒化前の原薬と代表的な創製粒子の分析結果を示す。使用した溶媒の FT-IR の吸収ピークは、エタノールの OH 基の面外変角振動⁹⁶⁾が $620 \sim 680$ cm^{-1} 、ジクロロメタンの CCl の対称伸縮振動⁹⁷⁾が 717 cm^{-1} 、CH₂ はさみ振動⁹⁷⁾が 1467 cm^{-1} 、対称 CH 伸縮振動⁹⁷⁾が 2999 cm^{-1} である。Figure 5.1 より、原薬および創製されたテオフィリン粒子の FT-IR スペクトルの吸収ピークの位置はほぼ同様であり、創製粒子の FT-IR スペクトルに使用した溶媒の吸収ピークは確認されなかった。このことから、上記の操作条件の範囲で創製されたテオフィリン粒子中に残留溶媒が存在していないことが明らかになった。

5.6.2 創製粒子の形態および粒径

本研究で得られた粒子に対して SEM 分析により粒子の形態の観察および粒径の測定を行った。

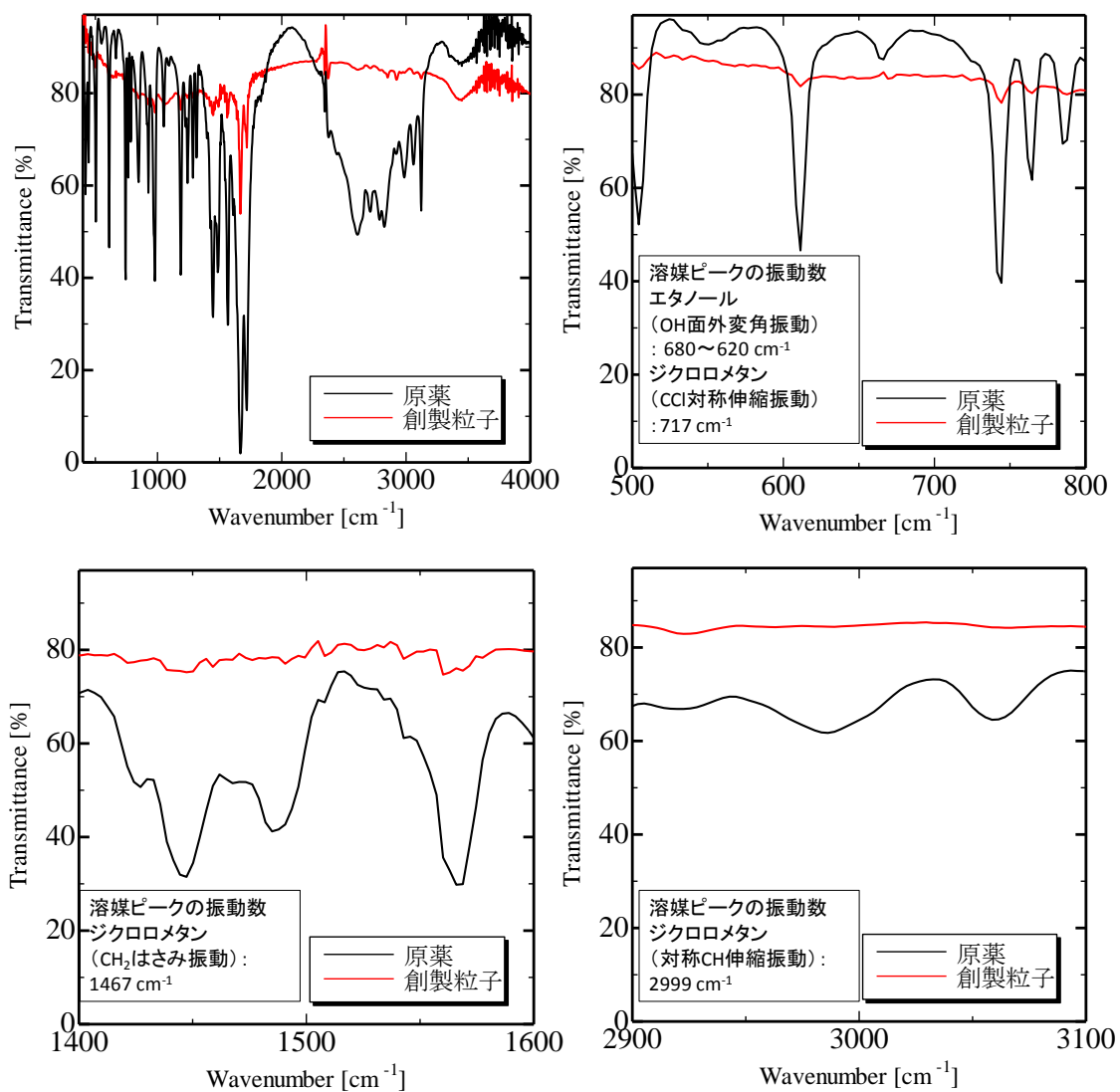


Figure 5.1 原薬と創製粒子の FT-IR 分析結果の比較 (左上 : 400~4000 cm⁻¹, 右上 : 500~800 cm⁻¹, 左下 : 1400~1600 cm⁻¹, 右下 : 2900~3100 cm⁻¹)
 (実験条件 : $P_{\text{mix}} = 10.0 \text{ MPa}$, $q_s = 5.0 \text{ mL/min}$, $T_s = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{CO}_2} = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{mix}} = 308.2 \text{ K}$, $L_{\text{mix}} = 5 \text{ cm}$, $D_{\text{mix}} = 3.05 \text{ mm}$, $C_s = 10.0 \text{ kg/m}^3$, $T_{\text{noz}} = 413.2 \text{ K}$, $D_{\text{noz}} = 75 \text{ }\mu\text{m}$, $T_{\text{dry}} = 413.2 \text{ K}$)

5.6.2.1 噴霧ノズル温度の影響

本手法によるテオフィリン微粒子の創製に対して噴霧ノズルの影響検討を行った。詳細な実験条件を Table 5.1 に示す。噴霧ノズル温度 T_{noz} が 343.2, 383.2 および 413.2 K の条件で創製された粒子を観察した。原薬および噴霧ノズル温度の影響検討により創製された粒子の代表的な SEM 画像を Figure 5.2 に示す。Figure 5.2 より、噴霧ノズル温度によらず創製粒子は板状・柱状および球状であることがわかった。

創製粒子の形態の差異は、噴霧液滴の大きさの不均一性によって説明できる。本手法では、二酸化炭素と溶液が混合および溶解された溶体が乾燥部に噴霧され、その後に二酸化炭素の膨張により溶液が微細化される。この際に得られる液滴の大きさは不均一であり、二酸化炭素と溶液の混合および溶解状態によって微細液滴と粗大液滴の割合が変化する。この液滴の大きさの違いにより、小さい液滴の場合は、結晶の表面エネルギーが最小となるような平衡形（球形）の粒子が生じる。一方、大きい液滴の場合は結晶成長により決定される成長形（板状および柱状）の粒子が生じたと考える。以上のことから、本手法による創製粒子において複数の形態が得られたと考える。

創製テオフィリン粒子に及ぼす噴霧ノズル温度の影響を Table 5.2 に示し、各噴霧ノズル温度の条件で得られた粒径分布を Figure 5.3 に示す。これより、創製された粒子の平均粒径は 251.2~273.9 nm であり、噴霧ノズル温度の増加にともないテオフィリン粒子の平均粒径は増加し、粒径分布が広がることがわかった。

噴霧ノズル温度が創製粒子に与える影響は、次項の乾燥部温度の影響とともに説明する。

Table 5.1 噴霧ノズル温度が粒子創製に与える影響検討における実験条件

操作因子		設定値
混合圧力	P_{mix} [MPa]	10.0
溶液流量	q_s [mL/min]	5.0
溶液供給温度	T_s [K]	308.2
二酸化炭素供給温度	T_{CO_2} [K]	308.2
混合温度	T_{mix} [K]	308.2
混合部長さ	L_{mix} [cm]	5
混合部太さ	D_{mix} [mm]	3.05
溶液濃度	C_s [kg/m ³]	10.0
噴霧ノズル温度	T_{noz} [K]	343.2, 383.2, 413.2
噴霧ノズル径	D_{noz} [μm]	75
乾燥部温度	T_{dry} [K]	343.2

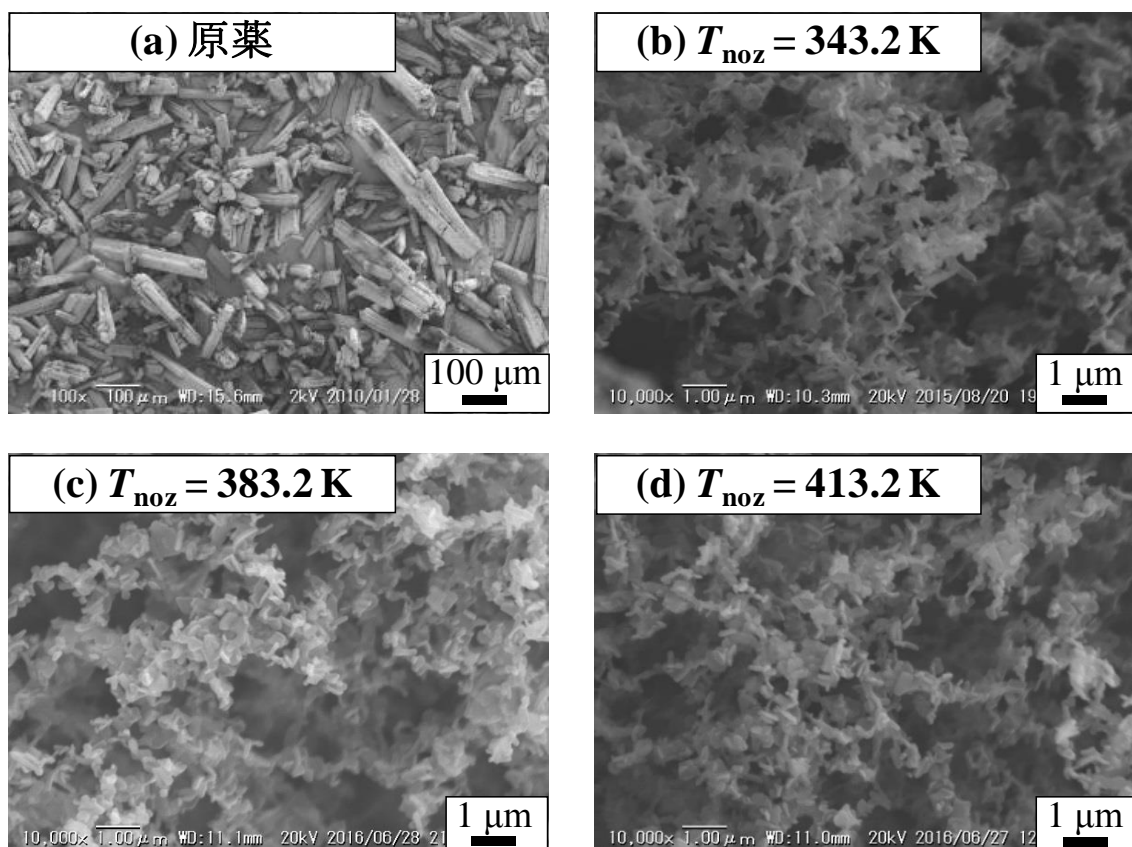


Figure 5.2 種々の乾燥部温度で得られたSEM分析結果((a) 原薬, (b) $T_{\text{noz}} = 343.2$ K, (c) $T_{\text{noz}} = 383.2$ K, (d) $T_{\text{noz}} = 413.2$ K) (実験条件: $P_{\text{mix}} = 10.0$ MPa, $q_s = 5.0$ mL/min, $T_s = 308.2$ K, $T_{\text{CO}_2} = 308.2$ K, $T_{\text{mix}} = 308.2$ K, $L_{\text{mix}} = 5$ cm, $D_{\text{mix}} = 3.05$ mm, $C_s = 10.0$ kg/m³, $D_{\text{noz}} = 75$ μ m, $T_{\text{dry}} = 342.2$ K)

Table 5.2 粒子創製に対する噴霧ノズル温度の影響（実験条件： $P_{\text{mix}} = 10.0 \text{ MPa}$,
 $q_s = 5.0 \text{ mL/min}$, $T_s = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{CO}_2} = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{mix}} = 308.2 \text{ K}$, $L_{\text{mix}} = 5$
 cm , $D_{\text{mix}} = 3.05 \text{ mm}$, $C_s = 10.0 \text{ kg/m}^3$, $T_{\text{noz}} = 343.2 \sim 413.2 \text{ K}$, $D_{\text{noz}} = 75$
 μm , $T_{\text{dry}} = 343.2 \text{ K}$)

噴霧ノズル温度 [K]	原薬	343.2	383.2	413.2
平均粒径 [nm]	71000	251.2	261.8	273.9
CV 値 [%]		37.9	49.8	42.3

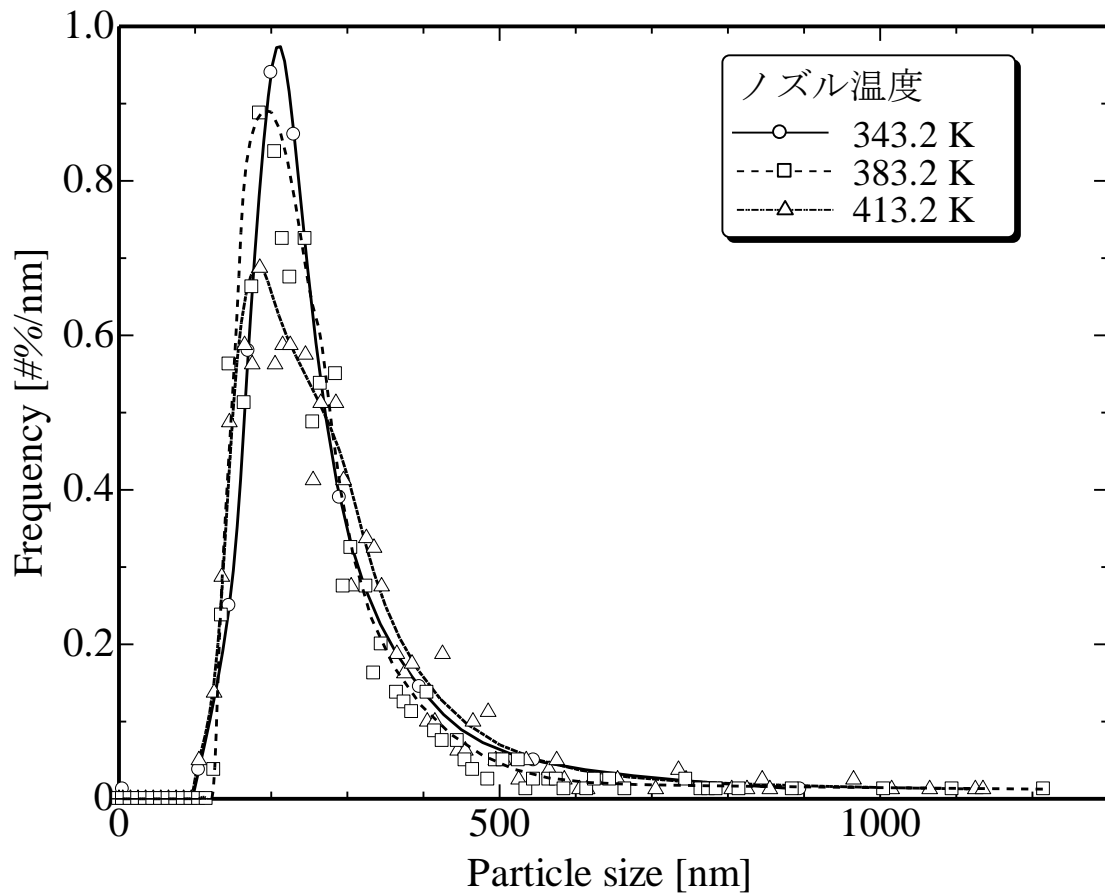


Figure 5.3 種々の噴霧ノズル温度で得られた粒径分布 (○ : $T_{\text{noz}} = 343.2 \text{ K}$, □ : $T_{\text{noz}} = 383.2 \text{ K}$, △ : $T_{\text{noz}} = 413.2 \text{ K}$) (実験条件 : $P_{\text{mix}} = 10.0 \text{ MPa}$, $q_s = 5.0 \text{ mL/min}$, $T_s = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{CO}_2} = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{mix}} = 308.2 \text{ K}$, $L_{\text{mix}} = 5 \text{ cm}$, $D_{\text{mix}} = 3.05 \text{ mm}$, $C_s = 10.0 \text{ kg/m}^3$, $D_{\text{noz}} = 75 \text{ }\mu\text{m}$, $T_{\text{dry}} = 343.2 \text{ K}$)

5.6.2.2 乾燥部温度の影響

乾燥部温度を変化させて実験を行い、創製されるテオフィリン粒子に与える影響を観察した。詳細な実験条件を Table 5.3 に示す。原薬および乾燥部温度が 343.2, 383.2 および 413.2 K の条件で創製された粒子の SEM 画像を Figure 5.4 に示す。Figure 5.4 より、乾燥部温度によらず創製粒子は板状・柱状および球状であることがわかった。創製粒子の形態の差異は、噴霧液滴の大きさの不均一性により説明可能であり、噴霧ノズル温度の影響検討の考察と同様である。また、Table 5.4 に創製粒子に対する乾燥部温度の影響を示し、Figure 5.5 に各乾燥部温度の条件で得られた粒径分布を示す。これより、創製された粒子の平均粒径は 273.9~335.6 nm であり、乾燥部温度の上昇にともないテオフィリン粒子の平均粒径は増加し、粒径分布が広がることがわかった。また、乾燥部温度が高いほど創製粒子の形態は、板状の割合が増加していることが観察された。

乾燥部温度が創製粒子に与える影響は、液滴乾燥における結晶成長に起因すると考える。本研究で溶質として用いているテオフィリンは、Rodríguez-Hornedo ら¹⁰¹⁾により水性緩衝液の過飽和水溶液中でのテオフィリン-水和物の結晶成長速度に対する溶液温度の影響が報告されている。Rodríguez-Hornedo らは、溶液温度の上昇によりテオフィリンの結晶成長速度は増加しており、さらに、結晶成長の律速段階は表面集積過程であることを報告している。Figure 5.6 に本手法における液滴の乾燥工程の概念図を示す。噴霧された液滴は、始めは未飽和の状態であるが、溶媒の蒸発とともに過飽和状態となり、液滴内で結晶の核化と成長が生じる。また、溶媒が蒸発しながら結晶化が起こるため、液滴は常に過飽和溶液であると考えられる。このことから、本手法の液滴乾燥においてもテオフィリンの結晶成長の律速段階は表面集積過程であると仮定すると、乾燥部温度が高いほど液滴温度が上昇するため、液滴中での結晶成長速度が速くなり、創製粒子の粒径が増大し、粒径分布が広がると考えられる。乾燥部温度の影響検討で得られた結果は、この仮定に一致しており、噴霧ノズル温度においても同様の傾向が得られている。また、Tables 5.2 および 5.3 を比較すると、乾燥部温度が粒径に与える影響は噴霧ノズル温度よりも大きい。これは、乾燥部温度

Table 5.3 乾燥部温度が粒子創製に与える影響検討における実験条件

操作因子		設定値
混合圧力	P_{mix} [MPa]	10.0
溶液流量	q_s [mL/min]	5.0
溶液供給温度	T_s [K]	308.2
二酸化炭素供給温度	T_{CO_2} [K]	308.2
混合温度	T_{mix} [K]	308.2
混合部長さ	L_{mix} [cm]	5
混合部太さ	D_{mix} [mm]	3.05
溶液濃度	C_s [kg/m ³]	10.0
噴霧ノズル温度	T_{noz} [K]	343.2
噴霧ノズル径	D_{noz} [μm]	75
乾燥部温度	T_{dry} [K]	343.2, 383.2, 413.2

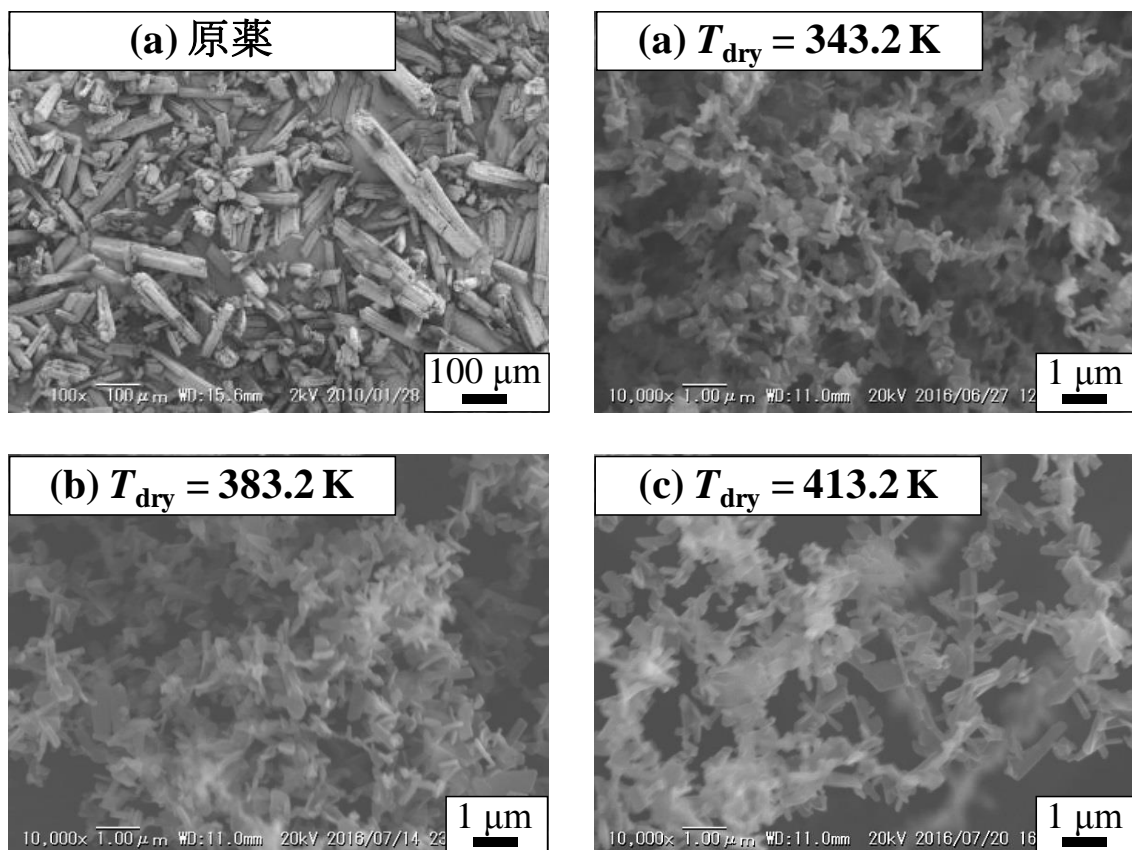


Figure 5.4 種々の乾燥部温度で得られた SEM 分析結果((a) 原薬, (b) $T_{\text{dry}} = 343.2$ K, (c) $T_{\text{dry}} = 383.2$ K, (d) $T_{\text{dry}} = 413.2$ K) (実験条件: $P_{\text{mix}} = 10.0$ MPa, $q_s = 5.0$ mL/min, $T_s = 308.2$ K, $T_{\text{CO}_2} = 308.2$ K, $T_{\text{mix}} = 308.2$ K, $L_{\text{mix}} = 5$ cm, $D_{\text{mix}} = 3.05$ mm, $C_s = 10.0$ kg/m³, $T_{\text{noz}} = 413.2$ K, $D_{\text{noz}} = 75$ μm,)

Table 5.4 粒子創製に対する乾燥部温度の影響 (実験条件: $P_{\text{mix}} = 10.0 \text{ MPa}$, $q_s = 5.0 \text{ mL/min}$, $T_s = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{CO}_2} = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{mix}} = 308.2 \text{ K}$, $L_{\text{mix}} = 5 \text{ cm}$, $D_{\text{mix}} = 3.05 \text{ mm}$, $C_s = 10.0 \text{ kg/m}^3$, $T_{\text{noz}} = 343.2 \text{ K}$, $D_{\text{noz}} = 75 \text{ }\mu\text{m}$, $T_{\text{dry}} = 343.2 \sim 413.2 \text{ K}$)

乾燥部温度 [K]	原薬	343.2	383.2	413.2
平均粒径 [nm]	71000	273.9	283.6	335.6
CV 値 [%]		42.3	47.9	64.7



Figure 5.5 種々の乾燥部温度で得られた粒径分布 (○ : $T_{\text{dry}} = 343.2 \text{ K}$, □ : $T_{\text{dry}} = 383.2 \text{ K}$, △ : $T_{\text{dry}} = 413.2 \text{ K}$) (実験条件 : $P_{\text{mix}} = 10.0 \text{ MPa}$, $q_s = 5.0 \text{ mL/min}$, $T_s = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{CO}_2} = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{mix}} = 308.2 \text{ K}$, $L_{\text{mix}} = 5 \text{ cm}$, $D_{\text{mix}} = 3.05 \text{ mm}$, $C_s = 10.0 \text{ kg/m}^3$, $T_{\text{noz}} = 343.2 \text{ K}$, $D_{\text{noz}} = 75 \text{ }\mu\text{m}$)

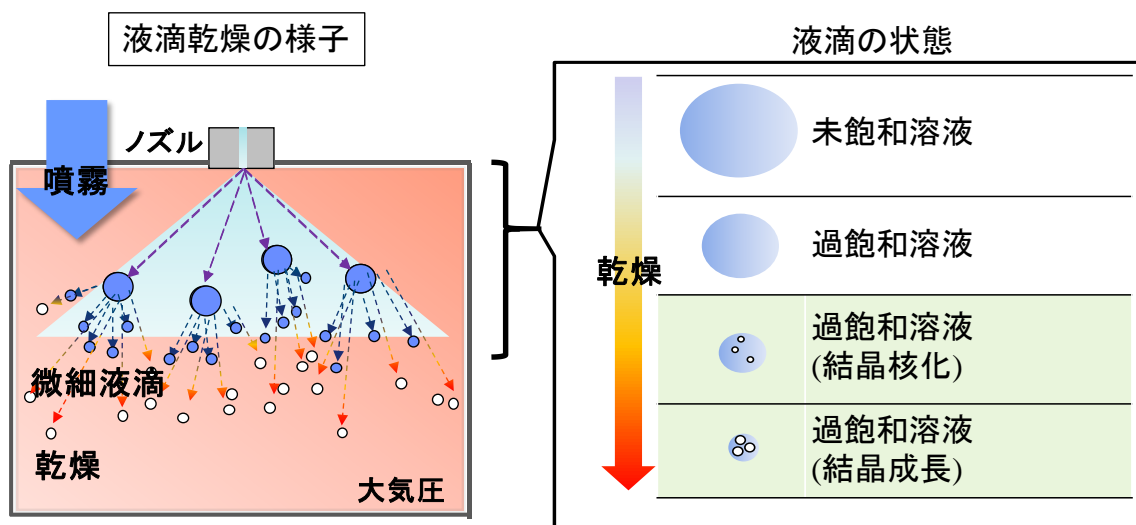


Figure 5.6 液滴の乾燥工程の概念図

が液滴温度の変化に与える影響が大きいためであり、液滴温度が高いほど結晶成長速度が速くなったためであると考えられる。以上の考察から、本研究の液滴乾燥におけるテオフィリンの結晶成長の律速段階は表面集積過程であり、噴霧ノズル温度および乾燥部温度により液滴温度を操作することで創製粒子の粒径の制御が可能なことを示した。

5.6.3 創製粒子の結晶構造

XRD 分析により、全ての操作条件において得られた創製粒子の結晶構造を分析した。Figure 5.7 に示すように、テオフィリンには結晶多形が複数報告されている⁹⁸⁾。Figure 5.8 に、微粒化前の原薬および代表的な結果として噴霧ノズル温度 $T_{noz} = 413.2 \text{ K}$ かつ乾燥部温度 $T_{dry} = 413.2 \text{ K}$ の操作条件で創製された粒子の XRD パターンを示す。Figures 5.7 および 5.8 より、本手法による微粒化前後でテオフィリン粒子の結晶構造は変化しておらず、原薬および創製粒子の結晶構造は速度論的室温安定形 (Form II) であることがわかった。

5.6.4 創製粒子の融点

DSC 分析により、全ての操作条件において得られた創製粒子の融解温度および融解エンタルピーを測定した。テオフィリン原薬および創製粒子の測定結果を Table 5.5 に示す。これより、本手法により創製された粒子の融解エンタルピーは原薬よりも低いことがわかった。また、融解エンタルピーの減少は、創製されたテオフィリン粒子の粒径の減少により表面積の増加し、表面エネルギーの増加によって引き起こされたと推察される。詳細な DSC 分析で得られた吸熱ピークについては、本論文の最後の付録を参照されたい。

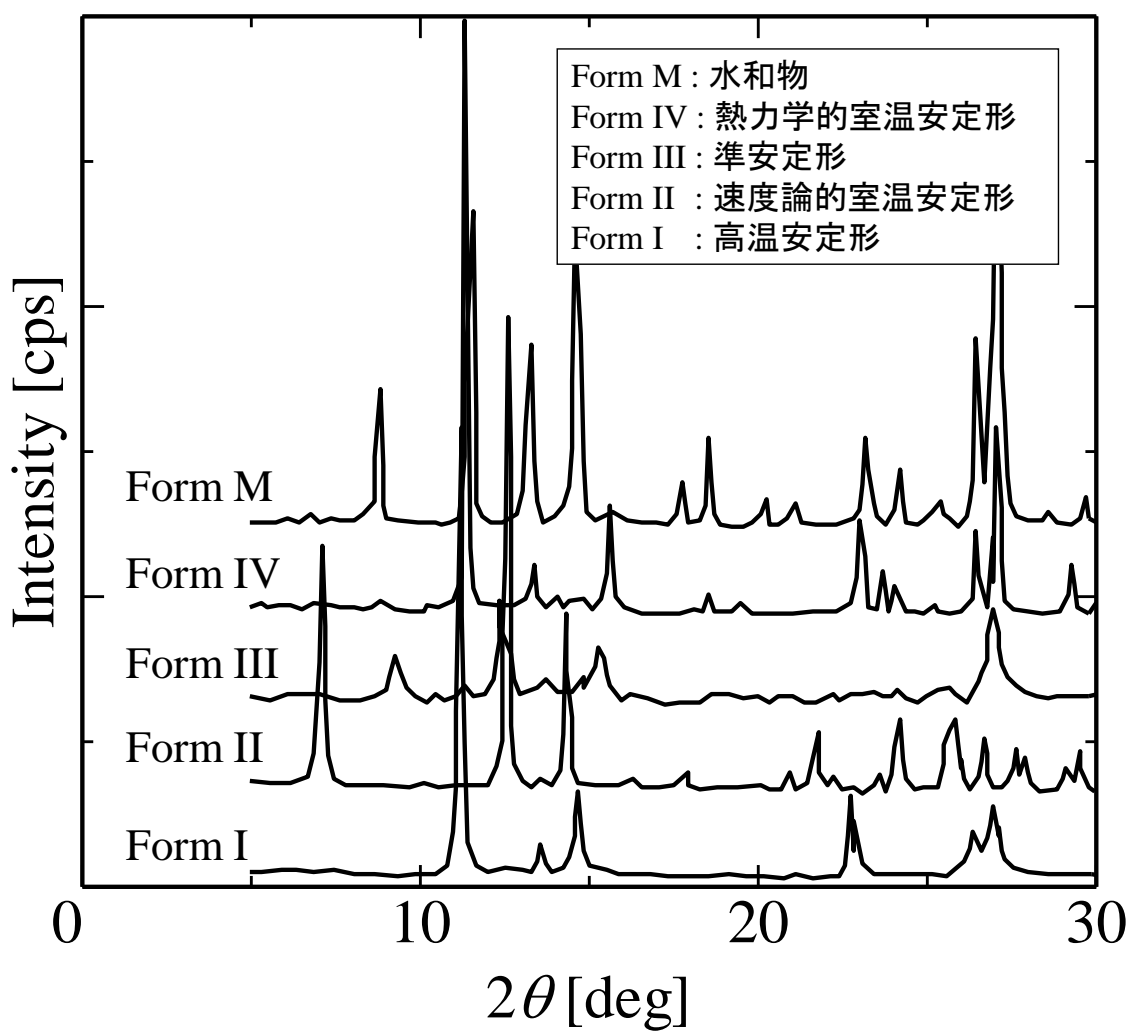


Figure 5.7 テオフィリンの結晶多形の XRD 文献値⁹⁸⁾

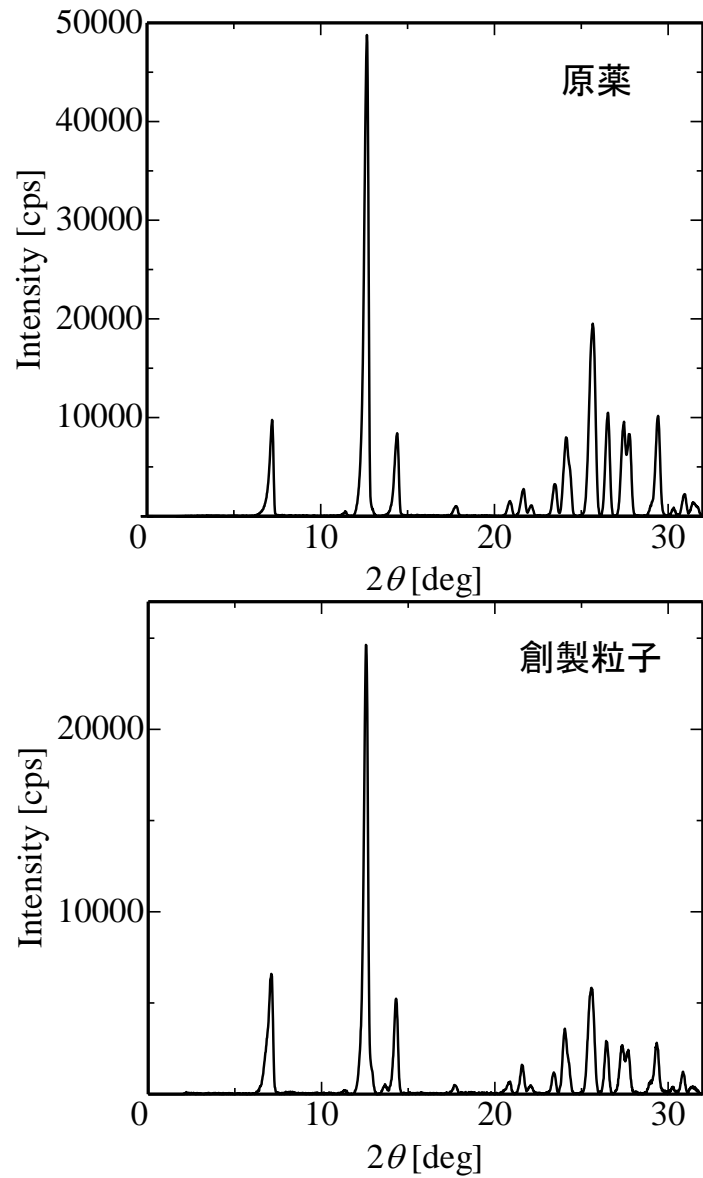


Figure 5.8 原薬と創製粒子の XRD 分析結果の比較 (実験条件: $P_{\text{mix}} = 10.0 \text{ MPa}$, $q_s = 5.0 \text{ mL/min}$, $T_s = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{CO}_2} = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{mix}} = 308.2 \text{ K}$, $L_{\text{mix}} = 5 \text{ cm}$, $D_{\text{mix}} = 3.05 \text{ mm}$, $C_s = 10.0 \text{ kg/m}^3$, $T_{\text{noz}} = 413.2 \text{ K}$, $D_{\text{noz}} = 75 \text{ }\mu\text{m}$, $T_{\text{dry}} = 413.2 \text{ K}$)

Table 5.5 原薬と創製粒子の DSC 分析結果の比較 (実験条件 : $P_{\text{mix}} = 10.0 \text{ MPa}$, $q_s = 5.0 \text{ mL/min}$, $T_s = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{CO}_2} = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{mix}} = 308.2 \text{ K}$, $L_{\text{mix}} = 5 \text{ cm}$, $D_{\text{mix}} = 3.05 \text{ mm}$, $C_s = 10.0 \text{ kg/m}^3$, $T_{\text{noz}} = 413.2 \text{ K}$, $D_{\text{noz}} = 75 \text{ }\mu\text{m}$, $T_{\text{dry}} = 413.2 \text{ K}$)

	融点 T_m [K]	融解エンタルピー H_{fus} [J/g]
原薬	543.8	145.2
創製粒子	544.1	137.9

5.7 第5章の総括

本章では、本手法による微粒化において噴霧ノズル温度および乾燥部温度が創製粒子に与える影響について研究することで以下の結論を得た。

- 1) 本章で検討を行った全ての操作条件において創製された粒子に残留溶媒は確認されなかった。
- 2) 本章で検討を行った全ての操作条件において創製された粒子は凝集体であり、一次粒子の結晶形態は板状、柱状、および球状であった。これは、噴霧液滴サイズの不均一性の影響である。この液滴サイズの違いから、小さな液滴からは結晶の表面エネルギーが最小となる平衡形（球状）が生じ、大きな液滴からは結晶成長によって成長形（板状および柱状）が生じる。以上のことから、本手法による創製粒子は複数の結晶形態を有する。
- 3) 噴霧ノズル温度を 343.2～413.2 K の範囲で微粒子創製が可能であり、噴霧ノズル温度の増加にともない創製粒子の粒径が増加し、粒径分布が広がった。
- 4) 乾燥部温度を 343.2～413.2 K の範囲で微粒子創製が可能であり、乾燥部温度が増加するほど創製粒子の形態は板状粒子の割合が増加し、平均粒径は増加する傾向が得られ、粒径分布が広がった。
- 5) 噴霧ノズル温度および乾燥部温度が創製粒子の粒径に与える影響を比較すると乾燥部温度の影響が大きいことがわかった。
- 6) 本研究の操作条件の範囲において噴霧ノズル温度および乾燥部温度の操作によって結晶構造は変化しないことを明らかにした。このことから、乾燥部温度の上昇による板状粒子の増加は結晶構造の変化（多形転移）によるものではないことがわかった。
- 7) 本章で検討を行った全ての操作条件において、創製された粒子の融解エンタルピーは原薬と比べて減少することがわかった。
- 8) 噴霧ノズル温度および乾燥部温度によって噴霧液滴の温度を高い条件にすることで、創製粒子の粒径が増大し、板状粒子の割合が増加する傾向が得られた。これは、本手法によるテオフィリンの粒子創製において、液滴中の結晶成長の律速段階が表面集積過程であるため、液滴温度が高いほど液滴中での結晶

成長が促進されたことに起因すると推察される。このことから、乾燥部の操作因子により液滴温度を操作することで、創製粒子の粒径が制御できることを示した。

以上のことから、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テオフィリンの微粒化において、液滴中の結晶成長に影響を与える因子によって創製粒子の粒径を制御可能であることを示した。

第6章 粒子創製メカニズムの解明と粒径制御指針 の提示

本章では、本研究で得られた知見を整理し、二酸化炭素と溶液の混合および溶解状態に影響を与える因子と液滴中での結晶化に影響を与える因子に分類し、粒子創製メカニズムとそれに基づいた本手法による有機微粒子創製の粒径制御指針を提示する。

本研究では、創製粒子の平均粒径および粒径分布を変化させることのできる操作因子を明らかにし、さらにそれらによって混合部での二酸化炭素と溶液の混合および溶解状態と液滴中での結晶化現象が変化することを明らかにした。これにより、操作因子や装置因子と創製粒子の粒径との関係性が明らかになった。本研究で得られた粒子創製メカニズムを Figure 6.1 にまとめる。混合圧力、混合温度、溶液流量、混合部太さおよび混合部長さは、混合部における二酸化炭素と溶液の混合および溶解状態に関係し、減圧時の二酸化炭素の膨張による液滴の微細化効果に影響を与える。この微細化効果の増減によって液滴の大きさを変化させることができ、創製粒子の粒径の制御が可能となる。溶液濃度、噴霧ノズル温度および乾燥部温度は、液滴中での結晶化に関係する。溶液濃度は、過飽和度によって液滴中での結晶核化の頻度に影響し、その頻度の大小によって液滴中で生じる粒子（核）の個数を変化させることができ、創製粒子の粒径の制御が可能となる。また、噴霧ノズル温度および乾燥部温度は、液滴中での結晶成長の律速段階が表面集積過程の場合には、液滴温度によって液滴中での結晶成長速度に影響を与え、その速度の増減によって結晶の形態および粒径を制御可能である。

以上の粒子創製メカニズムから、本手法の粒子創製における創製粒子の粒径制御指針の提示が可能となる。例えば、創製粒子の粒径を減少させる場合は、次の三つの方針により達成される。

- ①混合部の二酸化炭素と溶液の混合および溶解状態を促進させ、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。

③液滴温度を低くすることで、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。

以上のように、本研究で得られた知見に基づき、本手法の粒子創製メカニズムの解明と粒径制御指針を提示した。

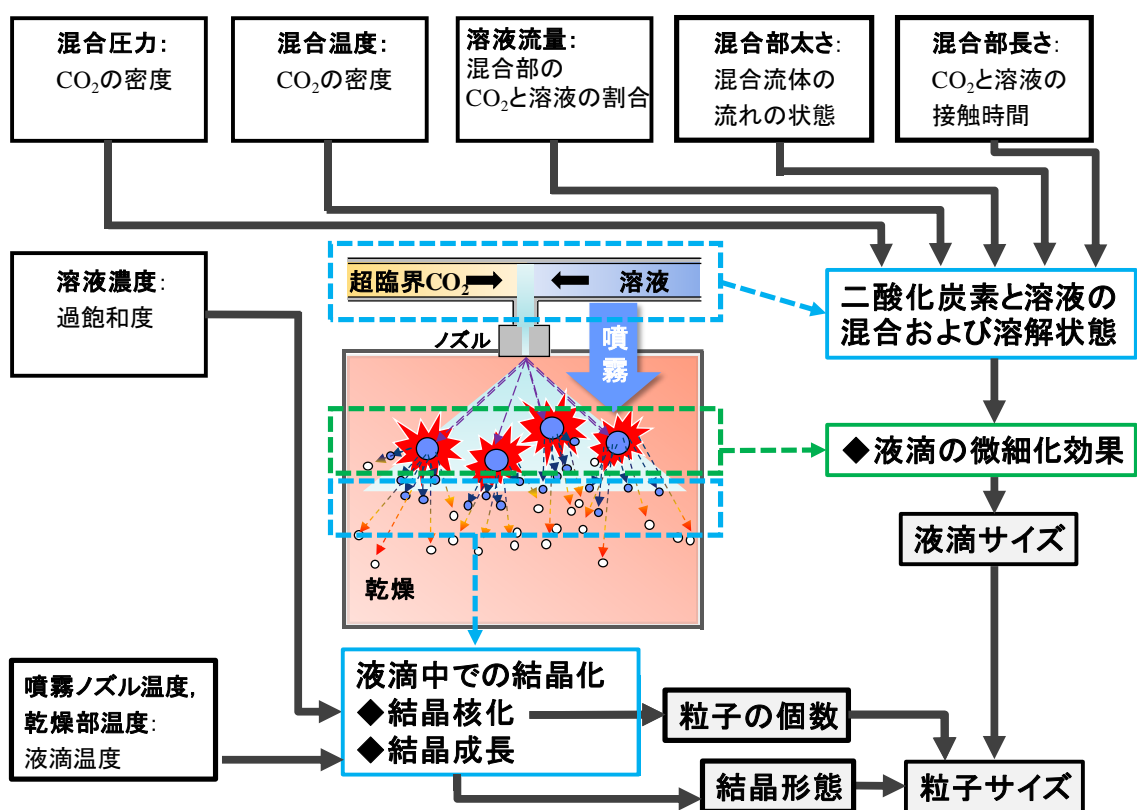


Figure 6.1 本研究で得られた粒子創製メカニズム

第7章 結論

本研究は、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微粒子創製に関する研究をまとめたものである。本研究で得られた成果は以下の通りである。

1) 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りテオフィリンの微粒子創製を行い、本研究で行った全ての実験において創製粒子の特性（残留溶媒の有無、粒子の形態・粒径、結晶構造および融点）を評価した。その結果、本手法で得られた創製粒子に残留溶媒がないことを確認した。また、創製粒子は板状、柱状および球状の形態の一次粒子から構成された凝集体であり、その一次粒子の平均粒径は210～340 nm程度であることがわかった。さらに、創製粒子の結晶構造は本手法による微粒化前後で変化しておらず、融解エンタルピーは原薬より減少していることがわかった。

2) 本手法の混合部の操作因子（混合圧力、混合温度、溶液流量および溶液濃度）が創製粒子に与える影響を検討した。その結果、霧化媒体である二酸化炭素の密度および二酸化炭素と溶液の混合比を操作し、二酸化炭素と溶液の混合・溶解を促進させる操作条件にすることで、創製粒子の粒径が減少することを明らかにした。さらに、溶液濃度によって液滴中での結晶化の推進力である過飽和度を大きくし、液滴中の核化頻度が高い条件にすることで、創製粒子の粒径を減少することを明らかにした。これらの成果により、本手法による粒子創製において、二酸化炭素と溶液の混合および溶解状態に影響を与える因子と液滴中での結晶化に影響を与える因子により、創製粒子の粒径を制御可能であることを示した。

3) 本手法の混合部の装置因子（混合部太さおよび混合部長さ）が創製粒子に与える影響を検討した。その結果、混合部での混合流体の流れの状態（Re数）および混合流体の接触時間を操作し、二酸化炭素と溶液の混合および溶解を促進させる条件とすることで、創製粒子の平均粒径が減少することを明らかにした。これらの成果により、本手法による粒子創製において、二酸化炭素と溶液の混合および溶解状態に影響を与える因子によって、創製粒子の粒径を制御可能で

あることを示した。

4) 本手法の乾燥部の操作因子（噴霧ノズル温度および乾燥部温度）が創製粒子に与える影響を検討した。その結果、本手法によるテオフィリンの粒子創製において、液滴中での結晶成長の律速段階は表面集積過程であることを示した。

このことから、噴霧ノズル温度および乾燥部温度を高い条件とすることで、晶析場である液滴温度が高くなり、テオフィリン結晶の結晶成長が促進されたため、創製粒子の平均粒径が増加することを明らかにした。これらの成果により、液滴中での結晶成長に影響を与える因子によって、創製粒子の粒径を制御可能であることを示した。

5) 本研究で得られた知見を整理し、本手法における粒子創製メカニズムとそれに基づいた創製粒子の粒径制御指針を提示した。本手法では、二酸化炭素の混合・溶解状態による影響と液滴中での結晶化による影響を受けて粒子が創製される。二酸化炭素と溶液の混合および溶解状態による影響は、減圧時の二酸化炭素の膨張による微細化効果を変化させる。この微細化効果の増減によって液滴の大きさを変化させることができ、創製粒子の粒径の制御が可能となる。また、液滴中での結晶化による影響は、液滴中での結晶核化の頻度または結晶成長速度を変化させることができ、創製粒子の粒径の制御が可能となる。以上の粒子創製メカニズムの解明により、本手法による創製粒子の粒径制御指針を提示すると、創製粒子の粒径を小さくする場合は、次の3つの指針が立つ。

①二酸化炭素と溶液の混合および溶解状態の促進による液滴サイズの減少

②過飽和度の増加による液滴中で生じる結晶の個数の増加

③液滴温度の低下による結晶成長速度の低減

以上の操作を行うことで、粒子の粒径を減少させることが可能である。

これらの研究結果によって、超臨界二酸化炭素を用いた噴霧乾燥法による有機微粒子創製が可能であることを示し、本手法による創製粒子の粒径制御指針を示した。

記号表

A	=	面積	[m ²]
A_{hom}	=	頻度因子	[-]
C_s	=	溶液濃度	[kg/m ³]
d	=	粒径	[m]
D_{dif}	=	拡散係数	[m ² /s]
D_{mix}	=	混合部太さ	[mm]
D_{noz}	=	噴霧ノズル径	[μm]
F	=	摩擦力	[N]
g	=	重力加速度	[m/s ²]
G	=	ギブス自由エネルギー	[J]
h_{dif}	=	拡散層の厚さ	[m]
H_{fus}	=	融解エンタルピー	[J/g]
J	=	均一一次核化の頻度 (核化速度)	[#/m ³ s]
k	=	ボルツマン定数	[J/K]
k_{dif}	=	薬物の拡散定数	[m ² /s]
L_{mix}	=	混合部長さ	[cm]
m	=	質量	[kg]
m'	=	粒子で置換された液体の質量	[kg]
P_{mix}	=	混合圧力	[MPa]
q_s	=	溶液流量	[mL/min]
r	=	半径	[m]
r_c	=	臨界半径	[m]
R	=	気体定数	[J/mol K]
s	=	時間 t の間に沈降する距離	[m]
S	=	飽和比	[-]
t	=	時間	[s]
T	=	絶対温度	[K]
T_{CO_2}	=	二酸化炭素供給温度	[K]
T_{dry}	=	乾燥部温度	[K]
T_s	=	溶液供給温度	[K]
T_{mix}	=	混合温度	[K]
T_{noz}	=	噴霧ノズル温度	[K]
\bar{u}	=	平均速度	[m/s]

v_m	=	一分子あたりの体積	[m ³]
v_s	=	沈降速度	[m/s]
V	=	溶媒の体積	[m ³]
V_m	=	モル体積	[m ³ /mol]
x	=	溶液に溶解した薬物の濃度	[kg/m ³]
x^*	=	飽和濃度	[kg/m ³]
x_a	=	濃度	[kg/m ³]
x_m	=	溶解度	[kg/m ³]
x_s	=	薬物の飽和濃度	[kg/m ³]
γ	=	表面エネルギー	[J/m ²]
γ_a	=	活量係数	[-]
μ	=	流体の粘度	[Pa s]
λ	=	熱伝導率	[W/(m K)]
ρ	=	密度	[kg/m ³]
ρ_p	=	粒子密度	[kg/m ³]
σ	=	過飽和比	[-]

参考文献

- 1) Priamo W.L., I. Dalmolin, D.L. Buschetto, N. Mezzomo, S.R.S. Ferreira and J.V. Oliveira; “Micronization Processes by Supercritical Fluid Technologies: A Short Review on Process Design (2008–2012),” *Acta Sci. technol.*, **35**, 695–709 (2013).
- 2) Reverchon E. and R. Adami; “Nanomaterials and Supercritical Fluids,” *J. Supercrit. Fluids*, **37**, 1–22 (2006).
- 3) Esfandiari N.; “Production of Micro and Nano Particles of Pharmaceutical by Supercritical Carbon Dioxide,” *J. Supercrit. Fluids*, **100**, 129–141 (2015).
- 4) Williams H.D., N.L. Trevaskis, S.A. Charman, R.M. Shanker, W.N. Charman, C.W. Pouton and C.J.H. Porter; “Strategies to Address Low Drug Solubility in Discovery and Development,” *Pharmacol. Rev.*, **65**, 315–499 (2013).
- 5) Loftsson T. and M.E. Brewster; “Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins: Basic Science and Product Development,” *J. Pharm. Pharmacol.*, **62**, 1607–1621 (2010).
- 6) Takagi T., C. Ramachandran, M. Bermejo, S. Yamashita, L.X. Yu and G.L. Amidon; “A Provisional Biopharmaceutical Classification of the Top 200 Oral Drug Products in the United States, Great Britain, Spain and Japan,” *Mol. Pharm.*, **3**, 631–643 (2006).
- 7) 粉体工学会編; “粒子設計工学,” pp. 51–54, 産業図書, 東京 (1999).
- 8) Mullin, J.W.; “Crystallization 4th Ed.,” Butterworth-Heinemann, Oxford (2001).
- 9) 粉体工学会 製剤と粒子設計部会編; “すぐに役立つ粒子設計・加工技術,” pp. 23–24, じほう, 東京 (2003).
- 10) 粉体工学会 製剤と粒子設計部会編; “すぐに役立つ粒子設計・加工技術,” p. 10, じほう, 東京 (2003).
- 11) 森部久仁一; “難吸収性薬物の吸収性改善と新規投与製剤の開発,” pp. 19–20, 山本昌 監修, シーエムシー出版, 東京 (2012).
- 12) 粉体工学会編; “粉体工学ハンドブック,” pp. 436–437, 朝倉書店, 東京 (2014).

- 13) Franceschi E., M.H. Kunnita, M.V. Tres, A.F. Rubira, E.C. Muniz, M.L. Corazza, C. Dariva, S.R.S. Ferreira and J.V. Oliveira; “Phase Behavior and Process Parameters Effects on the Characteristics of Precipitated Theophylline Using Carbon Dioxide as Antisolvent,” *J. Supercrit. Fluids*, **44**, 8–20 (2008).
- 14) Martín A. and M.J. Cocero; “Micronization Processes with Supercritical Fluids: Fundamentals and mechanisms[☆],” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **60**, 339–350 (2008).
- 15) Müller M., U. Meier, A. Kessler and M. Mazzotti; “Experimental Study of the Effect Process Parameters in the Recrystallization of an Organic Compound Using Compressed Carbon Dioxide as Antisolvent,” *Ind. Eng. Chem. Res.*, **39**, 2260–2268 (2000).
- 16) Kröber H. and U. Teipel; “Materials Processing with Supercritical Antisolvent Precipitation: Process Parameters and Morphology of Tartaric Acid,” *J. Supercrit. Fluids*, **22**, 229–235 (2002).
- 17) Yasuji T., H. Takeuchi and Y. Kawashima; “Particle Design of Poorly Water-Soluble Drug Substances Using Supercritical Fluid Technologies[☆],” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **60**, 388–398 (2008).
- 18) He W.Z., Q.L. Suo, Z.H. Jiang, S. A and H.L. Hong; “Precipitation of Ephedrine by SEDS Process Using a Specially Designed Prefilming Atomizer,” *J. Supercrit. Fluids*, **31**, 101–110 (2004).
- 19) Shariati A. and C.J. Peters; “Measurements and Modeling of the Phase Behavior of Ternary Systems of Interest for the GAS Process: I. The System Carbon Dioxide + 1-Propanol + Salicylic Acid,” *J. Supercrit. Fluids*, **23**, 195–208 (2002).
- 20) Tabernero A., E.M.M.D. Valle, M.A. Galán; “Supercritical Fluids for Pharmaceutical Particle Engineering: Methods, Basic Fundamentals and Modelling,” *Chem. Eng. Proc.*, **60**, pp. 9–25 (2012).
- 21) 吉田隆; “二酸化炭素の直接利用最新技術,” pp. 260–262, エヌ・ティー・エス, 東京 (2013).
- 22) 化学工学会編; “化学工学物性定数 第11巻,” 化学工業社, pp. 31–60 (1990).
- 23) Young T.J., S. Mawson, K.P. Johnston, I.B. Henriksen, G.W. Pace and A.K. Mishra;

- “Rapid Expansion from Supercritical to Aqueous Solution to Produce Submicron Suspensions of Water-Insoluble Drugs,” *Biotechnol. Prog.*, **16**, pp. 402–407 (2000).
- 24) Meziani M.J. and Y.-P. Sun; “Protein-Conjugated Nanoparticles from Rapid Expansion of Supercritical Fluid Solution into Aqueous Solution,” *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, pp. 8015–8018 (2003).
- 25) R. Thakur and R.B. Gupta; “Rapid Expansion of Supercritical Solution with Solid Cosolvent (RESS-SC) Process: Formation of Griseofulvin Nanoparticles,” *Ind. Eng. Chem. Res.*, **44**, pp. 7380–7387 (2005).
- 26) Palakodaty S., P. York and J. Pritchard; “Supercritical Fluid Processing of Materials from Aqueous Solutions: The Application of SEDS to Lactose as a Model Substance,” *Pharm. Res.*, **15**, pp. 1835–1843 (1998).
- 27) Hanna M. and P. York; “Method and Apparatus for the Formation of Particles,” PCT International Pub. No. WO 95/01221 (1995).
- 28) Silva A.S., M.T. Tavares and A. Aguiar-Ricardo; “Sustainable Strategies for Nano-in-Micro Particle Engineering for Pulmonary Delivery,” *J. Nanopart. Res.* **16**, 2602 (2014).
- 29) Reverchon E.; “Supercritical Antisolvent Precipitation of Micro- and Nano-Particles,” *J. Supercrit. Fluids*, **15**, 1–21 (1999).
- 30) Ventosa N., S. Sala, J. Veciana, J. Torres and J. Llibre; “Depressurization of an Expanded Liquid Organic Solution (DELOS): A New Procedure for Obtaining Submicron-or Micron-Sized Crystalline Particles,” *Cryst. Growth Des.*, **1**, pp. 299–303 (2001).
- 31) Weidner E., Z. Knez and Z. Novak; “PGSS (Particle from Gas Saturated Solutions)-A New Process for Powder Generation,” *Proc. 3rd Int. Symp. Supercrit. Fluids*, Strasbourg, France, pp. 229–234 (1994).
- 32) Weidner E., Z. Knez and Z. Novak; “Process for Preparing Particles or Powders,” PCT International Pub. No. WO 95/21688 (1995).
- 33) Fahim T.K., I.S.M. Zaidul, B.M.R. Abu, U.M. Salim, M.B. Awang, F. Sahena, K.C.A. Jalal, K.M. Sharif and M.H. Sohrab; “Particle Formation and Micronization

- Using Non-Conventional Techniques- Review,” *Chem. Eng. Process.*, **86**, 47–52 (2014).
- 34) Sievers R.E. and U. Karst, “Methods for Fine Particle Formation,” US Patent 5639441 (1997).
- 35) Sievers R.E., E.T.S. Huang, J.A. Villa, J.K. Kawamoto, M.M. Evans and P.R. Brauer; “Low-temperature Manufacturing of Fine Pharmaceutical Powders with Supercritical Fluid Aerosolization in a Bubble Dryer^{®*},” *Pure Appl. Chem.*, **73**, 1299–1303 (2001).
- 36) Reverchon E.; “Supercritical-Assisted Atomization to Produce Micro- and/or Nanoparticles of Controlled Size and Distribution,” *Ind. Eng. Chem. Res.*, **41**, 2405–2411 (2002).
- 37) Reverchon E. and G.D. Porta; “Particle Design Using Supercritical Fluids,” *Chem. Eng. Technol.*, **26**, 840–845 (2003).
- 38) Reverchon E.; “Process for the Production of Micro and/or Nano Particles,” US Patent 7276190 B2 (2007).
- 39) Cai M.-Q., Y.-X. Guan, S.-J. Yao and Z.-Q. Zhu; “Supercritical Fluid Assisted Atomization Introduced by Hydrodynamic Cavitation Mixer (SAA-HCM) for Micronization of Levofloxacin Hydrochloride,” *J. Supercrit. Fluids*, **43**, 524–534 (2008).
- 40) Meterc D., M. Petermann and E. Weidner; “Drying of Aqueous Green Tea Extracts Using a Supercritical Fluid Spray Process,” *J. Supercrit. Fluids*, **45**, 253–259 (2008).
- 41) Cabral R.P., A.M.L. Sousa, A.S. Silva, A.I. Paninho, M. Temtem, E. Costa, T. Casimiro and A. Aguiar-Ricardo; “Design of Experiments Approach on the Preparation of Dry Inhaler Chitosan Composite Formulations by Supercritical CO₂-Assisted Spray-Drying,” *J. Supercrit. Fluids*, **116**, 26–35 (2016).
- 42) Ciftci O.N. and F. Temelli; “Formation of Solid Lipid Microparticles from Fully Hydrogenated Canola Oil using Supercritical Carbon Dioxide,” *J. Food Eng.*, **178**, 137–144 (2016).

- 43) Couto R., V. Alvarez and F. Temelli; “Encapsulation of Vitamin B2 in Solid Lipid Nanoparticles Using Supercritical CO₂,” *J. Supercrit. Fluids*, **120**, 432–442 (2017).
- 44) Hijazi N., E. Rodier, J.-J. Letourneau, H. Louati, M. Sauceau, N.L. Moigne, J.-C. Benezet and J. Fages; “Chitosan Nanoparticles Generation Using CO₂ Assisted Processes,” *J. Supercrit. Fluids*, **95**, 118–128 (2014).
- 45) Cape S.P., J.A. Vila, E.T.S. Huang, T.-H. Yang, J.F. Carpenter and P.E. Sievers; “Preparation of Active Proteins, Vaccines and Pharmaceuticals as Fine Powders Using Supercritical or Near-Critical Fluids,” *Pharm. Res.*, **25**, 1967–1990 (2008).
- 46) Reverchon E. and G.D. Porta; “Micronization of Antibiotics by Supercritical Assisted Atomization,” *J. Supercrit. Fluids*, **26**, 243–252 (2003).
- 47) Sievers R.E., E.T.S. Huang, J.A. Villa, G. Engling and P.R. Brauer; “Micronization of Water-Soluble or Alcohol-Soluble Pharmaceuticals and Model Compounds with a Low-Temperature Bubble Dryer[®],” *J. Supercrit. Fluids*, **26**, 9–16 (2003).
- 48) Manion J.R., S.P. Cape, D.H. McAdams, L.G. Rebits, S. Evans and R.E. Sievers; “Inhalable Antibiotics Manufactured Through Use of Near-Critical or Supercritical Fluids,” *Aerosol Sci. Technol.*, **46**, 403–410 (2012).
- 49) Hotchkiss P.J., R.R. Wixom, A.S. Tappan, D.M. Rosenberg and M.D. Zelenok; “Nanoparticle Triaminotrinitrobenzene Fabricated by Carbon Dioxide Assisted Nebulization with a Bubble Dryer,” *Prop. Explos. Pyrotech.*, **39**, 402–406 (2014).
- 50) Sievers R.E., B.P. Quinn, S.P. Cape, J.A. Searles, C.S. Braun, P. Bhagwat, L.G. Rebits, D.H. McAdams, J.L. Burger, J.A. Best, L. Lindsay, M.T. Hernandez, K.O. Kisich, T. Iacovangelo, D. Kristensen and D. Chen; “Near-Critical Fluid Micronization of Stabilized Vaccines, Antibiotics and Anti-Virals,” *J. Supercrit. Fluids*, **42**, 385–391 (2007).
- 51) Jung J. and M. Perrut; “Particle Design Using Supercritical Fluids: Literature and Patent Survey,” *J. Supercrit. Fluids*, **20**, 179–219 (2001).
- 52) Reverchon E., R. Adami and G. Caputo; “Supercritical Assisted Atomization: Performance comparison between laboratory and pilot scale,” *J. Supercrit. Fluids*, **37**, 298–306 (2006).

- 53) Pasquali I. and R. Bettini; “Are Pharmaceuticals Really Going Supercritical?,” *Int. J. Pharm.*, **364**, 176–187 (2008).
- 54) Meterc D., M. Petermann and e. Weidner; “Extraction of Green Tea and Drying with a High Pressure Spray Process*,” *Hem. Ind.*, **61**, 222–228 (2007).
- 55) Reverchon E. and G.D. Porta; “Terbutaline Microparticles Suitable for Aerosol Delivery Produced by Supercritical Assisted Atomization,” *Int. J. Pharm.*, **258**, 1–9 (2003).
- 56) Reverchon E., G.D. Porta, A. Spada and A. Antonacci; “Griseofulvin Micronization and Dissolution Rate Improvement by Supercritical Assisted Atomization,” *J. Pharm. Pharmacol.*, **56**, 1379–1387 (2004).
- 57) Reverchon E., G. Lamberti and A. Antonacci; “Supercritical Fluid Assisted Production of HPMC Composite Microparticles,” *J. Supercrit. Fluids*, **46**, 185–196 (2008).
- 58) Reverchon E., G.D. Porta and A. Spada; “Ampicillin Micronization by Supercritical Assisted Atomization,” *J. Pharm. Pharmacol.*, **55**, 1465–1471 (2003).
- 59) Reverchon E. and A. Antonacci; “Chitosan Microparticles Production by Supercritical Fluid Processing,” *Ind. Eng. Chem. Res.*, **45**, 5722–5728 (2006).
- 60) Reverchon E. and A. Antonacci; “Cyclodextrins Micrometric Powders Obtained by Supercritical Fluid Processing,” *Biotechnol. Bioeng.* **94**, 753–761 (2006).
- 61) Reverchon E. and A. Antonacci; “Polymer Microparticles Production by Supercritical Assisted Atomization,” *J. Supercrit. Fluids*, **39**, 444–452 (2007).
- 62) Reverchon E. and A. Antonacci; “Drug-Polymer Microparticles Produced by Supercritical Assisted Atomization,” *Biotechnol. Bioeng.*, **97**, 1626–1637 (2007).
- 63) Shen Y.-B., Y.-X. Guan and S.-J. Yao; “Supercritical Fluid Assisted Production of Micrometric Powders of the Labile Trypsin and Chitosan/Trypsin Composite Microparticles,” *Int. J. Pharm.*, **489**, 226–236 (2015).
- 64) Zhiyi L., J. Jingzhi, L. Xuewu, T. Huihua and W. Wei; “Experimental Investigation on the Micronization of Aqueous Cefadroxil by Supercritical Fluid Technology,” *J. Supercrit. Fluids*, **48**, 247–252 (2009).

- 65) Wang Q., Y.-X. Guan, S.-J. Yao and Z.-Q. Zhu; “Micronization Formation of Sodium Cellulose Sulfate Using Supercritical Fluid Assisted Atomization Introduced by Hydrodynamic Cavitation Mixer,” *Chem. Eng. J.*, **159**, 220–229 (2010).
- 66) Wang Q., Y.-X. Guan, S.-J. Yao and Z.-Q. Zhu; “Controllable Preparation and Formation Mechanism of BSA Microparticles Using Supercritical Assisted Atomization with an Enhanced Mixer,” *J. Supercrit. Fluids*, **56**, 97–104 (2011).
- 67) Wu H.-T., S.-C. Huang, C.-P. Yang and L.-J. Chien; “Precipitation Parameters and the Cytotoxicity of Chitosan Hydrochloride Microparticles Production by Supercritical Assisted Atomization,” *J. Supercrit. Fluids*, **102**, 123–132 (2015).
- 68) Reverchon E., R. Adami, M. Scognamiglio, G. Fortunato and G.D. Porta; “Beclomethasone Microparticles for Wet Inhalation, Produced by Supercritical Assisted Atomization,” *Ind. Eng. Chem. Res.*, **49**, 12747–12755 (2010).
- 69) Du Z., Y.-X. Guan, S.-J. Yao and Z.-Q. Zhu; “Supercritical Fluid Assisted Atomization Introduced by an Enhanced Mixer for Micronization of Lysozyme: Particle Morphology, Size and Protein Stability,” *Int. J. Pharm.*, **421**, 258–268 (2011).
- 70) Reverchon E. and A. Spada; “Erythromycin Micro-Particles Produced by Supercritical Fluid Atomization,” *Powder Technol.* **141**, 100–108 (2004).
- 71) Reverchon E., R. Adami and G. Caputo; “Production of Cromolyn Sodium Microparticles for Aerosol Delivery by Supercritical Assisted Atomization,” *AAPS. PharmSciTech.*, **8**, 272–280 (2007).
- 72) Adami R., S. Liparoti and E. Reverchon; “A New Supercritical Assisted Atomization Configuration, for the Micronization of Thermolabile Compounds,” *Chem. Eng. J.*, **173**, 55–61 (2011).
- 73) 内田博久, 渡邊航平; “超臨界二酸化炭素を利用した晶析技術による機能性材料創製化学工学,” *化学工学*, **79**, pp.912–916 (2015).
- 74) 辻彰, 河島進編; “わかりやすい物理薬剤学 [第4版],” pp.41–46, 廣川書店, 東京 (2007).

- 75) 日本薬学会編; “スタンダード薬学シリーズ 7 製剤化のサイエンス,” pp.56–58, 東京化学同人, 東京 (2006).
- 76) 山本恵司監; “基礎から学ぶ製剤化のサイエンス,” pp.51–55, エルゼビア・ジャパン, 東京 (2010).
- 77) 日本薬学会編; “製剤化のサイエンス,” pp.60–61, 東京化学同人, 東京 (2006).
- 78) 粉体工学会編; “粉体工学ハンドブック,” p.328, 朝倉書店, 東京 (2014).
- 79) 辻彰, 河島進編; “わかりやすい物理薬剤学 [第 3 版],” pp.50–51, 廣川書店, 東京 (2002).
- 80) 大川章哉; “応用物理学選書 2 結晶成長,” pp.163–164 裳華房, 東京 (2007).
- 81) 松岡正邦; “分かり易い結晶多形,” p.5 分離技術会, 東京 (2008).
- 82) 松岡正邦 監修; “結晶多形の基礎と応用,” p.18, シーエムシー出版, 東京 (2010).
- 83) 松岡正邦; “結晶化学,” p.18, 培風館, 東京 (2002).
- 84) 松岡正邦 監修; “結晶多形の基礎と応用,” p.39, シーエムシー出版, 東京 (2010).
- 85) 日本薬学会編; “製剤化のサイエンス,” p. 66, 東京化学同人, 東京 (2006).
- 86) 松岡正邦; “分かり易い結晶多形,” pp.15–22, 分離技術会, 東京 (2008).
- 87) Yamanobe M., H Takiyama and M. Matsuoka; “FT-IR Study on the Effect of Solvents on Polymorphic Crystallization of Organic Compounds,” *J. Chem. Eng. Jpn.*, **35**, pp. 569–573 (2002).
- 88) Yang X., X. Wang and C.B Ching; “Solubility of Form α and Form γ of Glycine in Aqueous Solutions,” *J. Chem. Eng. Data.*, **53**, 1133–1137 (2008).
- 89) 松岡正邦; “結晶化学,” p.12, 培風館, 東京 (2002).
- 90) 松岡正邦; “結晶化学,” pp.26–35, 培風館, 東京 (2002).
- 91) 久保田徳昭 編; “晶析工学,” pp.30–60, 東京電機大学出版局, 東京 (2016).
- 92) 中村正秋, 立元雄治; “初歩から学ぶ乾燥技術,” pp.88–91, 丸善出版, 東京 (2011).
- 93) Lide D.R.; “CRC Handbook of Chemistry and Physics,” CRC Press, Boca Raton, USA (2004).

- 94) Griesser U.J., M. Szelagiewicz, U.ch. Hofmeier, C. Pitt and S. Cianferani; "Vapor Pressure and Heat of Sublimation of Crystal Polymorphs," *J. Therm. Anal. Cal.*, **57**, 45–60 (1999).
- 95) Subra P. C.-G. Laudani, A. Vega-González and E. Reverchon; "Precipitation and Phase Behavior of Theophylline in Solvent-Supercritical CO₂ mixtures," *J. Supercrit. Fluids*, **35**, 95–105 (2005).
- 96) 日本化学会編; "化学便覧 基礎編 改定 5 版 II," p.728, 丸善, 東京 (2004).
- 97) 日本化学会編; "化学便覧 基礎編 改定 5 版 II," p.722, 丸善, 東京 (2004).
- 98) Khamar D., I.J. Bradshaw, G.A. Hutcheon and L. Seton; "Solid State Transformations Mediated by a Kinetically Stable Form," *Cryst. Growth. Des.*, **12**, 109–118 (2012).
- 99) Span R. and W. Wagner; "A New Equation of State for Carbon Dioxide Covering the Fluid Region from the Triple-Point Temperature to 1100 K at Pressures up to 800 MPa," *J. Phys. Chem. Ref. Data*, **25**, 1509-1596 (1996).
- 100) Lee H. and G. Thodos; "Generalized Viscosity Behavior of Fluids over the Complete Gaseous and Liquid States," *Ind. Eng. Chem. Res.* **29**, 1404-1412 (1990).
- 101) Rodríguez-Hornedo N. and H.-J. Wu; "Crystal Growth Kinetics of Theophylline Monohydrate," *Pharm. Res.*, **8**, 643–648 (1991).

付録

・ 3.5.2 節の結晶形態および平均粒径の分析における本手法による創製粒子の一次粒子および二次粒子の区別，ならびに粒子の形態について，本手法で得られた代表的な粒子の観察結果を **Figure A1** に示す．また，創製粒子の観察には，日本電子（株）製の電界放出型走査電子顕微鏡（FE-SEM）JSM-7100F を使用した．

・ 3.6.4 節の創製粒子の融点における DSC 分析で得られた原薬と創製粒子の吸熱ピークを **Figure A2** に示す．

・ 4.6.2.2 節の混合部長さの影響における混合部太さおよび混合部長さでの Reynolds 数を **Table A1** に示す．

・ 4.6.4 節の創製粒子の融点における DSC 分析で得られた原薬と創製粒子の吸熱ピークを **Figure A3** に示す．

・ 5.6.4 節の創製粒子の融点における DSC 分析で得られた原薬と創製粒子の吸熱ピークを **Figure A4** に示す．

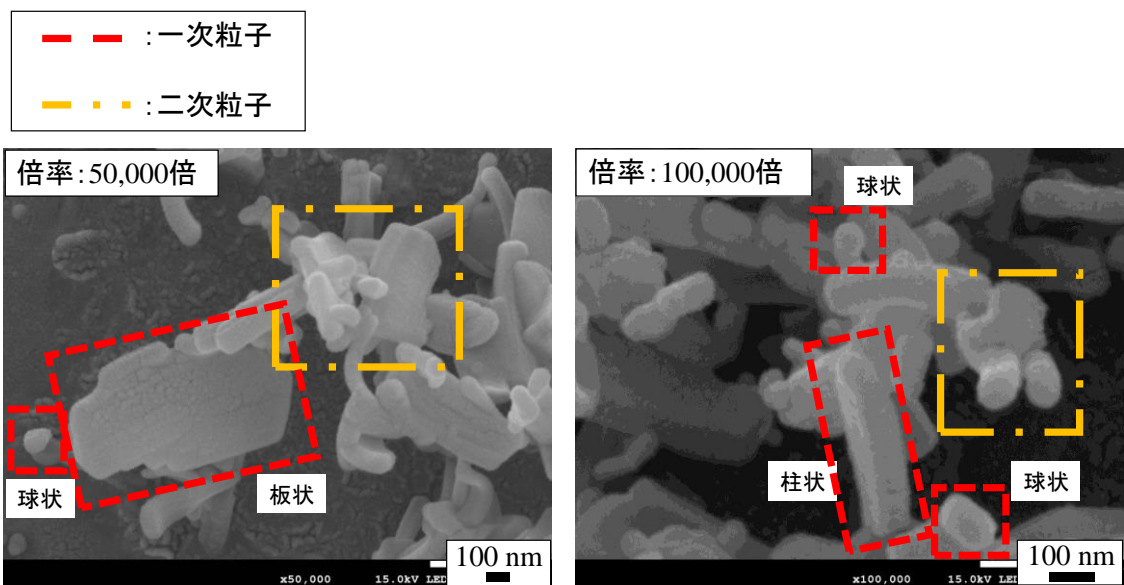


Figure A1 本手法による創製粒子の代表的な観察結果(右:50,000倍,左:100,000倍)(実験条件: $P_{\text{mix}} = 10.0 \text{ MPa}$, $q_s = 5.0 \text{ mL/min}$, $T_s = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{CO}_2} = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{mix}} = 308.2 \text{ K}$, $L_{\text{mix}} = 5 \text{ cm}$, $D_{\text{mix}} = 3.05 \text{ mm}$, $C_s = 10.0 \text{ kg/m}^3$, $T_{\text{noz}} = 343.2 \text{ K}$, $D_{\text{noz}} = 75 \text{ }\mu\text{m}$, $T_{\text{dry}} = 343.2 \text{ K}$)

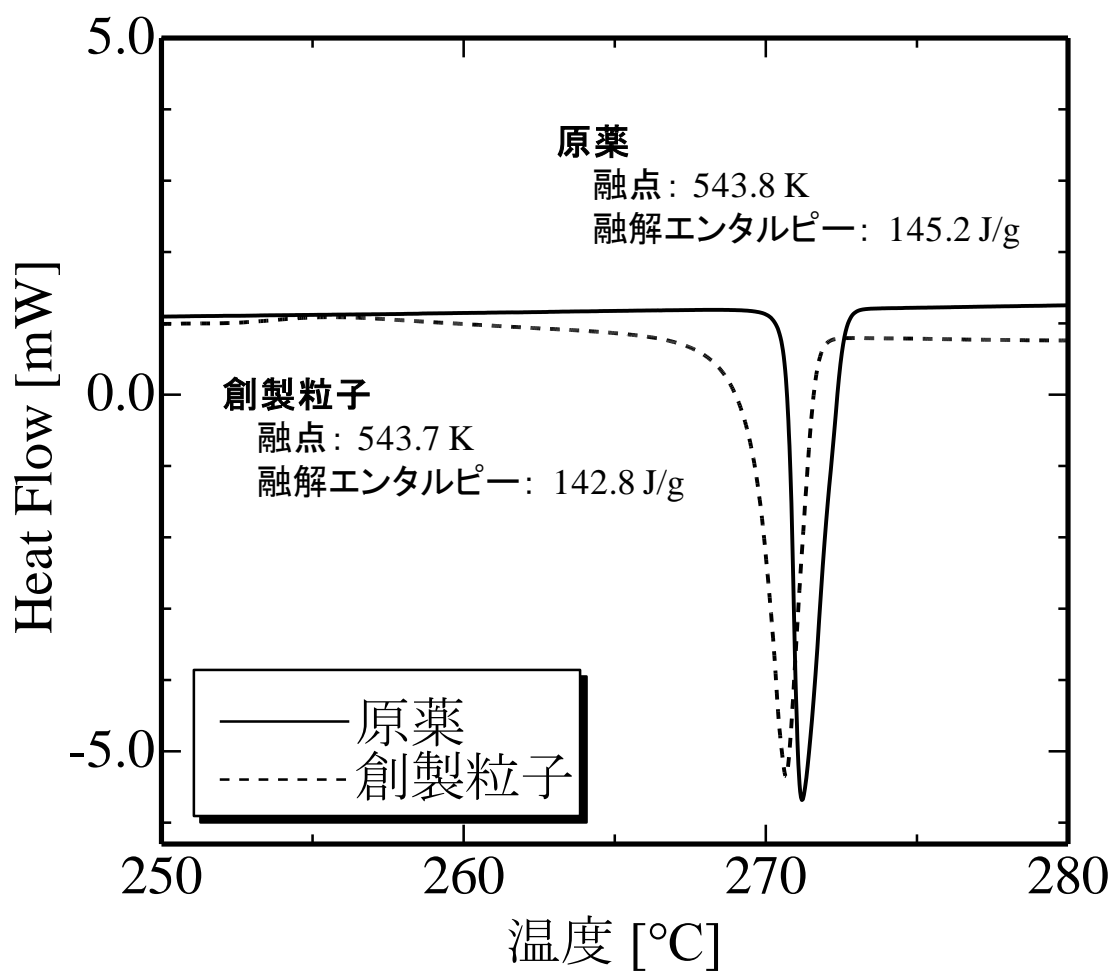


Figure A2 DSC 分析で得られた原薬と創製粒子の吸熱ピーク (実験条件: $P_{\text{mix}} = 10.0 \text{ MPa}$, $q_s = 10.0 \text{ mL/min}$, $T_s = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{CO}_2} = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{mix}} = 308.2 \text{ K}$, $L_{\text{mix}} = 5 \text{ cm}$, $D_{\text{mix}} = 3.05 \text{ mm}$, $C_s = 10.0 \text{ kg/m}^3$, $T_{\text{noz}} = 343.2 \text{ K}$, $D_{\text{noz}} = 75 \text{ }\mu\text{m}$, $T_{\text{dry}} = 343.2 \text{ K}$)

Table A1 種々の混合部太さおよび混合部長さにおける Reynolds 数の計算結果
 (実験条件: $P_{\text{mix}} = 10.0 \text{ MPa}$, $q_s = 5.0 \text{ mL/min}$, $T_s = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{CO}_2} = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{mix}} = 308.2 \text{ K}$, $L_{\text{mix}} = 5 \sim 15 \text{ cm}$, $D_{\text{mix}} = 1,395$ または 3.05 mm , $C_s = 10.0 \text{ kg/m}^3$, $T_{\text{noz}} = 343.2 \text{ K}$, $D_{\text{noz}} = 75 \text{ }\mu\text{m}$, $T_{\text{dry}} = 343.2 \text{ K}$)

混合部太さ (内径) [mm]	1.395	1.395	1.395	3.05
混合部長さ [cm]	5.0	10.0	15.0	5.0
平均粒径 [nm]	244.7	238.6	232.9	251.2
二酸化炭素流量 [L/min]	21.2	20.1	20.6	19.0
配管内の超臨界 二酸化炭素線流速 [m/s]	0.594	0.563	0.577	0.111
Re 数 [-]	9999	9481	9716	4099

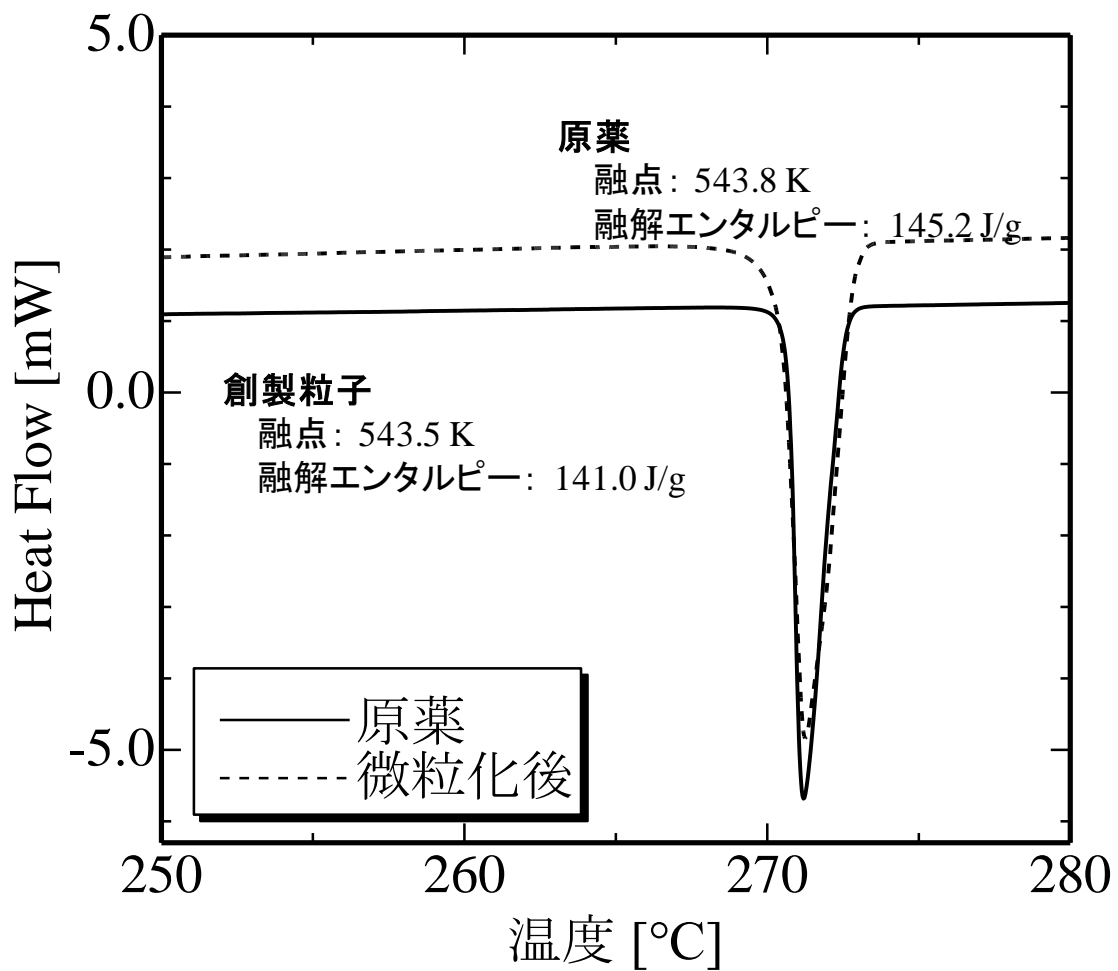


Figure A3 DSC 分析で得られた原薬と創製粒子の吸熱ピーク (実験条件 : $P_{\text{mix}} = 10.0 \text{ MPa}$, $q_s = 5.0 \text{ mL/min}$, $T_s = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{CO}_2} = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{mix}} = 308.2 \text{ K}$, $L_{\text{mix}} = 15 \text{ cm}$, $D_{\text{mix}} = 1.395 \text{ mm}$, $C_s = 10.0 \text{ kg/m}^3$, $T_{\text{noz}} = 343.2 \text{ K}$, $D_{\text{noz}} = 75 \text{ }\mu\text{m}$, $T_{\text{dry}} = 343.2 \text{ K}$)

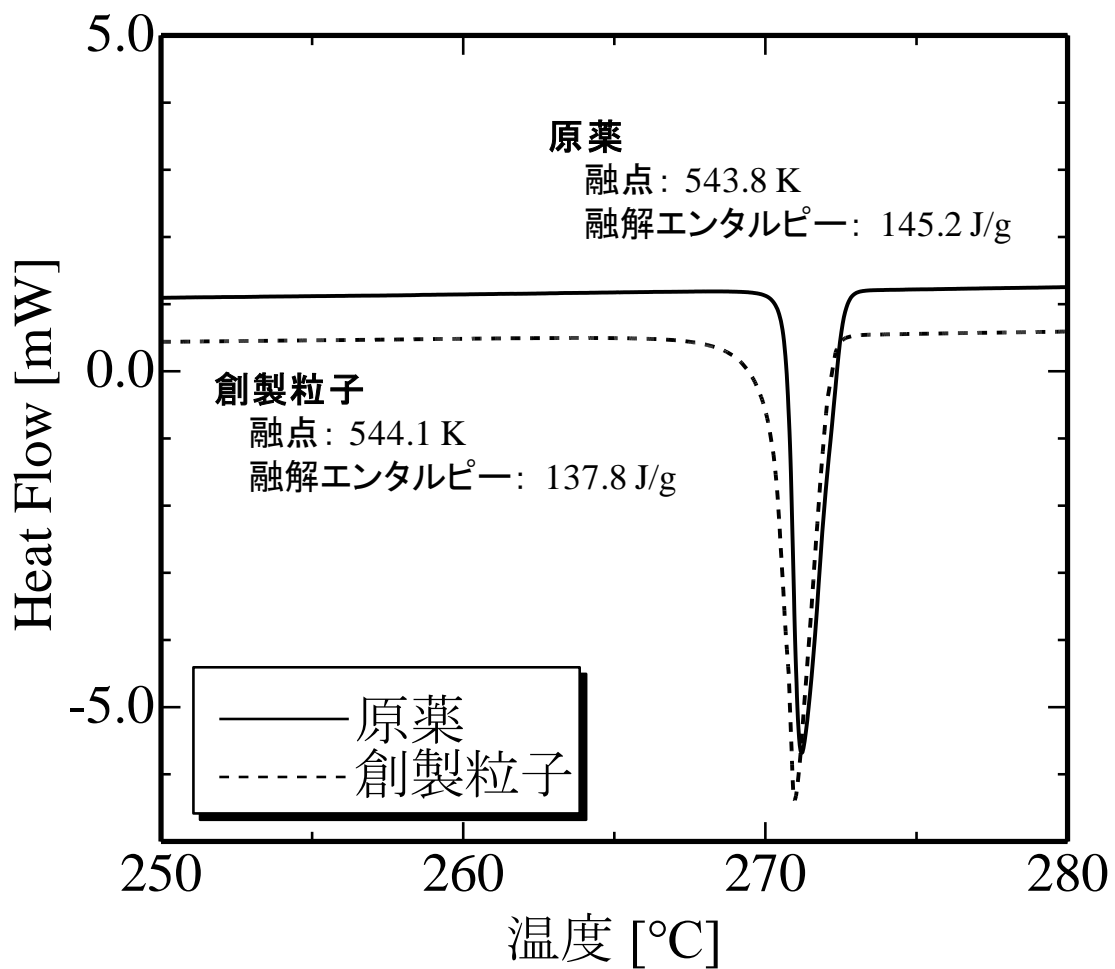


Figure A4 DSC 分析で得られた原薬と創製粒子の吸熱ピーク原 (実験条件: $P_{\text{mix}} = 10.0 \text{ MPa}$, $q_s = 5.0 \text{ mL/min}$, $T_s = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{CO}_2} = 308.2 \text{ K}$, $T_{\text{mix}} = 308.2 \text{ K}$, $L_{\text{mix}} = 5 \text{ cm}$, $D_{\text{mix}} = 3.05 \text{ mm}$, $C_s = 10.0 \text{ kg/m}^3$, $T_{\text{noz}} = 413.2 \text{ K}$, $D_{\text{noz}} = 75 \text{ }\mu\text{m}$, $T_{\text{dry}} = 413.2 \text{ K}$)

謝辞

本研究の遂行と論文のまとめにあたって、懇切なるご指導ご鞭撻を賜りました金沢大学 理工研究域 フロンティア工学系 内田 博久 教授に深甚の謝意を申し上げます。

本論文を審査していただき、貴重なご指導ご助言をいただいた金沢大学 理工研究域 フロンティア工学系 瀬戸 章文 教授，金沢大学 理工研究域 機械工学系 田村 和弘 教授，金沢大学 理工研究域 フロンティア工学系 東 秀憲 准教授，金沢大学 理工研究域 機械工学系 春木 将司 准教授の各先生方に心より感謝の意を申し上げます。

本研究を行うにあたり，多岐にわたる貴重なご助言をくださいました東京工業大学 物質理工学院 応用化学系 下山 裕介 教授に深く感謝いたします。

主任指導教員である金沢大学 内田 博久 教授には，日ごろのご指導を通して，研究のあり方から生活や健康のことまでも心配してくださり，様々なご指導や援助を賜り感謝の意に耐えません。研究室に配属されてからの6年間で様々な知識を教授してくださり，様々な経験の得る機会をいただいたことは私の人生の転機となりました。このような機会を与えて頂いたことに，感謝を申し上げます。有難うございました。

博士論文の執筆にあたり貴重なご助言をいただきました先輩である高原 梢江 氏（現 三菱ケミカル株式会社，金沢大学 大学院自然科学研究科 自然システム学専攻 博士後期課程1年）に深く感謝いたします。

私の博士後期課程への進学と同時に本研究の共同研究者となった林 陽一 氏（現 金沢大学 大学院自然科学研究科 自然システム学専攻 博士前期課程2年），信州大学からともに異動してきた後輩である金沢大学 大学院自然科学研

究科 自然システム学専攻 博士前期課程 2 年の天羽 隆太 氏, 池田 奉古 氏, 藤田 智紀 氏, また, 昨年度に修了した小林 貴紀 氏 (現 三菱ケミカルハイテクニカ株式会社), 吉田 慎吾 氏 (現 モメンティブ・パフォーマンス・マテリアル・ジャパン合同会社) には, 公私にわたりお世話になりました. また, 研究室の異動と立ち上げという大きな出来事を共に乗り越え, 研究についても互いに切磋琢磨してこられたことを本当にうれしく思います.

後輩である金沢大学 大学院自然科学研究科 自然システム学専攻 博士前期課程 1 年の大島 徹也 氏, 芝 雄介 氏, 村田 光司 氏, 山本 朔加 氏, 金沢大学 理工学域 自然システム学類 4 年の笠原 奈々美 氏, 坂本 有衣 氏, 謝 博 氏, 山下 智進 氏につきましては, 研究室で共に勉学に励んでこられたことを本当にうれしく思います.

最後になりましたが, 博士後期課程への進学について, 温かく見守ってくださった両親と妹に深く感謝いたします. 有難うございました.

2019 年 3 月

渡邊 航平