

平成 22 年 9 月 27 日現在

研究種目：若手研究 (A)	
研究期間：2007～2009	
課題番号：19686046	
研究課題名（和文）	超臨界溶体急速膨張法を利用した医薬用有機ナノ粒子設計技術の実用化基盤の構築
研究課題名（英文）	Development of basic technologies for the practical production and particulate design of pharmaceutical organic nanoparticles by the rapid expansion of supercritical solutions (RESS) technique
研究代表者	
内田 博久 (UCHIDA HIROHISA)	
信州大学・工学部・准教授	
研究者番号：70313294	

研究成果の概要（和文）：超臨界溶体急速膨張(RESS)法に必要不可欠な知見である超臨界二酸化炭素に対する 4 種の医薬用有機物の溶解度、および 11 種の二酸化炭素＋医薬用有機物系の気液固三相平衡関係を測定した。また、RESS 法による RS-(±)-イブプロフェン、アセチルサリチル酸およびテオフィリンの微粒子創製を検討し、形態が球形、粒径分布が狭く平均粒径が 200 nm 程度であるナノ粒子創製に成功した。さらに、RESS 法による粒子特性は、溶体生成部と粒子回収部間の過飽和度により制御可能であるという粒子設計法を提案した。

研究成果の概要（英文）：The solubility of four pharmaceutical organic compounds in supercritical carbon dioxide and the solid-liquid-gas three-phase equilibria for eleven carbon dioxide + pharmaceutical organic compound systems, which are very important to understand and design the rapid expansion of supercritical solutions (RESS) technique, were measured. The nano-sized spherical particles ($d_{av} \approx 200$ nm) with the narrow particle size distribution of RS-(±)-ibuprofen, acetylsalicylic acid and theophylline were produced by the RESS technique. The properties of the nanoparticles produced by the RESS technique were found to be controlled by the supersaturation defined as the difference between the chemical potential of the solute at the section of preparing the supercritical solution saturated with the solute and that at the section of the collection of the produced particles.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	10,100,000	3,030,000	13,130,000
2008年度	4,900,000	1,470,000	6,370,000
2009年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
年度			
年度			
総計	19,500,000	5,850,000	25,350,000

研究分野：化学工学

科研費の分科・細目：プロセス工学，化工物性・移動操作・単位操作

キーワード：超臨界二酸化炭素，医薬用有機物，超臨界溶体急速膨張法，晶析，ナノ粒子，粒子設計，溶解度，気液固三相平衡

1. 研究開始当初の背景

ナノからサブマイクロレベルの新物質の創製はナノテクノロジーの主要な技術課題の一つであり、エレクトロニクスやバイオテ

クノロジーなど多くの分野の基盤技術として非常に重要である。特に医療・医薬分野では、バイオアベイラビリティ(生物学的利用能)の飛躍的な機能向上やドラッグ・デリバ

リー・システム(DDS)に対する有用性からナノ粒子は大きな注目を集めている。例えば近年の新薬開発では、スクリーニングによる候補薬物の多くが高分子量を有するため水に対する溶解性が低くなり、薬物のバイオアベイラビリティが大幅に低下するという問題が生じている。このような難水溶性薬物の溶解性改善の方法の一つとして、物理的粉碎や晶析により薬物結晶を微細化(粒子径を小さく)し、表面積を増加させることにより溶解度を向上させる試みが行われている。薬物のバイオアベイラビリティの改善を目的とした溶解性向上には、結晶サイズをサブミクロン以下にする必要がある。また、このようなナノレベルの薬物粒子は、体内への吸収性も向上し、さらに経口投与だけでなく経鼻投与や静脈注射も可能となり、適用可能な投与方法が広がるという利点も有する。

従来の粒子設計技術は、結晶形成の場により固相法と液相法に大別され、さらに結晶形成に対する化学反応の関与の有無により化学的手法あるいは物理的手法が用いられている。しかしながら、物理的粉碎・分級をベースとする固相法では、製造可能な粒子径(ミクロンオーダーが限界)、結晶構造の変化(多形転移)、粉碎工程での粉碎機からのコンタミネーション、長期安定性の低下など種々の問題を有し、また液相法では溶媒として有機溶媒を用いることが多いため、結晶中の残留溶媒、固液分離工程の必要性、凝集といった問題点を抱えている。そのため、工業レベルにおいて適用可能な医薬用有機ナノ粒子設計プロセスの開発が強く望まれている。

有機ナノ粒子創製に対して、従来の液体溶媒に代わる溶媒機能を有し、かつ環境調和型の溶媒である超臨界二酸化炭素が注目されている。なかでも、超臨界二酸化炭素を良溶媒として用いた超臨界溶体急速膨張(Rapid Expansion of Supercritical Solutions: RESS)法は、非常に高い過飽和度が短時間で形成されるため、ナノからミクロンサイズの粒子創製が可能となり、かつ原理や装置が簡単であるため低コストで操作可能であるという利点から期待される手法である。RESS法とは、“超臨界二酸化炭素中に溶質が溶解した溶体”、もしくは“溶質中に超臨界二酸化炭素が溶解することにより得られる溶体”を微細ノズルを通して急激に膨張・減圧させ、その際の大きな溶解度低下に起因した分子自己集積(結晶化)現象により粒子を創製する手法である。研究代表者は、これまでRESS法による医薬用有機ナノ粒子の安定生成を可能とする創製手法と装置の開発を目的とし、モデル物質であるRS-(±)-イブプロフェンのナノ粒子創製を試みており、多くの成果を挙げている。

まず、長時間にわたりナノ粒子の安定生成が可能となるRESS法によるナノ粒子製造装

置、およびナノ粒子の完全捕集を可能とした捕集装置を耐圧硝子工業㈱と共同で開発し、実用化された装置として現在販売を行っている(内田ら、公開特許公報2005-125246)。

さらに、RESS法によるRS-(±)-イブプロフェンのナノ粒子設計では、溶体生成部や粒子生成部の温度・圧力、粒子回収部の温度、膨張ノズルの内径・長さ・形態など多くの操作因子が粒子の粒径や形態に影響を与えることが報告されてきた。しかし、研究代表者はこれらの操作因子の変化は、1) 溶体生成部と粒子生成部間の溶質の溶解度差(過飽和度)、2) 粒子生成部での溶体の相状態、3) 溶体膨張時の流体力学的効果(剪断力など)、4) 粒子生成部から回収部間の粒子の結晶成長の4つの因子の制御が重要であり、なかでも1)と2)が重要因子であることを明らかにしている。さらに、これらの因子を精密に制御することにより、生体に対する溶解性が1.2~2倍程度向上した平均粒径200 nm、最小粒径50 nmの球状粒子の創製に成功している。

2. 研究の目的

本研究では、超臨界二酸化炭素を用いたRESS法による医薬用有機ナノ粒子創製技術の実用化に向けた基盤の構築を目的とする。具体的な検討項目は以下の通りである。

(1) 超臨界二酸化炭素+医薬用有機物系の相平衡関係の蓄積

RESS法による医薬用有機物のナノ粒子設計技術開発を推進するに当たっては、「二酸化炭素+医薬用有機物系の気液固三相平衡関係」及び「超臨界二酸化炭素に対する医薬用有機物の溶解度」が必要不可欠な基礎的知見となるため、種々の超臨界二酸化炭素+医薬用有機物系の相平衡関係の測定を行い、さらに高精度な相関法の開発を試みる。

(2) 超臨界溶体急速膨張法による医薬用有機ナノ粒子創製装置及び手法の汎用化

RS-(±)-イブプロフェン以外の多くの医薬用有機物を用いてナノ粒子創製実験を行い、創製装置や創製手法の妥当性や問題点を抽出・明確化し、それらを解決することにより本手法の汎用性(粒径・形態・結晶構造の自由設計：粒子設計技術)の強化を目指す。

3. 研究の方法

(1) 超臨界二酸化炭素+医薬用有機物系の相平衡関係の蓄積

一般的に用いられる流通法ならびに新たに開発した超臨界二酸化炭素+医薬用有機物系のHPLCへの直接導入方式による溶解度測定法を用いて、超臨界二酸化炭素に対するアセチルサリチル酸(アスピリン)、カフェイン、サリチルアミドおよびエテンザミドの単一溶質系ならびにアセチルサリチル酸+カ

フェインの混合溶質系の信頼性の高い溶解度データを測定した。

また本研究では、一定温度での圧力変化に伴い、溶質の液化が最初に視覚的に観察された点を固液転移点(気液固三相平衡点)とする第一融解点観察法により種々の二酸化炭素+医薬用有機物系の気液固三相平衡を測定し、信頼性の高い気液固三相平衡データの蓄積を行った。具体的には、固体状態の医薬用有機物を一定量充填した窓付き高压容器に二酸化炭素を充填し、温度または圧力を調整することにより液相が視覚的に確認できた点を気液固三相平衡点とした。また、0.1 MPaでの気液固三相平衡点は、医薬用有機物の標準融点と等しいとみなし、示差走査熱量計(Rigaku製 Thermo plus EVO/DSC8230)を用いて決定した。測定系は、二酸化炭素+アスピリン、フェニルブタゾン、イソプロピルアンチピリン、フェナセチン、サリチルアミド、エテンザミド、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、パルミチルアルコール及びステアリルアルコールの混合系である。

(2) 超臨界溶体急膨脹法による医薬用有機ナノ粒子創製装置及び手法の汎用化

図1にRESS法によるナノ粒子創製装置の概略図を示す。本装置は、超臨界二酸化炭素供給部、溶質溶解部(溶体生成部)、粒子生成部(核発生及び結晶成長部)および粒子回収部から構成される。溶媒容器(1)から供給される液化炭酸ガスは、ポンプ(7)により加圧され、予熱器(8)を通り超臨界二酸化炭素となる(超臨界二酸化炭素供給部)。溶質が充填された溶解容器(溶質溶解部)(9, 10)を通過し溶質を溶解した超臨界二酸化炭素は、膨張ノズル($D = L = 50 \mu\text{m}$) (粒子生成部)(13)から噴射され同時に粒子が析出する。粒子はフィルターなどにより回収される(粒子回収部)(15)。

RESS法による医薬用有機ナノ粒子創製に適用可能な汎用性の高い粒子設計法の開発を目的とし、本研究で開発した粒子創製装置および粒子創製手法によるRS-(±)-イブプロフェン、アスピリンおよびテオフィリンのナノ粒子創製の可能性を検討した。

RESS法による粒子創製では、溶質溶解部や粒子生成部の温度・圧力、粒子回収部の温度、膨張ノズルの内径・長さ・形態など多くの操作因子が結晶の粒径や形態に影響を与える。そのため、RESS法により所望の品質を有する粒子を創製する、つまり粒子設計を行うためには上記の操作因子の影響を明確にする必要がある。そこで、RESS法による医薬用有機物の粒子設計技術の確立を目的として、RS-(±)-イブプロフェンおよびテオフィリンのナノ粒子創製に及ぼす種々の操作因子(平衡温度・平衡圧力・ノズル温度・粒子回収部温度)の影響を詳細に検討した。

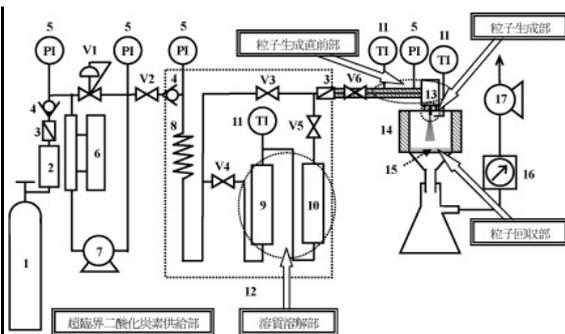


図1 RESS法によるナノ粒子創製装置(1. ガスボンベ, 2. 乾燥管, 3. フィルター, 4. 逆止弁, 5. 圧力計, 6. 冷却器, 7. ポンプ, 8. 予熱器, 9, 10. 溶質溶解容器, 11. 温度計, 12. 恒温槽, 13. ノズル, 14. 粒子捕集器, 15. メンブレンフィルター, 16. 流量計, 17. 吸引ポンプ, V1. 背圧弁, V2-V6. ストップバルブ)

4. 研究成果

(1) 超臨界二酸化炭素+医薬用有機物系の相平衡関係の蓄積

超臨界二酸化炭素に対するサリチルアミドおよびエテンザミドの溶解度の測定結果を図2に示す。溶解度は3回以上の測定値の平均値であり、再現性は平均相対標準偏差の全ての系での平均値4%であり、高精度な溶解度データの蓄積が可能であった。さらに、超臨界二酸化炭素(1)に対する医薬用有機物(2)の溶解度の算出のために、固相を亜冷却液相と仮定し、超臨界相+固相を超臨界相+亜冷却液相の平衡として取り扱う新規モデルを提案した。その際、亜冷却液相と超臨界相でのフガシティは Peng-Robinson 状態方程式と van der Waals 型混合則を組み合わせたモデルにより算出した。図2に相関結果を示した。これより、全ての系に対して良好な結果が得られており、本手法は医薬用有機物の溶解度の相関に非常に有用であることが示された。

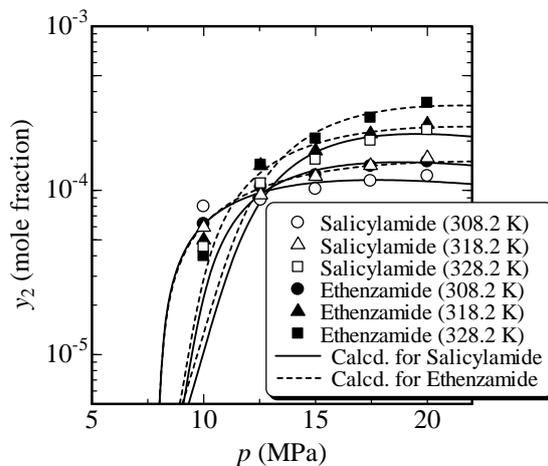


図2 超臨界二酸化炭素(1)に対するサリチルアミド(2)およびエテンザミド(2)の溶解度の実験結果および相関結果(y_2 : モル分率)

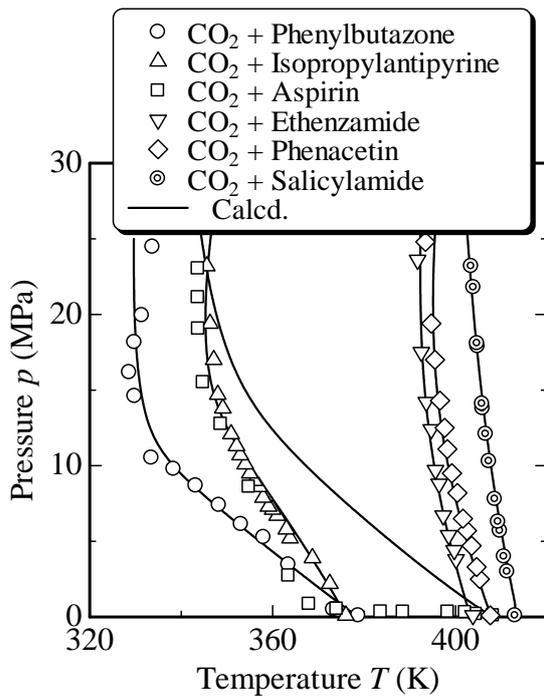


図3 二酸化炭素+医薬用有機物系の気液固三相平衡の実験結果および相関結果

二酸化炭素+フェニルブタゾン, イソプロピルアンチピリン, アスピリン, エテンザミド, フェナセチン, サリチルアミド系に対して得られた実験結果を図3に示す。これより, 全ての系は van Konynenburg と Scott (*Philos. Trans. R. Soc. London, Ser. A*, **298**, 495 (1980)) により分類された Type III 型の相平衡であり, 圧力上昇(二酸化炭素密度の増加)に伴い固体への二酸化炭素の溶解量が増加することにより溶体化が進行し, 気液固三相平衡温度が低下することから, Street (*Icarus*, **29**, 173 (1976)) による相図 Type II を示すことがわかる。さらに, 気液固三相平衡の計算のために, 固相を亜冷却液相と仮定し, 気相+液相+固相を気相+液相+亜冷却液相の平衡として取り扱う新規モデルを提案した。その際, 各相での溶質のフガシティは Peng-Robinson 状態方程式と van der Waals 型混合則を組み合わせたモデルにより算出した。図3に相関結果を示した。これより, 全ての系に対して良好な結果が得られており, 本手法は二酸化炭素+医薬用有機物系の気液固三相平衡の相関に非常に有用であることが示された。

(2) 超臨界溶体急速膨張法による医薬用有機ナノ粒子創製装置及び手法の汎用化

本研究で開発した創製装置および創製手法による医薬用有機ナノ粒子創製の可能性の検討のため, *RS-(±)*-イブプロフェン, アスピリンおよびテオフィリンのナノ粒子創製を試みた。それぞれの物質の微粒化前と微粒化後の粒子の SEM 写真を図4~6に示す。

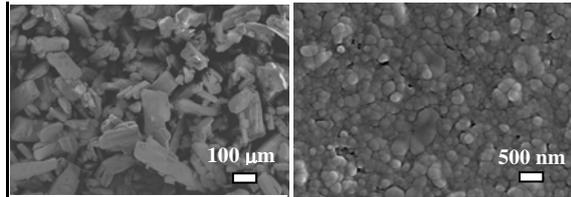


図4 *RS-(±)*-イブプロフェン粒子の SEM 写真[左図: 微粒化前 ($L_{av} = 57 \mu\text{m}$), 右図: 微粒化後 ($L_{av} = 196 \text{ nm}$) (溶質溶解温度: 308.2 K, 溶質溶解圧力: 20.0 MPa, 粒子生成直前部温度: 315.2 K, ノズル温度: 323.2 K)]

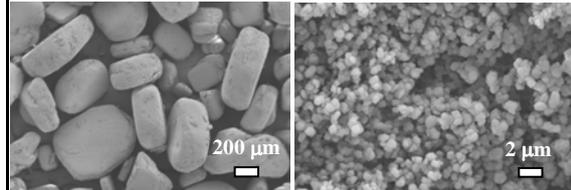


図5 アセチルサリチル酸粒子の SEM 写真[左図: 微粒化前 ($L_{av} = 418 \mu\text{m}$), 右図: 微粒化後 ($L_{av} = 763 \text{ nm}$) (溶質溶解温度: 328.2 K, 溶質溶解圧力: 20.0 MPa, 粒子生成直前部温度: 338.2 K, ノズル温度: 338.2 K)]

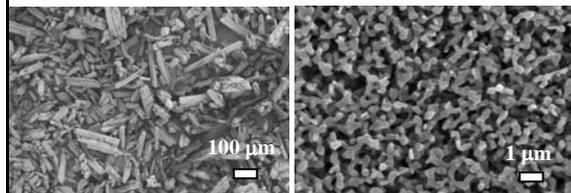


図6 テオフィリン粒子の SEM 写真[左図: 微粒化前 ($L_{av} = 71 \mu\text{m}$), 右図: 微粒化後 ($L_{av} = 215 \text{ nm}$) (溶質溶解温度: 313.2 K, 溶質溶解圧力: 20.0 MPa, 粒子生成直前部温度: 313.2 K, ノズル温度: 323.2 K)]

RESS 法による医薬用有機ナノ粒子創製に適用可能な汎用性の高い粒子設計法の提案を目的とし, *RS-(±)*-イブプロフェンおよびテオフィリンの粒子創製に及ぼす種々の操作因子(平衡温度・平衡圧力・ノズル温度・粒子回収部温度)の影響を詳細に検討した。ここで, これらの操作因子の影響を溶質の過飽和度により整理してみる。本研究では過飽和度は次式により定義する。

$$\sigma = \ln(y_2 / y_2^*) \quad (1)$$

y_2 は溶質溶解部での溶質溶解度, y_2^* は粒子生成部での溶質溶解度(飽和蒸気圧から計算)である。過飽和度と平均粒径の関係を図7に示す。これより, 過飽和度の増加に伴い平均粒径が減少していることから, 過飽和度が大きい場合に核発生が優先的に起こるといふ一般的な結晶成長理論が成立していることがわかる。さらに, 過飽和度と平均粒径の間に線形性が成立していることが明らかになった。つまり, RESS 法による医薬用有機物の微粒子創製は, 溶質溶解部と粒子生成部

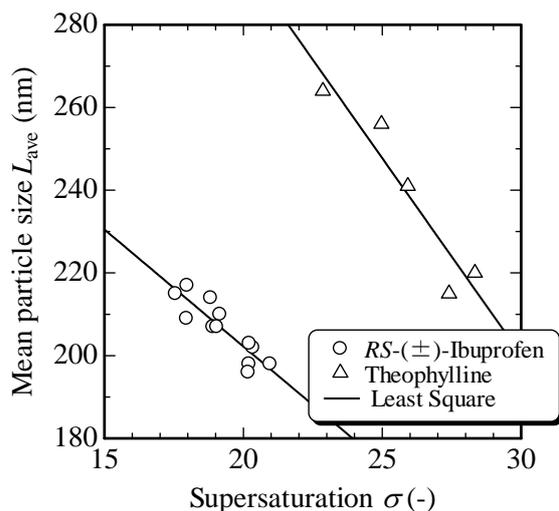


図7 溶質溶解部と粒子生成部間の過飽和度と微粒化後の平均粒径の関係

間の過飽和度に基づく粒子設計法により議論可能であるといえる。

本研究は、我々が提案したRESS法による医薬用有機ナノ粒子創製に対する粒子創製装置および粒子創製技術が種々の医薬用有機物に適用可能である、つまり汎用性が高いことを示した。さらに、溶質溶解部と粒子生成部間の過飽和度の基づく粒子設計技術(粒径・形態・結晶構造の自由設計)の汎用性を明らかにすることができた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計9件)

- ① 内田博久 (超臨界二酸化炭素を利用した晶析技術の最新動向), 分離技術, 査読無, 40巻, 2号, 2010, pp.109-116
- ② H. Uchida, T. Kamijo, Measurement and correlation of the solid-liquid-gas equilibria for carbon dioxide + octadecanoic acid (stearic acid) and carbon dioxide + 1-octadecanol (stearyl alcohol) systems, Journal of Chemical & Engineering Data, 査読有, Vol.55, No.2, 2010, pp.925-929
- ③ H. Uchida, T. Kamijo, Measurement and correlation of the solid-liquid-gas equilibria for carbon dioxide + normal chain saturated aliphatic hydrocarbon systems, The Journal of Supercritical Fluids, 査読有, Vol.51, No.2, 2009, pp.136-141
- ④ H. Uchida, S. Yoda, T. Furuya, Measurement of solubility of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in supercritical carbon dioxide by the direct injection of supercritical solutions to high

performance liquid chromatography (HPLC) system, Proceedings of the 5th Molecular Thermodynamics and Molecular Simulation (MTMS'09), 査読無, P19, 2009, pp.1-8

- ⑤ H. Uchida, T. Kobayashi, N. Nebashi, N. Sugimoto, M. Ito, Production of nanoparticles of RS-(±)-ibuprofen using rapid expansion of supercritical solutions (RESS), Proceedings of the 9th International Symposium on Supercritical Fluids, 査読有, P078, 2009, pp.1-6
- ⑥ 内田博久, 超臨界二酸化炭素を利用した薬物の微粒化, Pharm Tech Japan, 査読有, Vol.24, No.9, 2008, pp.2111-2119
- ⑦ 内田博久, 超臨界二酸化炭素を利用した晶析技術, 化学工学, 査読有, Vol.72, No.3, 2008, pp.145-148
- ⑧ 内田博久, 二酸化炭素で微粒子を創る—超臨界二酸化炭素を利用した薬物の微粒子創製—, 化学と教育, 査読有, Vol.56, No.1, 2007, pp.8-11
- ⑨ 内田博久, 小林徹郎, 超臨界二酸化炭素を用いた有機ナノ粒子設計, 化学工学, 査読有, Vol.71, No.8, 2007, pp.488-491

[学会発表] (計22件)

- ① 内田博久, 坂部淳一, 杉本宣裕, 伊藤真義, 超臨界溶体急速膨張法によるテオフィリンの微粒化に対する操作因子の影響, 化学工学会第75年会, 2010.3.20, 鹿児島
- ② 内田博久, 杉本宣裕, 伊藤真義, 超臨界二酸化炭素を用いた溶体急速膨張(RESS)法による薬物の粒子設計, 化学工学会第75年会, 2010.3.18, 鹿児島
- ③ 坂部淳一, 内田博久, 杉本宣裕, 伊藤真義, 超臨界溶体急速膨張法によるテオフィリンのナノ粒子設計技術の開発, 第12回化学工学会 学生発表会 (東京大会), 2010.3.6, 東京
- ④ 内田博久, 材料創製場としての超臨界二酸化炭素の溶媒特性と機能性材料創製への応用, 徳島地区化学講演会, 2010.1.22, 徳島
- ⑤ 内田博久, マテリアルデザイン場としての超臨界二酸化炭素の溶媒特性と薬物の微粒子創製への応用, 化学工学会 超臨界流体部会セミナー 亜臨界・超臨界流体を利用した 材料創成から再生まで —最先端技術の今, 2009.12.10, 大阪
- ⑥ 内田博久, 材料創製場としての超臨界二酸化炭素の溶媒特性とナノ材料創製への応用, 中国地区化学工学懇話会 第172回講演会, 2009.12.4, 広島
- ⑦ H. Uchida, Atomization of Polymer Emulsions by Rapid Expansion of Supercritical Carbon Dioxide Solutions Technique, Supergreen2009-International

- Conference on Supercritical Fluids- , 2009.10.17, 仙台
- ⑧ H. Uchida, T. Kobayashi, N. Nebashi, N. Sugimoto, M. Ito, Particulate Design of RS-(±)-ibuprofen by rapid expansion of supercritical carbon dioxide solutions Technique , Supergreen2009-International Conference on Supercritical Fluids- , 2009.10.15, 仙台
- ⑨ H. Uchida, S. Yoda, T. Furuya, Measurement of solubility of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in supercritical carbon dioxide by the direct injection of supercritical solutions to high performance liquid chromatography (HPLC) system, 5th International Symposium of Molecular Thermodynamics and Molecular Simulation (MTMS'09), 2009.10.4, 金沢
- ⑩ 内田博久, 依田智, 古屋武, 超臨界二酸化炭素+薬物系のHPLCへの直接導入方式による溶解度測定ならびに相関, 化学工学会第41回秋季大会, 2009.9.17, 広島
- ⑪ 内田博久, 超臨界二酸化炭素を用いた晶析技術による薬物の微結晶創製, 化学工学会 材料・界面部会 晶析技術分科会 夏期セミナー2009, 2009.8.29, 佐渡
- ⑫ 内田博久, マテリアルデザイン場としての超臨界二酸化炭素の可能性を探る-超臨界二酸化炭素を利用したナノマテリアル創製がいま面白い-, 分離技術会 第37回夏季研究討論会, 2009.8.20, 伊豆の国
- ⑬ H. Uchida, T. Kobayashi, N. Nebashi, N. Sugimoto, M. Ito, Production of nanoparticles of RS-(±)-ibuprofen using rapid expansion of supercritical solutions (RESS), 9th International Symposium on Supercritical Fluids, 2009.5.18, Arcachon (France)
- ⑭ 内田博久, 上條哲史, 二酸化炭素+薬物系の気液固三相平衡の測定および相関, 化学工学会第40回秋季大会, 2008.9.24, 仙台
- ⑮ 石垣麻衣, 内田博久, 超臨界二酸化炭素を用いた急速膨張法によるO/W型液液エマルションの微粒化, 化学工学会第40回秋季大会, 2008.9.25, 仙台
- ⑯ 石垣麻衣, 内田博久, 超臨界二酸化炭素を利用したO/W型液液エマルションの微粒化, 第10回化学工学会学生発表会(群馬大会), 2008.3.1, 桐生
- ⑰ 黒澤浩義, 河合亮, 山本大, 内田博久, 伊藤真義, 杉本宣裕, 超臨界二酸化炭素を利用したO/W型液液エマルションの微粒化, 第10回化学工学会学生発表会(群馬大会), 2008.3.1, 桐生
- ⑱ 河合亮, 山本大, 黒澤浩義, 内田博久, 超臨界二酸化炭素に対する医薬品の溶解度の測定および相関, 化学工学会第39回

- 秋季大会, 2007.9.15, 札幌
- ⑲ 内田博久, 上條哲史, 石垣麻衣, 超臨界二酸化炭素を用いた急速膨張法による樹脂エマルションの微粒化, 化学工学会第39回秋季大会, 2007.9.14, 札幌
- ⑳ 根橋直大, 小林徹郎, 佐藤少謙, 中西英貴, 内田博久, 杉本宣裕, 伊藤真義, 化学工学会第39回秋季大会, 2007.9.14, 札幌
- ㉑ 河合亮, 山本大, 内田博久, 超臨界二酸化炭素に対する医薬用有機化合物の溶解度, 分離技術会年会 2007 技術・研究発表会, 2007.6.7, 名古屋
- ㉒ 根橋直大, 小林徹郎, 佐藤少謙, 内田博久, 伊藤真義, 杉本宣裕, 超臨界二酸化炭素を用いた溶体急速膨張法によるイブプロフェンの粒子設計, 分離技術会年会 2007 技術・研究発表会, 2007.6.7, 名古屋

[図書] (計3件)

- ① 内田博久, 他, シーエムシー出版, 超臨界流体技術とナノテクノロジー開発, 阿尻雅文 監修, 2009, 300
- ② 内田博久, 他, (社)化学工学会超臨界流体部会, 超臨界流体部会 活動成果集 2008 (ワーキンググループ活動報告書 No.6), 2009, 218
- ③ 内田博久, 他, 超臨界流体技術の開発と応用, 佐古猛 監修, 2008, 272

[産業財産権]

○取得状況 (計1件)

- ① 名称: 高分子エマルションに含まれる高分子粒子の破砕方法
 発明者: 内田博久, 日笠忠, 榎原英夫
 権利者: 住友化学株式会社, 国立大学法人信州大学
 種類: 特許
 番号: 特開 2009-214064
 取得年月日: 平成 21 年 9 月 24 日
 国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

内田 博久 (UCHIDA HIROHISA)

信州大学・工学部・准教授

研究者番号: 70313294

(2) 研究分担者

無し

(3) 連携研究者

無し