

令和 2 年 6 月 23 日現在

機関番号：24403

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2019

課題番号：18K19409

研究課題名（和文）ナノ薬物の分散・凝集制御に関する革新的手法の開発と粉末吸入製剤への応用

研究課題名（英文）A novel method of dispersion and agglomeration of nano-drug and its application to dry powder inhalation

研究代表者

綿野 哲（Watano, Satoru）

大阪府立大学・工学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：40240535

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：粉末吸入製剤では、吸入デバイスへの充填時に良好な流動性が求められる反面、吸入時には肺到達を実現する0.5～7ミクロン程度の微細な粒子への再分散性という、いわば相反する特性が要求される。しかしながら、ナノ～サブミクロン領域にある微細な粒子は付着・凝集性が極めて高く、その効率的なハンドリングは困難であり、凝集と再分散の新たな手法の確立が強く要求されている。

本研究では、新規な超臨界凍結造粒法を用いた新たな微粒子のハンドリング手法を提案し、その性能評価と超臨界二酸化炭素雰囲気における粒子の粉碎・分散・凝集のメカニズムを明らかにするとともに、吸入効率に優れた粉末吸入製剤の開発に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高度な科学技術を支える機能性材料はますます微細化する傾向にあるが、ナノ～サブミクロン領域にある微粒子は付着・凝集性が極めて高く、その効率的なハンドリングは困難である。機能性材料の高効率で安全な生産のためには、微粒子の効率的なハンドリング法の確立が強く供給されている。本研究では、超臨界二酸化炭素を用いた新規な微粒子ハンドリング手法を提案し、その性能評価と微粒子の凝集・再分散のメカニズムを明らかにした。付着・分散現象は複雑であるため、その学術的な意義は大きい。さらに、本手法は粉末吸入製剤だけでなく、広範囲で多種多様な微粒子に対しても応用可能であるため、社会的意義も極めて大きい。

研究成果の概要（英文）：A powder inhalation therapy requires qualities of fine drug having good flowability in filling drug into inhalation device as well as good dispersion performance in the emission process in breathing. However, fine particles having their sizes between nano-meter and sub-micron ranges exhibit extremely high adhesive characteristics and unnecessary aggregation behavior, indicating difficulty in the handling. It is therefore strongly desired to establish a realizable method to process and handle fine particles. In this study, we have developed a novel method of handling fine particles using supercritical carbon dioxide and investigated grinding, aggregation and dispersion mechanisms by both experimental and numerical approaches.

研究分野：化学工学

キーワード：ナノ薬物 粉末吸入製剤

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

粉末吸入製剤は喘息治療のみならず、リレンザやイナビル(インフルエンザ治療薬)のように全身治療の投与経路としても注目されている。粉末吸入製剤では、吸入デバイスへの充填時に良好な流動性が求められる反面、吸入時には肺到達を実現する0.5~7ミクロン程度の微細な粒子への再分散性という、いわば相反する特性が要求される。しかしながら、ナノ~サブミクロン領域にある微細な粒子は付着・凝集性が極めて高く、その効率的なハンドリングは困難である。これまで、微粒子のハンドリングと粉末吸入製剤への適用手法として、キャリア法、造粒法などの様々な手法が試みられているが、良好な流動性を有する凝集体構造を維持しながら、分散時の良好な再分散性を満足する理想的な調製手法は確立されていない。これは、微粒子で構成される凝集体の構造に関するサイエンスが十分に確立されていないことが最大の要因であり、微粒子の凝集・分散に関するサイエンスの確立と、実用的な微粒子のハンドリング手法の確立が強く求められている。

2. 研究の目的

超臨界状態(圧力7.4MPa、温度304K)にある二酸化炭素は、液体に近い密度と気体に近い粘度を有するため、流体の流動・拡散性を示す動粘度(粘度/密度)で考えると、気体の100万倍程度の値を示し、これが薬物の微粒化・分散に大きく寄与できるのではないかと発想に至った。実際に、超臨界二酸化炭素を媒体とした粉碎操作を行ったところ、従来のいかなる湿式粉碎の性能を遥かに凌駕し、極めて容易に数十ナノまでの粉碎が可能であることを発見した。さらに、超臨界二酸化炭素中で分散しているナノ薬物をノズル等を介して大気中に放出すると、二酸化炭素は断熱膨張によって急激に温度低下(ジュールトムソン効果)し、ノズル出口でのCO₂温度はCO₂の凝固点(-79℃)以下まで低下するため微細なドライアイス(固体の二酸化炭素)が生成する。この微細なドライアイスはナノ粒子を凝集させ、ノズルからはナノ粒子とドライアイスの凝集体が噴出する。ドライアイスは大気中で瞬時に昇華するため、ノズル出口では乾燥したナノ粒子の球形凝集体が回収できる。この凝集体は、CO₂が昇華し抜け出す際に無数の微細な細孔を形成するため、球形粒子でありながら多孔質なナノ粒子凝集体を形成する。この凝集体は機械的応力やせん断力を加えると容易に崩壊し、ほぼ1次粒子に近い状態にまで分散させることができることを世界で初めて見出し、国内・海外での特許取得に成功した。

本研究では、超臨界二酸化炭素を用いた薬物の微粒化とその凝集体形成プロセスを提案し、超臨界二酸化炭素による粉碎と分散に関するメカニズムの解析と凝集体形成現象の科学的解明および凝集体構造の評価を行った。さらに、本プロセスを粉末吸入製剤の調製プロセスへ応用し、粉碎方法や操作条件がナノ薬物凝集体構造に及ぼす影響を明らかにするとともに、粉末吸入製剤としての性能評価を粒子離散要素法と数値動力学を用いた数値計算により行い、粉末吸入デバイス内および人体3次元肺モデルにおける薬物粒子の付着・凝集現象と肺内運動挙動を明らかにした。

3. 研究の方法

まずはじめに、超臨界二酸化炭素雰囲気下による粉碎と分散に関するメカニズムの解析に主眼を置いた研究を実施する。具体的には、ジルコニア製のリング媒体が6本のロッドに装着され、それらが高速で回転する新規なリング媒体式粉碎装置を試作し、操作条件(回転速度、運転時間、超臨界の温度・圧力条件など)が粉碎物あるいは晶析物の物性(粒子径、結晶径、溶解度)に及ぼす影響を調べた。さらに、超臨界流体の密度変化が薬物の粉碎および分散に及ぼす影響を詳細に解析した。また、超臨界二酸化炭素中で、薬物がどのようなメカニズムで粉碎されるかを理論的に解析するため、粒子離散要素法(DEM: Discrete Element Method)と計算動力学(CFD: Computational Fluid Dynamics)を用いて、粉体リングの動きを可視化するとともに、粉碎リングが容器壁面付近で薬物粒子とどのような衝突をしているかを詳細に解析した。

次に、提案した薬物調製方法を粉末吸入製剤の調製プロセスへ応用し、物性の異なる薬物の凝集体を種々操作条件を変化させて調製するとともに、凝集体の構造と粉体物性およびカスケードインパクトを用いた薬物吸入特性を評価した。

さらに、薬物粒子の吸入デバイス内および肺内挙動を明らかにするため、粒子離散要素法と数値動力学を連成した新しい数値計算モデルを提案し、薬物のデバイス内からの放出特性と円筒状の管を組み合わせ人工的に作成したヒト3次元肺モデルに適用における薬物の肺内運動挙動および付着挙動を解析した。

4. 研究成果

(1) 超臨界二酸化炭素雰囲気下による粉碎と分散に関するメカニズムの解析

超臨界二酸化炭素の温度が生成する粒子物性に及ぼす影響を調べるため、古典的核生成理論に基づき算出したドライアイスの核生成速度Iと噴霧後の温度降下T₂の関係をFig.1に示す。噴霧時の断熱膨張(Joule-Thomson効果)によって生じる降下温度T₂が低い(SC-CO₂が低温・高圧)条件下であるほど、核生成速度は急激に増加した。また、Fig.2には、実際の噴霧実験により調製したドライアイス(固形状の二酸化炭素凝集体)の中位径と超臨界二酸化炭素の温度・圧力との関係をしめす。実験結果より低温・高圧条件下(降下温度T₂が小さい)ほど噴霧時の

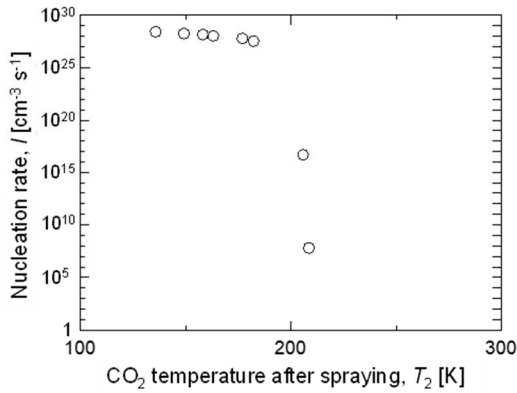


図1 温度降下と核生成速度

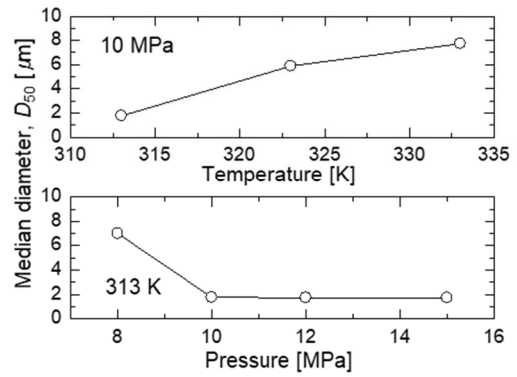


図2 超臨界条件とドライアイス径の関係

ドライアイス径は大きくなり、得られる造粒物の空隙率も増加することが判明した。しかし、噴霧ドライアイス径に比べて、降下温度 T2 によるドライアイスの一次粒子径 dp の変化はごくわずかであることから、噴霧ドライアイス径や造粒物の空隙率の変化には、ドライアイスの一次粒子径だけではなく、核生成速度 I が大きく寄与していることが示唆された。つまり降下温度 T2 が低い（低温・高圧条件下）ほど、ドライアイスが多量に生成されるために、ドライアイスの凝集が促進されると同時に、造粒物中のドライアイス量が増加するため粒子間空隙率の大きな造粒物が調製されることが理論的に明らかとなった。

(2)超臨界二酸化炭素中の薬物粉碎メカニズム

粒子離散要素法 (DEM: Discrete Element Method) と計算動力学 (CFD: Computational Fluid Dynamics) を用いて、粉体リングの動きを可視化するとともに、粉碎リングが容器壁面付近で薬物粒子とどのような衝突をしているかを詳細に解析した。その結果、計算結果と実験結果は良好な一致を示し、本粉碎機内では、粒子はリングから受ける法線方向の衝突エネルギー（衝撃作用）の約 350 倍もの大きな接線方向の衝突エネルギー（せん断作用）を受け、粉碎が進行することが明らかとなった。

さらに、超臨界二酸化炭素の密度が高い条件では、粒子に作用する衝突エネルギーが大きくなり、より粉碎が進行することを示唆した。この知見は、実験結果とも良く相関した。すなわち、低密度 (543kg/m³) の条件下での粉碎では粉碎物の中位径が 6.6 ミクロンであるのに対し、高密度 (793kg/m³) の条件下では、粉碎物の中位径が 3.2 ミクロンまで小さくなり、結晶化度も低下することが判明した (図3)。以上より、超臨界二酸化炭素中における粒子の粉碎メカニズムを理論的に明らかにすることができた。

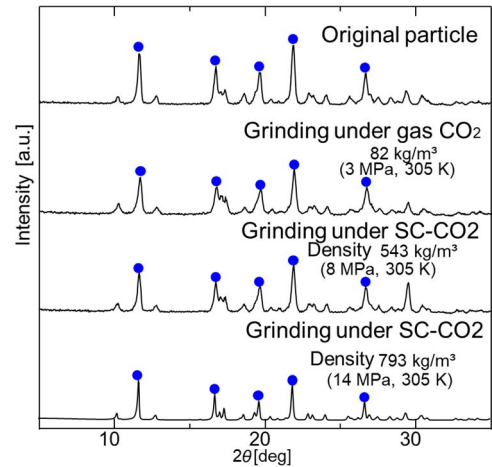


図3 粉碎条件と粉碎物の結晶化度

(3)薬物粒子のデバイスおよび肺内挙動の解析

流体中における粒子の運動挙動を正確に計算するため、肺内の流体運動解析する数値流体力学 (Computational Fluid Dynamics: CFD) を、粒子運動を解析する離散要素法 (Discrete Element Method: DEM) 連成し、流体と粒子の運動を同時に解析する手法を提案した。本手法を用いて、微細な薬物のデバイス内の運動挙動を解析した結果、粒子は流体の流れに伴い、粒子とデバイス壁面での衝突により付着が発生すること、また、流体の乱流エネルギーが粒子のデバイス内での付着量に大きな影響を及ぼすことを明らかにした。このメカニズムに従い、デバイスの構造、特に、流体出口の構造を改良することにより、デバイス内の粒子付着を軽減することに成功した。

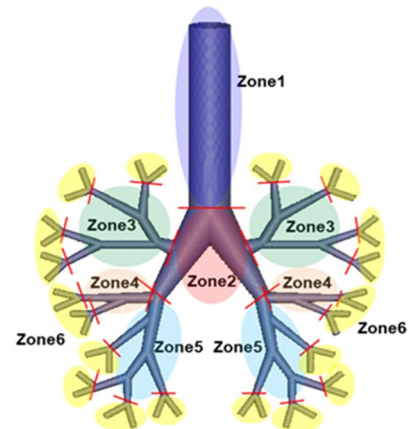


図4 ヒト3次元肺モデル

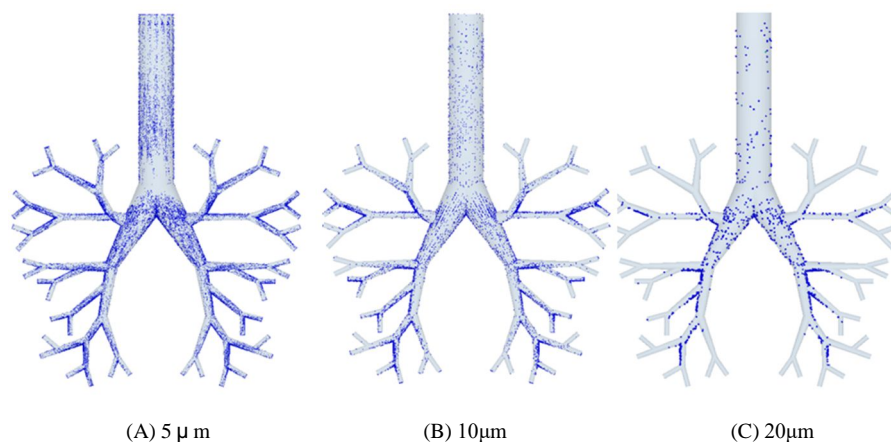


図5 粒子径の違いによる粒子肺内到達挙動

さらに、実際の人体における薬物粒子の運動挙動を解析することは困難であるため、円筒状の管を組み合わせて人工的に作成したヒト3次元肺モデル(図4)を用いて、薬物粒子の肺内挙動を解析することを試みた。超臨界二酸化炭素を用いた粉碎・凝集手法により調製可能な粒子径、密度、形状の情報を考慮した種々の微粒子をコンピュータ上で作成し、これら微粒子の運動挙動を数値シミュレーションにより実施した。図5にその結果の一例を示す。導入する薬物の粒子径によって、明らかに肺の深部への到達率が異なることが科学的に解明された。同様に、粒子の密度や形状が異なる場合の肺到達率を定量的に解析することに成功した。

以上の結果、本研究により、微粒子の付着・凝集・再分散の基礎的なメカニズムが科学的に解明することができ、ナノ薬物粒子の凝集体構造の制御が可能となった。本研究の成果により、“超臨界流体を用いた粉体プロセッシング”という新たな学問体系の創出が可能であると確信する。さらに、その製剤学的な応用として、付着凝集性の極めて強い薬物においても、極めて良好な肺到達性を有する粉末吸入製剤の新規調製プロセスが確立できるため、実用面を含めた広範囲にわたる展開が期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 R. Mitani, S. Ohsaki, H. Nakamura, S. Watano	4. 巻 68
2. 論文標題 Numerical Study on Particle Adhesion in Dry Powder Inhaler Device	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 杉原早紀、綿野 哲、仲村英也、大崎修司、奈良自起
2. 発表標題 超臨界二酸化炭素を用いた粉碎機の開発と粉碎特性の数値解析
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三谷 亮介、大崎 修司、仲村 英也、綿野 哲
2. 発表標題 粉末吸入製剤の肺到達挙動における粒子付着現象の解析
3. 学会等名 化学工学会第85年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 R. Mitani, S. Ohsaki, H. Nakamura, S. Watano
2. 発表標題 CFD-DEM analysis on delivery of dry powder inhalers from devise to human lung
3. 学会等名 PARTEC 2019 International Congress on Particle Technology (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----