

《若手研究者紹介》



数値シミュレーションを利用した製剤設計へのアプローチ

門 田 和 紀* Kazunori Kadota

大阪薬科大学製剤設計学研究室

1. は じ め に

筆者が大学時代の頃、当時日高重助教授（現同志社大学名誉教授）が講義をされていた粉体工学の授業で、粉体プロセス中に起こりうる様々なトラブルについて興味を持った。特に、日高先生が講義中に発せられた「粉は魔物である」という言葉が深く印象に残った。つまり、粉体は固体の性質を持ちながら流体の性質も併せ持つ非常にユニークな物質であり、様々な工業分野において重要なのだが、制御が非常に難しくトラブルが起こりやすいということである。この魔物をいかに制御するかが、粉体工学を扱うものにとって重要であり、魔物を制したものが最終的に完成する製品の品質をも制御することが可能となる。筆者はこの魔物に誘惑されるかのごとく、粉体工学研究室を選択し、そこから研究生活がスタートした。

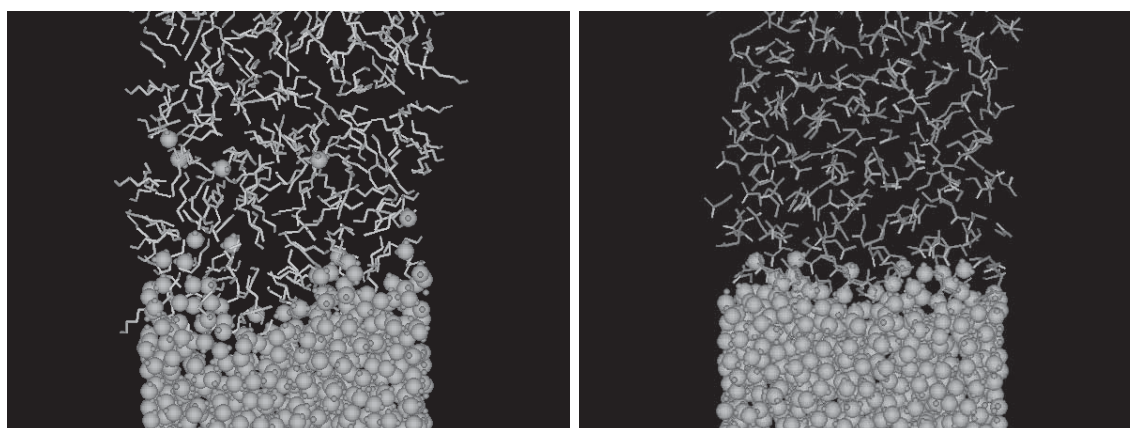
当時、筆者が所属していた同志社大学粉体工学研究室では、日高先生が中心となって進める個別要素法シミュレーション（Distinct element method, DEM）を用いた粉体プロセスの諸現象に関する研究テーマと、白川善幸助教授（現同志社大学教授）が中心となって進める分子動力学法やモンテカルロ法などの計算化学を用いた新機能性材料設計・開発に関する研究テーマがあった。筆者は、晶析プロセス

*2002年同志社大学工学部卒業、2004年同志社大学大学院工学研究科修士課程修了、2007年同志社大学大学院工学研究科博士後期課程修了。同年エーサイ株式会社入社、2013年大阪薬科大学製剤設計学研究室の講師に採用、現在に至る。好きな言葉：人事を尽くして天命を待つ。趣味：海外旅行、アウトドア。連絡先：〒569-1094 大阪府高槻市奈佐原 4-20-1
E-mail: kadota@gly.oups.ac.jp

によって粒子の形態制御を行うという、ちょうど二人の先生方のテーマが掛け合わさるような研究をさせていただくことになった。その際、晶析プロセス中に起こる粒子生成の形成機構について計算化学を用いて明らかにするための研究を開始した。本稿では、筆者が大学時代に行ってきた数値シミュレーションを利用した晶析プロセス内での粒子設計に関する研究と、現在大阪薬科大学の戸塚裕一教授の下で進めている数値シミュレーションを利用した製剤設計に関する研究について紹介する。

2. 分子動力学法による液-液界面での
粒子生成機構の検討

微粒子を使った新規な機能性材料を創製するためには、粒子個々の性質を精微に制御する必要がある。これまでも、様々な微粒子創製へのアプローチにより飛躍的に材料の機能性が向上されてきた。その有効な方法の一つとして粒子複合化が挙げられる。粒子複合化を利用することによって、様々な機能を持った粒子を組み合わせることが可能となり、幅広い分野への応用が期待されている。粒子複合化方法としては、メカノケミカル法、ゾル-ゲル法および晶析法などが挙げられる。中でも、晶析法は高純度な物質を析出させることができ、粒子生成過程において粒子形態制御が可能であることが知られている。筆者らはこれまで、二つの溶媒で形成する液-液界面上で結晶粒子を析出させ、成長させる液-液界面晶析法を提案してきた¹⁾。この方法は二相分離する溶媒を用い、わずかな相互溶解度差を利用する新規な晶析法である。常温・恒温での操作が可能で、さらに結晶の析出場および成長場を液-液界面に限定してい



(a) 水/1-ブタノール系の界面

(b) 水/2-ブタノン系の界面

図1 分子動力学法による液-液界面による分子拡散挙動

ることから過飽和度の偏りが小さく、結晶形態制御法として有用な手法と考えられる。二つの異なる溶媒の界面で結晶が析出するため、接触時間や濃度を变化させることによって結晶粒子の成長速度を制御することが可能であり、様々な形態の粒子制御が期待できる。しかし、この液-液界面を使った粒子複合化を実現するためには、液-液界面で生じる分子レベルでの粒子生成機構を明らかにする必要があった。そこで筆者らは、まず基本となる二相分離する液-液界面で生じる溶質の分子拡散機構について分子動力学法により検討を行った²⁾。

まず、本シミュレーションの妥当性を検証するために、純粋な水/1-ブタノール系および水/2-ブタノン系についての界面張力および密度について実験値と比較した。その結果、界面張力および密度ともに、実験値と一致することが確認された。また、水/1-ブタノール系の計算結果から、水分子は均一に有機溶媒へ拡散するのではなく、有機相に隣接した水分子が界面のゆらぎの中で最初に有機相に侵入した水分子に引きずられるように、進入と後退を繰り返しながら徐々に有機相へ拡散していくことが分かった(図1(a))。一方、水/2-ブタノン系では、1-ブタノールの結果と同様に時間が経過するにつれて液-液界面はゆらいでいるが、有機相に引きつけられた水分子はほとんど有機相に侵入はせず、比較的界面は安定していると考えられる(図1(b))。この現象についても水と各有機溶媒の相互溶解度曲線との点から一致しており、本シミュレーションの妥当性が検証された。

そこで、モデル物質として分子動力学法でよく使

用される塩化ナトリウムを溶質イオンとして、水/1-ブタノール系および水/2-ブタノン系界面での溶質イオンの拡散機構について計算した。その結果、1-ブタノールに対して、2-ブタノンへの溶質イオンの拡散は非常に乏しいことが確認された。そこで、1-ブタノールについて、1-ブタノール分子中のヒドロキシル基が水分子に与える力と2-ブタノン分子中のカルボニル基が水分子に与える力を求めた。水分子はそれぞれの官能基から負の力を受けており、1-ブタノール系の方が2-ブタノン系よりも比較的強く引力が働いていることが確認された。それにもかかわらず、2-ブタノン系における溶質イオンの拡散が乏しい原因として、NaCl水溶液/2-ブタノン系において、界面に対する強い配向による構造化が起きていることが考えられる。つまり、NaCl溶液からの溶質イオンの拡散機構は有機溶媒分子の配向方向が大きく影響を及ぼしていることが明らかとなった。このように分子動力学法を利用することで、液-液界面での溶質イオンの拡散機構が分子レベルで把握でき、粒子形態制御への適用が期待された。

3. 微粒子設計への粉体シミュレーションの利用

分子動力学法では、分子レベルでの粒子拡散機構を解析することが可能であったが、実際の粒子が生成するようなレベルでの計算には非常にハイスペックな計算機が必要となる。粒子形態制御を把握するためには、ある程度粒子をモデル化し、その凝集過程を解析することで粒子形態変化を把握することが可能と考えられる。実際に、溶液中での粒子形態や機能性微粒子を設計するために、粒子をモデル化し

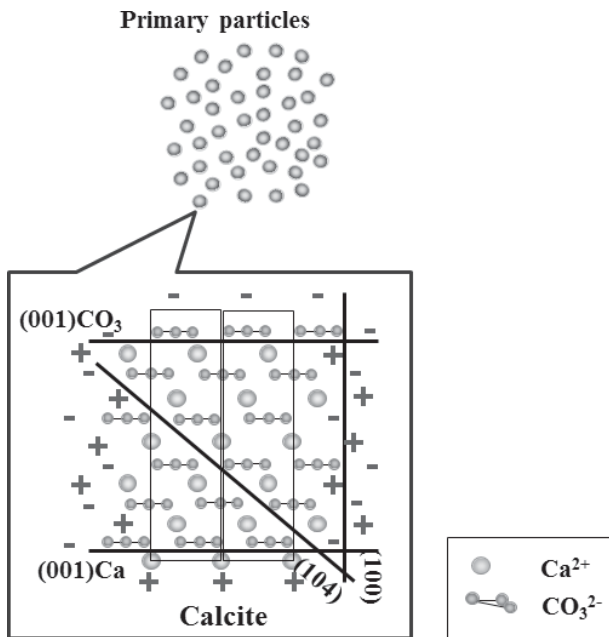


図2 炭酸カルシウムのモデル化

その凝集機構を解析した研究はこれまでも多くなされている。筆者らは、炭酸カルシウムの粒子形態制御において、その表面構造の電荷状態と粒子生成機構との関係について検討を行った³⁾。炭酸カルシウムについては、多様な粒子形態を示すことが知られており、その化学的な安定性や安全性から食品、医薬品など多種多様な分野で広く利用されており、要求される機能は幅広い。そのため、炭酸カルシウムは適用分野に応じて形態制御が求められる代表的な粉体粒子であり、多くの研究がなされてきた。筆者らはその中でも、特に紡錘状の炭酸カルシウムの粒子形態形成機構に関するメカニズムについて計算化学を用いた検討を行った。まず分子動力学法を用いて炭酸カルシウム/水界面の表面への水の吸着に関する計算から、炭酸カルシウムの表面電荷密度を求めた。また、結晶表面間距離を変化させたときの水の誘電率および自己拡散係数を算出した。このように分子動力学法によって計算された炭酸カルシウムの表面電荷密度およびその誘電率を基に、炭酸カルシウムの一次粒子について図2に示すようにモデル化を行い、モンテカルロ法による一次粒子の分散・凝集状態を調べた。

一次粒子が凝集して形成したクラスターの形状を評価するため、凝集体の長径と短径を調べた。その結果、実験で得られているアスペクト比と本シミュレーションで得られたアスペクト比はほぼ一致し、

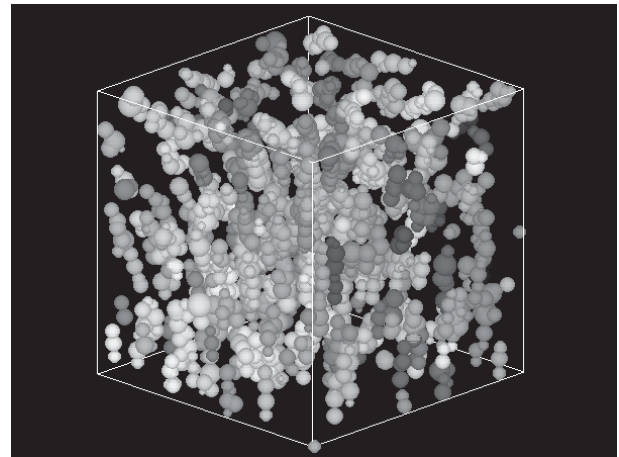


図3 モンテカルロ法による紡錘状粒子生成

生成したクラスターが紡錘状であり、本シミュレーション結果が実験結果を再現していることが確認された(図3)。そこで、紡錘状炭酸カルシウムの形成機構を把握するために、構成する一次粒子の凝集過程を Cluster-moving モンテカルロ法により明らかにした。紡錘状粒子を構成する一次粒子表面の正電荷と負電荷が引き合う形で凝集していることが分かった。さらに、この現象について定性的に検討するため、クラスターの電荷-電荷間の距離を求め、その個数を算出した。正電荷-負電荷間の距離が短いものが多く、正電荷-正電荷間、負電荷-負電荷間の距離が長くなっていることが分かる。つまり、一次粒子の表面における正電荷-負電荷が引き合うことで軸を連ねて凝集することで紡錘状炭酸カルシウムが形成していることが明らかになった。このように、計算化学である分子動力学法とモンテカルロ法による利点を利用して、実用的に使用されている紡錘状炭酸カルシウムの粒子生成機構を明らかにした。このようなアプローチについては分子動力学法で粒子間の相互作用を計算し、粒子自体をモデル化することによって、様々な粒子形態制御の機構解明につながる事が期待できる。

4. 数値シミュレーションの複合粒子および製剤設計への応用

筆者は2007年にエーザイ株式会社の製剤研究部に就職し、6年間製薬会社での製剤研究を体験した後、2013年4月から、戸塚裕一教授が主宰する大阪薬科大学の製剤設計学研究室に所属し、数値シミュレーションを製剤設計に取り入れることができない

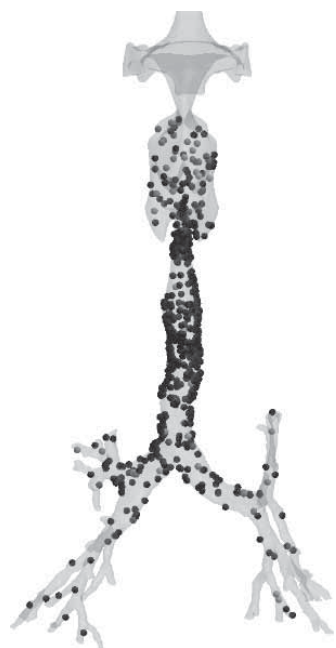


図4 気管支における粒子挙動

かと考え、研究を進めている。現在取り組んでいるテーマの一つは、経肺投与用の微粒子調製への適用である。戸塚裕一教授が平成25年度の上原記念生命科学財団の研究推進特別奨励金として、「難治性肺疾患治療用オンデマンド微粒子キャリアの設計」のタイトルで、採択された。筆者は、その課題の中で数値シミュレーションによる調製微粒子の肺内到達率の空気力学的予測をテーマに研究を進めている。実際の気管支内において、実験で調製した粒子に関する情報（粒子径、粒子径分布、粒子形状など）を考慮し、経肺微粒子と肺内到達率との関係性を空気力学的に予測している。数値シミュレーションを用いて、得られた口腔内から気管支および肺における生体内での粒子挙動や粒子の沈着率などを *in vitro* 実験と比較しその妥当性について検証し、粒子のどのパラメーターが肺内到達率向上に寄与しているのかについて研究を進めている（図4）。

また、その他のテーマとして、複合粒子および共結晶形成について個別要素法（Distinct Element Method：DEM）を利用して、エネルギー的な議論からその形成機構の解明にも取り組んでいる。粉碎法によって、機械的エネルギーを加えて複合粒子を作製する方法は、既に幅広い分野で利用されている。機械的エネルギーによって局所的に高いエネルギーが加えられた結果、粒子に清浄面が生成し通常では生成困難な化学反応が引き起こされる。このメカノ

ケミカル反応によって異なる粒子を表面に被覆する、あるいは粒子内部に分散させることにより複合化が達成される。しかし、混合粉碎による複合粒子作製過程において結晶の多形転移、非晶質化および複合粒子形成機構については未だに不明な点が多く存在する。

そこで、筆者はモデル物質としてアミノ酸の一種である γ -グリシンおよび α -アラニンを使用し、遊星ボールミルによる混合粉碎を行った⁴⁾。グリシンおよびアラニンは健康や美容目的のサプリメントとしても用いられており、グリシンとアラニンを複合化することでコラーゲンの合成が促進されるため美容効果が向上することも報告されている。さらに、グリシンについては3つの結晶多形（ α 、 β 、 γ ）が存在し、 γ -グリシンを乾式条件で単独粉碎すると準安定形である α -グリシンに多形転移することなどが報告されている。しかし、アミノ酸混合粉碎における多形転移やそれによる複合粒子の形成機構は未だ不明な点が多い。また、一般的に結晶多形の違いによって溶解速度は異なるため、結晶の多形転移を制御し、複合粒子を作製することは結晶多形を持つ物質における複合粒子の設計に非常に参考となる。そこで、グリシンとアラニンの混合粉碎により複合粒子を作製し、複合粒子とそれぞれの単独粉碎粒子について結晶構造を比較することで多形転移および複合粒子形成機構について調べた。特に、筆者らはDEMによるボール挙動シミュレーションから衝突エネルギーがアミノ酸複合粒子の形成機構に及ぼす影響について検討した。その結果、グリシン粒子が非晶質状態に転移する際のエネルギーは単独粉碎よりも混合粉碎の方が小さく、アラニン粒子が非晶質状態に転移する際のエネルギーは混合粉碎の方が大きいことがわかった。ここでグリシンの融点はアラニンの融点より低いことから、グリシンの方が格子エネルギーは小さいと考えられる。そのため混合粉碎によって両粒子が衝突した際に、アラニンよりもグリシンの方が非晶質化しやすくなったと考えられる。つまり、混合粉碎による非晶質化はグリシン粒子とアラニン粒子が接触している領域に局所的に大きな衝突エネルギーが加えられることで進行し、この非晶質化によってグリシンとアラニンの2成分で構成される1相の非晶質相が形成されたことが示唆される。また、筆者らはクエン酸とカフェインとの共結晶生

成についても DEM を用いてエネルギー的な議論からその形成機構を明らかにしようと検討を実施し、DEM を用いてエネルギー的な議論を加えることでより効率的な複合粒子や共結晶作製に関する検討を進めていきたいと考えている⁵⁾。

5. おわりに

現在、製薬業界についても創薬などではスーパーコンピューターの利用などにより効率的に新薬を開発する試みが行われている。また、製剤の処方設計およびプロセス設計においてもデザインスペースによる製剤開発が取り入れられ、より効率的な製剤開発が求められてくる。今後のコンピューターの発達と新たなシミュレーション法の開発、さらには従来のシミュレーション法を活用することによって、製剤工学の分野においても数値シミュレーションを適用することで、コスト削減や粉体プロセスのトラブル解決に役立てるように研究を進めていきたい。

最後に本研究を遂行するに当たり、御指導・御協力いただきました大阪薬科大学の戸塚裕一教授、同

志社大学の日高重助名誉教授、白川善幸教授に深謝するとともに、研究に御協力いただきました大学院生の方々にも感謝致します。

引用文献

- 1) K. Kadota, S. Tanida, A. Shimosaka, Y. Shirakawa, J. Hidaka, Production of asymmetrical particles in a crystallization process using liquid-liquid interfaces, *J. Chem. Eng. Jpn.*, **40**, 217–221 (2007).
- 2) A. Kitayama, S. Yamanaka, K. Kadota, A. Shimosaka, Y. Shirakawa, J. Hidaka, Diffusion behavior in a liquid-liquid interfacial crystallization by molecular dynamics simulations, *J. Chem. Phys.*, **131**, 174707 (2009).
- 3) K. Kadota, T. Yamamoto, A. Shimosaka, Y. Shirakawa, J. Hidaka, M. Kouzu, Aggregation modeling of calcium carbonate particles by Monte Carlo Simulation, *J. Nanopart. Res.*, **13**, 7209–7218 (2011).
- 4) K. Shimono, K. Kadota, Y. Tozuka, A. Shimosaka, Y. Shirakawa, J. Hidaka, Mechanisms of polymorphic transition and composite of amino acid particles by planetary ball mill, *J. Soc. Powder Technol., Japan*, **51**, 750–758 (2014).
- 5) K. Shimono, K. Kadota, Y. Tozuka, A. Shimosaka, Y. Shirakawa, J. Hidaka, Kinetics of co-crystal formation with caffeine and citric acid via liquid assisted grinding analysed using distinct element method, *Euro. J. Pharm. Sci.*, **76**, 217–224 (2015).