

新刊書紹介 New Book Introduction

# 粒子設計工学の新しいプラットフォームとしての球形晶析法

## Spherical Crystallization as a New Platform for Particle Design Engineering

川嶋 嘉明  
Yoshiaki KAWASHIMA



年に遡る。この頃、粉体工学に、設計という概念が導入され、粉体の物性の改変や、新しい物性を創製することにより、粉体を取り扱う操作から、新しい材料を創製する工学へという新しい潮流が生まれた。球形晶析法は、時を同じくして、新規な粒子設計法として開発された。本プロセスは、晶析と造粒の同時操作であり、新しい複合単位操作ともみなされ、smart unit process とか elegant complex process との評価を得た。然るに、その工業化には時間を要した。最近 10 年を経て、高分子共存下での球形晶析法により調製されたナノスフェアが化粧品に応用

“Spherical Crystallization as a New Platform for Particle Design Engineering” が本年 7 月に Springer Nature から発刊された (図 1)。本書の紹介をするに当たり、始めに本書のユニークな書名の由来から説明する。本書の検索キーワードは、“spherical crystallization (球形晶析)” と “particle design engineering (粒子設計工学)” である。粒子設計工学が初めて専門用語として公に認められたのは、粉体工学会に、製剤と粒子設計部会が設立された、1981

〈著者紹介〉

〔経歴〕 1964 年名古屋市立大学薬学部卒業 1969 年京都大学大学院薬学研究科博士後期課程修了、岐阜薬科大学教授、愛知学院大学薬学部教授を経て現職 (岐阜薬科大学名誉教授、愛知学院大学特任教授)

〔専門〕 薬物送達ナノシステムのための粒子設計工学、球形晶析法の工業化

〔連絡先〕 kawa@dpc.agu.ac.jp

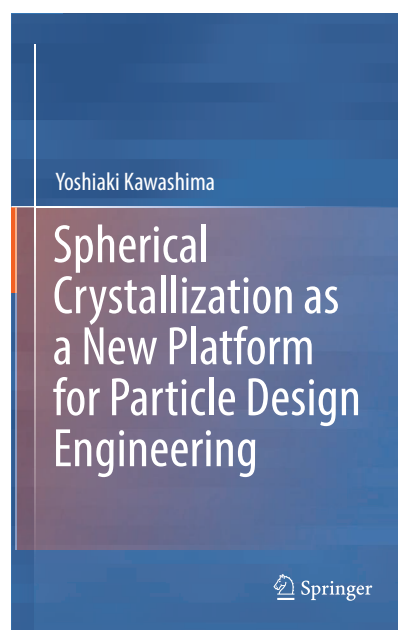


図 1 本書の表紙

され、初めてホソカワミクロン（株）により商品化された。研究論文として、仏、印、英国から重要な総説が出され、注目度が、再び増してきた。この技術に関しては、我々がオリジナルであり最も先行していることを内外に示したい思いが、本技術の基礎から応用までを網羅した専門書を出版したい直接のモチベーションとなった。幸いに、提出した本書の出版企画書（書名、目次、内容、予想対象読者層、予想学業界への影響度）が、Springer Natureの編集部に受理され、プロジェクトは動いた。次いで、本書の内容を目次を参照しながら説明したい（表1）。

先ず緒論で、現在から近未来の製剤に関わる粉体工学において、球形晶析技術が必要とされる訳を説き、本書の目的を記した。続いて、第2章では、球形晶析法の発見の経緯をのべ、晶析により生じた微粒子の凝集（造粒）機構について説明した。（粒子の自己組織化）粒子の生長速度の解析から、球形晶析は、晶析と造粒の同時操作であることを述べた。第3章では、球形晶析で得られる粒子の特徴は、晶析で得られる一次粒子（微粒子、ナノ粒子）が造粒により球状の二次粒子となり、通常の粒子とは異なる力学物性を示す事を説明した。静的・動的圧縮特性が増し粒子の種類にかかわらず、直打が可能になり、製剤操作にパラダイムシフトをもたらす。第4章では、球形晶析法は、晶析または、造粒条件（晶

析溶媒の種類、組成、添加剤の有無、種類を変えることにより、様々な物質の単一または混合物に適用できるので、粒子設計技術としてプラットフォーム化出来る。調製粒子は、結晶多形、非晶質体、複合体、半固形形状体、高分子分散体等様様である。第5章では、高分子共存下での球形晶析法（高分子球形晶析法）により、高分子マイクロマトリックス（マイクロスフェア）による薬物放出制御システムやマイクロバルーン（胃内浮遊システム）DDSの開発例を示した。第6章では、PLGA ナノスフェアを、エマルジョン溶媒拡散（ESD）及び相分離（PS）高分子球形晶析法により調製した。ナノスフェアを通常の製剤と同じように投与出来るコンポジット化法を開発した。インスリンや抗喘息薬のカルシトニンの経口投与 DDS、核酸の経直腸投与 DDS、ホルモン経肺投与 DDS、経皮投与 DDS を開発した。第7章では、PLGA ナノスフェアを利用した、化粧品、養毛剤を商品化した。第8章では、将来展望として、球形晶析法では、連続生産が、PLGA ナノスフェアでは、ハイブリッド型 DDS に代表されるナノメディシンの開発が課題である事を述べた。

終わりに、本書が大学院生や若い研究者の粒子設計工学へのモチベーションを高める事を祈念し、読者からのコメントを心待ちにしている。

表1 Contents

|  |    |
|--|----|
| <b>1 Introduction</b> .....  | 1  |
| References.....  | 9  |
| <b>2 Concept of Spherical Crystallization</b> .....  | 11 |
| 2.1 Spherical Self-Organized Agglomeration of Fine Particles in a Liquid .....   | 11 |
| 2.2 Spherical Crystallization of Salicylic Acid with Simultaneous Agglomeration and Crystallization.....                                       | 12 |
| 2.3 Spherical Crystallization Kinetics and Agglomeration Mechanism .....   | 15 |
| References.....  | 18 |
| <b>3 Paradigm Shifted Pharmaceutical Process Introduced by Spherical Crystallization</b> .....   | 19 |
| 3.1 Paradigm Shifted Primary Particle Properties of Spherical Crystallized Products.....   | 19 |
| 3.2 Critical Operating Parameters Determining the Secondary Particle Properties of Spherically Crystallized Products for Direct Tableting..... | 21 |
| 3.3 Paradigm Shifted Mechanical Properties of Spherically Agglomerated Crystals for Direct Tableting.....                                      | 23 |
| 3.4 Paradigm Shifted Static Compaction Properties of Spherically Agglomerated Crystals for Direct Tableting.....                               | 26 |
| 3.5 Paradigm Shifted Dynamic-Compression Behavior of Spherically Agglomerated Crystals for Direct Tableting.....                               | 29 |
| References.....  | 33 |

トピックス

表 1 Contents (続)

|  |     |
|--|-----|
| <b>4 Particulate-Design Platform Developed by the Advanced Spherical Crystallization System</b> .....  | 35  |
| 4.1 Spherical Crystallization of a Poorly Soluble Drug (Enoxacin) with an Ammonia Diffusion System .....   | 35  |
| 4.2 Spherical Crystallization of a Poorly Compressible Powder<br>for Direct Tableting Using Two Binary-Solvent Systems.....                            | 39  |
| 4.3 Spherical Crystallization of a Multi-component System to Improve the Physicochemical Properties .....  | 42  |
| 4.4 Polymeric Spherical Crystallization for the Preparation of Drug Carriers (Microspheres and Microballoons) .....                                    | 49  |
| 4.5 Transforming Waxy Semisolid Drugs into Solid-Dosage Forms, Such as Capsules or Tablets .....   | 53  |
| References .....   | 58  |
| <b>5 Development of Novel Microsphere and Microballoon DDSs by Polymeric Spherical Crystallization</b> .....   | 59  |
| 5.1 Preparation of Microspheres (Microsponges) for Controlled-Drug-Release Systems by Polymeric Spherical<br>Crystallization .....                     | 59  |
| 5.2 Controlled-Drug-Release Behavior from Microspheres Prepared by Polymeric Spherical Crystallization.....  | 64  |
| 5.3 Preparation of Hollow Microspheres (Microballoons) for Multiple Floating-Controlled Drug-Delivery Systems by<br>PSC .....                          | 68  |
| References .....   | 76  |
| <b>6 Development of a PLGA-Nanosphere DDS Prepared by Spherical Crystallization with a Polymer</b> .....   | 77  |
| 6.1 Development of a Preparation Method (ESD and PS) for PLGA Nanospheres and Their Properties<br>(Size Distribution and Drug-Release Properties)..... | 77  |
| 6.2 Design and Engineering of a Nanocomposite Particulate System for DDS .....   | 83  |
| 6.3 Oral Nanocomposite DDSs with Peptides or Hormones Such as Insulin and Calcitonin .....   | 85  |
| 6.4 Oral Nanocomposite DDS Containing a Nucleic Acid (NF- $\kappa$ B Decoy Oligonucleotides) for Colon Delivery.....                                   | 86  |
| 6.5 Pulmonary Nanocomposite DDS Containing a Hormone or an Antiathmatic Drug .....   | 89  |
| 6.6 Transdermal Nanocomposite DDS .....  | 92  |
| References .....   | 95  |
| <b>7 Application of PLGA NSs to Cosmetics</b> .....  | 99  |
| 7.1 Development of Whitening and Anti-aging Cosmetics .....  | 99  |
| 7.2 Medical Skincare PLGA NSs for Sensitive or Atopic Dermatitis Skin.....   | 100 |
| 7.3 Moisturizing and Breakage-Free-Type Make up Products .....   | 101 |
| 7.4 Effective Anti-Acne-Agent Delivery to Pores Using PLGA NSs.....  | 103 |
| 7.5 DDS-Functionalized Hair-Growth Tonic Using PLGA NSs .....  | 105 |
| References .....   | 106 |
| <b>8 Future Perspectives of PLGA Nanospheres for Advanced DDSs and Continuous Preparation Systems for<br/>Spherical Crystallizers</b> .....            | 107 |
| References .....   | 117 |

〈書籍情報〉

Springer Singapore, DOI: 10.1007/978-981-13-6786-1, eBook ISBN: 978-981-13-6786-1, Hardcover ISBN: 978-981-13-6785-4, 1st ed. 2019, XVII, 118 p. 110 illus., 32 illus. in color.