

様 式 C - 19、F - 19、Z - 19 (共通)

科学研究費助成事業

研究成果報告書



平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24560921

研究課題名(和文) 超臨界溶体急速膨張法による微粒子形成のための基盤構築

研究課題名(英文) Fundamental research for microparticle formation by rapid expansion of supercritical solution method

研究代表者

東 秀憲 (Higashi, Hidenori)

金沢大学・自然システム学系・助教

研究者番号：40294889

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000 円

研究成果の概要(和文)：本研究では、超臨界溶体急速膨張(RESS)法に着目し、難溶性薬物の微粒化手法としての適用性について検討した。溶質には、超臨界二酸化炭素中での溶質濃度条件により、異なる形態の微粒子が得られるとの報告例のあるケトプロフェンを採用した。RESS法による微粒子の生成において、超臨界二酸化炭素中での溶質濃度が、生成する粒子の形態に与える影響についてSEMによる粒子の形態観察と粒度分布の測定、モデル式を用いた粒子生成メカニズムの考察を行った。その結果、高濃度域では粗大な結晶状粒子が、低濃度域では球形の微小粒子の生成が確認され、表面反応律速モデルと拡散律速モデルにより、粒子形態の変化を説明できた。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this work is clarify the influence of the concentration of solute in supercritical carbon dioxide on the forms of the generated fine particles of medicinal component via rapid expansion of supercritical solution. Submicron fine particles and crystalline coarse particles were observed at high concentration region. Only submicron fine particles were observed at lower concentration of solute. The forms of generated particles were observed and the size distribution was determined by the SEM image. The two particle formation mechanism, surface reaction control and diffusion control models, were considered to represent the formation of submicron fine particles and crystalline coarse particles. The mean particle sizes were well represented by the two models.

研究分野：化工物性，エアロゾル科学

キーワード：微粒子 デル 超臨界二酸化炭素 薬用成分 粒度分布 結晶 形態変化 拡散律速モデル 表面反応律速モデル

1. 研究開始当初の背景

超臨界溶体急速膨張 (Rapid Expansion of Supercritical Solution : RESS) 法は、超臨界状態にある溶媒に溶質を溶解させ、微細ノズルを介して大気圧まで急速に減圧する手法である。この結果、溶質を溶解した超臨界流体は、急速に膨張・低密度化し、大きな溶解度差が発生することで、過飽和状態となった溶質の微粒子を生成することができる。一方、RESS 法で用いられる主な溶媒である二酸化炭素は、溶質周りへの溶媒和により、非極性物質のような難水溶性の物質を溶解することができる。また、超臨界二酸化炭素は急速膨張後に気体へと変化することから残溶媒の処理を必要としない。このため、超臨界二酸化炭素は従来の有機溶媒に代わる環境調和型の新たな溶媒として着目されており、環境に優しい超臨界流体場を利用した超臨界溶体急速膨張法は、薬剤創成、薄膜作製および粒子コーティングなどの様々な材料創成への応用が検討されている。

これまでの研究により、RESS 法による薬用成分の微粒子化の検討が行われており、研究代表者らは、主にアセトアミノフェンやケトプロフェン微粒子の生成を行ってきた。その結果、生成する微粒子の粒径や粒子形態は、主に過飽和度の尺度となる超臨界状態での溶解度に大きく依存していることが明らかとなった。しかしながら、RESS 法による粒子生成機構は明らかとなっておらず、溶解度以外にも、溶体生成部や粒子生成部の温度・圧力、粒子回収部の温度、ノズル内径、長さ、形態など多くの操作因子が考えられる。よって、RESS 法による粒子生成メカニズムの解明には、操作因子の影響などを含めたさらなるデータの蓄積と検討が必要とされている。

2. 研究の目的

本研究では、過去の報告例から生成した微粒子の形態の違いとその生成機構の解明が必要と考え、数多くの操作因子の中から、溶体生成部と粒子生成部の間の溶解度差に着目して、生成する微粒子が数百 nm オーダーの微粒子凝集体から、数ミクロンオーダーの結晶状微粒子へと変化する溶解度の境界についての検討を目的とした。また、同じ溶解度を呈する複数の異なる温度・圧力条件で実験を行うことにより、溶解度以外の因子の影響について明らかとすることを目的とした。さらに、拡散律速と表面反応律速を仮定した粒子生成・成長モデルにより、飽和溶解度における生成粒子の粒径を算出し、実測値との比較を行うことで、RESS 法による粒子生成機構の解明を目的とした。

3. 研究の方法

3.1 実験装置

本研究で用いた実験装置を Fig.1 に示す。装置は大別して、昇圧部、溶出部、析出部および計測部から構成される。

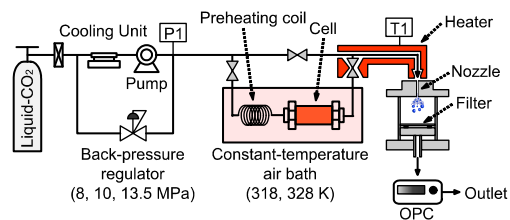


Fig.1 Experimental apparatus

昇圧部では、二酸化炭素の圧力と流量を調整した。液体二酸化炭素をポンプへ送るため、サイフォン式の二酸化炭素ポンプ(宇野酸素, 純度 99.9 %)を用いた。液体二酸化炭素は、冷却水循環装置(東京理化工機(株), 型番: CCA-1111)によって約-10℃に保たれた不凍液を循環させることにより冷却され、ポンプへと送られる。ポンプは日本精密科学(株)製, NP-KX-500 型(最高圧力 30 MPa, 流量設定可能範囲 0-100 ml/min)を使用し、流量を設定した。系内の圧力は、背圧調整弁(TESCOM 製の圧力調整弁 26-1762-24 型 SUS-316(最大圧力 6000PSI))により任意の圧力に設定できる。系内圧力は、デジタルスケーリングメーター(ヤマサレーディング製 AS-144-2V-0112)に表示される。なお配管は主に外径 1/8inch のステンレス管(スウェジロック製, 材質 SUS316)を用いた。

溶出部では、昇圧部から供給されてきた二酸化炭素を超臨界状態にし、試料を超臨界流体に溶解させた。恒温槽は空気恒温槽(ヤマト科学(株), 型番: DKM-300)を使用した。ポンプから供給された二酸化炭素は恒温槽内に設置されたプレヒーティングコイルへ送られる。プレヒーティングコイルは 1/8inch ステンレス管をスパイラル状に変形させたものであり、ここで二酸化炭素を設定温度まで加熱し超臨界状態とした。超臨界状態となった二酸化炭素は恒温槽内に設置された溶出セルへと送られる。溶出セルは GLサイエンス(株)製の液体クロマトグラフィー用分散カラム(外径 4.0 cm, 内径 3.0 cm, 長さ 20 cm, 容積 565 ml, 材質 SUS316)を用いた。セルには本研究で用いた試料がガラスビーズとともに充填されており、ここで超臨界流体に試料を溶解させた。

溶出セルから供給された超臨界溶体は RESS 用捕集器へと送られる。ここで、恒温槽から捕集器まで超臨界流体の状態を維持するために配管の周りにヒーティングケーブルを巻きつけた。捕集器は耐圧硝子工業(株)製の専用容器を用いた。捕集器は直径 50 μm のノズルとアクリル製の透明チャンバから構成されており、低温恒温水槽(東京理化工機(株)社製, 型番: NCB-1200)の水を流通させることで、チャンバ内の温度を一定に保つことができる。溶質を溶解した超臨界流体は捕集器内のノズルを介してチャンバ内に放出される。チャンバ温度は 45℃に設定した。チャンバ内にはフィルタを設置することが

でき、出口を真空ポンプ（アルバック機工社製、型番：DA-240S）で吸引することで、生成粒子をフィルタ（ADVANTEC 社製、型番：T300A047A）上に回収した。

3.2 実験手順

まず、準備として溶出セルに試料、ガラスビーズを入れ恒温槽内に設置した。フィルタを捕集容器内に設置し、低温恒温水槽、空気恒温槽、ヒーティングケーブルの電源を入れ設定温度となるまで待機した。設定温度となったら二酸化炭素ポンプを開きポンプの電源を入れ、バルブ2を開けた。その後、圧力調整弁によって系内の圧力を設定値にした。さらに、系内を二酸化炭素で飽和させるため、バルブ4を開けバイパス側へ二酸化炭素を流した。次に、バルブ4を閉め、バルブ3を開け、二酸化炭素をセル側へ流し、セル内に充填された試料を二酸化炭素に溶解させた。試料が超臨界状態となった二酸化炭素へ完全に溶解させるため、この状態で2~3時間待機した。この間に、フィルタを設置した。

バルブ3をいったん閉め、バルブ4を開きバイパス側に二酸化炭素を流し、真空ポンプを作動させ吸引を開始した。バルブ4を閉じ、バルブ3とバルブ5を開き、一定時間試料を析出させた。析出した試料は捕集器内に設置したフィルタ上に捕集した。十分に試料が捕集でき、ノズルが詰らないように捕集時間は5~30分とし、適宜バイパス側を流通させることでノズルが閉塞しないように制御しながら実験を行った。

粒子捕集後、バルブ3とバルブ5を閉め、フィルタを取り外した。バルブ4を開きバイパス側に二酸化炭素を約30分間流し、系内の洗浄を行った。流し終わったら、系内の圧力を下げ、全バルブシステムを閉め、加熱および冷却制御システムの各種電源を切った。

フィルタ上に回収した微粒子は、映像を見やすくするための下処理として、イオンスパッター（日立製 E-1030）を用いて試料に金コーティングを施した。走査型電子顕微鏡（Scanning Electron Microscope：SEM、日立製 S-4500）を用いて生成した微粒子の写真を撮影した。撮影した微粒子の写真から、ランダムサンプリングにより500個以上の粒子サイズを測定した。粒子サイズは円相当径を測定し、粒度分布を計測した。

4. 研究成果

超臨界溶体急速膨張法によるケトプロフェン粒子の生成実験において、SEM画像による粒子形態の観察結果および粒度分布の測定結果、さらに粒子成長モデルを仮定した粒径の計算結果を示す。

4.1 SEMによる観察と評価

Fig.2に代表的なSEM画像を示す。このように、測定条件によって得られるケトプロフェン粒子の形状に大きな差異がみられた。8.0 MPa、318 Kでは幾何平均径が0.63 μm の粒子と結晶状の粒子が生成した。また、8.0

MPa、318 Kでは幾何平均径が0.142 μm の微粒子の凝集体が観察された。10.0 MPa、308 Kでは微粒子の生成は観察されず、一部が溶解した状態の生成物が観察された。10.0 MPa、318 Kでは幾何平均径が約0.6 μm の微粒子の凝集体と、円相当径が約1.6 μm の結晶状の粗大粒子が混在している状態が観察された。つまり、10.0 MPa、318 Kの条件の溶解度において粒子の生成メカニズムが変化すると考えられる。さらに、圧力を13.4 MPaまで上げると微粒子は観察されなくなり、円相当径が約2.0 μm の結晶状の粗大粒子が観察された。

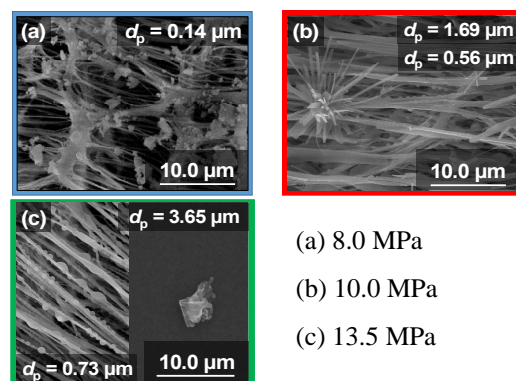


Fig.2 SEM images of ketoprofen at 318 K

粒子径の変化をより詳細に検討するために、Fig.3にSEM画像から得られたケトプロフェン粒子の幾何平均径を溶解度に対してプロットしたグラフを示す。中抜きのプロットは低溶解度で得られた以前のデータ¹⁾と、高溶解度で得られたHezaveら²⁾のデータである。このグラフより、低溶解度では以前の報告と、高溶解度ではHezaveらの報告とおよそ同程度のサイズの粒子が得られている。この低溶解度と高溶解度の間に着目すると、特に溶解圧力が10 MPa、温度が318 Kの条件下では直径が約0.6 μm の微粒子と、円相当径が約1.57 μm の粗大粒子が混在している状態が観察された。すなわち 10^{-5} 程度の溶解度において粒子の生成メカニズムが変化し、球形の微粒子から特定の方向に成長した結晶状の粗大粒子へと変化したと考えられる。

また、同じ溶解度を呈する複数の異なる温度・圧力条件で実験を行ったところ、同じ溶質濃度でも、温度が高い（圧力が低い）方が溶質濃度を上げても結晶成長が阻害され、より小さな粒径の粒子が多数生成することが明らかとなった。

4.2 理論的考察

低溶解度と高溶解度の境界の粒子生成過程を理論的に評価するために、2つの粒子生成・成長モデルを用いて考察した。本研究では粒子の生成・成長過程が、結晶表面への溶質の拡散が律速となる過程と表面反応が律速となる過程が同時に起こっていると仮定し、それぞれの粒径変化は過飽和度（濃度差）

に比例するというモデルを用いた。これらのモデルにおいて、拡散律速状態および表面反応律速状態での結晶の線成長速度は、それぞれ以下の式で表される。

$$\frac{d(d_p)}{dt} = \frac{DV_m}{d_p} \Delta C \quad (1)$$

$$\frac{d(d_p)}{dt} = kV_m \Delta C \quad (2)$$

ここで d_p [m] は結晶粒径、 D [m^2/s] は拡散係数、 V_m [m^3/mol] は固体モル体積、 ΔC [mol/m^3] は過飽和度、 k [m/s] は反応速度定数である。過飽和度一定で成長させたときの時間 t での結晶粒径は、初期条件として $t=0$ で $d_p=0$ とすると、拡散律速と表面反応律速の場合で、それぞれ以下の式で表される。

$$d_p = \sqrt{2DV_m \Delta C t} \quad (3)$$

$$d_p = kV_m \Delta C t \quad (4)$$

ここで、溶質が低濃度、すなわち溶解度が低い場合、拡散過程が支配的となると考え、式(3)で与えられる拡散律速モデルで表せ、溶解度が高くなると粒子表面における結晶成長が支配的となると考え、式(4)で与えられる表面反応律速モデルで表せるとする。捕集容器内温度での飽和蒸気圧が大気圧に対して十分小さいことから、過飽和度を超臨界二酸化炭素に対する溶質の飽和溶解度で近似した。次に、式(3)を用いて、圧力 10 MPa、温度が 318 K の微粒子凝集体の平均粒径を表せるような反応時間 t を求めた。その後、求めた時間 t において、式(4)を用いて、結晶状粗大粒子の平均粒径を再現できるような反応速度定数 k を決定した。得られた反応時間および反応速度定数を用いて、過飽和度（飽和溶解度）を変化させて、結晶粒径を算出した。

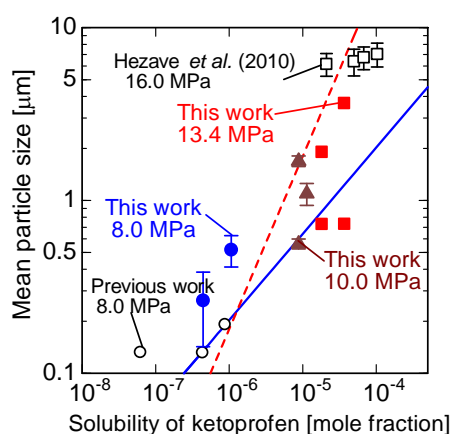


Fig.3 Experimental and calculated results of mean particle size

Fig.3 には、本研究で得られたデータと、2つのモデル式から得られた粒子径の溶解度依存性を実線で表したものとあわせて示してある。実線が拡散律速モデル、点線が表面反応律速モデルである。実験値とのフィッティングにより反応時間 t は 0.77 秒、反応速度定数 k は 36.5 m/s であった。Fig.3 より、 10^{-6} 付近の溶解度において 2 つのモデルの交点があり、これより低い溶解度では拡散律速モデルが実測の平均粒径を、これより高い溶解度では表面反応律速モデルが実測の平均粒径を良好に表現できていることから、溶解度の大きさによって支配的な粒子生成機構（反応）が変化していることが示唆された。また、このようなモデルを用いることで、平均粒径の溶解度依存性を低溶解度から高溶解度まで定性的に表現することができた。しかしながら、今回の計算は、両モデルが同時に平行して起こっていることを仮定し、過飽和度を一定としたもっとも単純なモデルである。今後、粒子生成に伴う過飽和度の変化を考慮し、過飽和度の変化に応じて支配的なモデルを選択するなどして計算を行うことで、より定量的なモデル化が期待できる。

<引用文献>

- 1) Kasuga, Previous work in Kanazawa University (2012).
- 2) Hezave et al., J. Aerosol Sci., 41, 821-833 (2010).

5. 主な発表論文等

[学会発表] (計 2 件)

Kobayashi S., Morimoto S., Higashi H., Kumita M., Seto T. and Otani Y., Formation of Fine Particles by Rapid Expansion of Supercritical Solution, 2014 International Aerosol Conference, PP20-021, Pusan, Korea, 2014

Yoshikawa T., Higashi H., Kumita M., Seto T. and Otani Y., Synthesis of Carbon Nanoparticles by Laser Ablation in Supercritical Carbon Dioxide, 2014 International Aerosol Conference, PP20-025, Pusan, Korea, 2014

6. 研究組織

(1) 研究代表者

東 秀憲 (HIGASHI, Hidenori)
金沢大学・自然システム学系・助教
研究者番号：40294889