

「超臨界流体を用いた噴霧乾燥による微粒子の創製」

— 月刊誌「化学装置」5月号に掲載 —

2018年7月3日

タナベウィルテック株式会社

安藤英彦

1. はじめに

化学品、医薬品、食品、化粧品、金属、電子・光学材料などの様々な分野では、各製品の品質化及び省エネルギー化を図るため、素材粒子の微粒子化による高機能化・多機能化が望まれている。

又、粒子製造プロセスでは、省エネルギーで有機溶媒などの使用を極力抑えた環境・生体調和型の新たな製造プロセスが望まれている。

今回紹介する研究開発・試作・少量生産用の微粒子製造装置：「超臨界スプレードライヤ」の技術は、超臨界流体の特異な性質を利用した微粒子創製技術で、溶液（融液・乳濁液・ナノ粒子懸濁液にも適用可能）から小さなエネルギーでより均一で粒径の小さい無機物及び有機物の微粒子を連続して製造することを目的とする。

2. 超臨界流体を用いた粒子創製技術と動向

材料創製に用いられる超臨界流体は、二酸化炭素が使用される。

二酸化炭素は不活性ガスであると共に、穏和な臨界条件（温度：30.97℃、圧力：7.374MPa）以上で特異な性質（有機溶媒類似の溶解能力・高拡散性・低粘性・非界面張力による高浸透性など）を有する。

超臨界二酸化炭素を用いた主な粒子創製技術は、図1に示すように1980年代よりさまざまな手法が提起されている。

大きく分けると物理的手法と化学的手法に分類され、物理的手法には超臨界二酸化炭素を良溶媒とした「急・緩速膨張法」と貧溶媒とした「貧溶媒添加法」に分類され、所定の温度・圧力などを設定することにより溶液中の平衡状態を変化（溶解度差を発生）させ結晶化を引き起こす手法である。化学的手法は超臨界二酸化炭素を反応媒体として晶析し粒子を創製するもので今後の実用化が期待される。

図1の手法は、処理物性状や目的の粒子の用途・品質などに応じて創製手法を選択する必要がある。

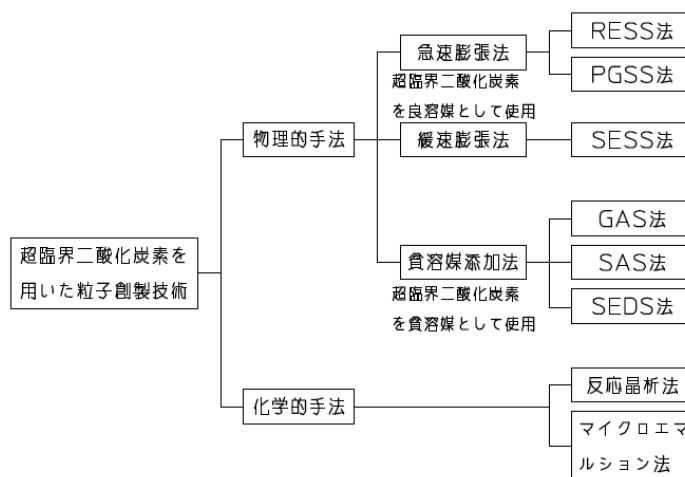


図1 超臨界二酸化炭素を用いた粒子創製技術

今回紹介する手法は、物理的手法の急速膨張法の一つであるが、これまでの手法とは異なり、超臨界二酸化炭素の特異な性質を利用して無機物、有機物、低分子から高分子まで幅広い処理物に対する適用が可能な「超臨界噴霧乾燥法」（CAN-BD法など）である。本手法を採用した「超臨界スプレードライヤ」の技術について紹介する。

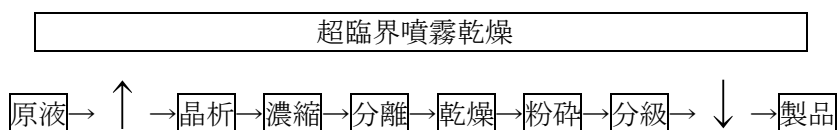
本技術は、超臨界状態の二酸化炭素を噴霧媒体として圧力と温度を精密に制御しながら溶質を液体溶媒に溶解させた溶液と超臨界二酸化炭素を混合し噴霧することにより、溶液中の相平衡を変化させ極めて微小な液滴を連続して創製しながら噴霧乾燥（スプレードライ）又は凝固（融液の場合）させることにより微粒子を連続して創製する技術である。

3. 超臨界二酸化炭素を用いた噴霧乾燥による微粒子創製

既存の物理的な微粒子の製造法は、トップダウン法とボトムアップ法がある。

ボトムアップ法的一种である一般的な噴霧乾燥は各産業分野ですでに使用されているが、噴霧媒体（空気・窒素など）には微粒子創製に關与する特異な性質はほとんどなく噴霧圧力も非常に小さいことから、微粒子創製における最重要点である溶液の微小液滴化には限界がある。よって、液滴が大きく安定した大きさが得られないため、溶液中の溶質から均一でより粒径の小さい微粒子を創製することは困難である。また、液滴の大きさが大きいため、高温ででの乾燥が必要となり消費エネルギーが大きい。

トップダウン法は、一般的に原液（溶液）→晶析→濃縮→分離→乾燥→粉碎→分級→製品などの約7工程の製造プロセスを経ているが、本技術のプロセスは、原液（溶液）→超臨界噴霧乾燥→製品の2工程の連続式の製造プロセスに改善することが可能で、高効率化・迅速化と高品質化および省エネルギー化を図ることができる。



3-1 「超臨界スプレードライヤ」による微粒化・乾燥システム（急速膨張法）

圧力と温度を精密に制御した超臨界二酸化炭素と溶液の混合により溶液中の相平衡を変化させ、その混合液を微細な噴射ノズルを通して大気圧下又は真空下に超高速で減圧噴霧すると、急激な減圧による急速な破裂膨張により溶液の微小液滴化と低密度化した二酸化炭素との完全分離が可能となるとともに、噴霧槽内の間接加熱乾燥のみにより微小液滴中の溶媒を乾燥する。

この乾燥過程において、微小液滴中に結晶の核化が誘発され、結晶成長を得て微粒子を得ることができる。

図2に微粒化・乾燥イメージ図を示す。

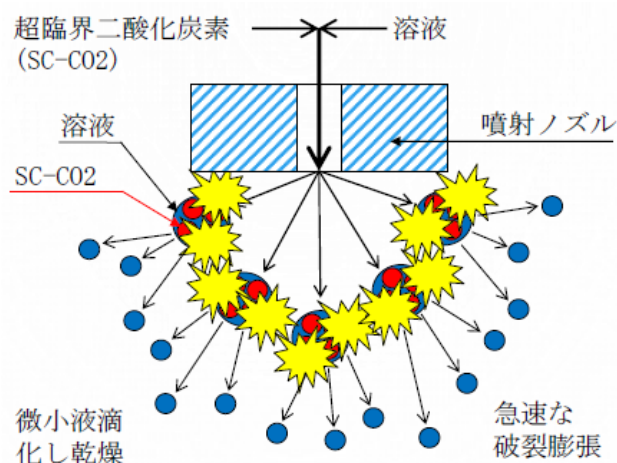


図2 微粒化・乾燥イメージ図

3-2 「超臨界スプレードライヤ」の装置説明

超臨界スプレードライヤによる微粒化・乾燥システムの装置構成図を図3に示す。

また、写真1に装置の外観、写真2は微粒子回収槽の外観、写真3には昇降式攪拌装置の取り付けを示す。

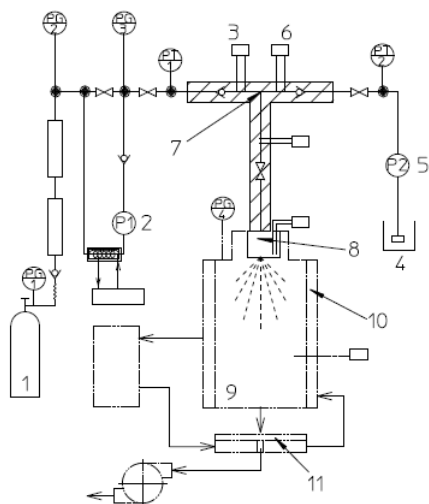


図3 装置構成図

1. 炭酸ガス (CO2) ボンベ
2. CO2 加圧ポンプ
3. CO2 予熱部
4. 溶液
5. 溶液加圧ポンプ
6. 溶液予熱部
7. 混合部
8. 噴射ノズル
9. 微粒子回収槽
10. ジャケット
11. フィルタ (微粒子捕集部)



写真1 装置の外観



写真2 微粒子回収槽の外観



写真3 昇降式攪拌装置の取り付け
(多機能型ろ過乾燥機として兼用)

3-3 「超臨界スプレードライヤ」の機能と特徴

- 1) 溶液（融液・乳濁液・微粒子懸濁液にも適用可能）から無機物および有機物の有価物質を微粉化
- 2) 溶液の微小液滴化により、均一な微粒子を連続的に創製
- 3) 迅速（短時間）かつ低温での乾燥のため消費エネルギーの低減
- 4) 微粒子回収槽の外面ジャケット部からの間接加熱のみで噴霧乾燥をするため製品の熱変性を軽減
- 5) 添加エントレナー（溶解度促進溶媒）などの同時乾燥による分離が可能
- 6) 噴霧媒体は不活性ガスに分類される二酸化炭素を採用
- 7) 微粒子回収槽は圧力容器構造を採用しているため追加乾燥（通気乾燥・真空乾燥）が可能
- 8) 微粒子回収槽上部の噴射ノズル部を昇降式攪拌装置（オプション）とユニット交換すれば、多機能型ろ過乾燥機として兼用可能

4. 「超臨界スプレードライヤ」のテスト事例

4-1 溶液からの微粒子創製

カフェインをメタノールと水にそれぞれ溶解させ、所定の濃度(5g/L)とした溶液を 35℃(水溶液は 90℃)に加温し、所定の流量(5mL/min)・噴射圧力(15MPa、水溶液は8MPa)で供給し、85~95℃の微粒子回収槽内に噴霧する。

カフェインの試薬品およびメタノール溶液からの創製微粒子のSEM画像とそれぞれの粒度分布を図4に示す。これより、本装置により得られた針状結晶の微粒子は試薬品の約 1/150 に微粒化することでき、かさ密度は約 1/15 となった。また、カフェインの水溶液を真空圧下で噴霧し微粒子を創製したところ、ほぼ同様の粒子径の微粒子が得られた。XRDの分析結果より、カフェインの創製微粒子は、試薬品と同じ結晶構造で変化は見られなかった。

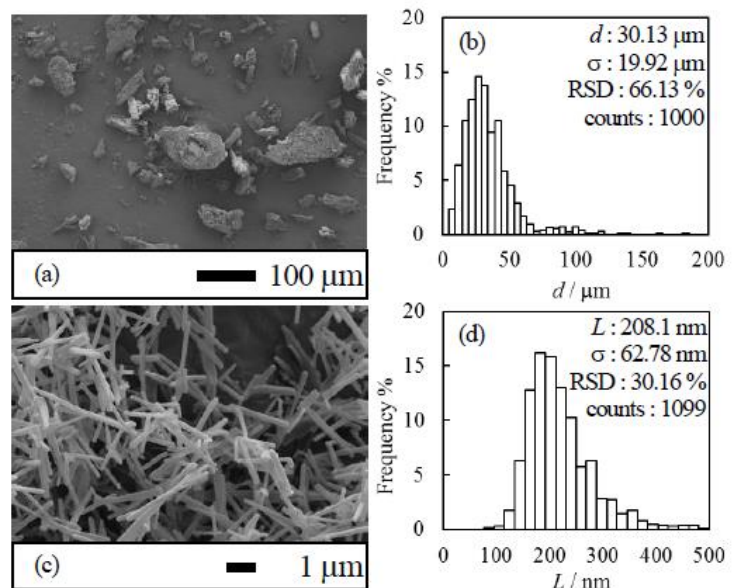


図4 創製微粒子のSEM画像と粒度分布

- (a) : カフェイン試薬品 (b) : (a)の粒子径分布
(c) : カフェイン/メタノール溶液の創製微粒子
(d) : (c)の粒子径分布 (短軸径)

4-2 融液からの微粒子創製

ミリスチン酸（融点：54.4℃）を70℃に加熱し、融液として所定の流量(5mL/min)・噴射圧力(25MPa)で供給し、0～6℃の微粒子回収槽内に噴霧する。

ミリスチン酸の試薬品および融液からの創製微粒子のSEM画像とそれぞれの粒度分布を図5に示す。得られた板状結晶の微粒子は試薬品の約1/1100に微粒化することで、かさ密度は約1/5～1/9となった。

XRDの分析結果より、ミリスチン酸の創製微粒子は、試薬品と同じ結晶構造で変化は見られなかった。

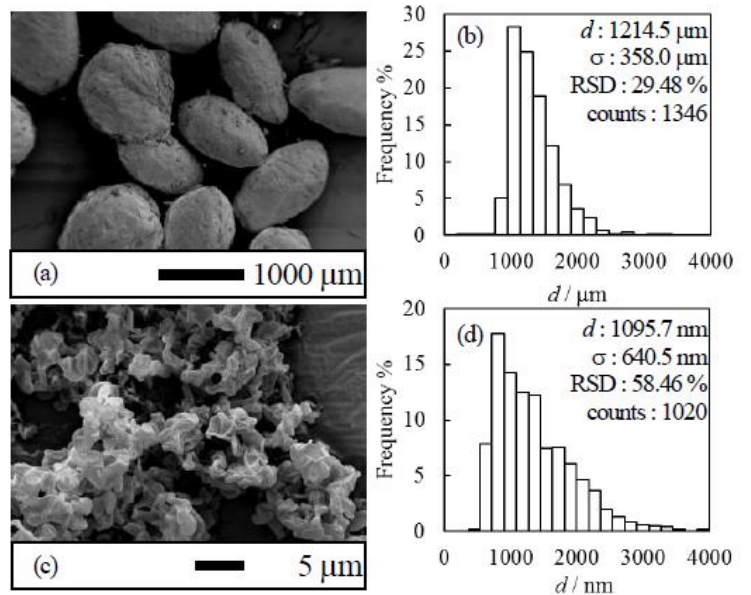


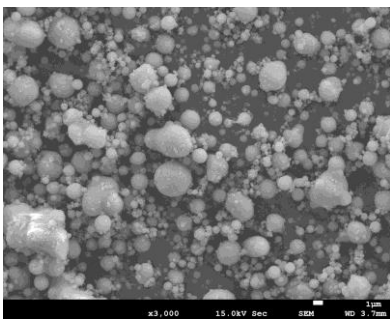
図5 創製微粒子のSEM画像と粒度分布

- (a) ミリスチン酸試薬品 (b) : (a)の粒子径分布
(c) : ミリスチン酸融液の創製微粒子 (d) : (c)の粒子径分布

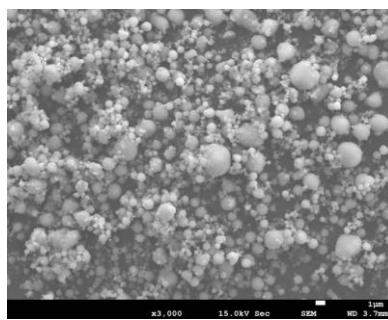
4-3 ナノ粒子懸濁液の超臨界噴霧乾燥によるナノ粒子の凝集性の比較

無機ナノ粒子（単粒子径：10～15nm）と有機溶媒（沸点：135℃）を所定の濃度にした懸濁液を90℃に加熱し、所定の流量(7.5mL/min)・噴射圧力(6MPa・10MPa・15MPa・20MPa)で供給し、115～125℃の微粒子回収槽内に噴霧する。噴射圧力6MPaにおいては、噴霧媒体として超臨界状態ではない高圧二酸化炭素を使用した噴霧乾燥による凝集粒子を確認する。噴射圧力10MPa・15MPa・20MPaにおいては、噴霧媒体として超臨界二酸化炭素を使用した超臨界噴霧乾燥による凝集粒子を確認する。噴射圧力10MPaにおいては、噴霧媒体として超臨界二酸化炭素と超臨界窒素を使用した超臨界噴霧乾燥による凝集粒子を確認する。

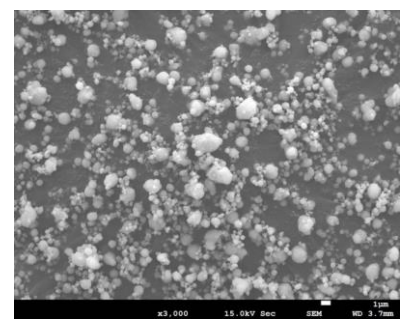
それぞれの条件での創製凝集粒子のSEM画像（×3000）を写真4に示す。



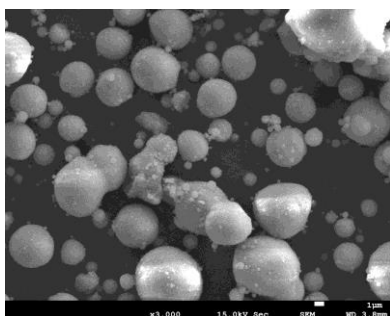
噴霧媒体：超臨界二酸化炭素 10MPa



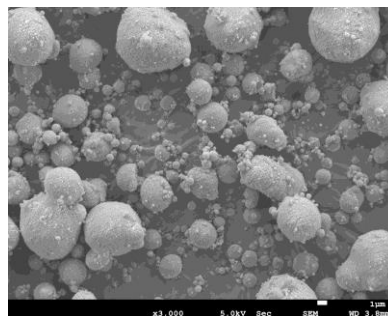
噴霧媒体：超臨界二酸化炭素 15MPa



噴霧媒体：超臨界二酸化炭素 20MPa



噴霧媒体：超臨界窒素 10MPa



噴霧媒体：高圧二酸化炭素 6MPa



無機ナノ粒子/有機溶媒
懸濁液

写真4 無機ナノ粒子/有機溶媒懸濁液と超臨界噴霧乾燥品のSEM画像

写真4から確認できるように噴霧媒体が二酸化炭素の場合は、噴射圧力が高いほど噴霧乾燥後の凝集粒子径が小さくなっている。特に超臨界状態の場合は著しく噴射圧力20MPaにおいては、10MPa・15MPaに比べて $2\mu\text{m}$ 以下の凝集粒子が非常に多い。

噴射圧力10MPaのSEM画像から確認できるように、同じ圧力の超臨界状態であっても噴霧媒体が窒素より二酸化炭素の方が噴霧乾燥後の凝集粒子径が小さくなっている。噴霧媒体としての超臨界二酸化炭素の有効性が確認できる。

二酸化炭素と有機溶媒との溶解度の増加や高拡散による均一相の形成と無機ナノ粒子間の界面張力の低下などの影響と同時に、急速膨張による有機溶媒の破裂効果の増大により微小液滴化が促進され、乾燥速度の向上とともに、噴霧乾燥時の粒子間の液架橋の状態が早期に解消され凝集性が低減されたものと思われる。さらに、懸濁液への超臨界二酸化炭素の混合能力を高め分散性の改善を図りたい。

5. 工業用スケールアップ機と今後の展開

工業用スケールアップ機による微粒子の量産化においては、図6に示すように、噴射ノズルから噴霧され微粒子回収槽の外周ジャケット部からの間接加熱のみで噴霧乾燥された微粒子をフィルタ上で捕集する。捕集され蓄積された微粒子は、フィルタの上方で回転可能な下部駆動の回転翼により、微粒子回収槽の側壁下部に設置された自動開閉可能な微粒子排出口に向けて搬送され効率よく密閉容器の中で自動回収される。

今後の展開としては、超臨界二酸化炭素と溶液との混合能力を更に高め性能向上を図るとともに、「超臨界スプレードライヤ」のフロー中に反応晶析法（超臨界ゾルゲル法など）を組み込んだ微粒子創製などの可能性を検討したい。

又、環境・生体調和型の装置として、噴霧媒体である二酸化炭素及び噴霧乾燥後の溶媒を回収し再利用することにより、微粒子製造装置内での連続的な循環リサイクル技術の確立を図りたい。

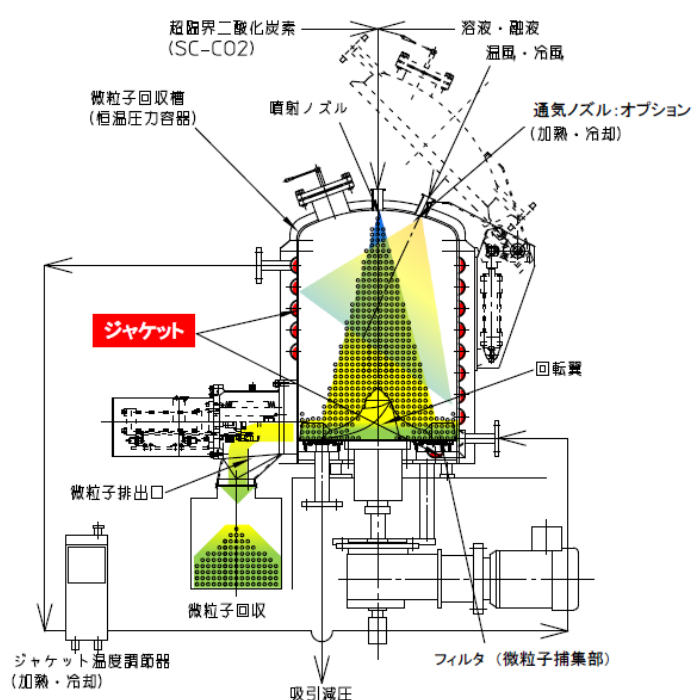


図6 工業用スケールアップ機

今後の他分野への適用においては、医薬品・食品・化粧品などさまざまに用いられる変性タンパク質や熱安定性の高いタンパク質及びペプチド類の微粒子創製への展開を図りたい。

また、全固体電池の電極・電解質用素材やナノセルロース、フラーレンなどの機能性粉体添加剤の乾燥工程への適用を模索したい。

(引用・転載文献)

- 1) 内田博久：情報機構「はじめての超臨界二酸化炭素」(2014)
- 2) 内田博久：(株)エヌ・ティー・エス刊「二酸化炭素の直接利用最新技術」第2編・第4章・第1節「超臨界二酸化炭素研究と利用の可能性」(2013)
- 3) 内田博久：PHARM TECH JAPAN Vol. 24 No. 9「超臨界二酸化炭素を利用した薬物のナノ粒子創製」(2008)
- 4) 田中雅宜：化学工学会第49回秋季大会 AD214「超臨界二酸化炭素を用いた噴霧乾燥による溶液または融液からの微粒子創製」