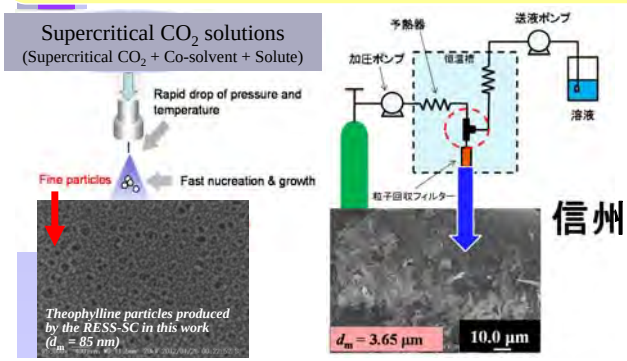
超臨界流体部会　第13回サマースクール（2014年8月4日，熱海）

超臨界流体を利用した材料合成および反応制御技術～基礎から応用まで～

超臨界二酸化炭素のマテリアルデザイン場としての溶媒特性とナノマテリアル創製への応用



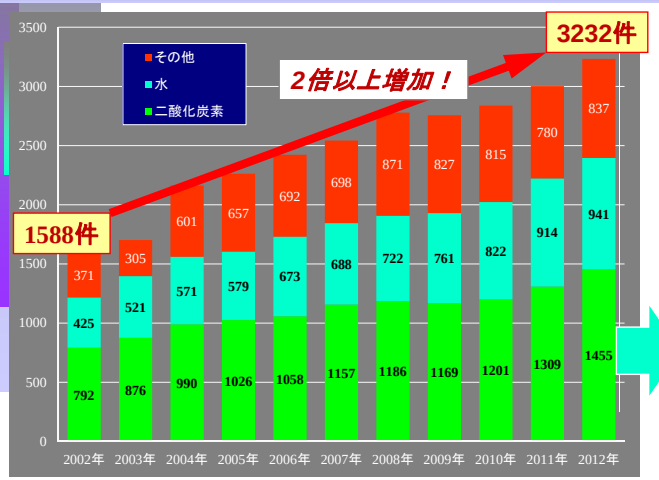
信州大学　学術研究院 工学系
工学部 物質工学科
内田　博久

講演内容

1. はじめに
2. 超臨界二酸化炭素のマテリアルデザイン場としての溶媒特性
3. 超臨界溶体急速膨張（RESS）法による有機ナノ粒子創製に対する固体共溶媒効果の有用性
4. マイクロ空間での超臨界貧溶媒添加晶析（SAS）法による有機ナノ粒子創製
5. おわりに

超臨界二酸化炭素のマテリアルデザイン場としての溶媒特性

世界の超臨界流体関連研究の動向



超臨界二酸化炭素を利用した研究報告の約1/3は材料製造・処理に関するもの.

超臨界流体に関する研究の論文発表数の10年間の動向
（Web of Knowledgeによる検索結果）

内田博久, 化学工学, 77(10), 725–634 (2013)

超臨界二酸化炭素の特徴

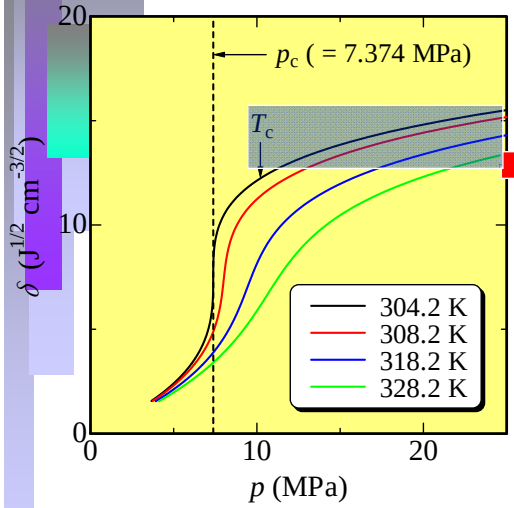
超臨界流体のマクロ物性

気体，液体，超臨界流体のマクロ物性値

物性	気体	超臨界流体	液体
密度 ($kg\ m^{-3}$)	0.6～2.0	300～900	600～1600
粘度 $\times 10^6$ ($Pa \cdot s$)	1～3	1～9	20～300
動粘度 $\times 10^8$ ($m^2\ s^{-1}$)	500～5000	2～20	10～500
拡散係数 ($m^2\ s^{-1}$)	1×10^{-5}～4×10^{-5}	5×10^{-8}～4×10^{-7}	2×10^{-10}～2×10^{-9}
熱伝導率 $\times 10^3$ ($W\ m^{-1}\ K^{-1}$)	4～30	20～150	80～250

- 気体と液体の中間の性質を有する
- 動粘度（粘度/密度）が小さく，対流しやすい（熱移動・物質移動が速い）

超臨界二酸化炭素の溶解度パラメータ



八木康彦; 博士学位論文（東北大学）(1993)

$$\delta_i = \sqrt{\frac{\Delta U_i^{vap}}{v_i}} = \sqrt{\frac{\Delta H_i^{vap} - RT}{v_i}}$$

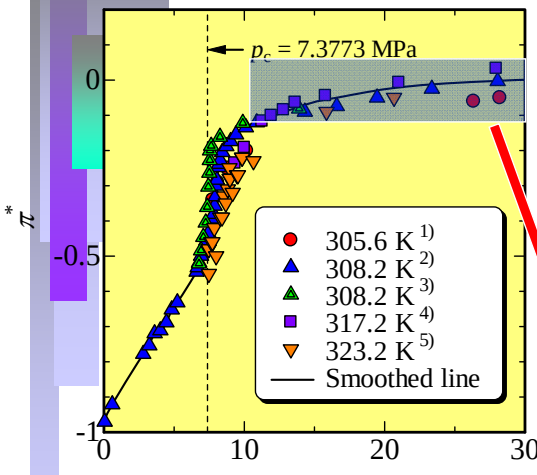
v_i : モル体積

ΔH_i^{vap} : 蒸発熱

liquid	solubility parameter ($J^{1/2}\ cm^{-3/2}$)
n-pentane	14.4
n-hexane	14.9
n-octane	15.3
cyclohexane	16.8
ethyl benzene	18.0
toluene	18.3
benzene	18.7
chloroform	18.7
acetone	19.7
n-propyl alcohol	24.9
ethyl alcohol	26.2
methyl alcohol	29.7
water	48.0

Barton; "*Handbook of Solubility Parameters*", CRC Press (1983)

超臨界二酸化炭素の 溶媒分極率/極性パラメータ



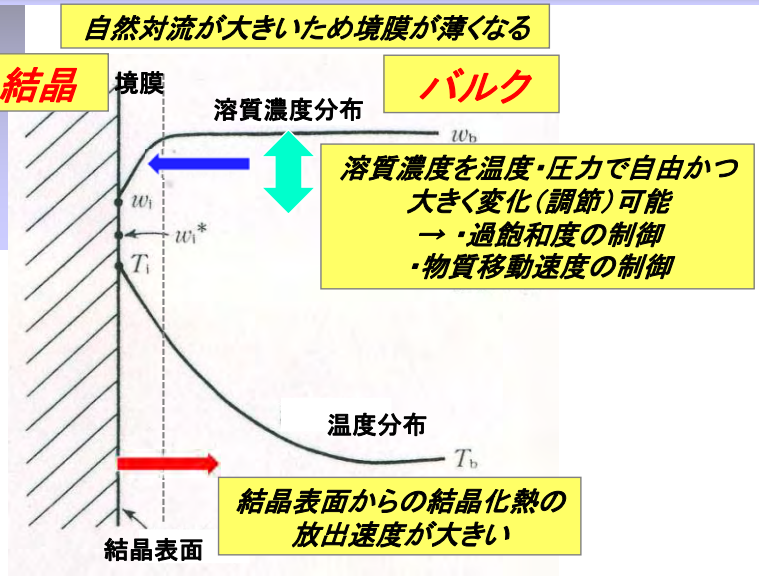
1) M.E. Sigman, J.E. Leffler, J. Org. Chem., 52, 3123 (1987), 2) M. Maiwald et al., Ber. Bunsenges. Phys. Chem., 102, 960 (1998), 3) R.D. Smith et al., J. Phys. Chem., 91, 3059 (1987), 4) C.R. Yonker, R.D. Smith, J. Phys. Chem., 92, 2374 (1988), 5) C.R. Yonker et al., J. Phys. Chem., 90, 3022 (1986)

π^* : Kamlet-Taftパラメータ
溶媒のソルバトクロミック効果による
プローブ分子のπ-π^*遷移（第一励起エネルギー）に起因したパラメータ
→ 溶媒の極性の強さを表す

ソルバトクロミズム：溶媒の種類（極性）により色が変化する現象

liquid	π^* (-)	liquid	π^* (-)
n-hexane	-0.08	benzene	0.59
n-heptane	-0.08	acetonitrile	0.75
acetone	0.71	nitrobenzene	1.01
ethyl acetate	0.55	ethanol	0.54
cyclohexane	0.00	methanol	0.60
acetic acid	0.64	ethylene glycol	0.92
toluene	0.54	water	1.09

晶析溶媒としての超臨界二酸化炭素の利点



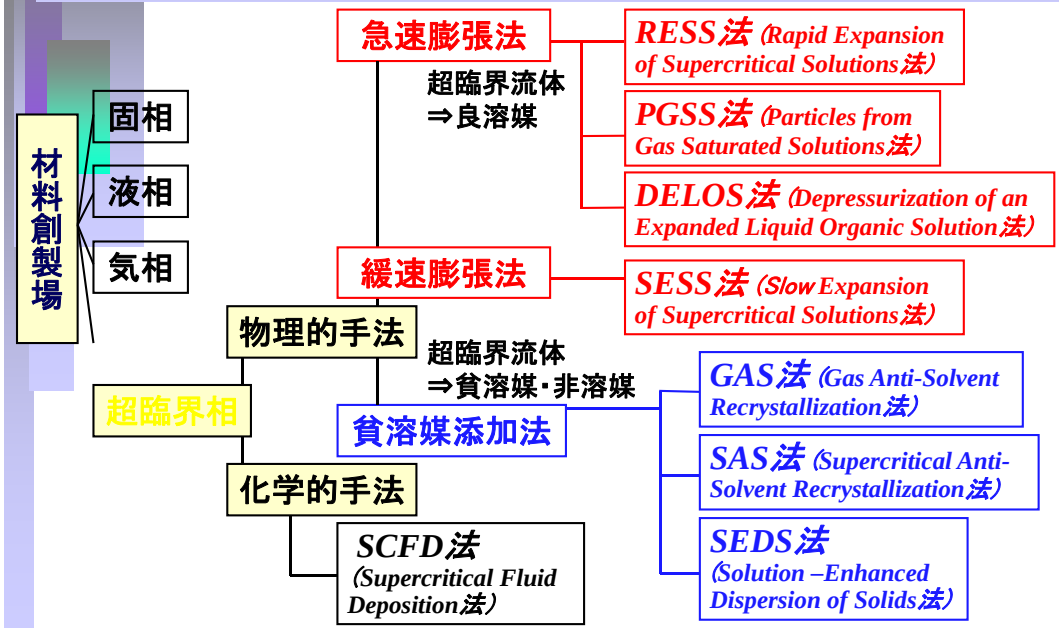
材料創製への超臨界二酸化炭素の利用

材料創製に着目した超臨界二酸化炭素の溶媒特性とは？

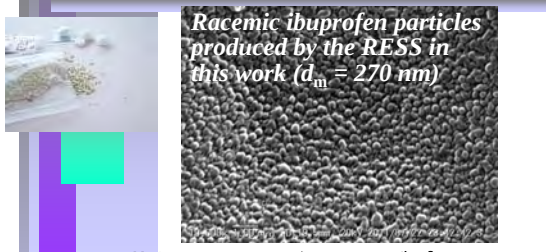
- 温度・圧力の変化により結晶化成分の溶解度，つまり核発生・結晶成長の推進力である「過飽和度」を精密に制御可能であり，さらに臨界点近傍では大きく変化させることも可能
- 表面張力が無い → ・マイクロ・ナノ空間への高い浸透性
  ・超臨界CO_2中の晶析溶媒利用 → 溶媒除去に伴う凝集防止
- 二酸化炭素（溶媒）ー溶質間の相互作用を圧力変化により迅速（瞬時）に調整可能 → 急激な素子（分子）化が可能
- 減圧操作のみにより溶媒と溶質の完全分離が可能
  → 固液分離工程・残留溶媒の問題の解消
- 生体調和型溶媒・環境調和型溶媒 → グリーンテクノロジー

ボトムアップ型マテリアルデザイン場として期待

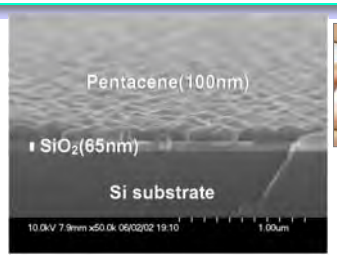
超臨界二酸化炭素を利用した材料創製技術



超臨界二酸化炭素を晶析溶媒として利用したら何ができるか　ー応用例ー

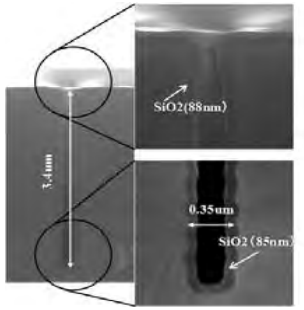


薬物の微粒子創製（イブプロフェン）



有機薄膜創製（ペンタセン）

化粧品の複合粉体創製（花王（株）HPより）



微細空間への分子の埋込（東大・霜垣研）

超臨界溶体急速膨張（RESS）法による有機ナノ粒子創製に対する固体共溶媒効果の有用性

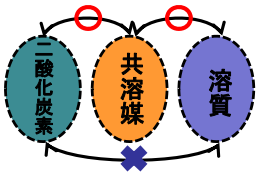
固体共溶媒を利用したRESS法（RESS-SC法）

二酸化炭素 極性：低い ⟷ 多くの薬物 極性：高い

超臨界二酸化炭素に対する薬物の溶解度が低く
RESS法の適用が困難

→ 共溶媒の添加(共溶媒効果)

→ 溶解度の向上



一般的には液体溶媒が共溶媒として添加される
例）水，エタノール　など
× 微粒子の特性（粒径・形態・結晶構造・純度）への悪影響
× 液体共溶媒の分離工程の必要性

固体共溶媒を利用したRESS法が提案されている*)

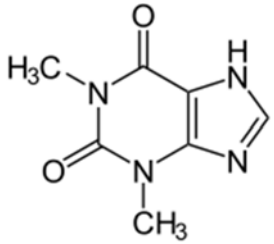
→ **RESS with Solid Cosolvent (RESS-SC)法**

*) R.Thakur, R.B.Gupta, *Ind.Eng.Chem.Res.*, **44**, 7380 (2005)

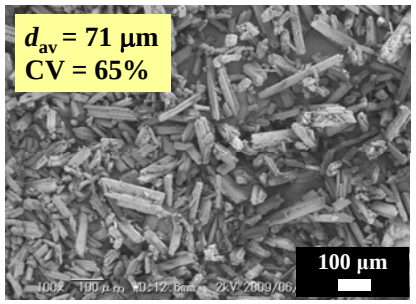
Details of Experiments (1) –A solvent and a solute–

Solvent： Carbon Dioxide (purity: 99.99%)
(Showa Denko Gas Products Co., Ltd.)

Solute： Theophylline (purity: 99%)
(Wako Pure Chem. Ind., Ltd.)
($C_7H_8N_4O_2$, M_w = 180.165, T_m = 546 K,
Vapor pressure = 1.96×10^{-8} mmHg at 298 K)
The efficacy: Bronchodilation
→ Use to treat bronchitis and bronchial asthma.



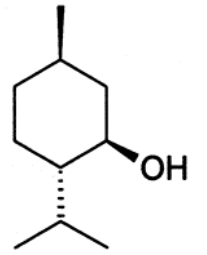
Chemical structure of original theophylline



SEM photomicrograph of original theophylline

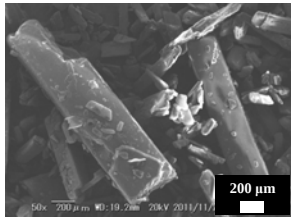
Details of Experiments (2) –Cosolvents–

Cosolvent (1)： L-Menthol (purity: 99%)
(Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.)
($C_{10}H_{20}O_2$, M_w = 156.27, T_m = 316 K,
Vapor pressure = 3.23×10^{-2} mmHg at 298 K)

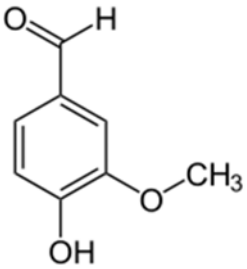


Chemical structure of L-menthol

Cosolvent (2)： Vanillin (purity: 99%)
(Sigma-Aldrich)
($C_8H_8O_3$, M_w = 152.15, T_m = 354.7 K,
Vapor pressure = 1.94×10^{-3} mmHg at 298 K)



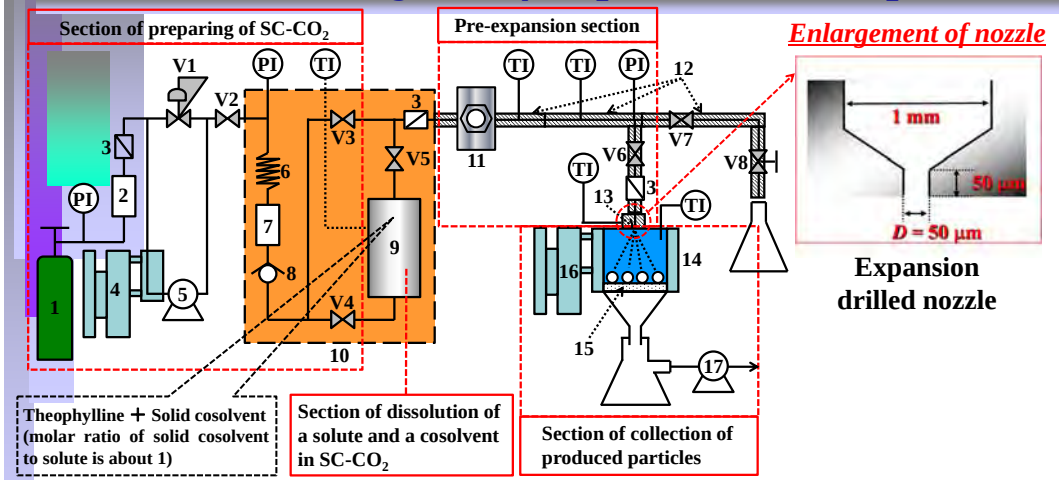
SEM photograph of vanillin



Chemical structure of vanillin

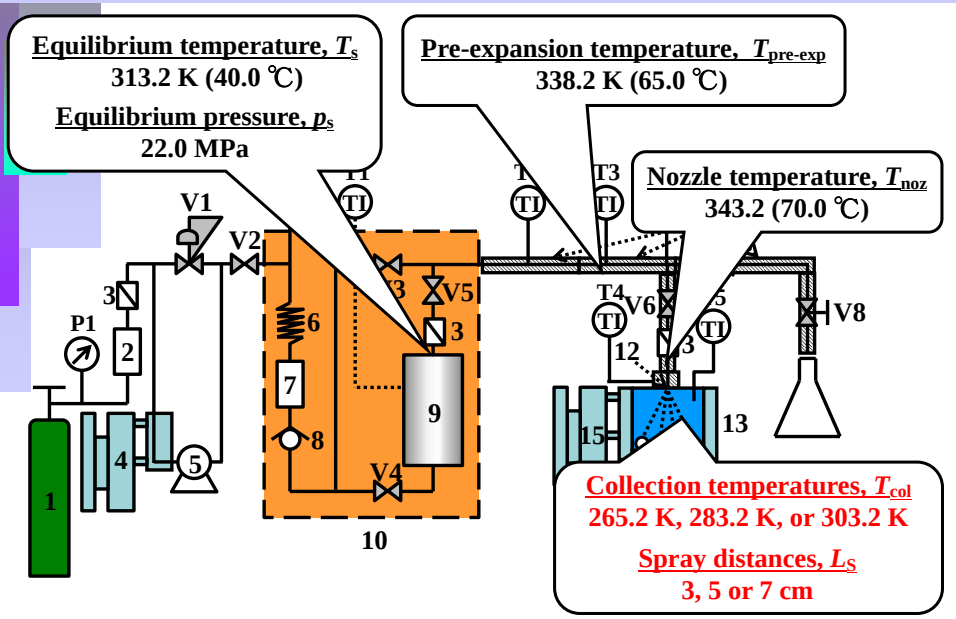
Details of Experiments (3)

–Schematic Diagram of Experimental Setup–



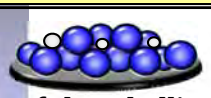
1. gas cylinder	7. buffer	13. expansion nozzle	V2-V7. stop valves
2. Dryer	8. stopper	14. collection chamber	V8. metering valve
3. Filter	9. equilibrium cell	15. membrane filter	PI. pressure indicator
4. cooling unit	10. thermostated air bath	16. temperature controller	TI. temperature indicator
5. high-pressure pump	11. view cell	17. vacuum pump	
6. preheater	12. heater	V1. back-pressure regulator	

Experimental Conditions



Analytical Methods

Production of particles using RESS-SC



Mixture of theophylline particles and particles of a solid cosolvent

○ : theophylline particles

● : particles of a solid cosolvent

Separation of theophylline particles from the mixture of theophylline and vanillin → Sublimation of vanillin particles

The particles were dried in a vacuum dryer (temperature: 313.2 K, pressure: 0.006 MPa, time: 24 h) to remove the solid cosolvent using sublimation.

Crystal Structure and Melting Points

- X-ray Diffraction (XRD) (Rigaku MiniFlexII)
- Fourier transform infrared spectrophotometry (FT-IR) (Jasco, FT/IR-4200)
- Differential Scanning Calorimetry (DSC) (Rigaku Thermo plus EVO/DSC8230)

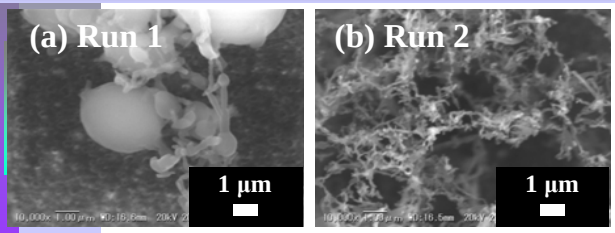
Particle Sizes, Particle Size Distributions and Morphology

- Scanning electron microscope (SEM) (Keyence VE-9800)

Particle size distribution (PSD) was determined based on the Ferret diameter using an image analysis that is the counting at least 800 particles from SEM photomicrographs.

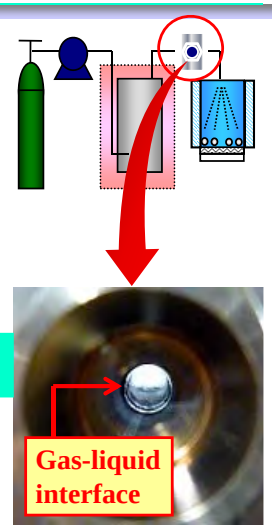
Experimental Results (1)

–L-Menthol Used as the Solid Cosolvent–



SEM photographs of theophylline particles produced by the RESS-SC process using L-menthol (T_s = 338.2 K, p_s = 14.0 MPa, $T_{pre\text{-}exp}$ = 338.2 K, T_{noz} = 343.2 K, T_{col} = 273.2 K, L_s = 3 cm)

A liquid phase appeared at the pre-expansion section.



Effect on crystallization

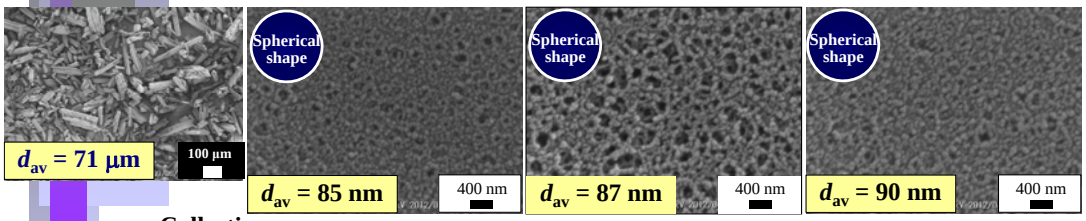
Lack of reproducibility of crystal properties such as morphology and size of the theophylline particles.

L-Menthol is unsuitable for a solid cosolvent in the present conditions.

Experimental Results (2)-1

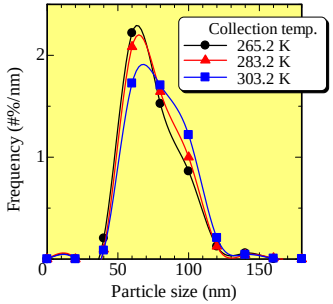
–Vanillin Used as the Solid Cosolvent–

Effects of collection temperatures on particle production



Collection temperature: 265.2 K → 283.2 K → 303.2 K

- The particle size of the primary particles was very small (the mean size: about 85 nm) with the narrow particle size distribution (CV: about 21%), which was 800 times smaller than that of the original sample.
- The collection temperature has negligible effects on the particle sizes.

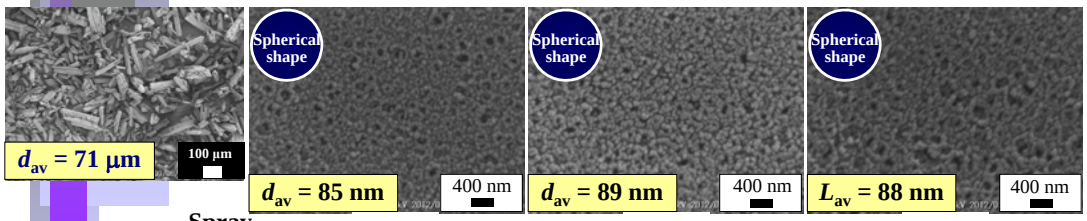


Particle size distribution

Experimental Results (2)-2

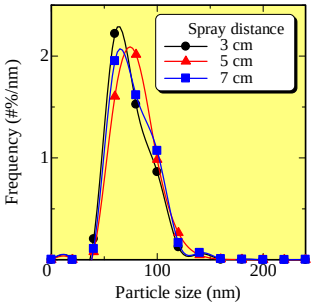
–Vanillin Used as the Solid Cosolvent–

Effects of spray distances on particle production



Spray distance: 3 cm → 5 cm → 7 cm

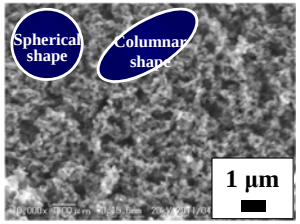
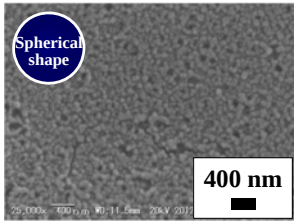
- The particle size of the primary particles was very small (the mean size: about 87 nm) with the narrow particle size distribution (CV: about 21%), which was 800 times smaller than that of the original sample.
- The spray distance has negligible effects on the particle sizes.



Particle size distribution

Discussion (1)

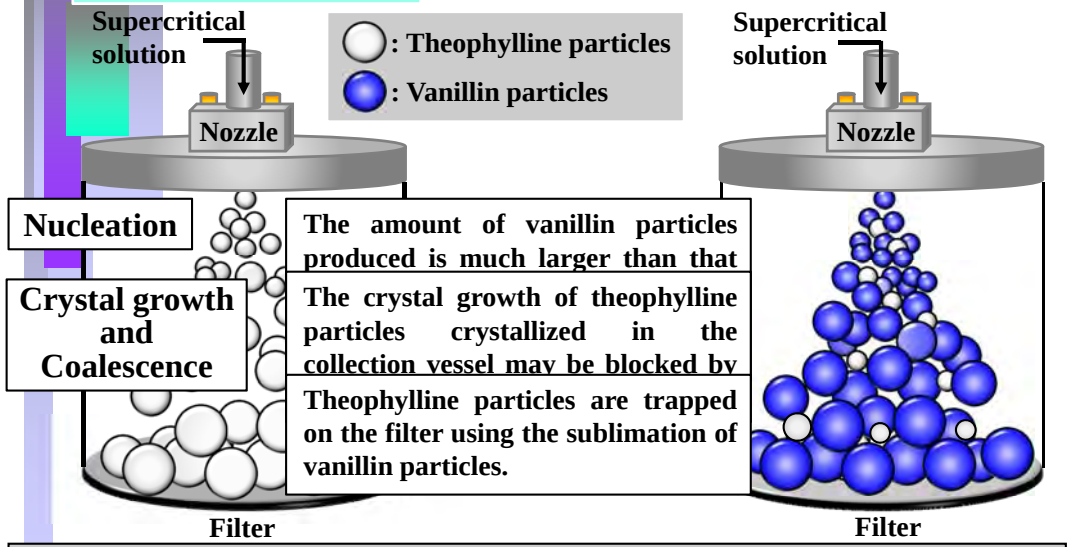
–Comparison between RESS method and RESS-SC method–

	RESS method [2]	RESS-SC method
Experimental conditions T_s = 313.2 K p_s = 22.0 MPa $T_{pre\text{-}exp}$ = 338.2 K T_{noz} = 343.2 K T_{col} = 273.2 K L_s = 3 cm		
Particle morphology	Spherical and Columnar	Spherical
Mean particle size	235 nm → *around 3 times smaller* →	85 nm
Effects of collection temperature	Collection temperature has negligible effects on the particle size.	
Effects of spray distance	Particle sizes increase with increasing spray distance.	Spray distance has negligible effects on the particle size.

2) J. Sakabe *et al.*, *Proc. 10th Int. Symp. Supercrit. Fluids (ISSF2012)*, P-1505 (2012)

Discussion (2)

–Crystallization Mechanism of RESS-SC Method–

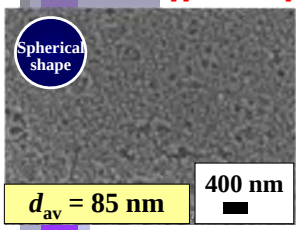


Smaller and spherical particles can be produced using the RESS-SC method !!

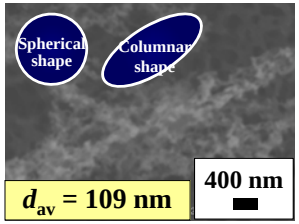
Experimental Results and Future Plan

–Vanillin, (-)-Borneol and Methylparaben Used as the Solid Cosolvent–

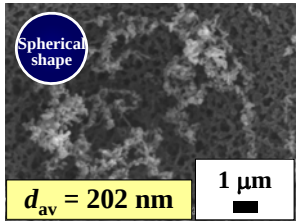
Effects of solid cosolvents on particle production



Cosolvent: Vanillin



Cosolvent: (-)-Borneol



Cosolvent: Methylparaben

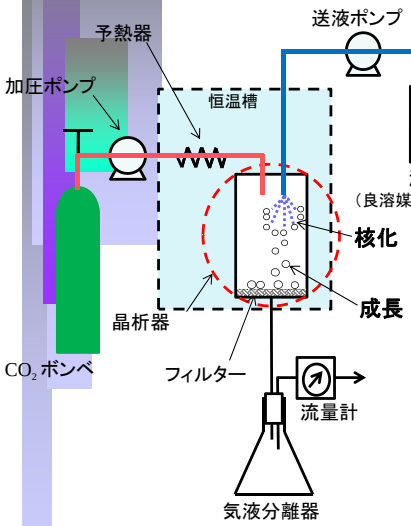
Solubility in SC-CO_2 (mol frac.)

Theophylline 10^{-6} — 10^{-5} < Methylparaben 10^{-4} < Vanillin 10^{-3} < (-)-Borneol 10^{-2} — 10^{-2} < larger

- We have been studying effects of several solid cosolvents on the particle production of theophylline using the RESS-SC technique.
- Effects of a solid cosolvent on the particle production using the RESS-SC technique depend on the kind of the compound used as the solid cosolvent.
- We will elucidate cosolvent effects and crystallization mechanism of the RESS-SC technique with some solid cosolvents on the production of organic nanoparticles.

マイクロ空間での超臨界貧溶媒添加晶析（SAS）法による有機ナノ粒子創製

超臨界貧溶媒添加晶析（SAS）法とは



従来のSAS法の装置概略図

貧溶媒：超臨界CO_2　　溶液：良溶媒＋溶質

超臨界CO_2と良溶媒が相互溶解

溶質の溶解度が低下

↓

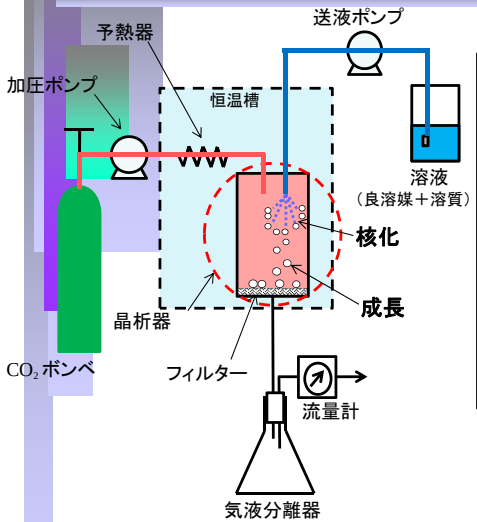
溶解度差（過飽和度）の発生

↓

核化・結晶成長により粒子が得られる

※ しかし，従来のSAS法には，晶析器の体積が大きいため問題点がある

従来のSAS法による微粒子創製手法



従来のSAS法の装置概略図

晶析器体積が大きい場合

超臨界二酸化炭素と溶液の迅速かつ均一な混合が得られない

↓

過飽和度に分布が生じる

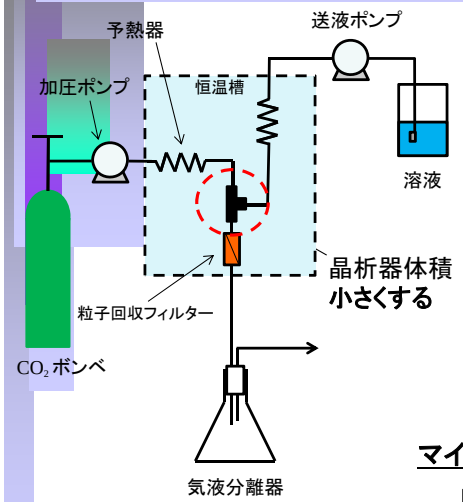
↓

核化に使われなかった過飽和度が結晶成長に使われ，粒子径が大きくなる

解決策

マイクロ空間での混合

SAS法へのマイクロデバイスの導入



マイクロデバイスを用いた
SAS法の装置概略図

マイクロ空間での晶析

超臨界二酸化炭素と溶液が
迅速かつ**均一**に相互溶解

↓

短時間で過飽和度が付与され，
過飽和度の分布が**均一**になるため
迅速に核化が進行

↓

結晶成長に使われる過飽和度が小さく
成長を抑制することができる

マイクロデバイスの利点

- 乱流場を設定しやすい
- 温度制御が容易
- ナンバリングアップによる生産量の増大が容易

対象系

試料

貧溶媒 二酸化炭素

昭和電エガス
プロダクツ(株)
純度99.99%
T_c=31.1 ℃
p_c=7.38 MPa

良溶媒

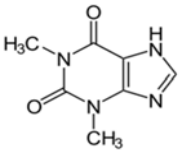
エタノール ＋ ジクロロメタン

関東化学(株) 純度99.5%　　関東化学(株) 純度99.5%

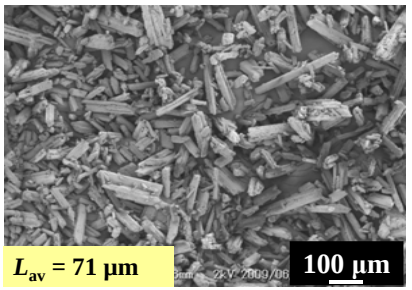
体積比 1:1

溶質 テオフィリン

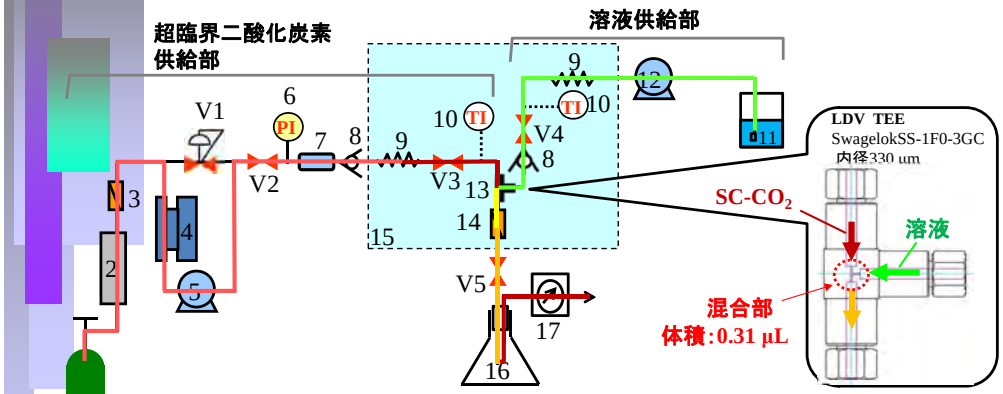
和光純薬工業(株)
純度99%
M_W＝180.16
T_m＝546 K(273 ℃)



蒸気圧：1.96×10^{-8} mmHg(25 ℃)

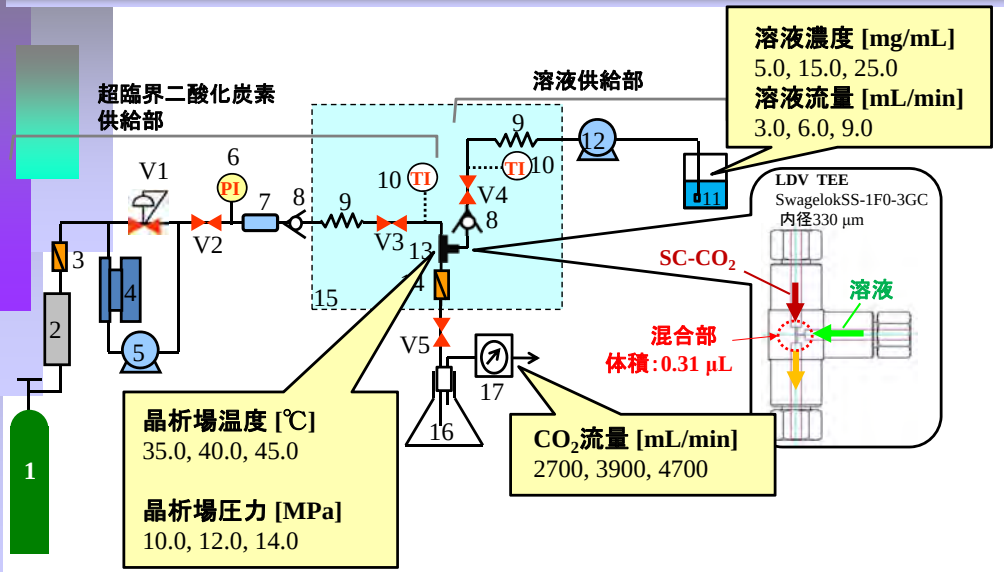


実験装置および実験手法



1.CO_2ボンベ
2.乾燥管
3. フィルター
4.冷却器
5.加圧ポンプ
6.圧力表示計
7.緩衝容器
8.逆止弁
9.予熱器
10.デジタル温度計
11.溶液
12.送液ポンプ
13.晶析器(マイクロデバイス)
14.粒子回収用フィルター
15.空気恒温槽
16.気液分離器
17. 乾式ガス流量計
V1.背圧弁
V2-V4. ストップバルブ
V5.流量調節バルブ

実験条件



溶液濃度 [mg/mL]
5.0, 15.0, 25.0
溶液流量 [mL/min]
3.0, 6.0, 9.0

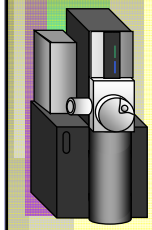
晶析場温度 [℃]
35.0, 40.0, 45.0

晶析場圧力 [MPa]
10.0, 12.0, 14.0

CO_2流量 [mL/min]
2700, 3900, 4700

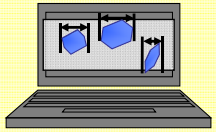
微粒子の分析方法

画像解析

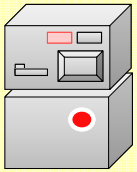


走査型電子顕微鏡（SEM）
（KEYENCE, VE-9800）

平均粒径（フェレ径）・
粒度分布の測定
結晶形態評価

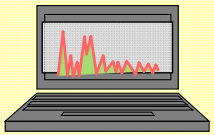


結晶構造解析



X線回折装置（XRD）
（Rigaku, Miniflex Ⅱ）

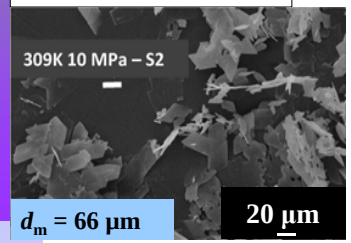
多形評価



実験結果－従来のSAS法との比較－

従来のSAS法[1)]

晶析場体積: **490 mL**



d_m = 66 μm

溶質：テオフィリン　　貧溶媒：超臨界二酸化炭素
良溶媒：エタノール-ジクロロメタンの混合溶媒
(体積比1 : 1)

- 晶析場圧力 10.0 MPa
- 晶析場温度 36.0 ℃
- 貧溶媒流速 67 mL min^{-1}
- 溶液流速 3.0 mL min^{-1}
- 溶液濃度 25.0 mg mL^{-1}

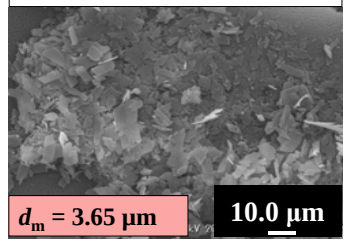
マイクロデバイス化

1/18程度小さい
粒子が得られた

マイクロ空間における晶析の有用性が確認された

本研究

晶析場体積: **3.1×10^{-4} mL**



d_m = 3.65 μm

レイノルズ数(Re [-]): **6100(乱流)**

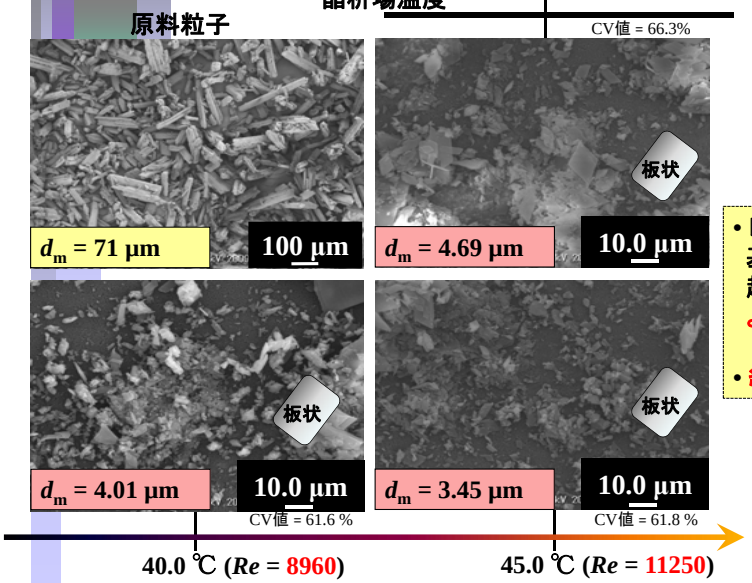
- 晶析場圧力 10.0 MPa
- 晶析場温度 35.0 ℃
- 貧溶媒流速 3100 mL min^{-1}
- 溶液流速 3.0 mL min^{-1}
- 溶液濃度 25.0 mg mL^{-1}

1) C. Roy *et al.*, *J. Supercrit. Fluids*, **57**, 267-277 (2011)

実験結果－晶析場温度の影響－

★*代表的なSEM写真*

晶析場温度　35.0 ℃ (*Re* = 6100)　〈晶析場圧力：10.0 MPa，溶液濃度：5.0 mg mL^{-1}〉



晶析場温度の影響

温度上昇に伴い
粒子径が減少

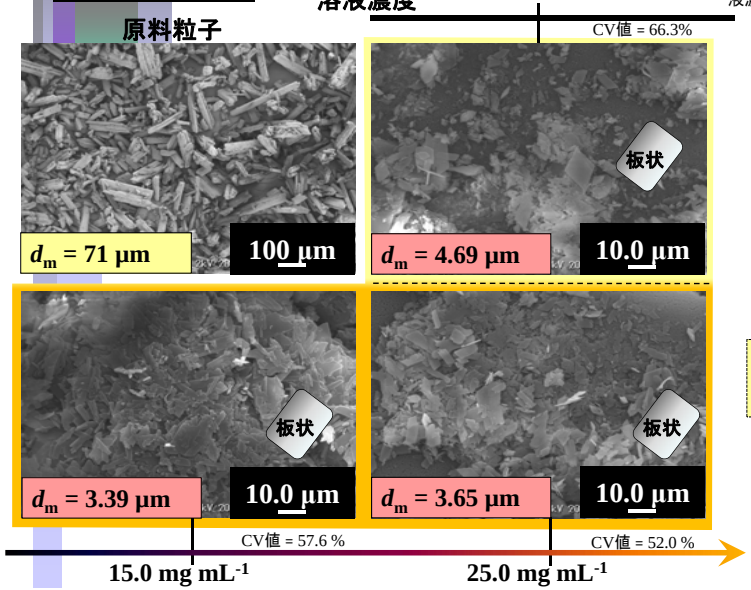
- レイノルズ数の上昇に基づく**大きな乱流効果**で超臨界二酸化炭素－溶液の**より良好な混合**が達成
- **結晶化熱**の放熱過程が抑制

- 結晶形態が変化
  針状・柱状 → 板状

実験結果－溶液濃度の影響－

★*代表的なSEM写真*

溶液濃度　5.0 mg mL^{-1}　〈晶析場温度：35.0 ℃，晶析場圧力：10.0 MPa，溶液濃度5.0 mg/mL〉



溶液濃度の影響

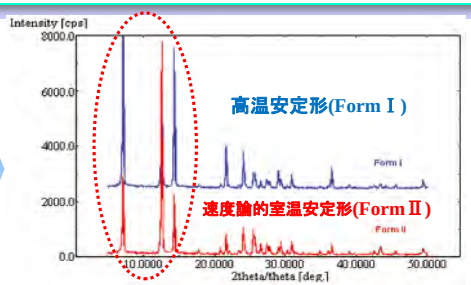
溶液濃度増加に伴い
(5.0 ⇒ 15.0, 25.0 mg mL^{-1})
粒子径が減少

過飽和度の増加に伴い
粒子径が**減少**

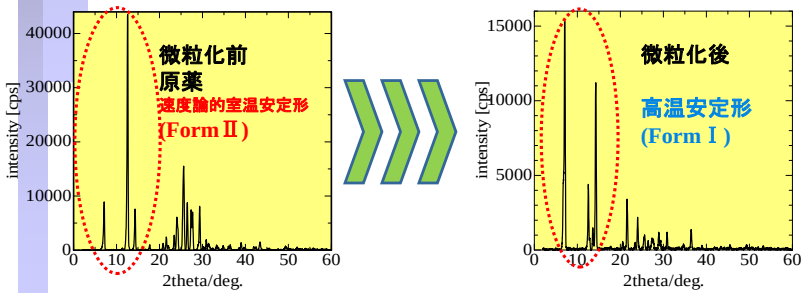
- 結晶形態が変化
  針状・柱状→板状

実験結果－微粒子の結晶構造－

- Form Ⅰ　高温安定形
- Form Ⅱ　速度論的室温安定形
- Form Ⅲ　準安定形
- Form Ⅳ　熱力学的室温安定形
- Form M　一水和物



テオフィリンのForm ⅠとForm ⅡのXRD回折パターン[2,3]



微粒化に伴い，
Form Ⅱから
Form Ⅰへ
多形転移

2) L. Seton *et al.*, *Cryst. Growth Des.*, **10**, 3879 (2010), 3) D. Khamar *et al.*, *Cryst. Growth Des.*, **12**, 109 (2012)

実験結果のまとめ

諸操作因子の影響

- 晶析場温度・圧力
- 溶液濃度・流量
- CO_2流量

→ **レイノルズ数・過飽和度の変化**

テオフィリン粒子の平均粒径に影響を与える因子

- 過飽和度の増加により核化が優先的に起き，平均粒径が減少するという一般的な結晶成長理論が成立
- レイノルズ数の増加による乱流効果で超臨界二酸化炭素と溶液の混合が促進され平均粒径が減少

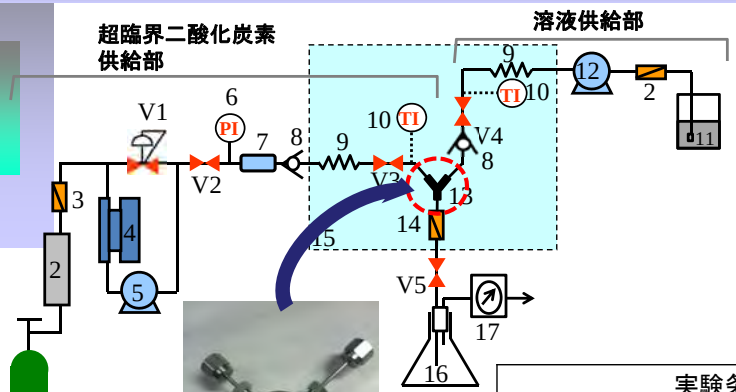
結晶形態

針状・柱状 → 板状

結晶構造

速度論的室温安定形→高温安定形

実験装置－Y形晶析器の導入－



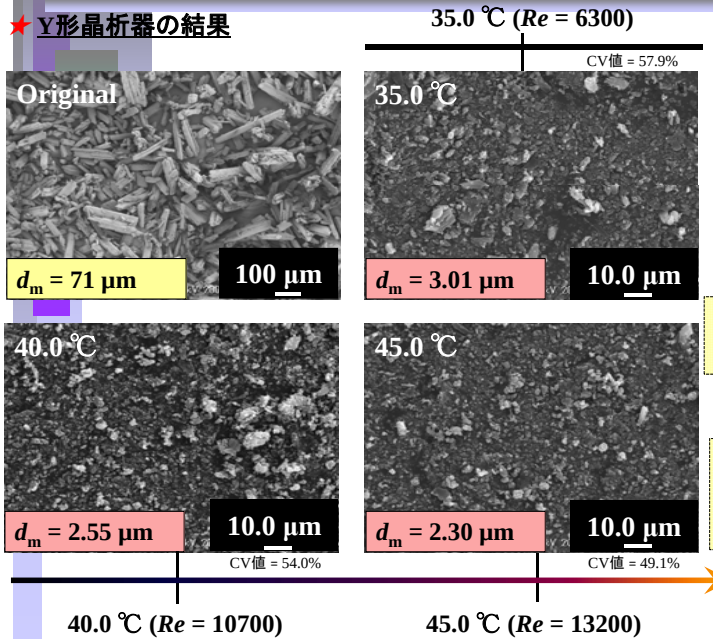
VALCO製Y字継手
0.25 mm:MY1CS6

実験条件	
晶析場温度 [℃]	35.0, 40.0, 45.0
晶析場圧力 [MPa]	10.0
溶液濃度 [mg/mL]	5.0
溶液流量 [mL/min]	3.0

良溶媒：EtOH + DCM

Y形晶析器の実験結果－晶析場温度の影響－

★ Y形晶析器の結果

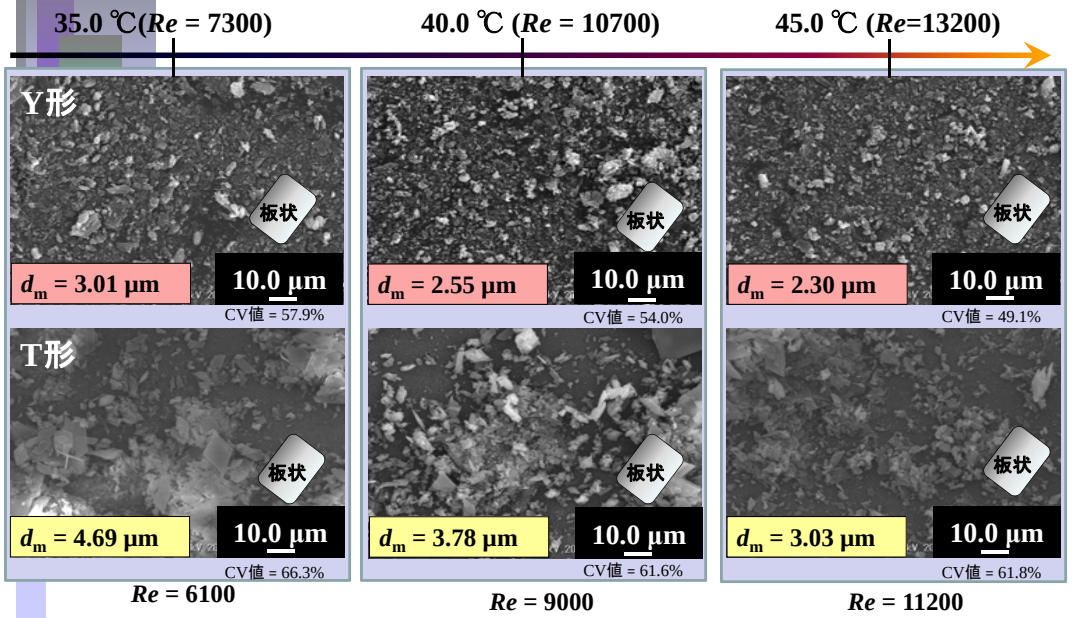


晶析場温度の増加に伴い
平均粒径が減少

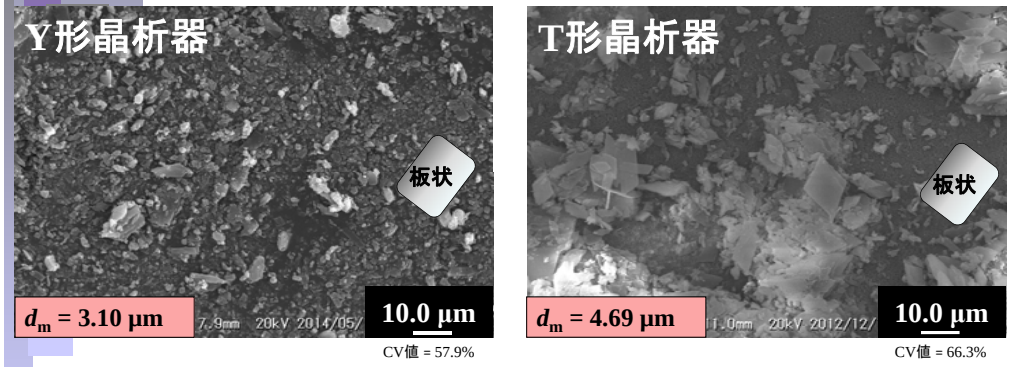
レイノルズ数の増加に伴い，CO_2と溶液の混合が促進.

結晶化熱の伝熱過程が抑制され，結晶成長が防止された.

Y形晶析器とT形晶析器の実験結果の比較



Y形晶析器の実験結果－晶析場温度の影響－

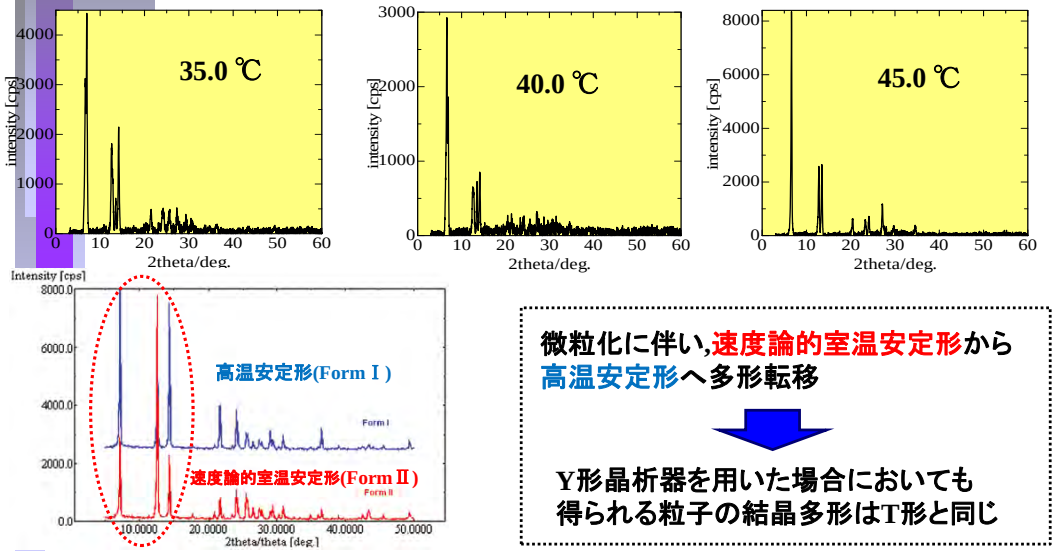


晶析器の形状をY形に変えたことにより平均粒径とCV値が減少

超臨界二酸化炭素と溶液の衝突角度が変化することにより，
T形に比べY形の方が，良好な混合が得られたのでは？

Y形晶析器の実験結果－微粒子の結晶構造－

微粒化後のテオフィリン粒子のXRD結果



テオフィリンのForm ⅠとForm ⅡのXRD回折パターン[2,3]

微粒化に伴い,速度論的室温安定形から
高温安定形へ多形転移

Y形晶析器を用いた場合においても
得られる粒子の結晶多形はT形と同じ

2) L. Seton *et al.*, *Cryst. Growth Des.*, **10**, 3879 (2010), 3) D. Khamar *et al.*, *Cryst. Growth Des.*, **12**, 109 (2012)

おわりに

超臨界二酸化炭素を利用した材料創製技術の現状と今後の展望

超臨界二酸化炭素を利用した材料創製技術に関する研究の近年の動向

- 最近の超臨界二酸化炭素を利用した技術に関する研究報告では，50%近くが微粒化・新規材料創製の研究
- 新しい結晶化手法の提案よりも，現在提案されている手法の改良（特に，装置的な改良：例えばノズルの形状や混合方法の改良など）→ 特許が多数報告されている
- 現在提案されている微粒化法（RESS法やSAS法など）の特性解明に関する研究が少ない．
- 対象物が多岐にわたっている（医薬品，染料・塗料，化粧品，電子材料などへの応用）

超臨界二酸化炭素を利用した材料創製技術の現状と今後の展望

超臨界二酸化炭素を利用した材料創製技術 ⇨ 大きな可能性！

非常に新しい手法実用化例は少ない（花王は実用化済）

超臨界二酸化炭素を利用した有機材料創製技術の大きな問題点

- ◆ 超臨界二酸化炭素＋有機化合物系の相平衡（溶解度・気液固三相平衡データ）の不足
- ◆ 超臨界二酸化炭素が関与した場における結晶化現象が未解明
- ◆ 超臨界二酸化炭素のみで材料創製可能であるRESS法は，超臨界二酸化炭素に溶解する物質のみが対象．RESS-SC法，SAS法およびPGSS法の可能性が注目される！
- ◆ 装置のスケールアップや連続操作が課題 → 改良法の提案

全ての系（有機物）・技術への超臨界二酸化炭素利用は不可能であり，適した系・技術の探索が必要不可欠！

超臨界二酸化炭素利用のストラテジー

有機溶媒類似の特性	■ 地球環境への負荷小 ■ 高い安全性 ■ 溶媒除去工程の省略可
温度，圧力による溶媒特性の制御	■ 溶解度の制御 ■ 高過飽和度付与可能 ■ プロセスの単純化
溶媒和の影響小	■ 反応速度増大 ■ 有機物の導入
高拡散性・低粘性	■ 多孔質体への拡散 ■ 溶液との混合性向上 ■ 材料創製時間の短縮
気液界面の消失	■ 収縮の抑制 ■ 均一材料創製場の生成 ■ ナノ・マイクロ空間への応用

環境調和型プロセスの構築

既存の手法でできることを代替する代替溶媒プロセスの開発

＋

新規な手法としての利用

既存の手法では困難なこと，または問題が生じるプロセスの構築

応用：ファインケミカル分野，MEMS分野，高分子加工分野

Thank you for your kind attention！

Dr. Hirohisa UCHIDA, Associate Professor
Department of Chemistry and Material Engineering,
Shinshu University
17-1 Wakasato-4, Nagano-city, Nagano, 380-8553 JAPAN
TEL&FAX : (81)-26-269-5402
E-mail : uchida@shinshu-u.ac.jp