

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：15301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K14206

研究課題名(和文) ニードル刺激によるfoam dryingの乾燥効率の高度化および乾燥履歴の画一化

研究課題名(英文) Induction of Foaming under Low Vacuum by Needle Stimulation of Solution for Controlling Drying Process in Vacuum Foam Drying

研究代表者

今村 維克 (Imamura, Koreyoshi)

岡山大学・自然科学研究科・教授

研究者番号：70294436

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：減圧下で溶液の発泡(foaming)させるfoam dryingは熱安定性の低い成分を含む溶液に対して有効であるが、発泡が生じる乾燥段階の制御が困難なことが多く、一定の乾燥履歴を得ることは難しい。これに対し、液体試料をある程度脱溶媒した上でneedleを刺し抜きすると減圧により直ちにfoamingを生じることを見出した。本研究では、このneedle刺激による溶液の乾燥履歴を画一化する技術を確立することをめざし、needle刺激条件や溶質-溶媒の組み合わせが、真空乾燥における発泡確率に及ぼす影響について調査した。また、needle刺激がfoamingを誘発するメカニズムについても検討した。

研究成果の概要(英文)：“Vacuum foam drying” is a promising drying technique that allows quick and effective desolvation without heating. However, “foaming” occurs randomly even under a sufficiently foamable condition and the timing of the foaming during the drying is hard to be controlled; The heterogeneous foaming results in different drying histories and consequently different characteristics of the dried products. On the other hand, we eventually found that, when the vacuum drying was aborted at a certain extent of drying and stimulated by sticking the sample solution with a steel needle, the resurgence of the vacuum drying immediately bring about the foaming at 100% probability. In order to establish the technique to uniform the product qualities obtained by “vacuum foam drying,” the impact of the needle stimulation on the solution foaming was herein investigated under different conditions. The mechanism by which the needle stimulation induces the inevitable foaming was also discussed.

研究分野：化学工学

キーワード：乾燥 発泡 刺激 乾燥履歴 乾燥物性

1. 研究開始当初の背景

溶液を適当な減圧条件に置くと、溶媒から無数の泡を生じる。発泡（による乾燥面積の増加）により脱溶媒は劇的に進行し、到達する溶媒の残存率（到達乾燥度）も他の乾燥手法と同等以上に低くできる。この発泡・foaming を利用した乾燥手法は、foam drying と呼ばれ、迅速で（加熱の必要がないため）省エネルギーかつ溶質の熱劣化が生じないことから、医薬品分野では次世代の有望な乾燥技術と考えられている。これまでに菌体の乾燥保存に利用されており、今後、有機合成産物の濃縮乾燥、さらに新規固体分散化技術（申請者ら、特願 2014-06195）の切り札になるはずである。しかし、foam drying では正確な圧力制御が不可欠であり、このことが foam drying の応用の障害となっている。すなわち、急激な減圧は溶液表面に緻密な乾固層を生じ、その後の脱溶媒を著しく阻害する。さらに水のように凝固点が高い溶媒においては試料溶液の凍結が生じ、膨大な乾燥時間が必要となる。逆に、減圧の速度がある程度緩やかになると気泡の発生が抑制される。foaming しない状態での真空乾燥は極めて長時間を要する。また、適切な減圧条件においても、気泡の発生は確率論的に発生する。つまり、foam drying において発泡・foaming が“いつ”生じるかは同一ロットの試料においても異なり、その結果、乾燥の履歴および到達乾燥度も異なってしまう。いかにして発泡・foaming のタイミングをコントロールし、再現性良く一定の乾燥製品を得るか、は foam drying にとって極めて重要な課題なのである。これに対し、近年、申請者は、溶液試料の真空乾燥の際、乾燥のある段階で一度乾燥を中断し（この時点では発泡していない）、試料溶液を針（ニードル）で刺激（挿し抜き）すると、再度減圧すると同時に発泡・foaming を開始することを見出した。

2. 研究の目的

本研究では「ニードル刺激による発泡・foaming 誘発現象」を利用して foam drying における乾燥履歴および到達乾燥度の均一化を目指す。まず、(i)ニードル刺激による発泡・foaming のメカニズムを明らかにし、(ii)ニードル刺激を組み込んだ foam drying の操作理論の構築を目指す。乾燥する液の種類やニードル刺激のタイミング等が発泡・foaming 現象に及ぼすインパクトを明らかにする。

3. 研究の方法

試料溶液の溶媒として methanol と ethanol、溶質として a-maltose と分子量が異なる数種類

の polyvinyl-pyrrolidone (PVP)を用い、溶質濃度が 100 mg/mL になるように混合した。各試料溶液を PP 製 1.5 mL サンプリグチューブに 0.1 mL ずつ入れ、遠心濃縮器 (EYELA CVE-1100) にセットし、真空ポンプ (ULVAC FDU-1200) を稼働させることにより乾燥を開始した（初期乾燥）。所定時間（0~120 min）経過後に一旦乾燥を停止して（常圧に戻して）溶液試料を取り出し、溶液試料にステンレス製の needle を刺し抜きした。再び、試料を真空乾燥し、流動性を消失した乾燥固体を得た。このとき foaming の発生は目視により判断し、同条件で乾燥した全試料数に対する foaming が認められた試料の数の割合を発泡確率とした。また、様々な乾燥時間後の試料重量を測定することにより、残留溶媒量の減少過程を求めた。一部の試料については、上記、乾燥システムを用いて適当時間脱溶媒した後、needle 刺激を施し、その後の減圧・乾燥をアクリル性の透明な減圧容器内で行った。Needle 刺激から foaming までの過程を、ハイスピードカメラで撮影・解析した。

4. 研究成果

4.1 Needle 刺激による foaming 過程の直接観察

Needle 刺激を用いた vacuum foam drying における、Needle 刺激から foaming までの過程を撮影し、foaming 過程を詳細に解析した。その結果 (Fig. 1)、(i)針を刺し抜いた後、再度減圧を開始した際に、針の先端が到達したチューブ底部分から泡が発生し、(ii)その泡は膨張しながら表面に移動した。(iii)やがて、その泡は膨張・破裂を起こした。(iv)その後、表面で複数の泡の膨張・破裂が生じ、気泡の液膜が液母体に落下した。(v)落下した液膜と液母体の間に複数の隙間が残る、それらが膨張・破裂した。(vi)その連鎖の繰り返しが foaming となり、最終的に乾燥固体試料を生成した。以上より、needle 先端で何らかの理由で気泡の核が生成し、それが foaming のきっかけとなることが分かった。

4.2 foaming 試料の SEM 観察

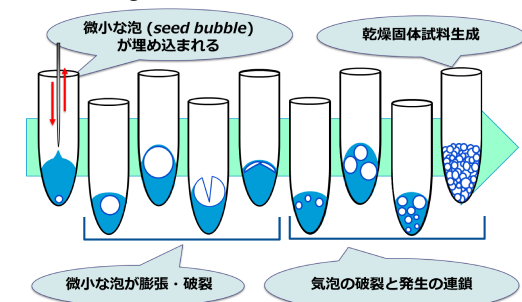


Fig. 1 Observed foaming process in vacuum foam drying, combined the needle stimulation.

Needle 刺激を用いた vacuum foam drying により調製した α -maltose 固体試料を走査型電子顕微鏡により観察した(Fig. 2) . 試料厚さはおおよそ 1 μm 程度と非常に薄く, 大小様々な曲率を持った破片が寄り集まり, 多層に重なって形成されていることが分かった. これは発生した気泡の膜が乾燥, 破裂することにより生じたものだと考えられる .

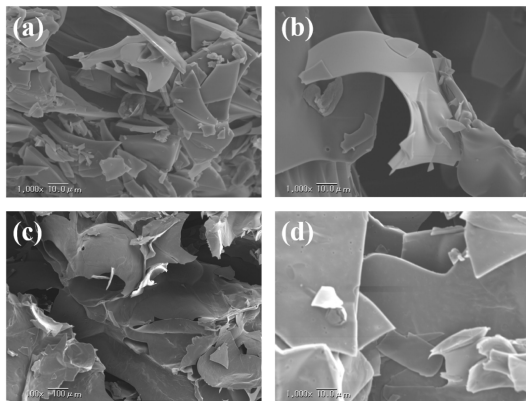


Fig. 2 SEM images of (a,b) α -maltose sample (c,d) α -maltose and oily flavor (cinnamaldehyde), obtained from methanol solution by vacuum foam drying. A needle stimulation of the sample solution was conducted after 60 min initial drying and secondary drying was then done for 30 min. The attained vacuum dry was ca.1000 Pa.

4.3 Vacuum foam dryingにおける溶液の乾燥過程

α -maltose-methanol 溶液を乾燥した際の, 溶媒残留量の変化を重量法により測定した(Fig. 3) . 乾燥時, 溶液は初期段階では急激な乾燥を起こすが, やがて乾燥の進行は顕著に減速し, foaming が生じなければ, 相当時間乾燥したとしても著量の溶媒が残留することが分かった. 一方, 適当時間後(例えば, 60~120 分間), 針を刺し抜きし, 再度乾燥を行ったところ, 直ちに foaming が発生し, 試料中の methanol は検出限界以下まで除去出来ることが分かった .

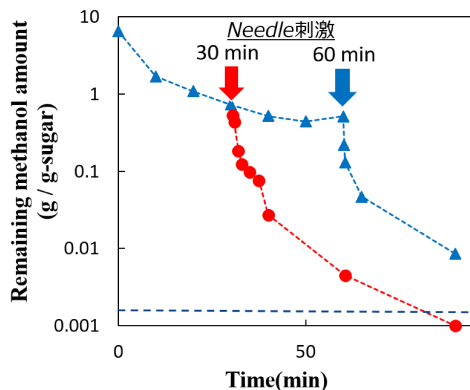


Fig. 3 Drying profiles of sugar (α -maltose) dissolved in methanol during vacuum foam drying at 30°C. Initial sugar concentration and solution volume were 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ and 100 μl , respectively. Needle stimulation was applied at 30 or 60 min.

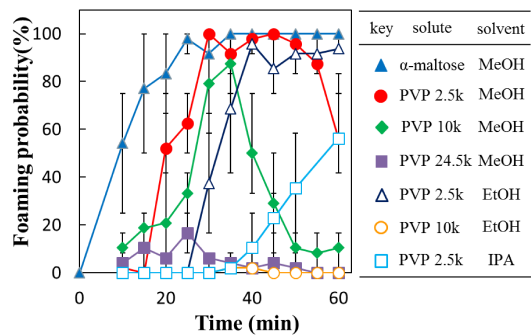


Fig. 4 Foaming probabilities for MeOH, EtOH, or IPA solutions containing PVP (2.5k, 10k, 24.5k) and α -maltose as a function of the initial drying period before the needle-stimulation. Volume of the sample solution and temperature were 100 μl and 30 \pm 1°C, respectively

4.4 発泡確率の初期乾燥時間依存性

種々の溶質, 溶媒を用いた場合について初期乾燥時間と発泡確率の関係を測定した(Fig. 4) . 溶媒として methanol, 溶質として α -maltose や低分子量の PVP (~2.5kDa) を用いた場合, あるいは ethanol と PVP (~2.5kDa) からなる溶液では, needle 刺激によりほぼ 100% の確率で foaming 出来ることが分かった. しかし, needle 刺激するまでに乾燥しすぎると発泡確率が低下する傾向も見られた. PVP の分子量が大きくなるにつれて, 発泡確率が上昇し始める初期乾燥時間は遅くなり, 発泡確率が低下し始める初期乾燥時間は早くなる傾向があり, その結果, 分子量 10kDa 以上の PVP を methanol 溶液では発泡確率が 100% に到達しなかったものと考えられる .

乾燥時の温度が発泡確率と初期乾燥時間の関係に及ぼす影響を調査した. その結果, 乾燥時の温度が高い程, 発泡確率が上昇する初期乾燥時間は短くなる傾向があった .

4.6 Needle 刺激が乾燥中における香気成分の散逸に及ぼす影響

vacuum foam drying によって調製した固体分

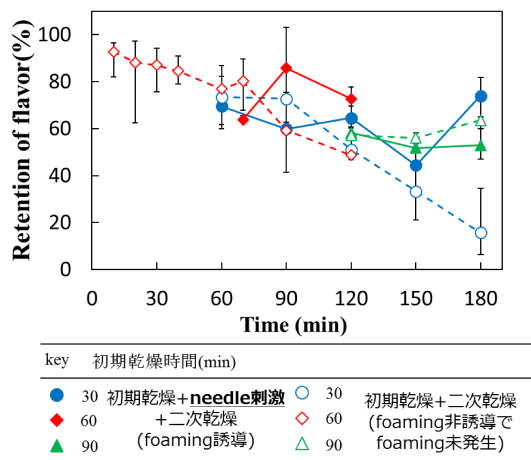


Fig. 5 Dissipation of cinnamaldehyde from α -maltose solid dispersion vacuum (foam) dried from methanol. Solid dispersion sample were stored at 30°C with ca. 1000 Pa

散試料における香気成分の包括保持度の経時変化(散逸過程)を測定した(Fig. 5). Needle 刺激の有無によらず, つまり, foaming の発生の有無によらず, 乾燥操作直後(0 日後)における香気成分の保持度は一定であった. しかし, needle 刺激を施さなかった場合, 試料は保存中に顕著に香気成分(cinnamaldehyde)の散逸が生じた. これに対し, needle 刺激を施し, 乾燥中に foaming を生じた場合は, 香気成分の散逸は顕著に抑制されることが分かった.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 2 件)

K. Takeda, Y. Gotoda, D. Hirota, F. Hidaka, T. Sato, T. Matsuura, H. Imanaka, N. Ishida, K. Imamura, Surfactant-free solid dispersions of hydrophobic drugs in an amorphous sugar matrix dried from an organic solvent. *Molecular Pharmaceutics*, 査読有, 14 (2017), 791-798.

T. Satoh, F. Hidaka, K. Miyake, N. Yoshiyama, K. Takeda, T. Matsuura, H. Imanaka, N. Ishida, K. Imamura, Surfactant-free solid dispersion of fat-soluble flavour in an amorphous sugar matrix. *Food Chemistry*, 査読有, 197 (2016) 1136-1142.

[学会発表](計 9 件)

今村維克, 竹田昂司, 松浦傳史, 今中洋行, 石田尚之, 難水溶性薬物の Surfactant-free 固体分散化と加熱処理の影響. 日本薬剤学会第 32 年会. 大宮, 2017. 5.12

今村維克, 竹田昂司, 後藤田悠人, 松浦傳史, 今中洋行, 石田尚之, Surfactant-free 固体分散化による難水溶性物質の高度過溶解化, 化学工学会第 48 回秋季大会, 徳島大学, 2016/9/6.

K. Imamura, K. Takeda, F. Hidaka, D. Hirota, T. Matsuura, H. Imanaka, N. Ishida, Surfactant-free solid dispersion of hydrophobic drug in amorphous sugar matrix, utilizing over-dissolution of sugar in organic solvent. The 20th International Drying Symposium (IDS 2016). Gifu, JAPAN, 7-10 August 2016.

日高史博, 竹田昂司, 今中洋行, 石田尚之, 今村維克, ニードル刺激による真空乾燥時の foaming および乾燥履歴の制御. 化学工学会第 81 年会, 関西大学, 2016/3/15.

今村維克, 竹田昂司, 日高史博, 後藤田悠人, 松浦傳史, 今中洋行, 石田尚之. 有機溶媒から調製した糖類アモルファスマトリクスの物理化学的特性と難水溶性薬物の固

体分散化への応用. 化学工学会第81年会, 関西大学, 2016/3/15.

K. Imamura, T. Satoh, K. Miyake, T. Matsuura, H. Imanaka, N. Ishida, Surfactant-free solid dispersion of water-insoluble substances in amorphous sugar matrix. APCChE 2015, 2015/9/29. Melbourne, AUS.

今村維克, 竹田昂司, 日高史博, 廣田大地, 松浦傳史, 今中洋行, 石田尚之, 難水溶性物質の Surfactant-Free 固体分散体の調製と評価. 化学工学会第 47 回秋季大会, 北海道大学, 2015/9/10.

今村維克, 竹田昂司, 廣田大地, 日高史博, 松浦傳史, 今中洋行, 石田尚之, 両親媒性物質を用いない難水溶性薬物の糖類アモルファスマトリクスに対する分散技術と薬物の対水溶解挙動. 日本薬剤学会第32年会, 長良川国際会議場, 2015/5/21.

竹田昂司, 廣田大地, 日高史博, 松浦傳史, 今中洋行, 石田尚之, 今村維克, Surfactant-free 固体分散化による curcumin の対水溶解性の改善. 日本薬剤学会第32年会, 長良川国際会議場, 2015/5/19.

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 件)

[その他]

ホームページ等

<https://www.okayama-u.ac.jp/user/bpe/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

今村 維克 (IMAMURA KOREYOSHI)
岡山大学・大学院自然科学研究科・教授
研究者番号: 70294436