

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 20 日現在

機関番号：24506

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2012

課題番号：21560782

研究課題名（和文） 核発生を利用した新しい結晶性カプセルの作成法に関する基礎研究

研究課題名（英文） Fundamental Study for New Crystal Capsule Formed by Using Nucleation of mutual anti-solvent crystallization

研究代表者

前田 光治 (Maeda Kouji)

兵庫県立大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：00264838

研究成果の概要（和文）：

スプレー相互貧溶媒法で生成した無機の塩化アンモニウムあるいはグリシンと有機のパルミチン酸の混合結晶を生成させ、その構造について放射光施設 SPring8 を使って小角 X 線解析を行った。つまり、水溶性の塩として塩化アンモニウムあるいはグリシン、油溶性の物質では脂肪酸（パルミチン酸を用いた食品関連物質のカプセル型混晶の生成を検討し、さらに分解・分離操作について検討できた。そして、X 線回折では、混合結晶中の無機の塩化アンモニウムやグリシン、有機物のパルミチン酸も通常の結晶構造であることがわかったが、カプセル構造では、Spring8 による構造解析した結果、10-20nm の構造と 40-50nm の構造が混在していることがわかった。さらに、相互貧溶媒法のスプレー溶液の入れ替えがパルミチン酸の結晶構造の長距離秩序に影響を与えることもわかった。さらに、液滴とバルク溶液の混合による相互貧溶媒法における結晶化現象は、液滴に溶解した油溶性の脂肪酸が、バルク溶液に溶解している水溶性溶質の結晶の周りに結晶性カプセルとして取り巻く構造であることがわかった。

研究成果の概要（英文）：

Mixed crystals of crystal capsule structure have been formed by mutual anti-solvent crystallization. One solution is sprayed onto the bulk solution. The mixed crystals were made of aqueous solute (ammonium chloride or glycine) and fatty acid. The structure of the crystals was analyzed by XRD, and it was found that the mixed crystals have two individual crystal patterns of the composed substances. Macroscopic structure was the capsule of aqueous solute crystal surrounded by fatty acid crystals. The long-range structure was also analyzed by SAX of Spring-8, and it was found that the crystal structure of fatty acid was slightly shifted to large structure with ammonium chloride inclusions. The deformation of those capsules was effectively performed by the addition of solvent.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010 年度	700,000	210,000	910,000
2011 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2012 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
総計	3,600,000	1,070,000	4,670,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：プロセス工学・化工物性・移動現象・単位操作

## キーワード：晶析操作

### 1. 研究開始当初の背景

近年、注目されるようになったナノメータサイズ以下の結晶粒子を生成する方法は、いろいろな方法が提案されているが、原理的には同じであり、核化プロセスを成長プロセスから区別することにある。核化プロセスだけにすることができるならば、結晶粒子は最小限の大きさに制限できる。

これまでの私の研究では、1) 希薄であり、2) 温度依存性が少なく過飽和を大きく取れる溶液が、核化プロセス支配を実現できる溶液であることを示してきた。水溶液中の有機化合物の希薄溶解度について系統的に研究を重ねてきた結果、希薄溶解度の特異性、それを利用した高度な分離操作、さらに微小結晶粒子の生成法を提案できた。さらに、電解質溶液の各種無機塩の溶解度についても系統的に研究を重ねてきた結果、電解質のユニバーサルな溶解度モデル、無機塩の結晶核発生と成長速度の測定とモデリング、スプレードライ操作によるナノメータサイズ結晶の生成法について提案できた。

そこで、食品、薬品、医療に利用されるカプセルリング技術に結晶核発生の原理を応用すれば、高性能なカプセル物質が生産できると期待される。現在のカプセルリング技術は、液液系の乳化エマルジョンによる方法が主流であるが、大きさや操作性に課題が残されている。結晶核でカプセルリングできれば、より小さなカプセルができたり、人工的に脱カプセルリングできる物質が生成できるものと考えられる。

### 2. 研究の目的

カプセルリングの本質は機能性物質の開放特性であり、現在でも消臭剤、芳香剤、分散剤、薬、食品など多くの製品に利用されている。医療などの先端技術で必要とされているカプセルの機能は、より小さなサイズのカプセルとシャープな脱カプセルリング機能である。乳化エマルジョンによるカプセルリング技術のほかに、ゾル・ゲル法、ヘテロ凝集を組み合わせた複合化技術など新しい方法が検討されているが、結晶の核発生を利用した方法は見られない。結晶核によるカプセルリングでは、より小さなカプセルの生成やシャープな徐放性が期待できる。また、可逆性のカプセルリング技術も期待できる。これまでに検討されていない結晶の核発生による新しいカプセルリング技術を研究することに意義がある。

第1にあげられる独創性は、結晶核のカプセルを使った新しい包含技術であり、これまでの高分子膜や乳化エマルジョンによる方法と抜本的に異なる。

第2にあげられることは、温度・圧力変化、放射線、超音波、電磁波など直接あるいは間接的に状態を変化させて脱カプセルリング操作を可能にすることであり、それは結晶核の特性で決まることなので、シャープなカプセルリングと脱カプセルリング性能が期待できる。

第3にあげられることは、分子量の大きな化合物（高分子や界面活性剤）でカプセルを作らないのでコンタミがなく、溶解性もよく、取り扱いに問題が少ない。

これまでの研究では、結晶の核化プロセスのみに注目して、高過飽和となるような溶液論を基礎に、ナノメータサイズ結晶の生成法を検討してきた。

本研究では、これまでの高過飽和溶液に核発生の芯があれば、核化プロセスがますます容易にコントロールできるようになると期待できる。そうなれば結晶核に異分子の芯が存在することになる。これが結晶核カプセルリングの本質である。

結晶核形成分子は有機化合物でも無機塩でもよく、非カプセルリング成分は希薄でも良いが溶媒環境に溶解可能な物質である必要がある。

溶媒環境は結晶核形成分子に対して貧溶媒となる物質が考えられる。このような組み合わせであれば、様々な物質に対して結晶核カプセルリングが可能になる。

脱カプセルリングには、温感性を把握した上で、放射線や超高圧、超音波などで人工的に操作できることが望ましい。放射線なら医療に利用され、超高圧なら食品産業にも応用できると期待できる。

### 3. 研究の方法

結晶核発生を引き起こすためには高過飽和の溶液でなければならない。無機結晶に対しては有機溶媒、有機結晶に対しては水を加えることにより高過飽和溶液、希薄溶解度とすることができる。そのような希薄溶解度は、これまでの研究成果から開発した熱力学溶解度モデルで再現できるようになった。また、溶解度モデルにより高過飽和度の溶液になる無機結晶（各種塩）と有機溶媒（アルコール、エーテルなど）との溶液、有機結晶（脂肪酸、高分子、たんぱく質）と水との溶液を微小液滴相にして、スプレードライ操作により微小結晶を生成できることがわかった。

この新しい研究では、結晶核生成の原理を利用した様々な物質のカプセルリングと脱カプセルリングの可能性を見出すものである。その方法は、カプセルリング物質を高過飽和にして結晶核発生させ、その結晶核の芯が非カプセルリング物質となるような環境を実現できれば良いことになる。この考え方は、最近の結

晶化の分子動力学法の研究成果 (J. Chem. Phys. 28; 128(4):044716) に基づくものであり、強力な理論的背景によるものである。具体的な実験方法では、非カプセルング物質を微小液滴相かバルク溶液相に仕込んで、微小液滴相とバルク溶液相の組み合わせが高過飽和となるような溶液として、スプレー操作やバブリング操作により、電解質を有機結晶核でカプセルしたり、有機物を無機結晶核でカプセルする操作を検討する。さらに、カプセルサイズの問題についても検討する。最後に、結晶核カプセルの温感性を把握して、超高压や放射線照射による生成したカプセルの脱カプセル操作を検討する。

#### 4. 研究成果

平成21年度の研究では、非カプセルング成分を水溶性電解質である硝酸アンモニウムとし、結晶核カプセル成分を脂肪酸であるパルミチン酸とした。溶媒にはエタノールと揮発性の液化ガスであるジメチルエーテル(DME)の混合物を使用した。

DMEの揮発性を利用したスプレー晶析法の実験結果では、乾燥した100-300 $\mu\text{m}$ の結晶粒子を得た。その結晶粒子は、パルミチン酸と硝酸アンモニウムの混合結晶であり、溶液中の原料濃度により調整可能であった。また、溶液中の硝酸アンモニウム濃度よりも混合結晶中のアンモニウム濃度は若干小さくなる傾向が見られた。

一方、分子動力学による貧溶媒晶析法のアルゴリズムを検討した結果、3成分系のNPTアンサンブルにより、貧溶媒成分の添加で良溶媒中からの結晶化成分の構造化を検討できた。貧溶媒効果や貧溶媒濃度により、液液相分離から結晶化への変化を観察することができた。

平成22年度の研究では、電解質である塩化アンモニウムが溶解した水溶液、脂肪酸であるパルミチン酸が溶解したエタノール水溶液をスプレーで混合する相互貧溶媒晶析法を検討した。

両方の原料溶液中の塩化アンモニウム/パルミチン酸の濃度比と噴霧前後に得られた混合結晶中の塩化アンモニウム/パルミチン酸の濃度比の関係を検討した結果、すべての混合結晶で分離係数1以下であることがわかり、混合結晶中の塩化アンモニウムの濃度比が噴霧前の溶液中より減少することがわかった。また、その減少率は塩化アンモニウムの溶液濃度が低く、パルミチン酸の溶液濃度が高いほど大きくなる傾向があることがわかった。また、X線分析の結果から偏析しない小さな(100[ $\mu\text{m}$ ]以下)混合結晶が得られることがわかった。

平成23年度の研究では、スプレー相互貧

溶媒法で生成した無機の塩化アンモニウムと有機のパルミチン酸の混合結晶の構造について、放射光施設 SPring8 を使って小角 X 線解析を行った。

前年度の X 線回折では、混合結晶中の無機の塩化アンモニウムも有機のパルミチン酸も通常の結晶構造であることがわかったが、カプセル構造を検討する場合はさらに大きなスケールの規則性について検討する必要がある。Spring8 による構造解析では混合結晶中のパルミチン酸の結晶構造の長距離秩序が検討でき、その結果 10-20nm の構造と 40-50nm の構造が混在していることがわかった。混合結晶性カプセル中の塩化アンモニウムの比率が大きくなれば、40-50nm のより大きな秩序性が少なくなることもわかった。さらに、相互貧溶媒法のスプレー溶液の入れ替えがパルミチン酸の結晶構造の長距離秩序に影響を与えることもわかった。

最終の平成24年度までの研究のまとめとして、スプレー相互貧溶媒法で生成した無機の塩化アンモニウムあるいはグリシンと有機のパルミチン酸の混合結晶を生成させ、その構造について放射光施設 SPring8 を使って小角 X 線解析を行った。つまり、水溶性の塩として塩化アンモニウムあるいはグリシン、油性の物質では脂肪酸(パルミチン酸を用いた食品関連物質のカプセル型混晶の生成を検討し、さらに分解・分離操作について検討できた。そして、X線回折では、混合結晶中の無機の塩化アンモニウムやグリシン、有機物のパルミチン酸も通常の結晶構造であることがわかったが、カプセル構造では、Spring8 による構造解析した結果、10-20nm の構造と 40-50nm の構造が混在していることがわかった。さらに、相互貧溶媒法のスプレー溶液の入れ替えがパルミチン酸の結晶構造の長距離秩序に影響を与えることもわかった。さらに、液滴とバルク溶液の混合による相互貧溶媒晶析における結晶化現象は、液滴に溶解した油性の脂肪酸が、バルク溶液に溶解している水溶性溶質の結晶の周りに結晶性カプセルとして取り巻く構造であることがわかった。

#### 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11件)

1) K. Maeda, P. Safaeefar, H-M. Ang, H. Kuramochi, Y. Asakuma, M. O. Tade, K. Fukui; Prediction of solid - liquid phase equilibrium in the system of Water (1) + Alcohols (2) + MgSO<sub>4</sub> .7H<sub>2</sub>O (3) + MnSO<sub>4</sub> .H<sub>2</sub>O (4) by the ion-specific electrolyte NRTL model, J. Chem. Eng. Data, 54, 2009, 423-427

2) Y-H. Kim, S-Y. Jeong, S. Nishitani, K. Maeda, Y. Asakuma, K. Fukui; Separation of Fatty Acids from Binary Melts using Physical Vapor Deposition (PVD), J. Chem. Technol. Biotechnol., 84, 2009, 316-319

3) P. Safaeefar, H.M. Ang, K. Maeda, H. Kuramochi, Y. Asakuma, M.O.Tade, K. Fukui; Solid-liquid phase equilibria in the system water + methanol + MgSO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O + MnSO<sub>4</sub> · 4H<sub>2</sub>O, Fluid Phase Equilibria, 277, 2009, 68-72

4) K. Maeda, Y. Asakuma, K. Fukui; Nucleation of Ammonium Salts in Aqueous Solution by High Pressure, J. Phys. Conf. Ser., 215, 2010, 012066

5) 前田光治, 倉持秀敏, 大迫政浩, 中川究也, 朝熊裕介, 福井啓介; バイオディーゼル関連混合物の融解特性, 化学工学論文集, 36, 2010, 432-434

6) 前田光治, 高本佳典, 倉持秀敏, 朝熊裕介, 福井啓介; 海水資源に関する電解質の溶解度モデルの開発, Bull. Soc. Sea Water Sci. Jpn., 64, 2010, 329-334

7) B-C. Kim, K. Maeda, Y-H. Kim; Monitoring Nonisothermal Crystallization of Thermoplastic Polymers Using a Quartz Crystal Resonator, J. Appl. Polymer Sci., 120, 2011, 3370-3380

8) K. Maeda, H. Kuramochi, K. Fukui, T. Tsuji, M. Osako, S. Sakai; De-emulsification of mixtures containing glycerin and fatty acid methyl ester promoted by dimethyl ether co-solvent, Chem. Eng. J., 169, 2011, 226-230

9) K. Nishimura, K. Maeda, H. Kuramochi, K. Nakagawa, K. Fukui, M. Osako, S. Sakai; Solid-Liquid Equilibria in Fatty Acid/Triglycerol Systems, J. Chem. Eng. Data, 56, 2011, 1613-1616

10) 前田光治, 飯村健次, 倉持秀敏, 福井啓介; 水溶性各種リン酸塩の溶解特性とその応用, Bull. Soc. Sea Water Sci. Jpn., 66, 2012, 314-318

11) K. Maeda, K. Maeno, K. Fukui, M. Moritoki, H. Kuramochi; Electrical Conductivity of Aqueous Ethanol Solutions Containing Ammonium Salts under High Pressure at 298 K, J. Chem. Eng. Data, 58, 2013, 264-270

[学会発表] 計(5)件 うち招待講演計(1)件

1) A. Rossiter, P. Safaeefar, K. Black, K. Maeda, H.M. Ang; Measurement of the Solubility of

Sodium Nitrate in Ethanol and Water Solutions, Chemeca 2009, Sep, 2009, 28-30, Perth, AU

2) 前田光治, 森下誠司, 朝熊裕介, 福井啓介; スプレー蒸発法による無機塩+脂肪酸の混晶作成, 分離技術会年会, 2010年6月4日, 明治大学 (東京都)

3) N. Arakawa, K. Maeda, K. Fukui; New Mutual Antisolvent Crystallization Method for Organic and Inorganic Substances, Chemeca2011, No.403, 2011/9/19, Sydney, AU

4) K. Maeda, K. Fukui; Molecular Dynamics of Crystallization Processes, 10th Japan-Korea Symposium on Materials & Interface International Symposium on Frontiers in Chemical Engineering, 2012/11/7, Kyoto, JP

5) N. Arakawa, K. Maeda, M. Moritoki, K. Fukui, H. Kuramochi, H. Miki; Novel Charge/Discharge Method for Lead Acid Battery by High-Pressure Crystallization, 1st Asian Crystallization Technology Symposium (ACTS2012), 2012/5/23, Seoul, KR

[図書] 計(1)件

前田光治他; 分離プロセス工学の基礎, 朝倉書店, 2009, p240

[その他]

ホームページ等

<http://www.eng.u-hyogo.ac.jp/mse/mse10/maeda/member/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

前田 光治 (Maeda Kouji)

兵庫県立大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号: 00264838

### (2) 連携研究者

福井 啓介 (Fukui Keisuke)

兵庫県立大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号: 50047635