

S2-6

噴霧乾燥法による組成傾斜型粒子の創製

Creation of compositionally graded particles by spray drying

○遠山岳史¹*Takeshi TOYAMA¹

Abstract: Morphological control of the particle is effective for the functionalization of materials. I have been conducting research on the preparation of hollow spherical particles by spray-drying method, which involves the spraying of an aqueous solution containing dissolved materials inside a furnace so that materials undergo instant drying to form a powder. The powder thus formed is composed of hollow spherical particles. I previously developed the CO₂ blowing method for preparation of novel spray solution. A highly concentrated calcium phosphate solution could be obtained using this method. Hollow spherical hollow particles (1–3 μm) of calcium phosphate were obtained by spray drying from a highly concentrated solution. Moreover, the spray solution including 2 components which differed of the solubility was prepared and spray-dried it. The spherical particle obtained using method was compositionally graded, where the outer composition differed from that inside the particle. This compositionally graded particle can be expected to be useful as a drug delivery system and the functional filler.

1. 目的

物質はイオン、分子および原子などにより構成されており、われわれが物質に手を加えて役に立つ物質になったとき材料となる。このため、材料を得るためには具体的用途を念頭に置いた材料設計が不可欠である。とくに、機能性材料などの付加価値の高い材料を得るためには、出発原料である物質や反応プロセスの選定などの反応設計を行い、さらに目的の物性を示すための大きな要因である、形状、粒径、分布、組成、表面などの形態の制御が不可欠である。一方、材料を創製するには形態制御の内容の優先順位とそれに適した合成法を選択しなければならない。また、工業で利用するためには安価で簡便であることも考慮しなければならない。さらには、近年では合成における省エネルギー化も重要な要因となるため、反応設計も重要な要素となる。

そこで、演者は既存の製造プロセスを用いたカルシウム塩材料の形態制御について一連の研究を行っている。一例として、出発原料として非晶質リン酸カルシウム ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, ACP) を用い、ソフト溶液プロセスである湿式合成により、鱗片状のリン酸一水素カルシウム二水和物 ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)、テープ状のリン酸八カルシウム ($\text{Ca}_8(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)、板状のリン酸三カルシウム八水和物 ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$)、直方体状のβ型リン酸三カルシウム ($\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)、六角柱状の水酸アパタイト ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, HAp) や、それらの粒径、粒度分布、組成の制御を行い、機能性材料の創製を行ってきた。

一方、近年では粒子の形状を変えるだけの単純な形態制御ではなく、1次粒子を3次元的に配列させることによるより高次の形態制御が注目されている。2次粒子の形態制御法としてはテンプレート法を用いた自己組織化や、生物の生体硬組織の形成機構を模倣したバイオミメティック法などが知られているが、テンプレート法では特殊なテンプレート材料の調製や芯物質の除去などに手間がかかること、バイオミメティック法では反応速度が遅く合成に時間がかかるなどの問題点がある。一方、演者は2次粒子の形態制御法として噴霧乾燥法に注目している。噴霧乾燥法は溶液を微細な霧状に噴霧し、高温の乾燥機中で瞬時に乾燥させて粉体材料を得る方法である。この方法には、(1)溶液組成そのままに粉体材料を得ることができるため、組成制御が容易、(2)短時間で乾燥させることができるため、比較的熱に弱い材料にも適応可能、(3)装置は簡便で大型化が容易であるため、安価で大量生産プロセスが可能、などの特徴がある。さらに、得られる粉体の形状は微細な1次粒子が集合して形成された球状2次粒子であり、さらに水溶液を噴霧乾燥した際には球状中空粒子を得ることが可能である。このため、インスタント食品粉末、医薬品、トナー粉体等の各種製品の製造プロセスとして広く利用されている。また、噴霧溶液および条件を制御することで球状中空粒子を得ることができる。このため、演者は噴霧乾燥法を用いた2次粒子の形態制御による粉体材料の機能化について研究を行っている。とくに、粒子が内部に空洞を持った中空粒子であるならば、軽量フィラーとして利用できるだけでなく、内部に薬剤を包含させたマイクロカプセルや、粒子表面の細孔を制御することでドラッグ・デリバリー・システムなどの徐放材料などとして

¹: 日大理工・教員・応化

の利用が期待できる。

噴霧乾燥法による球状中空粒子の生成メカニズムを Fig.1 に示す。噴霧乾燥プロセスでは初めに数 μm 程度の微細な液滴が生成する。この液滴は炉内で乾燥されることで表面から蒸発が起こり、液滴は濃縮される。溶解した物質の溶解度に達した際に液滴表面に沿って微細な 1 次粒子が析出し、中空壁が形成される。その後、内部の水分は中空壁空隙を抜けて蒸発し、最終的に球状中空粒子が得られるものである。

そこで、本報告ではリン酸カルシウムの 2 次粒子の形態制御による機能化を目的として、噴霧乾燥法による球状中空 HAp の作製および内部に第 2 成分を包含させた新規組成傾斜型粒子の創製について検討を行った。

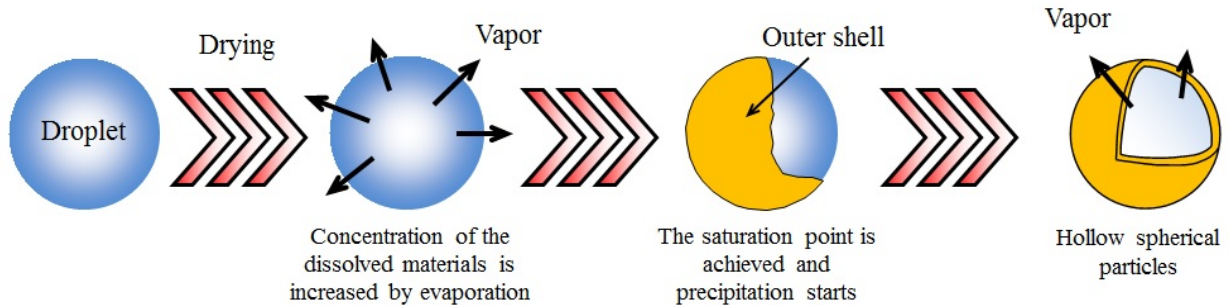
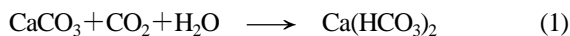


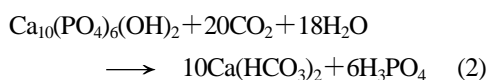
Fig.1 Preparatory mechanism for hollow spherical particles by spray drying

2. CO₂ 吹き込み法による高濃度水酸アパタイト水溶液の調製法の開発

球状中空粒子を作製するためには目的物質を溶解させた高濃度水溶液を調製する必要がある。しかしながら、一般に化学的に安定な物質の球状中空粒子を得ようとした場合には、溶解度が低いため高濃度水溶液を調製することができない。一方、高溶解性の物質を噴霧乾燥した場合には容易に球状中空粒子を得ることができるが、生成物は化学的に不安定であるため材料として利用することができない。さらに、塩酸などの酸を用いて溶解させた場合には、生成物はその酸との化合物となり目的物質を得ることができない。このため、材料として利用可能な中空粒子を得るためには噴霧溶液中では溶解して、噴霧乾燥後には難溶性となる系を構築する必要がある。そこで、演者は CO₂ を用いた炭酸カルシウム (CaCO₃) の形態制御に注目した。炭酸カルシウムの溶解度は 0.011 g/dm³ と低く、代表的な難溶性カルシウム塩であるが、炭酸カルシウム懸濁液に CO₂ を吹き込むと(1)式の通り可溶性の炭酸水素カルシウム (Ca(HCO₃)₂) となり、溶解度は約 0.9 g/cm³ へと増大する。炭酸カルシウムの形態制御は、この炭酸水素カルシウム水溶液の pH をアルカリにする、あるいは溶液を加熱することで炭酸カルシウムが沈殿生成することを利用している。



一方、水酸アパタイト (HAp) は歯や骨などの生体硬組織の主要成分であり、水にはほとんど溶解しない化学的に安定な物質である。したがって、このままでは高濃度の HAp 水溶液を調製できないため、HAp 球状中空粒子の創製は不可能である。しかし、HAp 懸濁液に CO₂ を吹き込むことにより、(2)式の反応により一時的に高濃度水溶液が調製可能ではないかと考えた。すなわち、HAp を CO₂ により可溶性の炭酸水素カルシウムとリン酸水溶液に分解して高濃度 HAp 水溶液を得るものである。



そこで、HAp 懸濁液に CO₂ を吹き込んだ時の HAp の溶解特性を Fig.2 に示す¹⁾。懸濁液に CO₂ を吹き込まない場合には溶液中の Ca²⁺イオン濃度はほとんど上昇せず、HAp は溶解しない

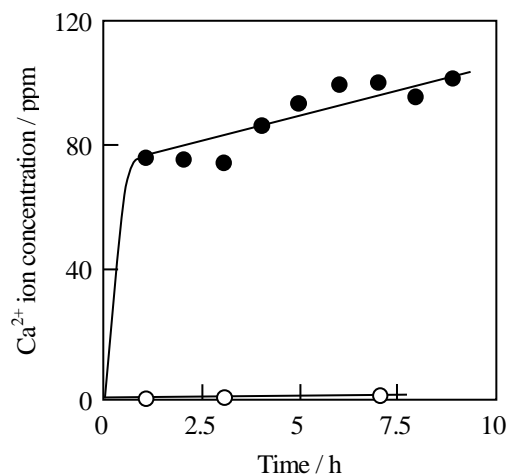


Fig.2: Dissolution behavior of HAp upon CO₂ blowing.
Temperature: 23 °C
●: CO₂ blowing, ○: without CO₂ blowing

ことがわかる。しかし、CO₂を吹き込んだ場合にはCa²⁺イオン濃度は急激に上昇し、1時間で約80 ppmとCO₂を吹き込まない時と比較して約100倍に増大した。このようにCO₂を吹き込むだけの単純なプロセスにより、これまで調製することができなかった高濃度HAp水溶液を得られた。また、高濃度HAp水溶液は加熱処理によりCO₂を系外に放出させることで、再びHApへと析出させることが可能であった。

3. 噴霧乾燥法による水酸アパタイト球状中空粒子の作製

高濃度HAp水溶液を噴霧乾燥して得られたHAp球状中空粒子の走査型電子顕微鏡写真をFig.3に示す²⁾。得られた粒子は2~3 μm程度の球状粒子であり、比較的均一の粒子を得ることができた。また、粒子をエポキシ樹脂に包含後、ウルトラマイクロトームで切断して内部構造を観察したところ、内部に空洞を持った中空粒子であることが確認でき、その中空壁の厚さは100~150 nm程度であった。この球状中空HAp粒子を構成する1次粒子については走査型電子顕微鏡からは確認できないが、X線回折の結果より数nmの微細なHApナノ結晶から構成されているものと推察できる。また、球状中空HAp粒子の粒径、壁厚は噴霧圧力と乾燥温度により制御可能であった。噴霧乾燥法を用いたこのようなHAp球状中空体の報告例はなく、演者の開発したCO₂吹き込み法による高濃度HAp水溶液を用いることで初めて中空粒子の作製が可能となった。このHAp球状中空粒子はタンパク質などの分離カラム剤、骨充填剤および化粧品用基材などとしての利用が期待できる。

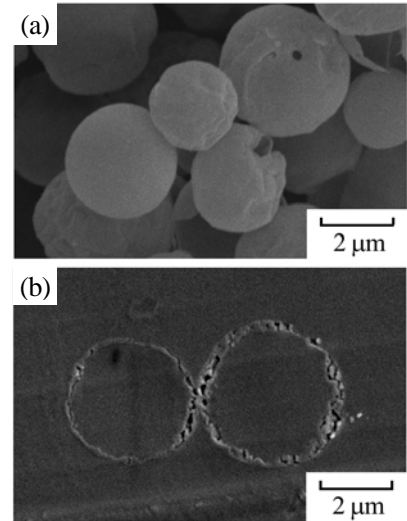


Fig 3. SEM images of the obtained product.
(a): Outer shell, (b): Internal structure

4. 溶解度差を利用した噴霧乾燥法による組成傾斜型球状粒子の創製

近年、材料を構成する要素の組成を連続的にかつ使用環境に合わせて適切に傾斜化した組成傾斜材料が注目されている。一例を挙げると、人工骨や人工歯根などへの利用を目的として、内部が金属材料であり、表面が生体親和性を有するセラミックスである材料が考えられるが、単純に2つの材料を接合しただけでは界面の強度が弱く、容易にひび割れや層間剥離などの欠損が生じてしまう。しかし、組成傾斜材料であれば、組成が連続しているため明確な接合面を持たず、欠損が生じないものと考えられている。これら組成傾斜材料の研究は、一般的にプラズマ浸炭法や多重押出成形法など比較的大型のバルク体を中心に行われているが、高価な装置、複雑なプロセスを用いる必要がある。このため、簡便なワンプロセスでの微細な組成傾斜粉体の研究はほとんど報告されておらず、作製することができれば今までにない新たな用途への応用が期待できる。

そこで、演者は溶解度の異なる物質が溶解した水溶液中での物質の析出挙動について注目した (Fig.4)。溶解度の相違する水溶液を加熱・濃縮した場合には、先に難溶性物質が飽和濃度に達し析出を開始する。さらに過熱・濃縮を続けると遅れて可溶性成分が飽和濃度に達し析出を開始する。それぞれの析出は独立して起こるため、乾燥が緩やかならば2成分を完全に分離することが可能であり、一方、急速に乾燥することで2つの成分がそれぞれ連続的に、傾斜しながら析出させることも可能である。このメカニズムは塩田による食塩の製造プロセスに用いられており、古来から海水中の難溶性成分である食塩 (NaCl) と可溶性成分であるにがり (MgCl₂) の分離・精製に用いられてきた。もし、

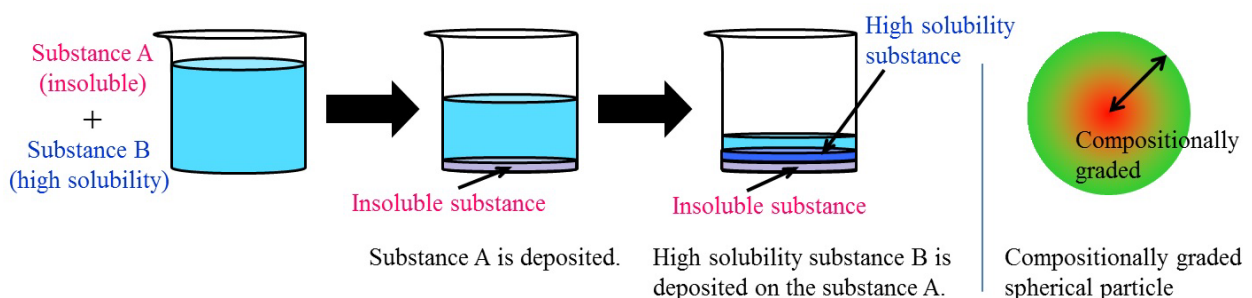


Fig.4 Deposition model from the mixture solution including the material having different solubility.

噴霧乾燥により溶解度の相違する2成分系の水溶液を瞬時に噴霧乾燥した場合には、まず難溶性の成分が噴霧液滴表面に沿って析出し外殻を形成し、その後、可溶性の成分が内部に向けて徐々に析出することで、外側と内部とで組成が連続的に変化した組成傾斜型球状粒子が作製可能であると考えられる。このため、演者は難溶性物質の HAp と、可溶性物質のアセスルファムカリウム ($C_4H_4KNO_4S$) に注目した。この2成分は無機物質と有機物質であるため物性が異なり、また HAp はほぼ水に不溶、一方、アセスルファムカリウムは $27.0\text{ g}/100\text{ cm}^3$ と大きく相違するため、本実験における組成傾斜粉体の作製が可能であると考えられる。そこで、この2成分の溶解度の差を利用して噴霧乾燥法による外殻が難溶性の HAp、内部に向けて可溶性のアセスルファムカリウムが徐々に組成傾斜して析出した HAp-アセスルファムカリウム系組成傾斜型球状粒子の創製について検討を行った³⁾。

得られた HAp-アセスルファムカリウム系組成傾斜型球状粒子の電子顕微鏡写真を Fig.5 に示す。2成分を溶解させた水溶液を噴霧乾燥することで得られる粒子の外観は無添加と同様の球状粒子であった(a)。また、その内部には不定形物質が充填されていることが示唆された(b)。そこで、EPMA を用い粒子断面の組成分布分析を行った結果が Fig.6 である。HAp に由来するカルシウムは粒子の外殻部分に多く検出され(a)、逆にアセスルファムカリウムに由来する硫黄は粒子中心に多く存在しており(b)、さらにライン分析から HAp とアセスルファムカリウムの組成が傾斜していることが確認された。したがって、溶解度の異なる2成分系の水溶液を噴霧乾燥することで難溶性の物質が外側に、可溶性の物質が内部に徐々に析出した、外側と内部の組成の相違する組成傾斜型球状粒子をワンプロセスで作製することが可能であった。

5. まとめ

噴霧乾燥法はろ過を必要としないシンプルプロセスであり、さらに大量生産に適しているため、粉体製品の製造には必要不可欠である。しかし、得られる粉体製品は大量消費型の安価な製品が主であり、付加価値の高い機能性材料への転換が期待されてる。演者の CO_2 吹き込み法によるリン酸カルシウムなどのアルカリ土類リン酸塩の溶解法の開発により、噴霧乾燥法による形態制御の道が拓かれた。この溶液を用いることで、化学的に安定な球状中空粒子が創製でき、軽量であることを利用したフィラーや、内部の空間を利用した機能性材料への利用が期待できる。さらに、溶解度差を利用することで、ワンプロセスで内部に第2成分を包含させた組成傾斜型粒子を得ることも可能であった。これにより、ドラッグ・デリバリー・システムなどの薬剤徐放材料としての利用も期待できる。

文 献

- 1) T. Toyama, H. Nakajima, Y. Kojima, N. Nishimiya, *Phos. Res. Bull.*, **26**, 91-94 (2012).
- 2) 遠山岳史, 阿部信彦, 特願 2012-212108, (2012).
- 3) T. Toyama, S. Hattori, Y. Kojima, N. Nishimiya, *J. Australian Ceram. Soc.*, **46**, 10-13 (2010).

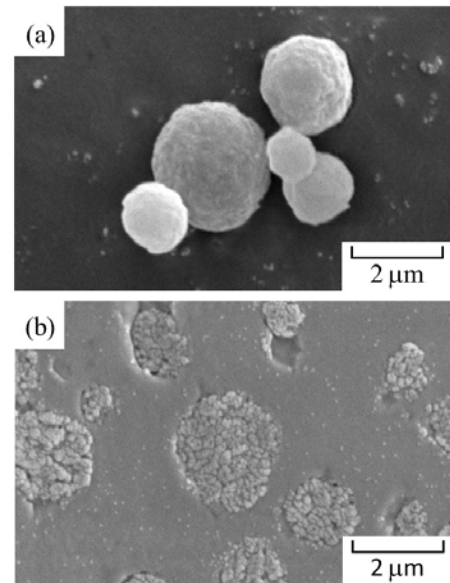


Fig 5. SEM images of the obtained product.

(a): Outer shell, (b): Internal structure

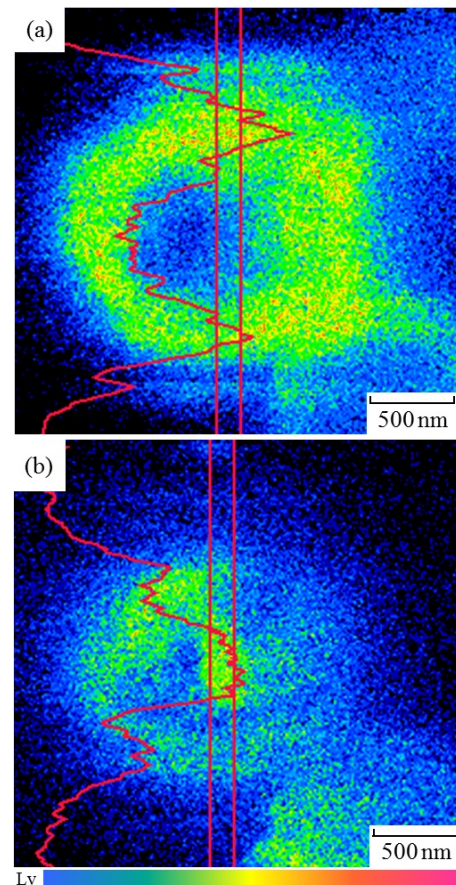


Fig 6. EPMA mapping of the obtained product.

(a): Ca [Outer], (b): S [Inside]