

# マテリアルデザイン場としての超臨界流体の溶媒機能と粒子設計への応用

信州大学 工学部 内田 博久

## 1. はじめに

ナノからサブマイクロレベルの新物質の創製はナノテクノロジーの主要な技術課題の一つであり、エレクトロニクスやバイオテクノロジーなど多くの分野の基盤技術として非常に重要である。特に医療・医薬分野では、バイオアベイラビリティ(生物学的利用能)の飛躍的な機能向上やドラッグ・デリバリー・システム(DDS)に対する有用性からナノ粒子は大きな注目を集めている。例えば近年の新薬開発では、スクリーニングによる候補薬物の多くが高分子量を有するため水に対する溶解性が低くなり、薬物のバイオアベイラビリティが大幅に低下するという問題が生じている。このような難水溶性薬物の溶解性改善の方法の一つとして、物理的粉碎や晶析により薬物結晶を微細化(粒子径を小さく)し、表面積を増加させることにより溶解度を向上させる試みが行われている。薬物のバイオアベイラビリティの改善を目的とした溶解性向上には、結晶サイズをサブミクロン以下にする必要がある<sup>1)</sup>。また、このようなサブミクロンサイズの薬物粒子は、体内への吸収性も向上し、さらに経口投与だけでなく経鼻投与や静脈注射も可能となり、適用可能な投与方法が広がるという利点も有する。

従来の粒子設計技術は、結晶形成の場により固相法と液相法に大別され、さらに結晶形成に対する化学反応の関与の有無により化学的手法あるいは物理的手法が用いられている。しかしながら、物理的粉碎・分級をベースとする固相法では、製造可能な粒子径(ミクロンオーダーが限界)、結晶構造の変化(多形転移)、粉碎工程での粉碎機からのコンタミネーション、長期安定性の低下など種々の問題を有し、また液相法では溶媒として有機溶媒を用いることが多いため、結晶中の残留溶媒、固液分離工程の必要性、凝集といった問題点を抱えている。そのため、工業レベルにおいて適用可能な新規創製プロセスの開発が望まれている。

近年、従来の溶媒に代わる溶媒機能を有し、かつ環境調和型の溶媒として、溶媒機能が精密に制御可能であり、無害かつ操作条件が比較的温和である超臨界二酸化炭素が注目されている。超臨界二酸化炭素は通常の液体溶媒とは異なる種々の特異的な溶媒特性を有しており、分離精製、反応、材料開発、分析などの種々の分野における利用が試みられており、さらに従来にない画期的な様々な工学的応用が期待されている。なかでも、超臨界二酸化炭素はボトムアップ(ビルトアップ)型の粒子創製に適した多くの溶媒機能を有するため、新しいマテリアルデザイン場として大きく期待できる。本講演では、マテリアルデザイン場としての超臨界二酸化炭素の溶媒機能と粒子設計への応用の動向と今後の展開について解説する。

## 2. 超臨界流体の定義

超臨界流体とは、臨界温度( $T_c$ )および臨界圧力( $p_c$ )を超えた非凝縮性高密度(高压)流体と定義される。広義には臨界温度を超えた流体とも定義されるが、低密度領域では溶解能力を有しないなど特異的な特性を示さないことから、前者を超臨界流体の定義とすることが多い<sup>2)</sup>。

超臨界流体は、分子レベルでは液体のような高密度部分[溶媒和(クラスター)と呼ばれる]と気体のような低密度部分が混在した状態であることが分かっている。超臨界状態の分子はピコ秒( $10^{-12}$  s)オーダーで激しく動き回り、集合・離散を繰り返すため、この溶媒和構造は非常に短時間で変化する。つまり、超臨界流体の分子分布の不均一性は短時間で大きく変化し、結果として「密度揺らぎ」を持つ溶媒構造を有することになる。超臨界流体の特異的な溶媒特性は、この大きな密度揺らぎに起因していることが明らかになっている<sup>3)</sup>。このような超臨界状態における分子分布の極めて大きな不均一性は、分子間相互作用と運動エネルギーの釣り合いの変化により生じている。

### 3. 超臨界流体を利用した粒子設計技術

超臨界流体を利用した粒子設計技術は、図1に示されるように従来の製造法と同様に結晶形成に対する化学反応の関与の有無により「物理的手法」および「化学的手法」に分けられる。物理的手法としては、超臨界流体を良溶媒として用いる「急速膨張法」と貧溶媒（あるいは非溶媒）として用いる「貧溶媒添加法」が挙げられる。これらの手法は、温度や圧力などの外部条件の変化により溶媒-溶質系の相平衡を大きく変化させることによる結晶化手法である。

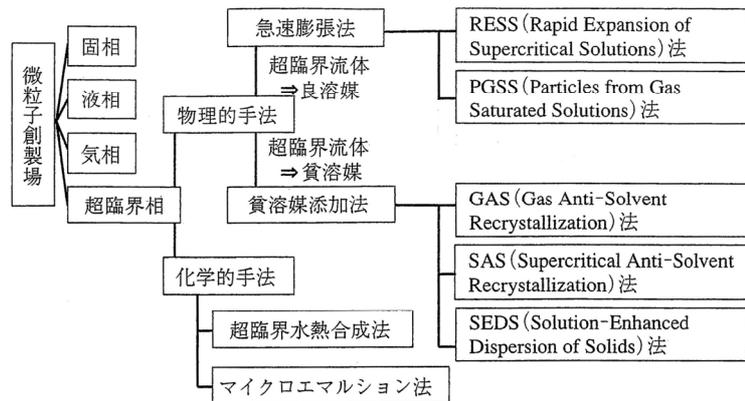


図1 超臨界流体を利用した粒子設計技術<sup>4)</sup>

系の状態を超臨界状態から常温常圧状態まで変化させると超臨界流体は気体となるため、溶媒-溶質間の親和力が大きく減少し、固体が析出する。このように、圧力を高圧から大気圧まで音速に近い速度で急激に変化させる手法を「急速膨張法」と呼ぶ。急速膨張法は、膨張前の相状態の違いにより二つの方法に大別される(膨張前の相状態については後述)。つまり、溶質を溶解した超臨界溶体を急速膨張させる「RESS (Rapid Expansion of Supercritical Solutions) 法」と固体溶質へ溶媒(気体または超臨界流体)を溶解させることにより得られる溶体を急激に噴射する「PGSS (Particles from Gas Saturated Solutions) 法」である。RESS 法は原理や装置が簡単、低コストで操作可能であるという利点があるが、超臨界流体に対する溶解性が低い物質には適用が困難であるという大きな欠点を有する。このような場合は、超臨界流体に微量の溶媒(エントレーナ)を添加し、溶解度の促進を図ること(エントレーナ効果)が考えられる。ただし、この場合は装置や操作が複雑になり、さらに固液(粒子とエントレーナ)分離の工程が必要になる。最近では RESS 法の改良法として、溶体を水溶液や溶液に噴射する RESAS (Rapid Expansion from Supercritical to Aqueous Solution) 法や RESOLV (Rapid Expansion of a Supercritical Solution into a Liquid Solution) 法といった粒子設計法も提案されている。一方、PGSS 法では、超臨界流体への物質の溶解性の有無が関係ないため、超臨界流体に溶解しない物質にも適用可能であり、溶媒が気体状態でも固体溶質を溶体に転移させることが可能であるため RESS よりも低圧で操作可能であるという利点を有する。しかしながら、この操作では、溶媒中での固体溶質の融点(気液固三相平衡温度)以上の温度が必要となるため、熱に対して不安定な物質への適用は注意を要する。

一方、溶質が不溶性溶媒(貧溶媒)として高圧流体または超臨界流体を溶液に導入することにより相平衡を変化させ、結晶化を誘発させる手法が「貧溶媒添加法」である。貧溶媒添加法は、超臨界流体と溶液の混合方法の違いにより、溶液に対して超臨界流体を導入する「回分式(GAS; Gas Anti-Solvent Recrystallization 法)」、逆に超臨界流体に対して溶液を導入する「半回分式(SAS; Supercritical Antisolvent Recrystallization 法)」、超臨界流体と溶液を同時に導入・接触させる「連続式(SAS 法と SEDS; Solution-Enhanced Dispersion of Solids 法)」の3つに大別される。これらの手法は、超臨界流体に不溶性溶質に適用可能という特徴を有するため、低分子量の無機物から高分子量の有機物やポリマーにいたるまで幅広い物質に対して適用することができる。しかしながら、貧溶媒添加法は急速膨張法ほどの過飽和度の変化を与えることができないため、サブミクロン以下の粒子を得ることは一般的に困難である。

さらに、新しい物理的手法として、目的物質を液体溶媒に溶解させた溶液に対して超臨界

二酸化炭素を溶解させ、ノズルを通して熱風中に噴霧し、生成した小液滴を乾燥させることにより粒子を得る超臨界噴霧乾燥法(CAN-BD法およびSAA法)が提案されている。

化学的手法としては、超臨界流体を反応場として用いる反応晶析法が挙げられる。超臨界流体を反応溶媒としてみた場合、密度、極性、粘性などの物性やさらに溶媒和の構造やダイナミクスを温度・圧力を操作変数とすることにより連続的にしかも自由に調整することができるため、反応速度および反応経路の制御が期待できる。また、低粘性かつ高拡散性の特性から高い物質移動速度が期待され、さらに臨界点近傍では熱伝導率が極大を示すため高い熱移動速度が得られるなど、反応場として大きな利点を有する。超臨界流体を利用した反応晶析法としては、超臨界水熱合成法とマイクロエマルジョン法が挙げられる。超臨界水熱合成法とは、超臨界水の存在下での加水分解・脱水反応により物質の合成や結晶成長を行う手法であり、マイクロエマルジョン法とは、界面活性剤を用いることにより超臨界二酸化炭素中に微細な分散相を形成し、その分散相を反応場として利用する方法である。しかしながら、超臨界水を利用したプロセスの場合、高温高压という過酷な条件であるため有機物には適さない。また、マイクロエマルジョン法は超臨界二酸化炭素を用いて穏和な条件で行うことが可能であるが、環境・生体に有害である界面活性剤を用いなければならない。

このようにそれぞれの手法に一長一短があるため、対象物質の物理化学的性質や必要とされる粒子の品質(粒径や形態など)に応じて創製手法を適切に選択することが重要となる。ここでは紙面の都合により、それぞれの手法の詳細についての説明は他<sup>4)</sup>に譲り割愛させていただいたが、医薬用有機化合物の粒子設計という立場からみると、大きな過飽和度変化によりサブミクロン以下の微粒子創製が可能であり、有機溶媒や界面活性剤を使用しないため環境面および生体面で安全である急速膨張法が非常に有効な手法であると考えられる。そこで本講演では、急速膨張法による医薬用有機化合物の粒子設計において考慮すべき溶媒機能とそれらが粒子設計に及ぼす影響について、我々の成果を基に以下に解説する。

#### 4. マテリアルデザイン場としての超臨界流体の溶媒特性

急速膨張法による粒子設計では、溶体生成部や粒子生成部の温度・圧力、粒子回収部の温度、膨張ノズルの内径・長さ・形態など多くの操作因子が粒子の粒径や形態に影響を与えることが報告されている。しかしながら、これらの操作因子の変化は、結局のところ1) 溶体生成部と粒子生成部の間の溶質の溶解度差(過飽和度)、2) 粒子生成部での溶体の相状態、3) 溶体膨張時の流体力学的効果(剪断力など)、4) 粒子生成部から回収部間の粒子の結晶成長の4つの因子の変化に帰結すると考えられる<sup>5)</sup>。つまり、上記の多数の操作因子を個々に変化させ、それらの影響を独立に検討するのではなく、ここに示した4つの因子の影響ならびにそれらの相互関係を詳細に検討することが急速膨張法による粒子設計の基本的な戦略となる。そこで、本節ではこれらの因子を考える際に必要な基礎的な溶媒機能である、(1) 溶媒-溶質混合系(溶体)が超臨界流体相か気液相であるかを判断する際に必要な「溶媒-溶質系の気液固三相平衡」、(2) 分子自己集積(結晶化)現象の推進力である溶体生成部と粒子生成部の間の溶解度差(過飽和度)を把握するために必要な物性である超臨界流体に対する溶質の溶解特性、(3) 気体または超臨界流体中の固体溶質の結晶成長速度について概説する。

##### 4.1 溶媒-固体溶質系の気液固三相平衡

超臨界流体を医薬品などの粒子設計に利用する場合、まず検討する必要があるのは溶媒-溶質間の固液転移点である「溶媒-固体溶質系の気液固三相平衡」である。つまり超臨界流体と溶質の混合系が、超臨界流体中に溶質が溶解した溶体(超臨界流体が大部である気相と純粋な固体溶質相の超臨界流体-固体平衡状態(超臨界流体相))であるか、もしくは溶質中に超

臨界二酸化炭素が溶解した溶体(溶媒が大部である気相と溶質が大部である液相の気体-液体平衡状態(気液相))の状態であるかを把握することが重要となる。超臨界流体を利用する粒子設計法は、この相状態の差異により、前者の状態からの膨張であ

れば RESS 法、後者の状態からの膨張であれば PGSS 法となり、得られる粒子の特性(粒径、形態、結晶化度等)が大きく異なる。ここで、この溶媒-固体溶質系の気液固三相平衡を理解するために図2に分子サイズ、分子構造、極性などが大きく異なる2成分系(非対称混合物と呼ぶ)の溶媒(1)-固体溶質(2)系の相図を示す。この図中の一点波線である VLS<sub>2</sub> が気液固三相平衡線を示し、溶媒(1)側と固体溶質(2)側にそれぞれ存在することがわかる。この線を境界として、超臨界流体相か気液相に分かれることになる(正確には、溶媒と溶質の組成も関係する)。超臨界流体技術では、実用上は固体溶質(2)側の気液固三相平衡線の把握が重要となってくる。この気液固三相平衡関係は、温度・圧力を変化させながら溶媒中の固体溶質が最初に融解する点を視覚的に観察する第一融解点観察法により測定可能である。図3に、第一融解点観察法により得られた二酸化炭素-RS-(±)-イブプロフェン系の気液固三相平衡を示す。この図において、気液固三相平衡線の左側の相状態は、超臨界流体相であり、右側が気液相である。急速膨張法による粒子設計において、相状態の把握は RESS 法と PGSS 法の区別に必要なだけでなく、粒子生成直前部及び生成部における相状態が操作温度・圧力により超臨界流体相あるいは気液相に変化するため、この部分の相平衡状態が創製粒子の粒径や形態に影響を与えることが報告されている(図4参照)<sup>5)</sup>。

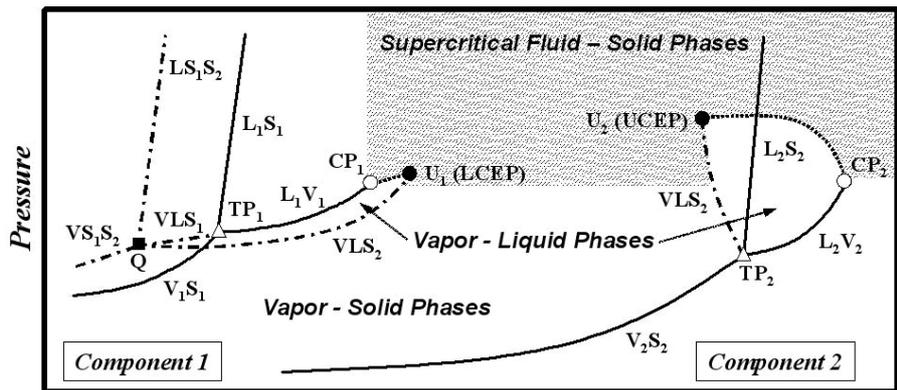


図2 非対称混合物系である溶媒(1)-固体溶質(2)系の相図<sup>6)</sup>

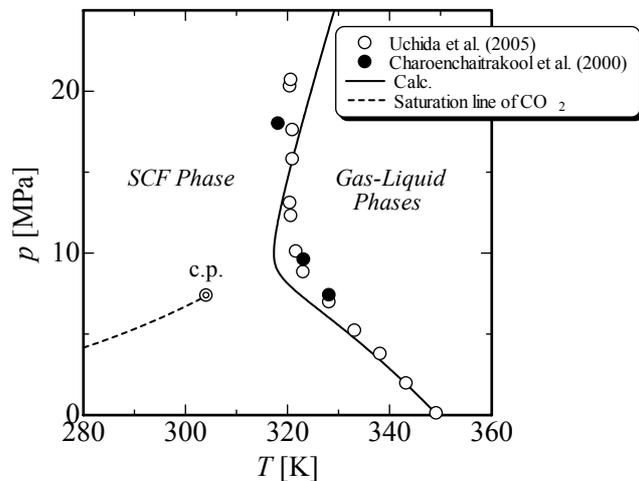


図3 二酸化炭素-RS-(±)-イブプロフェン系の気液固三相平衡<sup>7)</sup>

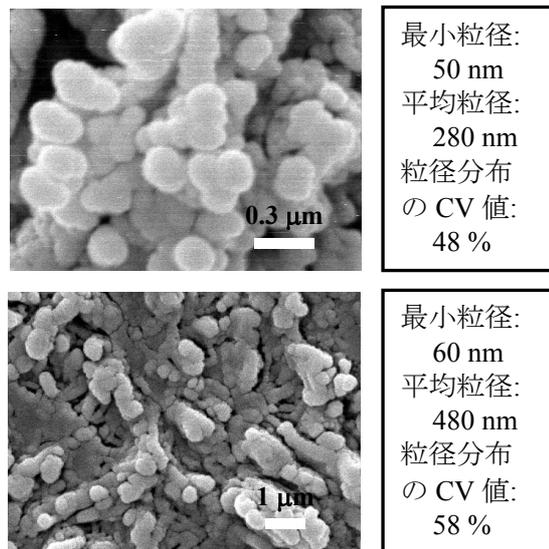


図4 RESS 法による RS-(±)-イブプロフェンの微粒子創製に対する粒子生成直前部及び生成部(膨張ノズル)の影響(上図:粒子生成直前部及び生成部が超臨界流体相の場合、下図:粒子生成直前部及び生成部が気液相の場合)<sup>5)</sup>

## 4.2 超臨界流体に対する固体溶質の溶解特性

超臨界流体をマテリアルデザイン場として考える場合、最も重要な特性は、温度・圧力を操作変数とすることにより結晶化成分の溶解度を大きく変化させられることである。図5に超臨界二酸化炭素に対するRS-(±)-イブプロフェンの溶解度 $y_2$  (モル分率)<sup>8)</sup>を示す。超臨界流体は圧縮率がきわめて大きいため、臨界圧力付近のわずかな圧力変化に伴って密度が大きく変化する。一般に、物質の溶解度は溶媒密度に比例するため、図5に示されるように臨界圧力を超えた高压領域では溶解度が急増し、圧力のわずかな増加により溶解度が10~100倍増加することになる。これより、温度・圧力の変化により大きな過飽和度(核化・結晶成長の推進力)を与えられることがわかる。一般に、過飽和度が大きい場合は、結晶成長よりも結晶の核化が優先的に起こり、粒径の小さな結晶を得ることが可能となるため、これはナノ粒子設計には最も大きな利点となる。ところで、超臨界二酸化炭素の溶解能力はどの程度なのだろうか。これを明らかにする溶媒特性として、溶解能力を示す指標である溶解度パラメータ(SP値) $\delta$ と極性の強さを示すKamlet-Taftパラメータ $\pi^*$ がある。二酸化炭素の溶解度パラメータを図6に、Kamlet-Taftパラメータを図7にそれぞれ示す。これより、二酸化炭素の溶解能力や極性は、臨界圧力を超えた領域で急増し、超臨界二酸化炭素は一般的な有機溶媒(例えば、*n*-ヘキサン： $\delta=14.9$ ,  $\pi^*=-0.08$ )と同等の溶解能力や極性を示すことがわかる。

超臨界流体に対する固体溶質の溶解度は、粒子設計法の選択や過飽和度の把握、プロセス設計などに必要不可欠な基礎的知見である。現在、実測による集積の努力がなされているが、その集積は十分であるとは言い難く、さらに測定条件以外でのデータも必要となることが多い。そのため、計算により溶解度を求めることが必要となる。一般的には、Chrastil式や溶解度を溶媒密度の関数として表した式のような経験式<sup>10)</sup>、Soave-Relich-Kwong (SRK)式やPeng-Robinson (PR)式を始めとした経験的状態方程式、および正則溶液論や無熱溶液論などの溶液論による計算が試みられており、良好な結果を示している<sup>11, 12)</sup>。しかしながら、これらの手法は溶解度データを用いて計算式中のパラメータを決定する相関であり、経験的状態方程式や溶液論では対象系の物性値も必要となる。そのため、対象系の物性値のみに基づく推算が望ましいが、医薬品のような新規化合物では必要となる物性値さえも入手できないことが多いため、現時点では溶解度の推算は困難な状況である。

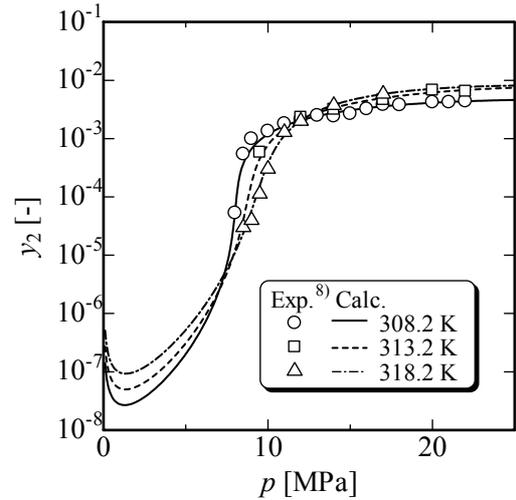


図5 超臨界二酸化炭素に対するRS-(±)-イブプロフェンの溶解度<sup>8)</sup>

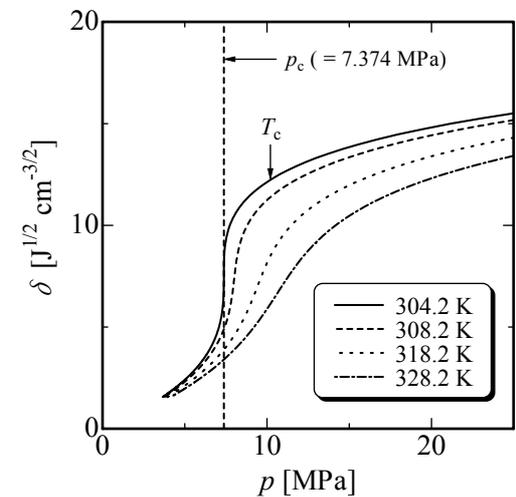


図6 二酸化炭素の溶解度パラメータ<sup>9)</sup>

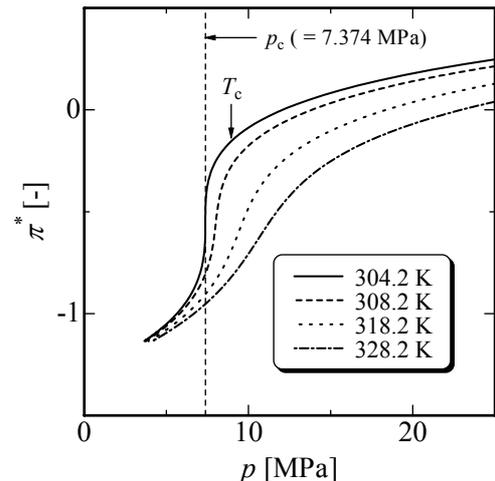


図7 二酸化炭素のKamlet-Taftパラメータ<sup>9)</sup>

### 4.3 超臨界二酸化炭素中の固体溶質の結晶成長

急速膨張法による粒子設計では、膨張ノズルからの噴射後の結晶化成分の核発生および結晶成長の制御が重要な因子となる。そのためには、気体や超臨界流体中での固体溶質の結晶成長挙動を把握する必要がある。図8は、ナフタレン単結晶の超臨界相成長(超臨界二酸化炭素中の成長)、気相成長、溶液成長(トルエン溶液中の成長)及び融液成長における線結晶成長速度  $G$  を過飽和度  $\sigma$  に対して示したものである。これより、超臨界相中の有機化合物の結晶成長速度は、気相成長と溶液成長の間であることがわかる。

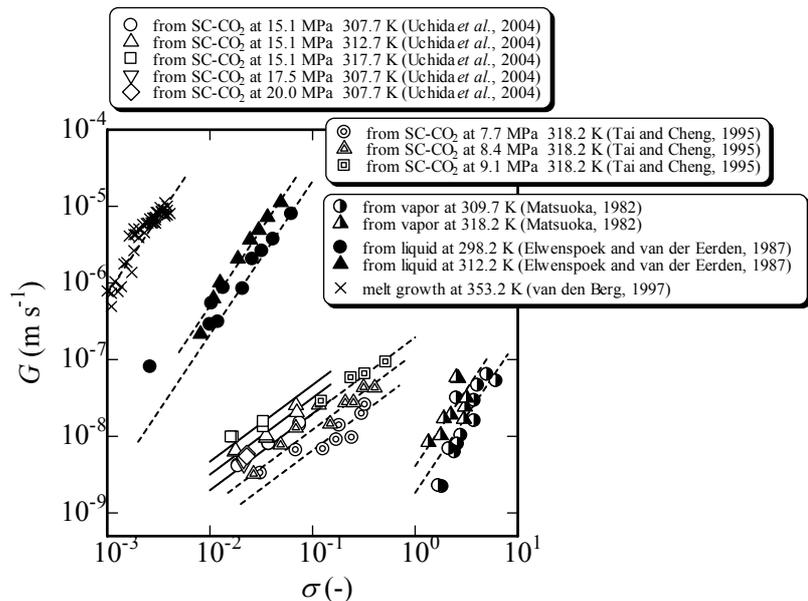


図8 ナフタレン単結晶の超臨界相成長(超臨界二酸化炭素中の成長)、気相成長、溶液成長(トルエン溶液中の成長)及び融液成長における結晶成長速度<sup>13)</sup>

つまり、気相または超臨界相での結晶成長が、ナノ粒子の創製に有利であることがわかる。

### 5. おわりに

超臨界流体を利用した粒子設計技術は、無機物・有機物や高分子/生体高分子のナノ粒子やマイクロカプセルの創製、コーティングなどをはじめとする多くの応用例が検討され、従来の粒子設計技術に替わる技術としての可能性が示されつつある。これらの技術は非常に新しいものであり現時点では工業化された例は無いが、これからの粒子設計を支える技術としてより一層の発展および広範囲な分野への応用が予想される。そのためには、多くの物質について超臨界流体に対する溶解特性や、溶媒-溶質系の気液固三相平衡、超臨界流体中での結晶化現象といった溶媒機能の解明へのより一層の努力が必要不可欠となるだろう。

### 引用文献

- 1) 川島嘉明 編：粒子設計と製剤技術，じほう (1993).
- 2) 齋藤正三郎 監修：超臨界流体の科学と技術，三共ビジネス (1996).
- 3) Tucker, S. C. : *Chem. Rev.*, **99**, 391-418 (1999).
- 4) 内田博久：ナノテクノロジー大事典，工業調査会，pp.664-673 (2003); 化学装置，**46**，48-52 (2004); 超臨界流体とナノテクノロジー，シーエムシー出版，pp.64-72 (2004).
- 5) 内田博久，松岡正邦：分離技術，**33**，369-374 (2003).
- 6) Schneider, G.M. : *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **17**，716-727 (1978).
- 7) Uchida, H. *et al.* : *J. Chem. Eng. Data*, **50**，11-15 (2005).
- 8) Charoenchaitrakook, M. *et al.* : *Ind. Eng. Chem. Res.*, **39**，4794-4802 (2000).
- 9) 八木康彦：博士学位論文，東北大学 (1993).
- 10) Jouyban, A. *et al.* : *J. Supercrit. Fluids*, **24**，19-35 (2002).
- 11) 岩井芳夫，内田博久：高圧力の科学と技術，**5**，71-77 (1996).
- 12) Coimbra, P. *et al.* : *Fluid Phase Equilib.*, **239**，188-199 (2006).
- 13) Uchida, H. *et al.* : *Cryst. Growth Des.*, **4**，937-942 (2004).