噴霧晶析プロセスを利用した有機・無機複合粒子の作製

Fabrication of Organic / inorganic Composite Particles by Atomizing Crystallization

門田 和紀^{a, b*}, 白川 善幸^a, 権田 和樹^a, 村田 修都^a,

Kazunori Kadota, Yoshiyuki Shirakawa, Kazuki Gonda, Shuto Murata,

戸塚 裕一^b, 下坂 厚子^a, 日高 重助^a

Yuichi Tozuka, Atsuko Shimosaka, Jusuke Hidaka

Received 20 July 2013; Accepted 22 August 2013

Liquid-liquid interfacial crystallization has been proposed as a novel crystallization process. This method enables us to crystallize solute materials at normal and constant temperature without heating or cooling. The applications of this method in medicine and food science can be expected. As reported in our previous paper, it was possible to produce porous particles by forming droplet interfaces in developed atomizing crystallization.

In this study, a fabrication of organic/inorganic composite particles by atomizing crystallization has been conducted. The silica was used as a core particle and the glycine was used as a coating substance. The interface between glycine solution and organic solvent was formed on the silica particle by wetting the silica surface with glycine solution. The glycine/silica particles were produced since glycine crystals were precipitated on the silica surface by atomizing crystallization. The effect of organic solvent on the mean particle size of composite particles was in the order of 1-butanol > 2-methyl-1-propanol > 2-butanone > 2-butanol. The unstable β -glycine could be precipitated by the liquid-liquid interfacial crystallization, and transformation from the unstable β -glycine to the metastable α -glycine occurred by solution-mediated transformation.

Keywords: Atomizing crystallization, Liquid-liquid interface, Polymorphs, Mutual Solubility, Organic-inorganic particles

1. 緒 言

微粒子を使った新規な機能性材料創製のためには、粒子個々の性質を精微に制御する必要がある。近年、様々な微粒子創製へのアプローチにより材料の飛躍的な機能性向上および機能性発現が実現されており、その有効な方法の1つに粒子複合化が挙げられる^{1, 2)}。

この粒子複合化によって、様々な機能をもった粒子を組み合わせることが可能となり、幅広い分野への応用が期待される³⁾。粒子複合化の方法としては、メカノケミカル法、ゾル-ゲル法および晶析法が挙げられる。例えば、メカノケミカル法ではチタンとニッケルの水素吸蔵合金の複合材料作製が行われ⁴⁾、ゾル-ゲル法においては化学センサーとしてフェナントロリン誘導体をもつ官能化シリカナノチューブが合成されている⁵⁾。一方で、晶析法は高純度な物質を析出させることができ、粒子生成過程において粒子形態制御が可能で幅広い物質に適用できる方法である^{6, 7)}。一般的に晶析法である冷却法、蒸発法、貧溶媒法にはいくつかの問題点がある^{8~10)}。例えば冷却法は、系が大きくなると温度分布が生じ、粒子径や粒子形態制御が困難となり、蒸発法は、大量の物質を得るときには非常に有

^a 同志社大学 理工学部 化学システム創成工学科
(〒610-0321 京都府京田辺市多々羅都谷 1-3)
Department of Chemical Engineering and Materials Science,
Doshisha University
(1-3 Tatara-miyakodani, Kyotanabe, Kyoto 610-0321, Japan)

^b 大阪薬科大学
(〒569-1094 大阪府高槻市奈佐原 4 丁目20番 1 号)
Osaka University of Pharmaceutical Sciences
(4-20-1 Nasahara, Takatsuki, Osaka 569-1094, Japan)

* 責任著者連絡先 kadota@gly.oups.ac.jp

効であるが、熱に弱い物質の晶析法には適さない。また貧溶媒法は他の晶析法に比べ、系内の過飽和度が不均一であり、粒子形態がばらつき、連続的に結晶を成長させることが困難である。したがって、系内での現象が明確で簡便な装置ならびに操作によって結晶の粒子径や形態を制御する方法が望まれている。

そこで、これらの要求を満たす新たな晶析法として、筆者らは2つの溶媒で形成する液-液界面上で結晶粒子を析出させ、成長させる液-液界面晶析法を提案してきた¹¹⁻¹³⁾。この方法は2相分離する溶媒を用い、わずかな相互溶解度差を利用する新規な晶析法である。常温・恒温での操作が可能で、さらに結晶の析出場所および成長場を液-液界面に限定していることから過飽和度の偏りが小さく、結晶形態制御法として有用な手法と考えられる。2つの異なる溶媒の界面で結晶を析出するため、非対称な結晶粒子を作製することができ、接触時間や濃度を変化させることによって結晶粒子の成長速度を制御することが可能である。また、この液-液界面晶析法を応用した噴霧晶析プロセスを用いた中空粒子の作製にも成功している¹⁴⁾。

本研究では、この液-液界面晶析法を利用した噴霧晶析プロセスにより有機・無機複合粒子を作製した。これは、核生成と成長を液-液界面に限定することで複合化を促進する、つまり被覆率の向上を目指す試みである。このため、噴霧晶析プロセスにおける操作条件および有機溶媒の種類が被覆複合粒子形態におよぼす影響について調べた。また、本実験において被覆されるアミノ酸のグリシンについては3種の結晶多形が存在する¹⁵⁾。そこで、このグリシンのシリカ表面上における結晶多形の転移メカニズムについても検討を行った。

2. 実験方法

2.1 噴霧晶析法

本研究の噴霧晶析プロセスで使用した実験装置の概略を Fig. 1 に示す。装置はフローター (STO-4-M II 型, 日本フローセル株式会社製), ローラーポンプ (古江サイエンス株式会社, RP-NB), ノズル (PN 3005, 藤崎電機株式会社製), エアーコンプレッサー (SRL-DMA5/6, 株式会社日立産機システム製) から構成されている。平均粒子径が 30.0 μm の球形シリカ粒子 (ナカライテスク株式会社製, Silica Gel 120) をコア粒子として選択し, 被覆粒子としてタンパク質を構成するアミノ酸の一種であるグリシン (ナカライテスク株式会社製, 純度99.0%) を選択した。3.463

Fig. 1 Schematic diagram of atomizing crystallization

mol/L のグリシン飽和溶液 100 mL にシリカ粒子を 10 mass% になるように分散させた。続いて、シリカ粒子を分散させたグリシン飽和水溶液をローラーポンプによってノズルに送液し, スプレーノズルから 35 cm 離れて静置させた 200 mL の有機溶媒上部から 5 秒間噴霧した。ここで、気液比は2500になるように、ガス流量を 20 L/min, 液流量を 8 mL/min に制御した。なお、この条件下においてノズルから流出する液滴径は約 20 μm である。その後噴霧した溶液をしばらく静置させ、孔径 0.1 μm のメンブレンフィルター (H010A047A, ADVANCTEC 製) を用いて固液分離した。この際、静置させてからろ過までの時間が常に 6 分間になるようにした。有機溶媒の影響を調べるために 1-ブタノール, 2-メチル-1-プロパノール, 2-ブタノール, 2-ブタノンの 4 種を選択した。各種有機溶

Fig. 2 Mutual solubility curve of H_2O and organic solvent
(a) 1-butanol
(b) 2-methyl-1-propanol
(c) 2-butanol
(d) 2-butanone

媒と水との相互溶解度曲線を **Fig. 2** に示す¹⁶⁾。

さらに、グリシン水溶液の濃度の違いが被覆形態および結晶形状に与える影響を調べるために、グリシン水溶液の濃度を 3.463 mol/L, 2.885 mol/L, 2.164 mol/L, 1.924 mol/L と変化させて噴霧実験を行った。この際、有機溶媒としては 2-ブタノンを選択した。さらに、球形シリカ粒子への被覆率を向上させるためにシリカ粒子は 30 mass% とした。被覆粒子として使用するグリシンは 3 種の結晶多形をもち、温度・湿度・pH などの条件下において多形転移することが知られている¹⁵⁾。そこで、有機溶媒との接触時間の違いが結晶多形に与える影響を調べるために、接触時間を 1.5 分、3.0 分、10 分、30 分、60 分と変化させて噴霧実験を行った。なお、本実験における温度は $25 \pm 5^\circ\text{C}$ で管理した。

2. 2 被覆粒子の物性評価

生成した複合粒子の粒子形態については走査型電子顕微鏡 (VE-7800, KEYENCE) を用いて観察した。なお、3 種の結晶多形をもつグリシン結晶の結晶形については粉末 X 線回折装置 (RINT 2000, リガク) を用いて測定した。

3. 結果および考察

3. 1 有機溶媒による影響

有機溶媒として 1-ブタノール, 2-メチル-1-プロパノール, 2-ブタノール, 2-ブタノンをを用いて作製した複合粒子の SEM 写真を **Fig. 3** に示す。SEM 写真からいずれの有機溶媒を用いた場合においてもシリカ表面上にグリシン結晶が析出していることが確認できる。1-ブタノール溶媒によって作製された被覆粒子は均一にグリシンが被覆しているのに対して、2-ブタノール溶媒によって作製した被覆粒子については、不均一に被覆されていることが確認できる。各有機溶媒を使用したときの被覆粒子の平均粒子径を **Table 1** に示す。**Table 1** に示すように平均粒子径は 1-ブタノール > 2-メチル-1-プロパノール > 2-ブタノール > 2-ブタノールの順になった。**Fig. 2** で示した各種有機溶媒と水との相互溶解度曲線において、水相に溶解する有機相の最大割合を α , 有機相に溶解する水相の最大割合を β とすると、 α と β の大小関係により有機相は 2 種類に分類することができる¹³⁾。つまり、1-ブタノール, 2-メチル-1-プロパノールおよび 2-ブタノールは $\alpha < \beta$ 型, 2-ブタノールは $\alpha > \beta$ 型の有機溶媒である。そこで、それぞれの有機溶媒による粒子生成機構を **Fig. 4** に示す。これまで示した液-液界面晶析の原理^{11~13)} を

Fig. 3 Morphology of glycine and silica composite particles
(a) 1-butanol
(b) 2-methyl-1-propanol
(c) 2-butanol
(d) 2-butanone

Table 1 Influence of organic solvent on mean particle size

Organic liquids	Mean particle size [μm]
1-butanol	42
2-methyl-1-propanol	38
2-butanone	34
2-butanol	31

Fig. 4 Schematic illustration of the particle generation mechanism caused by a difference in mutual solubility
(a) $\alpha < \beta$ (b) $\alpha > \beta$
→ : diffusion of water to organic solvent
⇌ : diffusion of organic solvent to water

Fig. 5 Difference of XRD patterns for glycine crystals by changing organic solvent
 ○ α -Glycine
 ● β -Glycine
 △ γ -Glycine

基に、粒子界面において2液が接触すると、相互溶解度曲線にしたがってグリシン溶液の水が有機溶媒へと移動し、界面近傍は溶媒が減少し、同時に有機溶媒が水に溶解することで結晶化物質の溶解度が低下する。Fig. 4 (a) に示すように $\alpha < \beta$ の場合は水の有機溶媒に対する溶解が支配的であるためにシリカ粒子表面の水がバルクの有機相に移動していき、逆に Fig. 4 (b) に示すように $\alpha > \beta$ の場合は有機溶媒の水への溶解が支配的となり、バルクの有機溶媒がシリカ粒子表面の水に移動することでグリシン粒子が析出すると考えられる。

この液-液界面でおこる相互溶解によって結晶化物質が脱溶媒和し、集まることで結晶核を形成、成長し結晶として析出する。本実験において粒子界面での水溶液の有機溶媒への拡散速度が異なるため、析出量が異なり平均粒子径に差が生じたと考えられる。

続いて、有機溶媒がグリシンの結晶多形におよぼす影響について調べた。グリシンについては α , β , γ の3つの結晶多形を有しており¹⁵⁾、これまでの研究において、空気中の室温における熱力学的安定性は β 形が不安定、 α 形が準安定、 γ 形が安定であることが分かっている^{17~19)}。不安定な β 形は、室温下でさえ α 形あるいは γ 形に転移することが確認されている。

Fig. 5 に有機溶媒の違いによる被覆粒子の XRD 測定結果を示す。試料として使用したグリシンの結晶が安定形である γ 形のピークを示しているのに対して、被覆粒子であるグリシン結晶はいずれの有機溶媒にお

Fig. 6 Morphology of glycine and silica composite particle against each concentration
 (a) 1.924 mol/L
 (b) 2.164 mol/L
 (c) 2.475 mol/L
 (d) 3.463 mol/L

いても α 形および β 形の結晶形であることが分かる。

3. 2 グリシン溶液濃度の影響

グリシン水溶液濃度を変化させて作製した複合粒子の SEM 写真を **Fig. 6** に示す。いずれのグリシン水溶液濃度においても、シリカ粒子表面にグリシン結晶が被覆していることが確認できる。比較的濃度が低い 1.924 mol/L のグリシン溶液では小さいグリシン結晶によってシリカ粒子は被覆されている。濃度が高くなると、被覆しているグリシン結晶の形状および被覆形態が変化していることが分かる。次に、各グリシン濃度に対するシリカ粒子へのグリシン結晶の被覆割合を以下の Eq. (1) より算出し、**Fig. 7** に示す。

Fig. 7 Change of coating efficiency against concentration of glycine solution

Fig. 8 Influence of glycine solution concentration on particle size distribution

$$R = \frac{N_{cp}}{N_t} \times 100 \quad (1)$$

ここで、 R は被覆粒子割合、 N_{cp} は被覆されているシリカ粒子数、 N_t はシリカ粒子総数である。

濃度が高くなるにつれて被覆割合が高くなっていることが分かる。この原因として、濃度が高くなることでシリカ表面近くの過飽和度が大きくなり不均一核形成が生じシリカ粒子表面上に均一にグリシン結晶が析出したと考えられる。さらに、各濃度における複合粒子の粒子径分布を Fig. 8 に示す。平均粒子径から以下の Eq. (2) より膜厚を算出し、グリシン水溶液濃度と膜厚の関係を Fig. 9 に示す。

$$D_F = \frac{D_{cp} - D_{SiO_2}}{2} \quad (2)$$

ここで、 D_F は膜厚、 D_{cp} は被覆粒子の平均粒子径、 D_{SiO_2} はシリカの平均粒子径である。Fig. 8 に示す粒子径分布から濃度が高くなるにつれて粒子径分布が大きくなっていることが分かる。また、Fig. 9 に示すグリシン水溶液濃度と膜厚の関係からも濃度が高くなることにより膜厚が大きくなっていることが明らかであ

Fig. 9 Influence of glycine solution concentration on film thickness of composite particles

Fig. 10 XRD patterns of glycine polymorphs for different glycine solution concentration

る。この原因として、過飽和度が高くなることにより、シリカ粒子表面上における不均一核形成が優先的に生じ、シリカ粒子表面にグリシン結晶が均一に析出したためだと考えられる¹⁹⁾。Fig. 10 にグリシン水溶液濃度変化に対する XRD 測定結果を示す。いずれのグリシン濃度においても、シリカ表面上の被覆粒子であるグリシン結晶は α 形あるいは β 形を示している。さらに濃度が高くなるにつれて α 形のピークよりも β 形のピークが大きくなっていることが分かる。高過飽和度領域においては、グリシン結晶は界面エネルギーが小さく溶解度が高い β 形が準安定形として優先的に析出する。この現象は、オストワルド段階則として知られている^{21, 22)}。しかし、低過飽和領域では、界面エネルギーよりも過飽和比の効果が相対的に大きくなり、安定形である α 形のグリシン結晶の析出が進行すると考えられる。さらに、析出した結晶多形においても自由エネルギーの違いにより多形転移が生じる。この原因として、固相転移と溶媒媒介転移が考えられる²³⁾。ただ本実験の実施時間ならびに晶析条件を考えると、今回の転移は溶液媒介転移であろうと思われる。液-液の相互拡散によって、界面に高過飽和な状態が出現し、 β 形がまず析出し、その後溶液媒介転移によって α 形へ転移したと考えられる。

3. 3 接触時間による影響

液-液界面晶析法において接触時間を変化させることで結晶析出量や粒子形態を制御することが可能であることを示した¹¹⁾。そこで、Fig. 11 に示すように接触時間を変化させて複合粒子を作製した。最も短い接触時間である1.5分でさえグリシン結晶が析出していることが確認できた。接触時間が長くなるにしたがって、シリカ粒子表面に析出するグリシンの密度が高くなり、グリシン結晶の形状や被覆形態が異なってい

Fig. 11 Morphology of glycine and silica composite particles changing the contact time
(a) 1.5 min (b) 3.0 min (c) 10 min
(d) 30 min (e) 60 min

た。これは接触時間の違いにより、グリシンの結晶成長機構が異なるためであると考えられる。そこで、接触時間を変化させたときの被覆粒子割合を調べた。

Fig. 12 に示すように接触時間と被覆粒子割合との関係に規則性は見当たらず、いずれの時間においても被覆割合は5割程度であった。接触時間が変わっても被覆割合が変化しなかったことから、1.5分以内でシリカ粒子表面において核形成が生じ、その後成長が進ん

Fig. 12 Change of coating efficiency against contact time

Fig. 13 Time course of film thickness on silica surface at 3.463 mol/L

だと考えられる。つづいて、接触時間と被覆粒子の膜厚の関係を **Fig. 13** に示す。**Fig. 13** から接触時間が10分までは膜厚が厚くなり、それ以降膜厚はほぼ一定になっている。しかし、**Fig. 11** に示した SEM 写真から接触時間が60分につれてシリカ粒子へのグリシン結晶の被覆は密になっている。これは、10分までは結晶析出場であるシリカ表面に対して垂直の方向に結晶成長し10分以降はシリカ表面に対して、平行方向に結晶成長したと考えられる。したがって、被覆粒子の膜厚は10分まで上昇し、それ以降は一定値を保つと考えられる。さらに、**Fig. 14** にそれぞれの接触時間に対する複合粒子の XRD 測定結果を示す。この XRD の結果から、いずれの接触時間においても、グリシン結晶は α 形と β 形を示している。また、接触時間が長くなるにつれて β 形のピークよりも α 形のグリシン結晶のピークが大きくなっている。これについても先ほど述べた溶液媒介転移が関係していると考えられる²³⁾。接触時間が長くなると β 形から α 形への溶液媒介転移が起こる時間が長くなり転移が進行したと考えられる。

Fig. 14 XRD patterns of glycine crystals by changing contact time

4. 結 言

液-液界面晶析法を応用した噴霧晶析法によりアミノ酸・シリカの複合粒子作製を行うことに成功した。さらに有機溶媒の種類, グリシン水溶液の濃度および接触時間によって, 被覆粒子の膜厚制御および結晶多形の異なるグリシンを被覆させることが可能であった。さらに, シリカ粒子表面におけるグリシンの結晶

多形の転移への影響を調べることでグリシンの転移メカニズムが明らかになった。

[謝辞] 本研究の一部は, 文部科学省 (MEXT) 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「先進微粒子材料の科学と工学の融合」の支援を受けて行われた。ここに記して謝意を表する。

References

- 1) Hosokawa, M., K. Nogi, M. Naito and T. Yokoyama : "Nanoparticle Technology Handbook", pp. 21-24, 2nd ed., Elsevier, London (2007)
- 2) Shunmugam, R. and G. N. Tew : "Polymers that Contain Ligand Metals in their Side Chain: Building a Foundation for Functional Materials in Opt-Electronic Applications with an Emphasis on Lanthanide Ions", *Macromol. Rapid Commun.*, **29**, 1355-1362 (2008)
- 3) Herr, D., S. Chaplinsky, A. L. Romanelli and R. Zadjura : "Synthesis and Study of New Radial Organic/Inorganic Hybrid Epoxides", *J. Appl. Polym. Sci.*, **107**, 3244-3257 (2007)
- 4) Hama, Y., Y. Miyagawa, S. Yamanaka, A. Shimosaka, Y. Shirakawa and J. Hidaka : "Effect of Surface and Interface Structures on Hydrogenation Characteristics in Ti-Ni Hydrogen Storage Materials", *J. Soc. Powder Technol., Japan*, **46**, 704-709 (2009)
- 5) Lee, S. J., S. S. Lee, J. H. Jung, M. S. Lah and J. Hong : "Organic-Inorganic Hybrid Nanomaterial as a New Fluorescent Chemosensor and Adsorbent for Copper Ion", *Chem. Commun.*, **43**, 4539-4541 (2006)
- 6) Shan, G., K. Igarashi, H. Noda and H. Ooshima : "Production of Large Crystals with a Narrow Crystal Size Distribution by a Novel WWDJ Batch Crystallizer", *Chemical Engineering J.*, **85**, 161-167 (2002)
- 7) Kouzu, M., S. Ogawa, S. Yamanaka and J. Hidaka : "Crystallization of Silver Nano-particles onto TiO₂ Photocatalyst under Reducible Condition", *J. Soc. Powder Technol., Japan*, **46**, 584-590 (2009)
- 8) Allan, S. M. : "Handbook of Industrial Crystallization", Butterworth-Heinemann, Boston, USA (2001)
- 9) Kim, K. J. and J. Ulrich : "Purification of Crystalline Layers by Controlling the Temperature Gradient", *Powder Technology*, **121**, 81-87 (2001)
- 10) Kubota, N. and H. Ooshima : "Japanese Industrial Crystallization Research: Overview", *Powder Technology*, **121**, 26-30
- 11) Kadota, K., S. Tanida, Y. Shirakawa, A. Shimosaka and J. Hidaka : "Production of Asymmetrical Particles in a Crystallization Process using Liquid-liquid Interfaces", *J. Chem. Eng. Japan*, **40**, 217-221 (2007)
- 12) Kadota, K., Y. Shirakawa, I. Matsumoto, A. Shimosaka and J. Hidaka : "Formation and Morphology of Asymmetric NaCl Particles Precipitated at the Liquid-liquid Interface", *Adv. Powder Technol.*, **18**, 775-785 (2007)
- 13) Kadota, K., I. Matsumoto, Y. Shirakawa, A. Shimosaka and J. Hidaka : "Morphology of Particle Precipitated by Liquid-liquid Interfacial Crystallization and Mutual Diffusion of NaCl Aqueous Solution and Organic Liquid at the Interface", *J. Soc. Powder Technol., Japan*, **44**, 427-433 (2007)
- 14) Tanaka, M., S. Yamanaka, Y. Shirakawa, A. Shimosaka and J. Hidaka : "Preparation of Porous Particles by Liquid-liquid Interfacial Crystallization", *Adv. Powder Technol.*, **22**, 125-130 (2011)
- 15) Srinivasan, K. : "Crystal Growth of α and γ Glycine Polymorphs and their Polymorphic Phase Transformation", *J. Crystal Growth*, **311**, 156-162 (2008)
- 16) Barton, A. F. M. : "Alcohols with Water Solubility Data Series", Pergamon Press, New York, USA (1984)
- 17) Bouchard, A., J. Nataša, W. H. Gerard, Crommelin D. J. A., Jiskoot W. and Witkamp G. J. : "Ways of Manipulating the Polymorphism of Glycine During Supercritical Fluid Crystallization", *J. Supercritical Fluids*, **44**, 422-432 (2008)
- 18) Rabesiaka, M, Sghaier M, Fraisse B, Porte C. Havet J. L. and Dichi E. : "Preparation of Glycine Polymorphs Crystallized in Water and Physicochemical Characterizations", *J. Crystal Growth*, **312**, 1860-1865 (2010)
- 19) Deve, K. R. and Srinivasan K. : "The Role of Charge Compensation on the Nucleation of α and γ polymorphs of Glycine from Aqueous Solution", *J. Crystal Growth*, **364**, 88-94 (2013)
- 20) Mullin, J. W. : "Crystallization", 4th ed., Butterworth-Heinemann, Oxford, USA (2001)
- 21) Kitamura, M. : "Polymorphism in the Crystallization of L-glutamic Acid", *J. Crystal Growth*, **96**, 541-546 (1989)
- 22) Kitamura, M. : "Controlling Factors and Mechanism of Polymorphic Crystallization", *Crystal Growth Design*, **4**, 1153-1159 (2004)
- 23) Matsuoka, M. : "Base & Application of Polymorphic Crystals", CMC Publishing Co., Ltd, Japan (2010)