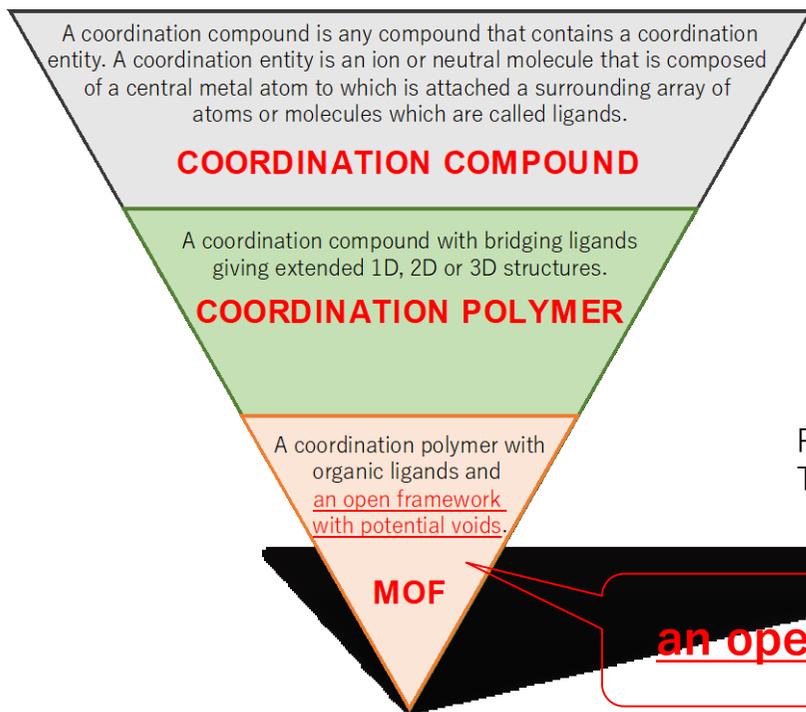


# 噴霧乾燥プロセスによる金属有機構造体の 合成および構造・形態制御

関西大学 環境都市工学部  
エネルギー環境・化学工学科  
分離システム工学研究室  
教授 田中 俊輔

2022年9月22日

# 金属有機構造体



PCP : porous coordination polymer

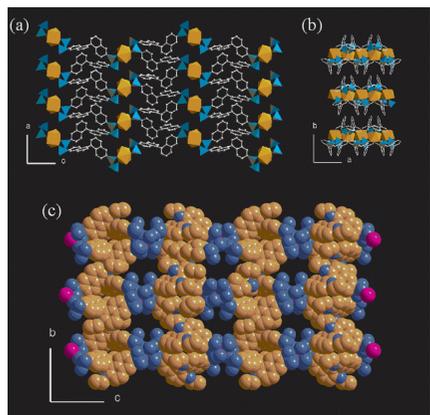
MOF : metal-organic framework



Pure Appl. Chem. 85 (2013) 1715.  
Terminology of metal-organic frameworks and coordination polymers  
(IUPAC Recommendations 2013)

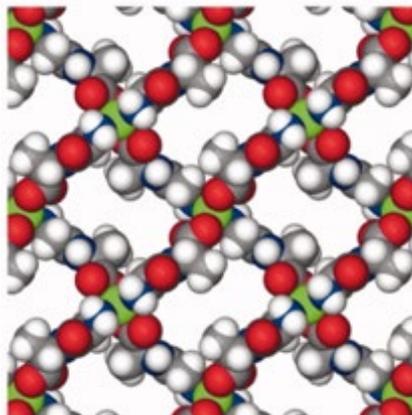
an open framework with potential voids

Chiral MOF



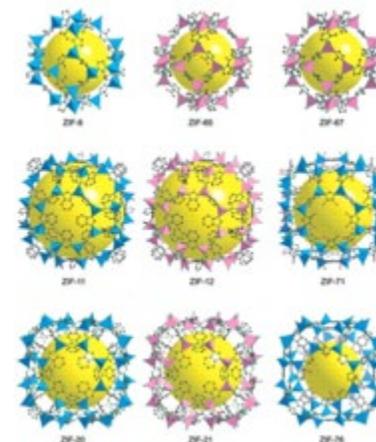
Evans et al., J. Am. Chem. Soc. 123 (2001) 10395.

Bio-MOF (peptide-based)



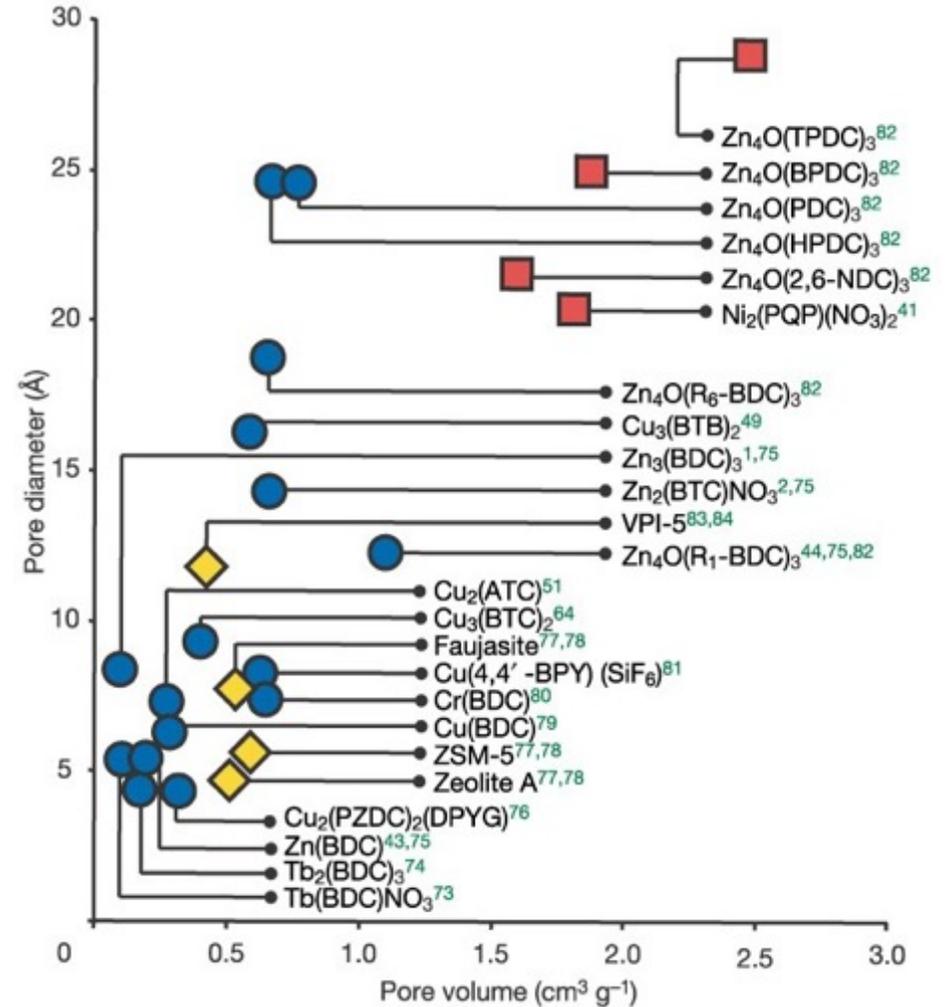
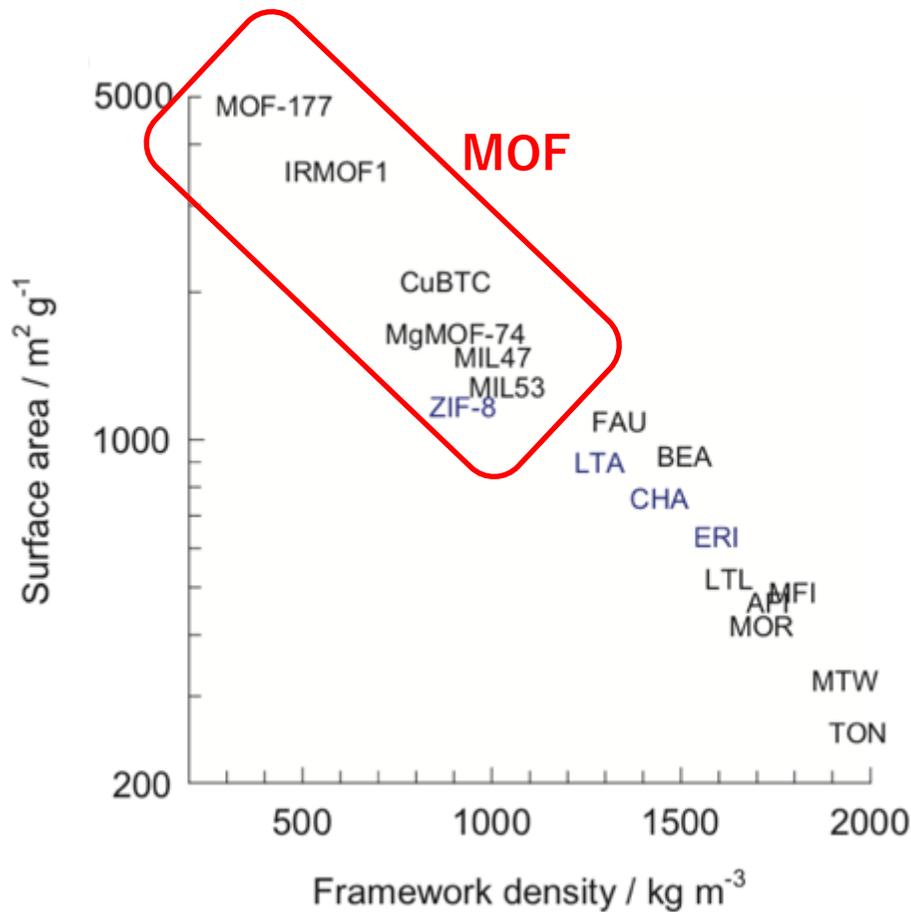
Rabone et al., Science 329 (2010) 1053.

Zeolitic imidazolate framework (ZIF)



Yaghi et al., Science 319 (2008) 939.

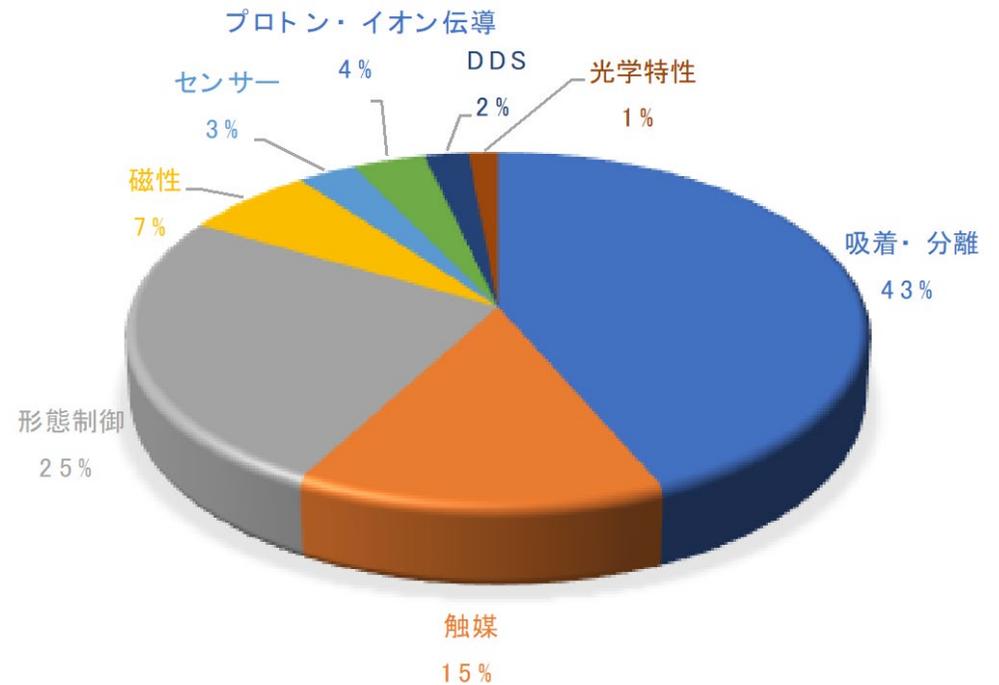
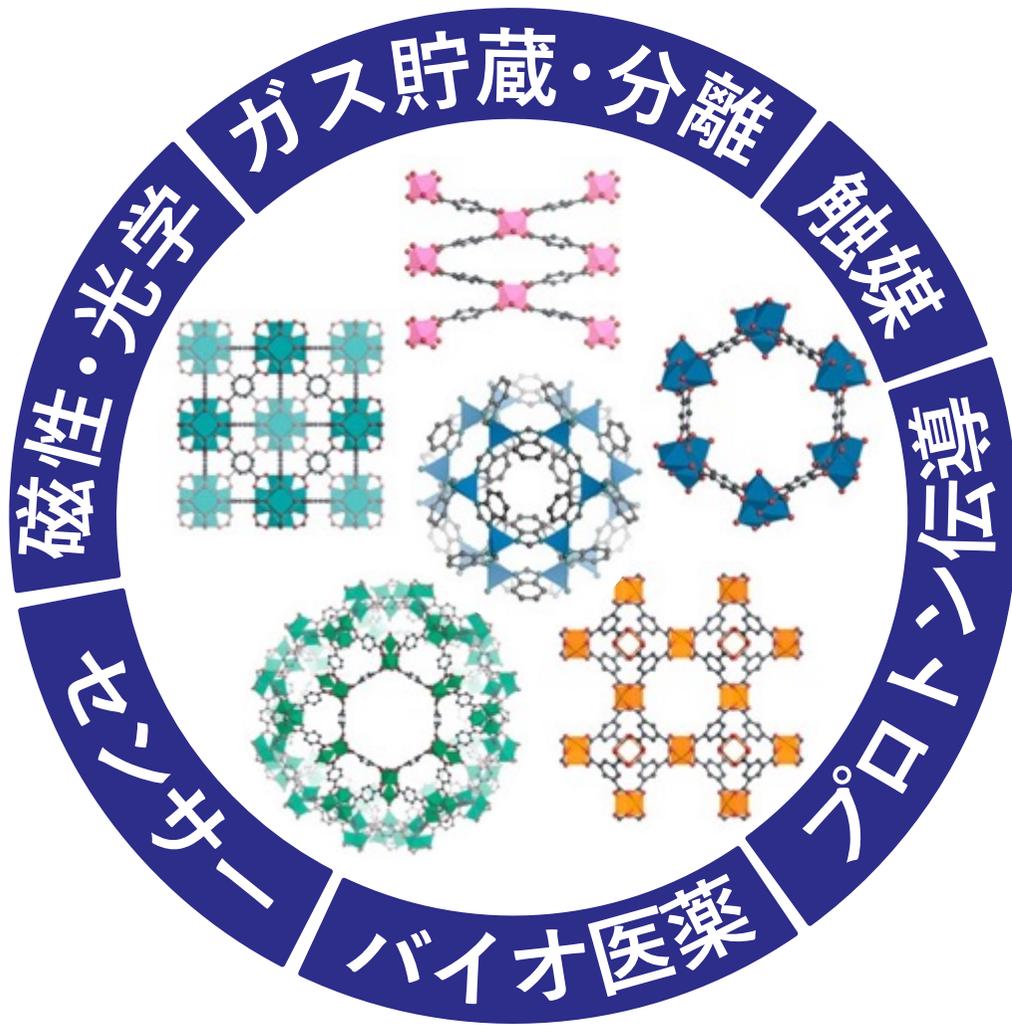
# MOFの細孔特性



Yaghi et al., Nature 423 (2003) 705.

Krishna, Sep. Purif. Technol. 194 (2018) 281.

# MOFの応用/開発動向



主要3大テーマ

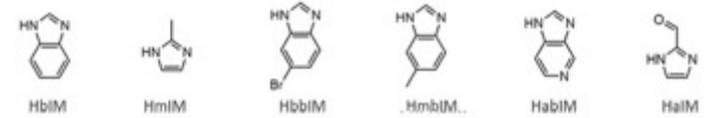
吸着・分離、触媒、形態制御

# MOFの多様性

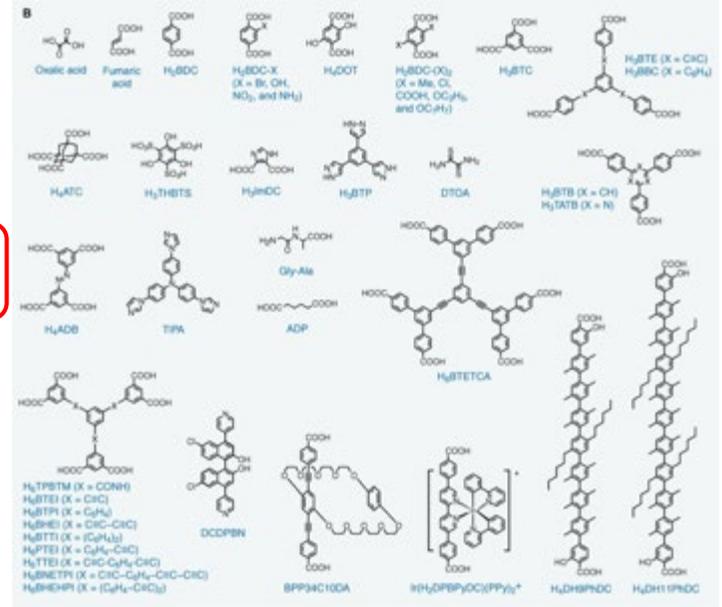
金属種が多様



窒素ドナー

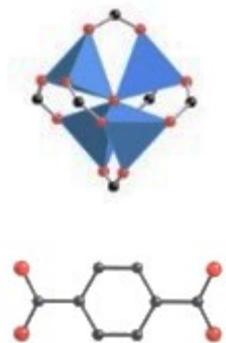


酸素ドナー



配位子が多様

合成手法も多様



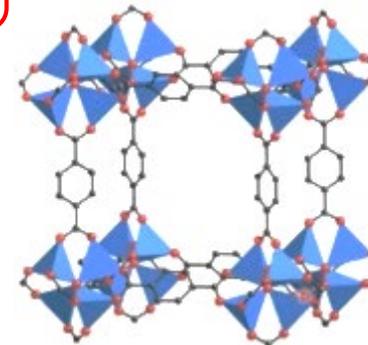
metal oxide nodes  
or metal ions

+

organic linker unit

Solvothermal  
Hydrothermal

Microwave-assisted  
Mechanochemical  
Electrochemical



Furukawa et al., Science 341 (2013) 974.

# MOFの合成方法

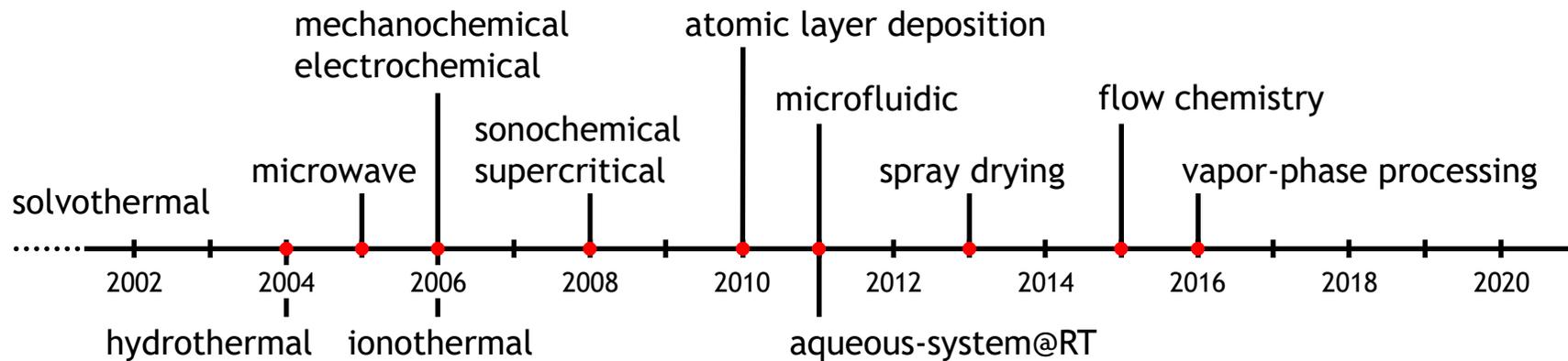
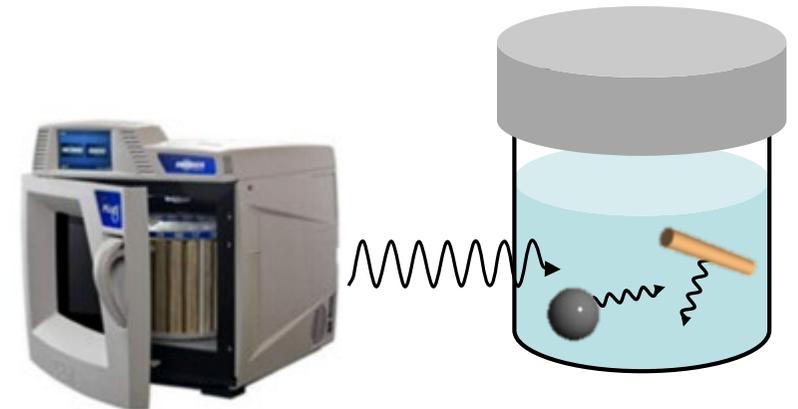
## ソルボサーマル



## 電解合成



## 超音波合成



Tanaka, ゼオライト 38 (2021) 31.

# 従来技術とその問題点

一般的な方法はバッチ式反応でラボレベル

少量かつ長時間の合成

主要な反応溶媒は有機溶剤

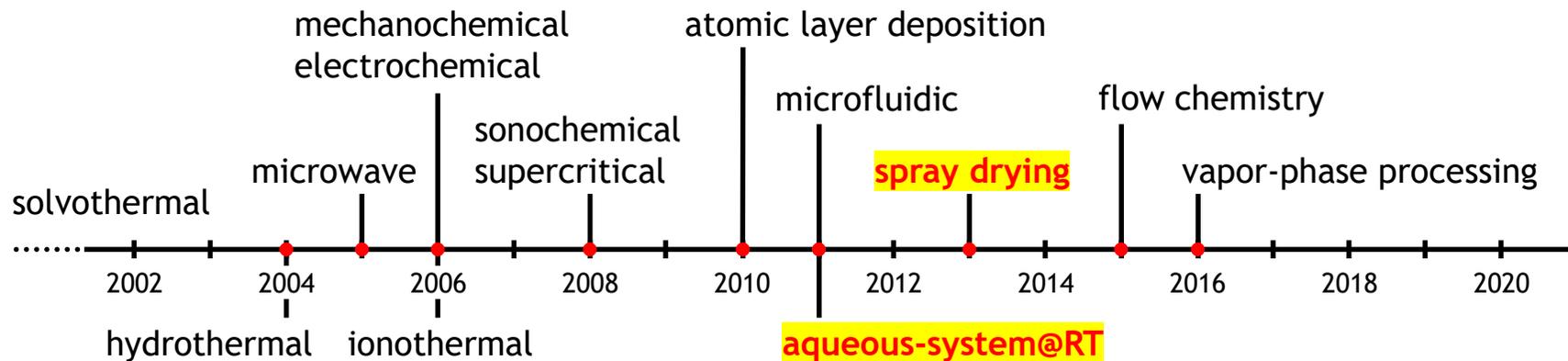
大量の有機廃液が発生

等の問題があり、**連続合成が困難**、  
広く利用されるまでには至っていない。

# 本研究の合成法

反応溶媒：有機溶剤 → 水/アルコール系  
もしくは水

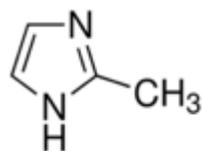
スプレードライヤーをMOF合成に適用  
→ 食品・医薬品製造のように



Tanaka, Zeolite 38 (2021) 31.

# 水溶液プロセス 実施例

水溶液: 2-methylimidazole (Hmim)



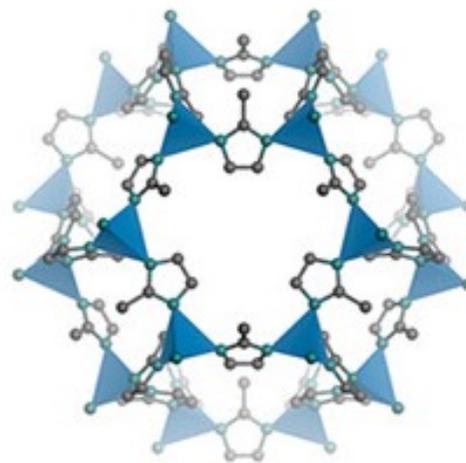
水溶液: Zinc salt

攪拌: RT

粒子回収(固液分離)

洗浄、乾燥

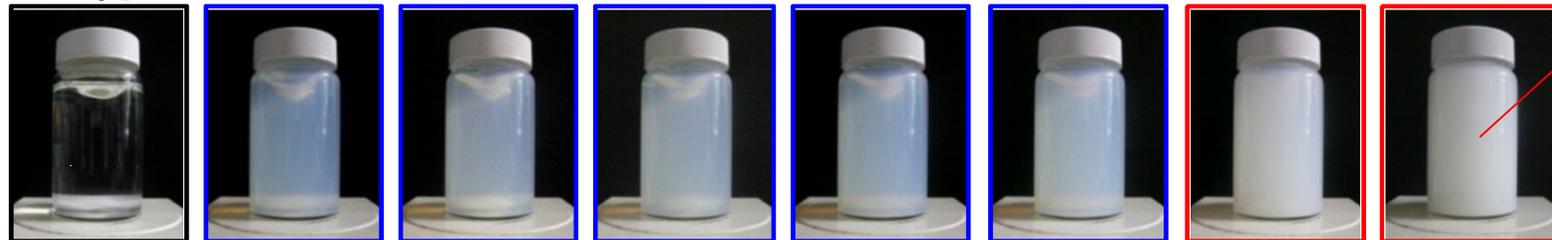
※ 溶解度: 780 g/l



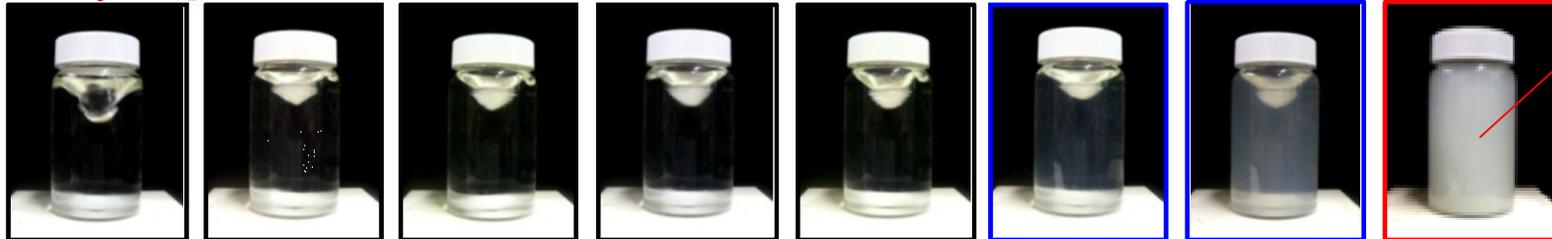
ZIF-8  
sodalite topology

ZIF-8 crystals

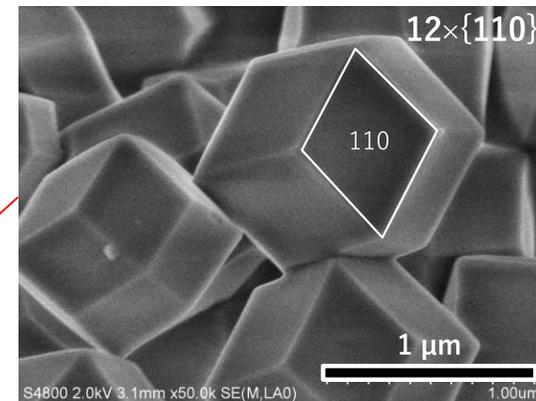
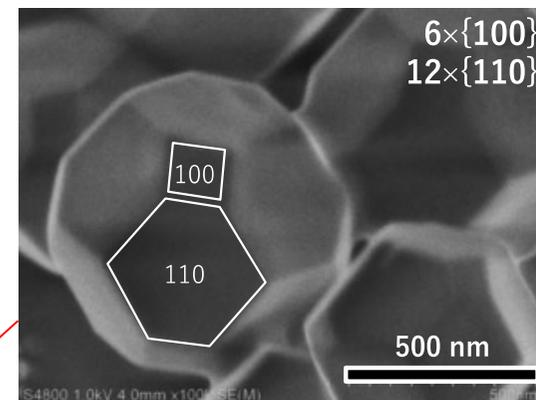
Zn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>



Zn(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>



0 s      10 s      20 s      30 s      60 s      90 s      120 s      180 s



# 水溶液プロセスでの MOF生成条件

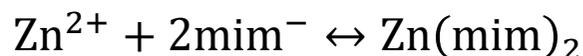
## 物質収支式

$$[\text{Hmim}]_{\text{total}} = [\text{H}_2\text{mim}^+] + [\text{Hmim}] + [\text{mim}^-] + 2[\text{Zn}(\text{mim})_2]$$

$$[\text{Zn}]_{\text{total}} = [\text{Zn}^{2+}] + [\text{Zn}(\text{OH})^+] + [\text{Zn}(\text{OH})_2] + [\text{Zn}(\text{OH})_3^-] + [\text{Zn}(\text{OH})_4^{2-}] + [\text{Zn}(\text{mim})_2]$$

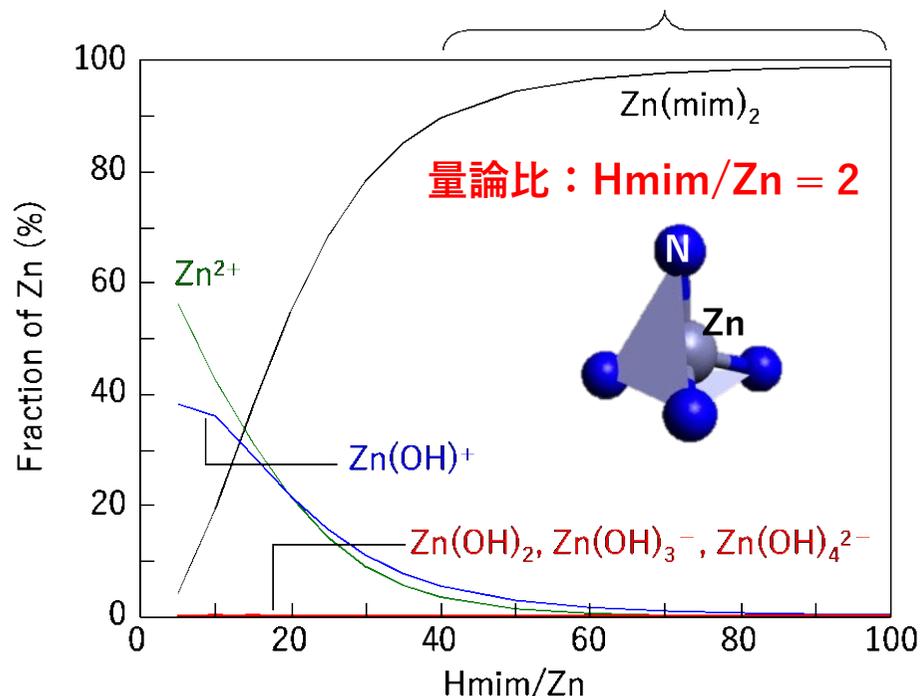
## 電荷均衡式

$$[\text{H}^+] + [\text{H}_2\text{mim}^+] + 2[\text{Zn}^{2+}] + [\text{Zn}(\text{OH})^+] = [\text{OH}^-] + [\text{NO}_3^-] + [\text{mim}^-] + [\text{Zn}(\text{OH})_3^-] + 2[\text{Zn}(\text{OH})_4^{2-}]$$



$$K_{\text{ZIF}} = \frac{[\text{Zn}(\text{mim})_2]}{[\text{Zn}^{2+}][\text{OH}^-]} = 10^{13.4}$$

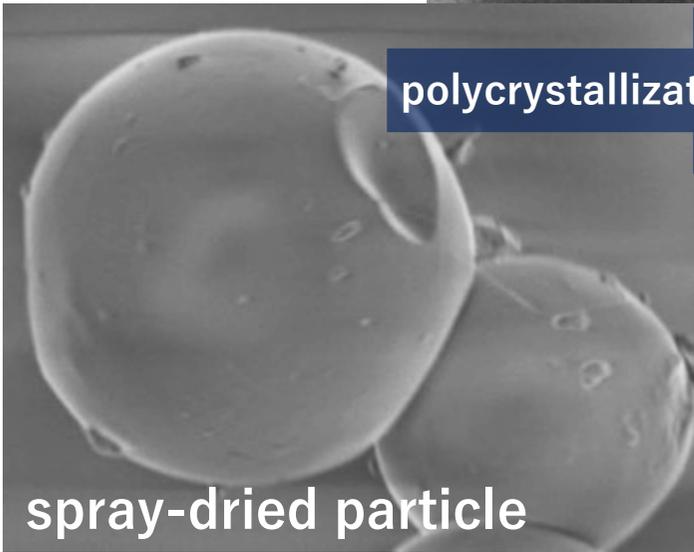
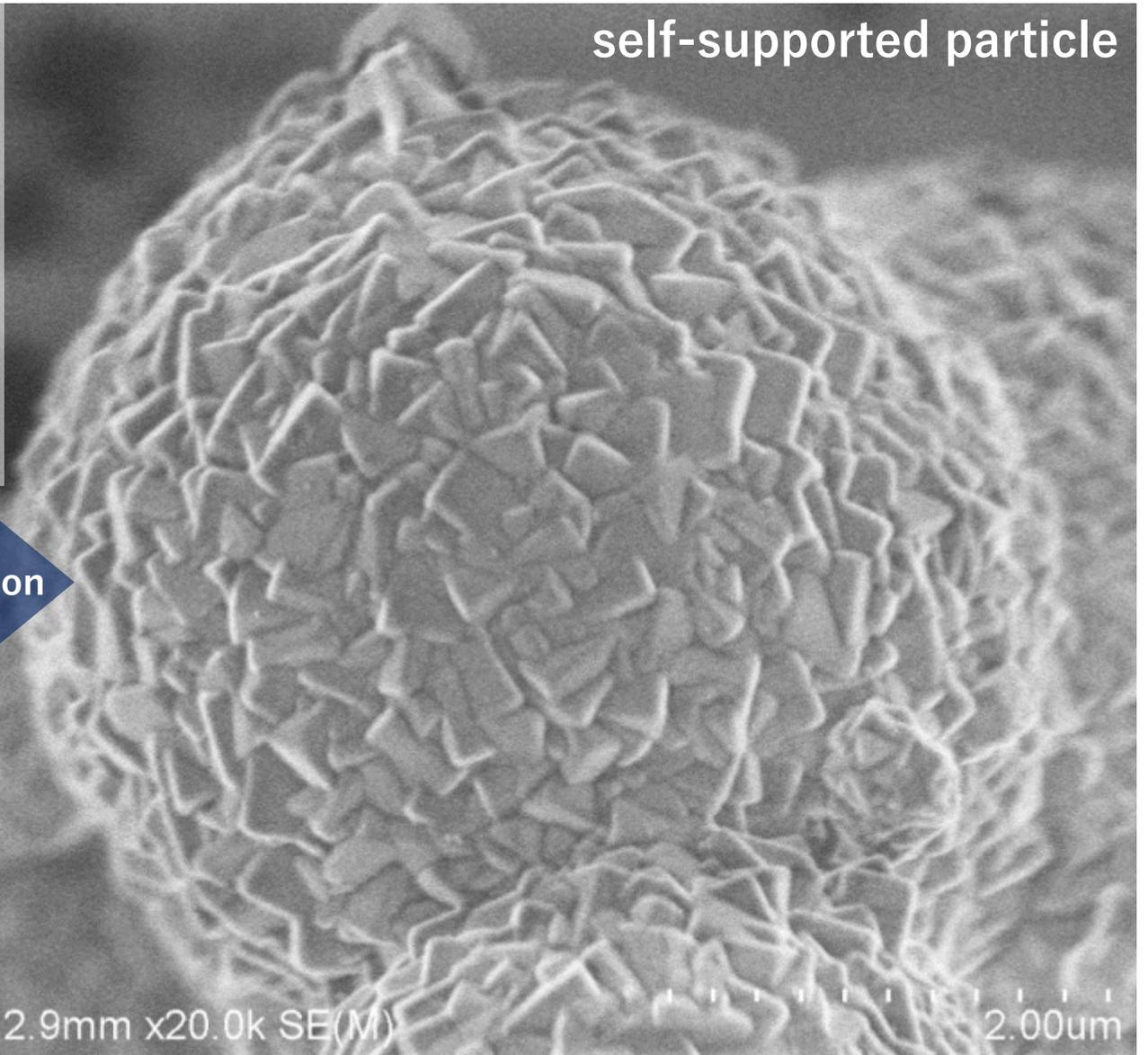
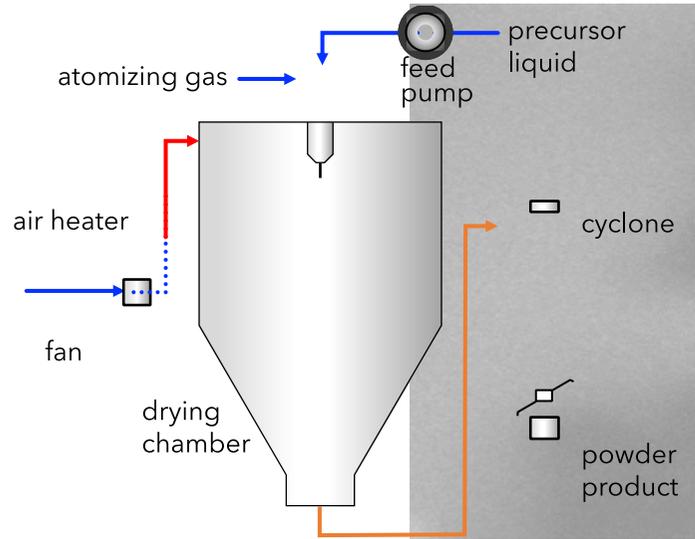
condition of ZIF-8 formation



Tanaka et al., CrystEngComm 15 (2013) 1794.

水溶液プロセスにおける金属-配位子と金属-水分子の配位競合  
配位子濃度が低いと水酸化物塩などの副生成物(不純物)が析出

# 噴霧乾燥支援プロセス

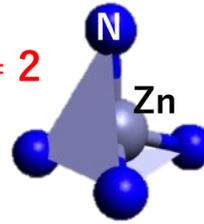


polycrystallization

# 噴霧乾燥支援プロセス

水溶液: 2-methylimidazole (Hmim)

Hmim/Zn = 2

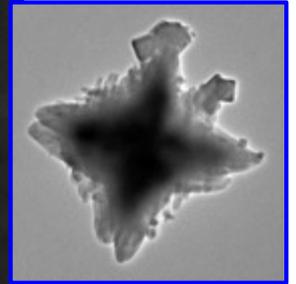
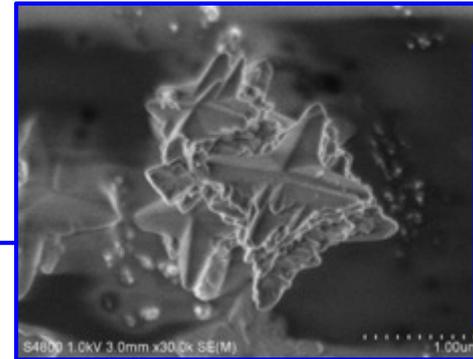


水溶液: Zinc acetate

攪拌: RT

噴霧工程

feed rate: 300 ml/h ~ 400 l/h  
inlet & outlet temp.: 150 °C & 75 °C  
spray air pressure: 70 kPa

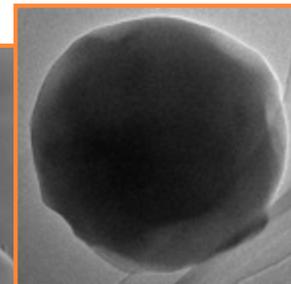
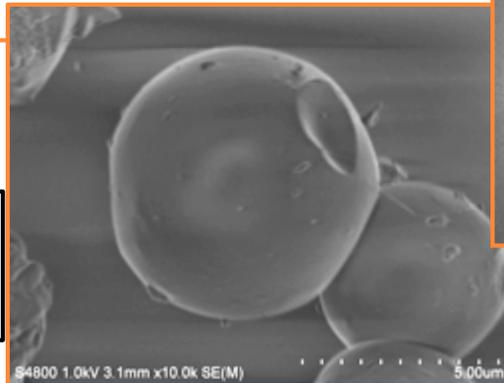


non-porous cross-shaped crystals

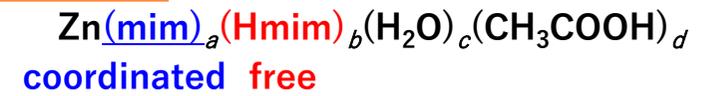
amorphous ZIF

結晶化

dispersion in organic solvent  
room temp.  
just several minutes

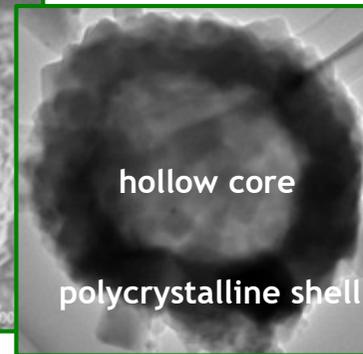
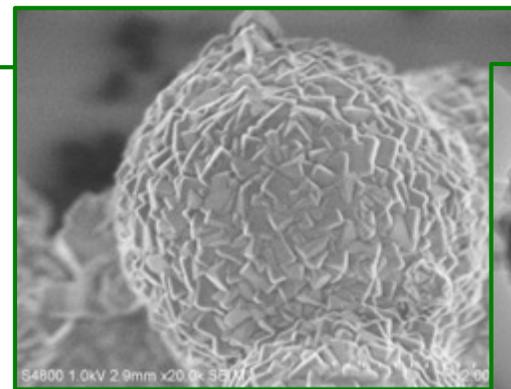


non-porous smooth spherical shape



polycrystalline ZIF-8

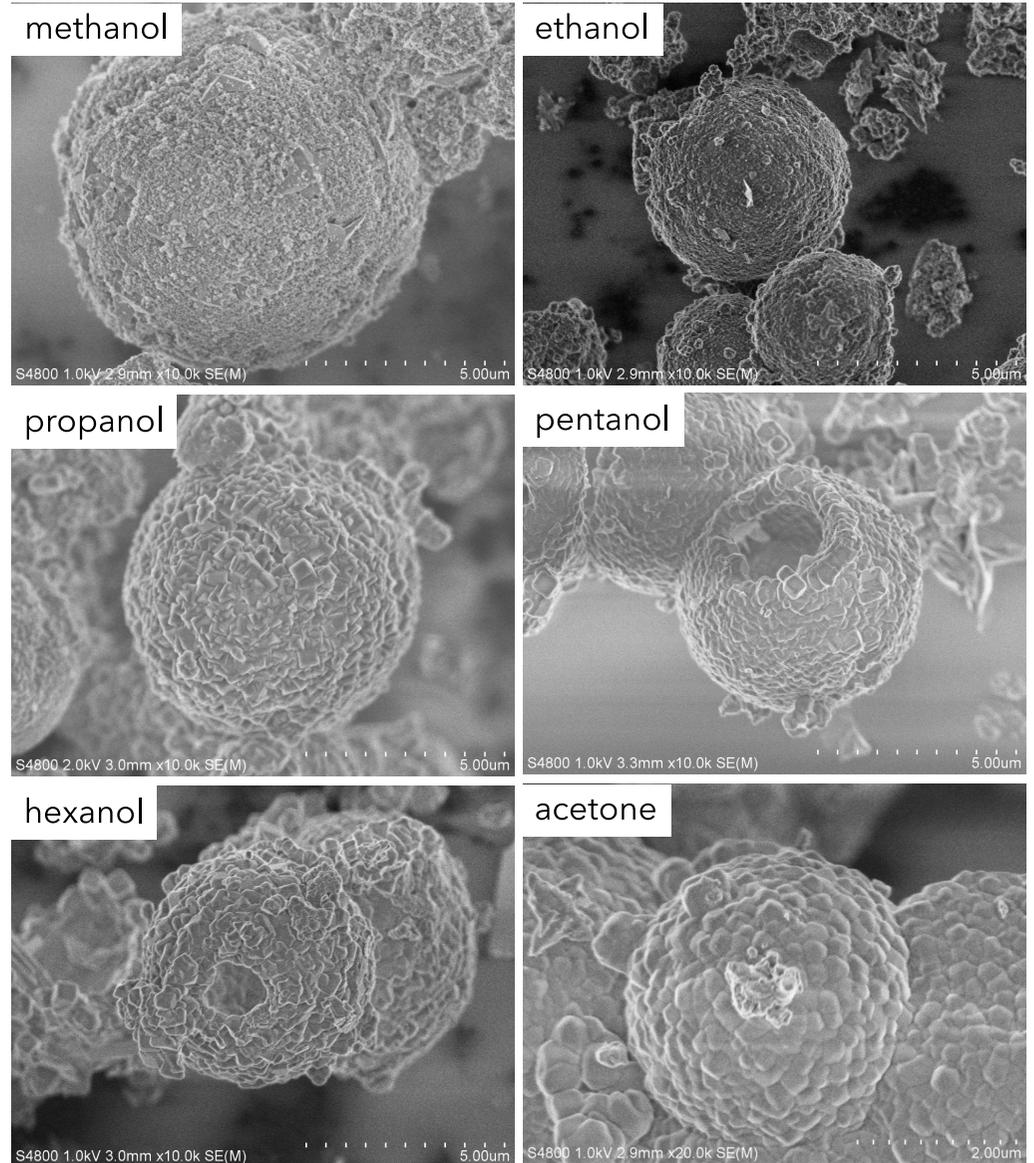
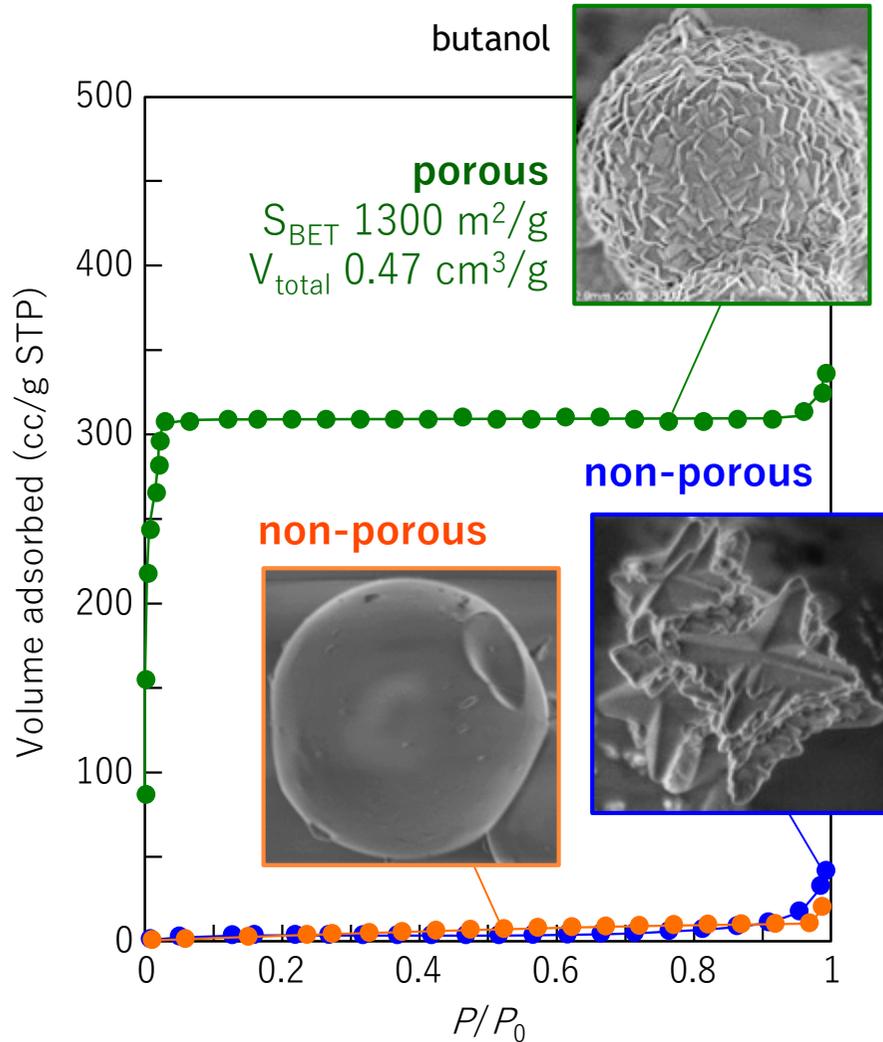
crystal-to-amorphous  
and  
amorphous-to-crystal  
phase transition



インターグロース構造(多結晶体)  
中空構造

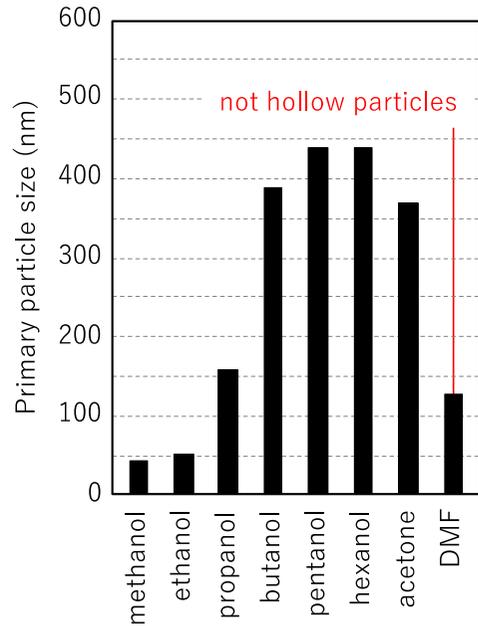
$S_{BET} \sim 1440 \text{ m}^2/\text{g}$   
 $V_{total} \sim 1.58 \text{ cm}^3/\text{g}$

# アモルファス→結晶転換 実施例

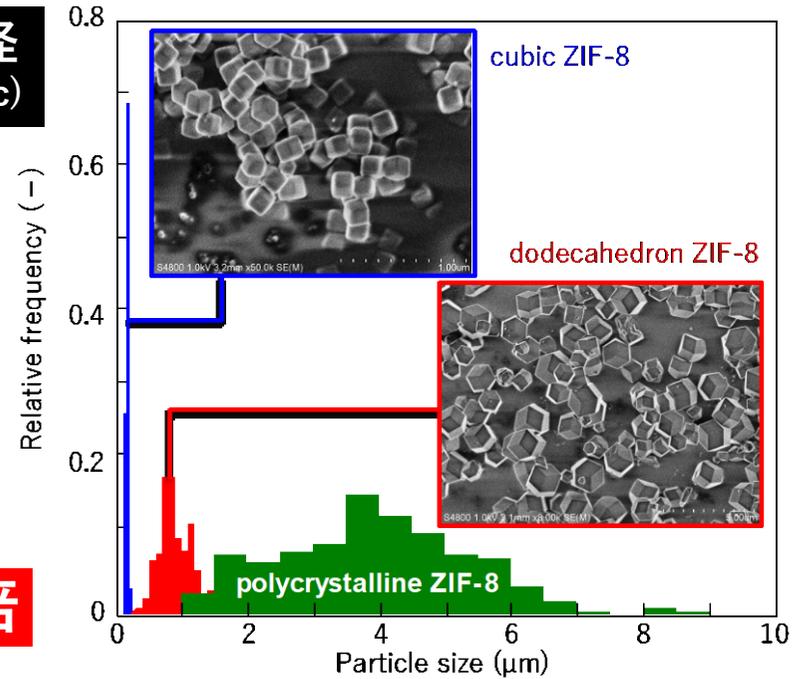


# 微細構造の制御 実施例

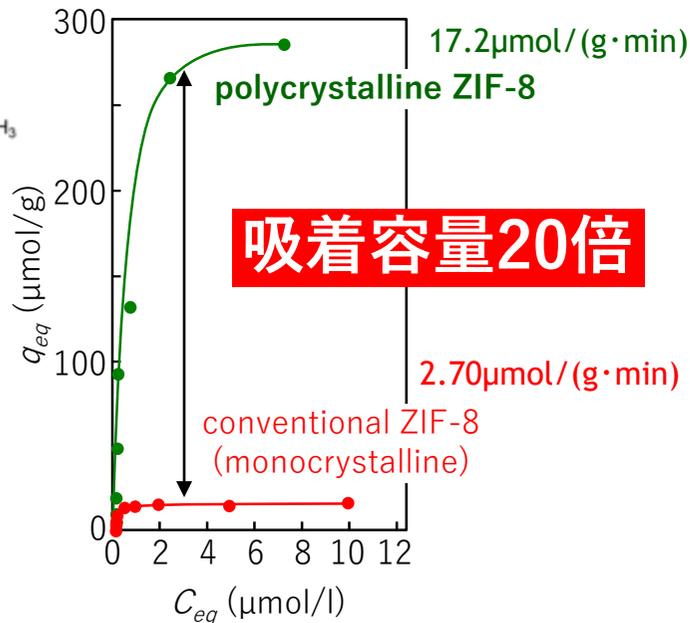
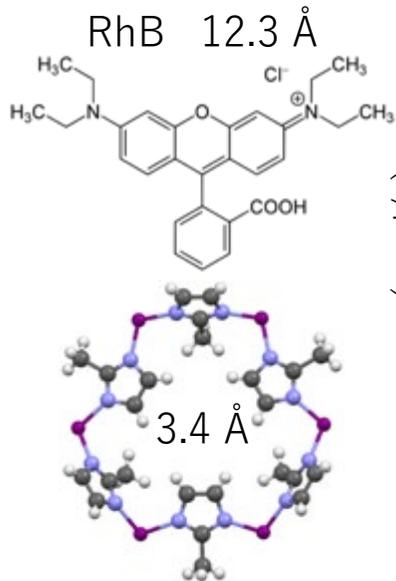
一次粒子  
結晶サイズ



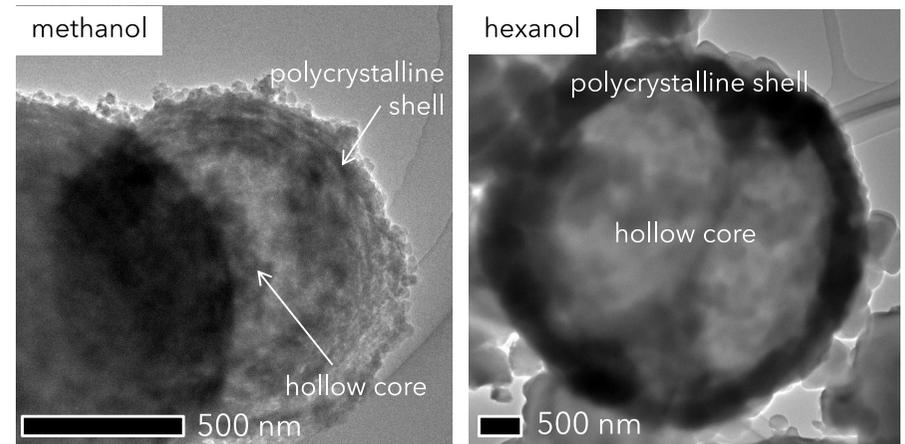
二次粒子径  
(macroscopic)



吸着速度6倍

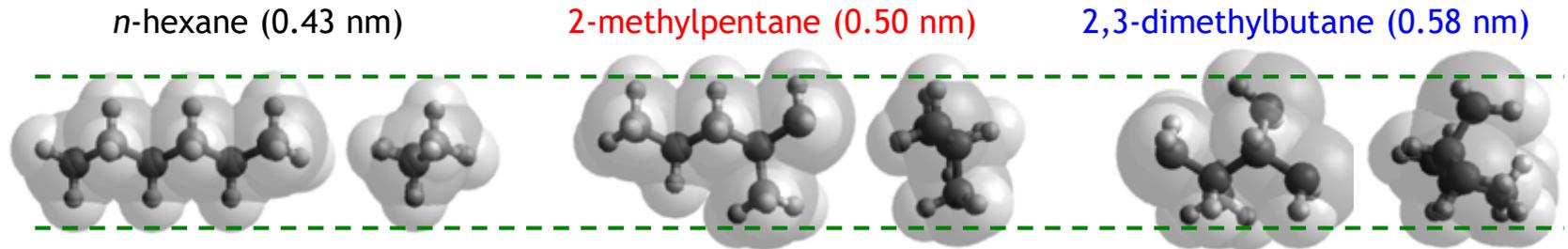


吸着容量20倍

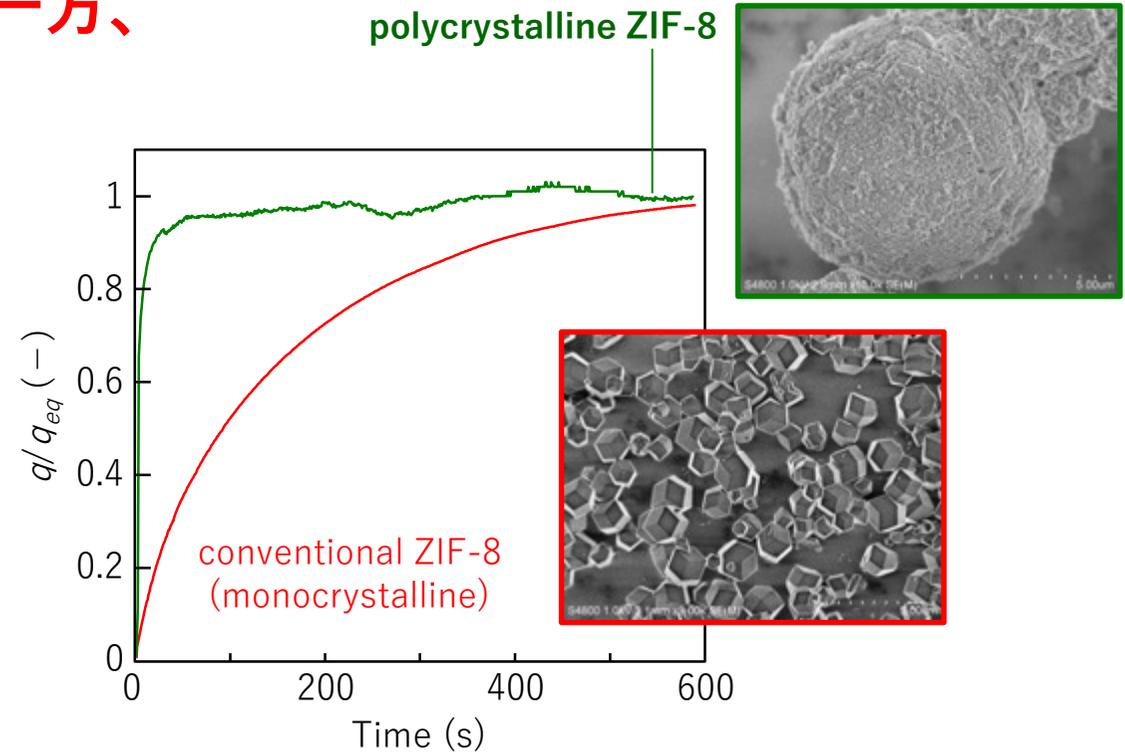
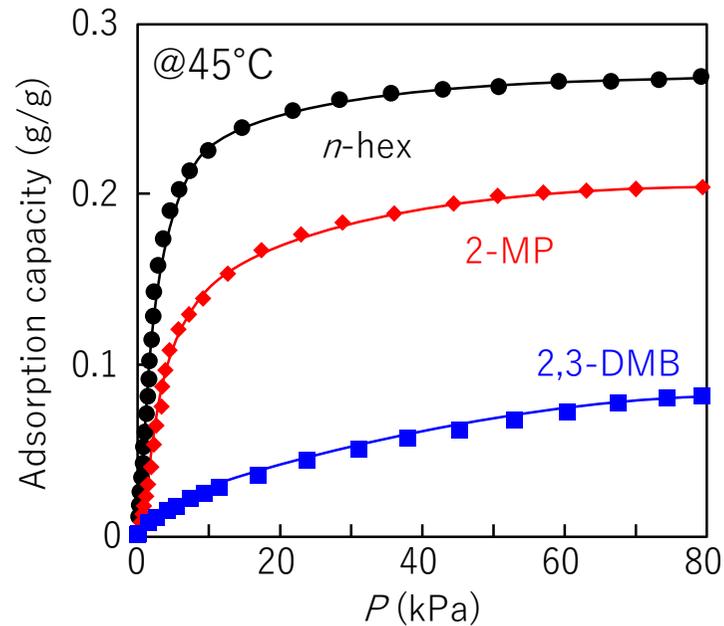


# 炭化水素異性体分離 実施例

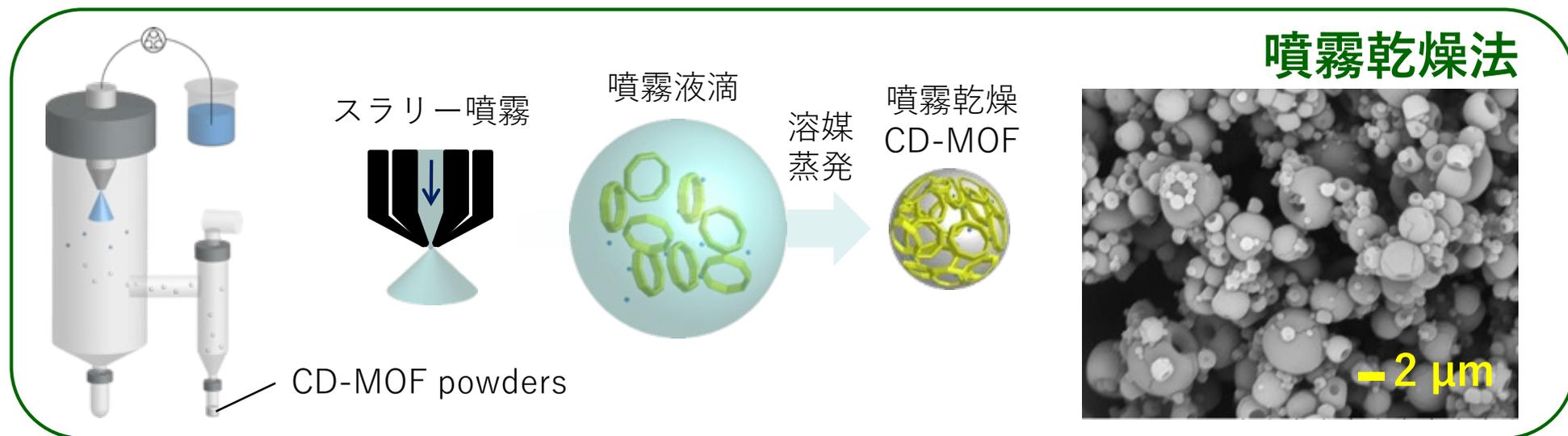
## ヘキサン異性体



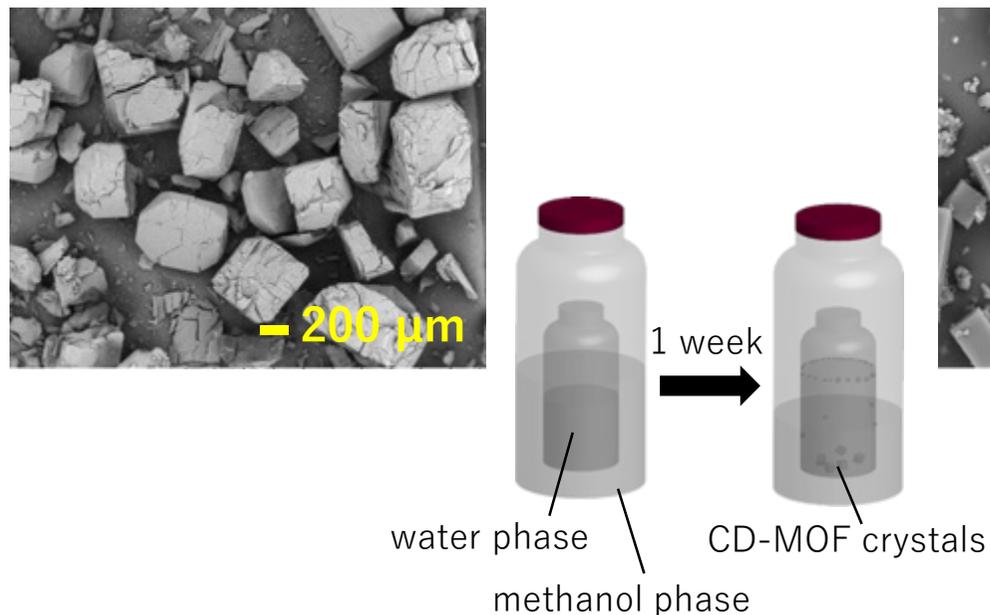
吸着容量に差はない一方、  
吸着速度に大きな差



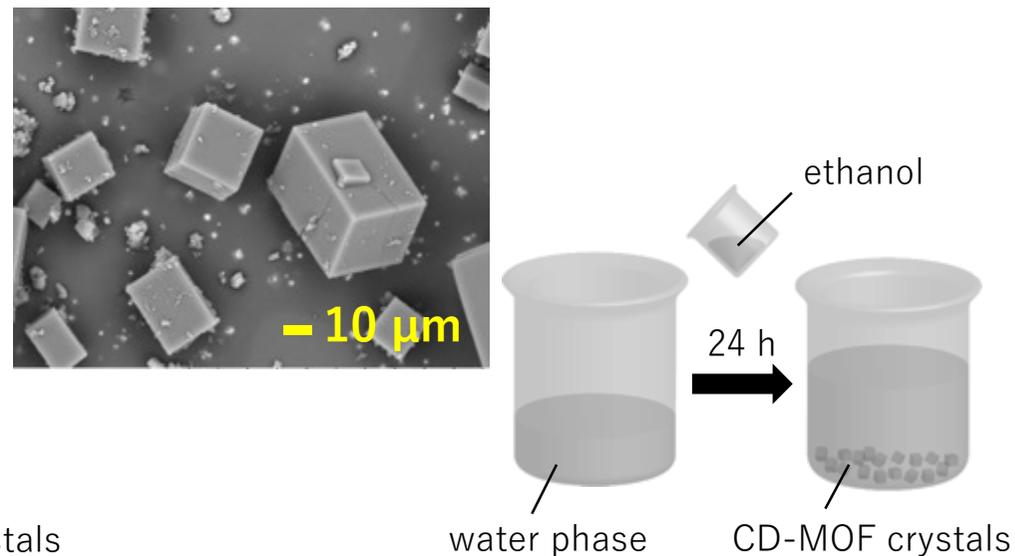
# 噴霧乾燥プロセスの汎用化



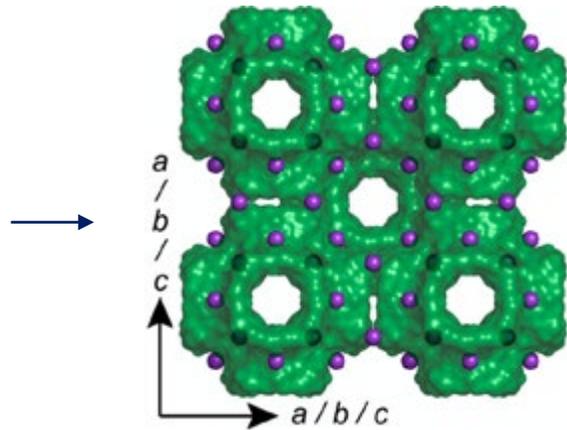
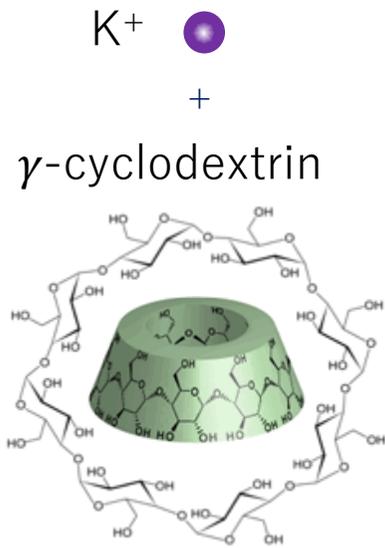
## 従来法 (蒸気拡散法)



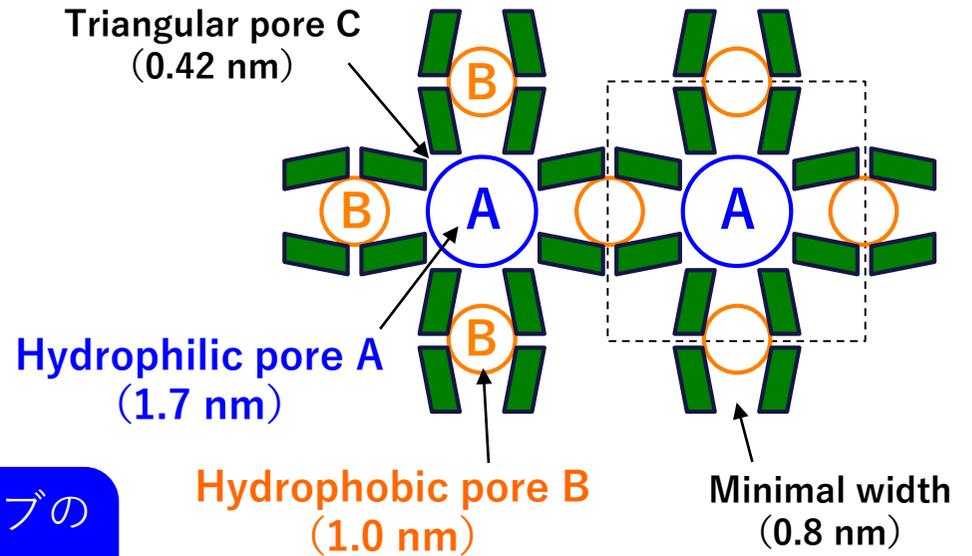
## 改良法 (貧溶媒晶析法)



# ライフサイエンス用MOF



6個の $\gamma$ -CDからなるキューブの内部に親水性細孔



## CD-MOFの特徴

- 両親媒性の細孔をもつ
- 親水性と疎水性物質の両方を同時に内包可
- 結晶内拡散速度が極めて遅い
- 高い比表面積 ( $\sim 1000 \text{ m}^2/\text{g}$ )、高い空孔率 (54%)
- 水に対して易溶、アルコールやヘキサンに不溶
- 生分解性、生体適合性に優れる
- 安価

# MOF-DDS(吸入製剤)



## Advantages of DPI

- ✓ Good stability
- ✓ No propellants
- ✓ Ease of use



$$0.5 \mu\text{m} < D_{ae} < 7 \mu\text{m}$$

|           |                        |
|-----------|------------------------|
| Device    | : Jethaler®            |
| Capsule   | : HPMC#2               |
| Dose      | : 20 mg                |
| Flow rate | : 60 L/min 5s          |
| Stage     | : 2% silicone (hexane) |

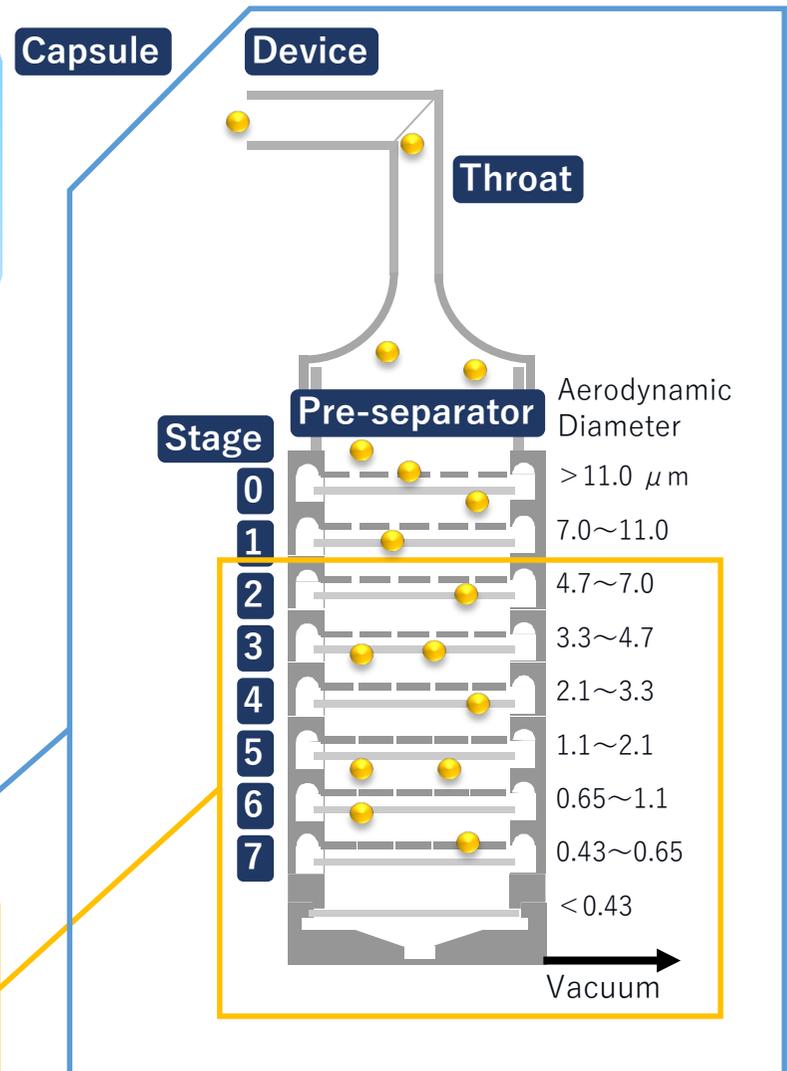
Emitted dose(ED)

$$= \frac{\text{total particle mass on all stages} - \text{mass remaining in capsule}}{\text{total particle mass on all stages}}$$

Fine particle fraction (FPF)

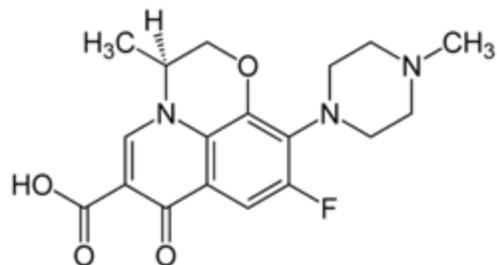
$$= \frac{\text{mass of particles on stages 2 through 7}}{\text{emitted dose}}$$

## Andersen Cascade Impactor (ACI)



# MOF-DDS(吸入製剤)

Levofloxacin (C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)



Pneumonia, Tuberculosis

Mw : 370.38

mp. : 226 °C

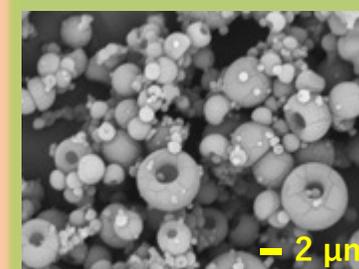
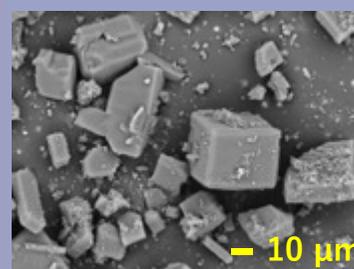
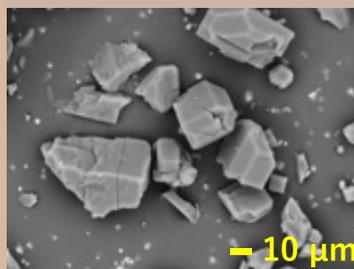
(4mg/mL)

Vapor diffusion

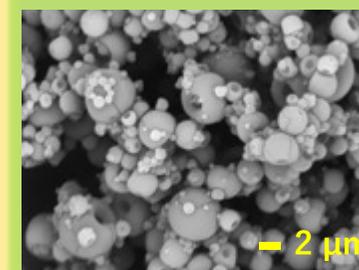
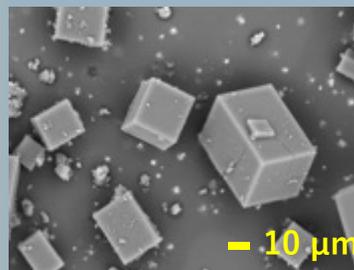
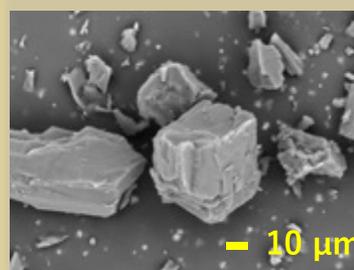
Poor solvent crys.

Spray drying

CD-MOF

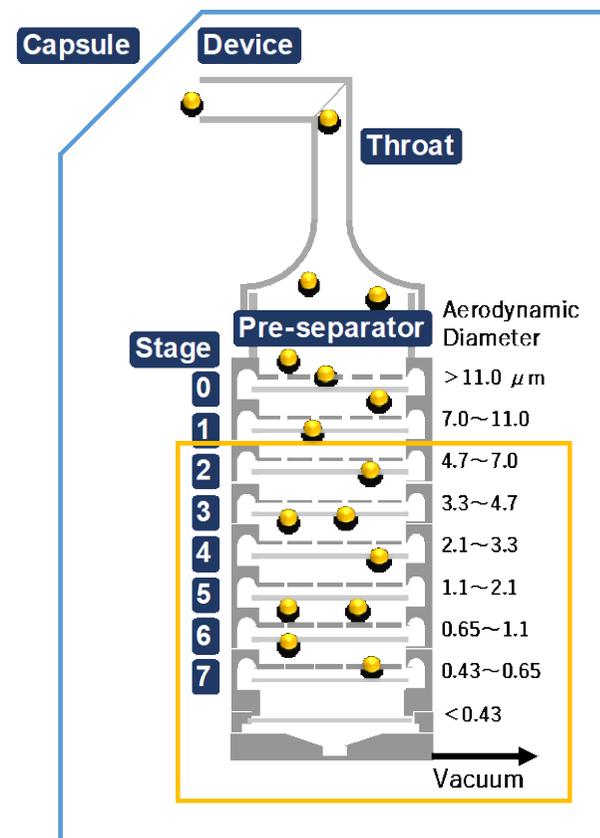
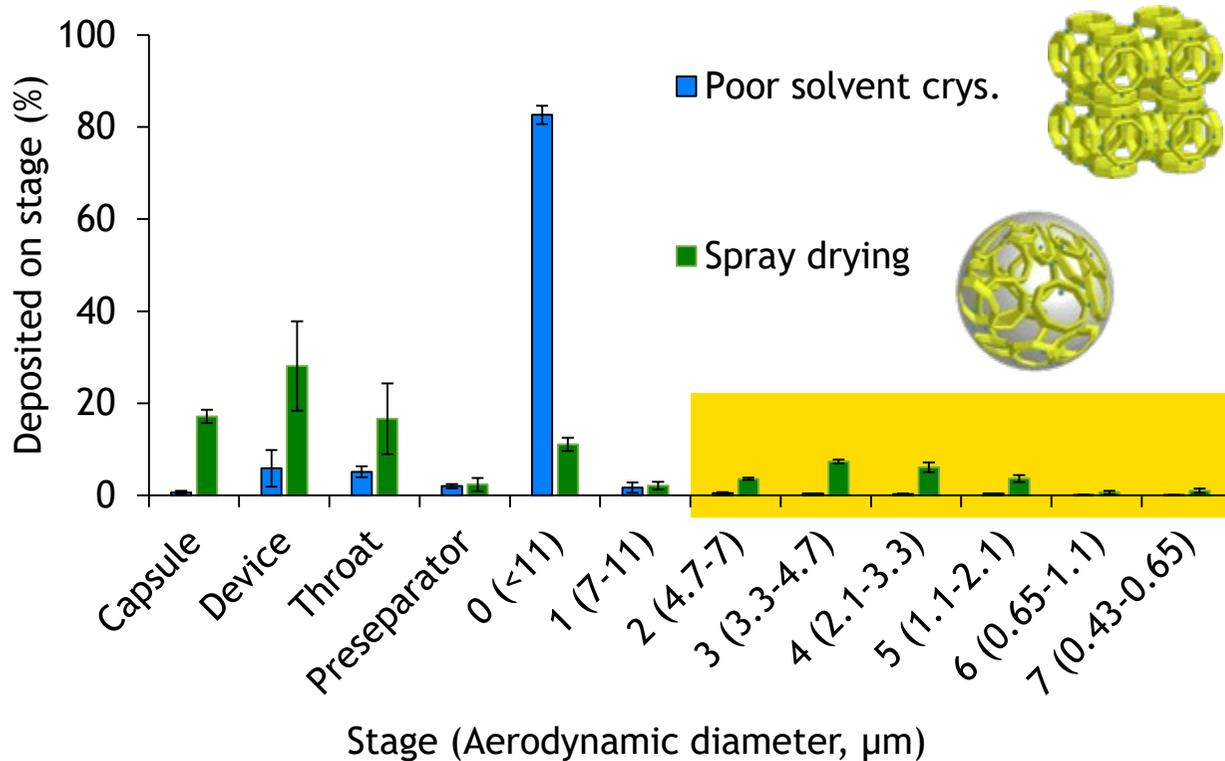


LVFX  
CD-MOF



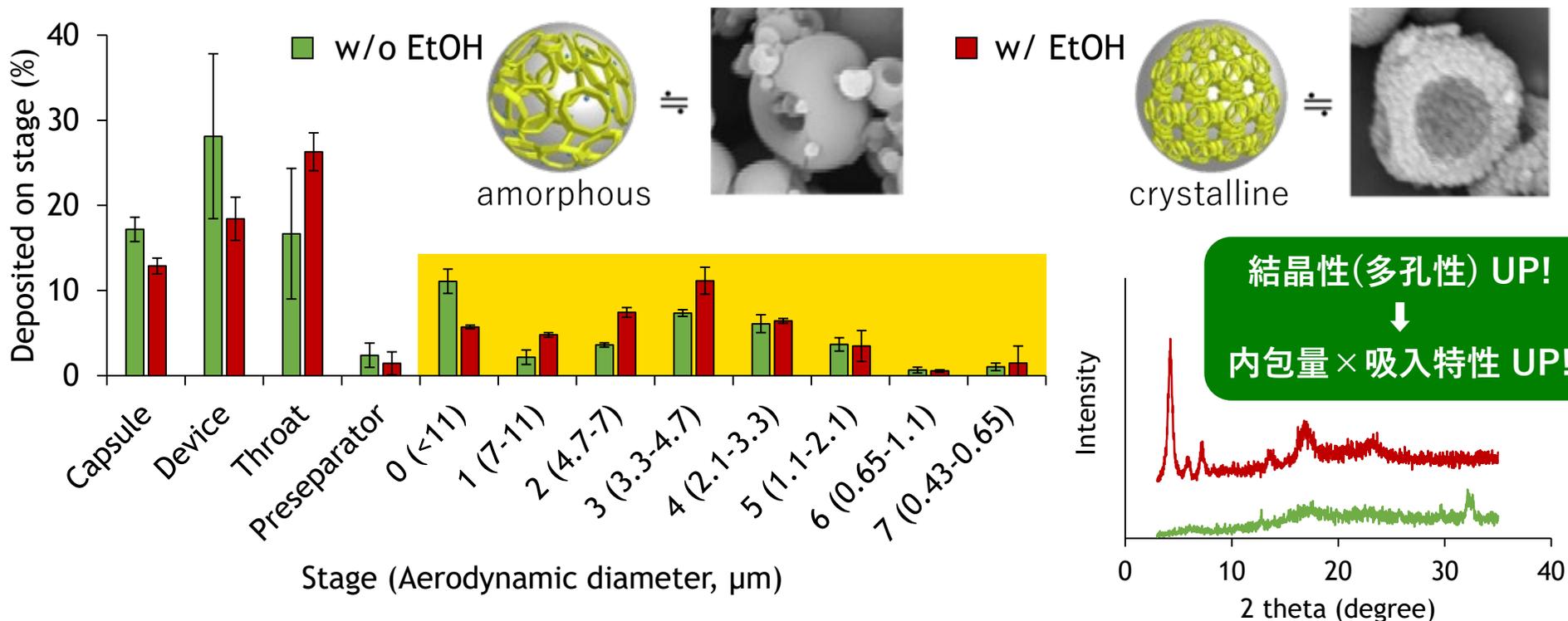
|                                  | Vapor diffusion        | Poor solvent cryst.    | Spray-drying            |
|----------------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| Surface area (m <sup>2</sup> /g) | 918<br>1172 (w/o LVFX) | 1025<br>362 (w/o LVFX) | 17.3<br>19.2 (w/o LVFX) |
| Pore volume (cm <sup>3</sup> /g) | 0.40                   | 0.49                   | 0.04                    |
| D <sub>50</sub> (μm)             | 195                    | 81.9                   | 4.86                    |
| Drug content (μg/mg)             | —                      | 6.46                   | 84.03                   |

# CD-MOFの吸入特性 実施例



| Inhalation parameters/ Methods       | Poor solvent cryst. | Spray-drying     |
|--------------------------------------|---------------------|------------------|
| Emitted fraction (Device - Stage 7)  | 99.32 $\pm$ 0.34    | 82.83 $\pm$ 1.42 |
| Fine Particle fraction (Stage 2 - 7) | 1.89 $\pm$ 0.13     | 27.04 $\pm$ 2.65 |

# CD-MOFの吸入特性



| Inhalation parameters/ Methods           | w/o EtOH         | w/ EtOH          |
|--|------------------|------------------|
| Surface area ( $\text{m}^2/\text{g}$ )   | 17.3             | 40.3             |
| Pore volume ( $\text{cm}^3/\text{g}$ )   | 0.04             | 0.06             |
| $D_{50}$ ( $\mu\text{m}$ )               | 4.86             | 4.40             |
| Drug content ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ ) | 84.03            | 88.54            |
| Emitted fraction (Device - Stage 7)      | $82.83 \pm 1.42$ | $87.12 \pm 0.92$ |
| Fine Particle fraction (Stage 2 - 7)     | $27.04 \pm 2.65$ | $35.00 \pm 2.06$ |

# 新技術の特徴・従来技術との比較

- 溶媒に水を使用。連続合成に成功。
- 多結晶MOFの製造が可能となった結果、多彩な吸着特性が発現可能となった。
- MOFのアモルファス化を利用した構造制御とその応用、薬剤との複合化が可能となった。
- 本技術の適用により、有機溶剤使用量を低減でき、粒子回収が効率化できるため、MOF製造コストが1/2～1/3程度まで削減されることが期待される。

# 想定される用途

- 達成された吸着特性に着目すると、**炭化水素分離**や**CO<sub>2</sub>分離**の用途に展開することも可能。
- MOFの徐放性に着目した**パッケージング素材**。
- バイオ医薬品、バイオ食品、生体用プローブ。  
(**ドラッグデリバリー、ファイトケミカル**)

## 実用化に向けた課題と企業への期待

- 種々のMOFに対する本技術の汎用性拡大が課題。
- 噴霧乾燥設備を持つ、企業との共同によりMOF製造の大規模スケール化が期待できる。
- MOFの用途探索を考えている企業には本技術の導入が有効と思われる。

# 本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 多孔性錯体複合体およびその製造法
  - 特許番号 : 特許第6738571号
  - 出願人 : 関西大学
  - 発明者 : 田中俊輔、宮下凌、三宅義和
- 発明の名称 : 金属有機構造体及びその製造方法
  - 出願番号 : 特願2022-071673
  - 出願人 : 関西大学、大阪医科薬科大学
  - 発明者 : 田中俊輔、中島稔生、藤田脩平、  
門田和紀、戸塚裕一、内山博雅

## 産学連携の経歴

2011年－2012年 JST A-STEP フィージビリティスタディ事業に採択

2018年－2019年 JST A-STEP 機能検証フェーズ事業に採択

企業との共同研究、学術指導等：多数

# お問い合わせ先



**関西大学**  
KANSAI UNIVERSITY

**社会連携部**

<https://www.kansai-u.ac.jp/renkei/>

**産学官連携センター・知財センター**

<https://www.kansai-u.ac.jp/renkei/industry/>



[sangakukan-mm@ml.kandai.jp](mailto:sangakukan-mm@ml.kandai.jp)