界面重合法により調整したマイクロカセル の粒径および粒径分布について

UDC
621.798-181.4
:539.215.2

Particle-Size and Particle-Size Distribution of Microcapsules

Prepared by The Interfacial Polymerization Method

小 石 真 純*・近 藤 保*

KOISHI Masumi

KONDO Tamotsu

粉体を取扱う単位操作には、粉碎・フルイ分け・分級・供給・輸送・造粒・混合・乾燥・ロ過・貯蔵・沈降分離などがあるが、この中でマイクロカセル化技術にもっとも関連のある操作は造粒といえる。造粒とは、Newittによれば、“粉状、塊状あるいは溶液となっている原料を用い、ほぼ均一な形と大きさをもつ粒子を製造する操作”と定義される。すなわち、均一な形と大きさをもつ粒子を製造するという点に関しては、マイクロカセル化も同じであり、そのための調製条件の研究も多くなされている。ここでは、粉体工学における造粒の考え方をも加味してマイクロカセル化技術、特に粒径および粒径分布について解説する。

マイクロカセル (microcapsules) は一般に粒径がおよそ 200μ 以下の顕微鏡的な高分子の微小容器を意味し、内容物の保護、内容物の放出の調節などの機能をもっている。現在までにカセル化が行なわれた内容物質には、ペイント、食品、医薬品、触媒、インキ、顔料、樹脂、溶媒、安定剤、染料、香料、接着剤、硬化剤、発泡剤、農薬、洗剤、バクテリア、ビールス、その他など数多くあり、これらの応用面についての詳しい解説はすでに他誌¹⁾になされているので参照されたい。

マイクロカセルの世界最初の商品化はアメリカの NCR (ナショナル金銭登録機 K. K.) によって行なわれ、その商品が感圧複写紙であったことは周知の通りである。化学的なマイクロカセルの製法は現在のところコアセルベーション法 (coacervation method) と界面重合法 (interfacial polymerization method) が主なものであるが、この感圧紙およびその後の大部分の商品はコアセルベーション法によって作られたものであった。最

近では界面重合法で調製されたマイクロカセル化商品も出現しているようである。

コアセルベーションはマイクロカセル化にとって重要であるばかりでなく、コロイド科学的見地からも興味ある現象である。マイクロカセル化についてはすでに他誌²⁾で解説されており、またコロイド現象としての記述も筆者ら³⁾により行なわれているので、ここでは界面重合法についてのみに説明することにする。さらに、界面重合法のうちでも筆者らの研究室で用いている界面重縮合反応を利用したものに限定し、かつ調製されたマイクロカセルの粒径および粒径分布を中心に記述を進めることにする。

1. 界面重縮合

ポリアミド、ポリエステル、ポリエーテル、ポリフェノールエステルなどはいずれも重縮合反応によって合成される。重縮合反応は一般に反応速度が小さいので、高分子が生成するには高温、低圧の条件が必要である。たとえば、ポリエステル化、ポリアミド化などの反応は、副生する水やアルコールを除くために、 200°C 以上の温度の熔融状態で行なわれている。したがって、合成される高分子はこのような酷な条件下で安定なものに限られていた。また熔融重合の技術は時間のかかる困難な操作であるから、常圧下ですみやかに進行し得る重縮合反応の出現が望まれていた。

1959 年に Du Pont 社の Morgan および共同研究者によって発表された界面重縮合反応⁴⁾はまさにこの要求に答えるものであった。この方法は液/液界面において、両方の液相に溶解していた反応試薬どうしの間で重縮合反応が、常温、常圧下で起こることに基づいている。たとえば、セバコイルクロリドを溶解した四塩化炭素相と 1,6-ヘキサメチレンジアミンを溶解した水相を接触させ

昭和 45.3.31 受理

* 東京理科大学薬学部

東京都新宿区市ヶ谷船河原町 12

ると直ちに境界面でナイロンが生成する⁵⁾。このとき、ナイロンが生成したことはガラス棒を界面に触れて引き上げると膜が付着してくることで確かめられる。

さて前述のようにここで取扱う界面重合反応はすべて界面重縮合反応であるが、簡単化のため以下では界面重合反応といえはすべて界面重縮合反応を意味することにする。

2. 界面重合法によるマイクロカプセルの製法

界面重合反応を利用してマイクロカプセルを調製する最初の報告は、カナダの Chang によってなされており⁶⁾、それとはほぼ同じ頃わが国で特許申請がパイロット万年筆(株)によって独立になされている⁷⁾。

ここでは、Chang の方法⁸⁾をもとにして多少改良を加えた、現在われわれの研究室で使用している製法を述べる。

この方法によってすでにポリエーテル⁹⁾、ポリフェノールエステル⁹⁾、およびポリフタルアミドマイクロカプセル¹⁰⁾が作られている。

マイクロカプセル化は、図-1 に示すようにつぎの3工程からできている。すなわち、(1) 乳化 (造粒工程)、(2) 界面重合 (カプセル化工程)、(3) 遠心分離 (分離工程) である。

例をポリフタルアミドマイクロカプセルにとってみると調製法はつぎの3工程になる。

(1) マイクロカプセル化する溶液をそれと混合しない液中に機械的に乳化する。たとえば、1,6-ヘキサメチレンジアミンまたはジエチレンジアミンと炭酸ナトリウムを溶かした水溶液を Span 85 を乳化剤として、クロロホルム-シクロヘキサン混合溶媒 (体積比で 1:4 または 1:3) 中に乳化し W/O 型エマルションを作る。

(2) かくはんを止めずに、(1) で生成したエマルションに前と同じ混合溶媒に溶かした *p*-フタロイルジクロリドを加える。これによってエマルション中の水滴表面、すなわち界面の混合溶媒相内で *p*-フタロイルジクロリドとジアミン間に重縮合反応が起こりポリフタルアミドが生成する。炭酸ナトリウムはこの反応で生じた塩化水素を中和する役割をする。一般に反応温度は 0~4°C 程度で、*p*-フタロイルジクロリドとジアミンのモル

比はほぼ 1:1 である。

(3) 生成したマイクロカプセルを遠心分離し、もし必要ならば Tween 20 のような分散剤を用いて水中に移行させることもできる。

界面重合法によるマイクロカプセルの調製は、上記の説明より明らかなように、液体を内部に含むものを作るのに適しているように思われる。もちろん、水と油の割合を交換すれば油を内部に含むようなマイクロカプセルを作り得る。

しかし、前の例の調製法のままで油状物質をカプセル化することも可能である。すなわち、マイクロカプセル化する油状物質をあらかじめ水溶液中に乳化 (O/W 型エマルション) 後、このエマルションを含む前述の水溶液を工程(1)の方式で混合溶媒中に再乳化する。以下、工程(2)~(3)をへて生成したマイクロカプセルを取り出すことができる¹¹⁾。この際、二度目の乳化過程で最初のエマルションが破壊されないように工夫することが大切である。

固体粒子を内蔵するマイクロカプセルを作るには、界面重合法より、むしろコアセルベーション法の方が適当といえるが、ここでは界面重合法で調製した無水ケイ酸の超微粒子 (10~20 μ m, 比重 1.10~1.16 (20°C), pH 9.5~10.0) を含む水溶液を前述のポリフタルアミド膜でカプセル化した例を写真-1 に示す¹²⁾。顕微鏡写真からわかるように光を透過しないので、カプセル内部が黒っぽくなっている。このことは後出の写真で示す水のみを内蔵するポリフタルアミドマイクロカプセルとはまったく異なっているところである。カプセルされた無数のケイ酸超微粒子の性質とカプセル化する前の性質との比較については目下検討中である。

ここで乳化剤として用いた Span 85 のもう一つの役割は高分子の生成に関与しているということである。

一般に界面重合法によってマイクロカプセルが最も取

造粒工程 → カプセル化工程 → 分離工程

図-1 マイクロカプセルの調製原理

写真-1 水中に分散した無水ケイ酸の超微粒子を内蔵するポリフタルアミドマイクロカプセル (×600)

表-1 1,6-ヘキサメチレンジアミンの分配に対する
乳化剤濃度の効果*

Span 85 濃度 % (v/v)	分配係数 (水/有機溶媒)
0	20.71
2.0	11.35
5.0	8.04
7.5	5.93
10.0	5.22
12.5	4.78
15.0	3.99

* かくはん速度: 620rpm, (1:4) 混合溶媒

表-2 1,6-ヘキサメチレンジアミンの分配に対する
かくはん速度の効果*

Span 85 濃度 % (v/v)	かくはん速度 (rpm)	分配係数 (水/有機溶媒)
0	237	28.16
0	620	20.71
0	1,100	14.82
5.0	237	8.21
5.0	382	8.10
5.0	620	8.04

* (1:4) 混合溶媒

量よく得られるためには溶媒の種類, 乳化剤濃度などを適切に選ぶ必要がある。乳化剤は元来エマルジョン粒子の大きさを決める役割をするものであるが, マイクロカプセル化においては反応試薬の分配係数にも大きい影響を及ぼしている。

表-1, 2 は 0.45M 炭酸ナトリウムを含む水相とクロロホルム-シクロヘキサン混合溶媒 (1:4) 有機相に対する 1,6-ヘキサメチレンジアミンの分配に対する Span 85 濃度およびかくはんの影響を示したものである¹⁰⁾。

ジアミンの分配係数は Span 85 濃度やかくはん速度に大きく支配され, 特に Span 濃度による影響が大きい。

また, 分配係数値がある程度小さくならないとマイクロカプセルの収量がよくない。このことは Span 85 が乳化作用と同時に膜ポリマーの生成に関与していることを示すものといえよう。すなわち, Span 85 はジアミンの有機相への溶解促進作用をもつことになる。このことによって膜ポリマーの生成が容易となるであろう。

また, ポリエーテルの場合は, Span 85 が存在しないとマイクロカプセルの生成は見られない。このような乳化剤の役割については, 従来まったく知られていなかったことである。

3. 面重重合法により調製した マイクロカプセルの性質

前述のような界面重合法によって調製されたマイクロカプセルが, どのような性質をもっているかを以下で論ずることとする。

3.1 形状

図-1 の造粒工程でつくられたエマルジョン粒子は, 通常のかくはん条件下では表面積を最小とするように球形をしている。したがってエマルジョンを出発点としたマイクロカプセル粒子もすべて球形である。写真-2(a), (b), および写真-3 は, それぞれポリフタルアミドとポリフェノールエステルマイクロカプセルの顕微鏡写真で

写真-2 水中に分散したポリフタルアミドマイクロカプセル (×600) (a) 乳化剤を用いて調製したもの, (b) 乳化剤を用いず調製したもの

写真-3 水中に分散したポリフェノールエステルマイクロカプセル (×600)

写真-4 Dowex 50W-12 を内蔵したナイロンマイクロカプセル

ある。写真-2(b) は乳化剤を用いず機械的かくはん速度を 620rpm に設定して作ったマイクロカプセルである。同かくはん速度で乳化剤 Span 85 (5%, v/v) を用いたマイクロカプセル (写真-2(a)) に比較して粒径が大きい、形状はすべて球状である。

また写真-3 はポリフェノールエステルマイクロカプセルの顕微鏡写真で、小さいマイクロカプセルを内蔵した大きいマイクロカプセルが存在する。

写真-2(a), (b) のポリフタルアミドマイクロカプセルでは、このような二重カプセルが見当たらないのと対照的である。二重カプセルが調製のどの工程で生ずるのかについては、現在研究中であるが、推論めいたことをいえばカプセル化工程、すなわち界面重合段階において生成する可能性が大きいと思われる。

したがって、小粒子を含んだ二重カプセルは機械的にも弱い膜であることが予想されるが、実際に遠心力場においてこわれやすいことが見いだされている。

一般に、ポリフタルアミドのような強い膜をもつ場合には、このような二重カプセルの生成はほとんど起こらない。ところで、固体粒子を内蔵したマイクロカプセルの具体的な例を調べてみると、写真-4 のようにイオン交換樹脂 Dowex 50W-12 を内蔵するナイロンマイクロカプセルがある¹³⁾。写真-4 は写真-1 の場合と違って、普通に取扱われている固体粒子を内部に含む例であるが、この場合にも、カプセルの形状はすべて球状である。したがって界面重合法によっても調製条件を工夫すれば、コアセルベーション法と同様に固体粒子を内部に含むものを作ることができる。

3.2 大きさ

(a) マイクロカプセルの製法から容易に想像できるように、粒径は乳化工程で決まるといってよい。したがって粒径は乳化条件、すなわち乳化剤の種類、濃度および機械的かくはん速度によって支配される。一般に、乳化条件¹⁴⁾に関する基礎的因子には、液体特に外相の粘

性、二液界面粘性、粒子荷電、界面張力、界面の機械的強度、液体の密度差、粒子濃度、粒子の大きさ、粒度分布などがあり、これらの基礎的因子を支配する因子には、液相体積比、乳化剤 (HLB)、粉体の存在、粉体のヌレ、器壁のヌレ、電解質の種類と濃度、pH、乳化系各成分の添加方法、振とう、かくはん、化学反応、溶解度、拡散係数、温度などが考えられている。もちろん、乳化の方法、たとえば超音波乳化、ホモジナイザー、ミキサー、かくはん器、ディスパーなどのどの乳化器を用いるかで乳化状態もかわってくる。さらに乳化剤の種類の効果も考えねばならない。ただ、筆者らの用いた界面重合法に関してはっきりしている点は次のことがらである。すなわち、乳化工程では O (油)~W (水) 相系から油中水滴型 (W/O 型) を生成させること、分散相体積分率が低くかつ乳化剤を使用していること (調製条件の検討で乳化剤を使用しないいくつかの場合を除いて) から分散過程が支配的であって、いくつかの合一過程も考えられるが乳化の一定時間後には比較的安定した動的平衡を保った状態にできること、かくはん条件 (回転数、かくはん機種類と諸寸法、かくはん槽形状および諸寸法) が常にはっきりしていること、および連続相の物性値 (密度、粘度、界面張力など) がほぼ一定であることなどである。

ここでは、上述の乳化条件で作られたマイクロカプセルの粒径に対する乳化剤の種類、濃度および機械的かくはん速度、分散相の状態などの効果を説明する。なお、エマルション系の粒径解析については文献 15 を参照し

図-2 ポリフタルアミドマイクロカプセルの粒径分布に対する乳化剤濃度の影響 (620rpm, (1:4) 混合溶媒*, ジアミンとして 1,6-ヘキサメチレングジアミン使用)*クロロホルム-シクロヘキサン

図-3 ポリフタルアミドマイクロカプセルの粒径分布に対する乳化剤濃度の影響 (620rpm, (1:3)混合溶媒, ジアミンとしてジェチレンジアミン使用, 乳化剤は Span 85 使用)

て頂くこととし、ここではその説明を省略する。

図-2 および図-3 はかくはん速度を 620rpm に設定し、Span 85 濃度を変えたときのポリフタルアミドマイクロカプセルの粒径分布曲線である¹⁰⁾。いずれの場合も乳化剤濃度が大きくなるほど粒径分布曲線はせまく、かつ鋭くなり、また平均径が小さくなるのがわかる。また乳化剤濃度がある程度以上になると粒径に対する効果はほとんど消失してしまうことがわかる。さらに溶媒組成の粒径分布曲線への効果は見いだせないが、このこと

図-5 ポリフタルアミドマイクロカプセルの粒径分布に対するかくはん速度の効果 (Span 85 濃度: 0 (1:4)混合溶媒, ジアミンとして 1,6-ヘキサメチレンジアミン使用)

図-4 ポリフタルアミドマイクロカプセルの粒径分布に対する乳化剤濃度の影響 (620rpm, (1:3)混合溶媒, ジアミンとして 1,6-ヘキサメチレンジアミン使用, 乳化剤は Span 85 使用)

図-6 ポリフタルアミドマイクロカプセルの粒径分布に対するかくはん速度の効果 (Span 85 濃度: 5% (v/v) (1:4) 混合溶媒, ジアミンとして 1,6-ヘキサメチレンジアミン使用)

は図-4 と図-2 の比較でより確かなものといえよう。

次に、ポリフタルアミドマイクロカプセルの粒径分布に対するかくはん速度と Span 85 濃度の効果を図-5 と図-6 に示す。Span 85 を用いないと図-5 から明らかなようにかくはん速度の増大は粒径を小さくし、かつ平均径をも小さくする。このことはかくはん速度が大きいとせん断力が大きくなるので、生成したエマルジョン粒子も小さくなるためであろう。また、分散過程が支配的な条件下でエマルジョン粒子を生成させていることにもよる。しかし、図-6 のように一定濃度の Span 85 が存在するとかくはん速度の効果がほとんど消失し、かくはん速度が増大するにつれていくらか粒径分布がせまくなり、また平均粒径が小さくなるのがわかる。

なお、これらの大きさに関する測定は、生成マイクロカプセルを遠心分離後、分散剤 Tween 20 を用いて水中に分散した状態のものに対して行なった。

表-3 および表-4 に以上の結果をまとめて平均径 d_1 、面積平均径 d_2 、体積平均径 d_3 、および平均径の標準偏差 δ を与えてある。粒径分布曲線がせまく鋭いほど一般に標準偏差が小さく、粒径が均一になることが明らかである。なお、先に粒径分布に対する溶媒組成の効果が見いだせないことを説明したが、平均径に関しては溶媒組

表-3 ポリフタルアミドマイクロカプセルの平均粒径に及ぼす機械的かくはん速度および乳化剤濃度の効果*

速度設定 rpm	Span 85 濃度 % (v/v)	p-フタロイルジクロロド			
		$d_1(\mu)$	$d_2(\mu)$	$d_3(\mu)$	δ^{**}
237	0	8.55	17.89	45.18	15.71
620	0	5.12	5.89	6.58	2.91
1100	0	2.45	2.72	3.01	1.17
620	2.0	2.98	3.33	3.72	1.50
237	5.0	2.99	3.35	3.73	1.51
382	5.0	2.93	3.25	3.64	1.40
620	5.0	2.85	3.09	3.34	1.18
620	10.0	2.68	3.01	3.35	1.37
620	15.0	2.67	2.90	3.16	1.12

* (1:4)混合溶媒, ジアミンとして 1,6-ヘキサメチレンジアミン使用

** 平均径 d_1 の標準偏差

表-4 ポリフタルアミドマイクロカプセルの平均粒径に及ぼす乳化剤濃度の影響*

使用ジアミン	Span 85 濃度 % (v/v)	p-フタロイルジクロロド			
		$d_1(\mu)$	$d_2(\mu)$	$d^3(\mu)$	δ^{**}
1,6-ヘキサメチレンジアミン	5.0	2.08	2.23	2.38	0.80
	10.0	2.00	2.12	2.25	0.70
	15.0	1.90	2.01	2.14	0.64
ジェチレンジアミン	2.0	2.44	2.71	3.04	1.19
	5.0	2.26	2.39	2.53	0.79
	10.0	2.00	2.12	2.25	0.70
	15.0	2.01	2.15	2.27	0.75
	20.0	1.94	2.08	2.21	0.76

* かくはん速度: 620rpm, (1:3)混合溶媒使用

** 平均径 d_1 の標準偏差

図-7 ポリフタルアミドマイクロカプセルの平均粒径に対する乳化剤濃度の影響 (620rpm, (1:4)混合溶媒, ジアミンとして 1,6-ヘキサメチレンジアミン使用)

成の効果が認められ, クロロホルム-シクロヘキサン混合溶媒 (体積比, 1:3) の方が (1:4) 混合溶媒に比較して平均径が小さかった。

図-7 は表-3 の結果のなかで, かくはん速度を 620 rpm に設定した場合のポリフタルアミドカプセルの平均径に対する Span 85 濃度の影響を示したもので, 乳化剤濃度が大きくなると各平均粒径が小さくなるのがわかる。また乳化剤濃度がある程度以上だと粒径への効果はほとんど消失してしまうといえる。このことは, 図-2 の粒径分布曲線に対する乳化剤濃度の効果とまったく同じ傾向である。

以上, 大きさに関するデータは, 「個数分布の測定法」の一つである光学顕微鏡法¹⁶⁾をいくぶん改良して用い求めた結果である。一般に光学顕微鏡では解像力の点から測定可能な最小粒子径は 1μ 程度までである。普通, 粒子径は接眼測微計によって直接定方向径を視野内で測定したり, 視野内の粒子像を写真撮影後に印画紙上に引伸して測定する。筆者らの方法は水中に分散したマイクロカプセルを血球計算器 (Haemocytometer) の計算室に入れたのち, 顕微鏡下で観察後, 無作為に視野を選び写真撮影する。現像フィルムはスライドを用いて方眼紙上に一定倍率で拡大投影される。投影粒子像の粒径はあらかじめ方眼紙上に設定された標準長さスケールとの比較で読みとられ, 約 10^3 個の測定値は IBM-1620 電子計算機を使用して計算される。なお, 血球計算器を使用する理由は計算室底に縦横線がありこの線の長さが標準長さスケールとして活用できるからである。すなわち, 1 mm^2 の面積を有する正方形が縦横それぞれ 21 本の直線により 400 の小正方形に分け刻まれている。したがって各正方形の 1 辺は $1/20\text{ mm}$, その面積は $1/400\text{ mm}^2$ である。この辺の長さ $1/20\text{ mm}$ (50μ) を前述の方眼紙上に一定の大きさに拡大投影して標準長さを決めておけばよい。

前述の乳化条件に関する実験とほぼ同一傾向の結果が

図-8 ナイロンマイクロカプセルの平均径に対するかくはん速度の効果 (Jumbo stirrer 使用, Span 85 濃度: 15% (v/v) (1:4) 混合溶媒, ジアミンとして 1,6-ヘキサメチレンジアミン使用) 大きい番号ほどかくはん速度が大きい

図-9 コロジオンマイクロカプセルの平均径に対するかくはん速度の効果 (Jumbo stirrer 使用, Span 85 濃度: 1% (v/v) 界面コセルペースション法でカプセル調製)

* 大きい番号ほどかくはん速度が大きい

図-10 ナイロンマイクロカプセルの平均径に対する乳化剤濃度の影響 (Jumbo stirrer 使用 (目盛番号 5 に設定) (1:4) 混合溶媒, ジアミンとして 1,6-ヘキサメチレンジアミン使用)

Chang ら⁸⁾ によって報告されている。図-8、図-9 および図-10 は、それぞれナイロンマイクロカプセルの平均径に対するかくはん速度の効果、コロジオンマイクロカプセルの平均径に対するかくはん速度の効果およびナイロンマイクロカプセルの平均径に対する乳化剤濃度の影響である。図-8 および図-9 の結果は表-3 の結果と対比でき、図-10 は図-7 と比較できる。いずれも類似の傾向を示している。

次に、乳化条件の中でマイクロカプセルの粒径を支配すると考えられる乳化剤の種類を変えた場合の効果について述べる。

図-11 および図-12 は、かくはん速度を 620rpm に設定し、かつ乳化剤濃度を 5% (v/v) に一定にしたときの乳化剤の種類、HLB の効果を示したもので¹⁷⁾、用いた乳化剤は Span 80 (HLB=4.3) および Span 85 (HLB=1.8) である。Span 85 のみを用いた場合の方が平均径が小さく、かつ粒径分布曲線がせまくそして鋭くなっている。Span 85 と Span 80 を混合すると、平均径は両乳化剤単独使用のときの平均径の中間値を示すが、粒径

分布曲線は Span 80 の場合と異なり、Span 85 の場合にきわめて近くなる。したがって、ある程度粒径の整ったマイクロカプセルを作るには乳化剤の種類、特に乳化剤の活性度-HLB の選定が重要といえる。

(b) 重合条件、すなわち反応試薬濃度、温度、反応時間などを一定にしたときに生成するマイクロカプセルの粒径は乳化条件によって左右されることを見た。もし可能な範囲の乳化条件を一定にして重合条件を変えるとどうなるであろうか。この場合、マイクロカプセル径に変化が現われないよ

うに思われるかも知れないが、われわれの経験から実際に粒径は重合条件によってかなり変化することがわかった。このことはまったく同じ条件で作ったポリフタルアミドマイクロカプセル、ナイロンマイクロカプセルおよびポリエーテルマイクロカプセルの粒径と粒径分布曲線が違うことから明らかである。図-13 は前述の 3 種マイクロカプセルの粒径分布曲線でポリエーテル>ナイロ

図-11 ポリフタルアミドマイクロカプセルの粒径分布に対する乳化剤の活性度-HLB の影響 (かくはん速度 620rpm (1:3) 混合溶媒, ジアミンとしてジエチレンジアミン使用, Span 85 濃度: 5% (v/v))

図-12 ポリフタルアミドマイクロカプセルの平均径におよぼす HLB の効果 (かくはん速度 620rpm, (1:3) 混合溶媒, ジアミンとしてジエチレンジアミン使用, 乳化剤濃度: 5% (v/v))

図-13 通常の条件で調製されたマイクロカプセル(調製温度: 3°C, 遠心分離せずに水中に分散) (A) ナイロンマイクロカプセル, (B) ポリフタルアミドマイクロカプセル, (C) ポリエーテルマイクロカプセル 写真-7の(A), 写真-5の(B), 写真-6の(B)

ン>ポリフタルアミドの順序で平均径の減少することがわかるであろう。そこで重合条件の相違で生成したマイクロカプセルの径におよぼす影響をもう少し詳細に考察してみよう¹⁸⁾。

乳化条件はすべて一定で、乳化剤 Span 85 の濃度は10%(v/v)、かくはん速度は620rpmである。重合反応を行なわせる温度を通常の約3°C(氷浴)から寒剤を用いて-10°C付近まで下げたときにポリフタルアミドマイクロカプセルの粒径は増大した。温度降下は実験上の制約により乳化段階から行なわなければならないので、乳化条件も多少変化すると考えられるが、そのために起こる粘度上昇、界面張力増加はエマルションの粒径の増大をほとんどもたらさないであろう。したがって、マイクロカプセル径の増大は主として温度降下によって重合反応速度が低下したために起こったと考えてよいであろう。一方、反対に温度を上昇させた場合にはポリエーテルマイクロカプセルの粒径の減少が見られた。このことは温度上昇が重合反応速度の増加に寄与したためと思われる。写真-5(B), (C)および写真-6(A), (B)は、前述のマイクロカプセルの顕微鏡写真である。また、これらの粒径分布曲線を図-14(B), (C)および図-15(A), (B)に示す。

次に、他の重合条件、たとえば反応試薬の濃度を小さくしても温度降下の場合と同じような効果が観測された。写真-5(A), (B)はポリフタルアミドマイクロカプセルを調製する際に、フタロイルジクロリドの濃度を変えると生成したカプセルの径が変化する模様を示す。一

写真-5 水中に分散したポリフタルアミドマイクロカプセル (×600) (A) フタロイルジクロリドを希釈して調製(3°C) (B) フタロイルジクロリドを希釈せず調製(3°C, 通常の調製条件) (C) フタロイルジクロリドを希釈せず調製(-10°C) (D) フタロイルジクロリド-ベンゾイルクロリド混合物(モル比: 2:3)を用いて調製(3°C) (Bの濃度の0.6倍)

般に反応速度は反応試薬の濃度によって大きく影響されるから、このことが生じたマイクロカプセルの径に反映したものであろう。また、写真-5(D)に示したのはフタ

写真-6 水中に分散したポリエーテルマイクロカプセル ($\times 600$) (A) 30°C で調製したもの (B) 3°C で調製したもの (通常条件). 大きい粒径をもつ代表的カプセル

図-15 ポリエーテルマイクロカプセルの粒径分布に対する調製温度の影響 (Span 85 濃度: 10% (v/v) (1:3) 混合溶媒, ジアミンとしてジエチレンジアミン使用, 620rpm) (A) 30°C で調製したもの (B) 3°C で調製したもの (通常条件)

* 調製後, 遠心分離せずに水中に分散

重合反応の速度がマイクロカプセルの粒径に影響を及ぼすとすれば, 反応時間の長短が生成マイクロカプセルの粒径に影響すると予想されるが, 事実はこれに反してほとんど影響は見られなかった。

以上の結果から考えて, カプセル化工程, すなわち界面重合反応段階でマイクロカプセルの粒径を変化させるのは重合反応の初期段階の反応速度で, この値が大きければ生成したマイクロカプセルの径は乳化段階で生じたエマルジョン粒子の径と同じになり (通常調製条件下で作ったポリフタルアミドマイクロカプセルがこの例にあたる), また逆に反応速度が小さいとマイクロカプセルの粒径はエマルジョン粒子の径よりも大きくなるといえるであろう。それならばどうして反応速度が小さいとマイクロカプセル径が大きくなるのだろうか。これは次のように推論される。反応開始と同時にエマルジョン粒子の表面には高分子の膜ができるが, かくはんが乳化段階に引き続いて行なわれているので, 粒子どうしの衝突が起きていることは確である。たとえ分散過程が支配的な条件下であっても, もし重合反応の速度が小さければ粒子表面の生成高分子膜は弱く, また被覆の度合いが小さいであろうから衝突によって粒子どうしが合一する可能性が大きいと思われる。したがってマイクロカプセル径は初めのエマルジョン粒子の径よりも大きくなる。

以上の推論に対する明らかな事実は表-5 に示すマイクロカプセルの粒径と膜ポリマーの固有粘度の相関であり, この結果からもほぼ前記の考え方でよいと思われる。

図-14 ポリフタルアミドマイクロカプセルの粒径分布に対する調製条件の影響 (Span 85 濃度: 10% (v/v) (1:3) 混合溶液, ジアミンとしてジエチレンジアミン使用, 620rpm)

* 図中の記号 A~D は写真-5 の記号と同じ (調製後, 遠心分離せずに水中に分散)

ロイルジクロリド-ベンゾイルクロリドの混合物 (モル比, 2:3) を用いて作ったポリフタルアミドマイクロカプセルである。ベンゾイルクロリドは単官能基試薬であるから重合反応を停止させ, ポリフタルアミド分子の生長を妨げる役割をすると考えられる。その結果ポリフタルアミドの重合度はあまり大きくはならないであろう。

表-5 マイクロカプセルの粒径および膜ポリマーの固有粘度

マイクロカプセル	調整温度(°C)	平均径 $d_1(\mu)$	標準偏差 δ	膜ポリマーの固有粘度
ポリエーテル	3	9.94	9.39	0.012
ポリエーテル	30	5.07	5.00	0.022
ポリフタルアミド	3	3.37	2.22	0.055
ポリフタルアミド	-10	3.88	2.55	0.045
ポリフタルアミド*	3	3.96	4.61	0.038
ポリフタルアミド**	3	8.43	7.81	0.010
ナイロン	3	5.90	5.41	—

* フタロイルジクロリドを希釈して調製（通常の調製条件における濃度の0.6倍の濃度）

** フタロイルジクロリド—ベンゾイルクロライド混合物（モル比：2：3）を用いて調製

前記のように重合条件の直接的な変化以外にもマイクロカプセル径を変える因子が見いだされている¹⁹⁾。写真-7(B), (C)および(D)はそれぞれ水相中にメチル硫酸ナトリウム, メチルスルホン酸ナトリウムや酢酸ナトリウムが存在する場合に通常の条件下で調製したナイロン

写真-7 水中に分散したナイロンマイクロカプセル(×600) (A)通常の条件下で調製したもの, (B)水相中にメチル硫酸ナトリウムが存在する場合, (C)水相中にメチルスルホン酸ナトリウムが存在する場合, (D)水相中に酢酸ナトリウムが存在する場合, ただし(B)~(D)で用いた電解質の濃度は0.1M, (A)~(D)調製温度は3°C

図-16 ナイロンマイクロカプセルの粒径分布に対する電解質の影響 (Span 85 濃度：10%(v/v), (1：3)混合溶媒, ジアミンとしてジェチレンジアミン使用, 620rpm)

* 図中の記号A~Dは写真-7の記号と同じ（調製後遠心分離せずに水中に分散）

マイクロカプセルの顕微鏡写真である。図-16は前述のマイクロカプセルの粒径分布曲線である。これら電解質の影響の大きさは、写真-7および図-16からもわかるように酢酸ナトリウム<メチルスルホン酸ナトリウム<メチル硫酸ナトリウムの順に増大することがわかる。しかし同じ条件下でポリフタルアミドマイクロカプセルを作ってもこのように大きな粒径をもつことはできない。

それゆえ、メチル硫酸ナトリウム、メチルスルホン酸ナトリウムおよび酢酸ナトリウムなどは乳化段階でエマルジョン粒子の径を大きくするのではなく、重合段階で生成するマイクロカプセル径に影響を及ぼすと考えられる。しかもこの作用はポリフタルアミドのように重合速

写真-8 水中に分散した含牛血清アルブミンポリブタ
ルアミドマイクロカプセル (×600)
(A) PPA-0.5% (w/v) 調製時の重合反応時間：
3分遠心分離せず (B) PPA-0.5% (w/v) 調製
時の重合反応時間：1分 (遠心分離せず)

度の大きいと考えられる高分子の膜が生成するときにはほとんど現われていない。このような事実から前記の各電解質はナイロンの重合速度を低下させるか、重合速度は低下させなくても生成しつつあるマイクロカプセルの表面の状態を変えて衝突による合一を助けるか、あるいはこの両方の因子が同時にはたいてマイクロカプセル径を大きくするものと思われるが、なお詳細は目下検討中である。

写真-8(A), (B)は、調製後遠心分離せずに水中に分散した代表的な含牛血清アルブミンポリブタラミドマイクロカプセルの顕微鏡写真である²⁰⁾。重合反応時間に無関係にはほぼ同じ粒径を有する二重カプセルが多数見られる。これは水相中に牛血清アルブミンが存在すると、反応試薬であるジアミンの有機相への分配を阻害するので、重合反応により粒子表面に生成した高分子膜は弱く、また被覆の度合も小さくなるためである。したがって粒子どうしが合一する可能性が大きくなって来る。二重カプセルが重合段階で生成する可能性は次のように考えられる。すなわち、乳化によって生じたエマルション粒子の小さいものは、大きいものに比べて全体積に対する表面積の割合が大きいから、粒子表面を通して有機溶媒中に移行するジアミン量も多くなり、したがって表面で生じた高分子膜も強くなるであろう。そのため重合段

図-17 調製後遠心分離したポリブタラミドマイクロカプセルの粒径分布に対する水相中の牛血清アルブミン濃度の影響 (Span 85 濃度：10% (v/v), (1:3) 混合溶媒, ジアミンとしてジエチレンジアミン使用, $\text{NaHCO}_3\text{-Na}_2\text{CO}_3$ 緩衝液使用, 512rpm) 記号 PPA はジエチレンジアミンを使用して調製した含牛血清アルブミンポリブタラミドマイクロカプセルの略号

階のかくはんによって大粒子と小粒子が衝突すると、弱い膜でおおわれた大粒子中に小粒子がとりこまれ、重合反応はまだ進行中なので小粒子によって破られた大粒子の膜は補修されることになる。このように考えると、小粒子を含んだ二重カプセルは機械的にも弱いことが予想されるが、実際に遠心力の場でこわれやすいことが見いだされている²⁰⁾。

前記の含牛血清アルブミンポリブタラミドマイクロカプセルは、牛血清アルブミン分子中にアミノ基をもっているため、一部は酸クロリドとの反応で化学的に膜中にとりこまれることが考えられるが、実際に pH 依存性の荷電マイクロカプセルを作ることができた。

図-17 および図-18 は、水相中の牛血清アルブミンの濃度が遠心分離後のマイクロカプセルの粒径分布曲線にどのように影響するかを示したもので、各調製条件のマイクロカプセルのモード径を比較して見ると余りはっきりした相違はなく、ほぼ同程度の値である。このことはマイクロカプセルの大きさが牛血清アルブミンの濃度によってあまり影響されないことを示すものである。なお、二重カプセルが遠心力の場でこわれやすい事実から、遠心分離しない場合の粒径分布曲線およびモード径

図-18 調製後遠心分離したポリフタルアミドマイクロカプセルの粒径分布に対する水相中の牛血清アルブミン濃度の影響 (Span 85 濃度: 10% (v/v), (1:3)混合溶媒, ジアミンとして 1,6-ヘキサメチレンジアミン使用, NaHCO_3 - Na_2CO_3 緩衝液使用, 512rpm) 記号 HPA は 1,6-ヘキサメチレンジアミンを使用して調製した含牛血清アルブミンポリフタルアミドマイクロカプセルの略号

図-19 含牛血清アルブミンポリフタルアミドマイクロカプセルの粒径分布に対する遠心分離の効果

図-20 調製後遠心分離したポリフタルアミドマイクロカプセルの粒径分布に対する水相中の牛血清アルブミン濃度の影響 (小孔通過法による測定: Celloscope (Automatic Cellcounter) 使用

* PP-0% (w/v) のみ Na_2CO_3 使用

の比較を行なったが、図-19 に示すように大きい粒径のマイクロカプセルのこわれること以外は、ほぼモード径が等しく粒径分布曲線に大差はみられなかった。

ところで、マイクロカプセルの粒径測定をこれまで用いていた光学顕微鏡法の代りに、小孔通過法¹⁹⁾を用いると次の結果が得られた。すなわち、図-20 は図-17 の測定に用いたマイクロカプセルと同じものについて、Celloscope により測定した結果で、このモード径は前記の光学顕微鏡法で求めた体積平均径とほぼ一致した。なお、光学顕微鏡法の場合は長さ平均径とほぼ一致した。このことから、われわれの利用している光学顕微鏡法の妥当なことがわかるであろう。

3.3 マイクロカプセルのその他の性質

初めにも述べたように、マイクロカプセルは 200μ 以下の高分子の微小容器で、内容物の保護、内容物の放出の調節などの諸機能をもっている。したがって、これに関連した諸性質の研究が必要である。たとえば、われわれはすでに界面重合法で調製した各種マイクロカプセルを利用して、膜の透過性²¹⁾、膜のケイ光²²⁾、荷電膜の表面電位²²⁾、荷電膜のイオン交換性²³⁾および膜ポリマーの固有粘度¹⁸⁾や表面状態²⁴⁾などを調べた。また、現在上記の継続研究のほかに膜の強度、荷電膜の透過性、および

その他いろいろの基礎研究を行ないつつある。

これらの研究については、今回は省略させて頂くことにする。

あ と が き

マイクロカプセルの実用的利用面は非常に広範囲であり、現在多くの研究がなされている。しかしながら、実用研究に比べて基礎研究の進展はかなりおくれているようである。このような状況のもとでわれわれのささやかな研究がいささかでも各方面における基礎研究発表の刺激になれば幸いである。

おわりに、われわれの共同研究者ならびにいろいろと有益な御助言、御討議をいただいた多くの方々に感謝の意を表したい。

参 考 文 献

- 1) 吉海俊彦, 表面, 6, 547 (1968)
“マイクロカプセルの工業利用”, 工業材料, 17, 7号 (1969)
“マイクロカプセル”, 化学と工業, 22, 10号 (1969)
- 2) 近藤朝土, 表面, 7, 749 (1969)
- 3) 小石真純, 近藤保, 化学と工業, 22, 1196 (1969)
- 4) P. W. Morgan et al., *J. Polymer. Sci.*, 40, 289 (1959)
- 5) P. W. Morgan, S. L. Kwolek, *J. Chem. Educ.*, 36, 182 (1959)
- 6) T. M. S. Chang, *Science*, 146, 524 (1964)
- 7) パイロット万年筆, 特許出願公告, 昭 42-2882
- 8) T. M. S. Chang, F. C. MacIntosh, S. G. Mason, *Can. T. Rhysiol. Pharmacol.*, 44, 115 (1966)
- 9) S. Suzuki, T. Kondo S. G. Mason, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 16, 1629 (1968)
- 10) M. Koishi, N. Fukuhara, T. Kondo, *ibid.*, 17, 804 (1969)
- 11) 小石真純, 近藤保, 佐藤長保, 末永栄一, 特許出願中
- 12) 小石真純, 近藤保, 未発表
- 13) T. M. S. Chang, *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs*, 12, 13 (1966)
- 14) 佐々木恒孝, 表面, 4, 145 (1966)
- 15) M. J. Groves, D. C. Freshwater, *J. Pharm. Sci.*, 57, 1273 (1968)
- 16) 第7回総合シンポジウム後刷集 (セクション3: 粒度分布測定法), 化学工学協会編
井伊谷鋼一編, 粉体工学ハンドブック, 3版, 朝倉書店, 1969, 12p.
- 17) 小石真純, 近藤保, 未発表
- 18) Y. Shigeri, M. Koishi, T. Kondo, M. Shiba, S. Tomioka, *Can. J. Chem.*, 印刷中 (Studies on microcapsules. VI. Effect of variations in polymerization condition on microcapsule size)
- 19) 茂利佳道, ポリユートレルマイクロカプセルの調製と性質, 東京理科大学薬学部大学院修士論文 (1969)
- 20) M. Shiba, S. Tomioka, M. Koishi, T. Kondo, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 18, 803 (1970)
- 21) Y. Shigeri, T. Kondo, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 17, 1073 (1969)
- 22) M. Koishi, N. Fukuhara, T. Kondo, *Can. J. Chem.*, 47, 3447 (1969); 小石真純, 近藤保, 特許出願中
- 23) 高橋紀久子, 小石真純, 近藤保, 日本化学会第23年会講演予稿集 I (1970) 17522
- 24) 小石真純, 近藤保, 未発表

色 材 協 会 誌 Vol. 43 No. 8 (予告)

報 文

メタリック感の計測方法……………(日本色彩研究所) 川 上 元 郎, 他 11 名
金属フタロシアニンブルーの粒度分布測定……………(東亜ペイント(株)) 村田 寛, 山田俊男, 横川英文

資 料

分散系のレオロジー……………京都大学 小野木重治, 松本孝芳
化粧品品のレオロジー……………(株)資生堂 光 井 武 夫
印刷インキのレオロジー……………東洋インキ(株) 佐 藤 義 二
塗膜のレオロジー……………日本油脂(株) 吉 田 豊 彦
文献・特許抄録……………