マイクロカプセル粒子の生成とその機能性制御

Preparation and Control of Microcapsules

河野 恵宣^a, 幡手 泰雄^b

Yoshinobu Kawano, Yasuo Hatate

Keywords : Microcapsule, Functional, Biodegradable, In-situ polymerization, Solvent evaporation

はじめに

マイクロカプセルは、芯物質と骨格物質を選択することによって様々な機能を付与することができる。更に、液体または微粉体状の物質をマイクロカプセル化することによって、①適当な粒径を有する粉末化、②芯物質を容器で包み、温度、湿度、薬品等の周囲の環境から遮断、③反応する物質からの隔離・反応条件の選択、④試薬を容器で包み毒性の防止または軽減、⑤臭気や味等のマスキング、⑥芯物質の徐放制御による利用効果の向上等、多くの利点が得られる。マイクロカプセル化法には種々の方法が提案されている¹⁾。最近の論文でも、生体適合性及び生体内分解性ポリマーを骨格としたエマルジョン溶媒拡散法 (SEED 法) に

よる長期徐放性製剤としてのナノ粒子調製²⁾、ポリ乳酸を骨格とした相分離法による CIPROFLOXACIN (抗伝染薬剤) 内包マイクロカプセル調製³⁾、親水性ポリマー (PVA) とグルタルアルデヒド (GA) の反応を利用した除草剤内包マイクロカプセルの調製⁴⁾、ポリ乳酸の液中乾燥による香氣成分内包マイクロカプセル調製⁵⁾、ポリウレタンマイクロカプセルの内包量、徐放特性、表面構造、粒子系及び分散度に対する骨格物質の分子量、乳化方法、物理化学的条件、分散剤特性の影響⁶⁾、リポフィリックおよびハイポフィリックな薬剤を内包したポリエーカプロラクタム (PCL) 骨格マイクロカプセル粒径、内包収率および内包物の徐放挙動に及ぼす内包物や調製法の影響⁷⁾等、種々の報告がある。生分解性ポリマーを骨格としたマイクロカプセルの特性と調製条件の影響が検討されている。それらの特性は、骨格ポリマーの特性、溶媒、攪拌条件、内包物特性、乳化条件等の調製時の物理・化学的条件によって大きく異なり、一義的にその制御法を示すことは困難である。筆者らは、芯物質 (内包物) と骨格物質 (壁物質) を溶解させた有機溶液を水溶液相へ分散させた (O/W) エマルジョン、または水溶性芯物質を溶解した水溶液を骨格物質を溶解した有機溶液に分散させた (W/O) / W 複合エマルジョンを用いてマイクロカプセルを調製し、報告してきた。本報では、著者らの研究室で実施してきたマイクロカプセル調製の中の一部を紹介し、マイクロカプセルの形状特性や内包特性と調製操作の関連について報告する。

1. 液中乾燥法によるマイクロカプセルの調製

1.1 液中乾燥法による機能性微粒子及びマイクロカプセルの調製方法¹³⁻¹⁶⁾

液中乾燥による機能性微粒子調製法のフローシー

2003年7月14日受付

a 宮崎大学工学部

(〒889-2192 宮崎市学園木花台西1の1) TEL 0985-58-7306

b 鹿児島大学工学部

(〒890-0065 鹿児島市都元1-21-40) TEL 099-285-8355

< 著者紹介 >

河野恵宣

昭和38年宮崎大学工学部卒、宮崎大学助手、助教授を経て平成3年宮崎大学教授、工学博士

専門：化学工学、溶媒抽出を利用した分離・精製操作に関する研究。現在、溶媒抽出に関する研究の他、脂質の酸化及び抗酸化機構に関する研究とマイクロカプセル調製と機能性付加に関する研究を行っている

幡手泰雄

昭和42年九州大学工学部卒、昭和47年九州大学工学研究科博士課程単位修得の上退学、九州大学助手、鹿児島大学助教授を経て昭和63年から鹿児島大学教授、工学博士

専門：化学工学、重合反応の反応工学的研究。現在は重合反応工学の他、流動層、エネルギー工学、微粒子調製およびハンドリングに関する等幅広い研究を行っている

図1 マイクロカプセルの調製フローシート

トを図1に示した。親水性内包物（芯物質）と塩（NaCl, KNO₃等の無機塩、蛋白質）を溶解した水溶液を、骨格物質（各種ポリマー）と界面活性剤を溶解した有機溶液に分散させて（W/O）エマルジョンを調製した。そのエマルジョンを、界面活性剤、分散安定剤および塩を溶解した水溶液へ分散させて（W/O）/W複合エマルジョンを調製した。油性芯物質の場合は、骨格物質、油性芯物質（殺虫剤、殺菌剤、除草剤等の農薬）及び界面活性剤を溶解した有機溶液を、界面活性剤と塩を溶解した水溶液に分散させてエマルジョンを調製した。調製したエマルジョンおよび複合エマルジョンを攪拌型到底反応器へ入れ、一定速度で攪拌・加熱して、ポリマーを溶解した有機溶媒を完全に蒸発させてポリマーを析出させ（液中乾燥法）、骨格を形成させた。本報では、調製時における内包物の仕込量に対するカプセル内包量の割合を内包収率（ E ）、また、カプセル中の内包物の質量分率を内包率（ E' ）と定義した。

PCL, ポリ乳酸（PLA）またはバイオポール（poly（3HV-co-3HB））等の生分解性ポリマーを骨格物質とした。有機溶媒として1, 2-ジクロロエタンまたは酢酸エチルを用い、有機溶液中の界面活性剤として縮合レシノレイン酸ヘキサグリセリン（818SX）、水溶性界面活性剤としてモノラウリン酸デカグリセリン（Q12）とドデシル硫酸ナトリウム（SDS）を用

図2 平均粒径とBSA内包収率に及ぼす内水相塩濃度の影響

$C_{BSA} = 20.0 \text{ mg/ml}$, $C_{Lac} = 5 \text{ wt\%}$, $C_{818} = 1.0 \text{ wt\%}$,
 $C_{PVA} = 4.0 \text{ wt\%}$, $C_{Q12} = 1.0 \text{ wt\%}$, $pH_i = 7.5$,
 $\phi_{w/o/w} = 0.15$

いた。外水相中の分散安定剤として、ポリビニールアルコール（PVA）または第三リン酸カルシウム（TCP10）を用いた。水溶性芯物質としてKNO₃、アスコルビン酸マグネシウム、卵黄タンパク質、牛血清アルブミン（BSA）、油性芯物質として農薬を用いた。

1.2 内水相および外水相中の塩濃度の影響¹⁴⁾

BSAと塩（NaClまたはグルコース）を添加した内水相を、PLAを含む1, 2-ジクロロエタン溶液に分散させたエマルジョンを、塩またはグルコースを添加した外水相に分散させて複合エマルジョンを調製した。この複合エマルジョンを、反応器中で攪拌・加熱してBSA内包マイクロカプセルを調製した。マイクロカプセル平均粒径（平均粒径は以後粒径と略称する）およびBSAの内包収率、 E に及ぼす内水相中の塩濃度、 $C_{Add,i}$ の影響を図2に示した。複合エマルジョン粒径は内水相中の塩濃度に無関係にほぼ一定値（10～30 μm）であった。また、マイクロカプセル粒径、 D_m は複合エマルジョン粒径、 D_e とほぼ等しく固化化の過程で粒子同士の凝集が起こっていないことが分かる。BSAの内包収率は内水相中の塩濃度の増加とともに減少し、内水相に塩を添加しない場合の（1/2）

図3 平均粒径とBSA内包収率に及ぼす外水相塩濃度の影響

$C_{BSA} = 20.0 \text{ mg/ml}$, $C_{Lac} = 5 \text{ wt\%}$, $C_{818} = 1.0 \text{ wt\%}$,
 $C_{PVA} = 4.0 \text{ wt\%}$, $C_{Q12} = 1.0 \text{ wt\%}$, $pH_i = 7.5$,
 $\phi_{W/O/W} = 0.15$

に減少した。内水相のみに塩を添加するとBSAの内包収率は減少してほとんどゼロとなり、内包物がカプセル形成過程で全て放出されたことが分かった。内包収率を高めるには内水相と外水相中への塩の添加が必要である。塩を添加して内水相の塩濃度が外水相より高くなると、浸透圧によって水が内水相側へ浸透し内水相滴が大きくなる。内水相滴径が大きくなると水滴の合一が進みやすくなって水滴径は更に増加して、不安定となり油滴から外水相へ放出される。内水相にNaClを添加し、外水相にもNaCl、 $CaCl_2$ またはグルコースを添加した場合、内包収率および粒子の粒径に及ぼす外水相塩濃度、 $C_{Add, o}$ の関係を図3に示した。複合エマルションの粒径は、外水相中の塩濃度増加にかかわらずほぼ一定となった。この状態において、マイクロカプセルと複合エマルション粒径はほぼ等しい。一方、BSAの内包収率は外水相中の塩濃度の増加に伴って増加し、外水相塩濃度が0.2mol/l以上になると80%（添加しない場合の約2倍）に達した。外水相中の塩濃度が内水相より高くなると、浸透圧によって水が内水相から外水相側へ浸透する。油滴中の内水滴は更に収縮し、油相内で安定化して油滴外へ放出されなくなる。

図4 粒子形状に及ぼす骨格物質（生分解性ポリマー）の影響

1.3 骨格物質濃度の影響^{11, 13, 14, 16)}

骨格物質として、PLA^{13, 14)}、バイオボール¹¹⁾およびPCL¹⁶⁾を用いてマイクロカプセルを調製した。調製した代表的なマイクロカプセルの表面形状及び断面形状のSEM写真を図4に示した。何れも内部に細孔を持った球状微粒子が調製された。粒子内細孔の数と細孔口径は、内水相体積分率や内水相と外水相の塩濃度等の調製条件によって異なった。PLAを骨格とした場合、マイクロカプセル粒径、内包率、 E' および内包収率、 E に及ぼすPLA濃度の影響を図5示した。マイクロカプセルの粒径は、骨格物質濃度の増加に伴って大きくなった。骨格物質濃度増加に伴って油相の粘度が増加して乳化が起こりにくく、乳化された油滴の合一が起こりやすくなってエマルションの粒径が大きくなったと考えられる。内包収率は骨格物質の濃度とともに増加する。一方、内包率はほとんど変化なく一定値を示した。骨格物質濃度が増加すると、油滴内の内水相の放出は減少してマイクロカプセルの粒径は大きくなるが、内包量は変化せず内包率の変化はないと考えられる。バイオボールを骨格とした場合、骨格物質濃度、 C_{bio} とマイクロカプセル粒径およびその変動係数 v （＝標準偏差/平均値）との関係を図6に示した。エマルションおよびカプセル粒径は骨格物質濃度とともに大きくなった。マイクロカプセル粒径は複合エマルションの粒径より10～20%縮小した。骨格物質濃度増加とともに油相粘度が増加し、外水相中での油相の乳化が困難となり複合エマルション粒径

図5 平均粒径、内包率および内包収率に及ぼす骨格物質（ポリ乳酸）濃度の影響

は大きくなった。骨格物質濃度を1.0%および5.0%に変化させた場合を図7に示した。1.0%の場合、粒子内には細孔が生じず表面も滑らかとなり、内水滴の存在しない(O/W)型エマルション状態で固化が進むと考えられる。骨格剤濃度が増加すると図7(b)に示すように(W/O)/W型複合エマルションの状態で

図6 平均粒径に及ぼす骨格物質（バイオポール）濃度の影響

図7 粒子形状に及ぼす骨格物質（バイオポール）濃度の影響
(a) $C_{bio}=1wt\%$, (b) $C_{bio}=5wt\%$

固化が進み、マイクロカプセル内に多くの細孔が形成され表面に凹凸が形成された。骨格剤濃度を7.0%にすると、油相の粘度が増加して複合エマルションの分散状態が悪く、合一が進みマイクロカプセルの粒径は大きくなった。

1.4 内水相体積分率の影響^{13,14)}

骨格物質であるPLAを1,2-ジクロロエタンに溶解した有機相中に、BSAを含んだ内水溶液を分散させエマルションを調製した。マイクロカプセル粒径と内包収率に及ぼす内水相体積分率の影響を図8に示した。ホモジナイザーのみで乳化した場合と、ホモジナイザー乳化後超音波照射して微細化した場合について示した。複合エマルションとマイクロカプセルの粒径は、内水相体積分率を0.05から0.3まで変化させた場合でもほとんど変化せず一定となった。BSAの内包収率は、外水相に塩を添加し超音波照射で微細化することによって増加した。BSAの内包収率は、分散体積分率とともに増加して最大値をとった後減少した。分散相体積分率がある程度以上になると、油相内において内水相滴の合一により滴径が大きくなって不安定となり、内水相滴が有機相から放出されやすくなると考えられる。この現象は、超音波による内水相の微細化によって内包収率が向上する結果と同じ現象である。内水相に卵黄タンパクを内包したマイクロカプセルを調製した。ホモジナイザーで一次乳化を行い、反応器内で(W/O)エマルションと外水相を攪拌して二次乳化を行った結果を図9に示した。Na, 1およびNa, 2は一次および2次乳化器の攪拌速度である。マ

図8 平均粒径及び内包収率に及ぼす内水相体積分率の影響 (BSA 内包)
 $C_{BSA}=20.0\text{mg/ml}$, $C_{Lac}=5\text{wt\%}$, $C_{818}=1.0\text{wt\%}$,
 $C_{PVA}=4.0\text{wt\%}$, $C_{Q12}=1.0\text{wt\%}$, $\text{pHi}=7.5$,
 $\phi_{W/O/W}=0.15$

マイクロカプセルの粒径は内水相体積分率, $\phi_{(W/O)}$ とともに増加し一定値になる。ホモジナイザーで二次乳化を行い微細化した場合, マイクロカプセル粒径は前者の場合より小さくなり, $\phi_{(W/O)}$ に関係なく一定値を示した。内包収率は $\phi_{(W/O)}$ の増加に伴って減少したが, 内包率は, $\phi_{(W/O)}$ の増加に伴って増加した。 $\phi_{(W/O)}$ が増加すると固化化が進む過程で内水相滴が放出されやすくなるが, $\phi_{(W/O)}$ の増加に対して放出される内水相の割合が小さくなり, 内包率は増加すると考えられる。

1.5 分散安定剤の影響¹¹⁾

安定なマイクロカプセルの調製においては, 液中乾燥が完了するまでエマルションが安定であることが必要である。分散安定剤としてゼラチン, アラビアゴム, PVA を用いた場合のマイクロカプセル粒径と分散安定剤との関係を検討した。ゼラチンとアラビアゴムを用いて調製したマイクロカプセルの SEM 写真を図10に示した。両場合において, (W/O)/W エマルションの状態で液中乾燥が進んで細孔が表面とカプセル内に形成されることが分かった。粒子内細孔形状は分散安定剤によって異なった。PCL を骨格とし, 分

図9 平均粒径, 内包率及び内包収率に及ぼす分散相体積分率の影響
 $C_{eeg}=300\text{mg/ml}$, $C_{Lac}=5\text{wt\%}$, $C_{818}=1.0\text{wt\%}$,
 $C_{PVA}=4.0\text{wt\%}$, $C_{Q12}=1.0\text{wt\%}$, $\text{pHi}=7.5$,
 $\phi_{W/O/W}=0.15$

散安定剤としてPVA を用いてマイクロカプセルを調製した。粒径は液中乾燥過程の初期ではあまり変化しないが, ある時間経過後は時間とともに急激に増加し, 液中乾燥終了時には複合エマルション粒径の数倍増加した。反応温度が低下すると粒径増加の割合は小さくなった。液中乾燥過程において粒子の粘着性が高まり, 粒子同士が付着し粒子径が増加したと考えられる。液中乾燥温度が低くなると粒子の分散性が

図10 マイクロカプセル形状に及ぼす分散安定剤の影響

高まり、粒子同士の付着が減少して粒子の粒径は小さくなる。分散安定剤として TCP10 を用いた場合、粒径は液中乾燥開始直後で増加するが、ある程度経過すると一定値となり、粒径の増加が小さくなった。固体微粒子である TCP10 が複合エマルション表面に一樣に付着して分散状態を保持し、粒子同士の衝突時の付着を防止すると考えられる。

1. 6 調製温度の影響^{11, 15)}

PLA を骨格として、卵黄タンパク質を内包したマイクロカプセルを調製した。外水相に NaCl または CaCl_2 と分散安定剤である PVA を添加し、反応温度（液中乾燥温度）を 293 および 333K としてマイクロカプセルを調製した。粒径と内包収率に及ぼす液中乾燥温度の影響を検討した。マイクロカプセルの粒径は、外水相中の塩の有無および液中乾燥温度に関係なく、複合エマルションの粒径にほぼ等しくなった。内包収率はカプセル形成過程とともに減少した。内包収率は、外水相中に塩を添加しない場合、液中乾燥温度が高いほど減少度が大きく、骨格形成過程で内包物が放出されることが分かる。PVA の溶解度が外水相中の塩濃度増加とともに低下し、温度の上昇に伴って複合エマルション内水相の安定性が低下する。塩濃度の増加と温度上昇によって、内包水溶液がカプセル形成過程において放出されやすくなったためと考えられる。内水相分率 0.1 の場合、放出される内包水は最大でカプセル全体積の 10 % であり、放出後のカプセル粒径は放出前の粒径の 0.96 となり、その変化はほとんど感知できない。生分解性ポリマーであるバイオポールを骨格とした場合、マイクロカプセルの形状は液中乾燥温度によって著しく異なった。操作温度 313K 以下では、形成過程においてエマルションの凝集あるいは崩壊によって球状カプセルは調製されなかった。操作温度 323K 以上では安定なカプセルが形成され、操作温度上昇に伴ってカプセル表面の凹凸が減少し、表面の細孔も小さくなり、その数も減少した。マイクロカプセルの粒径は、323K 以上では温度に関係なく、反応器内の攪拌速度のみに依存した。

2. 液中乾燥法による薬剤含浸固体内包マイクロカプセルの調製¹⁷⁾

農薬（スミチオン、MEP と略称する）は水に不溶であり、有機溶液に溶解する。MEP と PCL を溶解した有機溶液を外水相に分散した（O/W）エマルションの液中乾燥では、骨格形成過程において油相中の MEP はほとんど溶出して内包収率が非常に低くなっ

た。従って、MEP を溶解した有機溶液に活性炭を添加した MEP 含浸の活性炭を有機溶液に分散した（S/O）溶液を、外水相と反応容器中で攪拌して（S/O）/W エマルションを調製した。エマルションの液中乾燥によってマイクロカプセルを調製した。（S/O）型エマルションとマイクロカプセルの粒径はほぼ等しく、（S/O）比の増加に伴って大きくなった。（S/O）比が増加すると有機溶液の粘度が増加して有機溶液の乳化が困難となり、粒径が大きくなったものである。また、マイクロカプセル粒径は PCL 濃度とともに増加した。PCL 濃度が増加すると有機相粘度が有機溶媒単独の場合より大幅に増加するため、有機溶液の乳化が困難となり粒径が大きくなったと考えられる。MEP 濃度を増加するとマイクロカプセル粒径はエマルションより約 10 % 減少するが、その値は MEP 濃度に無関係にほぼ一定となる。外水相中の界面活性剤濃度を増加すると、粒径および内包収率は減少するが、内包率は 22 % でほぼ一定となった。MEP の内包収率は PCL 濃度とともに増加した（85 % から 95 % 以上）が、内包率はほとんど一定であった。粘度の増加によって活性炭が油滴外へ放出されにくくなり、内包収率が増加したと考えられる。PCL 濃度が増加するとマイクロカプセル中の MEP の割合が低下するため、内包率はほとんど一定となる。内包収率は MEP 濃度が増加しても 90 % 以上とほぼ一定となった。MEP を含浸した活性炭を内包することによって、高内包収率でマイクロカプセル化が可能である。本剤と非カプセル化薬剤の殺虫効果と薬害効果を検討した。同量薬剤散布 30 日後の殺虫効果比較では、カプセル化薬剤 100 %、非カプセル化薬剤 70 %、薬害比較（植物の葉の斑点）試験では、カプセル薬剤では散布直後から（±）、非カプセル化薬剤では散布 14 日後で（3+）と明らかな差異が現れた。

3. *in situ* 重合法によるマイクロカプセル調製

3. 1 *in situ* 重合法によるマイクロカプセルの調製方法^{10, 12, 15)}

in situ 重合によるスチレンポリマー骨格マイクロカプセル調製のフローシートを図 11 に示す。スチレンモノマー、ジビニルベンゼン（DVB）、2, 2' アゾビス 4-メトキシ-2, 4-ジメチルバレロニトリル（ADVN）および界面活性剤を溶解したトルエン溶液を調製した。その有機溶液と NaCl または KNO_3 を溶解した水溶液（内水相）をホモジナイザーで攪拌して（W/O）エマルションを調製した。調製したエマ

図11 *in-situ* 重合法によるマイクロカプセル調製フローシート

ルションに超音波照射して更に微細化し、約0.5 μ m以下のエマルションを調製（一次乳化）した。得られたエマルションとSDSおよび分散安定剤（PVAまたはTCP10）を含んだ外水相を、反応器又はホモジナイザーで攪拌して（W/O）/W複合エマルションを調製した。得られた複合エマルションを反応器中で攪拌し、333Kで加熱して、スチレンモノマーとジビニルベンゼンの*in situ*重合によりポリスチレン骨格を形成させマイクロカプセルを調製した。

3.2 (O/W) エマルションの*in situ*重合によるGPC（ゲルパーミエーションクロマトグラフ）充填剤用微粒子の調製¹⁰⁾

種々の有機溶媒（ドデカン、イソオクタン、トルエンおよび混合溶液）に所定濃度のスチレン、DVBおよびADV Nを溶解した有機溶液を、水溶液中にSPG膜乳化器（冷化工業（株）製膜乳化器POEM）を用いて分散させ、（O/W）エマルションを調製した。得られたエマルションを反応器に入れ、加熱攪拌して有機相中における*in situ*重合によって微粒子を調製した。調製したポリマー粒子は、メタノールと水で洗浄した後真空乾燥した。微粒子には骨格形成過程において微細な細孔が形成され、細孔径はモノマーの溶剤として使用した有機溶媒によって異なった。調製した微粒子（粒径 $d_B(\mu\text{m})$ ）をGPCカラムに充填して、THF（テトラヒドロフラン）に溶解した分子量 $10^2 \sim 10^6$ のポリスチレン標準サンプルを送入して得られた溶離曲線を図12に示した。微粒子の分離能はモノマーの溶

図12 調製した微粒子をGPC充填剤とした場合の溶離曲線

解に用いた有機溶媒によって異なった。トルエン溶媒では、 $10^3 \sim 10^2$ 、イソオクタン溶媒では、 $10^4 \sim 10^2$ 、ドデカン溶媒では、 $10^5 \sim 10^2$ 、ドデカン/イソオクタン混合溶媒では、 $10^6 \sim 10^2$ の分子量を有するポリマーの分離が良好であることが分かる。トルエンを溶媒とした微粒子では、微粒子内の細孔径は分子量 10^3 以上のポリマーは進入できない小さな細孔が形成されている。一方、ドデカン/イソオクタン混合溶媒の場合

図13 粒径の異なった微粒子をGPC充填剤とした場合の溶離曲線

図14 調製した多孔性微粒子の表面（上図）及び断面（下図）のSEM写真

合、 $10^6 \sim 10^2$ 程度の分子量のポリマーの進入可能な口径の細孔が形成されたと推測される。充填剤の粒径を変化させた場合の溶離曲線を図13に示した。粒径が大きくなると溶離時間には遅れが生じたが、溶離能は粒径に関係されない。微粒子骨格内に形成される細孔径は、*in situ* 重合を進める溶媒種によって異なることが分かった。

3.3 (W/O/W) エマルションの *in situ* 重合による多孔性微粒子の調製^{12, 15)}

トルエンにスチレンモノマー、DVB、ADVN又はアゾビスイソブチロニトリル（AIBN）および界面活性剤 818SX を溶解した有機溶液に、NaCl、KNO₃ 又はアスコルビン酸マグネシウム（AMg）を溶解した水溶液を加え、ホモジナイザー中で 5000rpm、10分攪拌して（W/O）エマルションを調製した。調製したエマルションを超音波照射して、約 0.5μm に微細化したエマルションを調製した。得られたエマルションと NaCl、界面活性剤、Q12 及び SDS、分散安定剤として PVA 又は TCP10 を添加した外水相とをホモジナイザーで攪拌して（W/O）/W 複合エマルションを調製した。複合エマルションを反応器中で窒素ガス気流中で加熱・攪拌して、有機溶液中での *in situ* 重合によってポリスチレン骨格のマイクロカプセルを調製した。微粒子の外形と断面の一例を図14に示した。微粒子内に多くの細孔が形成され、表面および内部構造

が調製条件によって異なることが分かった。多孔性粒子は、骨格材料と細孔径、細孔分率等を制御して断熱材、絶縁体、軽量骨材および所定薬剤の含浸剤等としての利用が考えられる。微粒子内の細孔径は、有機相中の（スチレン/ジビニルベンゼン）のモル比、 γ とともに大きくなる。細孔分率は一次乳化における $\phi_{(W/O)}$ の増加とともに増加した。内包収率、 E は $\phi_{(W/O)}$ とともに減少した。 $\phi_{(W/O)}$ が増加すると油相内における内水相滴が合一しやすくなり、水滴径が増加した。更に、内水相滴径の増加によって、内水相滴が不安定となり、内包物を含んだ水溶液として外水相へ漏洩し、内包収率が減少すると考えられる。外水相中に塩を添加せず内水相に塩を添加した場合、細孔径は内水相中の塩濃度、 $C_{NaCl, o}$ に関係なくほとんど一定となった。内水相中の塩濃度を一定として、外水相中の塩濃度を变化させた場合、マイクロカプセル形状と細孔径状の SEM 写真を図15に示した。細孔径 D_{ip} に及ぼす外水相塩濃度の影響を図16に示した。微粒子内に形成された細孔径は、外水相の塩濃度とともに減少し一定値に漸近した。一方、内包収率と内包率は外水相中の塩濃度とともに増加した。外水相塩濃度が増加すると、内水相と外水相中の塩濃度差による浸透圧によって油相中水が外水相中へ移動して内水相の滴径が減少し、油相内で安定すると考えられる。

図15 多孔性微粒子形状に及ぼす外水相塩濃度の影響

図16 微粒子内細孔径と外水相塩濃度の関係

3. 4 エマルションの *in situ* 重合によるトリ-*n*-オクチルアミン (TOA) 内包の抽出剤マイクロカプセル調製^{8, 9)}

抽出剤であるトリ-*n*-オクチルアミン、スチレンモノマーとDVBおよび重合開始剤を*n*-ドデカンに溶解した有機溶液と、外水相を攪拌羽根付き攪拌槽に入れた。両液を攪拌加熱し、抽出剤、トリ-*n*-オクチルアミン内包のマイクロカプセルを調製した。調製されたマイクロカプセルは、表面に凹凸を持った不均一な形状を示した。マイクロカプセル粒径は、200 μm から30 μm と反応槽の攪拌速度とともに減少した。マイクロカプセルの骨格厚みは、モノマー濃度の増加とともに、また、攪拌翼回転速度の減少に伴って増加した。調製した抽出剤内包マイクロカプセルのプロピオン酸抽出特性を検討した。プロピオン酸水溶液中に抽出剤（トリ-*n*-オクチルアミン (TOA と略称する)）内包マイクロカプセルを添加し、水相からの抽出剤へのプロピオン酸の抽出平衡挙動を、抽出剤含有*n*-ドデカンを用いた液液抽出系における平衡結果と比較した。プロピオン酸の抽出率 $Z(=V_{Aq}(C_A^0 - C_A)/(V_{org} \times C_{TOA, 0}))$ に及ぼすプロピオン酸濃度、 C_A の影響を示した。図17に示すように両操作において、 Z はTOA濃度、 C_{TOA} に無関係となり、両操作において同じ抽出平衡挙動が推測された。また、攪拌槽におけるプロピオン酸の抽出速度が抽出マイクロカプセルの膜透過速度であると仮定して求めた透過速度定数が、モノマー濃度比、スチレン濃度およびマイクロカプセルの粒径の関数として表され、マイクロカプセル

図17 トリ-*n*-オクチルアミン内包マイクロカプセルのプロピオン酸抽出特性

骨格膜の形状がモノマー濃度と（モノマー/架橋剤）濃度比に依存することが分かった。抽出剤を内包したマイクロカプセルが吸着剤として利用でき、その吸着特性が骨格膜の形状によって決まることを示唆した一例である。

まとめ

液中乾燥法および *in situ* 重合法によるマイクロカプセルおよび微粒子の調製とその機能性付与に関し、重要な要素である粒子径、粒子内の細孔径、芯物質内包特性等に及ぼす調製条件の影響について検討し、以下のことが明らかになった。

1) 液中乾燥による生分解性ポリマー骨格マイクロカプセルの調製について

- (1) 内水相塩濃度が外水相より高くなると、浸透圧によって水が内水相へ浸透し、内水相滴径が大きくなり、内水相が油滴から外水相へ放出され内包収率が減少する。
- (2) 外水相塩濃度が内水相より高くなると、浸透圧によって水が外水相へ浸透し油滴内の内水相滴径は小さくなり内包収率が増加する。
- (3) 骨格物質濃度が増加すると、油相粘度が増加してエマルション粒径が増加し、更に、骨格形成過程における粒子間の会合によってマイクロカプセル粒径が増加する。この現象によって、内包物の放出が減少して内包収率は増加する。
- (4) PCL および PLA 骨格剤のマイクロカプセル調製では、液中乾燥温度が313K以下では溶媒の蒸発速度が遅く骨格形成が不十分となるが、323K以上では安定的にカプセルが形成される。一方、油滴内水滴の安定性は温度上昇とともに低下し、内包収率が減少する。マイクロカプセルの調製に

は、骨格形成と内水相滴の安定性との兼ね合いを考慮する必要がある。

- (5) 芯物質を含浸した活性炭を内包させた、PCL 骨格内包マイクロカプセルの粒径は、活性炭含有率とともに大きくなり、カプセル調製前の (S/O) エマルションの粒径によって決まる。内包収率は芯物質含浸活性炭の内包によって増加し、90 % 以上となった。

2) *in situ* 重合によるマイクロカプセルの調製について

- (1) スチレンモノマーとジビニルベンゼン重合による微粒子調製において、微粒子内に多数の細孔が形成される。粒子内の細孔径は有機溶液を調製した有機溶媒によって異なる。

- (2) (W/O/W) エマルションの内水相塩濃度が外

水相より高くなると、外水相へ水が浸透して内水相は安定し細孔率の大きい、小粒径細孔を持つ微粒子が形成される。

- (3) (W/O/W) エマルションの内水相塩濃度が外水相より低くなると、内水相へ水が浸透し、油相内の水滴の滴径が大きくなり油相から外水相へ放出され、細孔率の小さい大粒径細孔を持つ微粒子が形成される。

本研究は宮崎大学工学部塩盛弘一郎氏、都城高専清山史朗氏、鹿児島大学工学部上村芳三氏、吉澤秀和氏(現岡山大学環境理工学部)、吉田昌弘氏とともに行ってきた研究成果をまとめたものである。また、これらの研究には多年にわたっての科学研究費補助による支援を頂いた。ここに深謝申し上げます。

引用文献

- 1) 近藤 保, 小石真純: “マイクロカプセル”, 三共出版 (1984) 等
- 2) 村上秀樹, 小林征雄, 竹内洋文, 川島嘉明: “乳酸・グリコール酸共重合体ナノパーティクルの設計と長期徐放性製剤への応用”, *PHARM. TECH. JAPAN*, **16**, 1615 (2000)
- 3) Yu, W. P., J. P. Wong and T. M. S. Chang: “Sustained Drug Release Characteristics of Biodegradable Composite Poly (d, l) Lactic Acid Poly (l) Lactic Acid Microcapsules Containing Ciprofloxacin”, *Art. Cells, Blud Subs., and Immob. Biotech.*, **28**, 39 (2000)
- 4) Yeom, C. K., S. B. Oh, J. W. Rhim and J. M. Lee: “Microencapsulation of Water Soluble Herbicide by Interfacial Reaction. I. Characterization of Microencapsulation”, *J. of Appl. Polymer Science*, **78**, 1645 (2000)
- 5) Hong, K. and S. Park: “Preparation of Poly (l.lactide) Microcapsules for Fragrant Fiber and their Characteristics”, *Polymer*, **41**, 4567 (2000)
- 6) Hong K. and S. Park: “Preparation of Polyurethane Microcapsules with Soft Segment and their Characteristics”, *Reactive & Functional Polymer*, **42**, 193-200 (1999)
- 7) Perez, M. H., C. Zinutti, A. Lamprecht, N. Ubrich and A. Astier: “The preparation and evaluation of poly (ϵ -caprolactone) microcapsules containing both a lipophilic and a hydrophilic drug”, *J. Controlled Release*, **65**, 429 (2000)
- 8) Yoshizawa, H., Y. Uemura, Y. Kawano and Y. Hatate: “Preparation and Extraction Properties of Microcapsules Containing Tri-n-octylamine as Core Material”, *J. Chem. Eng., Japan*, **26**, 198 (1993)
- 9) Yoshizawa, H., Y. Uemura, Y. Kawano and Y. Hatate: “Regeneration of Styrene-Dibenzylbenzene-Copolymer Microcapsules Containing Tri-n-octylamine”, *J. Chem. Eng., Japan*, **26**, 692 (1993)
- 10) Hatate, Y., Y. Uemura, K. Ijichi, Y. Kato, T. Hano, Y. Baba and Y. Kawano: “Preparation of GPC Packed Polymer Beads by a SPG Membrane Emulsifier”, *J. Chem., Eng., Japan*, **28**, 656 (1995)
- 11) 清山史朗, 塩盛弘一郎, 馬場由成, 河野恵宣, 吉澤秀和, 幡手泰雄: “(W/O/W) 複合エマルションを用いた液中乾燥法による生分解性マイクロカプセルの調製”, 化学工学論文集, **23**, 259 (1997)
- 12) 伊地知和也, 幡手泰雄, 清山史朗, 塩盛弘一郎, 河野恵宣: “(W/O/W) 複合エマルションの *in situ* 重合を利用した架橋中空マイクロカプセルの調製”, 化学工学論文集, **23**, 303 (1997)
- 13) 清山史朗, 塩盛弘一郎, 河野恵宣, 幡手泰雄: “(W/O/W) 複合エマルションの液中乾燥法による生分解性マイクロカプセルへの水溶性芯物質の内包特性”, 化学工学論文集, **24**, 791 (1998)
- 14) 塩盛弘一郎, 清山史朗, 河野恵宣, 吉澤秀和, 上村芳三, 幡手泰雄: “W/O/W エマルションの液中乾燥法によるポリ乳酸マイクロカプセルへのタンパク質の内包制御”, 化学工学論文集, **26**, 50 (2000)
- 15) Kiyoyama, S., H. Ueno, K. Shiomori, Y. Kawano and Y. Hatate: “Preparation of Cross-linked Microcapsules Entrapping Inorganic Salt by In situ Polymerization in (W/O/W) Emulsion System”, *J. Chem Eng., Japan*, **34**, 36 (2001)
- 16) Kawano, Y., K. Shiomori, S. Kiyoyama and Y. Hatate: “Characteristics of Biodegradative Microcapsules by Solvent Evaporation in (W/O/W) Emulsion System”, *J. Chem. Eng., Japan*, **34**, 1182 (2001)
- 17) 塩盛弘一郎, 谷口 仁, 小玉 誠, 清山史朗, 吉澤秀和, 河野恵宣, 幡手泰雄: “塩含浸活性炭を芯物質とした生分解性マイクロカプセルの調製と内包特性”, 化学工学論文集投稿中