



## マイクロカプセルの調製と機能設計

メタデータ	言語: jpn 出版者: 工業調査会 公開日: 2012-05-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 塩盛, 弘一郎, 清山, 史朗, 吉田, 昌弘, 幡手, 泰雄 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10458/3708">http://hdl.handle.net/10458/3708</a>

# マイクロカプセルの調製と機能設計

宮崎大学工学部物質環境化学科 准教授 塩盛 弘一郎  
 都城工業高等専門学校物質工学科 准教授 清山 史朗  
 鹿児島大学工学部応用化学工学科 准教授 吉田 昌弘  
 鹿児島大学工学部応用化学工学科 教授 幡手 泰雄

マイクロカプセルは、液体や粉体などを種々の材料で球形または異形の粒子の形に包み込んだもので、一般に数 $\mu\text{m}$ から数 $\text{mm}$ の大きさであり、最近は粒径が $\text{nm}$ オーダーのナノカプセルも調製されている。マイクロカプセルに内包される物質を芯物質、カプセル壁をつくる材料を壁物質と呼ぶ。芯物質を内包している状態によって、(a)単一の芯物質相を壁物質で包括した単核型、(b)多数の芯物質相を壁物質で包括した多核型、および、(c)壁物質の網目内に芯物質が存在するマトリックス型の三種類に分類されている(図1)<sup>1-3)</sup>。内包物質は、液体や固体が一般的であるが気体を内包したマイクロカプセルもある。また、壁物質は、合成プラスチックや生分解性プラスチック

などの高分子材料、固体脂質またはシリカやアルミナなどの無機物質が用いられている。芯物質を壁材料で包み込むことにより新しい機能性材料を創出できる可能性があることから、種々のマイクロカプセルの開発が行なわれている。

## マイクロカプセルの調製方法

マイクロカプセルは、粒径が非常に小さいことから機械的な成型技術を用いて調製することは難しい。そこで、乳化技術や分散技術を応用した物理化学的なプロセスを組み合わせることで調製される。調製方法は、マイクロカプセル壁の生成過程の違いに基づいて1)化学的方法、2)物理化学的方法、3)機械的方法の3種類に区分されている<sup>1-3)</sup>。化学的方

法は、マイクロカプセル化過程で壁物質原料の重合や架橋などの化学反応を行ないカプセル壁を形成させる方法である。物理化学的方法は、壁物質の溶解している環境を温度、 $\text{pH}$ または溶解度などを変化させて壁物質の相状態を固体またはゲル状に変化させて壁を形成する方法である。機械的方法は、機械的な衝撃や圧縮により壁形成を形成させる方法や機械的な操作がカプセル調製の重要な要因となるものである。しかしながら、カプセル壁の生成に複数の生成機構が関与することも多く、厳密に区分できない場合もある。

## マイクロカプセルの機能設計

マイクロカプセルの機能およびマイク

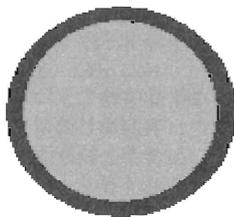
マイクロカプセル=壁物質+芯物質

壁物質

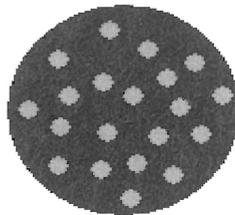
相状態：固体、液体  
 物質：合成高分子  
 生体高分子  
 油脂、脂質  
 無機化合物  
 その他

芯物質

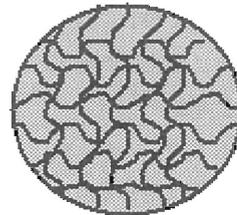
相状態：固体、液体、気体  
 物質：医薬品  
 農薬、殺虫剤  
 香料  
 顔料、染料  
 その他多数



(a) 単核型



(b) 多核型



(c) マトリックス型

図1 マイクロカプセルの構成と構造

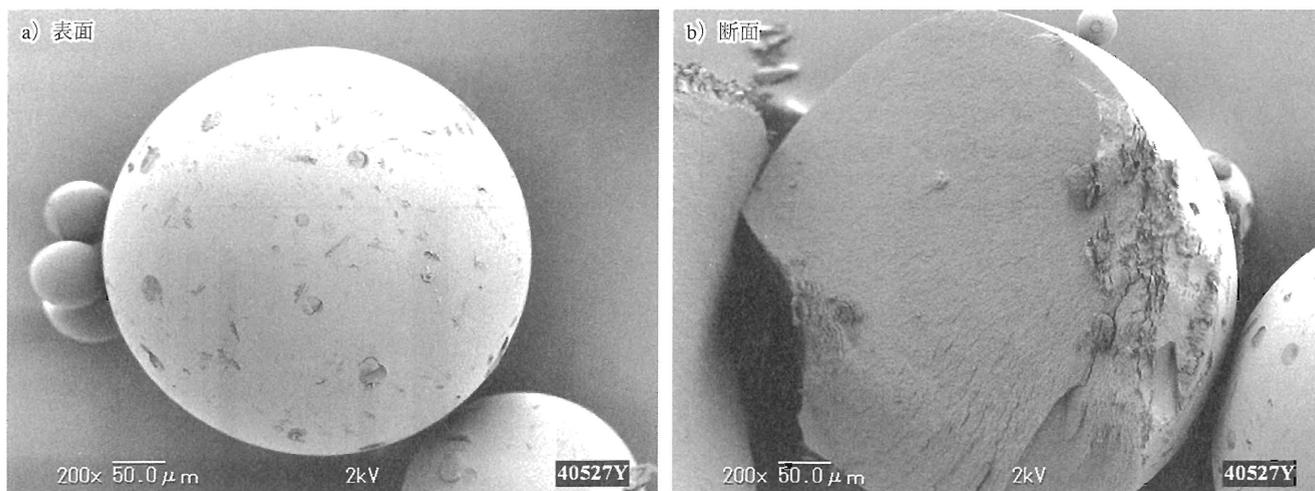


図2 トリオクチルアミン内包マイクロカプセルの電子顕微鏡観察

ロカプセル化することにより付与される機能を以下にあげる<sup>1-3)</sup>。

- ①物質をマイクロカプセルの内部に包括して包み込む**内包**
- ②液体や気体をマイクロカプセル内部に内包し固体として扱えるようにする**形態改変**
- ③カプセル内部へ物質を内包して環境中の種々の刺激を受けにくくしたり、環境への負荷を抑制する**保護・隔離**
- ④内包した芯物質をカプセルの外部へ出す**放出**
- ⑤内包した芯物質を徐々に外部へ出す**徐放**
- ⑥芯物質をカプセル壁で覆うことにより芯物質の表面特性を変える**表面改質**
- ⑦カプセル壁で覆うことにより芯物質の密度の変換やマイクロカプセルと複合化して軽量材料とする**密度調整**
- ⑧カプセル化により魚卵、ローズベリーやブドウ房などに似た形状に変換する**形態模倣**

これらの機能は、単独で付与できる場合もあるが複数の機能を同時に保持した状態でカプセルが調製されることが多い。また、目的とする機能を阻害する別の機能も同時に保持された状態でマイクロカプセルが得られる。たとえば、溶媒抽出法で用いられる抽出剤を内包したマイク

ロカプセルの場合は、抽出剤を高効率でカプセル内部に安定に内包する必要があるが、一方で抽出剤は、カプセルの外側の水中に溶解している金属イオンと反応してカプセル内部に抽出しなければならぬ。反応を効率よく行なうためにはカプセル壁に大きな細孔が必要であるが、大きな細孔の場合はマイクロカプセル内部から抽出剤が容易に漏れ出てしまう可能性がある。また、発色剤を内包したマイクロカプセルでは、必要となるまでは外部の変性要因から保護して安定に内包しておく必要があるが、記録する場合は力や熱などの刺激が加わると直ちにカプセル内から放出され発色する必要がある。このように複数の機能の組み合わせによる機能性付与や、相反する機能が同居している状態で一方の機能を利用する場面がある。このような場合、目的とする機能が最大限に発揮されるように調製条件やカプセル形状を最適化する必要がある。

筆者らは、化学的方法の一つである *in situ* 重合法および物理化学的方法の一つである液中乾燥法を主に用いて種々のマイクロカプセルの調製を行なっている。マイクロカプセル化にあたり利用する機能として芯物質の内包、保護および徐放を組み合わせ、①タンパク質内包マイクロカプセル<sup>5-8)</sup>、②無機塩内包マイクロカプセル<sup>8-10)</sup>、③農業内包マイクロカ

プセル<sup>11-17)</sup>、④抗ガン剤内包マイクロカプセル<sup>18)</sup>、⑤抗酸化剤内包マイクロカプセル<sup>19)</sup>を調製している。また、マイクロカプセル化による芯物質の内包と形態変換を行ない芯物質が本来有する機能性を利用する⑥抽出剤内包マイクロカプセル<sup>20-25)</sup>、⑦酵素内包マイクロカプセル<sup>26)</sup>、⑧微生物内包マイクロカプセル<sup>27-30)</sup>、⑨生体高分子内包マイクロカプセル<sup>31-32)</sup>を調製している。さらに、芯物質の内包と放出・徐放の制御の組み合わせによる機能発現を目指した⑩液晶内包マイクロカプセル<sup>33-35)</sup>、⑪環境応答型徐放制御マイクロカプセル<sup>36, 37)</sup>、⑫自己修復マイクロカプセル<sup>38)</sup>を調製している。一方、形態制御を行ない材料の密度調整に利用可能な⑬多孔質マイクロカプセル<sup>39, 40)</sup>の調製を行っている。以下に抽出剤内包マイクロカプセルおよび生体高分子内包マイクロカプセルについて紹介する。

## 抽出剤内包マイクロカプセル

水中に存在する難揮発性物質を分離する方法として、対象物質と選択的に相互作用する有機分子（抽出剤）を溶解した有機溶媒を分離媒体として用いる溶媒抽出法がある。溶媒抽出法は、金属イオン類をはじめ、鉱酸類、有機酸類さらにはバイオ生産物の分離に幅広く用いられている。溶媒抽出法において、抽出剤を含む有機相と目的物質を含む水相を混合し

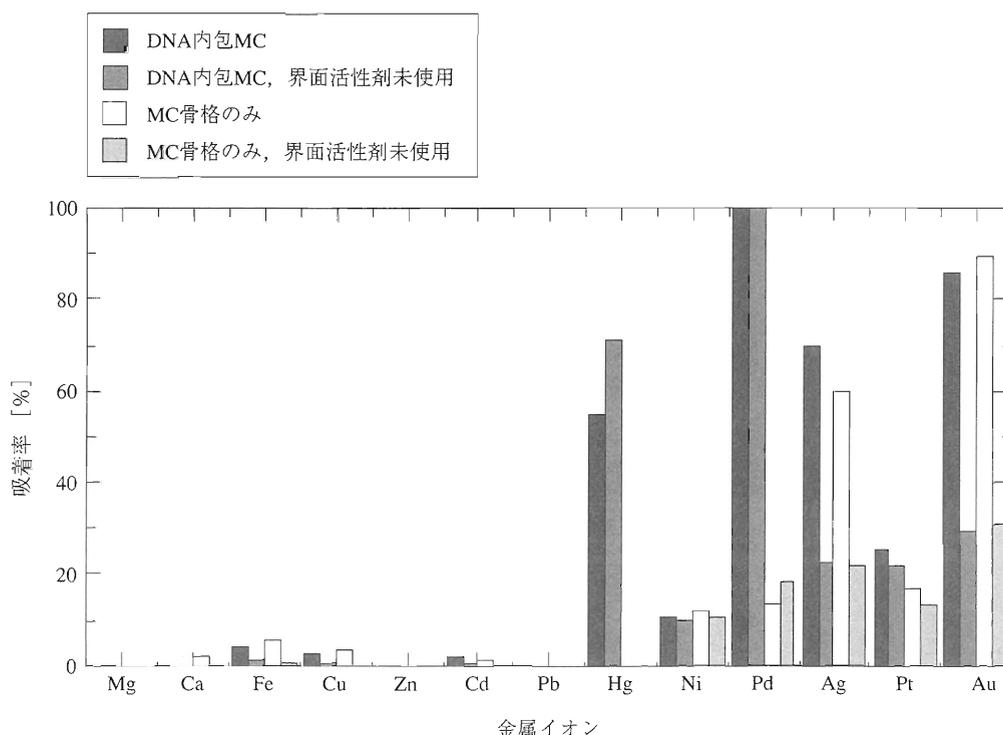


図3 DNA固定化マイクロカプセルによる各種金属イオンに対する吸着特性

た後にエマルジョンや第3相の形成によって有機相と水相の相分離が困難になる場合がある。また、有機溶媒や抽出剤の水相への溶解による損失が大きい場合、抽出剤によっては使用可能な有機溶媒が限定される場合、共存物質によって抽出剤の不溶性塩が生成される場合など種々の問題が起こることがある。抽出剤をマイクロカプセルに内包し、カプセル内で抽出分離を行うことにより、これらの問題点を解決し、固一液系における相分離の容易さと溶媒抽出法の特徴を融合させた新しい分離法として注目されている。分離操作は、対象物質を含む溶液に抽出マイクロカプセルを直接添加する回分法とガラスカラムなどにカプセルを充填して分離対象溶液を流通させながら抽出を行なうカラム法の両方が用いられている。マイクロカプセルに内包された抽出剤の抽出特性は、大部分の抽出剤において溶媒抽出において明らかにされている抽出挙動と同じ挙動を示すが、異なった挙動を示した結果も報告<sup>8)</sup>されており、マイクロカプセル化過程での高分子との相互作用による影響が考えられている。

ジビニルベンゼン (DVB) を壁物質として有機酸や貴金属の抽出剤として用いられるトリ-n-オクチルアミン (TOA) を内包したマイクロカプセルを、O/Wエマルジョンを出発状態としてin situ重合法により調製した<sup>22)</sup>。得られたカプセルの表面および断面を図2に示す<sup>22)</sup>。TOAに比べ壁材のジビニルベンゼンが多い場合は、図2のようにマトリックス型のマイクロカプセルが得られた。TOA内包マイクロカプセルを用いて塩酸溶液中のパラジウム塩化物イオンの抽出速度を測定して抽出挙動を検討したところ、カプセル表面付近でのTOAとパラジウム塩化物イオンとのイオン交換反応は比較的速く、カプセル内のTOA量が多いほど抽出錯体の粒子内拡散が阻害されていることが示唆された。これよりマイクロカプセル粒径が抽出速度に影響することが予想され、SPG膜乳化法を用いて同一の調製組成で粒径を変化させてマイクロカプセルを調製した。得られた粒径の異なるTOA内包マイクロカプセルにより抽出速度を測定したところ、エマルジョンの調製法によらず粒径が小さ

くなるに従い抽出速度は速くなった。

一方、抽出特性を改善する目的でW/O/Wエマルジョンを出発状態として多孔質化したTOA内包マイクロカプセル<sup>24)</sup>、および取り扱い性を向上させる目的でアルギン酸ゲルに有機相を内包させてin situ重合を行ないミリサイズのTOA内包マイクロカプセル<sup>25)</sup>を調製し、それぞれのマイクロカプセルの抽出特性を明らかにして機能設計を行なっている。

## 生体高分子内包マイクロカプセル

近年、資源の有効利用と環境保全の観点から未利用バイオマスの利用技術の開発が求められている。多くの未利用バイオマスの中で、タンパク質は、金属イオンと強い親和性をもつアミノ酸を多く含んでおり、金属イオンの回収媒体として効果的に機能することが期待される<sup>41-46)</sup>。また、四方を海に囲まれた日本では多くの海産資源由来の未利用バイオマスがある。例えば、サケの白子は約7,500~12,500 t/year、ホタテガイの白子は約5,000 t/yearが得られるが有効な利用法は

少なく、この中には遺伝子の本体であるDNAが高濃度で含まれている。DNAは、ポリアニオンであり、カチオン性の分子と強く相互作用すると考えられる。また、らせんの内側に核酸塩基が積み重なった構造をしており、この核酸塩基の間に平面構造を有した化合物が平行挿入するインターカレーションが起こることが知られている。これらの生体高分子を分離媒体として利用することにより、「環境への負荷低減」、「生体高分子特有の立体構造による特異的な相互作用」さらに「未利用バイオマスの利用によるコスト削減」といった利点がある。これらの観点から大豆油の精製過程や豆腐類の加工過程で副産するオカラから得られる大豆タンパク質またはサケの白子等から得られるDNAをマイクロカプセル化し、金属イオンおよび内分泌錯乱物質などの有害有機分子の分離に利用できることが示されている。

骨格物質のトリメタクリル酸トリメチロールプロパン (TRIM) を含む有機相にDANまたは大豆タンパク質を分散し、その後水相に分散させて固体(S)/O/Wエマルジョンを調製し、in situ重合することによりマイクロカプセルを調製した<sup>31, 32)</sup>。大豆タンパク質およびDNAは効率よくマイクロカプセルに内包され、使用中に漏洩しないことを確かめている。

DNA内包マイクロカプセルを用いて各種金属イオンの吸着特性を検討した結果を図3に示す<sup>47)</sup>。一般にDNAと強い親和性を持つ銅 (Cu)、亜鉛 (Zn) およびカドミウム (Cd) イオンは、いずれのマイクロカプセルにほとんど吸着されなかった。一方、銀 (Ag) および金 (Au) イオンは、カプセル調製に用いた界面活性剤への非特異吸着が起こった。水銀 (Hg) およびパラジウム (Pd) は、非特異吸着はほとんど起こらず、マイクロカプセル内に固定化されたDNAにより吸着されていると考えられる。マイクロカプセル化することにより本来DNAが有していた金属イオンとの親和性が変化し

ていることが確認された。これは、マイクロカプセル化過程でのDNAの構造変化が考えられるが詳細はさらに検討する必要がある。

生体分子は、本来生体内で種々の機能を発現しており、これらの生体分子をマイクロカプセル化することにより、本来の機能を使いやすく利用可能に変換するとともに、新たな機能性の発現が確認されており、未利用バイオマスの有効利用とも関連して、今後の発展が期待される。

□

マイクロカプセルは、壁物質で芯物質を包み込むことにより新たな機能を付与し様々な応用が考えられる。また、新しい壁材料の使用やカプセル壁の修飾、さらに芯物質と壁物質の新たな組み合わせにより新たな機能を付与することも可能である。マイクロカプセル化技術を活用した新製品や技術の開発が大いに望まれる。

#### 〈引用文献〉

- 1) 小石ら, “造る+使うマイクロカプセル”, 工業調査会, (2005)
- 2) 近藤, “マイクロカプセル—その機能と応用”, 日本規格協会 (1991)
- 3) 近藤, 小石, “マイクロカプセル—その製法・性質・応用”, 三共出版 (1984)
- 4) Kondo, T., *J. Oleo Sci.*, 50, 143-152 (2001)
- 5) 塩盛ら, 化学工学論文集, 26, 50-55 (2000)
- 6) Kawano, Y., et al., *J. Chem. Eng. Japan*, 34, 1182-1186 (2001)
- 7) Kakizono, K. et al., *ITE Lett. Batteries, New Tech. Medic.*, 6, 574-580 (2005)
- 8) Kiyoyama, S. et al., *J. Microencapsul.*, 20, 497-508 (2003)
- 9) Kiyoyama, S. et al., *J. Chem. Eng., Japan*, 34, 36-42 (2001)
- 10) Kiyoyama, S. et al., *J. Chem. Eng. Japan*, 36, 1276-1280 (2003)
- 11) Shiomori, K. et al., *J. Chem. Eng. Japan*, 37, 357-364 (2004)
- 12) Shiomori, K. et al., *Proc. the 4th World Congress on Emulsions*, 2.5-426 (2006)
- 13) Takei T. et al., *ITE Lett. Batt., New Tech. Medic.*, 8, 725-728 (2007)
- 14) Takei, T. et al., *ITE-IBA Lett. Batt., New Tech. Medic.*, 1, 56-59 (2008)
- 15) Takei, T. et al., *J. Polym. Sci.*, 109, 763-766 (2008)
- 16) Takei, T. et al., *Polym. Bull.*, 61, 119-127 (2008)
- 17) Takei, T. et al., *Polym. Bull.*, in press
- 18) Yoshida, M. et al., *Pherm Tech Japan*, 16, 85-91 (2000)
- 19) 吉田ら, *COSMETIC STAGE*, 1, 50-55 (2000)
- 20) Shiomori, K. et al., *Sep Sci. Technol.*, 38, 4057-4077 (2003)
- 21) Shiomori, K. et al., *Sep Sci. Technol.*, 39, 1645-1662 (2004)
- 22) Kiyoyama, S. et al., *React. Funct. Polym.*, 67, 522-528 (2007)
- 23) Minamihata, K. et al., *Ars Separatoria Acta*, 5, 55-67 (2007)
- 24) 南ら, 第45回化学関連支部合同九州大会要旨, 2.8.034 (2008)
- 25) 塩盛ら, “アルギン酸ゲル包括in situ重合法による抽出剤内包カプセルの調製”, 化学工学シンポジウムシリーズ No.80 「機能性微粒子の高機能化・新展開・用途開発」, in press (2008)
- 26) 塩盛ら, “逆ミセルを用いたリパーゼ内包ナノカプセルの調製”, 化学工学シンポジウムシリーズNo.80 「機能性微粒子の高機能化・新展開・用途開発」, in press (2008)
- 27) Tenokuchi, D. et al., *Polymer Bulletin*, 56, 275-284 (2006)
- 28) Ohkubo, K. et al., *ITE Lett. Batt., New Technol. Medic.*, 5, 589-593 (2004)
- 29) Tenokuchi, D. et al., *ITE Lett. Batt., New Technol. Medic.*, 5, 31-36 (2004)
- 30) Yoshida, M. et al., *J. Appl. Polym. Sci.*, 89, 1966-1975 (2003)
- 31) Kiyoyama, S. et al., *Indust. Eng. Chem. Res.*, 47, 1527-1532 (2008)
- 32) Kiyoyama, S. et al., *J. Microcapsul.*, in press
- 33) Yoshida, M. et al., *J. Polym. Sci., A: Polym. Chem.*, 46, 1749-1757 (2008)
- 34) Matsui, T. et al., *Chem. Eng. Comm.*, 194, 248-259 (2007)
- 35) Yoshida, M. et al., *J. Chem. Eng. Japan*, 37, pp. 592-596 (2004)
- 36) 清山ら, 粉体工学会誌, 44, 658-663 (2007)
- 37) Hatate, Y. et al., *J. Chem. Eng., Japan*, 27, 479-484 (1994)
- 38) 脇田ら, 慶応義塾大学工学部研究報告, 48, 65-68 (2006)
- 39) 伊地知ら, 化学工学論文集 23, 330-306 (1997)
- 40) Shiomori, K. et al., *Proc. APCCHE 2004*, 512 (2004)
- 41) Antunes, A. P. M. et al., *Biotechnol. Lett.*, 23, 249-251 (2001).
- 42) Yong, P. et al., *Environ. Technol.*, 24, 289-298 (2003).
- 43) Yong, P. et al., *Biotechnol. Lett.*, 24, 205-212 (2002).
- 44) Yong, P. et al., *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, 77, 593-601 (2002).
- 45) Vargas, I. D. et al., *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, 79, 49-56 (2004).
- 46) Maruyama, T. et al., *Enviro. Sci. Technol.*, 41 (4), 1359-1364 (2007)
- 47) 塩盛, 清山, “マイクロ/ナノカプセルの新規調製と次世代製品開発技術”, 技術情報協会, 351-367 (2008)