

【解説】

マイクロカプセル化における最近の製法と機能性制御

鹿児島大学 幡手 泰雄*1、吉田 昌弘*2、上村 芳三*3

宮崎大学 塩盛 弘一郎*4、河野 恵宣*5、都城工業高等専門学校 清山 史朗*6

鹿児島大学幡手研究室と宮崎大学河野研究室との共同研究で実施された機能性マイクロカプセルの開発研究例の中で、殺虫剤、フェロモン、抗ガン剤あるいは微生物を内包したさまざまな機能を持ったマイクロカプセルについて、それらの調製法と機能性について解説する。

はじめに

この10年間ほど我々のグループは、機能性高分子微粒子調製にあたり、実用性を視野に入れて研究を進めてきた。すなわち、単なる機能を持つというのではなくて、実用レベルの、できれば市場に流通しうる製品としての機能性高分子微粒子調製を目指してきた。本稿では、これらの例を主としてマイクロカプセル調製法に焦点を絞り、できるだけ分かりやすく説明することにする。

帯電性高分子微粒子の調製

乾式複写用トナーには帯電性のほかにも流動性、融解性、付着性、離型性などの性質が要求される。ここでは、流動性が格段に優れると思われ

る完全球状トナーの帯電性制御について説明する。

SPG膜乳化法は数 μm から数十 μm サイズの単分散球状高分子の調製に適している。これをトナー製造装置として考えた場合、トナーは色素および帯電制御剤などの不溶性または難溶性物質を含むためSPG膜乳化法では事実上、トナー製造は不可能であった。それは、SPG細孔を通過するにはあまりにも高粘性になるためや、たとえ色素が溶解するとしてもモノマーへの色素の溶解度限界による低色素含有液滴しか生成できないためであった。高濃度の色素を含有させる以下の方法が提案された。

図1に示すように、分散相調整時に揮発性の高い良溶媒、たとえばジクロロメタン(DCM)を希釈剤として多量(モノマーの8倍)に加え、SPG法で20 μm サイズの液滴群を生成させ、いわゆる液中乾燥法(溶媒蒸発法)を採用することで、10 μm サイズで8倍の濃度になった色素剤を含む球状粒子を得ることができた¹⁾。

多孔性微粒子の調製

粒子内に直径数十nm~数 μm の細孔を有する

*1はたて やすお：工学部応用化学工学科教授 工学博士、

*2よしだ まさひろ：同学科助手 博士(工学)、

*3うえむら よしみつ：同学科助教授 工学博士、
〒890-0065 鹿児島市郡元1-21-40、☎099-285-8355

*4しおもり こういちろう：工学部物質環境化学科助教授
博士(工学)、

*5かわの よしのぶ：同学科教授 工学博士

〒889-2192 宮崎市学園木花台西1-1、☎0985-58-7306

*6きよやま しろう：物質工学科助教授 博士(工学)

〒885-8567 宮崎県都城市吉尾町473-1、☎0986-47-1224

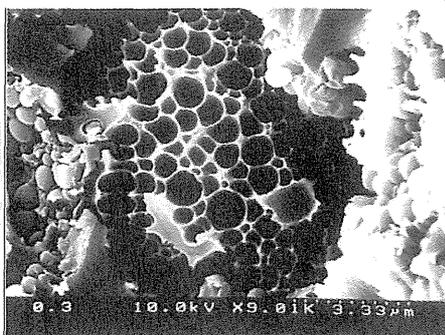
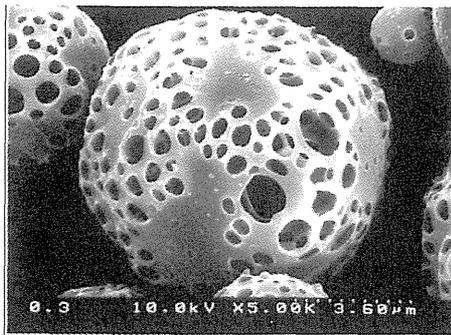


写真1
調製した多孔性微
粒子の表面(左)お
よび断面(右)の
SEM写真

多孔性マイクロカプセルは、骨格材料、GPC充填剤、断熱材料、絶縁材料、軽量骨材および機能性薬剤含有素材など多くの分野への利用が考えられる。以下、このような多孔性微粒子の調製法の一例を示す²⁾。

まず、塩類を溶解した水相と有機溶剤に骨格材料および界面活性剤を溶解した有機相をホモジナイザー中で攪拌してエマルションを調製し、さらに超音波照射して滴径約 $0.5\mu\text{m}$ の(W/O)エマルションを調製した。次に、調製した(W/O)エマルションを無機塩類、界面活性剤および分散安定剤を含んだ外水相中に分散させた(W/O)/Wエマルションを反応器中で加熱攪拌して微粒子を調製した。調製した多孔性微粒子の一例を写真1に示す。内部には数十nm～数 μm の多数の細孔が形

成された。表面および内部構造は有機相中の骨格物質組成、内外両水相中の塩濃度などの調製条件に影響される。

また、骨格剤を含む有機相を界面活性剤を含んだ外水相中に分散した(O/W)エマルション内のin situ重合により数nm以下のナノ細孔径を有する多孔性微粒子を調製できる³⁾。この場合、細孔径は使用した有機溶剤によって変化し、ヘキサン<トルエン<ドデカン<イソオクタン<(ドデカン/イソオクタン)混合溶液の順に大きくなり、GPC充填剤として使用した時、準分子量 $10^2\sim 10^6$ のポリスチレンの分離が可能であった。

農薬含浸固体内包マイクロカプセルの調製

高効率な環境対応型農薬利用の観点から、農薬内包マイクロカプセル調製において農薬の高内包率調製が望まれる。徐放制御および内包率向上の両面から、薬剤を含浸させた多孔性固体を内包したマイクロカプセル化法は効果的な製剤である。生分解性ポリマーの骨格剤および農薬(殺虫、殺菌、除草剤など)を含んだ有機溶液を含浸した活性炭を外水相へ分散させた(S/O/W)エマルションの液中乾燥法によって、農薬含浸活性炭内包マイクロカプセルを調製した。調製したマイクロカプセルの特性は薬剤濃度、活性炭量、(固体/有機相)比、(油相/外水相)分散率などの調製条件に依存した⁴⁾。薬剤含浸活性炭内包によって薬剤内包率が35～50%以

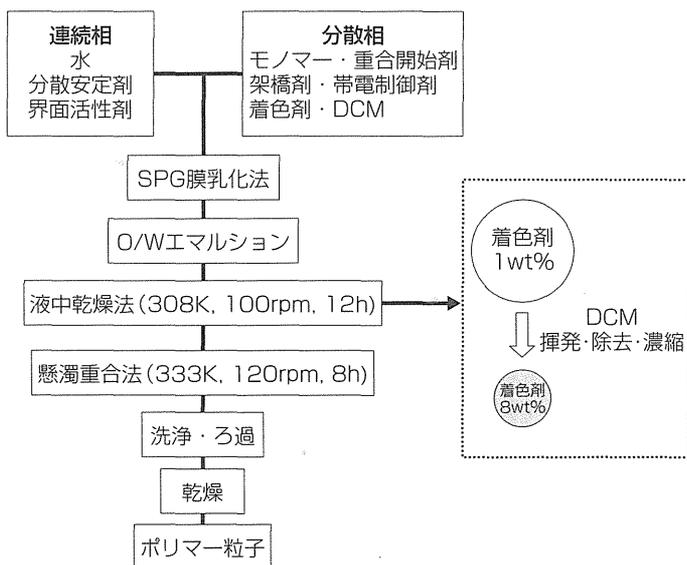


図1 帯電性高分子微粒子の調製スキーム

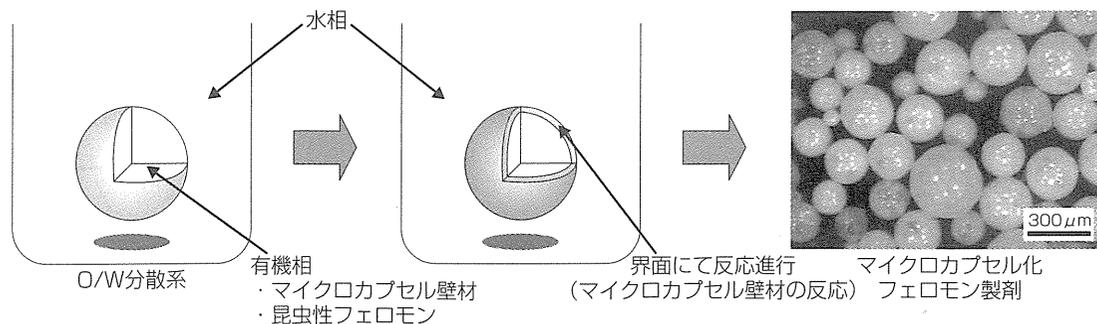


図2 マイクロカプセル化フェロモン製剤の調整概念図

上に向上した。内包物の徐放性は薬剤の細孔内移動と骨格壁内移動に依存した。

調製した薬剤の殺虫効果試験で、薬剤含浸の固体内包マイクロカプセル化製剤は、非マイクロカプセル化薬剤より長期間の殺虫効果が得られることが分かった。

昆虫フェロモン内包 マイクロカプセル

昆虫フェロモンの害虫防除法として特に最近注目されているのが、フェロモンの特徴を利用した直接防除に応用する方法である。特にフェロモンをマイクロカプセル化し、これを製剤として用いることで必要最小限の徐放によるフェロモンの長期間徐放を達成できる。このことは、有効成分の劣化防止と地下流出防止によって省力、省エネルギー化および環境汚染防止を推進でき、環境保全型農業の趣旨にも合致する。

当研究グループにおいて、昆虫フェロモン(ドデシルアセタートを主成分とするフェロモン剤)のマイクロカプセル化農薬製剤化に成功し、その実証試験を行っている⁹⁾。使用したドデシルアセタートは、サトウキビの難防除害虫であるオキナワカンシャクコメツキムシ(ハリガネムシ)のフェロモンである。マイクロカプセル調製に関しては、図2に示すような界面反応を利用した技術を開発した(カプセル壁剤としてポリ尿素骨格を有する

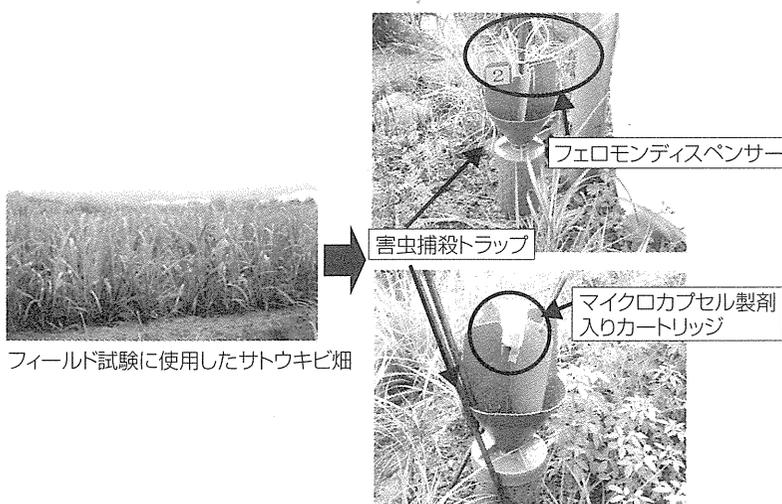


写真2 フィールド試験の風景

ポリマーを利用)。この調製技術を用いることにより実にフェロモン含有率を70%以上というこれまでにない高含量化が達成できた。

さらに、本製剤を使用してフィールド試験(鹿児島県大島郡笠利町にて)を行ったところ、きわめて良好な結果を得ることができた。フィールド試験は、写真2に示すようなサトウキビ畑に市販のフェロモンディスペンサー、マイクロカプセル化フェロモン製剤、さらにフェロモンを含浸させたコットンを備え付けた害虫捕殺トラップを数カ所に設置することで行った。フェロモンに誘引された害虫がトラップに捕殺される仕組みである。図3に示す約1カ月程度の試験結果より、マイクロカプセル化製剤の害虫誘引効果は、市販のフェロモンディスペンサーと同等の能力を有していることが分かった。

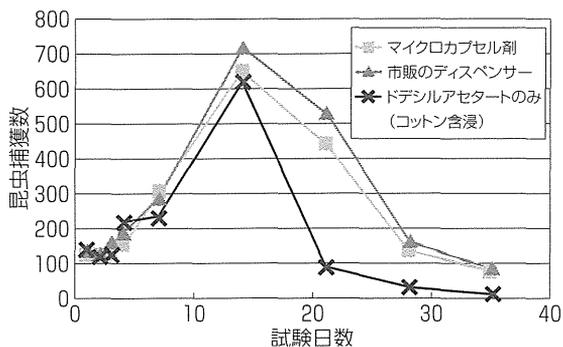


図3 フィールド試験による害虫の誘引効果

微生物内包マイクロカプセル

微生物固定化担体用のコア/シェル型多孔性マイクロカプセル(カプセル壁材)としてポリメタクリル酸メチル(PMMA)を使用は、環境汚染物質のバイオレメディエーションから有機溶媒中における不斉合成に至るまで、幅広く利用可能なカプセル型のマイクロバイオリクターの開発になり得るものである。

それには、微生物を高効率で包括固定化でき、かつカプセル壁を通して物質の拡散性に優れたコア/シェル型多孔性マイクロカプセルが必要である(図4)⁶⁾。実際に使用した微生物は独立栄養性の脱窒細菌およびパン酵母であり、これらのカプセル化微生物に対して、①脱窒細菌に関しては硝酸性窒素で汚染された水源のバイオレメディエーション⁷⁾、②パン酵母に関しては有機媒体(ヘキサン)における不斉還元反応⁸⁾に関して検討を加え

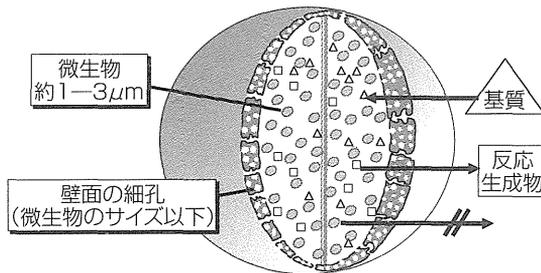


図4 微生物固定化コア/シェル型多孔性マイクロカプセルの概念図

た。脱窒細菌固定化マイクロカプセル(写真3)を用いた脱窒実験(1-3回)の硝酸性窒素処理の経時変化を図5に示す。現在、日本における硝酸性窒素の環境基準値は、10mg/lと設定されている。硝酸性窒素は約10hで環境基準値以下に処理可能であった。

さらに、パン酵母固定化マイクロカプセルに関して、モデル反応系としてアセトフェノンの不斉還元反応を選択した(図6)。アセトフェノンはプロキラルなカルボニル基をもつため、還元するとR体とS体の1-フェニルエタノールのラセミ体混合物が生成する。微生物の失活しやすい有機溶媒中でさえパン酵母細胞内の酵素(アルコールデヒドロゲナーゼ)の基質特異性(エナンチオ選択性)により、S体が優先的に高い光学純度(100%)で合成可能であった(図7)。

抗ガン剤内包マイクロカプセル

一般に癌(ガン)の治療には、癌組織を除去する

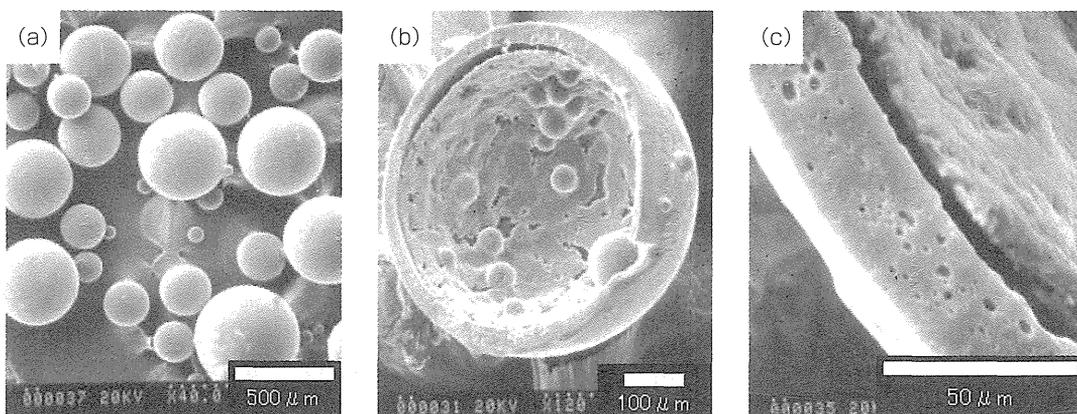


写真3 脱窒細菌固定化マイクロカプセルのSEM写真 [(a)カプセル外観、(b)断面写真、(c)断面拡大写真]

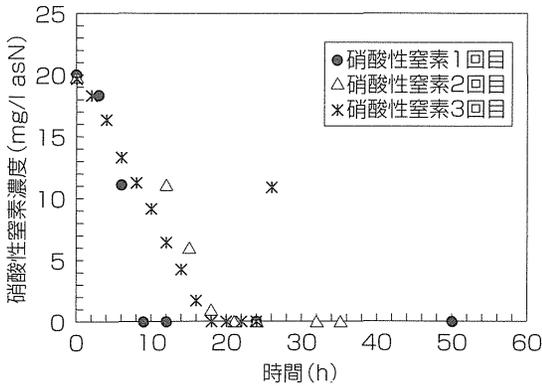


図5 脱窒細菌固定化マイクロカプセルを用いた脱窒実験

外科治療が第一である。しかし、根治手術が不可能である癌、残存病巣に対しては、補助的療法が必要となってくる。したがって、既存の制癌剤をいかに高濃度に病巣部に到達させるかが課題の一つである。癌患者の治療に用いられている制癌剤には、必ず薬物有害反応の問題が存在するため、その薬物有害反応を低減し、また薬効を発揮させる薬剤投与法の開発が望まれている。

制癌剤の投与方法の一つとして、ある部位に一定時間、一定量の薬剤を送達する薬物伝達システム(DDS)の開発が進められている。DDSを考慮したマイクロカプセルは、カテーテルなどを利用して病巣に直接投与でき、さらに内包担持した薬剤は基材中の物質移動抵抗により体内に徐放することができる。その徐放速度の調節や初期バーストと呼ばれる投与初期における大量放出のため、目的とする薬剤の物理化学的性質により基材の選択や調製法は、ケースバイケースである。

当研究グループによって行われたシスプラチン(CDDP)を担持させた生分解性ポリマー(ポリ乳

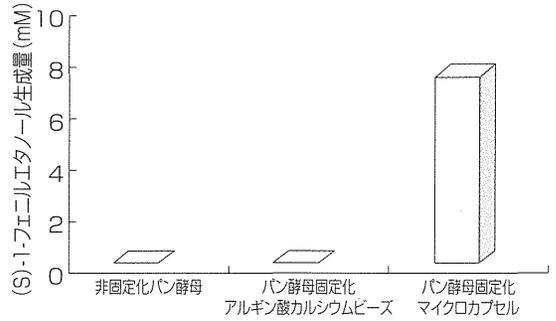


図7 非固定化パン酵母、パン酵母固定化アルギン酸カルシウムビーズ、パン酵母固定化マイクロカプセルを用いた不斉還元比較

酸)を膜剤とするマイクロカプセル(写真4)の *in vivo* 実験では、吉田肉腫細胞を5週齢呑竜系ラットの腹腔内に移植後、CDDP内包マイクロカプセル群、非固定化CDDP群、CDDP非含有マイクロカプセル群、無治療群の4群に分類し、その抗腫瘍効果を検討した(表1)⁹⁾。無治療群、CDDP非含有マイクロカプセル群の平均生存日数はそれぞれ7.8、9.8日であった。いっぽう、非固定化CDDP群では11.5日、12mg/kgのCDDPを投与したCDDP内包マイクロカプセル群では43.0日(半数以上が60日以上生存)と有意に延命効果が認められ、その良好な抗腫瘍効果が確認できた。

水溶性殺虫剤内包マイクロカプセル

水溶性の高い農薬製剤のマイクロカプセル化技術が望まれている。現在市販では水溶性殺虫剤を支持体と混練し乾燥させた粒剤がある。しかし、その水溶性殺虫剤の含有率は1.9%であり、この粒剤の徐放パターンを維持しつつ含有率の向上が現

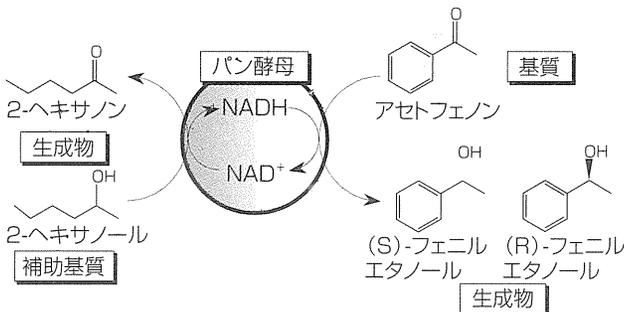


図6 モデル反応であるアセトフェノンの不斉還元反応スキーム

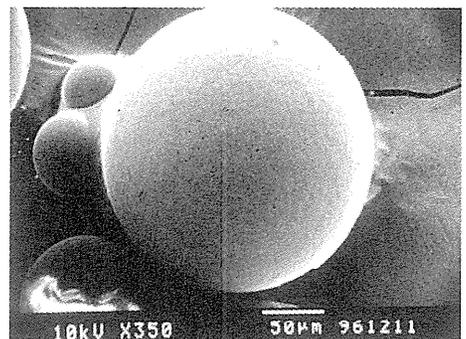


写真4 CDDP内包生分解性マイクロカプセル

表1 ラットを使用した*in vitro*実験結果

群	投与量 (mg/kg)	生存日数 (日)
	8	9.0±1.2
CDDP内包 マイクロカプセル群	12	43.0±24.0
	16	38.0±24.6
非固定化 CDDP群	8	11.5±4.7
無治療群	—	7.8±1.1
CDDP非固定化 MS	—	9.8±3.7

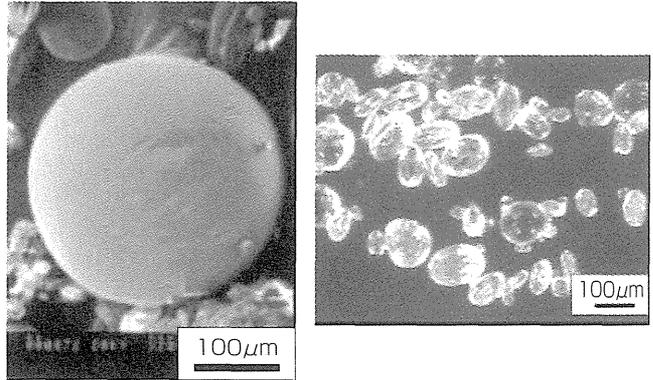


写真5 水溶性殺虫剤内包マイクロカプセル(右：実体顕微鏡、左：SEM写真)

在の改善すべき点となっている。

この問題を解決する方法として、O/Oエマルジョン法によるマイクロカプセル化農薬製剤技術が考えられる。水溶性殺虫剤内包マイクロカプセル化製剤をシリコンオイルを連続相、アセトニトリルを分散相とするO/Oエマルジョンの液中乾燥法により調製した。分散相は、ポリ乳酸(膜材)と水溶性殺虫剤(芯物質)をアセトニトリルに溶解したものである。調製した分散相の連続相に注ぎ、減圧下(400hpa)で3時間、液中乾燥(50℃)を行うことでマイクロカプセルを調製した(写真5)。

結果として得られたマイクロカプセルは、粒子径約200 μm、含有率4.7%であり、市販の粒剤と比較して初期バーストを抑制した状態で同様なプロファイルを示した(図8)。徐放に関しては当初の目標を達成することができ、更なる高含量化が今後の課題である。

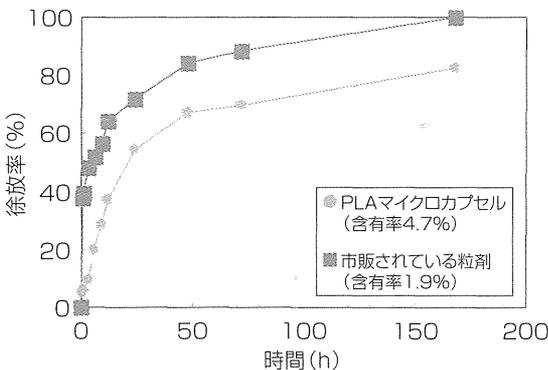


図8 水溶性殺虫剤内包マイクロカプセルと市販粒剤との徐放プロファイル(徐放媒体：蒸留水)

おわりに

本稿では、ニーズ対応型ともいえるべき機能性微粒子の調製法とその機能についてごく簡単に解説した。これらは両研究グループで今日までに実施した研究例の一部である。ほかにもさまざまな調製法を駆使して水内包マイクロカプセル、温熱および冷熱蓄熱用マイクロカプセル、魚餌マイクロカプセル、pH・温度・電場刺激応答型マイクロカプセルなどの調製が実施された。これをわが国全体、世界へと目を向けると膨大な種類のマイクロカプセルが日々調製され、なかには実用化されつつあることが分かる。

しかしながら、上述の調製法の基本は成書に書かれている方法であり、その意味では調製法の体系化が今後の大きな課題になると思われる。

参考文献

- 1) 幡手泰雄ら、静電気学会誌、23、pp.23-28(1999)
- 2) 伊地知和也ら、化学工学論文集、23、pp.303-306(1997)
- 3) Y. Hatate et al., *J. Chem. Eng. Jpn.*, 28, pp.656-659(1995)
- 4) K. Shiomori et al., *J. Chem. Eng. Jpn.* 37, pp. 357-364(2004)
- 5) 吉田昌弘ら、「図解 エコマテリアルのすべて」、(株)工業調査会環境新材料編集部編、pp.174-177(2003)
- 6) M. Yoshida et al., *J. Appl. Polym. Sci.*, 89, pp.1966-1975(2003)
- 7) D.Tenokuchi et al., *ITE Letters on Batteries, New Technologies and medicine*, 5(2), in press(2004)
- 8) 吉田昌弘ら、ケミカルエンジニアリング、49(4)、pp.25-32(2004)
- 9) M. Yoshida et al., *Pharm Tech Japan*, 16(1)、pp.85-91(2000)