

撥液性表面を利用したスラリー状カプセル原料液からのミリカプセルの作製[†]

武井孝行^{††}・高尾莉央・斉藤卓也・田尻菜満・吉田昌弘

鹿児島大学大学院理工学研究科 化学生命・化学工学専攻, 890-0065 鹿児島県鹿児島市郡元 1-21-40

キーワード: 撥液性表面, ミリカプセル, 揮発性有機溶媒, アセタミプリド

本報では、撥液性表面を利用してスラリー状カプセル原料液からミリカプセルを作製することを目的とした。カプセルに内包する有用物質のモデル物質として選択したアセタミプリドとカプセル壁材モノマーであるトリメチロールプロパントリメタクリレート (TRIM) との混合液はスラリー状であり、それを撥液性表面に滴下しても球状の液滴が得られず、結果として球状のカプセルを作製できなかった。そこで、アセタミプリドの良溶媒であり、かつ TRIM と相溶性を示す揮発性有機溶媒ジクロロメタン (DCM) をそのスラリーに加えることで均質溶液を得た。その溶液を撥液性表面に滴下したところ、球状の液滴を作製できた。また、その液滴を静置することで DCM を蒸発除去し、それにより得られた球状スラリー液滴中の TRIM を重合させることで、球状のカプセルを作製できた。また、本法により、アセタミプリドを極めて効率よくカプセルに内包でき (内包効率 >99%)、その高い内包効率によりカプセルにアセタミプリドを高含有させることも可能であった。さらに、両親媒性物質であるポリエチレングリコール (PEG) を含む TRIM をカプセルに塗布後、それを固化させることでカプセルの外表面にコート層を形成したところ、コート層中の PEG 濃度によりカプセルからのアセタミプリドの放出速度を制御できることを示した。

緒 言

カプセルは様々な分野で使用されている。これは、カプセル内に有用物質を封入することにより、外部環境からの有用物質の保護やその徐放が可能になるなどの理由による (Bhandari and Darcy, 1996; Tsuji, 2001; Freitas *et al.*, 2005; Dubey *et al.*, 2009)。懸濁重合法や溶媒蒸発法などに見られるように、一般的にカプセルはエマルジョンを介して作製される (Takei *et al.*, 2013)。具体的には、まず、有用物質およびカプセル壁材を含む液体を、それとは混ざり合わない別種の液体中に分散させた後、その分散液滴を何らかの方法で固化させることでカプセルを作製する。このようなエマルジョンを介したカプセル作製法は、**マイクロサイズ**のカプセルの大量生産に好適であり、実用性の高い手法である。その一方で、カプセルの調製場として、物質を溶かす能力が高い液相を選択しているため、分散液滴から分散媒体の液中に有用物質が移行してしまい、効率良くカプセル内に物質を内包できないケースもある (Takei *et al.*, 2019)。

われわれの研究グループでは、これまでに、気相を利用した新規なカプセル作製法を報告している (Takei *et al.*, 2016, 2017a, 2017b, 2019)。そのカプセルはミリサイズであり、そのサイズのカプセルの需要も少なくない。具体的には、まず、有用物質およびカプセル壁材を含む液体を高撥液性平板上に滴下する (Takei *et al.*, 2016, 2017a, 2017b)。その液体は高撥液性表面からはじかれるため、表面上を濡れ広がることなく、自身の表面張力の作用により球状の液滴を形成する。その後、その球状液滴を固化させることでミリカプセルを作製する。本法は、カプセルの調製場として、液体よりも物質を溶かす能力が極端に低い気相 (空気) を利用しているため、有用物質を高効率でカプ

セル内に内包でき、かつその高含有化も可能である。また、多連ノズルを利用することで大量生産も可能になる。なお、気相をカプセル調製場として利用している手法としてスプレードライ法がある (Blanco *et al.*, 2006)。この方法も極めて実用性の高いカプセル作製法であるが、そのカプセルのサイズはマイクロサイズであり、かつ、気相中に噴霧された液滴が落下し床に到達するまでの短時間で液滴を固化させる必要があるため、利用できる液滴の固化法に制限がある。一方、われわれの手法では、前述のとおり、ミリサイズのカプセルを対象としている。さらに、液滴は撥液表面上にありながらも、そのほとんどの表面は気相と接しているがゆえに、気相中に液滴を安定的に浮遊させている状態とみなすことができる。それゆえ、液滴が固化するまでの時間的制約がなくなり、様々な液滴固化法を利用できるという特徴がある。

上述のようにわれわれはこれまでに、上記手法を利用することで、様々な有用物質を高効率でミリカプセル内に内包でき、かつその高含有化も可能であることを報告している (Takei *et al.*, 2016)。それらの報告では、カプセル壁材液 (モノマーなど) に溶解する物質を有用物質として選択していた。一方、有用物質の中には、カプセル壁材液に溶解しない固体もあり、その場合、その固体粉末を含むカプセル壁材液は高粘度なスラリーとなるため、撥液表面上で球状液滴を作製できずにカプセルを作製できないことが予想される。そこで本研究では、以下の手順により上記課題の解決を試みた。具体的には、まず、固体有用物質を溶解でき、かつカプセル壁材液とも混ざり合う高揮発性溶媒を上記スラリーに加えることで均質な溶液とする (Figures 1 (a) と (b))。続いて、その溶液を高撥液性平板上に滴下し、球状の液滴を作製する (Figure 1(c))。添加した高揮発性溶媒は不要であるため、液滴を静置することでその溶媒を蒸発させ除去する (Figure 1(d))。その後、スラリー滴を固化させることでカプセルを作製する (Figure 1(e))。上記に加え、本研究ではさらに、作製したカプセルからの有用物質の放出速度制御方法についても検討したので報告する。

[†] 年月日受理, 年月日掲載決定

^{††} takei@cen.kagoshima-u.ac.jp

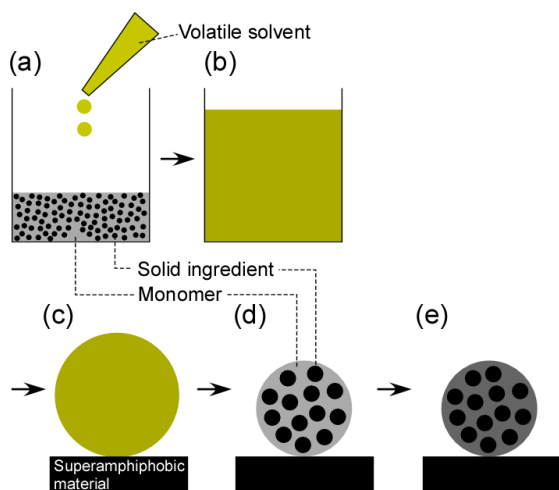


Fig. 1 Preparation scheme of millicapsules. ((a), (b)) Volatile solvent is added to slurry composed of solid particles as an ingredient and liquid monomer to obtain a homogeneous solution. (c) A small amount of the solution is placed on a superamphiphobic surface to form a spherical droplet. (d) The droplet is left for a while to facilitate evaporation of the solvent. (e) The spherical droplet of slurry is solidified

1. 実験材料および方法

1.1 試薬

アクリル系モノマーであるトリメチロールプロパントリメタクリレート (TRIM) およびポリエチレングリコール (PEG、重合度 600) は和光純薬工業株式会社より購入した。カンファーキノン (CQ) および 4-(ジメチルアミノ)安息香酸エチル (EDAB) は東京化成工業株式会社より購入した。ジクロロメタン (DCM) は関東化学株式会社より購入した。アセタミプリドは日本曹達株式会社より提供頂いたものを使用した。

1.2 カプセル作製

高撥液表面は既報にならってスライドガラス上に作製した (Deng *et al.*, 2012)。カプセル調製条件を **Table 1** に示す。CQ と EDAB をそれぞれ TRIM に対して 1 mol% 濃度で溶解した。なお、CQ および EDAB はそれぞれ光重合開始剤および重合促進剤である。その後、アセタミ

プリドを加えた後、DCM を加えることで均質溶液を得た。この溶液 3 μL を高撥液表面上に滴下した後、暗所かつ室温下で 24h 静置することで、DCM を蒸発させた。続いて、そのスラリー滴を高輝度 LED ライト (2400 lm、サンウェイ株式会社製) を 10min 間照射することで (照射距離: 10 cm) TRIM を重合させ、固体カプセルを調製した。

アセタミプリドのカプセルへの内包効率、高撥液表面上に残留したアセタミプリド量を測定することにより算出した (内包効率 100% は、仕込んだアセタミプリドを全てカプセル内に内包できたことを指す)。具体的には、高撥液表面上からカプセルを取り除き、その表面を少量の蒸留水でよく洗浄した後、その洗浄液の 248 nm における吸光度を分光光度計 (株式会社島津製作所製 UV-1700) を用いて測定した。カプセルのアセタミプリド含有率は上記内包効率をもとに算出した (含有率 50% は、カプセル重量の半分以上が内包されたアセタミプリドによるものであることを指す)。

1.3 カプセルのコーティング

高撥液表面上のカプセルに TRIM、または TRIM と PEG の混合液を滴下することで、その表面に塗布した後、高輝度 LED ライトを 10min 間照射することで塗布液を固化させた。

1.4 カプセルの形態観察

調製したカプセルの表面に金を蒸着した。走査型電子顕微鏡 (SEM、S-3000N、株式会社日立製作所) を用いてカプセルの外観を観察した。

1.5 アセタミプリドの放出挙動調査

カプセルを蒸留水 200 mL に投入し、室温下で 170 rpm の速度で振とうした。定期的にその蒸留水をサンプルとして採取し、そのサンプルの 248 nm における吸光度を測定することで、カプセルから放出されたアセタミプリド量を算出した。

2. 結果と考察

2.1 球状カプセルの作製

本研究では、有用物質のモデル物質として農薬であるアセタミプリドを選択した。また、アセタミプリドを溶解し、かつカプセル壁材液である TRIM と混ざり合う高揮発性溶媒として DCM を選択した。その理由は、DCM は沸点が低く (常圧下で 40°C)、その除去が容易であると考えたためである。はじめに、DCM を添加せずに、アセタミプリドの理論含有率が 60% となるように TRIM とアセタミプリドを混合し (DCM を

Table 1. Experimental conditions for preparing primary droplets and coating layers and effective diffusion coefficients of acetamiprid in capsules (D_e). Encapsulation efficiency of acetamiprid, theoretical acetamiprid content and actual acetamiprid content were abbreviated as EE, TAC and AAC, respectively

Condition	Primary droplet			Coating layer			Capsule diameter [mm]	$D_e \times 10^9$ [cm^2/s]
	Feeding weight ratio (TRIM:acetamiprid:DCM)	EE [%]	TAC [%] ^a	Feeding weight ratio (TRIM:PEG)	Volume [μl]	AAC [%]		
A	1.00 : 0.11 : 1.00	> 99	10	–	–	10	1.7	3.3
B	1.00 : 0.43 : 2.00	> 99	30	–	–	30	1.7	42.4
C	1.00 : 1.50 : 4.00	> 99	60	–	–	60	1.7	51.5
D	1.00 : 9.00 : 19.00	> 99	90	–	–	90	1.7	155.1
E	1.00 : 9.00 : 19.00	> 99	90	1.00 : 0.00	2	64	2.1	2.2
F	1.00 : 9.00 : 19.00	> 99	90	1.00 : 0.00	3	53	2.2	1.1
G	1.00 : 9.00 : 19.00	> 99	90	1.00 : 0.00	8	34	2.7	1.0
H	1.00 : 9.00 : 19.00	> 99	90	1.00 : 1.00	2	62	2.1	11.1

^a TAC = (weight of acetamiprid in primary droplets \times 100) / (total weight of acetamiprid and TRIM in primary droplets)

添加しない場合の条件 C)、そのスラリーを注射器から高撥液性表面に滴下しようとしたところ、粘度が高く、球状の滴ならびにカプセルの作製が不可能であった (Figure 2(a))。そこで次に、当該スラリーを均質溶液とするために、Table 1 に示す条件 C となるように DCM を加え、アセタミプリドを完全に溶解させた後に、その溶液を高撥液表面に滴下することで、期待した通りの球状の液滴が得られた (Figure 2(b))。一方で、DCM は不要な物質である。そこで、最も DCM の添加量が多い条件 D で作製した液滴を室温下で静置し、その内部に残存する DCM をガスクロマトグラフィーにより経時的に測定したところ、90% 以上の DCM を除去するためには、室温で 24h 静置すれば良いことが

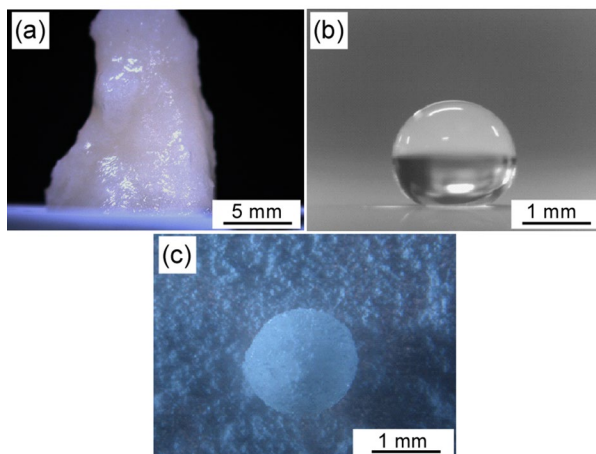


Fig. 2 (a) Slurry composed of acetaminophen particles and TRIM monomer on a superamphiphobic surface. (b) A droplet of homogeneous solution prepared by adding DCM to the slurry (condition C in Table 1). (c) A slurry droplet of (b) after leaving it for 24 hours to remove DCM

分かった (データ未掲載)。そこで、以降は TRIM の重合前に液滴を 24h 静置することにした。なお、DCM 除去後には、アセタミプリドは析出し、スラリーに戻るが、そのスラリー滴は DCM 除去前の均質液滴と同様に球状であり (Figure 2(e))、そのスラリー滴を固化させることで目的とした球状のカプセルを作製できた。また本研究では、液滴から DCM を除去した後、その光重合により得られるカプセルの直径が約 1.7 mm になるように条件 A—D での DCM の添加量を試行錯誤により定めた。各条件で作製するカプセルの直径を約 1.7 mm に揃えた理由は、各カプセルからのアセタミプリドの放出速度を比較しやすくするためである。

Figures 3(a)—(d) に作製したカプセルの外観を示す。アセタミプリドの理論含有率が低い条件では、カプセル表面に多数の孔が見られたが、理論含有率が増加するにつれてそのような孔は見られなくなった。また、Figure 1(d) および (e) のように、カプセル内部に、析出したアセタミプリドの針状結晶を確認した (**Figures 3(e)** および **(f)**)。また、いずれの条件においてもアセタミプリドの内包効率は 99% 以上であった (Table 1)。この高い内包効率により、アセタミプリドを高含有したカプセル (条件 D) を調製できた (Table 1)。

次に、水中でのカプセルからのアセタミプリドの放出速度を評価した。なお、その実験では、蒸留水 (200 mL) 中に投入するアセタミプリド量が約 3 mg となるように各条件において必要個数のカプセルを蒸留水に投入した。予想したとおり、アセタミプリドの含有率が高くなるほど、その放出速度は高かった (**Figure 4(a)**)。

2.2 カプセルのコーティングによる有用物質放出速

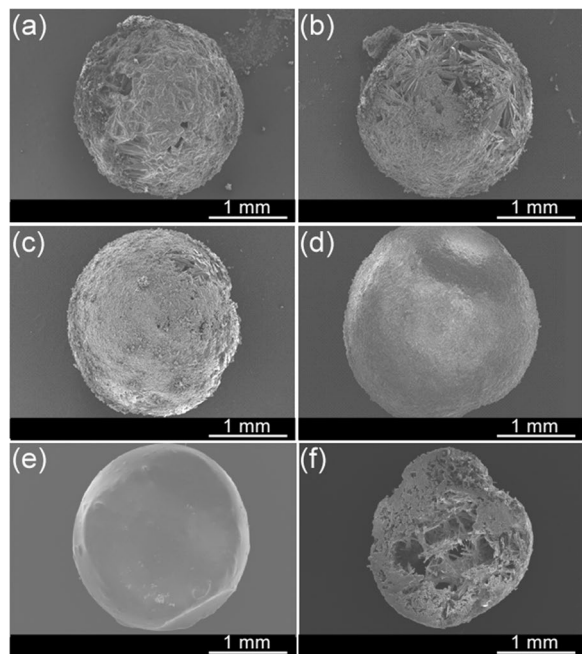


Fig. 3 ((a)—(d)) Appearance of capsules prepared in condition A (a), B (b), C (c) and D (d). ((e), (f)) Cross-sections of a capsule containing no acetaminophen (e) and a capsule prepared in condition D (f)

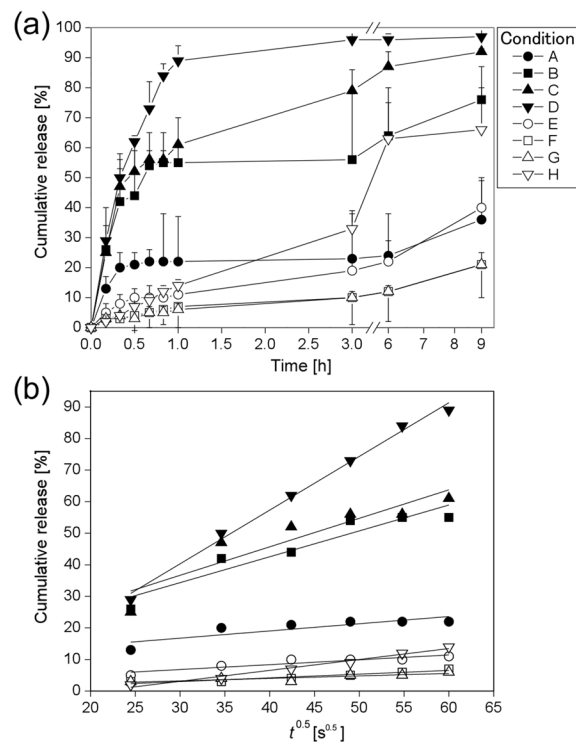


Fig. 4 (a) Release behavior of acetaminophen from capsules ($n=3$). (b) Cumulative amount of released acetaminophen as a function of square

度の制御

カプセルの多くの用途において、カプセルには有用物質の高含有化が求められる。一方、上述のとおり、有用物質の含有率が高くなるにつれて、カプセル壁材が減少するため、有用物質の放出速度は高くなる。そこで次に、条件 D のカプセルを TRIM でコーティング後、それを固化させることでアセタミプリドの放出速度の低減を図った (Table 1、条件 E-G)。なお、コート後のアセタミプリド実含有率は、コート前後のカプセル重量を比較することにより求めた。コートする TRIM 量を増やすことで、アセタミプリドの放出速度を下げる事ができた (Figure 4(a))。特に条件 E では、実含有率が 64%と高いながらも、実含有率が 60%である条件 C よりも大幅に放出速度を低減することができた。これは、カプセルのコート層に密な TRIM ポリマー層が形成されたためである。このように、アセタミプリドの含有率を高く保ちつつ、その放出速度を低減できた。

続いて、カプセルのあらゆる用途を想定し、条件 E のカプセルからのアセタミプリドの放出速度を増加させることを試みた。具体的には、TRIM と PEG の混合溶液を条件 D のカプセルに塗布後、それを固化させた (Table 1、条件 H)。そのカプセルからのアセタミプリドの放出速度を調査したところ、明らかに条件 E よりも放出速度が増加した (Figure 4(a))。これは、カプセルのコート層中の両親媒性高分子である PEG が水中に溶け出すことで、コート層中に微細な細孔が形成され、カプセル内部への水の拡散ならびに、その水に溶解したアセタミプリドのカプセル外への拡散が促進されたためであると考えられる。

次に、アセタミプリドの初期放出速度をより定量的に評価するため、各カプセル中のアセタミプリドの有効拡散係数を算出した。半径 R の球形固体内部に均一に存在する内包物質が球の外部へ拡散する場合、拡散開始から短期間でその物質の有効拡散係数 D_e は以下のように表せる (El and Taverdet, 2007)。

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 6 \sqrt{\frac{D_e t}{\pi R^2}} \quad (1)$$

ここで、 M_t は $t = t$ までに球の外部に放出された内包物質の量、 M_∞ は平衡に達するまでに球の外部に放出された内包物質の量である。各条件において、縦軸を M_t/M_∞ 、横軸を $t^{0.5}$ としたグラフを描き (Figure 4(b))、プロットの近似直線の傾きから算出した有効拡散係数を Table 1 に示す。なお、Figure 4(b)では各プロットの標準偏差を省いている。条件 D を TRIM ポリマーでコートした条件 E (実含有率 64%) の有効拡散係数は、それとほぼ同じ含有率であり、コート処理をしていない条件 C (含有率 60%) の約 1/25 であった。さらに条件 E のコート層に PEG を混合 (条件 H、含有率 62%) することにより、その有効拡散係数を条件 C の約 1/5 にまで増加させることができた。以上のように、カプセルをコートすることにより、アセタミプリドの含有率を高く保ちつつ、その放出速度を制御することができた。

結 言

有用物質とカプセル壁材液とのスラリー状混合物に、その両者に相溶性を示す揮発性有機溶媒を加えることで均質溶液を調製した。その溶液を高撹液表面上に滴下することで球状液滴を作製し、静置により液滴から揮発性有機溶媒を蒸発させた後、液滴中のカプセル壁材液を固化させることで球状のミカプセルを作製した。本法により、有用物質を高効率でカプセル内に内包でき、それゆえにカプセルに有用物質を高含有させることが可能であることを示した。さらに、カプセルを同カプセル壁材でコートすることにより、有用物質の放出速度を制御できることを示した。

[謝辞] アセタミプリドは日本曹達株式会社にご提供頂いた。ここに付記して謝意を表す。

Nomenclature

D_e	=Effective diffusion coefficient of acetamiprid in capsules	[cm ² /s]
M_t	=Amount of acetamiprid released from capsules during the period from $t = 0$ to $t = t$	[g]
M_∞	=Amount of acetamiprid released from capsules during the period from $t = 0$ to $t = \infty$	[g]
R	=Radius of capsules	[cm]
t	=Time after soaking capsules in solution	[s]

Literature Cited

- Bhandari, B. R. and B. R. Darcy; "Microencapsulation of Flavour Compounds," *Food Aust.*, **48**, 547–551 (1996)
- Blanco, M. D., R. L. Sastre, C. Teijon, R. Olmo and J. M. Teijon; "Degradation Behaviour of Microspheres Prepared by Spray-drying Poly(D,L-lactide) and Poly(D,L-lactide-co-glycolide) Polymers.," *Int. J. Pharm.*, **326**, 139–147 (2006)
- Deng, X., L. Mammen, H. J. Butt and D. Vollmer; "Candle Soot as a Template for a Transparent Robust Superamphiphobic Coating," *Science*, **335**, 67–70 (2012)
- Dubey, R., T. C. Shami and K. U. B. Rao; "Microencapsulation Technology and Applications," *Def. Sci. J.*, **59**, 82–95 (2009)
- El, B. Z. and J. L. Taverdet; "Elaboration of Microspheres and Coated Microspheres for the Controlled Release of the Herbicide 2,4-D," *Polym. Bull.*, **59**, 709–719 (2007)
- Freitas, S., H. P. Merkle and B. Gander; "Microencapsulation by Solvent Extraction/evaporation: Reviewing the State of the Art of Microsphere Preparation Process Technology," *J. Control. Release*, **102**, 313–332 (2005)
- Takei, T., M. Yanagihara, K. Uesugi, K. Shiomori, S. Kiyoyama and M. Yoshida; "Preparation of Polymeric Microspheres for Controlled Release of Acetamiprid," *Kagaku Kogaku Ronbunshu*, **39**, 219–223 (2013)
- Takei, T., K. Terazono, K. Araki, Y. Ozuno, G. Hayase, K. Kanamori, K. Nakanishi and M. Yoshida; "Encapsulation of Hydrophobic Ingredients in Hard Resin Capsules with Ultrahigh Efficiency Using a Superoleophobic Material," *Polym. Bull.*, **73**, 409–417 (2016)
- Takei, T., K. Araki, K. Terazono, Y. Ozuno, G. Hayase, K. Kanamori, K. Nakanishi and M. Yoshida; "Highly Efficient Encapsulation of Ingredients in Poly(methyl methacrylate) Capsules Using a Superoleophobic Material," *Polym. Polym. Compos.*, **25**, 129–134 (2017a)
- Takei, T., S. Hamada, K. Terazono and M. Yoshida; "Air Drying on Superamphiphobic Surfaces can Reduce Damage by Organic Solvents to Microbial Cells Immobilized in Synthetic Resin Capsules," *Process Biochem.*, **54**, 28–32 (2017b)
- Takei, T., Y. Yamasaki, Y. Yuji, S. Sakoguchi, Y. Ohzuno, G. Hayase and M. Yoshida; "Millimeter-sized Capsules Prepared Using Liquid Marbles: Encapsulation of Ingredients with High Efficiency and Preparation of Spherical Core-shell Capsules with Highly

Uniform Shell Thickness Using Centrifugal Force," *J. Colloid Interface Sci.*, **536**, 414–423 (2019)

Tsuji, K.; "Microencapsulation of Pesticides and their Improved Handling Safety," *J. Microencapsul.*, **18**, 137–147 (2001)

Fabrication of Millicapsules from Slurry of Ingredient Particles and Monomer Liquid on a Superamphiphobic Surface

Takayuki TAKEI, Rio TAKAO, Takuya SAITO, Nami TAJIRI and Masahiro YOSHIDA

Department of Chemical Engineering, Graduate School of Science and Engineering, Kagoshima University, 1-21-40 Korimoto, Kagoshima-shi, Kagosima 890-0065, Japan

Keywords: Superamphiphobic Surface, Millicapsule, Volatile Organic Solvent, Acetamidiprid

We previously developed a method to fabricate spherical millicapsules on a superamphiphobic surface. The procedure includes formation of spherical droplets of a liquid with dissolved ingredients on the surface and solidification of the droplets. The purpose of this study was to fabricate spherical millicapsules from highly viscous slurry consisting of solid particles as the ingredient and a liquid monomer. The high viscosity inhibited formation of spherical droplets of the slurry on the surface. We added dichloromethane, which is highly volatile, a good solvent for the ingredient, and miscible with the monomer, to obtain a homogeneous solution. The solution formed spherical droplets on the surface, leading to successful fabrication of spherical millicapsules by polymerization of the monomer after evaporation of dichloromethane. We showed that the ingredient could be encapsulated with high efficiency. Further, the release rate of the ingredient could be controlled by coating the capsules with the polymer prepared by polymerization of the monomer.