

東京大学大学院新領域創成科学研究科  
人間環境学専攻

修士論文

マイクロバブルを利用した  
マイクロカプセルの研究

2007年3月修了

指導教員 大宮司 啓文 助教授

学生証番号 56779

木下 裕基

# マイクロバブルを利用したマイクロカプセルの研究

56779 木下 裕基

指導教員 大宮司 啓文 助教授

In recent years, an increasing number of microcapsule systems have been realized and have found applications in various fields of research and technology. Especially in medical and pharmaceutical field diagnostic ultrasound contrast agent and drug-delivery system are of rising interest. Generally hollow microcapsules are particles having a void whose diameter is between 1 $\mu$ m and 1mm inside. Melamine-formaldehyde is taken notice reason for industrial-strength and heat hardiness in microcapsule field. A fabrication method of hollow melamine-formaldehyde microcapsules from microbubble templates was developed. This method (in situ polymerization) is based on the direct encapsulation of microbubbles without liquid or solid core decomposition process. Surface morphology (the effects of additives anionization agent (glycine), reaction time and the amount of pre-polymer), membrane thickness (the effects of additives surfactant (aniline)), and the size of microcapsules (types of gasses) were clarified. In this report the diameter of the hollow microcapsules fabricated from air bubble templates ranged between 5 and 200  $\mu$ m. The obtained microcapsules perfectly retain the size of original microbubbles.

Key words : hollow microcapsule, microbubble, melamine-formaldehyde, in situ polymerization, morphorogy, membrane thickness, size

## 1. 序 論

内部に気体を包含したマイクロオーダーの容器を中空マイクロカプセルと呼ぶ。芯物質が気体のため軽量・断熱性・遮音性など機能性を有する。また中実の微粒子に比べて実効密度が低く、体積当たりの比表面積が大きい。膜厚は直径の1~10%であり、カプセル膜はポリマー、酸化セラミックス、混合酸化物、金属など様々なものから構成されている。医学や薬学の分野では、超音波造影剤やドラッグデリバリーシステム、人工細胞の製造に応用できるとして期待が高まっている<sup>[1]</sup>。

中空マイクロカプセルの従来の製法は大きく分けて3つある。1つ目は固体や液体を芯物質としたマイクロカプセルを製作後、芯物質を溶解、蒸発、置換、加熱分解などによって除去する方法である<sup>[2]</sup>。2つ目は芯物質として膨張材を用いて空洞を形成させる方法である。3つ目はマイクロバブルを芯物質にし、周りにカプセル膜を形成する方法である。3つ目の方法は他の2つと比較して製作工程が簡単であり、膜が不浸透性などで芯物質が除去できないときに有効である。従来の研究では、この方法で中空マイクロカプセルを製作できることは明らかになっているが、製作したカプセルの表面形状やサイズをコントロールする条件はまだ明らかになっていない<sup>[3]</sup>。そこで本研究の目的は、化学反応が速いと知られるメラミン・ホルムアルデヒド樹脂をカプセル膜とした中空マイクロカプセルを化学的製法で製作し、各実験パラメータを変化させることで表面形状、膜厚、

径に与える影響を考察した上で、メラミン・ホルムアルデヒド以外の物質でも目的に応じたカプセルが製作できるように基本的なデータの取得を目的としている。

## 2. 実験方法

### 2.1 試薬

本研究で膜物質として 37%ホルムアルデヒド水溶液を使用したメラミン・ホルムアルデヒド樹脂を用いた。界面活性剤としてアニリン、アニオン界面活性剤としてグリシンを用いた。反応場には、乳化安定剤のアニオン変性ポリビニルアルコール (PVA) 水溶液を用いた。pH の調節には 10%炭酸ナトリウム水溶液を使用した。

### 2.2 実験方法

実験のフロー図をFig.1 に示す。マイクロカプセル製作手順を以下に示す。100gのPVA水溶液に、アニリンを 1.3g分散させたものを減圧析出法で空気のバブル (芯物質) を発生させた。一方、プレポリマー (膜物質) の方はメラミン 3.3g, 37%ホルムアルデヒド 10g, 蒸留水 13.3 g を化学反応させて製作した。これを前述のバブルを含んだPVA水溶液中に滴下し 338Kで 15 分間、650rpmの攪拌下でin situ重合を行い中空マイクロカプセルを製作した<sup>[4]</sup>。10%炭酸ナトリウムでpHを 10 に調節し、重合反応を完全に停止させた。これをデフォルト条件とする。反応終了後、カプセル溶液から上澄みを取り出して自然乾燥させたものを観察する。観察には走査型電子顕微鏡 (SEM)

と光学顕微鏡を使用した。

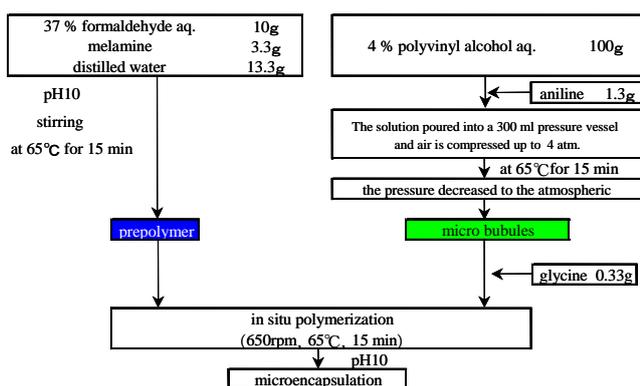


Fig.1 Schematic flow chart for hollow microcapsule fabrication.

デフォルト条件を元にさまざまなパラメータを振り、表面形状・膜厚・径に与える影響を調べた。

### 3. 結果と考察

まずは、デフォルト条件に関して簡単にまとめる。Fig.2 にデフォルトで製作したカプセルのSEM画像を載せる。この条件で製作したカプセルは、膜が主に針・板状の樹脂で覆われている。これは、界面で生成したものとバルクで成長した後に膜にやってきて付着したもので形成されている。Fig.2(b)より底に沈んでいるカプセルの周りに同様の物体がたくさん見られることからメラミン・ホルムアルデヒドはバルクでは針・板状に成長すると考えられる。図から測定すると膜厚は400nm程度である。今回の方法では、マイクロバブルの周りで直接重合をさせてカプセルを製作しているが、仮に中空ではないカプセルができたのであれば、底に沈むはずである。メラミン・ホルムアルデヒドの比重が1.26とバルク(PVA)よりも重いからである。さらには、芯物質が液・固体の場合、芯の物質がカプセル膜形成に影響してしまう。特に液体の場合は、界面活性効果が強くないのでバルクの状態によっては液同士がくっ付いてしまい、小さなサイズのカプセル形成が困難である。

#### 3.1 表面形状に与える影響

##### a) グリシンの量

グリシンの量を変化させた時の実験結果のSEM画像をFig.3に示す。グリシンの量以外はすべてデフォルトと同じである。Fig.3は、横軸に反応開始時のバルクのpHに合わせて配置しており、直後と15分後のバルクのpHも載せている。デフォルトのグリシンは1.3gであり、これを1倍とすると振ったのは0.2, 2, 5, 10, 20倍の5種類である。グリシンは、アニオン性界面活性剤として投入しており、pHを低く保ち、重合反応を起こし易い状態を保持する役割を果たしている。

Fig.3 から分かるようにグリシンの量を多くするとバルクのpHが低くなる。それと同時にカプセルの表面形状がなめらかになる。pHが低いと重合反応が促進される<sup>10)</sup>ことが知られているので、それが影響したと考えられる。

##### b) プレポリマーの量

プレポリマーの量を変化させた時の実験結果をFig.4に、形成メカニズムをFig.5に示す。プレポリマーはデフォルトを1倍として0.2, 0.5, 2倍と振った。Bertling, Jら<sup>11)</sup>によると、ポピュレーションバランス(プレポリマーの量、芯物質の量・界面面積、バルクで成長した樹脂の運動量)が表面形状を支配していると考えられている。バルクではメラミン・ホルムアルデヒド樹脂の核生成、粒子成長、膜形成の3つが行われており、ポピュレーションバランスがとられている。プレポリマーの量によってFig.5(a)のようにバルクでの成長の仕方が変わると考えられる。プレポリマーが少ない時はプレポリマー同士の間隔が広いために針や板状に伸びるように反応が進む。一方、プレポリマーが多い時は核生成した樹脂の周りに十分プレポリマーがいるのでエネルギー的に一番安定な粒子状に成長すると考える。Fig.5(b)で示したのは、膜形成の様子である。まずはバブル表面で重合反応が起こり、薄く一層膜が出来る(1)。その後プレポリマーの量が少ない時(0.2, 0.5倍)はバルクで成長した樹脂(針・板状)がバブルの周りに移動してきて張り付いてカプセル膜が形成されている(2)。0.2倍の方がプレポリマー濃度が小さいのでバブルにたどり着くまでに時間がかかり大きな板になったと考えられる。デフォルトではバブル表面で反応が起こるのに十分な量なので表面が比較的なめらかである(3)。バルクで成長した針や板状の樹脂も表面に張り付いているが反応が進むにつれて膜に取り込まれているのが分かる。Fig.5(a)で示した通り、プレポリマーの量が多いと粒子が発生するためにカプセル表面に付着している。2倍の時の粒子とは大きさが違うのは、核生成した樹脂の周りにプレポリマーが十分存在しているかないかの違いであろう。デフォルトでは膜形成と粒子成長にプレポリマーの大半が使われ核生成した樹脂の周りにプレポリマーが少ないために小さな粒子までしか成長しないためであろう。2倍の時はFig.5(b)の(4)のプロセスでカプセルができたと考えられる。デフォルトとの違いは主に表面のなめらかさと付着している粒子の大きさであるが、Fig.4で示した通り、バルクpHが一番低いのがデフォルトなので一番表面がなめらかなはずである。さらに、デフォルトよりもプレポリマーが多いので核生成した樹脂の周りにいる量が多くなり粒子が大きく成長したと考えられる。

### 3.2 膜厚に与える影響

#### a) アニリンの量

SEM画像をFig.6に示す。デフォルトを1倍として0.2, 2, 4倍に振った。まず、アニリンの吸着構造について述べる。竹内節回によると界面活性剤の気液界面での吸着では界面活性剤と界面との相互作用がないために、その吸着・配向はもっぱらその分子構造によって決められる。親水基が同一の時は疎水基が大きければ大きいほど吸着性が大きくなる。吸着性が大きくなると水中から追い出される力が働くようになるからである。また、界面活性剤の気液界面での吸着では配向して充填した単分子吸着構造が形成するとそれ以上吸着しないことが知られている。これは、親水基を水側に疎水基を気体側にほぼ垂直に向けて配向するからである。昨年度はアニリンがバブルの安定性に寄与しているとまとめたが、安定になる理由として親水基と疎水基のバランスの取れた典型的な界面活性剤のみが安定な泡を作るからである。吸着層がフラットな状態を保ち、空気側または水側に歪んだ局面を作らないためには親水基同士および親水基 - 水間の凝集力と疎水基同士の凝集力が同等であることが必要である。以上のことから吸着構造はバブルが安定に保たれていることから親水基と疎水基のバランスが取れており、単分子吸着構造をとるためにラングミュア吸着だと考えても良い。

以上からアニリン吸着量と反応するプレポリマーの体積（膜厚）の関係が分かる。アニリンに対して反応するプレポリマーの量が1対1に対応しているので、吸着量が多いほど反応するプレポリマーが多くなることが分かる。バブルの表面積はどの場合も一定だと考えるので、プレポリマーの体積をバブルの表面積で割ると膜厚が算出できる。その結果アニリンの吸着量が多いと、膜厚が厚くなるということが言える。

### 3.3 径に与える影響

#### a) ガス（芯物質）の種類

芯物質を空気と難溶性の物質であるSF<sub>6</sub>で実験を行い製作したカプセル径の確率密度分布をFig.7に示す。製作したカプセルを45μmのメッシュで濾したものを観察した。横軸には気泡の直径、縦軸には頻度を示している。SF<sub>6</sub>のピーク的位置が空気のピーク位置よりも径が小さい方にある。これは、SF<sub>6</sub>だと小さなバブルでも溶けきらずにバルクに残存し、その界面で重合反応が起こりカプセル形成を起こしていることを示す。これにより、気体の種類を変えればカプセルの径を変えられることが分かった。

り重合反応が促進され表面がなめらかなカプセルができることが分かった。プレポリマーの量が少ない時は主にバルクで反応した樹脂がバブル表面に移動してきてカプセルが形成されそれ以上反応が進まないが、多い時は十分重合反応するだけの量が入っており表面がなめらかなカプセルができた。アニリンの量を多くすると吸着量と反応するプレポリマーの量の関係から膜厚が厚くなるメカニズムが分かった。芯物質である気体を変えることでカプセル径を変えることが分かった。

### 謝 辞

本研究は産業技術総合研究所の竹村文男先生、幕田寿典博士、岐部夏子氏、東京大学総合研究機構の大塚滋氏の援助を得た。ここに記して謝意を表す。

### 文 献

- [1]J.Bertling et al.,Chem.Eng.Technol.2004, 27, 829.
- [2]伊地知和也ら,化学工学論文集,1997,23,125.
- [3]J.R.Harris et al.,Micron 1995, 26, 103.
- [4]的場源輔ら,1983,特開 S58-37743.
- [5]Lee,H.Y.et al.,Microencapsule. 2002, 19, 559.
- [6]竹内節, 界面活性剤, 1999, 米田出版

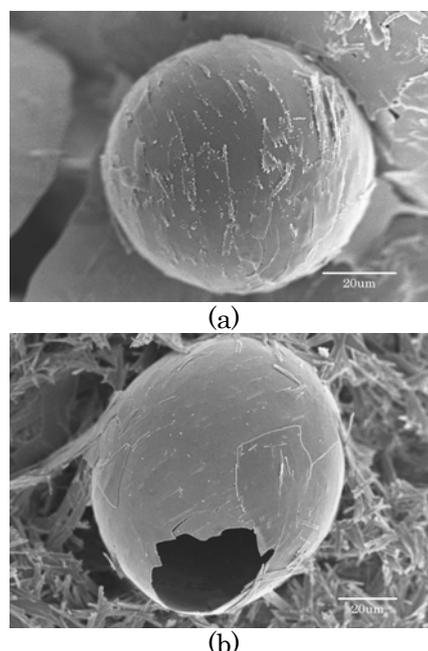


Fig.2 SEM images of hollow melamine-formaldehyde microcapsules (a) on the surface and (b) in the sediment of the microbubble solution.

## 4. 結 論

グリシンの量を多くすればバルク pH が低くな

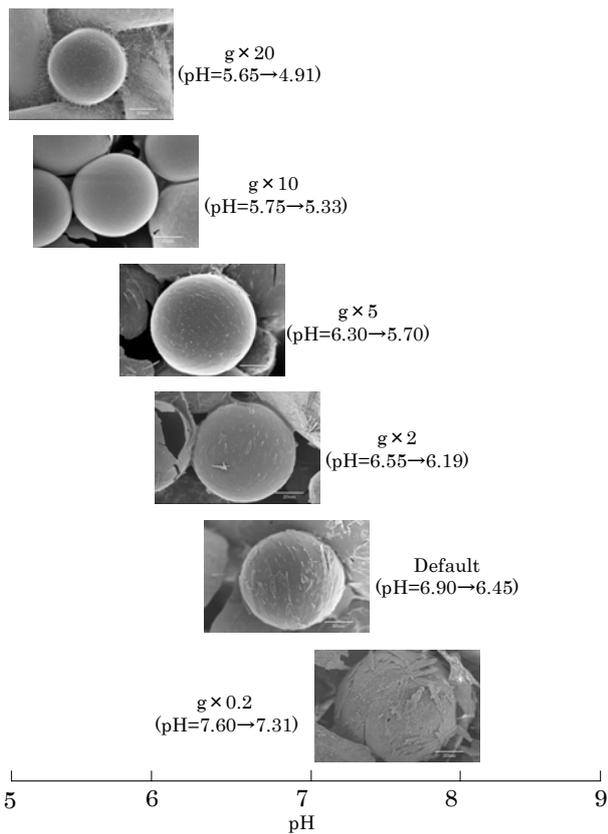


Fig.3 SEM images of hollow melamine-formaldehyde microcapsules for different amounts of glycine.

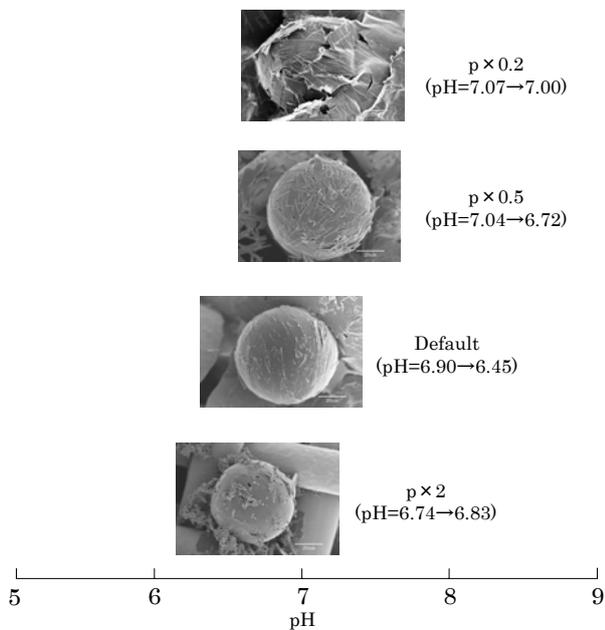


Fig.4 SEM images of melamine-formaldehyde hollow microcapsules for different amounts of pre-polymer solution.

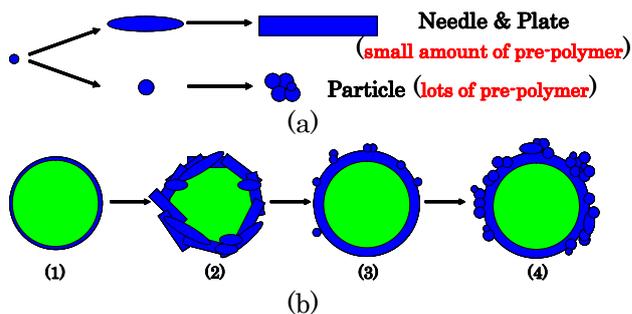


Fig.5 (a) possible pathways of pre-polymer growth in bulk, (b) possible pathways wall formation of the microcapsules at coating process.

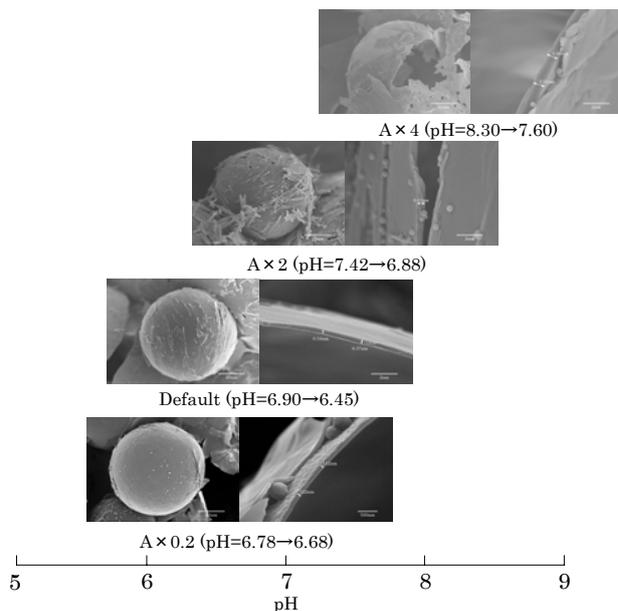


Fig.6 SEM images of melamine-formaldehyde hollow microcapsules for different amounts of aniline.

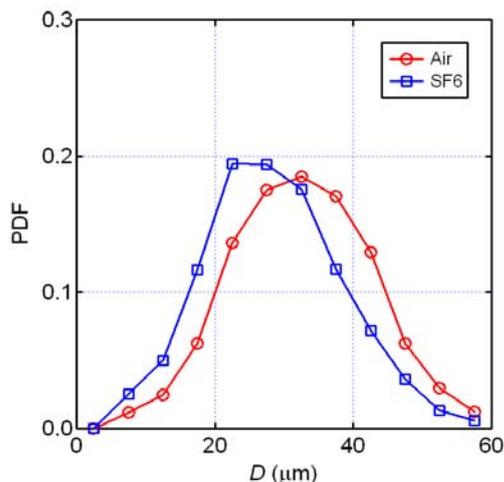


Fig.7 Probability density functions of the microcapsule diameter,  $D$ , for air and SF<sub>6</sub> microbubble templates.