

イオノフォアを含むマイクロカプセルの調製

Preparation of Microcapsule Containing Ionophore

早 野 茂 夫*・吉 田 章 一 郎*

Shigeo HAYANO and Shoichiro YOSHIDA

1. 緒 言

イオノフォアは特定のイオンと錯体を形成する環状有機化合物であり、生体膜や人工膜においてイオンの選択的輸送を担うことはよく知られている。イオノフォアの特徴は、イオンに対する特異的な選択性と非極性媒体中での錯体の高い安定性である。近年、クラウンエーテル、クリプタンド類などの環状化合物が合成されるようになり、選択性を示すイオン種も広範囲になった。著者らは数年前からイオノフォアの1つであるポリナクチンを用いて、液体膜によるイオンの選択的輸送¹⁾やイオン選択電極の試作と特性²⁾についての研究を行ってきた。ポリナクチンは Fig 1 に示すマクロテトロリド抗生物質で、テトラナクチンを主成分とするアクチンの混合物である。そのイオン選択性は、 $L^+ \ll C_s^+ < N_s^+ < R_s^+ \ll K^+ < NH_4^+$ の順に高く、特にテトラナクチンのアンモニウム錯体の安定度はきわめて高い。

このようなイオノフォアを内包するマイクロカプセルが調製できれば、従来のイオン交換樹脂やキレート樹脂には見られない選択性のあるイオン捕集効果や分離が期待できる。Fig 2 に示すように芯物質として L で示したポリナクチンが溶けた非極性有機溶媒があり、それを親

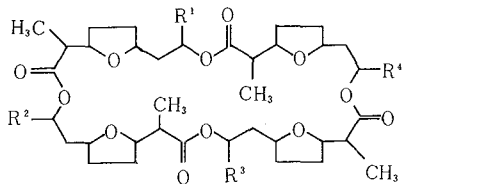
水性高分子皮膜（たとえばポリアミド膜）で包んだマイクロカプセルを考える。皮膜は芯物質を外液から保護するとともに内外液間でイオンが自由に透過できる場合、外水相に塩を添加すると膜を通してイオンが侵入し、選択性のある K^+ や NH_4^+ は油相との界面で錯体を形成し、対立アニオンとイオン対を形成して油相に取り込まれる。選択性のない Na^+ や Mg^{2+} などは取り込まれない。

そこで、本研究ではポリナクチンを内包するマイクロカプセルを界面重縮合により調製し、その調製条件について検討した。また、ポリナクチンを含むエマルション型液体膜のイオン取り込み能についても検討した。

2. 実 験

2.1 エマルション型液体膜の調製とイオン取り込みの測定

ポリナクチンと Span 80 (ソルビタンモノオレアート) をそれぞれ 0.1 M、10% 含むクロロホルム中に、Tween 80 (ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート) の 5% 水溶液を攪拌により分散させて W/O エマルションを作った。このエマルションをさらに水に分散させて W/O/W 型にした。この分散液にカリウム塩およびナトリウム塩の水溶液を添加し、適当な間隔で採取した



$R^1 = R^3 = CH_3$ $R^2 = R^4 = C_2H_5$ Dinactin (5%)
 $R^1 = CH_3$ $R^2 = R^3 = R^4 = C_2H_5$ Trinactin (30%)
 $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = C_2H_5$ Tetranactin (65%)

Fig. 1 Structure of polynactin

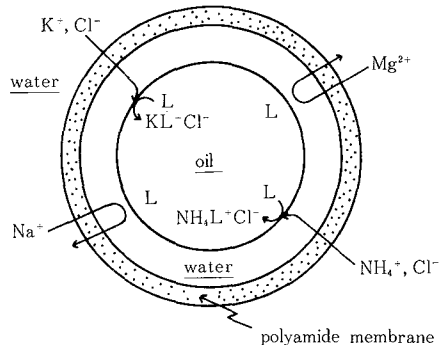


Fig. 2 Microcapsule containing ionophore

* 東京大学生産技術研究所 計測技術開発センター

研究速報

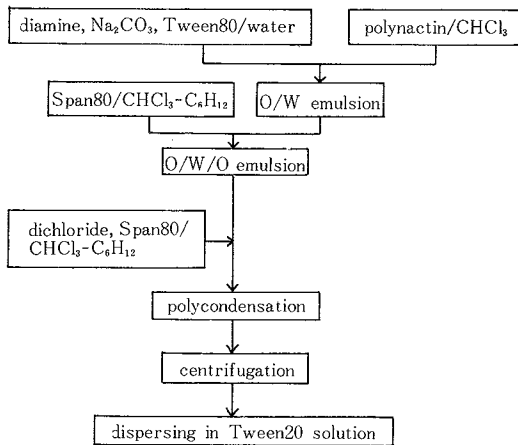


Fig. 3 Flowsheet of preparation of microcapsule

試料液を遠心分離し、上澄液の金属イオン濃度を原子吸光度計 (IL 551 型, Instrumentation Laboratories 社製) を用いて分析した。攪拌には、日音医理科製 NS 500 T 型ホモジナイザーを用いた。

2.2 マイクロカプセルの調製

調製法のフローシートを Fig 3 に示す。1,6-ヘキサメチレンジアミン、炭酸ナトリウム、Tween 80 の混合水溶液中に、ポリナクチンのクロロホルム溶液を分散させて O/W エマルジョンを作った。このエマルジョンを Span 80 を乳化剤としてクロロホルム・シクロヘキサン (体積比 1:2) 混合溶媒中に再乳化させて O/W/O 多相エマルジョンを作った。攪拌を続けたまま前と同じ混合溶媒に溶かしたテレフタルイルジクロリドを加え、W/O 界面で重縮合させてポリフタルアミド皮膜を作った。この分散液を遠心分離し、沈殿したマイクロカプセルを回収して Tween 20 の水溶液中に分散させた。重縮合反応は 0~4°C で行い、攪拌には前と同じホモジナイザーを用いた。

3. 結果および考察

3.1 エマルジョン型液体膜によるイオンの取り込み

ポリナクチンのクロロホルム溶液を Fig 4 に示すような粒径約 5 μm のエマルジョン型液体膜にして、外水相に KSCN の水溶液を添加すると、カリウムイオン濃度は短時間で減少した。同じカリウムイオンでも油溶性の高いピクリン酸塩の場合は、取り込み速度がさらに速くなった。一方、選択性の低い Na⁺ はあまり減少しなかった。液体膜中にポリナクチンを含まない場合は、点線で示すようにいずれの塩でもカチオンの減少は見られなかった。したがって、外液のカチオンは対立アニオンとともに、膜中のポリナクチンによって内水相に輸送された

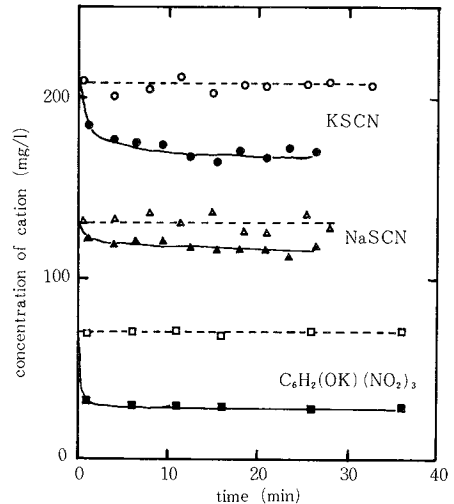
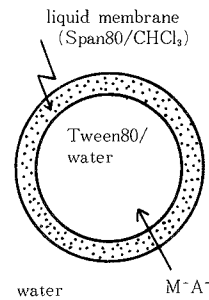


Fig. 4 Penetration of ion through liquid membrane
 : blank, — : liquid membrane containing polynactin

と考えられる。このような液体膜によって迅速にかつ選択的にイオンの分離が可能である。しかし、液体膜は本来不安定なもので、安定化させると逆に処理液との分離が困難となる。そこで、ポリナクチンのクロロホルム溶液を高分子皮膜でカプセル化することを試みた。

3.2 界面重縮合によるカプセル化法

ジアミンとジクロリドは油相界面において常温、常圧で容易に重縮合しポリアミドを生成する。界面重縮合によって油をカプセル化する方法として、Fig 5 に示す2つの方法が考えられる。O/W エマルジョンを利用する方法は、イオノフォアとジクロリドが溶けた油を水に分散させて、連続相の水にジアミンを添加して界面で反応させる。この方法を試みたが、乳化の段階でジクロリドが加水分解しやすく、重合物の収量が低かった。O/W/O エマルジョンを利用する場合は、重合直前に連続相の油相にジクロリドを添加することができるので加水分解を防止できる。さらに、芯の油相は反応に関与しないので溶媒を自由に選択できることと、乳化剤の汚染もないと

いう利点がある。

3.3 O/W エマルションの安定性

O/W エマルションの安定性に対して、反応で生成する HCl の中和剤である Na_2CO_3 とジアミンの影響が大きいことがわかった。Fig 6 は光学顕微鏡による観察の結果を表したもので、○は安定なエマルション、△は一時的に乳化するがやがて 2 相に分離してしまう不安定な点、●は乳化しないことを示している。ジアミンと Na_2CO_3 の低濃度領域では安定な O/W エマルションが生成するが、高濃度になると界面活性剤の水和力が低下して吸着膜が弱くなる。高分子膜の重合度を高くして強度を上げるためには、エマルションが安定な領域でジアミンと Na_2CO_3 のモル比が 1:1 でかつジアミンの濃度が高い方が反応速度が大きくなって有利となる。

3.4 O/W/O エマルションの安定性

Fig 7 に Span 80 と Tween 80 の濃度の影響、および Span 80 濃度と分散相の体積分率の影響を示す。O/W エマルションの水相に含まれる Tween 80 の濃度が低いと、再乳化の際新たな界面ができたとき、最初の O/W エマルションの吸着膜が弱くなって破壊し W/O エマルションになってしまう。また、Tween 80 の濃度が高くて Span 80 が少ないと合一しやすく、W/O エマルションになってしまう。さらに、Span 80 の濃度に応じて適当な体積分率の領域があることがわかった。したがって、最初の O/W エマルションを破壊せずに油相に分散させて安定な O/W/O エマルションを生成させるには、Tween 80 と Span 80 の濃度を高くし、その系で適当な体積分率にする必要がある。

以上の結果から、以下に示す最適な条件で O/W/O エマルションを調製し、次の界面重合に移行した。

O/W エマルション

$\phi_o=0.3$, Tween80 : 30 %, 1,6-ヘキサメチレン
ジアミン : 0.18 mol kg^{-1} , Na_2CO_3 : 0.18 mol kg^{-1}

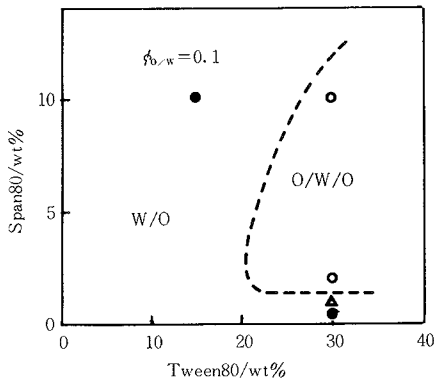


Fig. 7 Stability of O/W/O emulsion

O/W/O エマルション

$\phi_{o,w}=0.1$, Span 80 : 10 %

ここで、 ϕ は分散相の体積分率を表す。

3.5 マイクロカプセルの収量

重合物の収量は種々の条件によって変化するが、本実

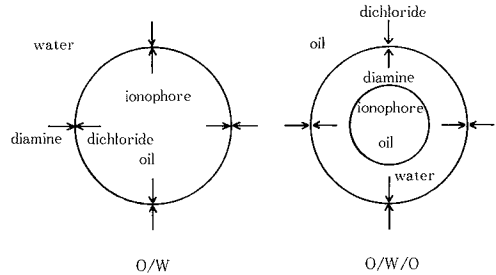
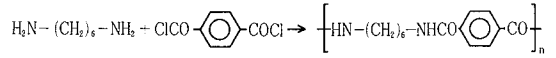


Fig. 5 Interfacial polycondensation

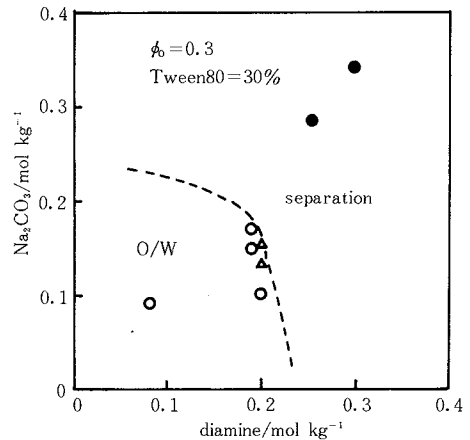
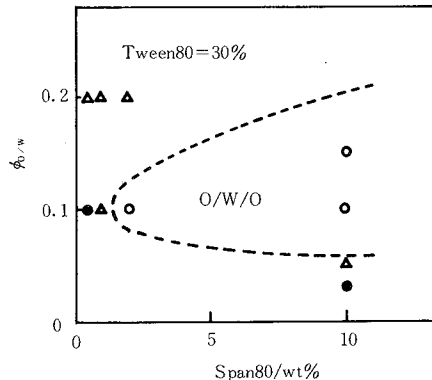


Fig. 6 Stability of O/W emulsion



研究速報

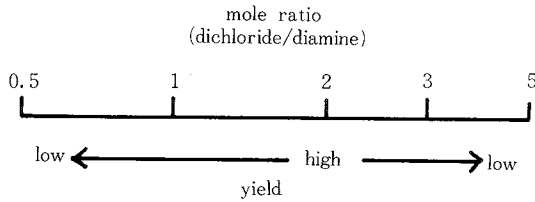


Fig. 8 Effect of mole ratio of monomers on yield of microcapsule

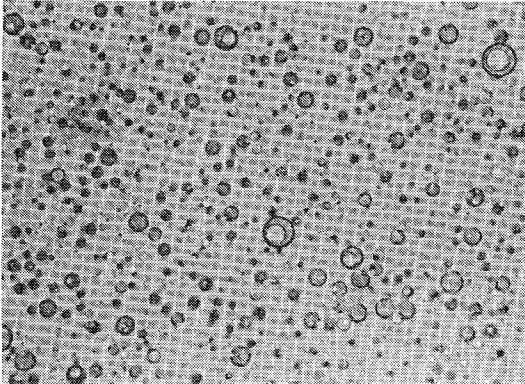


Fig. 9 O/W/O emulsion

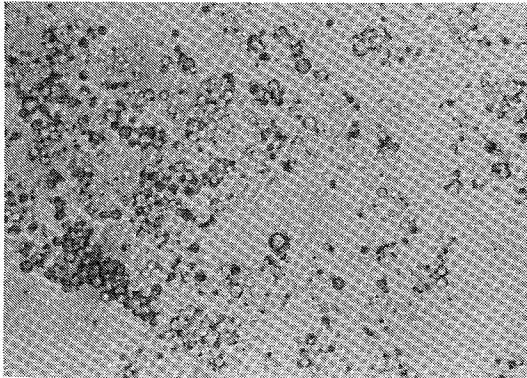


Fig. 10 Microcapsule containing polynactin solution

験においてはモノマーのモル比の影響が顕著に現れた。Fig 8 に示すように、テレフタロイルジクロリドとヘキサメチレンジアミンのモル比が2のとき最も収量が多く、2より高くても低くても収量は少なかった。収量の比較は、遠心分離による沈殿量で行った。モノマーのモル比の影響は、ジアミンの油相への分配と関係している。ジクロリドは水相にほとんど分配しないが、ジアミンはある程度油相に溶解するので重合は界面の油相側で生じ

ることがわかっている。³⁾さらに、乳化剤として加えた Span 80 が、ジアミンの油相への溶解を促進する役割もはたしていることが知られている。⁴⁾重合は、モノマーの濃度が等量の面で最も進行しやすく、しかもその濃度が高い方が反応速度が大きくなる。したがって、ジクロリドのモル数が高い方が膜の生成が容易になったと考えられる。また、加水分解によるジクロリドの活性低下が寄与していることも考えられる。一般に、ジアミンが分配しやすいクロロホルムのような溶媒を用いたときには、ジクロリドが多い方がよいとされている。³⁾

Fig 9 には O/W/O エマルションの光学顕微鏡写真を示す。連続相の有機溶媒中に水が分散し、その水の中にポリナクチンのクロロホルム溶液が分散して O/W/O 型になっている。エマルションの粒径は 5~20 μ m である。芯のクロロホルムで粒径の小さいものはブラウン運動がはげしく写真には現れていないが、実際にはすべてのエマルション内に内包されている。この状態で界面重縮合させると、Fig 10 に示すように水がカプセル内にあり、その中にクロロホルムが分散している。重合後は粒径が小さくなり、1~5 μ m であった。なお、重合物の確認は、遠心分離によって沈殿することと、エタノール中に投入しても消滅しないことで行った。

以上のように、ポリナクチンのクロロホルム溶液を内包するマイクロカプセルが生成されることが明らかとなった。しかし、ポリナクチンのクロロホルム溶液を内包するカプセルの収率が低かった。これは、界面重縮合と同時にエマルションの破壊も進行していることが考えられる。この原因としては、反応で生成した HCl による pH 低下の影響と高分子膜の重合度が低く膜が脆弱であることなどが考えられる。今後、試薬および溶媒の選択、重合条件を詳細に検討し、収率を向上させたいと考えている。

最後に、本研究を行うにあたりご指導いただいた東京理科大学近藤 保教授に深く感謝いたします。

(1983年4月11日受理)

参考文献

- 1) S. Yoshida and S. Hayano, *J. Membr. Sci.*, **11**, 157 (1982)
- 2) 出川久雄, 篠塚則子, 早野茂夫, 日化, **1980**, 1462
- 3) P. W. Morgan and S. L. Kwolek, *J. Polym. Sci.*, **40**, 299 (1959)
- 4) M. Koishi, N. Fukuhara and T. Kondo, *Chem. Pharm. Bull.*, **17** (4), 804 (1969)