

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K04753

研究課題名（和文）気相中浮揚液滴を利用した次世代型カプセル作製法の開発

研究課題名（英文）Development of novel technique to prepare capsules from acoustically levitated liquid droplets

研究代表者

武井 孝行（Takei, Takayuki）

鹿児島大学・理工学域工学系・教授

研究者番号：90468059

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本課題では、カプセル内にあらゆる有用物質を高効率で内包でき、かつ、そのカプセルに意図した機能を付与できる、極めて汎用性の高いカプセル調製法の確立を目指した。その実現のために、如何なる固体表面においても濡れ広がらずに安定的に球状を保つことができる液滴であるリキッドマーブルおよび音波で気相中に浮揚させた液滴を利用した。実際に、高効率で有用物質をカプセルに内包することができた。また、様々なカプセル壁材と有用物質との組み合わせにおいて、壁厚みが均一なコア-シェルカプセルを精度良く、かつ連続的に製造する方法も見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究のカプセル作製法は、カプセル中に内包されずにロスされてしまう有用物質の量を劇的に減らすことができるため、製造コストの削減につながる。したがって、従来技術ではコストの問題により商品化が不可能と見なされてきた様々なカプセル製品の商品化につながり、その社会的意義は大きい。また、カプセル内部構造の制御法のほとんどは、カプセルが液相中で調製されることを前提として提案されたものであり、それとは表面/界面張力や作用する浮力が大きく異なる気相中でのカプセル内部構造の制御指針の確立の糸口をつかんでおり、実用的のみならず学術的な価値も極めて高い。

研究成果の概要（英文）：In this project, we aimed to establish an extremely versatile capsule preparation method that can encapsulate any useful substance in a capsule with high efficiency and impart the intended function to the capsule. To achieve this, we used liquid marbles, which are droplets that can maintain a stable spherical shape without wetting and spreading on any solid surface, and droplets levitated in the gas phase by sound waves. In fact, we were able to encapsulate useful substances in capsules with high efficiency. We also found a method to produce core-shell capsules with uniform wall thickness in various combinations of capsule wall materials and useful substances in a precise and continuous manner.

研究分野：化学工学、界面化学

キーワード：カプセル 音波 浮揚 気相 液滴

1. 研究開始当初の背景

有価物質をカプセルに内包することによって、その物質を外環境から保護できるなどのメリットが生じるため、カプセルは様々な分野で使用されている。一般的に、カプセルの有価物質含有率(=有価物質重量×100/カプセル重量)が高いほど、カプセルの性能は高いと見なされる。有価物質の高含有化のためには、有価物質を高効率でカプセルに内包できる技術が必要となる。しかし、ほとんどの既報のカプセル作製法では、物質を溶かす能力が高い液体中でカプセルを調製するため、有価物質が周囲の液体中に溶出してしまい、高効率で内包することは難しい。その有価物質の漏洩がカプセル製造コストの増加につながっている。一方、気体は液体よりも物質を溶かす能力が極端に低いため、その中でカプセルを調製できれば、あらゆる有価物質を高効率で内包でき、高含有化も期待できる。

気相中でカプセルを作製する方法としてこれまでに唯一報告されているのが、カプセル壁材溶液を気相中に噴霧し、気相中でそのまま液滴を固化させるという方法である。この方法では、噴霧された液滴が落下し床に到達するまでの短時間(一般的には数秒以内)で液滴を固化させなければならないため、ある特定の液滴固化法しか採用することができず、カプセルに付与できる機能が限られる。したがって、有価物質を高効率でカプセルに内包でき、さらに様々な液滴固化法によってカプセルを作製するためには、気相中で液滴を落下させずに長時間浮遊させ続けることが必要である。

2. 研究の目的

音波を利用することにより液滴を気相中に浮揚させることができる。本課題では、その浮揚液滴を利用することで、上記の新規なカプセル作製法を開発することを目的とした。また、浮揚液滴の代替物としてリキッドマールを利用した。リキッドマールとは、対象とする液体に対して適度な濡れ性を有する微粒子によって覆われた液滴のことであり、如何なる固体表面においてもその液滴は濡れ広がらずに安定的に球状を保つことができるものである。このリキッドマールは、浮揚液滴のカプセル内部構造制御指針確立のための液滴モデルとして利用した。

3. 研究の方法

超音波発生装置の上に反射板を設置し、超音波を発生させることで超音波発生装置と反射板との間に有価物質を溶解させたカプセル壁原料液滴を浮揚させた(図1)。その浮揚液滴を固化させた。リキッドマールを利用する場合には、それを作製するための撥液性粉末材料として、表面をパーフルオロアルキル基によって覆ったシリカモノリス(G. Hayase, *et al.*, *Angew. Chem-Int. Ed.*, 52, 10788, 2013)やテフロン粉末を用いた。そのモノリスは乳鉢ですり潰すことで粉末状にした。例として、有価物質および光重合開始剤を溶解させたアクリル系液体モノマー5 μ lを撥液性粉末上に滴下し、転がすことでリキッドマールを作製した。そのリキッドマールに高強度LEDライトを数分照射することで、カプセル壁材を固化させカプセルを作製した。有価物質の内包効率は、液滴とカプセルの重量の違い、またはカプセル内部の有価物質を定量することにより算出した。

4. 研究成果

親水性カプセル壁材としてゼラチンを選択した。ゼラチン水溶液に親水性タンパク質を溶解し、その水溶液の液滴を空中に浮揚させた状態で冷却することで液滴をゲル化させゲルカプセル

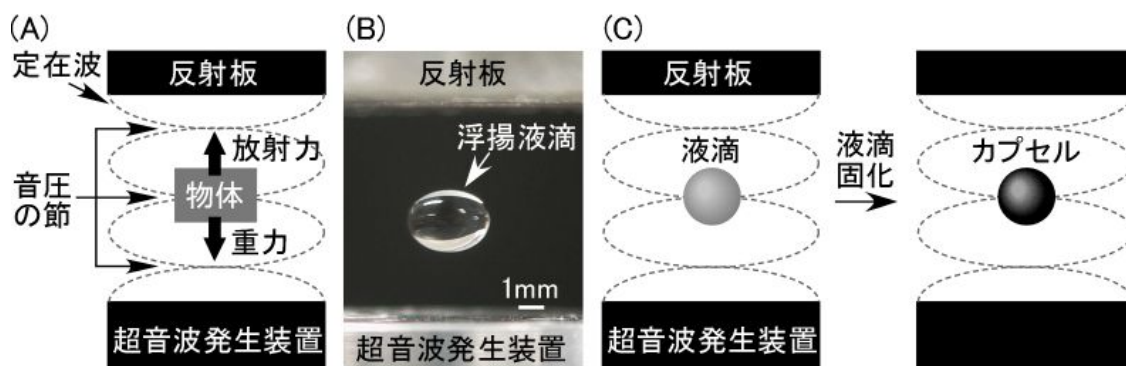


図1. (A)超音波による物体の浮揚メカニズム。下部の超音波発生装置より発生させた超音波は、上部の反射板からの反射波と合わさって超音波定在波を形成する。定在波の音圧の節に物体を置くと、その物体に作用する上向きの音響放射力と下向きの重力が釣り合い、安定的に気相中に浮揚させることができる。(B)実際に装置を利用して液滴を浮揚させている様子。(C)本研究のカプセル調製法。有価物質を含むカプセル原料液の液滴を浮揚させた後、それを固化させる。

ルを作製した。そのカプセル内部のタンパク質を定量することで、親水性タンパク質を高効率(>99%)で包括できることを示した。また、疎水性カプセル壁材としてトリメチロールプロパントリメタクリレートを選択し、ラジカル重合により疎水性物質であるテトラデカンを包括したところ、こちらも99%以上の効率で包括でき、それゆえテトラデカンの含有率が70%以上のカプセルを容易に作製できることを示した。また、同じカプセル内にイオン液体である1-Butyl-3-methylimidazolium bis(trifluoromethane sulfonyl)amideを高効率(>99%)で包括でき、かつ高含有化も可能であることを示した。

次にカプセルの内部構造制御に取り組んだ。一般的なカプセル調製場である液中でカプセルを作製する場合、拡張係数を用いた界面熱力学構造制御法が広く採用されている。気相中でカプセルを作製する場合においても、理論上、その制御法を適用できると考えられるため、その制御法を適用した。まず最初に、従来の界面熱力学構造制御法では、界面自由エネルギーの算出時に表面/界面張力のみ考慮しており、界面積を考慮していない。そこで界面積を考慮したモデルを提案し、その有効性を示した。次に、そのモデルを利用して理論上、コア-シェルカプセルになるカプセル壁材と内包する有価物質の組み合わせにおいて、カプセルを作製したところ、有価物質がカプセルの外に排出されてしまい、コア-シェルカプセルを作製することができなかった。その原因を詳細に調査したところ、音響浮揚により液滴内部に発生する音響流れが原因の一つであることが判明した。また、液滴の固化中にカプセル壁材の表面張力が変化し、それも構造制御時に考慮する必要があることが判明した。その変化を考慮することで、一定の割合でコア-シェルカプセルを調製できることを見出した(図2)。

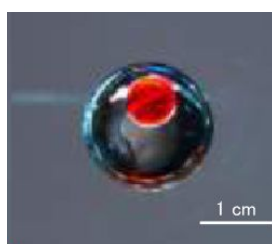


図2. 気相中での浮揚液滴を利用したコア-シェルカプセル.

上記ではカプセルの内部構造制御に取り組んだ。しかし依然として改善の余地が残されていた。そこで、気相中での浮揚液滴を利用したカプセルの内部構造制御確立のために、音響流れが発生しないより簡便な液滴モデルであるリキッドマールブルを利用して、カプセル内部構造制御を行った。これまでに、コアが親水性物質、シェルが疎水性物質であれば界面熱力学的にはカプセルはコア-シェル構造をとり、シェル材の方が密度が高ければ、リキッドマールブルを転がすことにより、シェル厚みの均一なコア-シェルカプセルを作製できることを示している(表1)。そこで、コア-シェル構造が界面熱力学的に許容されない、コアが疎水性物質、シェルが親水性物質の場合で同カプセルの作製を試みたところ、シェル材の方が密度が高ければ、シェル厚みの均一なカプセルを作製できることを示した(図3および4)。さらに、コア-シェル構造が界面熱力学的に許容されずに、シェル材の方が密度が低い場合でも最初からコアをシェル液滴の中央に

表1. コア-シェルカプセル作製条件.

条件	壁材	有価物質	界面熱力学許容	密度	遠心力を用いた構造制御	構造制御難易度
1	疎水性	親水性		有価物質<壁材		低
2	親水性	疎水性	×	有価物質<壁材		中
3	親水性	疎水性	×	有価物質>壁材	×	高

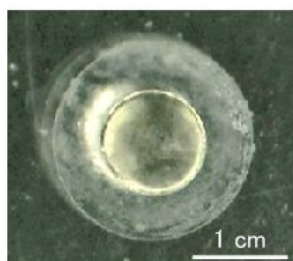


図3. 表1の条件2および3で作製したコア-シェルカプセル.

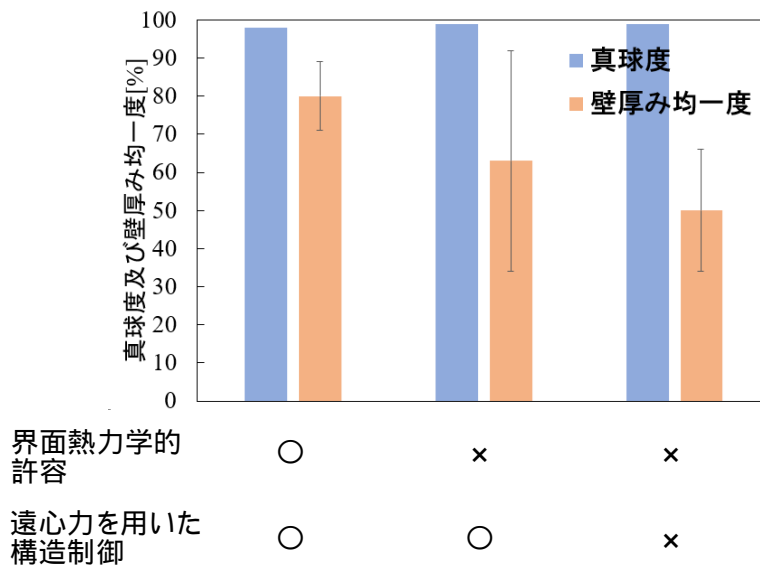


図 4. 各条件で作製したコア-シェルカプセルの真球度および壁厚み均一度.

配置することにより、シェル厚みの均一なカプセルを作製できることを示した(図3および4)。本コア-シェルカプセル設計指針は、音響浮揚液滴を利用したコア-シェルカプセル調製にも活かすことができると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ito Takuto, Matsumoto Takanori, Yoshizuka Kazuharu, Yoshida Masahiro, Takei Takayuki	4. 巻 50
2. 論文標題 Fabrication of Porous Capsules Encapsulating Lithium Adsorbent Using Polyethylene Glycol and Evaluation of Adsorption Performance	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 KAGAKU KOGAKU RONBUNSHU	6. 最初と最後の頁 57～63
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1252/kakoronbunshu.50.57	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Evans Courtney, Morimitsu Yuto, Nishi Rikako, Yoshida Masahiro, Takei Takayuki	4. 巻 133
2. 論文標題 Novel hydrophobically modified agarose cryogels fabricated using dimethyl sulfoxide	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Bioscience and Bioengineering	6. 最初と最後の頁 390～395
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jbiosc.2021.12.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takei Takayuki, Tomimatsu Rio, Matsumoto Takanori, Sreejith Kamalalayam Rajan, Nguyen Nam-Trung, Yoshida Masahiro	4. 巻 14
2. 論文標題 Hydrophobically Modified Gelatin Particles for Production of Liquid Marbles	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Polymers	6. 最初と最後の頁 4849～4849
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/polym14224849	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Yamashita Yusuke, Ohzuno Yoshihiro, Saito Yoichi, Fujiwara Yukio, Yoshida Masahiro, Takei Takayuki	4. 巻 9
2. 論文標題 Autoclaving-Triggered Hydrogelation of Chitosan-Gluconic acid Conjugate Aqueous Solution for Wound Healing	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Gels	6. 最初と最後の頁 280～280
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/gels9040280	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Evans Courtney、Morimitsu Yuto、Hisadome Tsubasa、Inomoto Futo、Yoshida Masahiro、Takei Takayuki	4. 巻 132
2. 論文標題 Optimized hydrophobically modified chitosan cryogels for strength and drug delivery systems	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Bioscience and Bioengineering	6. 最初と最後の頁 81～87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbiosc.2021.03.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 山崎 皓平、大角 義浩、吉田 昌弘、武井 孝行
2. 発表標題 音響浮揚技術を利用した高効率での有用物質の内包が可能なカプセル作製法
3. 学会等名 第59回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小瀬戸 翔、大角 義弘、吉田 昌弘、武井 孝行
2. 発表標題 リキッドマールを用いた疎水性のコアと親水性のシェルを持つミリカプセルの作製
3. 学会等名 化学工学会第53回秋季大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山崎 皓平、大角 義浩、吉田 昌弘、武井 孝行
2. 発表標題 音響浮揚技術を利用した高効率での有用物質の内包が可能なカプセル作製法
3. 学会等名 化学工学会 第52回秋季大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 武井 孝行、小瀬戸 翔、大角 義浩、清山 史朗、塩盛 弘一郎、高瀬 隼、吉田 昌弘
2. 発表標題 コアとシェル間にいかなる密度差があっても均一なシェル厚みのコア-シェルミリカプセルを作製するための方法論とその検証
3. 学会等名 化学工学会第54秋季大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小瀬戸 翔、大角 義浩、水田 敬、二井 晋、清山 史郎、塩盛 弘一郎、吉田 昌弘、武井 孝行
2. 発表標題 均一な壁厚みを有するコア-シェルミリカプセルを気相中で作製するための方法論とその検証
3. 学会等名 第60回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小瀬戸 翔、大角 義浩、清山 史朗、塩盛 弘一郎、高瀬 隼、吉田 昌弘、武井 孝行
2. 発表標題 リキッドマープルを利用した壁厚みが均一なコア-シェルミリカプセルの作製法の開発
3. 学会等名 化学工学会第54秋季大会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	吉田 昌弘 (Yoshida Masahiro) (50315397)	鹿児島大学・理工学域工学系・教授 (17701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------