



福岡大学新技術説明会

新技術説明会
New Technology Presentation Meetings!

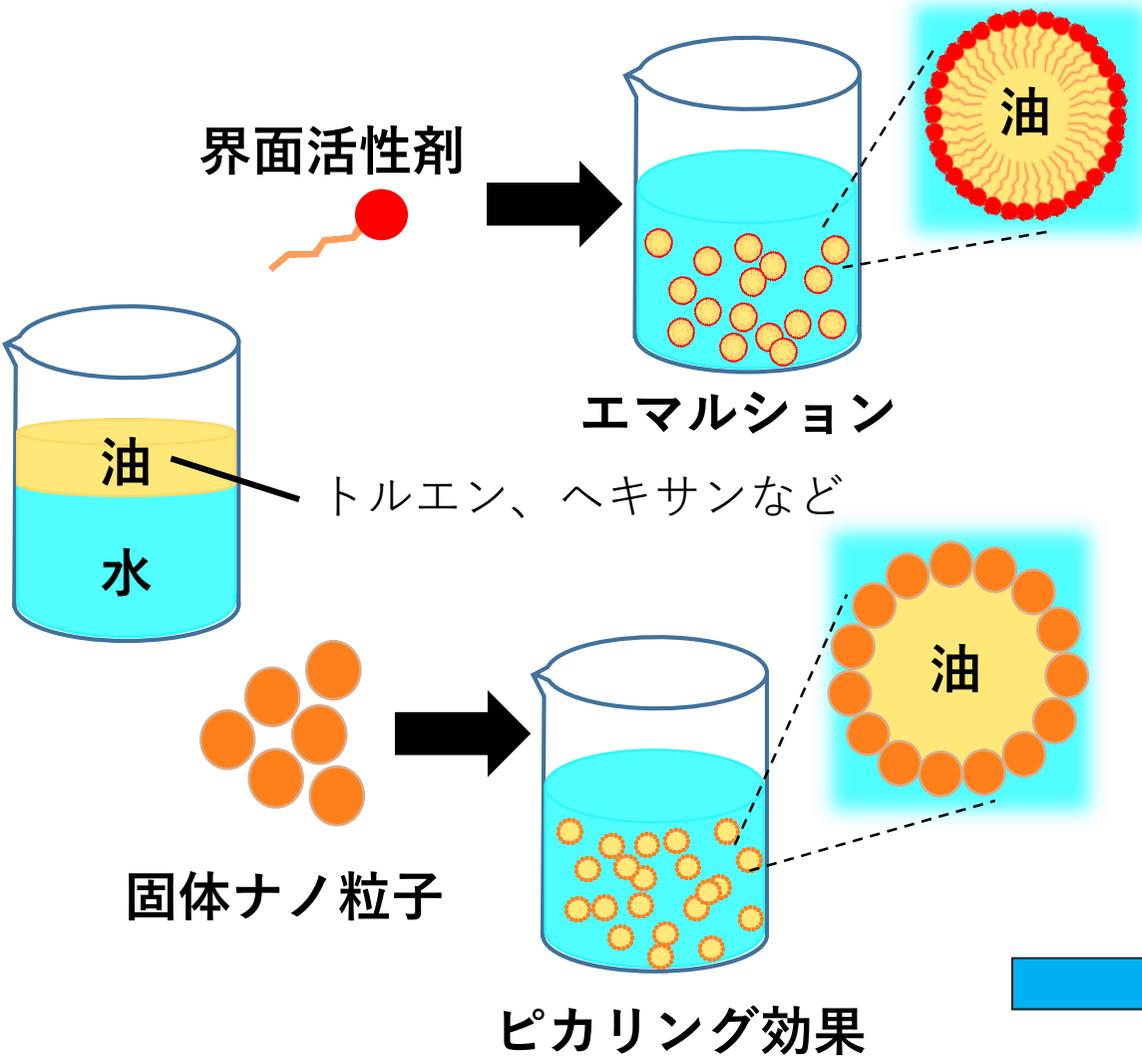
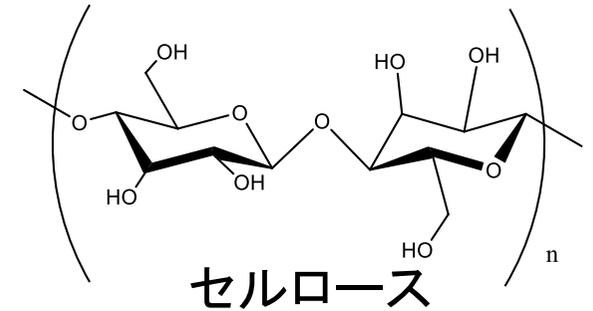
令和3年5月20日

セルロースナノファイバー被覆 カプセルの製造方法

福岡大学 工学部 化学システム工学科
教授 三島 健司

[E-mail; mishima@fukuoka-u.ac.jp](mailto:mishima@fukuoka-u.ac.jp)

ピカリングエマルジョンについて



・機能性固体粒子が界面活性剤のように働く(固体粒子の機能性を付与できる)

・界面活性剤に比べ安定性が非常に高い(エマルジョン同士が合体する可能性を減らす)

本研究では、固体ナノ粒子としてCNF(セルロースナノファイバー)を用いた。

従来技術とその問題点

従来、CNFのピカリングエマルジョン技術を用いたナノカプセル技術は提案されていた。しかし、エマルジョン製造時に多量の有機溶媒が必要となるため、実用化は困難であった。

発明等の特徴

天然有機高分子であるCNFを被覆材としたマイクロ・ナノカプセルは、生体適用型デバイスとして期待されている。本発明では、有機溶剤を用いずに、CNFのピカリングエマルジョン技術を用いたナノカプセルを、高密度二酸化炭素と内部超音波照射により可能とした。

発明等の効果

- 1) 有機溶媒を用いないCNFのピカリングエマルジョン技術を用いたナノカプセルの製造方法を実現した。
- 2) 健康食品・化粧品・医療分野への適応可能となった。
- 3) ナノマシンの可能性が拡張された。

従来技術の背景と課題

セルロースナノファイバー(CNF)カプセル

【セルロースナノファイバーカプセルの用途例】

例えば、薬を内包するナノファイバーカプセルを投与すると、薬が体内で少しずつ溶け出るようになり、たとえば高価な癌の薬の場合、癌細胞に届いて2~3日作用し続けるような制御が可能になる。

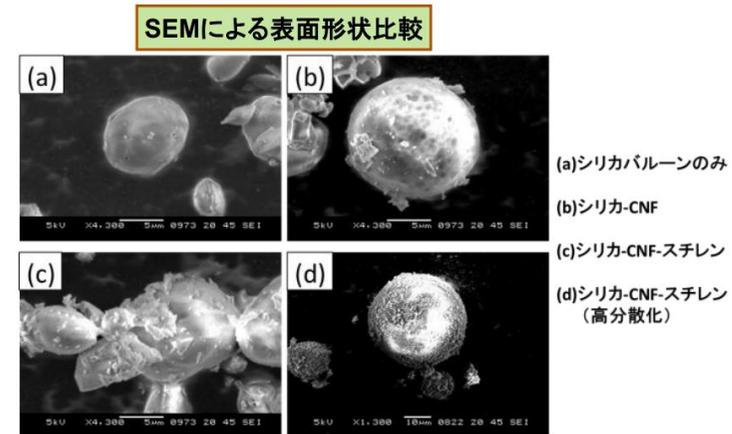
薬以外にも、機能的食品や化粧品において同様な機能が期待される。

【従来技術の課題】

引例特許文献1(特表2010-527332)では、ピカリングエマルジョンを利用したセルロースナノファイバーカプセルの製造は可能であるが、液体油相を準備する工程に有害なトリグリセリドを使用しているため、特に生体系での適用は困難であった。

引例特許文献2(特表2013-534561)では、調製したセルロースナノ結晶を30:70の油水比で混合し、超音波を照射することによりセルロースナノファイバーカプセルが製造されるが、この方法においても、油相に人体に有害なヘキサデカンを使用しており、生体系での適用は困難である。

引例特許文献3(WO 2015/076191)では、セルロースナノファイバーの調製法は有機溶剤を使用していないが、エマルジョンの調製には有機溶剤の使用が不可欠であり、生体系での適用は困難であるといわざるを得ない。



参考: CNFカプセル

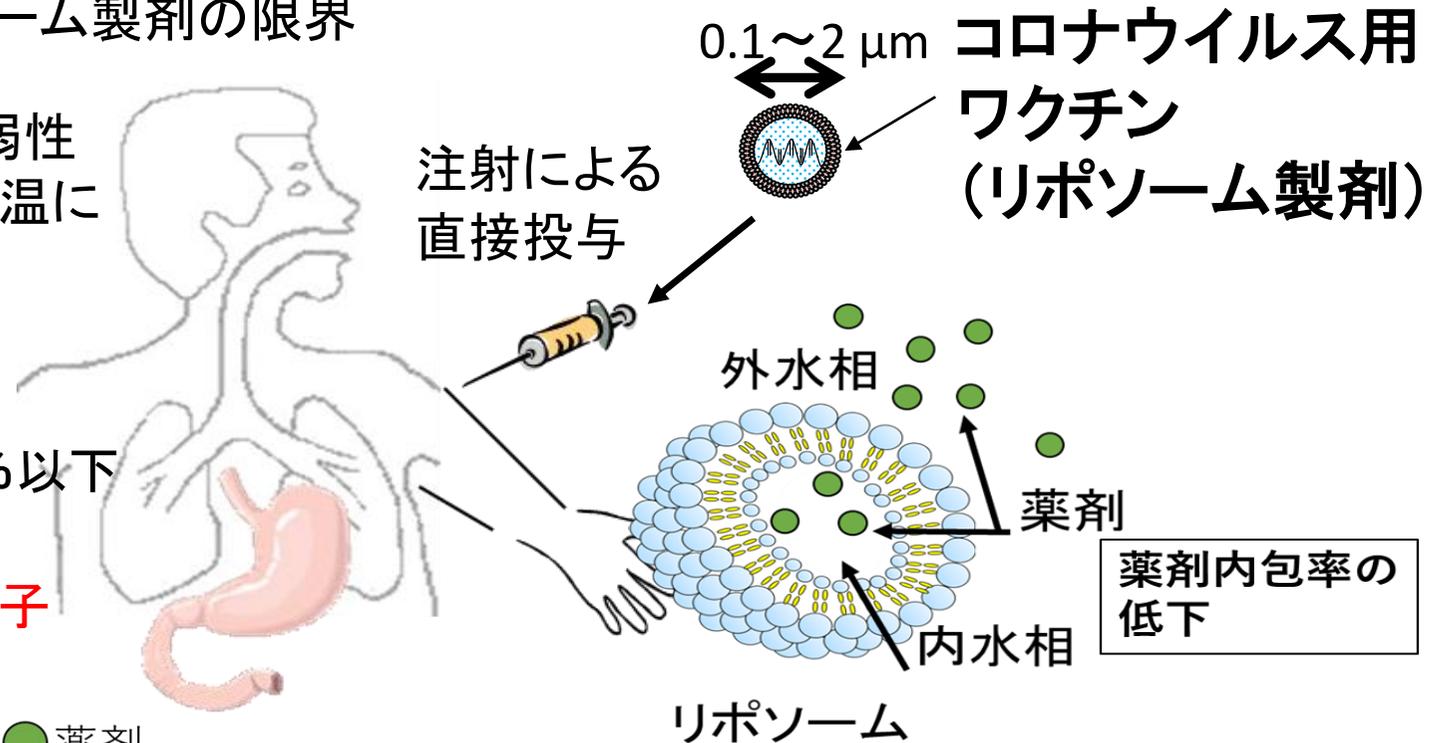
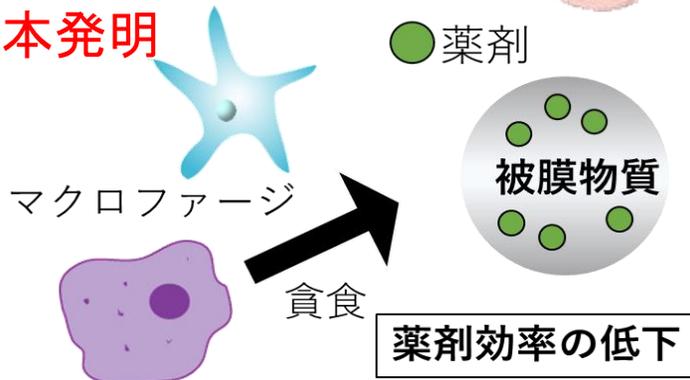
その他の従来技術の背景と課題

ナノカプセルの医療への応用

欠点 リポソーム製剤の限界

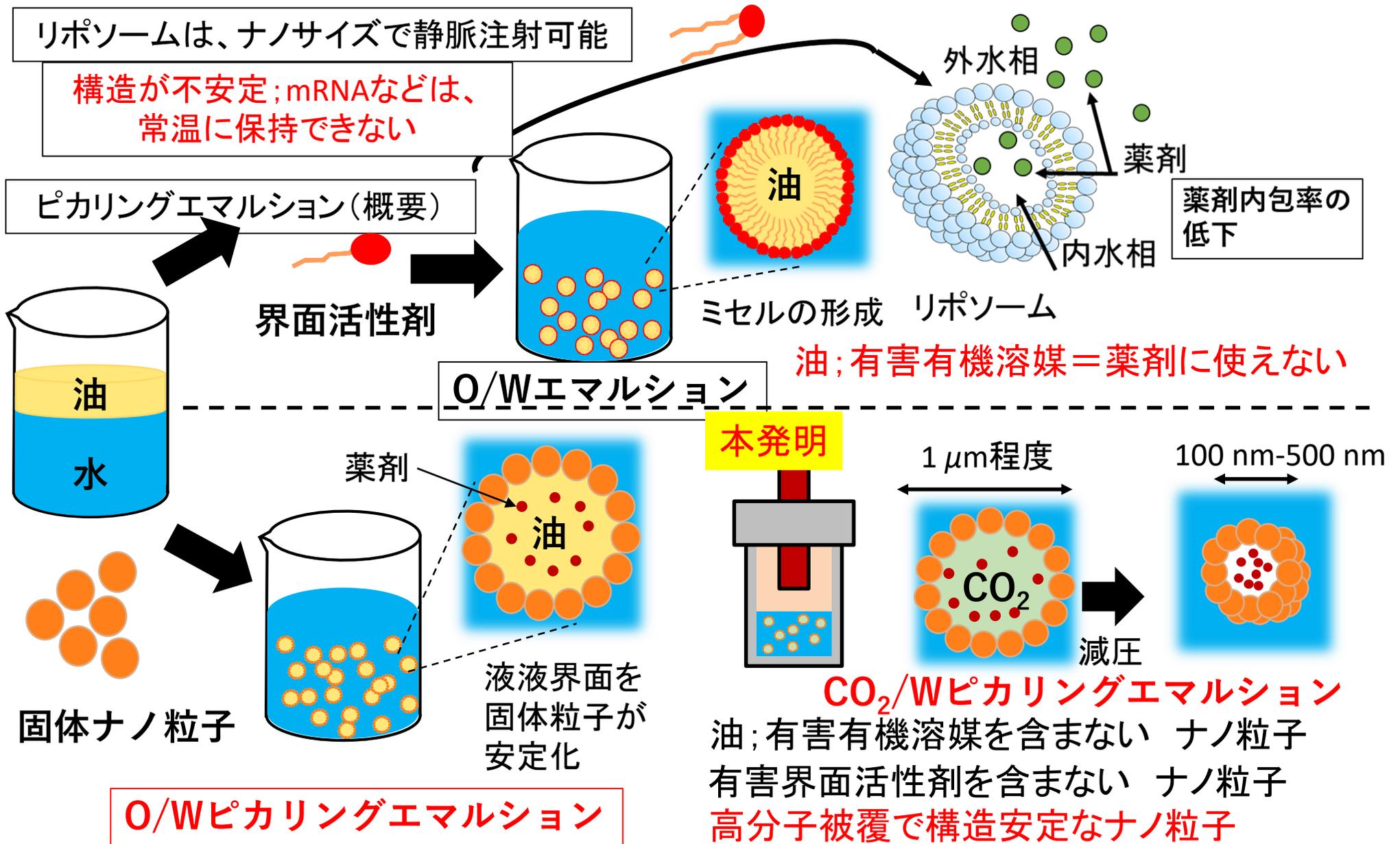
- ・粒子強度の脆弱性
mRNAなどは、常温に保持できない。
低温保存が原則
(-80°C など)
- ・薬剤内包率50%以下

理想的な ナノ粒子
高分子複合体
本発明

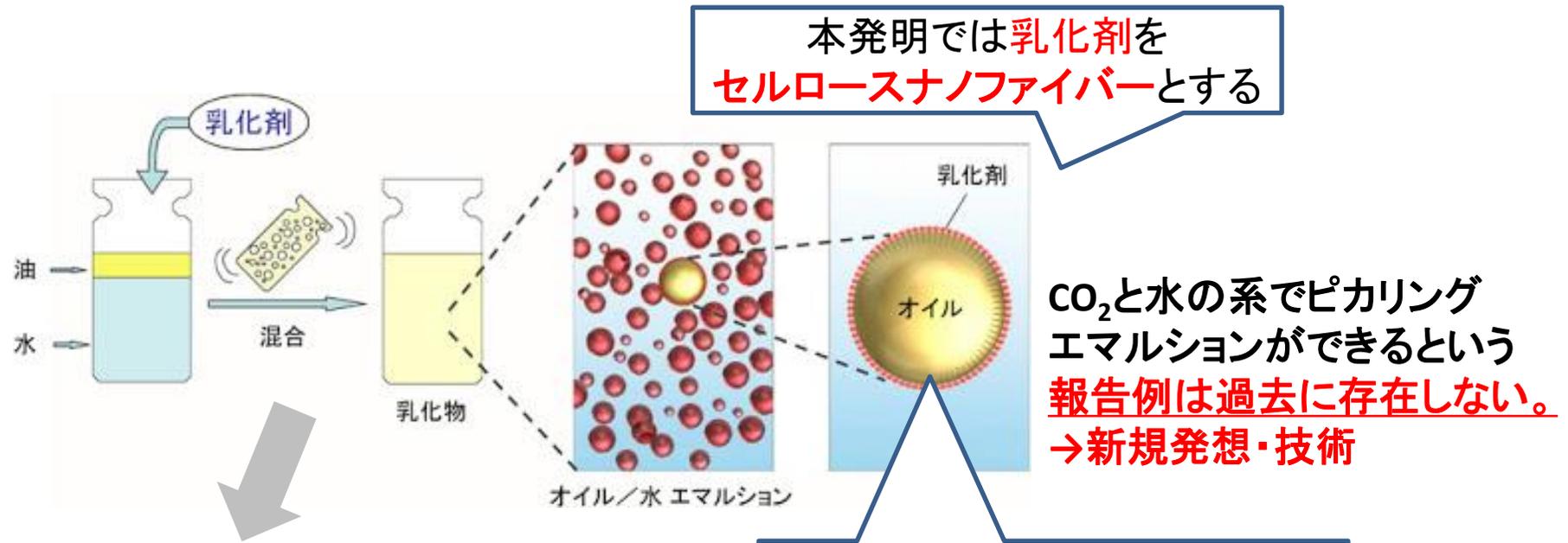


○ワクチン承認企業
米:ファイザー社(日本でも承認)
独:ビオンテック社など

その他の従来技術の背景と課題



本発明におけるピカリングエマルジョン



主な乳化装置

① 回転攪拌型乳化機

ホモキサー、プロペラキサー、ディスパーなどが挙げられ、回転軸と攪拌羽根を組み合わせた機械攪拌技術を応用した最も汎用的な乳化機。

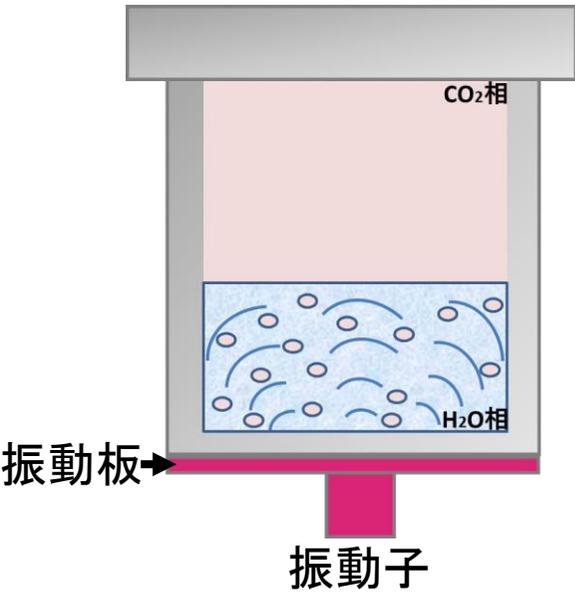
② 超音波ホモジナイザー

超音波により発生するキャビテーションを利用してエマルジョン作製を行う方法。局所的なエネルギーによる高せん断力を簡単に与えることができるが、均一なせん断力を与えることが困難と言われている。

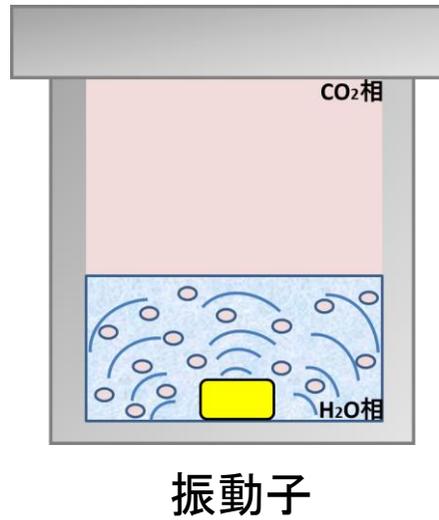
③ 高圧ホモジナイザー

100Mpa以上の超高压ポンプで液同士を衝突させる方法や、細いオリフィスを通液させる方法で強いせん断力を与える方式である。界面活性剤無しで液滴を微粒化する力は非常に高い。

超音波間接照射型装置



投げ込み型超音波振動子

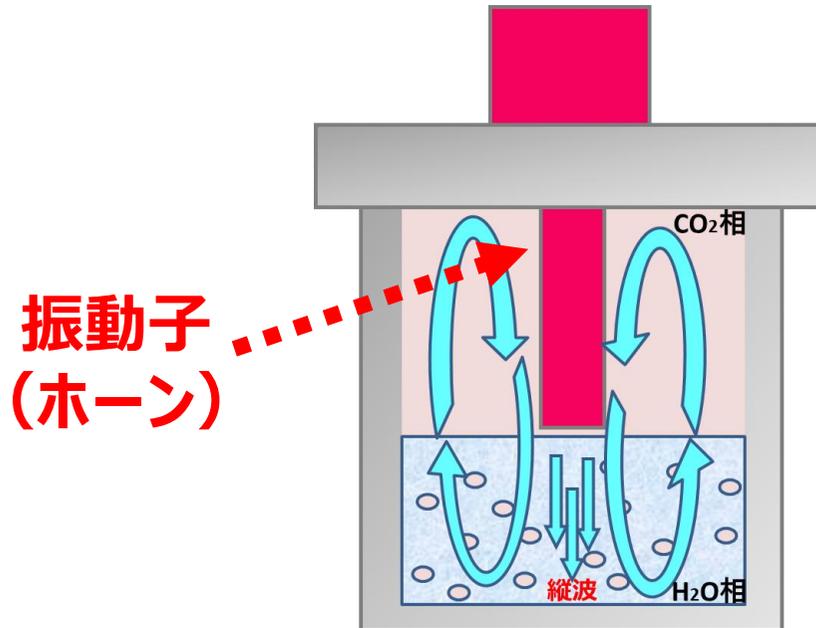


攪拌力が弱い
縦波が起きにくい



- ・エマルション形成に長時間かかる
- ・CNFカプセルを調製するのが困難

超音波直接照射型装置(新規法)

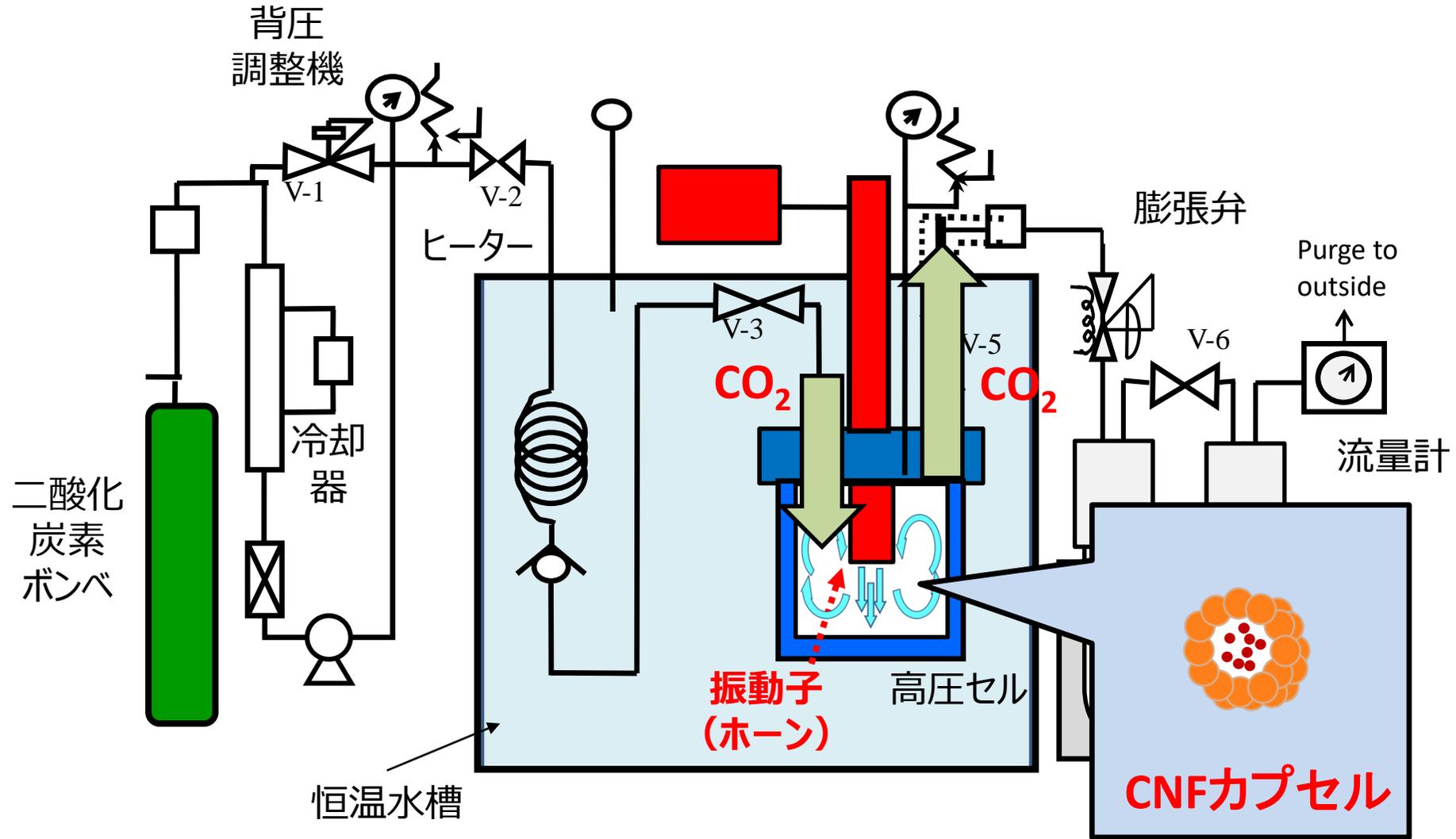


高圧セル内でマイクロ相分離
が誘発される

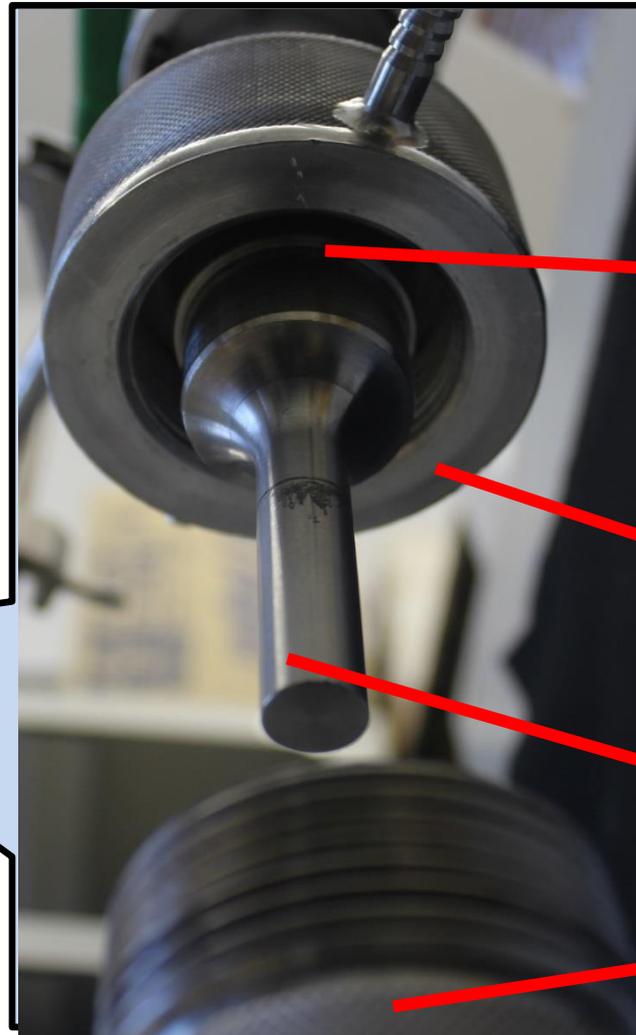
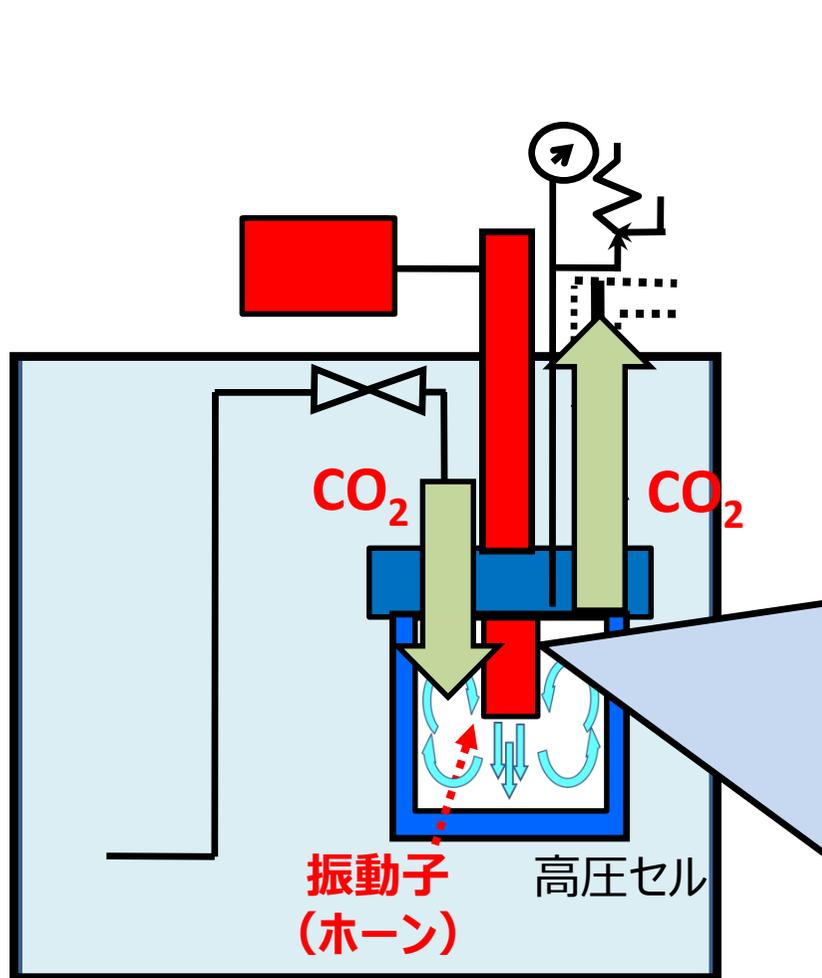


CO₂-水系にて、CNFカプセル
を調製可能である

CNFのピカリングエマルジョン技術を用いた 本発明のカプセル製造装置図



超音波照射ホーン(直接照射型)



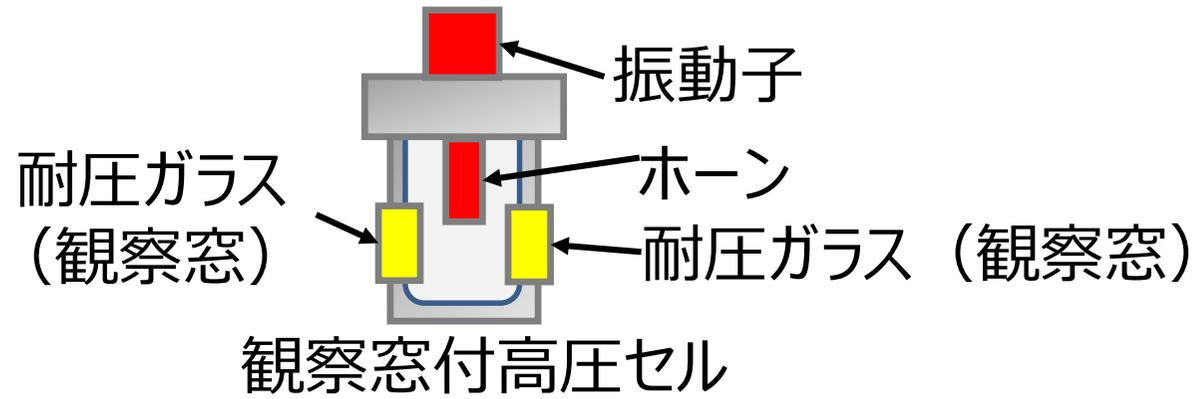
圧力止め
特殊ゴム
パッキン

高圧セル
の蓋

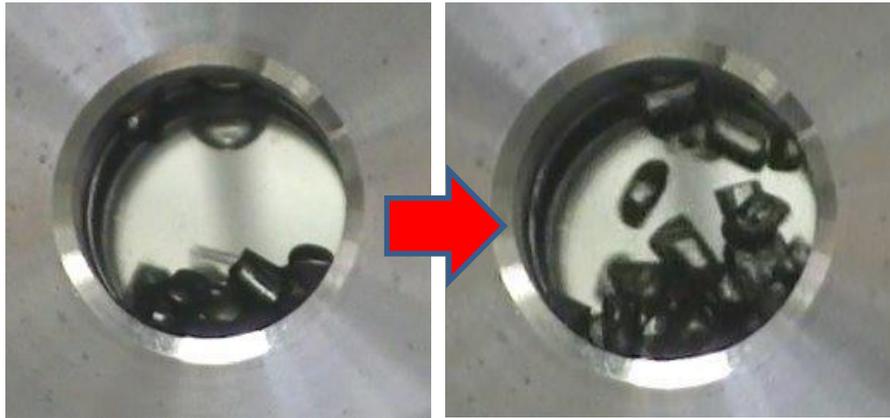
超音波照
射ホーン

高圧セル

超音波照射時のセル内の状態観察



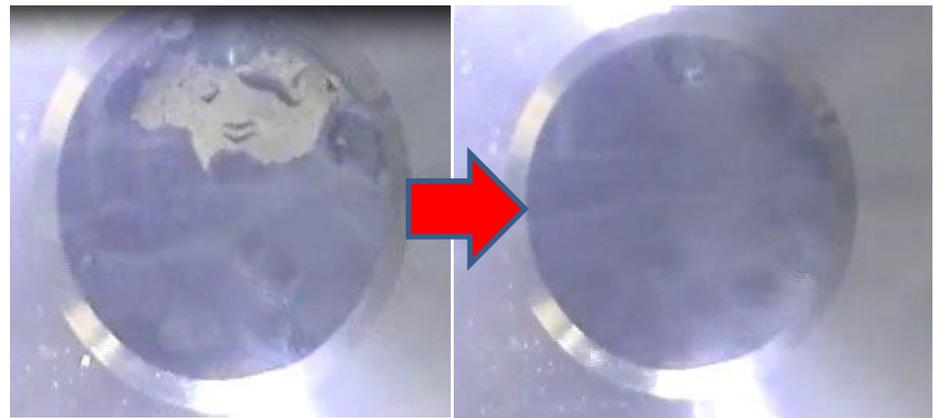
セル内
(水・ガラスビーズ)



超音波
照射前

超音波
照射時

セル内
(液体二酸化炭素・ガラスビーズ)



超音波
照射前

超音波
照射時

CNFのピカリングエマルジョン技術を用いた 本発明のカプセル製造実験結果

CNFカプセル製造実験

(a)

閉塞可能な容器に仕込む前のCNF懸濁液。CNFが均一に分散した液体である。

(b)

閉塞可能容器から取り出したCNFカプセルを含むものでは、(a)とは明らかに異なる様式でCNFマイクロ粒子に相当する粒子が分散しており、液中にCNFカプセルが生じていたことがわかる。

なお、本実施例で作製されたCNFマイクロ粒子の平均粒子径は $180\mu\text{m}$ であった。

(a)



容器の仕込み前のCNF懸濁液

(b)



実験後容器から取り出したCNFカプセルを含む液
(平均粒径： $180\mu\text{m}$)

CNFのピカリングエマルジョン技術を用いた 本発明のカプセル製造実験結果

CNFカプセルの粒度分布及び濃度



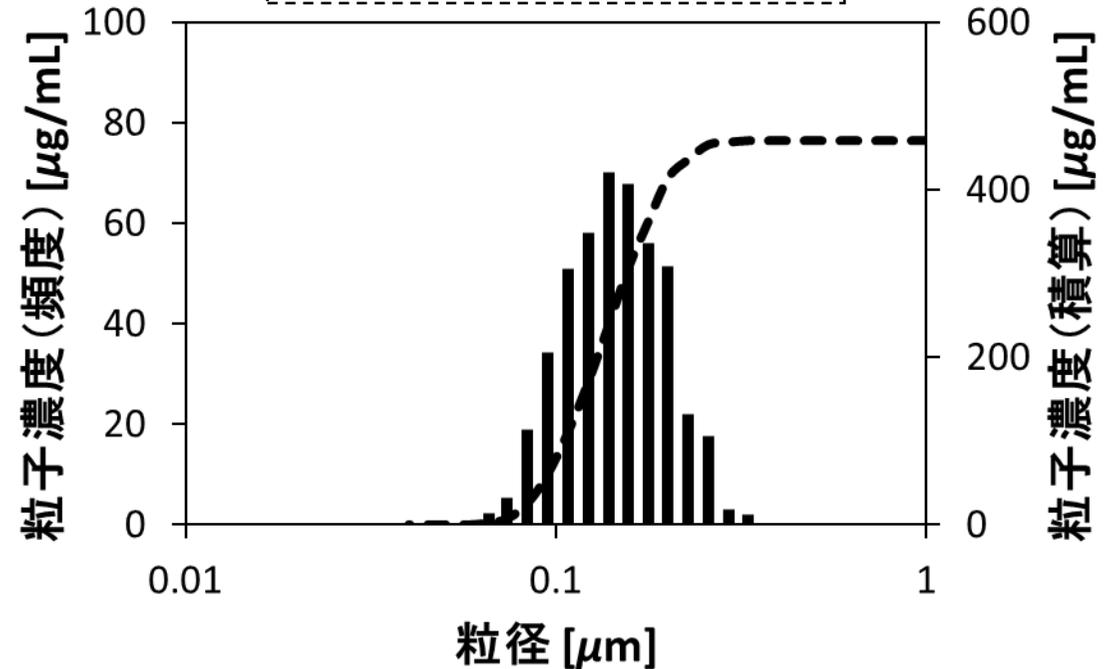
凝集体 (180 μm)



超音波照射により
1次粒子の粒径を測定

【仕込み原料】

- ・セルロースナノファイバー
- ・水
- ・二酸化炭素



平均粒子径: 121 nm

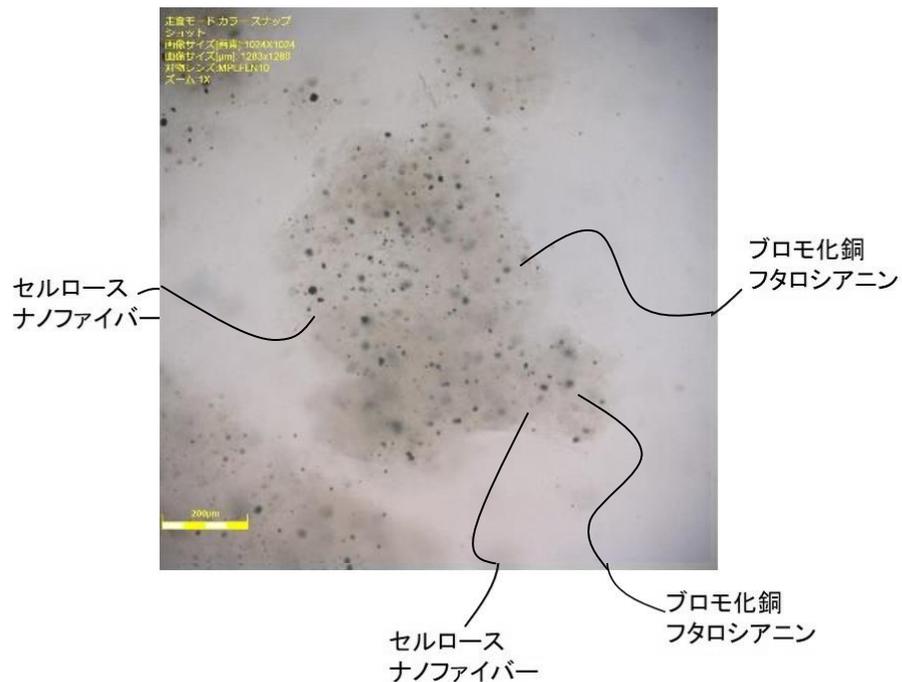
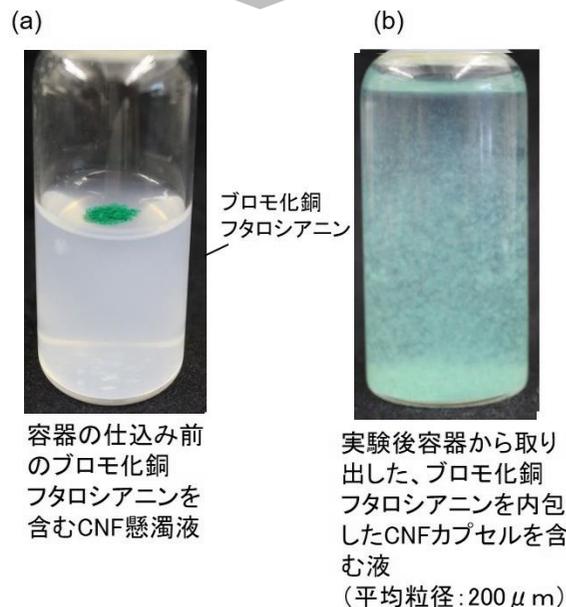
粒子濃度 (積算): 459 $\mu\text{g/mL}$

CNFのピカリングエマルジョン技術を用いた 本発明のカプセル製造実験結果

疎水性粒子を内包したCNFカプセルの製造(第2の実施例)

- 閉塞容器に超純水、針葉樹由来CNF懸濁液および**ブROM化銅フタロシアニン(疎水性粒子)**を仕込む
 - 恒温水槽の温度を所定温度に設定した状態で容器内に二酸化炭素を送液し、容器内を高圧状態とする
 - 超音波を照射
 - 容器内でCNFエマルジョンが形成される
 - 減圧操作で容器を開放し、CNFカプセルを溶液とともに回収。
 - (a)がエマルジョン前、(b)がエマルジョン後の溶液
- 3D測定レーザー顕微鏡で作製されたCNFカプセル観察
 - ブROM化銅フタロシアニンの微細な粒子の外周がCNFで包囲されたものであることがわかる。

*** 他に親水性粒子を内包したCNFカプセルの製造も確認済 ⇒ 疎水性/親水性共に対応**



CNFのピカリングエマルジョン技術を用いた 本発明のカプセル製造実験結果

CNFカプセルの粒度分布及び濃度



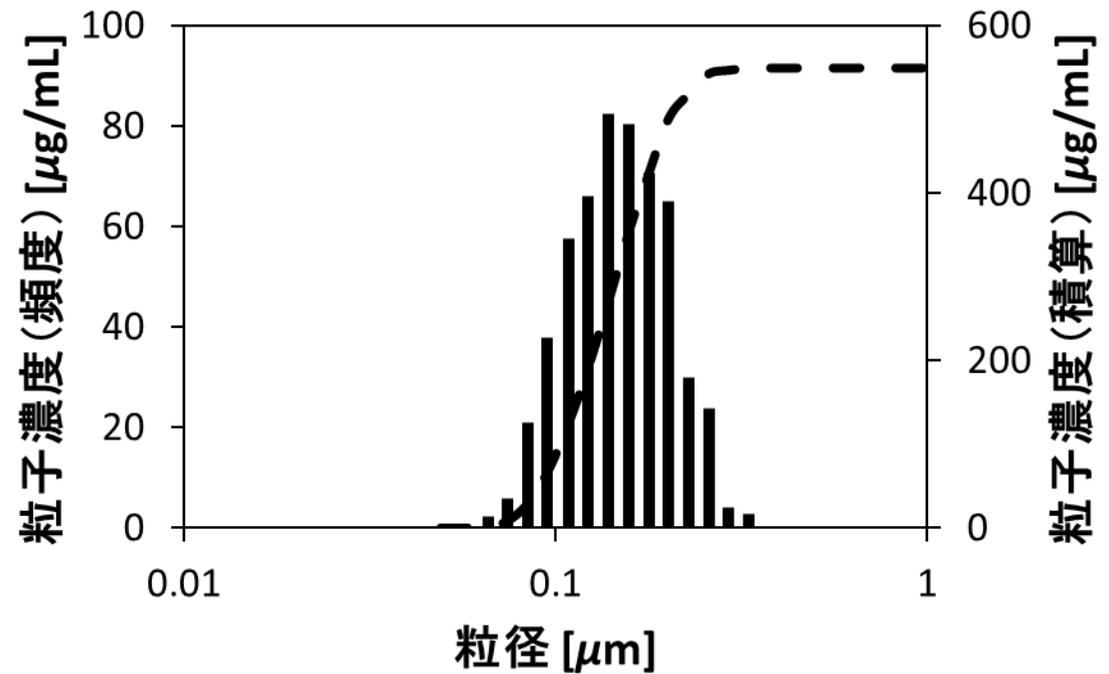
凝集体 (200 μm)



超音波照射により
1次粒子の粒径を測定

【仕込み原料】

- ・セルロースナノファイバー
- ・水
- ・二酸化炭素
- ・疎水性無機粒子



平均粒子径: 144 nm

粒子濃度 (積算): 549 $\mu\text{g/mL}$

結言

- ・有機溶剤を用いずに、二酸化炭素を溶媒として超音波照射により、ピカリングエマルジョン技術を用いたCNFカプセルを調製することが可能である。
- ・CNFカプセル内には、無機粒子などの**固体**や**薬剤を内包可能**である。

新技術の特徴・従来技術との比較

- 従来の**有害液体溶媒**を用いる技術の問題点であったナノ界面での凝集による**微細化構造制御**を改良することに成功した。
- 従来は産業材料への使用に限られていたが、生体適応性が向上できたため、生体系へも使用することが可能となった。

想定される用途

- 本技術の特徴を生かすためには、**高付加価値製品製造**に適用することでメリットが大きいと考えられる。
- 上記以外に、製品の**高機能化**の効果が得られることも期待される。
- また、達成された無害性に着目すると、**食品や医薬品**といった分野や用途に展開することも可能と思われる。

実用化に向けた課題

- 現在、機能性マイクロ・ナノカプセルについて生産が可能なところまで開発済み、販路の点が未解決である。
- 今後、有望な販路について検討していく。
- 実用化に向けて、生産性を向上できるような技術を確立する必要もあり。

企業への期待

- 未解決の問題を持っている企業については、超臨界流体の技術を用いた共同研究によりその問題を克服できると考えている。
- **高付加価値の製品生産技術**を持つ、企業との共同研究を希望。
- また、**マイクロ・ナノカプセル**を開発中の企業、化粧品、健康食品、医薬、医療品分野への展開を考えている企業には、本技術の導入が有効と思われる。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : セルロースナノファイバー
カプセルの製造方法
- 出願番号 : 特願2020-085560
- 出願人 : 学校法人福岡大学
- 発明者 : 三島 健司、徳永 真一、
小野 堅登

- 1995年-1997年 日本ペイント社と共同研究実施
- 1999年-2000年 福岡県産業・科学技術振興財団地域開発促進拠点支援事業（研究育成型）に採択
- 1999年-2001年 新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）平成11年度ベンチャー企業支援型地域コンソーシアム研究開発事業に採択
- 2000年-2001年 平成12年度ホソカワ粉体工学振興財団研究助成に採択
- 2001年-2003年 新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）平成13・14年度産学連携実用化開発補助事業に採択
- 2000年-2002年 花王株式会社と共同研究実施
- 2001年-2003年 JST研究成果活用プラザにおける実用化のための育成研究事業に採択
- 2006年-2008年 株式会社ファンケルと共同研究実施
- 2007年-2008年 JST平成19年度シーズ発掘試験に採択
- 2007年-2008年 文部科学省平成19年度都市エリア産学官連携促進事業（発展型）可能性試験に採択
- 2007年-2008年 財団法人九州産業技術センター平成19年試験研究に採択
- 2007年-2008年 財団法人福岡県環境保全公社平成19年研究に採択
- 2008年-2009年 新日本石油株式会社と共同研究実施
- 2009年-2010年 株式会社九州電化と共同研究実施
- 2009年-2010年 新日本石油株式会社と共同研究実施
- 2010年- 大学発研究所 福岡大学産学官連携研究機関複合材料研究所設立（所長）

お問い合わせ先

福岡大学 研究推進部 産学官連携センター

TEL 092-871-6631

FAX 092-866-2308

e-mail sanchi@adm.fukuoka-u.ac.jp