

マイクロチャネル乳化技術：単分散エマルションの作製と応用

小林 功, 中嶋光敏[§]

独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

Microchannel Emulsification Technology :
Formulation and Application of Monodisperse EmulsionsIsao Kobayashi and Mitsutoshi Nakajima[§]

National Food Research Institute, Tsukuba, Ibaraki 305-8642

1. はじめに

エマルションは、水と油のような均一には溶解しない二種類以上の液体の一方（分散相）が他方（連続相）の液体中に直径0.1~100 μm 程度の微小液滴として分散している系であり、食品や医薬品など多様な用途に利用されている。分散相と連続相に加えて乳化剤がエマルションの主要構成成分であり、乳化剤が油水界面に吸着することで液滴間の合一に対して準安定な状態になる。エマルション製品の多くは、水・油・乳化剤の他に多くの成分を含む複雑な系である。例えば食品エマルションでは、油相には脂溶性のビタミン、色素、抗酸化物質等が溶解しており、水相には水溶性のタンパク質、多糖類、糖質、塩類、ビタミン、色素、抗酸化物質等が溶解している¹⁾。

同一組成のエマルションにおいては、分散液滴径と液滴径分布がエマルションの諸特性や品質に大いに影響を与える因子である。エマルションの重要な性質である安定性は、分散液滴の液滴径が小さく液滴径分布が狭くなるほど向上する。変動係数（(標準偏差/平均液滴径) $\times 100$ ）が5%以下のエマルションを単分散エマルション（図1a）という。単分散エマルションは、合一に対する高い安定性を含め製品の品質安定性の向上に有用であり、なおかつ基礎研究においても多分散エマルション（図1b）と比べて諸特性の測定、解析、制御などが容易になる点で有利である¹⁾²⁾。また単分散エマルションはラプラス圧の差が非常に小さく、不安定化につながるオストワルド熟成の進行を避けられる点でも有利である。

エマルションを製造する手法を乳化という。使用可能な乳化剤の種類に制約がある食品や医薬品用途では、強力な

せん断場を与える乳化機（攪拌乳化機、コロイドミル、高速回転・高圧・超音波ホモジナイザー）を用いて分散相液体・液滴を微細化する手法が一般的である¹⁾。これらの乳化機は高い生産性を有しているが、乳化時に莫大なエネルギー（ $10^5\sim 10^9\text{J}/\text{m}^3$ ）を投入する必要がある³⁾、さらに製造されたエマルションも多分散（変動係数20%以上）である。また、同心円状の固定円筒と回転円筒の間の微小間隙に生じるせん断場に多分散エマルションを供給して変動係数15%程度の準単分散エマルションを製造する手法も提案された⁴⁾。

多孔質膜を利用して変動係数10%程度の準単分散なエマルションを製造できる膜乳化法が中島（宮崎工業試験センター）らによって1980年代末に開発された⁵⁾。この膜乳化は、細孔径分布の狭い多孔質膜を介して分散相を連続相中に圧入することでエマルション液滴を作製できる^{6)~8)}。膜乳化エマルションの液滴径（0.3~30 μm 程度）は、使用する膜の細孔径によって制御可能である⁶⁾⁹⁾¹⁰⁾。また膜乳化では、乳化時に与えるせん断場はさほど強力ではなく、また投入するエネルギー（ $10^4\sim 10^6\text{J}/\text{m}^3$ ）も比較的低い¹¹⁾。Suzuki（広島大学）らは予備乳化を用いた膜乳化を開発して生産性の向上を図り、準単分散エマルションを数 m^2/m^3 の乳化速度で作製できることを報告した¹²⁾¹³⁾。膜乳化エマルションの用途は幅広く、低脂肪スプレッドなどの製品として上市された実績がある¹⁴⁾。また、膜乳化を用いて作製した多相エマルションのドラッグデリバリーシステム（DDS）への応用に向けた臨床試験も実施された¹⁴⁾。

近年における半導体等の微細加工技術の著しい進歩により、 μm サイズの微細流路（マイクロ流体チャネル）が高精度で加工されたマイクロ流体デバイスの製作が可能となった。分岐構造のマイクロ流体チャネルやキャピラリーを用いて変動係数5%以下の単分散エマルション液滴（平

〒305-8642 茨城県つくば市観音台2-1-12

§ 連絡先 (Corresponding author), mnaka@affrc.go.jp

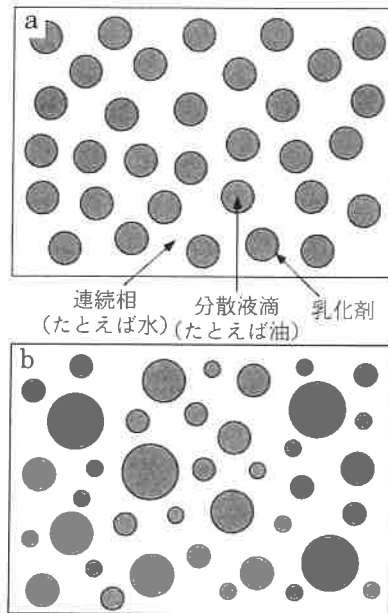


図 1 単分散エマルジョン (a) および多分散エマルジョン (b) の模式図

均径 $10\mu\text{m}$ 以上) を作製可能な技術が最近 4~5 年の間に Thorsen (California Inst. Technol.) ら, Nishisako (東京大学) ら, Anna (Harvard Univ.) ら, Xu (食品総合研究所) らなど, 主に日米の研究グループから提案された^{15)~19)}. 連続相の高速流れを駆動力とした液滴化機構であるので, この技術では同一のデバイスを用いてサイズの異なる単分散液滴を作製できるという利点がある. ところが, 上述のデバイスは基本的には分散相チャンネルが 1 本加工されているだけで生産性が低いため, 乳化技術としてよりもデバイス内部での液滴内反応・分析や微粒子材料の原料に用いる少量用途の微小液滴作製技術として有望である.

食品総合研究所では, Kikuchi らが毛細血管モデルとしてシリコン単結晶基板の上に $6\mu\text{m}$ 程度の多数の微細溝であるマイクロチャンネル (MC) アレイを製作し, この MC アレイと顕微ビデオシステムを含む血液レオロジー計測装置を 1990 年代初めに開発した²⁰⁾. Kawakatsu らは, この MC アレイ (平板型 MC) を用いて単分散エマルジョンの作製が可能な MC 乳化技術を 1996 年に提案した. その後, 筆者らが生産性を向上させた微細貫通孔のアレイ (貫通型 MC) を 2000 年に提案し, 現在も改良を続けている. 本稿では, MC 乳化技術に関する装置, 原理, 特性について概説し, MC 乳化エマルジョンの応用研究についても紹介する.

2. マイクロチャンネル乳化装置

MC 乳化装置は図 2 に示すように MC 基板が設置されたモジュール, 連続相・分散相供給部, 顕微ビデオシステム²⁰⁾ から構成される. 図 3 に平板型および貫通型 MC 基板の概略図を示す. 一般的なシリコン製の平板型 MC 基板は, フォトリソグラフィ, 異方性ウェットエッチングによ

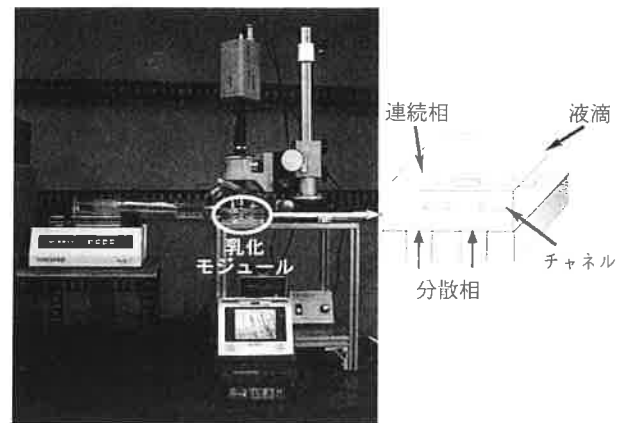


図 2 マイクロチャンネル乳化装置の写真および液滴作製プロセスの模式図

るチャンネルの加工, 表面酸化等のプロセスを経て製作される²¹⁾. 平板型 MC 基板の加工面には高さ数十~ $100\mu\text{m}$ の井戸部が存在し, テラスと呼ぶ平坦な面の上に微細チャンネルが並列に配置している MC アレイが存在する (図 3a). 平板型 MC 基板はモジュール内で転置された後, 加工面をガラス面に圧着することにより微細流路としての MC アレイが形成される. 基板に 2 か所加工されている貫通孔は, 連続相を基板中央部へ流通させるために設けられている. シリコン製の貫通型 MC 基板は, フォトリソグラフィ, 高密度プラズマエッチングによる貫通孔の加工, 表面酸化等のプロセスを経て製作される²²⁾. 貫通型 MC 基板の中央部に微細流路として利用される微細貫通孔が規則的かつ高密度に配列された MC アレイが存在する (図 3b). 作製された平板型および貫通型 MC の SEM (Scanning Electron Microscope) 写真 (図 3a, b) より, チャンネルのサイズ分布が極めて狭い (変動係数 1% 以下) ことが分かる. このチャンネルサイズの均一性は, 単分散エマルジョン液滴の作製に対して不可欠な必要条件である.

分散相はシリンジポンプや液柱差圧を駆動力としてモジュール内に供給される. その後, 分散相がチャンネルを通過して連続相中に押し出されることにより液滴が作製される (図 2), この液滴が連続相の流れにより回収される. 液滴作製の様子は顕微ビデオシステムにより観察することができる.

3. マイクロチャンネル乳化の特性

3.1 平板型マイクロチャンネル

平板型 MC 基板を用いた O/W エマルジョン作製の一例を図 4 に示す. 分散相を徐々に加圧していくと, ある圧力に達した時に分散相 (大豆油) がチャンネルを通過して液滴の作製を開始する. この時の圧力をブレイクスルー圧力という. 図 4 より, チャンネルから非常にサイズの揃ったエマルジョン液滴 (平均直径 $10\mu\text{m}$ 程度) が作製されているこ

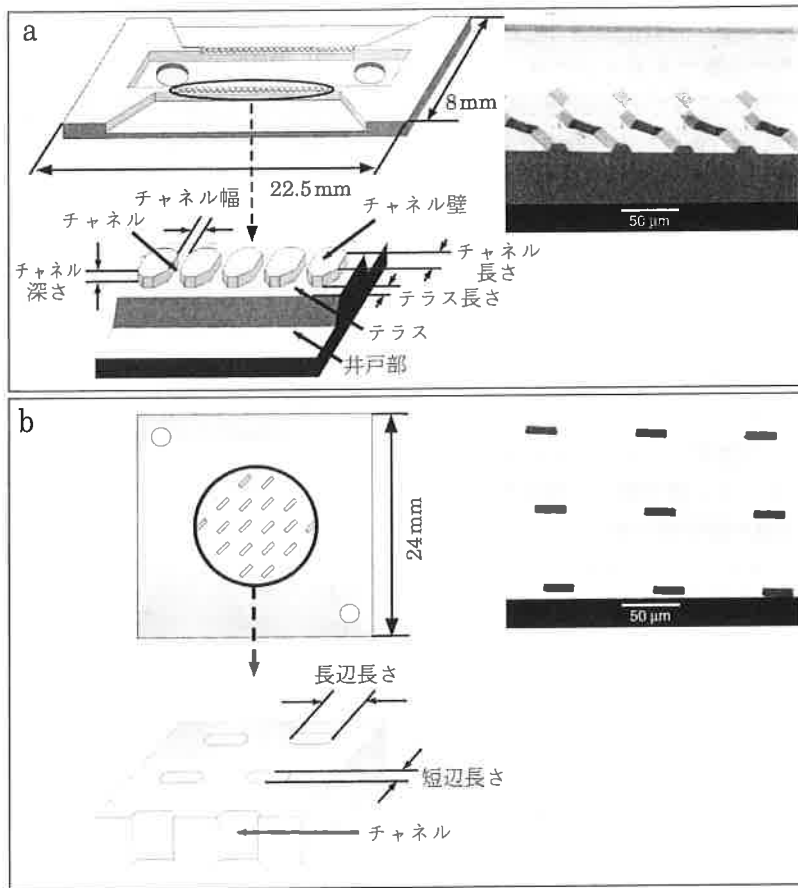


図 3 平板型 MC 基板 (a) および貫通型 MC 基板 (b)

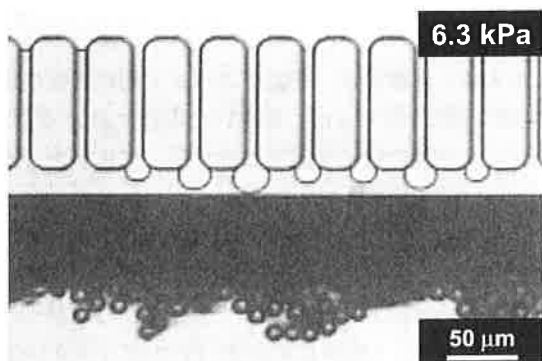


図 4 シリコン MC を用いた単分散 O/W エマルジョン作製の顕微鏡画像
大豆油/1.0 wt% ドデシル硫酸ナトリウム (SDS) 水溶液系

とが分かる。上述のブレイクスルー圧力は界面張力を考慮した Young-Laplace の式により推算することができる²³⁾²⁴⁾。Sugiura らは、チャネルを通過してテラス部で円盤状に歪んで膨張した分散相が、界面張力効果により井戸部で球形になろうとする力を駆動力として液滴化するという乳化機構を提案した²⁵⁾。この MC 乳化プロセスにおいて最も特徴的なことは、連続相の流れを必要とせずに単分散エマルジョンを作製できる点であり、液滴化に必要なエネルギー ($10^3 \sim 10^4 \text{ J/m}^3$) が非常に低く、かつエネルギー効

率も報告例では 65% と極めて高い²⁵⁾。すなわち、連続相は回収に必要な程度の緩やかな流速で供給すれば良く、タンパク質や糖質等の剪断や熱に弱い素材を用いる場合に好適である。

MC 乳化において、界面活性剤の役割は重要である。Tong らは、MC 乳化を用いて O/W エマルジョンを作製する場合に、シラノール基により負に帯電している基板表面の親水性を保持し続けられる界面活性剤を使用した場合に単分散微小油滴を安定的に作製可能であることを報告した²⁴⁾。

平板型 MC アレイを用いて作製可能な単分散エマルジョンの平均液滴径は現在 $3 \sim 90 \mu\text{m}$ である²⁶⁾²⁷⁾。MC 乳化で作製されるエマルジョンの液滴径はチャネル壁の高さに大きく依存し、テラスの長さにもある程度依存するが、チャネル幅や長さの影響はほとんど受けないことが明らかとなっている²⁸⁾²⁹⁾。また、連続相と分散相の粘度比 (分散相粘度/連続相粘度) も前記液滴径に影響を与える因子であり、粘度比の増加に伴い液滴径が減少する傾向にあった³⁰⁾³¹⁾。これは、乳化機で作製されるエマルジョンの液滴径とは逆の傾向を示しており、乳化機と MC 乳化における液滴作製機構の違いを反映している。

チャネルからの液滴作製プロセスに大きな影響を与える

操作因子として分散相流速がある。分散相流速と前記液滴作製プロセスの関係は、無次元数であるキャピラリー数 ($Ca = \eta U / \gamma$) によって整理可能であることが Sugiura らによって報告された³²⁾。ここで、 η [Pa s] は分散相粘度、 U [m/s] は分散相流速、 γ [N/m] は界面張力である。単分散液滴を安定して作製できる最大の分散相流速の時の Ca である臨界 Ca より小さな分散相流速領域では、分母である界面張力が支配的となり、作製される単分散液滴のサイズもほとんど変化は見られなかった。一方、臨界 Ca より大きな分散相流速領域では、分子である粘性力の影響が現れ始め、作製される液滴のサイズおよびサイズ分布ともに急激に増大した。MC 乳化における臨界 Ca はチャンネル深さが同じ場合、チャンネル長さをチャンネル幅で割った値が高いほど臨界 Ca は大きくなり、液滴作製効率が高くなった²⁹⁾。

MC 乳化を用いた W/O エマルションの作製についても筆者らのグループにより検討を行ってきた。シリコン MC 基板およびガラス板の表面はシラノール基の存在により未修飾の状態では親水性である。そこで、チャンネル周辺部が分散相となる水で濡れないようシランカップリング試薬を用いて疎水化処理を施したチャンネルを用いることにより、変動係数 5% 以下の単分散 W/O エマルションを作製することが可能となった³⁰⁾³³⁾。

近年著しく進歩している微細成形加工技術を利用することにより、アクリル製の疎水性 MC 基板の製作も可能となった。Liu らは、アクリル MC 基板を用いて変動係数 10% 以下の単分散 W/O エマルションを作製できることを報告した (図 5)³⁴⁾。アクリル基板は、シリコン基板と比べて高強度・高アルカリ耐性を有していることに加え、材料費などのコスト面においても有利である。さらにアクリル MC 基板の場合はシランカップリング剤による処理を必要とせず単分散 W/O エマルションを作製できるので、食品・医薬品等への応用の観点からも有用である。

3.2 貫通型マイクロチャンネル

円形断面 (直径 10.0 μm) の貫通型 MC と矩形断面 (長辺 29.7 μm , 短辺 9.6 μm) の貫通型 MC を用いた O/W エマルション作製の様子を図 6 に示す²²⁾。円形貫通型 MC を通過した分散相 (大豆油) は、連続相流れが無い状態では連続的に流出し (図 6a)、連続相流れがある状態では連続相流れによって油水界面が剪断されて多分散油滴が作製された。矩形貫通型 MC を通過した分散相は、連続相流れの有無に関わらず非常にサイズの揃ったエマルション液滴を安定して作製でき (図 6a)、平板型 MC 乳化のようにマイクロ空間における界面張力効果に基づく液滴作製機構²⁵⁾であることを示している。また、作製された液滴のサイズは連続相流速の影響を受けなかった。このように、歪みを有する矩形断面の微細貫通孔が単分散エマルションの作製に有用であった。チャンネル断面形状に加え、貫通型 MC における矩形断面のアスペクト比 (長辺/短辺) も液滴作製プ

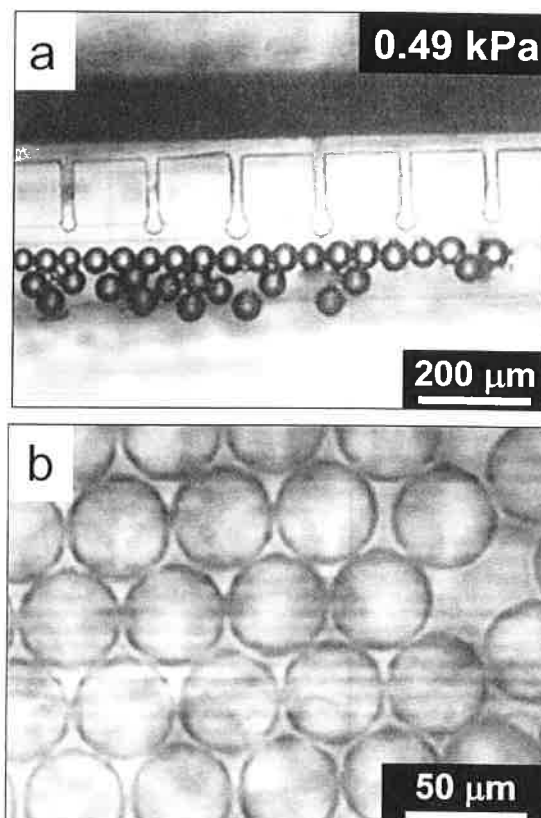


図 5 アクリル MC を用いた単分散 W/O エマルション作製の顕微鏡画像³⁴⁾

水/3.0 wt% テトラグリセリン縮合リシノレート (TGCR) トリオレイン溶液系

ロセスに大きく影響する。前記アスペクト比の異なる矩形貫通型 MC (短辺約 10 μm) を用いた場合における O/W エマルション作製の様子を図 7 に示す³⁵⁾。アスペクト比が 1.9 と小さい矩形貫通型 MC の場合では、チャンネルを通過した分散相 (大豆油) が連続的に流出した (図 7a)。アスペクト比が 3.8 と大きい矩形貫通型 MC の場合では、チャンネルを通過した分散相が単分散油滴へと変形した (図 7b)。筆者らは、アスペクト比がしきい値 (約 3) より大きい矩形貫通型 MC を用いた場合に平均液滴径 30~50 μm で変動係数 5% 以下の単分散エマルションを作製できることを報告してきた²²⁾³⁵⁾³⁶⁾。なお、矩形貫通型 MC の微細化については現在研究中である。

また、筆者らは界面を有する流れの問題の数値解析に有効な手法である CFD (Computational Fluid Dynamics, 計算機流体力学) を利用した貫通型 MC からの O/W エマルション液滴の作製プロセスの解析も試みた³⁷⁾。円形貫通型 MC (直径 10 μm , 深さ 200 μm) および楕円形貫通型 MC (長軸 20~40 μm , 短軸 10 μm , 深さ 200 μm) を含む計算モデルを作成して数値計算を行った。アスペクト比がしきい値 (3~3.5) より小さなチャンネルを通過した分散相 (大豆油) はチャンネル出口を塞ぎ、結果として分散相が連続的

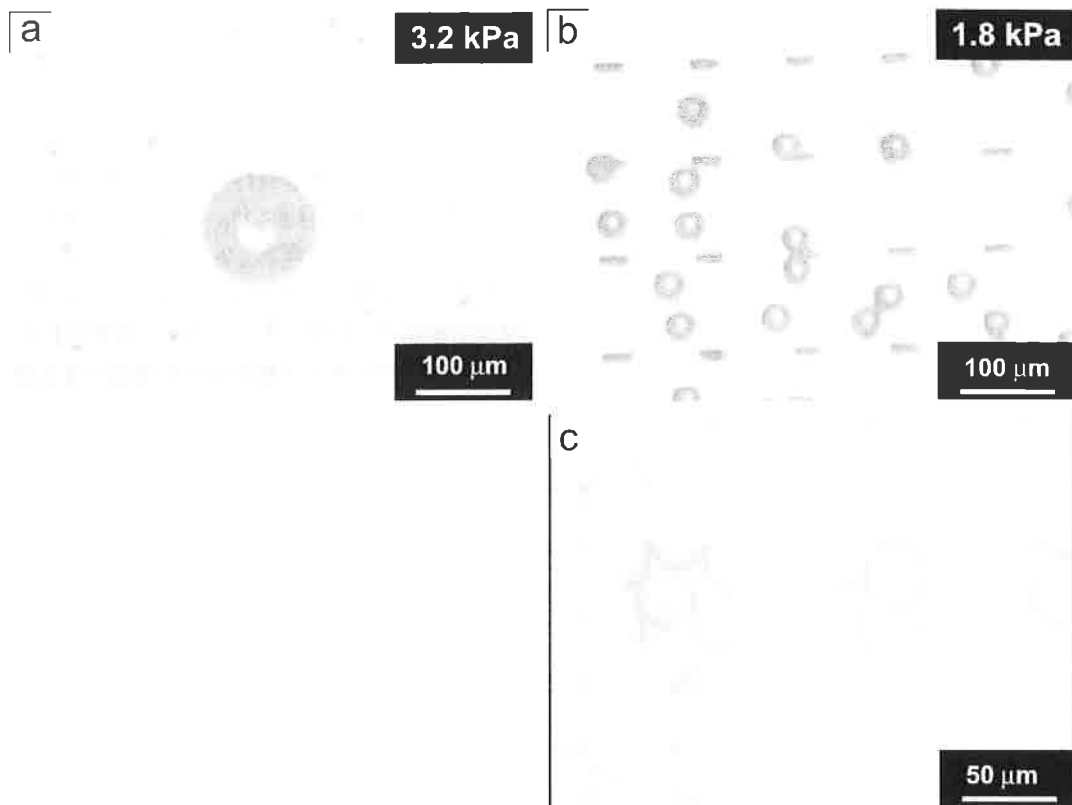


図 6 貫通型 MC の断面形状が乳化挙動に与える影響²²⁾: (a) 円形貫通型 MC を通過した分散相の連続流出, (b, c) 矩形貫通型 MC からの単分散 O/W エマルジョン作製

大豆油/0.3 wt% SDS 水溶液系

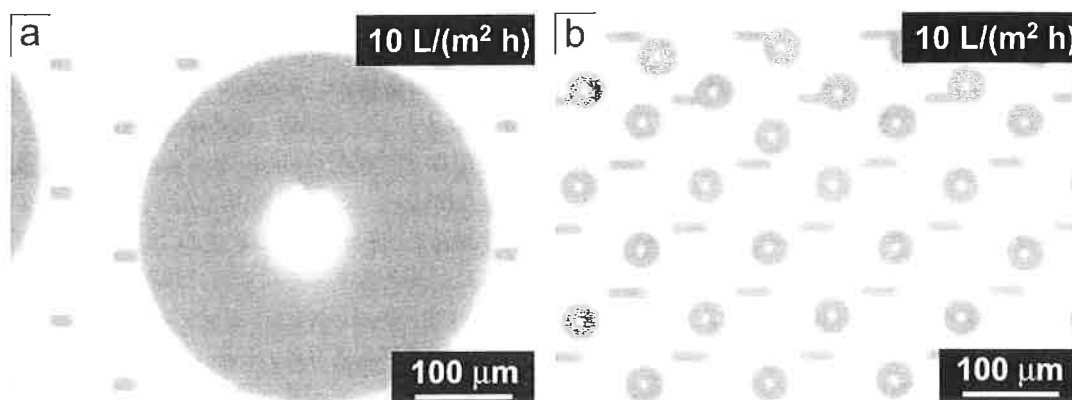


図 7 貫通型 MC の矩形断面アスペクト比が乳化挙動に与える影響³⁵⁾: (a) アスペクト比 1.9 の矩形貫通型 MC を通過した分散相の連続流出, (b) アスペクト比 3.8 の矩形貫通型 MC からの単分散 O/W エマルジョン作製

大豆油/1.0 wt% SDS 水溶液系

に流出して液滴化には至らなかった (図 8a). 一方, アスペクト比がしきい値より大きな楕円形貫通型 MC を通過した分散相が膨張した時点において, チャネル出口に連続相が十分存在していた. これにより, チャネルを通過した分散相が膨張している間に連続相がチャネル内部への流入やネックの形成と速やかな収縮が起こり, その後ネックの切断が瞬時に完了して直径約 40 μ m の単分散液滴が連続相流

れを用いずに作製されることが明らかになった (図 8b).

当初開発した貫通型 MC 基板 (図 3b) は最大で 6 mL/h の単分散エマルジョン液滴 (大豆油) を作製可能であった³⁶⁾. 作製された単分散エマルジョンの平均液滴径と変動係数は上述の液滴生産速度以下ではほとんど変化しなかった. この貫通型 MC 基板における液滴生産速度は平板型 MC の場合 (通常 0.1 mL/h 以下) と比べると十分高いが,

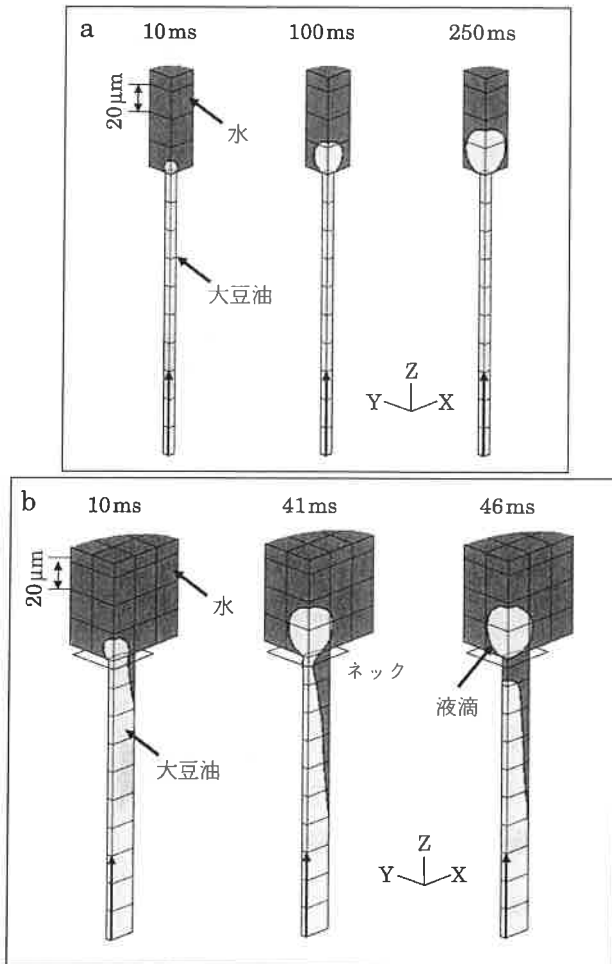


図 8 CFD を利用した貫通型 MC からの乳化挙動のシミュレーション³⁷⁾: (a) 円形貫通型 MC を通過した分散相の連続流出, (b) 楕円形貫通型 MC を通過した分散相の微小液滴への自発的変形

分散相 (大豆油) 流速: 1.0 mm/s, 連続相 (水) 流速: 0 mm/s

実用レベルとは言い難い。チャンネル加工部の面積を 10 倍程度にスケールアップした 4 センチ角の大型貫通型 MC 基板 (図 8) を最近開発した結果, 単分散エマルジョン液滴 (大豆油) の最大生産速度が 35 mL/h に向上した³⁸⁾。

矩形貫通型 MC を用いた食品用素材からなる単分散エマルジョンの作製に関する検討も筆者らのグループで試みた³⁹⁾⁴⁰⁾。この時, 分散相として大豆油を用い, 連続相として MilliQ 水を用い, 水溶性の食品用乳化剤として合成乳化剤³⁹⁾ やタンパク質⁴⁰⁾ を用いた。合成乳化剤を含む系では, 常温でも水に対する溶解度の高いペンタグリセリンモノラウレート (PGM) やポリオキシエチレン (20) ソルビタン脂肪酸エステル (Tween20) を使用した場合に, チャンネルから単分散エマルジョン液滴が安定して作製された (表 1)。タンパク質を含む系では, 水に対する溶解度の高い牛血清アルブミン (BSA), β -ラクトグロブリン, 大豆粉末, 乳清タンパク質を使用した場合に, チャンネルから単分散エマルジョン液滴が安定して作製された (表 2)。また, Saito

らは貫通型 MC 乳化時の pH の影響についても BSA 含有系を用いて検討を行った。pH の値が BSA の等電点 (4.71~4.84)⁴¹⁾ より高い場合 (pH 5~7), チャンネルからエマルジョン液滴が作製され, 特に pH 7 の場合に変動係数 5% 以下の単分散液滴が作製された。一方, pH の値が BSA の等電点より低い場合 (pH 3~4), チャンネルを通過した分散相は基板表面上に濡れて広がった。これは, 負に帯電している基板表面と等電点以下で正に帯電している BSA との間の静電的親和力に起因しているものと推察される。以上の結果は平板型 MC 乳化や膜乳化にも適用できるので, MC 乳化装置や膜乳化装置を用いて食品用単分散エマルジョンの製造を検討する際に有用な知見である。

4. マイクロチャンネル乳化エマルジョンの特性と応用

MC 乳化で作製された食品用素材からなる単分散 O/W エマルジョンの安定性に関する検討例を以下に示す²⁶⁾。例えば平均液滴径 4 μ m 弱で変動係数 8% 以下の単分散エマルジョンは, クリーミング現象こそ観察されたが軽く振とうさせた後に再分散して均一なエマルジョンの状態を回復した。この単分散エマルジョンの平均液滴径や液滴径分布は常温保存下で 2 ヶ月間ほとんど変化せず (図 9), MC 乳化により作製された単分散エマルジョンは合一に対して非常に安定であることが示された。

MC 乳化で作製されたエマルジョンの応用分野は膜乳化同様に幅広く, 極めて液滴径分布が狭いという MC 乳化エマルジョンの特徴を活かした応用研究が行われてきた。Sugiura らは, 高融点油脂であるトリパルミチンや水素添加魚油を分散相として高温で MC 乳化を行い, 得られた O/W エマルジョンを冷却・凍結乾燥することにより, 食品・医薬品などで利用可能な粉末状の単分散脂質微粒子 (平均粒径 21.7 μ m) の作製に成功した²⁴⁾。ゼラチンやアルブミンの水溶液を分散相とした W/O エマルジョンを作製した後, ゲル化処理を施すことにより, 単分散天然高分子ゲルビーズ (平均粒径 15~20 μ m) を得られることが Iwamoto らや川勝らにより報告された⁴²⁾⁴³⁾。Nakagawa らは, MC 乳化によりゼラチン水溶液 (pH 7)/大豆油系の単分散 O/W エマルジョンカプセルを作製した後, このエマルジョンの pH を低下させることでゼラチン/アカシアコアセルベートを生じさせ, 低温下でゲル化させて単分散コアセルベートマイクロカプセル (平均内径 38 μ m, 平均外径 52 μ m) を得た⁴⁴⁾。W/O エマルジョン (高速回転ホモナイザーでは平均液滴径 20 μ m 程度, 高圧ホモナイザーでは平均液滴径 0.2~0.3 μ m) を分散相として MC 乳化を行うことにより, 単分散 W/O/W エマルジョン (平均油滴径 30~40 μ m) を作製できることが Sugiura らや Kobayashi らにより報告された (図 10)²⁴⁾⁴⁵⁾。作製された単分散 W/O/W エマルジョンの内包率は 91% と非常に高いことが Sugiura らにより示された²⁴⁾。また, 内水相の体積分率が 30% の場

表 1 大豆油/乳化剤水溶液系の物性値および貫通型 MC 乳化結果³⁹⁾

乳化剤	接触角 ^b (deg)	界面張力 (mN/m)	平均液滴径 ^c (μm)	変動係数 ^c (%)
ペンタグリセリンモノラウレート ^a	143	4.4	49.0	1.4
Tween20 ^a	142	1.9	48.9	2.1
ショ糖モノステアレート ^a	145	1.4	d	d
無し	130	23.4	50.3	1.9

^a連続相に 1.0 wt% の濃度で添加

^b水相中においてシリコン基板表面に接触している油滴の接触角

^c矩形貫通型 MC (長辺 52.5 μm , 短辺 22.1 μm , 深さ 200 μm) を使用

^dチャネルを通過した分散相の連続流出

表 2 大豆油/タンパク質水溶液系の物性値および貫通型 MC 乳化結果⁴⁰⁾

タンパク質 ^a	等電点 ^b	接触角 ^c (deg)	界面張力 (mN/m)	平均液滴径 ^d (μm)	変動係数 ^d (%)
β -ラクトグロブリン	5.14- 5.41	161	11.2	43.0	1.4
牛血清アルブミン (BSA)	4.71- 4.84	151	13.5	44.1	2.1
γ -グロブリン	—	106	17.5	e	e
リゾチーム	10.5 -11.0	63	15.1	e	e
ホエータンパク質	—	131	12.6	41.0	6.4
大豆粉末	—	122	12.3	43.2	4.6
卵白タンパク質	—	101	14.8	e	e

^a連続相 (水) におけるタンパク質濃度: 0.45 wt%

^b文献 41) の値を引用

^c180° から油相中においてシリコン基板表面に接触している水滴の接触角を差し引いた値

^d矩形貫通型 MC (長辺 42.8 μm , 短辺 13.3 μm , 深さ 200 μm) を使用

^eチャネルを通過した分散相の連続流出

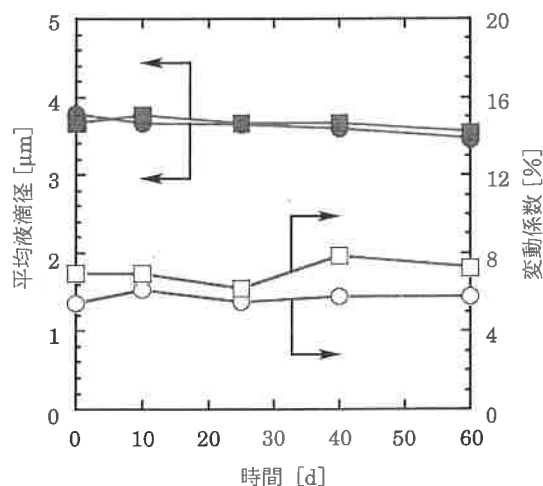


図 9 作製された単分散 O/W エマルジョンの平均液滴径と変動係数の経時変化²⁵⁾

■・□大豆油/0.5wt% ペンタグリセリンモノラウレート (PGM) 水溶液系, ●・○中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT) /0.5wt% PGM 水溶液系

合でも単分散 W/O/W エマルジョンを安定的に作製できた⁴⁵⁾。筆者らは、植物油を溶解したヘキサンを分散相とした単分散 O/W エマルジョン (平均油滴径 10 μm 程度) を MC 乳化により作製した後、常温大気下で液中乾燥により油滴内のヘキサンを蒸発させることにより、平均油滴径を 2 μm 程度へと微細化できることを示した⁴⁶⁾。前記エマルジョンの変動係数は、液中乾燥前は 7% 以下であったが、液中乾燥後には 18~23% へと多分散化した。

このほかにも、MC 乳化を利用した単分散高分子微粒子⁴⁷⁾⁴⁸⁾、シリカナノ粒子により安定化された界面活性剤を含まない O/W エマルジョン⁴⁹⁾、単分散マイクロバブル⁵⁰⁾ の作製等の応用例が報告されており、MC 乳化エマルジョンをベースとした様々な用途展開が期待される。

5. おわりに

本稿では、MC 乳化技術による単分散エマルジョン作製に関する原理、装置、特性を中心に概説し、MC 乳化により作製された単分散エマルジョンの特性および応用についても紹介した。MC 乳化技術の最も重要なポイントは、機械的攪拌によるせん断による液滴化とは異なり、特異な MC 構造に基づくマイクロ空間における界面張力効果によ

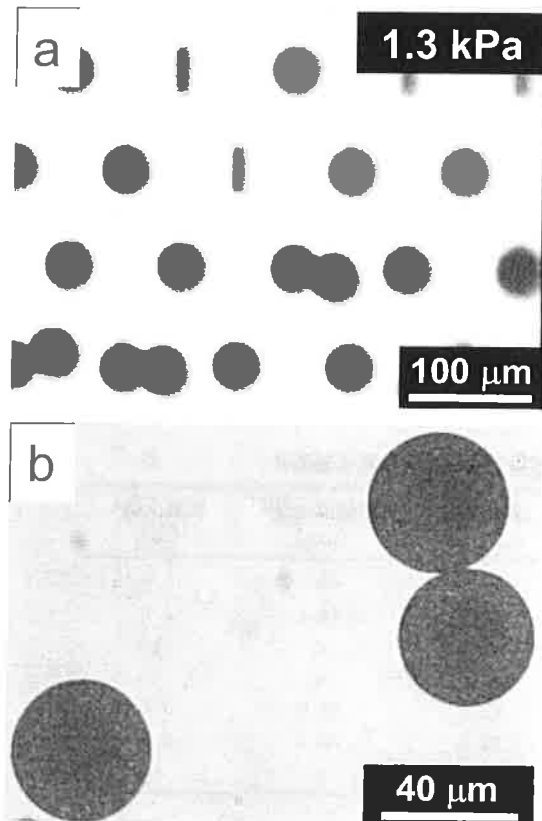


図 10 高圧ホモジナイザーと貫通型 MC 乳化を用いた単分散 W/O/W エマルジョン (内水相体積分率 30vol%) の作製⁴⁵⁾

5.0 wt% グルコース水溶液/5.0 wt% TGCR 大豆油溶液/1.0 wt% ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノオレエート (Tween80)・5.0 wt% グルコース水溶液系

りチャンネルを通過した分散相が自発的に液滴化して変動係数 5% 以下の単分散エマルジョンを作製できることである。これに加えて、① MC の形状やサイズにより単分散エマルジョンの平均液滴径を 3~90 μm の間で制御可能、② 大きい値より大きいアスペクト比の矩形断面の貫通型 MC を用いることにより、単分散エマルジョンの効率的作製が可能、③ チャンネル内部における分散相流速が臨界値より小さい領域では作製される液滴のサイズがほとんど変化しないため、液滴作製の制御が容易、④ MC 乳化により作製したサイズの揃った液滴をベースとした単分散微粒子やマイクロカプセルの作製が可能であること等が重要なポイントとしてあげられる。

MC 乳化により作製される単分散エマルジョン液滴 (植物油) の生産性は現在のところ最大で 30~40 g/h 程度である。MC 乳化装置のスケールアップを現在推進中であり、単分散エマルジョン液滴の生産性を 1 kg/h に向上させることを当面の目標としている。また、MC 乳化デバイスの改良は現在も続けており、チャンネルの微細化等のサイズ制御や非対称構造の微細貫通孔のアレイ (非対称貫通型 MC)⁵¹⁾ の開発等の形状の制御を図っている。前記実験的手

法に加え、CFD を用いた MC 乳化のモデル化とシミュレーションも推進しており、液滴化機構の解明と最適システムの設計・製作を目指している。

MC 乳化技術を利用して種々の単分散エマルジョンを安定かつ効率的に作製するためには、MC、連続相、分散相、乳化剤などが関与するマイクロ・ナノ空間での界面現象に関する知見のさらなる蓄積が必要であると考えられる。試験研究規模の MC 乳化装置は市販化されており、種々の工業用途への適用に向けた研究開発が進められている。MC 乳化装置のスケールアップにより単分散エマルジョンの工業規模での生産が可能になれば、高機能・高性能な単分散エマルジョン、多相エマルジョン高分子固体・ゲル微粒子、マイクロカプセルの製造など食品・医薬品・化粧品等の諸分野での新規用途の展開が大いに期待される。

謝 辞

MC 乳化に関する研究は主として生研機構基礎研究推進事業および農水省ナノテクノロジープロジェクトの助成を受けて行われた。

文 献

- McClements, D.J., *Food emulsions: Principles, practice and techniques*. 2nd ed. (CRC Press), pp. 1-26, 233-267 (2004).
- Mason, T.G., Krall, A.H., Gang, H., Bibette, J. and Weitz, D.A., Monodisperse emulsions: Properties and used. In "Encyclopedia of emulsion technology," vol. 4, ed., P. Becher, Marcel Dekker, pp. 299-335 (1996).
- Karbstein, H. and Schubert, H., Development in continuous mechanical production of oil-in-water macro-emulsions, *Chem. Eng. Process.*, **34**, 205-211 (1995).
- Mason, T.G. and Bibette, J., Shear rupturing of droplets in complex fluids, *Langmuir*, **13**, 4600-4613 (1997).
- 中島忠夫, 清水正高, 多孔質ガラス膜による O/W エマルジョンの調製, 化学工学会第 21 回秋季大会, p. 86, 福岡 (1988).
- 中島忠夫, 清水正高, 久木崎雅人, 多孔質ガラス膜による単分散 O/W エマルジョンの調製, 化学工学論文集, **19**, 984-990 (1993).
- Joscelyne, S.M. and Trägårdh, G., Membrane emulsification — a literature review, *J. Food Eng.*, **39**, 59-64 (1999).
- Abrahamse, A.J., van der Padt, A., Boom, R.M. and de Heij, W.B.C., Process fundamentals of membrane emulsification: Simulation with CFD, *AIChE J.*, **47**, 1285-1291 (2001).
- Williams, R.A., Peng, S.J., Wheeler, D.A., Morley, N.C., Taylor, D., Whalley, M. and Houldsworth, D.W., Controlled production of emulsions using a crossflow membrane — Part II: Industrial scale manufacture, *Trans IChemE*, **76** (A), 902-910 (1998).
- Vladislavljević, G.T. and Schubert, H., Preparation and analysis of oil-in-water emulsions with a narrow droplet size distribution using Shirasu-Porous-Glass (SPG) membranes, *Desalination*, **144**, 167-172 (2002).
- Schuröder, V., Behrend, O. and Schubert, H., Effect of dynamic interfacial tension on the emulsification process using microporous ceramic membranes, *J. Colloid*

- Interface Sci.*, **202**, 334-340 (1998).
- 12) Suzuki, K., Shuto, I. and Hagura, Y., Characteristics of membrane emulsification method combined with preliminary emulsification for preparing corn oil-in-water emulsions, *Food Sci. Technol. Int.*, **2**, 43-47 (1996).
 - 13) Suzuki, K., Fujiki, I. and Y. Hagura, Preparation of corn oil/water and water/oil emulsions using PTFE membrane, *Food Sci. Technol. Int.*, **4**, 164-167 (1998).
 - 14) Nakashima, T., Shimizu, M. and Kukizaki, M., Particle control of emulsion by membrane emulsification and its applications, *Adv. Drug Del. Rev.*, **45**, 47-56 (2000).
 - 15) Thorsen, T., Roberts, R.W., Arnold, F.H. and Quake, S.R., Dynamic pattern formation in a vesicle-generating microfluidic device, *Phys. Rev. Lett.*, **86**, 4163-4166 (2001).
 - 16) Nishisako, T., Torii, T. and Higuchi, T., Droplet formation in a microchannel network, *Lab Chip*, **2**, 24-26 (2002).
 - 17) Anna, S.L., Bontoux, N. and Stone, H. A., Formation of dispersions using "flow focusing" in microchannels, *Appl. Phys. Lett.*, **82**, 364-366 (2003).
 - 18) Xu, Q. and Nakajima, M., The generation of highly monodisperse droplets through the breakup of hydrodynamically focused microthread in a microfluidic device, *Appl. Phys. Lett.*, **85**, 3726-3728 (2004).
 - 19) Utada, A.S., Lorenceau, E., Link, D.R., Kaplan, P.D., Stone, H.A. and Weitz, D.A., Monodisperse double emulsions generated from a microcapillary device, *Science*, **308**, 537-541 (2005).
 - 20) Kikuchi, Y., Sato, K. and Kaneko, T., Optically Accessible microchannels formed in a single-crystal silicon substrate for studies of blood rheology, *Microvascular Res.*, **44**, 226-240 (1992).
 - 21) Kawakatsu, T., Kikuchi, Y. and Nakajima, M., Regularized cell creation in microchannel emulsification by visual micro-processing method, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **74**, 317-321 (1997).
 - 22) Kobayashi, I., Nakajima, M., Chun, K., Kikuchi, Y. and Fujita, H., Silicon array of elongated through-holes for monodisperse emulsions, *AIChE J.*, **48**, 1639-1644 (2002).
 - 23) Sugiura, S., Nakajima, M., Tong, J., Nabetani, H. and Seki, M., Preparation of monodispersed solid lipid microspheres using microchannel emulsification technique, *J. Colloid Interface Sci.*, **227**, 95-103 (2000).
 - 24) Tong, J., Nakajima, M., Nabetani, H. and Kikuch, Y., Surfactant effect on production of monodispersed microspheres by microchannel emulsification method, *J. Surfactants Detergents*, **3**, 285-293 (2000).
 - 25) Sugiura, S., Nakajima, M., Iwamoto, S. and Seki, M., Interfacial tension driven monodispersed droplet formation from microfabricated channel array, *Langmuir*, **17**, 5562-5566 (2001).
 - 26) Kobayashi, I., Nakajima, M., Nabetani, H., Kikuchi, Y., Shohno, A. and K. Satoh, Preparation of micron-scale monodisperse oil-in-water microspheres by microchannel emulsification, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **78**, 797-802 (2001).
 - 27) Sugiura, S., Nakajima, M. and Seki, M., Preparation of monodispersed emulsions with large droplets in microchannel emulsification, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **79**, 515-519 (2002).
 - 28) Sugiura, S., Nakajima, M. and Seki, M., Prediction of droplet diameter for microchannel emulsification, *Langmuir*, **18**, 3854-3859 (2002).
 - 29) Sugiura, S., Nakajima, M. and Seki, M., Effect of channel structure on microchannel emulsification, *Langmuir*, **18**, 5708-5712 (2002).
 - 30) Kawakatsu, T., Trägårdh, G., Trägårdh, Ch., Nakajima, M., Oda, N. and Yonemoto, T., The effect of hydrophobicity of microchannels and components in water and oil phase on droplet formation in microchannel water-in-oil emulsification, *Colloids Surfaces A*, **179**, 29-37 (2001).
 - 31) 杉浦慎治, 熊沢直之, 岩本悟志, 小田竜也, 佐竹光夫, 中嶋光敏, マイクロチャネル乳化法の液滴生成挙動に対する諸物性の影響, 化学工学論文集, **30**, 129-134 (2004).
 - 32) Sugiura, S., Nakajima, M., Kumazawa, N., Iwamoto, S. and Seki, M., Characterization of spontaneous transformation-based droplet formation during microchannel emulsification, *J. Phys. Chem. B*, **106**, 9405-9409 (2002).
 - 33) Sugiura, S., Nakajima, M., Ushijima, H., Yamamoto, K. and Seki, M., Preparation characteristics of monodispersed water-in-oil emulsions using microchannel emulsification, *J. Chem. Eng. Japan*, **34**, 757-765 (2001).
 - 34) Liu, H., Nakajima, M. and Kimura, T., Production of monodispersed water-in-oil emulsions using polymer microchannels, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **81**, 705-711 (2004).
 - 35) Kobayashi, I., Mukataka, S. and Nakajima, M., Effect of slot aspect ratio on droplet formation from silicon straight-through microchannels, *J. Colloid Interface Sci.*, **279**, 277-280 (2004).
 - 36) Kobayashi, I., Nakajima, M. and Mukataka, S., Preparation characteristics of oil-in-water emulsions using differently charged surfactants in straight-through microchannel emulsification, *Colloids Surfaces A*, **229**, 33-41 (2003).
 - 37) Kobayashi, I., Mukataka, S. and Nakajima, M., CFD simulation and analysis of emulsion droplet formation from straight-through microchannels, *Langmuir*, **20**, 9868-9877 (2004).
 - 38) Kobayashi, I., Mukataka, S. and Nakajima, M., Characterization and scale-up of straight-through microchannel emulsification for high throughput of monodisperse emulsions, *Proceedings of iCEF9*, no. 610 (2004).
 - 39) Kobayashi, I. and Nakajima, M., Effect of emulsifiers on preparation of food-grade oil-in-water emulsions using a straight-through extrusion filter, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, **104**, 720-727 (2002).
 - 40) Saito, M., Yin, L.-J., Kobayashi, I. and Nakajima, M., Preparation characteristics of monodispersed oil-in-water emulsions with large particles stabilized by proteins in straight-through microchannel emulsification, *Food Hydrocolloids*, **19**, 745-751 (2005).
 - 41) Nakai, S. and Modler, H.W., *Food proteins processing applications*, Wiley-VCH (2000).
 - 42) 川勝孝博, 織田直哉, 米本年邦, 中嶋光敏, マイクロチャネル W/O 乳化法による単分散アルブミンマイクロカプセルの作製, 化学工学論文集, **26**, 122-125 (2000).
 - 43) Iwamoto, S., Nakagawa, K., Sugiura, S. and Nakajima, M., Preparation of gelatin microbeads with a narrow size distribution using microchannel emulsification, *AAPS Pharm. Sci. Technol.*, **3**, article 25 (2002).
 - 44) Nakagawa, K., Iwamoto, S., Nakajima, M., Shono, A. and Satoh, K., Microchannel emulsification using gelatin and surfactant-free coacervate microencapsulation, *J. Colloid Interface Sci.*, **278**, 198-205 (2004).
 - 45) Kobayashi, I., Mukataka, S. and Nakajima M., Preparation of monodisperse W/O/W emulsions using micro-

- fluidization and straight-through microchannel emulsification, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **82**, 65-71 (2005).
- 46) Kobayashi, I., Iitaka, Y., Iwamoto, S., Kimura, S. and Nakajima, M., Preparation characteristics of lipid microspheres using microchannel emulsification and solvent evaporation methods, *J. Chem. Eng. Japan*, **36**, 996-1000 (2003).
- 47) Sugiura S., Nakajima, M., Itoh, H. and Seki, M., Synthesis of polymeric microspheres with narrow size distributions employing microchannel emulsification, *Macromol. Rapid Commun.*, **22**, 773-778 (2001).
- 48) Sugiura, S., Nakajima, M. and Seki, M., Preparation of monodispersed polymeric microspheres over 50 μ m employing microchannel emulsification, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **41**, 4043-4047 (2002).
- 49) Xu, Q.Y., Nakajima, M. and Bink, B.P., Preparation of particle-stabilized oil-in-water emulsions with the microchannel emulsification method, *Colloids Surfaces A*, **262**, 94-100 (2005).
- 50) Yasuno, M., Sugiura, S., Iwamoto, S., Nakajima, M., Shono, A. and Satoh K., Monodispersed microbubble formation using microchannel technique, *AIChE J.*, **50**, 3227-3233 (2004).
- 51) Kobayashi, I., Mukataka, S. and Nakajima, M., Novel asymmetric through-hole array microfabricated on a silicon plate for formulating monodisperse emulsions, *Langmuir*, **21**, 7629-7632 (2005).

(平成 18 年 3 月 10 日受理)