マイクロ流体デバイスを用いた 単分散ポリマー微粒子の高次形状制御

Microfluidic synthesis of monodisperse polymer microparticles with
tunable concave/convex shapes

07116

研究代表者 東京工業大学精密工学研究所 助教 西 迫 貴 志 Takasi Nisisako

We report a microfluidic technology for making biphasic emulsion droplets and shape-controlled nonspherical polymer microparticles. Microfluidic channels on a glass chip comprise a Y-junction so as to form a two-phase organic stream of polymerizable and non-polymerizable phases, and a T-junction to produce phase-separated droplets in a cross-flowing aqueous stream. The biphasic droplets at equilibrium formed a Janus configuration consistent with minimizing the interfacial free energies among the three liquid phases, according to the three spreading coefficients. The biphasic Janus droplets were highly monodisperse, e.g., with a mean droplet size of 119 μm and a coefficient of variation (CV) of 1.9%. Subsequent UV-initiated radical polymerization yielded monodisperse particles with controlled convex/concave structures, which were tunable through variation of the ratio of the flow rates between the two organic phases.

研究目的

非球状のポリマー微粒子は球状微粒子とは異なる諸特性（光応答性、レオロジー挙動、凝集性、etc.）を有しており、様々な分野で利用が検討されている^{1,2)}。例えば、フォトニック結晶³⁾や3次元的な電気回路⁴⁾を自己集積化によって作製するための素子としての利用例のほか、ディスプレイ用の光学フィルムの光拡散材⁵⁾、塗料⁶⁾、高密度パッキング⁷⁾への利用検討等が報告されている。さまざまな形状の非球状ポリマー微粒子の従来製法として、シード分散重合、シード乳化重合等のボトムアップ式の化学的合成手法が挙げられる^{8,9)}。こうした溶液プロセスは量産手法として適しているが、核形成と粒子成長を複雑な材料調製によって精密に制御する必要がある。また、ナノ・マイクロス

ケールにおける熱力学的条件により、使用できる原材料や実現できる非球形粒子のサイズ、形状が制限されている。

一方、微細加工技術の発展に伴い、サイズが1～数百 μm の微細な流路（マイクロ流路）を用いた各種微粒子の作製手法が近年盛んに研究されている¹⁰⁾。そうした中、均一サイズの非球形ポリマー微粒子の生成事例もいくつか報告されている。例えば、マイクロ流路の分岐構造を用いて光重合性モノマーのエマルション滴を生成し、流路内で変形した状態の液滴に対して紫外光を照射して硬化処理を行うことで、楕円体、棒状、ディスク状の微粒子が得られている^{11,12)}。また、マイクロ流路内を流動する光重合性モノマーに対して、フォトマスク¹³⁾やDigital Micromirror Device(DMD)¹⁴⁾を用いてフォトリソグラフィを行うことで、任意のパ

ターン形状のポリマー微粒子を得る手法も報告されている。これらの手法は密閉空間における光重合処理を必須とするのが特徴である。これに対し、開放空間における重合処理の可能な手法として、マイクロ流路で重合性モノマーと非重合性有機相が液滴内部で相分離した液滴（二相液滴）を生成し、懸濁重合処理によって半球状粒子を得る手法が報告されている^{15,16)}。開放空間における粒子調製には、流路内調製に比べて次のような利点がある：(1) 生成粒子による流路の詰まりが生じない。(2) マイクロ流路内では困難な熱重合法を利用可能。(3) マイクロ流路の断面サイズ、形状に影響されない形状の粒子形成が可能。(4) マイクロ流路内で重合反応の終了を待つ必要がなく、マイクロ流路の長さを必要最小限にでき、送液時に生じる圧力損失や流路の詰まりの危険性を低減できる。

これまでに筆者らは、マイクロ流路を用いて重合性モノマーと非重合性有機相からなる単分散二相Janus液滴を生成し、後の懸濁重合処理により、半球状粒子を得る手法を報告している¹⁷⁾。本手法ではまず、重合性モノマーと、このモノマーと親和性の低い非重合性の有機相を微細Y字路に供給して二相並行流を形成させる。この二相並行流は両脇から対称に流入する連続水相流によってせん断され、二相液滴が生成される(Fig.1a)。本研究課題ではこの手法をより発展させ、T字状のクロスフロー型のマイクロ流路(Fig.1b)を用いて同様の二相液滴、微粒子生成が行えるかの検証を行った¹⁸⁾。

Fig.1 Two microfluidic geometries for producing biphasic emulsion droplets. (a) Formation of Janus droplets in a symmetric co-flowing geometry. (b) Schematic illustration of a cross-flowing system for producing biphasic droplets.

研究成果の概要

1. マイクロ流路デバイスの製作

有機相液滴の生成には、親水性表面を有し、且つ化学的耐性の強い流路が好ましいことから、微細溝の加工基板としてガラス（合成石英）を選択した。加工方法として、深堀反応性イオンエッチング (Deep Reactive Ion Etching, DRIE) あるいは機械加工を用い、幅100-200μm、深さ100μmの微細溝加工を行った。

DRIEによって加工した二相液滴生成用の微細溝の電子顕微鏡 (SEM) 写真ならびに顕微鏡写真をFig.2に示す。微細溝は矩形断面を有しており、底面および側面は平滑であり、エッジにも欠けの無い高精度な加工が実現されていることを確認した。

機械加工法によって作製した微細溝のSEM写真をFig.3に示す。工具として、単結晶ダイヤモンド刃を取り付けたエンドミル（刃部分の直径100μm）を使用した。微細溝の断面はDRIEによる加工と同様に矩形であったが、DRIEで加工した溝に比べてやや底面やエッジ部分に粗さが見られた。また、溝幅の測定を行ったところ、約115μmであり、工具径よりも約15%ほど幅が広がっていることがわかった。これは、加工時の工具の回転軸のぶれが原因であると考えられる。また工具の摩耗に伴い、加工溝の粗さが増大する傾向が見られた。

Fig.2 Microgrooves on a glass chip fabricated by deep reactive ion etching (DRIE). (a) A T-junction. (b) A cross-junction.

Fig.3 Microgrooves on a glass chip fabricated by mechanical machining. (a) A T-junction. (b) Magnified view of the T-junction.

以上の結果を踏まえ、後述の実験では主にDRIEで加工したマイクロ流路を使用した。微細溝を加工した基板に対して別のガラス平板を熱溶着することで溝の密封を行い、マイクロ流路デバイスを製作した。

2. 単分散二相Janus液滴の生成

T字 (Fig.2a) あるいは十字形状 (Fig.2b) のクロスフロー型マイクロ流路を用い、二相液滴の生成実験を行った。重合性有機相として光硬化性アクリルモノマー (1,6-hexanediol diacrylate, HDDA) を用い、非重合性有機相として10cStのシリコンオイルを用いた。連続相として、ドデシル硫酸ナトリウム (Sodium dodecyl sulfate, SDS) の0.3wt%水溶液を用いた。送液および流量制御にはシリンジポンプ (KDS200, Kd Scientific Inc.) を用い、マイクロ流路内の観察には正立型光学顕微鏡 (BX-51, オリンパス) と高速度ビデオカメラ (Fastcam 1024-PCI, フォトロン) を組み合わせて用いた。

T字路における二相液滴生成の様子をFig.4aに示す。高速度ビデオカメラを用いた観察により、二相液滴の生成が次の4段階を高速に繰り返すことで規則正

Fig.4 Formation of biphasic Janus droplets. (a) Four sequential images showing the formation of Janus droplets when the stream of silicone oil (S) is located upstream and the stream of the monomer (M) is located downstream of the cross-flowing aqueous stream. (b) Formation of Janus droplets when the positions of the two organic streams were exchanged, compared to (a). The breakup rate was approximately 200 drops s^{-1} . (c) Formation of Janus droplets from two opposed T-junctions. The flow rates are $Q_m = Q_s = 0.2 \text{ mL h}^{-1}$ ($0.1 \text{ mL h}^{-1} \times 2$), $Q_c = 2.0 \text{ mL h}^{-1}$.

しく連続的に行われることを確認した：(1) 有機二相並行流の先端部が連続相流中にて成長し、(2) それに伴いくびれが生じた後、(3) くびれ部分がさらに細く液糸状になり、(4) 液糸が断裂し、主滴とサテライト滴の生成に至る。なおこの際、液糸部位から生成されるサテライト滴 ($\sim 20 \mu\text{m}$) も主滴と同様に二相構造を有していた。なおこれらの現象は、2つの有機相流の位置を入れ替えた場合であっても同様であった (Fig.4b)。マイクロ流路デバイスとして十字路を用いた場合、二相液滴が2つのT字路から規則正しく交互に生成される様子を確認した (Fig.4c)。

連続相流量あるいは分散相流量を変化させることで、生成される二相液滴のサイズおよび生成レートを変化させることが可能であった。分散相流量を一定にして連続相流量を変化させた場合、サイズが $60\text{--}140 \mu\text{m}$ の範囲でCV値 (= 標準偏差 ÷ 平均) が4%未満の二相液滴を生成することができた (Fig.5)。またこの際の液滴の生成レートは毎秒数十個から数百個の範囲において変化した。なお、2つの有機相の位置を入れ

Fig.5 Effect of the cross-flowing stream on droplet size. Q_c versus D_e at two fixed values of Q_d ($= 0.2 \text{ mL h}^{-1}$ and 0.4 mL h^{-1}). Open triangles, open squares, open circles, and open stars represent Q_d and the positions of the two organic streams for which droplet sizes were measured, as shown in Fig. 4a and 4b, respectively. Error bars indicate the standard deviation of the measured droplet sizes. D_h is the hydraulic diameter of the orifice ($= 100 \mu\text{m}$). The solid line represents the scaling law $D_e/D_h \propto Q_c^{-1/3}$.

替えた場合であっても、流量と液滴サイズまたは生成レートの関係に大きな違いは見られなかった。

マイクロ流路の外部に取り出して静置した状態の二相液滴の顕微鏡写真をFig.6aに示す。主滴、サテライト滴ともに外形は雪だるま状の非球形であり、内部に曲面の境界面を有する二相Janus液滴であることを確認した。また、連続相に添加されている界面活性剤(SDS)の効果により、観察時にJanus液滴同士の合いはほとんど見られなかった。画像処理による主滴のサイズ計測を行ったところ、例えば平均径119 μm に対してCV値1.9% ($n = 79$, Fig.6b)といった値が得られ、十分に単分散であることを確認した。

二相液滴がどのような形状をとるかは、3つの液体(すなわち2つの分散相と1つの連続相)の間の3つの液液間界面張力の大きさに依存する(Fig.6c)。具体的には、3つの界面張力から計算される次式で表わされる3つの濡れ拡がり係数(Spreading parameter)の正負の組み合わせによって決まる：

$$S_i = \gamma_{jk} - (\gamma_{ij} + \gamma_{ki}),$$

ただし $i \neq j \neq k = 1, 2, 3$ (1)

Fig.6 Biphasic Janus droplets at equilibrium. (a) A photomicrograph of the main Janus droplets. The dyed segments are the polymerizable HDDA phase. The scale bar is 100 μm . (b) Size distribution of the main droplets. (c) A 2D illustration of the balancing of the three interfacial tensions between the three phases.

ここで、 S_1 , S_2 , S_3 は濡れ拡がり係数、 γ_{12} , γ_{23} , γ_{31} はそれぞれ第1相と第2相、第2相と第3相、第3相と第1相の間の界面張力である。 $\gamma_{12} > \gamma_{23}$ となるように第1相と第3相を選んだ場合、3つの係数がとりうる正負の組み合わせは、次の3通りに限られる：① $S_1 < 0$, $S_2 < 0$, $S_3 > 0$ ；② $S_1 < 0$, $S_2 < 0$, $S_3 < 0$ ；③ $S_1 < 0$, $S_2 > 0$, $S_3 < 0$ 。①の場合は一方の分散相が他方の分散相を完全に包み込む状態 (complete engulfing, 即ちコアシェル状), ②の場合は2つの分散相が互いに部分的に接する状態 (partial engulfing, 即ちJanus状), ③の場合は、2つの分散相が互いに接触せず、独立した2つの液滴となる (non-engulfing)。しかしながら本研究で用いた液体の界面張力の測定値をもとに計算を行った結果、① $S_1 < 0$, $S_2 < 0$, $S_3 > 0$ となり、二相液滴がJanus状ではなく、コアシェル状を取ることを示した。この実験結果と計算結果の相違は、本研究で得られたJanus液滴においてモノマー相がシリコンオイル相を薄く覆っていることを示唆していると考えられるが、詳細の解明にはより厳密な検証が必要である。

3. 非球形ポリマー微粒子の調製

二相Janus液滴の重合処理により、非球形ポリマー微粒子の調製を行った。重合処理はマイクロ流路デバイスから連続的に排出される二相液滴の分散液に対して紫外線を照射することで行った。得られた微粒子をナイロン製のメッシュフィルタ (メッシュサイズ47 μm $\times$ 47 μm) を用いて洗浄し、サテライト滴由来の微粒子の除去を行った。

電子顕微鏡による微粒子のSEM画像をFig.7に示す。2つの有機相流量を等しく設定した場合は、得られた微粒子は二相液滴の形状を反映し、半球状であった (Fig.7a)。さらに2つの有機相流量の比を変化させることで二相液滴の形状を変化させ、結果として得られる微粒子の形状を大きく変化させることが可能であった (Figs.7b and c)。

今後の研究の見通し

本研究では、クロスフロー型のマイクロ流路デバイスを用いた二相エマルション液滴および非球形ポリマー微粒子の作製を行った。重合性モノマーと非重合性有機相が相分離した単分散二相Janus液滴を生成し、

Fig.7 SEM images of nonspherical polymer microparticles produced at various flow-rate ratios between Q_m/Q_s and Q_s . (a) Hemispheres with a shallow concave surface at $Q_m/Q_s = 0.25/0.25$. (b) Thin, sliced particles at $Q_m/Q_s = 0.1/0.4$. (c) Spherical particles with a deep concave surface at $Q_m/Q_s = 0.4/0.1$. Here $Q_m + Q_s = 0.5 \text{ mL h}^{-1}$. The insets are estimated 3D shapes, based on numerical calculations of the three interfacial energies using Surface Evolver¹⁹⁾.

重合処理を介して、半球状ポリマー微粒子を得ることができた。また2つの有機相の流量比を変化させることにより、二相液滴内の体積比率を変化させ、得られる粒子の形状を変化させることが可能であった。さらに、非重合性有機相として、疎水性の強いフッ素系オイルを用いることで、シェル状粒子を得ることができた。

今後の課題の一つとして、液滴・微粒子サイズのさらなる微小化が挙げられる。生成する液滴のサイズはマイクロ流路断面のサイズに大きく依存することがわかっており、例えばサブミクロンオーダーのサイズの流路を用いることで同等サイズの液滴を生成することが可能である²⁰⁾。こうしたサイズの流路の加工自体は、現状の技術を用いて十分に可能である。問題は、流路を微小化に伴い生産量が著しく減少してしまうことであり、産業応用に見合う生産量を確保するための、より効率的なスケールアップ手法を模索する必要がある。我々の研究グループではマイクロ流路の多重並列化により数十～数百倍のスケールアップに成功しているが²¹⁾、今後さらなる生産量増大が求められると考えられる。別の課題としてより複雑な粒子形状の実現が挙げられるが、例えば我々は本稿で述べた手法をさらに発展させ、三相液滴を用いた微粒子生成法について研究を進めている。また、形状のみならずさまざまな物理、化学特性を微粒子に付与することができるのもマイクロ流路を用いた手法の特色である。今後も、マイクロ流路デバイスの特徴を生かし、有用で新しい機

能性微粒子の生成法を数多く提案していきたい。

参考文献

- 1) S. C. Glotzer, et al., *Nat. Mater.* 2007, 6, 557–562.
- 2) S. M. Yang, et al., *J. Mater. Chem.* 2008, 18, 2177–2190.
- 3) Y. Lu, et al., *Adv. Mater.* 2001, 13, 415–420.
- 4) D. H. Gracias, et al., *Science* 2000, 289, 1170–1172.
- 5) <http://www.tech-p.com/technology/form.html> (accessed Feb. 2010).
- 6) C. S. Chou, et al., *J. Coat. Technol.* 1987, 59, 93–102.
- 7) A. Donev, et al., *Science* 2004, 303, 990–993.
- 8) M. Okubo, et al., *J. Polym. Sci. Polym. Lett. Ed.* 1980, 18, 481–486.
- 9) M. Okubo, et al., *Colloid Polym. Sci.* 2005, 283, 793–798.
- 10) C. A. Serra, et al., *Chem. Eng. Technol.* 2008, 31, 1099–1115.
- 11) D. Dendukuri, et al., *Langmuir* 2004, 21, 2113–2116.
- 12) S. Xu, et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 724–728.
- 13) D. Dendukuri, et al., *Nat. Mater.* 2006, 5, 365–369.
- 14) S. E. Chung, et al., *Appl. Phys. Lett.* 2007, 91, 041106.
- 15) Z. Nie, et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 8058–8063.
- 16) N. Pannacci, et al., *Phys. Rev. Lett.* 2008, 101, 164502.
- 17) T. Nisisako, et al., *Adv. Mater.* 2007, 19, 1489–1493.
- 18) T. Nisisako, et al., *Microfluid. Nanofluid.* 2010, DOI: 10.1007/s10404-009-0559-06.
- 19) <http://www.susqu.edu/facstaff/b/brakke/evolver/evolver.html> (accessed Feb. 2010).

- 20) F. Malloggi, et al., *Langmuir* 2009, doi: 10.1021/la9028047.
21) T. Nisisako, et al., *Lab Chip* 2008, 8, 287-293.

査読付論文

1. T. Nisisako, T. Hatsuzawa, "A microfluidic cross-flowing emulsion generator for producing biphasic droplets and anisotropically shaped polymer particles", *Microfluid. Nanofluid.* DOI: 10.1007/s10404-009-0559-6.

学会発表

1. 西迫貴志, 初澤毅, 「マイクロ二相並行流の微粒化による単分散カプセル粒子の調製」, 化学工学会第41回秋季大会, B314, 広島大学, 2009年9月18日.
2. 安藤拓哉, 西迫貴志, 初澤毅, 「マイクロ流路を用いた両凹面型ポリマー微粒子の作製」, 2009年精密工学会秋季大会, 神戸大学, 2009年9月10日.
3. 西迫貴志, 「マイクロ流体技術による乳化操作と微粒子設計」, 第1回集積化MEMS技術研究ワークショップ

ブ, 2009年7月14日.

4. T. Nisisako, "Microfluidic droplet makers on a chip for design of novel particles", *The 2nd International Symposium on Advanced Particles (ISAP-2009)*, pp.23-24, Yokohama, Japan, 27-29 April 2009.
5. 西迫貴志, 初澤毅, 「マイクロ流路デバイスによる異形ポリマー微粒子の調製と形状制御」, 粉体工学会2008年度秋季大会, 幕張, 2008年10月30日.
6. T. Nisisako, "Microfluidic droplet generator for the synthesis of monodisperse polymeric microparticles", *Polymer Colloids: From Design to Biomedical and Industrial Applications*, p. 94, Prague, Czech Republic, 20-24 July 2008.
7. T. Nisisako, "Monodisperse anisotropic polymeric microparticles synthesized using a microfluidic droplet generator", *Particles 2008*, Orlando, Florida, USA, 10-13 May 2008.

特 許

1. 西迫貴志, 安藤拓哉, "非球形微粒子およびその製造方法", 特願2009-277011.