

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K04749

研究課題名(和文) マイクロ空間の非平衡液滴内で起こる迅速な相転移を駆使した高分子材料の階層構造制御

研究課題名(英文) Controlling hierarchical structure of polymer materials through rapid phase transition within non-equilibrium droplets formed in microspace

研究代表者

渡邊 貴一 (Watanabe, Takaichi)

岡山大学・環境生命自然科学学域・研究准教授

研究者番号：60743979

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)：マイクロ流路内を流れる多成分系液滴(例：高分子/良溶媒/共溶媒)の内外で急激な温度変化や高速な溶媒の移動を誘起すると、液滴内で逐次的な相分離と高分子析出が同時に進行する非平衡状態となり、回分式反応器では形成が困難な鈴型構造や共連続構造などの多彩かつ階層的な相分離構造を有する微粒子が連続的に生成される。しかし、これら階層構造の形成機構や制御方法は未解明である。本研究では、マイクロ流路内の多成分系液滴において非平衡相転移を誘起する因子を探索し、新たな構造を設計する手法を構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、世界各国で「少量多品種生産」の技術開発が進められている。高分子微粒子についてもフロー合成技術の開発が進められているが、複雑な構造を形成するためには多段階の製造プロセスが必要である。本研究で開発した技術は、多層構造や多孔質微粒子を2液の混合だけで形成できるものであり、製造プロセスの簡略化を実現可能な要素技術である。本技術で調製される複雑な構造の微粒子は、高機能な薬物輸送担体やバイオ医薬品の分離材料として応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：When fast solvent transfer is induced inside or outside a multi-component droplet flowing in a microfluidic channel, a non-equilibrium state is induced in which sequential phase separation and polymer precipitation occur simultaneously in the droplet, and particles with various hierarchical structures, such as rattle-shaped structures or bicontinuous structures, which are difficult to form in a fractional reactor, are continuously generated. However, the formation mechanism and control method of these hierarchical structures have not been elucidated. In this study, we investigated the factors that induce non-equilibrium phase transitions in multicomponent droplets in microfluidic channels and developed a method for designing new structures.

研究分野：化学工学，高分子微粒子，ソフトマテリアル，マイクロフロープロセス

キーワード：Droplet microfluidics Phase separation Multi-layer Rattle Bicontinuous Porous Flow process

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

高分子微粒子/カプセルは、化粧品、医薬品、農薬、産業資材など様々な用途で使用されている。なかでも多層構造や多孔質といった複雑な構造を有する高分子微粒子は高機能材料として注目されている。しかしながら、高機能な高分子微粒子を得るには、多くの場合、多段階の製造プロセスが必要である。たとえば、マイクロカプセルを得る手法として、Water-in-Oil-in-Water (ダブル)エマルションのような複合液滴をカプセルの鑄型とする場合、少なくとも2回の乳化が必要となる。もし、このような複合液滴調製を一段階の乳化操作で実現できれば、マイクロカプセルの製造プロセスを大幅に簡略化できる。

近年、当研究グループは分散相として疎水性モノマー/水/共溶媒の混合液、連続相として分散剤水溶液を用いて液滴を調製すると、液滴が生成されるとともに、水と共溶媒が液滴と連続相の界面を相互拡散して、一時的に液滴が多層化(自己多層乳化)することを発見した。この非平衡現象を制御できれば、カプセルの階層構造を自在に制御できることが期待される。本研究では、三相系分散相を用いた多層エマルションおよび高分子イオン液体カプセルの調製とそれらの階層構造制御について検討した。さらに、三相系液滴内で Spinodal 分解型相分離を誘起し、その途中で構造を固定化(Bijel 液滴形成)することにより、共連続構造微粒子の調製についても検討した。

### 2. 研究の目的

本研究では、自己多層乳化現象が見られる条件を明らかにし、相分離挙動を制御することで多層マイクロカプセルや共連続構造微粒子などの構造制御手法を構築することを目的とする。

### 3. 研究の方法

#### (1) マイクロ流体デバイスを用いた多層高分子イオン液体マイクロカプセルの調製

分散相として、1-Butyl-3-vinylimidazolium bis(trifluoromethylsulfonyl)imide ( $[C_4vim][Tf_2N]$ )、水、DMF、Irgacure 1173の混合液を用いた。連続相として5 wt% Poly(vinyl alcohol) (PVA)水溶液を用いた。分散相と連続相をそれぞれ10, 100  $\mu\text{L}/\text{min}$ の流速で二重管型マイクロ流路に送液し、単分散なO/Wエマルションを調製した。油滴内の水とDMFが油滴-連続相間を相互拡散し、液滴が多層化する様子を高速度カメラで観察した。流路下流で液滴を紫外光( $\lambda = 365 \text{ nm}$ ,  $1,300 \text{ mW}/\text{cm}^2$ )を照射することによって重合し、マイクロカプセルを得た(図1)。得られた生成物を光学顕微鏡で観察した後、純水で5回洗浄し、一昼夜凍結乾燥した。乾燥後の生成物を走査型電子顕微鏡(SEM)で観察した。

#### (2) 多層高分子イオン液体マイクロカプセルのアニオン交換と反応前後の物性評価

得られた多層高分子マイクロカプセルをLiBr/Ethanol溶液に分散させた後、17時間反応させ、疎水性の $[Tf_2N]$ アニオンを親水性Brアニオンに交換した。得られた生成物の構造を光学顕微鏡で観察した後、一昼夜凍結乾燥した。アニオン交換率を走査型電子顕微鏡-エネルギー分散型X線分光法(SEM-EDX)によって評価した。アニオン交換前後におけるマイクロカプセル膜の分子透過性を評価するために、生成物を少量のCalceinを含む水溶液に24時間浸漬した後、共焦点レーザー顕微鏡を用いて、蛍光物質の透過状態を観察した。

#### (3) マイクロ流路を用いたBijel液滴および多孔質微粒子の調製

分散相としてETPTA, 200 mM CTAB (Hexadecyltrimethylammonium bromide)/Ethanol溶液, Ethanol, 水, Ludox TMA (シリカ粒子), Darocur 1173 (開始剤) および Nile Red の混合溶液(ETPTA : Water : Ethanol = 0.235 : 0.235 : 0.530 (v/v)) を調製した。連続相には1 wt%

Span80/Cyclohexane 溶液を用いた。分散相と連続相をそれぞれ  $10 \mu\text{L}/\text{min}$ ,  $500 \mu\text{L}/\text{min}$  で二重円管型マイクロ流路に送液した。2液合流後、UV ( $1,300 \text{ mW}/\text{cm}^2$ ) を照射し、ETPTA を重合した。生成物を Cyclohexane へ回収後、Ethanol, tert-Butyl alcohol の順で洗浄し、凍結乾燥をおこなった。

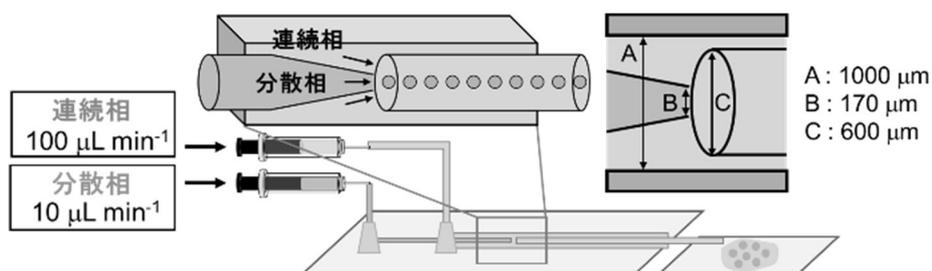


図1 マイクロ流体デバイスを用いた複雑構造を有する微粒子の調製プロセス模式図

#### 4. 研究成果

図 2A に、分散相の三角相図と初期組成(A-E)を示した。分散相内の水と DMF の割合が増えるにつれて液滴の層数が増加する傾向を示した (図 2B)。層数は初期組成が D の条件で最大 (5 層) となった。以上の結果より、初期組成によって自己多層乳化で得られる液滴の層数を制御できることがわかった。

図 2C には重合後の 5 層マイクロカプセルの顕微鏡写真を示す。図 2C より、単分散なマイクロカプセルが得られた。図 2D より、重合後も 5 層構造を維持していることが示唆された。層数が 1-4 層の場合も同様の結果が得られた。以上より、本手法を用いることによって多層マイクロカプセルの階層構造を制御できることがわかった。

アニオン交換反応によって、5 層マイクロカプセルのアニオンを疎水性の  $[\text{Tf}_2\text{N}]$  から親水性の Br に交換すると、マイクロカプセルが水中で膨潤した。アニオン交換率を算出したところ 1 層、3 層目ともにアニオン交換率は 97%であった。この結果より、アニオン交換反応はマイクロカプセル全体で進行していることがわかった。 $[\text{Tf}_2\text{N}]$  アニオンの場合は、親水性の Calcein を浸透しなかったが、アニオン交換後は浸透した。以上の結果から、アニオン交換反応を用いることによって、膜の分子透過性を制御できることが示唆された。

図 3A には、ETPTA/水/エタノール系の三角相図を示す。各組成 a, c において相分離を誘起するとそれぞれ W/O エマルション, O/W エマルション系の相分離構造が見られた。一方で、その中間にあたる組成 b にて相分離を誘起すると、Spinodal 分解型相分離が起こり、Bicontinuous 構造が形成された(図 3B)。この結果より、組成 b の分散相組成を通るような初期組成(赤色ひし形の点)を用いてエマルション調製を実施すれば、共連続構造の微粒子が形成されると期待される。実際に組成 b を通る組成を使って微粒子を調製したところ、共連続構造の微粒子が形成された。

次にシリカ粒子による構造の固定化を比較するため、シリカ粒子濃度を 0 wt%もしくは 5 wt% とした。せん断部から 10, 20, 30, 40, または 50 cm の地点で重合し、生成物の構造の経時変化を SEM で観察した。SEM 画像の画像解析より平均孔面積および真円度 (最小直径と最大直径の比) を測定した。シリカ粒子の添加の有無にかかわらず生成物の直径は流路下流で重合するほど小さくなった。図 3C より、シリカ粒子を添加した条件では、微粒子最表面の平均孔面積は重合位置が 30 cm までは増加し、それ以降では一定となった。一方、シリカ粒子を添加しない条件では 30 cm 以降も増加した。これらの結果より、液滴形成後、分散相溶液中にシリカ粒子が含まれている場合、30 cm の位置 (液滴形成後、約 14 秒) で相分離によって新たに生じた油水界面にシリカ粒子が吸着・Jamming し、構造が固定化されたことが示唆された。図 3D より、シリカ

粒子を添加した条件は 30 cm 以降で真円度が大きく減少した。これは、シリカ粒子が相分離によって生じた油水界面に吸着し、構造を固定化することで Bijel 特有の粘弾性が発現し、変形しやすくなったと考える。

微粒子の変形を抑制するために、液滴生成～微粒子調製までのフロープロセスをこれまでの水平方向から鉛直下向き方向にデバイスの設置向きを変えて実施した。その結果、真円度が 88% から 96% に向上し、球状微粒子が得られた。以上の結果より、本手法で UV 照射位置またはシリカ粒子の添加によって微粒子の多孔質構造を制御できることがわかった。また、新たな観点として、粘弾性を示す液滴を鋳型として微粒子調製をする場合は、マイクロ流路内を流れる液滴の 3 次元的位置を考慮することが必要であることがわかった。

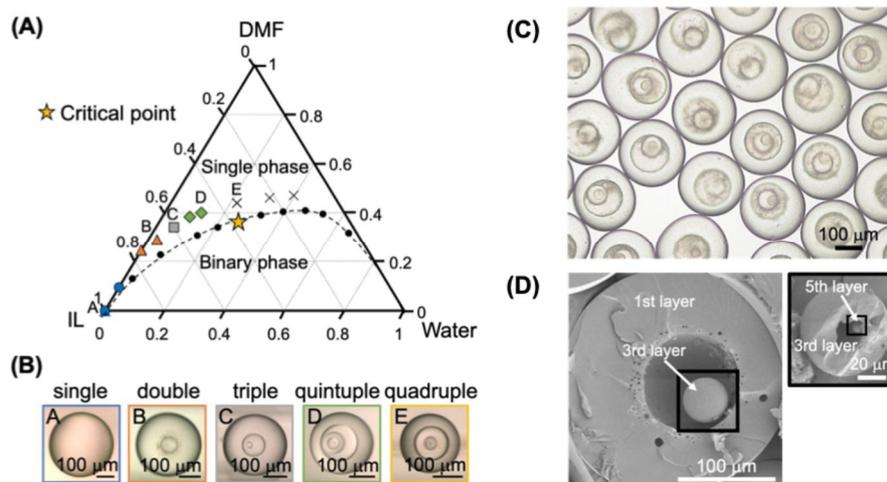


図 2 (A) IL モノマー/水/DMF 系の三角相図, (B) 各初期組成で得られる液滴の構造, (C) 相分離後における液滴の光学顕微鏡画像, (D) 多層マイクロカプセル断面 SEM 画像

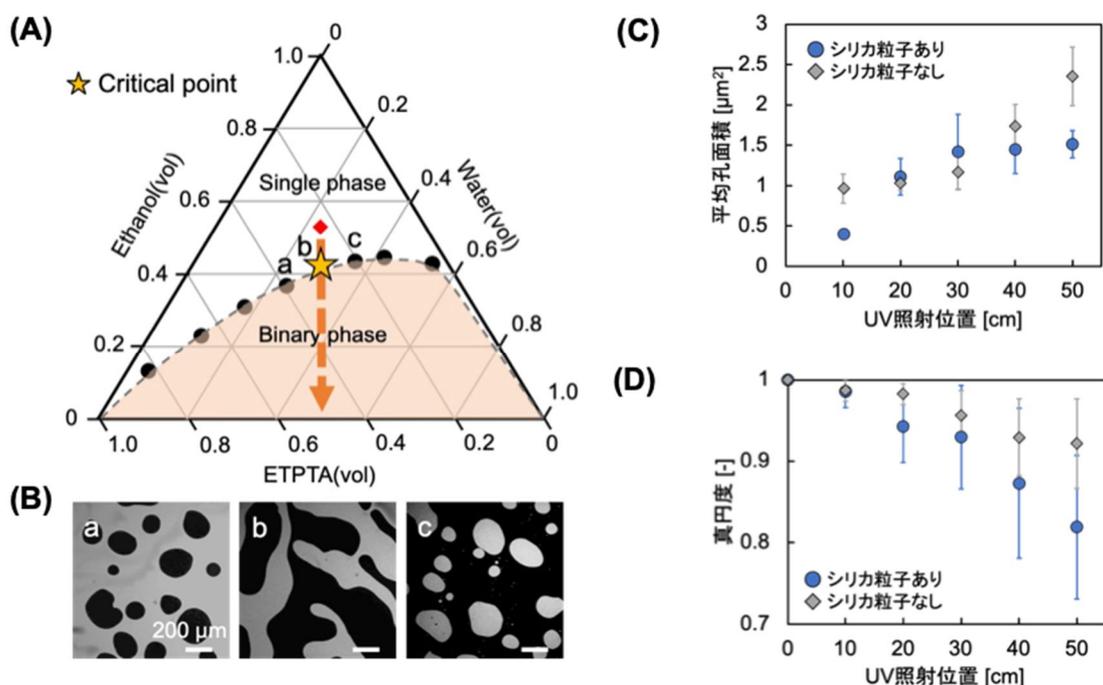


図 3 (A) ETPTA/水/エタノール系の三角相図, (B) 各初期組成で得られる相分離構造, (C) 平均孔面積の時間(UV 照射位置)変化, (D) 真円度の時間(UV 照射位置)変化

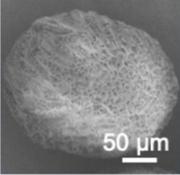
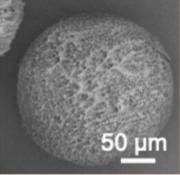
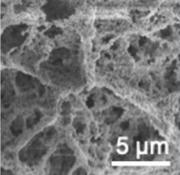
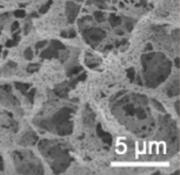
	水平	鉛直下向き
SEM (全体像)		
真円度	0.88±0.05	0.96±0.03
SEM (表面拡大)		
平均孔面積	1.8±0.4 μm <sup>2</sup>	1.9±0.8 μm <sup>2</sup>

図4 デバイスの設置向きが微粒子計上に与える影響

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takaichi Watanabe, Kengo Karita, Midori Manabe and Tsutomu Ono	4. 巻 3
2. 論文標題 Preparation of Monodisperse Poly(Methyl Methacrylate)/ Polystyrene Composite Particles by Seeded Emulsion Polymerization Using a Sequential Flow Process	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Chemical Engineering	6. 最初と最後の頁 742447
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fceng.2021.742447	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 Takaichi Watanabe, Yuka Yasuhara, Tsutomu Ono	4. 巻 4
2. 論文標題 Multilayer Poly(ionic liquid) Microcapsules Prepared by Sequential Phase Separation and Subsequent Photopolymerization in Ternary Emulsion Droplets	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACS Applied Polymer Materials	6. 最初と最後の頁 348-356
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acsapm.1c01315	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 Mina Masaoka, Hiroaki Ishida, Takaichi Watanabe, Tsutomu Ono	4. 巻 40
2. 論文標題 Engineering Interconnected Open-Porous Particles via Microfluidics Using Bijel Droplets as Structural Templates	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Langmuir	6. 最初と最後の頁 8072-8082
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.langmuir.3c04017	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19件（うち招待講演 9件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 坂井優子, 渡邊貴一, 小野努
2. 発表標題 液滴内での液固相転移現象を利用した鈴型マイクロカプセルの構造制御
3. 学会等名 第71回高分子討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 正岡美奈, 渡邊貴一, 小野努
2. 発表標題 溶媒拡散によって形成されるBijel液滴を鋳型とした多孔質微粒子の調製
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 渡邊貴一, 安原有香, 小野努
2. 発表標題 マイクロ流路内で起こる自己乳化現象を駆使した多層マイクロカプセルの構造設計
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 渡邊貴一
2. 発表標題 マイクロフロープロセスを用いたソフトマテリアルの精密成形加工
3. 学会等名 2022年繊維学会秋季研究発表会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂井優子, 渡邊貴一, 小野努
2. 発表標題 マイクロ流体デバイスを利用した鈴型マイクロカプセルの形成機構の解析
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 渡邊貴一
2. 発表標題 マイクロ空間での非平衡相分離による多層構造イオンゲルマイクロ カプセルの創成
3. 学会等名 2021年度「油化学関連シンポジウム in 岡山」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡邊貴一
2. 発表標題 マイクロフロー空間における逐次的な相分離現象を利用した多層マイクロカプセルの創製
3. 学会等名 第14回機能性微粒子分科会セミナー(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂井優子, 渡邊貴一, 小野努
2. 発表標題 液滴内での液固相転移現象を利用した鈴型マイクロカプセルの調製と構造制御
3. 学会等名 第21回高分子ミクロスフェア討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安原有香, 渡邊貴一, 小野努
2. 発表標題 液滴内での自己多層乳化現象を利用した高分子イオン液体カプセルの階層構造制御
3. 学会等名 第21回高分子ミクロスフェア討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊貴一
2. 発表標題 スラグ流を反応場とした単分散高分子微粒子のフロー合成
3. 学会等名 化学工学会反応工学部会若手会第21回講演会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊貴一
2. 発表標題 マイクロ流体工学を駆使したソフトマテリアルの設計と分析
3. 学会等名 化学工学会 粒子流体プロセス部会 熱物質流体工学セミナー2023（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 正岡美奈, 渡邊貴一, 小野努
2. 発表標題 Bijel液滴を鋳型とした多孔質微粒子の調製および構造評価
3. 学会等名 化学工学会第54回秋季大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 森久瑠美, 渡邊貴一, 小野努
2. 発表標題 マイクロ流体デバイスを用いた溶媒拡散による非球形高分子微粒子の調製
3. 学会等名 化学工学会第54回秋季大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 渡邊貴一
2. 発表標題 フロープロセスによる高分子微粒子の多層構造制御
3. 学会等名 化学工学会第54回秋季大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 渡邊貴一
2. 発表標題 マイクロフロー空間を活用した非平衡構造を有する高分子微粒子の創出
3. 学会等名 材料化学システム工学討論会2023（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takaichi WATANABE
2. 発表標題 Formation of Multi-layer Microcapsule in Microflow
3. 学会等名 Flow Chemistry Asia 2023（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 森久瑠美，渡邊貴一，小野努
2. 発表標題 マイクロフロー空間を活用した溶媒拡散による高分子微粒子の形状制御
3. 学会等名 第22回高分子ミクロスフェア討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 正岡美奈, 渡邊貴一, 小野努
2. 発表標題 ナノ粒子分散液滴を鋳型とした溶媒拡散による多孔質微粒子のフロー調製
3. 学会等名 第22回高分子ミクロスフェア討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takaichi WATANABE
2. 発表標題 Preparation of Polymer Particles with Various Structures
3. 学会等名 CES-CHEM 2023 Meeting (招待講演)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

自己多層乳化を用いたマトリョーシカ微粒子の調製 -油と水を混ぜてすぐ固めるだけ- <a href="https://www.okayama-u.ac.jp/tp/release/release_id908.html">https://www.okayama-u.ac.jp/tp/release/release_id908.html</a>
---

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

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
---------	---------