

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H02516

研究課題名(和文) インクジェット射出液滴を用いた新規反応制御技術の開発

研究課題名(英文) Development of noble reaction control technology by using ink-jet droplets

研究代表者

牧 泰輔 (Maki, Taisuke)

京都大学・工学研究科・准教授

研究者番号：10293987

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：インクジェット装置を用いて微小かつ均一な液滴を作製し、この液滴を利用した新規反応プロセスの構築を試みた。インクジェット液滴の衝突時の変形挙動が混合速度に大きく影響することを明らかにし、1 ms以下で混合できる条件を見出した。迅速混合条件でインクジェット液滴を衝突・混合させることにより、金、銀ナノ粒子の合成と粒子径の制御に成功した。また、高分子ナノ粒子の作成にも取り組み、粒子径の制御とヤヌス粒子などのモルフォロジーの制御に成功した。さらに、ドラッグデリバリーシステム用ナノ粒子のオンデマンド合成を目指して、脂質ナノ粒子の作製に組み込み、従来よりも低体積比率での脂質ナノ粒子の合成に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

インクジェット技術の発展にともない、2次元のプリント技術を微小化したナノ配線技術、3次元造形、医療分野にもその用途が広がっている。しかし、インクジェット技術を化学合成に利用するという発想はこれまでになく、新規性が高く、学術的意義の大きい取り組みである。本研究ではインクジェット液滴を一つの反応器と見立てて、その混合速度と反応速度を精密に制御できることを示している。また、活性が高いが寿命が短い高機能化学製品をオンデマンドで微量な試薬で無駄なく製造できる技術としてインクジェット技術が十分に利用できることを明らかにしており、社会的意義も非常に大きいといえる。

研究成果の概要(英文)：New reaction process using an inkjet system was developed. An inkjet system was able to discharge tiny and uniform-sized droplets, which collided in the air and were used as a droplet reactor. The deformation behavior of the merged droplet had a significant effect on the mixing rate, and the rapid mixing within 1 ms was achieved. By colliding droplets and achieving rapid mixing, several kinds of metal nanoparticles such as Au and Ag were successfully synthesized with their particle sizes controlled. Polymer-complex nanoparticles were also synthesized under the control of their size and morphology such as homogeneous or Janus particles. Furthermore, the inkjet system was used for developing on-demand lipid nanoparticles synthesis for drug delivery use. The system enabled to synthesize lipid nanoparticles at a lower substrate/lipid volume ratio than previously possible.

研究分野：反応工学

キーワード：inkjet mixing nano particle lipid particle janus particle

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、これまでの化学プロセスと比べて格段にサイズが小さく、化学反応の効率を飛躍的に増大させる可能性を有するマイクロリアクターを用いた化学プロセスが注目されている。マイクロリアクターとは数 μm ~数百 μm のマイクロ空間を利用して化学反応・物質生産を行うデバイスであるが、その利点は「装置容量が小さい」ことによる設置面積の減少に限定されるものではなく、拡散長さが短いことにより「高速物質移動」が、比表面積が大きいことにより「高速熱交換」が実現できるという利点も有する。また、反応を高速なフロー系にて行うため、数十ミリ秒単位の「短滞留時間（反応時間）制御」が容易であり、先述の「高速熱交換」、「高速物質移動」という特徴と併せることで、精密な温度制御を必要とする反応や、急激な加熱または冷却を必要とする反応でも、マイクロリアクターを用いれば比較的容易に行うことができる。これより、非常に活性で不安定な化学種の合成やそれを用いた反応もマイクロリアクター内においては制御可能であることが示されている。マイクロ流路の以上の利点から、これまでに多くの国内外の研究者が多大な成果を上げており、今後は AI を利用した自動合成や合成から分離・生成までを通貫した操作についても期待されている。マイクロリアクターのもう一つの利点として、マイクロサイズの流路を利用して「微小かつ精密にサイズを制御した液滴を作成できる」ことも挙げられる。通常の流路では内部の流れが層流になりやすく速度分布が生じるが、液滴内では循環流が発生して濃度が均一となることが明らかとなっている。本研究はこれまでのマイクロフロー反応器に利点を生かしつつ、①『拘束された微小空間利用』、②『不安定物質のオンデマンド生成・活用』、③『反応器の制約からの脱却』を目指してマイクロ液滴を生かした新たな材料創成反応プロセスの開発を目指すものである。

2. 研究の目的

本研究の根本的な発想は液滴の衝突を利用して合成化学における分子の理想的な反応を模擬することで、新たな材料製造プロセスを開発することを目指している。上記の背景で説明した発想に基づいて、容量を厳密に制御した微小な液滴を衝突させることで、反応条件はもちろんのこと反応量論比や反応時間の分布の広がりをも分子レベルで制御できる反応場の設計を行い、各種材料製造を行うことを最終目標とする。

3. 研究の方法

(1) インクジェット液滴衝突混合装置

図1のインクジェット装置(マイクロジェット, IJK-200)を用いて微小液滴を吐出した。インクジェットノズルは、ノズル内部のピエゾ素子にパルス電圧を加え、一定周期で液滴を連続吐出することが可能である。ヘッド圧力やパルス幅、周波数を調整することで、種々の速度や径の液滴を射出することができる。本実験での液滴径は $20\text{--}75\ \mu\text{m}$ 程度、速度は $2\text{--}5\ \text{m s}^{-1}$ である。吐出の様子や液滴径をその様子をパルス駆動の LED でストロボ写真として観測した。

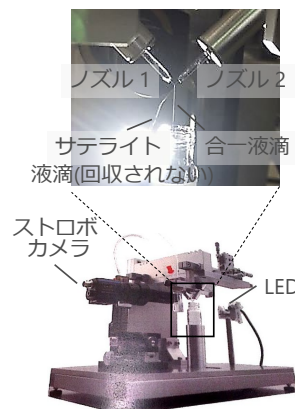


図1 インクジェット液滴吐出装置

図2にインクジェット混合システム(IMS)の概略を示す。インクジェット吐出装置2台を 90° の角度で設置し、同周期で液滴を吐出し、連続的に空中で衝突・合一させた。合一した液は衝突箇所から $5\ \text{cm}$ ほど下部に設置した小瓶に回収した。

(2) 各種微粒子の作製

図2で示したIMSを用いて液滴を混合し、金属ナノ粒子、脂質ナノ粒子、ポリマー粒子の作製を行った。各粒子の作製方法や分析方法は粒子によって異なるため、詳細は研究成果の中で示す。また、液滴を還元剤溶液あるいは貧溶媒溶液中に射出することによっても微粒子を作成し、微粒子のサイズは分布に対する溶液濃度や射出速度、射出頻度の関係を検討した。

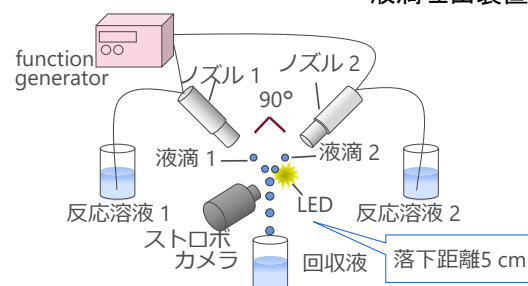


図2 インクジェット混合システム (IMS)

4. 研究成果

以下、各種ナノ粒子の作成結果について順次示す。

(1) AgNP の粒径・分散制御

AgNO_3 を $0.9\ \text{mM}$ 、ポリビニルアルコール (PVA) を $0.02\ \text{wt}\%$ で水に溶解し溶液1を、また NaBH_4 を $1.8\ \text{mM}$ 、 NaOH を $5.8\ \text{mM}$ で水に溶解し溶液2を調製し、2液をIMSを利用して空中で衝突・混合させた。2液滴はほぼ同じ大きさ(体積比1)とし、衝突速度・衝突径数を変更した。得られたAgNP分散液はTEMによる観察を行った。

図3に衝突速度・衝突径数変更時の We 数と AgNP 平均径 d_{av} , 変動係数 CV の関係を示す。平均径は, We 数の増加および衝突径数の増加とともに減少することが確認できた。どちらも混合が促進されるためと考えられる。Baberらは衝突噴流型反応器(IJR)を用いて We 数の変更により 4.2 – 5.4 nm の AgNP を合成しているが, IMS はより幅広い範囲の合成が可能と分かった。一方, CV は IJR に比べて増加した。

図4に体積比 6.5 における We 数と AgNP 平均径, CV の関係を示す。図3に比べ CV が小さくなっており, IJR で合成された AgNP の CV とほぼ等しい。これは, 還元剤(溶液 2')に対し銀前駆体(溶液 1')を擬似的に逐次供給する混合となったためと推測した。すなわち, まず緩やかに核生成が起き, その核に混合の進行につれ銀前駆体溶液が逐次供給され, 核を全体的に均一に成長させたと考えられる。

次に吐出液滴径を 30 μm , 50 μm , 75 μm , 100 μm に変化させ実験を行った。各液滴径における衝突速度・衝突径数変更時の We 数と AgNP 平均径, CV の関係を図5に示す。全ての液滴径において, We 数の増加に伴い AgNP の平均径, CV が小さくなった。これは, We 数の増加により混合が促進され, 均一な反応場が形成されたためと考えられる。液滴径 75 μm , 100 μm では, 高 We 数において, 50 μm で生成した AgNP と同程度の平均径が得られている。一方で, 低 We 数領域では液滴径が大きくなるにつれ, CV が大きくなっていることがわかる。これは, 液滴径の増加により, 慣性力が大きくなり混合が促進されるが, それ以上に拡散距離が大きくなる影響が強く, 混合時間が長くなるためと考えられる。一方で, 液滴径 30 μm では他の液滴径に比べ, 高 We 数においても変動係数が大きくなっている。これは, 高 We 数条件下でも粒径が 5 nm を超える AgNP が生成したためである。この原因として, ある一定サイズより小さい液滴径では, 慣性力が小さくなるため, 十分に混合が進行しなかったためと考えられる。これらの結果から CV 値に多少の差はあるが, 衝突液滴径によらず, 高 We 数であれば平均粒子径 3 nm 前後, CV 値 0.5 前後の銀ナノ粒子の生成が可能であることが示唆された。

(2) AuNP の粒径・分散制御

塩化金酸を 1 mM, 保護剤としてキトサンを 20 mM で希酢酸に溶解した金前駆体溶液と, クエン酸を 10 mM で溶解した還元剤溶液を, IMS で衝突・混合させて AuNP の合成を行った。

生成した AuNP の TEM 写真を図6に示す。球形の粒子が多数観察された。TEM 写真をもとに粒径解析を行った結果を図7に示す。平均径 5.1 nm, 変動係数 0.19 の均一な AuNP の合成に成功した。インクジェットにより精密に等しい量の液を連続吐出したこと, 液滴の衝突によりイオン化傾向の小さい金イオンが空中で瞬時に還元されたことで, 均一な径の AuNP が生成したと考えられる。

AuNP の作成については金前駆体溶液の液滴を還元剤溶液相に射出する手法でも作成を検討した。塩化金酸-PEI 混合液をインクジェット吐出機に充填し, アスコルビン酸溶液に滴下した。還元剤と同量の塩化金酸-PEI 混合液を 100% とし, 上記のそれぞれの手法にて 50, 80, 100% と滴下量を変更したときの粒径や粒子の生成個数の変化を観察した。比較のため, シリンジを用いた滴下による合成もおこなった。さらに, 塩化金酸-PEI 混合液の供給速度の粒径への影響も検討した。

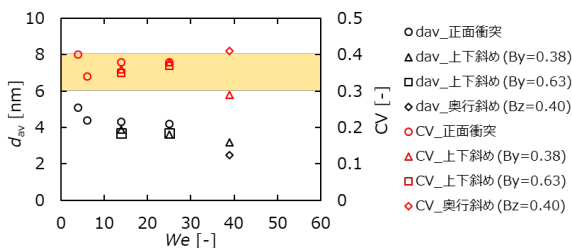


図3 AgNP 平均径, CV に対する We 数, 衝突径数の影響 (体積比 1)

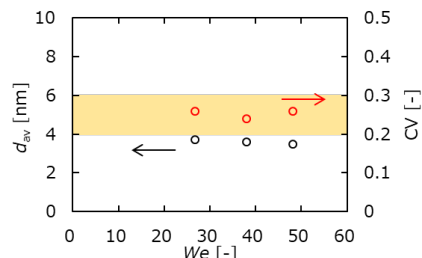


図4 AgNP 平均径, CV に対する We 数の影響 (体積比 6.5)

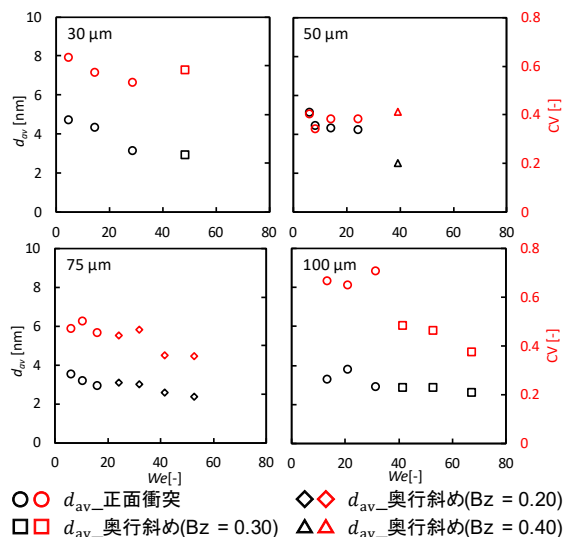


図5 各液滴径における AgNP 平均径, CV に対する We 数の影響

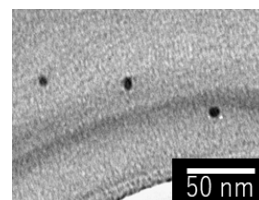


図6 AuNP の TEM 写真

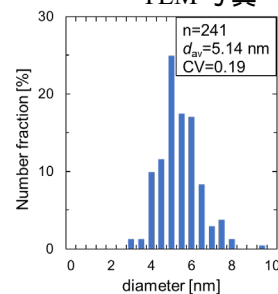


図7 AuNP の粒径分布

AuNP 粒径と粒子の生成個数に対する滴下量の影響を図 8 に示す。図 8 より、滴下量の増加に伴いインクジェットでは粒子の生成個数はほとんど変化しないが、粒径が増加していることがわかる。一方、シリンジによる滴下では粒径はほぼ一定で生成個数が増えていることが分かる。この結果は、インクジェットを利用した場合には核の生成量を一定に保ち、成長の度合いを制御することで粒径の制御が可能であること示している。

塩化金酸-PEI 混合液の供給速度を変更した時の粒径と変動係数の変化を図 9 に示す。インクジェットでは液滴サイズは一定で滴下の周波数を変えることで供給速度を変化させている。図 9 より、シリンジ・インクジェット共に供給速度が小さい程、変動係数はほぼ一定で粒径が大きくなる傾向があることが分かる。シリンジによる滴下では供給速度を小さくすると粒径がある値に漸近した。これは、供給速度が小さくしても液滴サイズが大きいため瞬間的に濃度が上昇して核が発生するため粒子径の大きな変化が抑制されたと考えられる。一方、インクジェット吐出液滴はサイズが小さく、拡散も速いので過飽和度を比較的小さく保てるため、周波数の小さい範囲では核生成を抑制し、粒子径をより広い範囲で成長させることができたと考えられる。

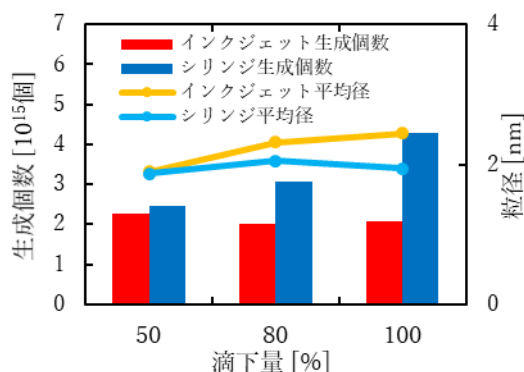


図 8 粒子径と生成個数に対する滴下量の影響

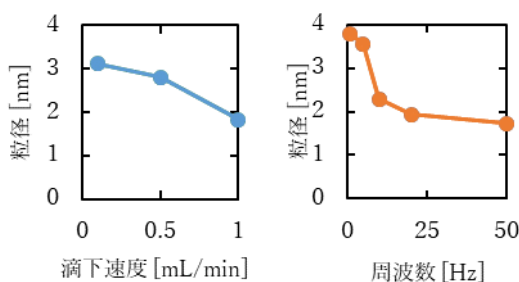


図 9 粒子径に対する滴下速度の影響 (左 シリンジ滴下, 右 インクジェット吐出)

(3) ポリマー粒子の作製

インクジェット吐出液滴を用いて、貧溶媒晶析法によるポリスチレン(PS)粒子の作成及び粒径の制御を試みた。PS 粒子の作製には、良溶媒としてテトラヒドロフラン (THF)、貧溶媒として 0.05 wt% に調製したエーロゾル OT (AOT) 水溶液を用いた[1]。THF に PS を溶解させた溶液 1 mL を、スターラーで攪拌している AOT 水溶液 5 mL にインクジェット吐出機を用いて滴下した。得られた粒子分散液の粒度分布を測定し、平均径と変動係数を求めた。そして、滴下頻度 (周波数) や PS 溶液の濃度を変化させたときの粒径の変化を測定した。

図 10 に周波数 20Hz の条件での粒子の TEM 写真を示す。図 11 に平均径、変動係数 (CV) を示す。図 10 より、生成した粒子が球形であることを確認した。また、図 11 より、周波数が大きいほど粒径が小さく、CV も小さくなった。これは、吐出間隔を短くして短時間に大量の液を滴下するほど混合溶液の過飽和度が高くなり、多くの核が生成するためと考えられる。周波数を 5 Hz まで小さくした場合の CV は最大 0.27 程度であり、本手法により均一なサイズの粒子が得られることが分かる。これらの結果より、周波数を小さくすることで核生成を抑えて核成長を促し、粒径を制御することが可能であることが示唆された。

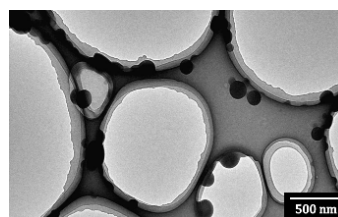


図 10 PS 粒子の TEM 写真

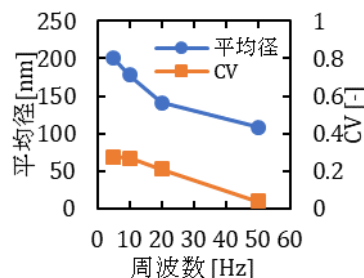


図 11 平均径, CV に対する周波数の影響

(4) 2成分複合ポリマー粒子の形態制御

Janus 粒子は、2 つ以上の異なる物理・化学的性質を持った表面・形状で構成される微粒子のことである。インクジェット装置の利点である高速混合を活かし、粒子の形状制御及び微小かつ単分散な Janus 粒子の製造を試みた。

ポリスチレン PS(分子量 $M_w = 50,000$) とポリイソブレン PI(分子量 $M_w = 35,000$) を同質量で良溶媒である THF に溶解させた。また反溶媒に水を用いた。2 液を、IMS を利用し液滴速度 2.5 m/s, 衝突径数 $B_z = 0.21$ の条件下で衝突・混合させた。2 液滴は約 70 μm とし、PS・

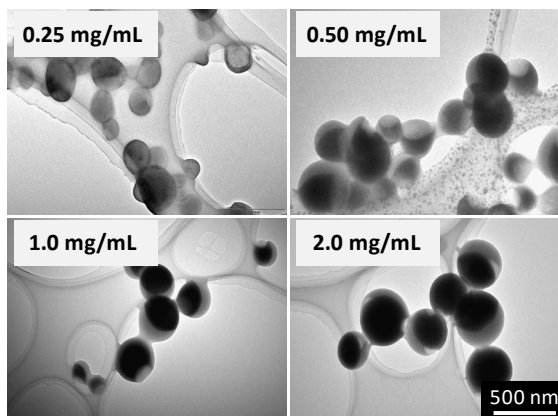


図 12 PS・PI 複合粒子の TEM 写真

PIの濃度を変更した。得られた2成分複合ポリマー粒子分散液はTEMとSEMによる観察を行った。

PS・PI濃度0.25, 0.50, 1.0, 2.0 mg/mLにおけるTEM写真を図12に示す。PS・PI濃度の増加により、粒子形状が固溶体状からJanus粒子へと変化することが確認できた。低濃度において、固溶体状の粒子が生成する原因は、高速混合条件下では迅速にTHFが反溶媒である水に置き換わるため、PS・PIが過飽和に達して析出した後、PS・PIの相分離が完了する前にPSのガラス化が完了するためと考えられる。PS・PIの濃度を増加させることにより、PS・PI付近の水の濃度が低い段階で過飽和に達すること、粘度の増加によりTHFが水に拡散する速度が遅くなることから相分離開始時からガラス化までの時間が長くなると考えられる。その結果、濃度を大きくするにつれて粒子形状がJanus粒子へと変化したと予想される。

図13に衝突速度変更時におけるWe数と複合ポリマー粒子の平均径、CVの関係を示す。平均径、CVの両方がWe数の増加により減少することが確認できた。これはWe数の増加により混合が促進したためと考えられる。また、We数を増加させた際も粒子の形状は変化しなかったことからWe数の変更により粒子径のみを制御できる可能性がある。

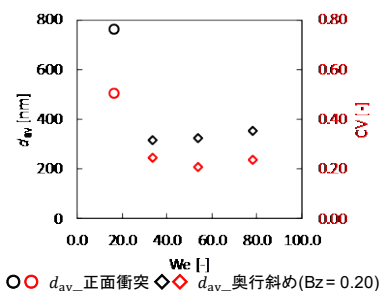


図13 平均径、CVに対するWe数の影響

(5) 脂質ナノ粒子(LNP)の合成

脂質ナノ粒子(LNP)はDDSに用いられる薬物キャリアの一つである。LNPは脂質分子をエタノールに溶かした脂質溶液と、薬剤を溶かした生理食塩水を混合することで合成される。マイクロミキサーを用いた高速混合方法では体積比(生理食塩水/脂質溶液)3で40 nm、体積比9で20 nmが合成されたと報告されている。この合成法の課題として、高い体積比を要することが挙げられる。これらは高価な薬剤の損失につながる。この課題の解決に向け、本研究ではIMSを利用したLNP合成を提案した。

脂質分子(POホスファチジルコリン)をエタノールに溶解し、10 mg/mLの脂質溶液を調製した。また0.9 wt%の生理食塩水を調製した。LNP分散液はDLS測定(SZ-100, 堀場製作所)を行い、粒径分布を得た。

衝突速度とLNP平均径の関係を図14に示す。図14中プロット付近の数値は合一液滴が最も伸びたときの長軸径であり、変形の大きさを表す。衝突速度増大時、合一液滴の変形が大きくなると確認された。そして衝突速度の増加につれ、LNP平均径が減少する傾向が見られたことから、大きな変形により液滴内部の混合が促進され、その結果、微小LNPが得られたと考えられる。

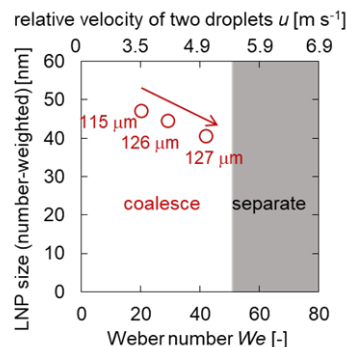


図14 We数とLNP平均径の関係

図15aに各条件における衝突径数を示す。縦軸が上下方向の衝突径数 B_y 、横軸が奥行方向の衝突径数 B_z である。○が液滴の合一、×が分裂を示す。図15bにそれぞれの条件における液滴変形挙動、長軸径、合成されたLNP平均径を示す。図15bより衝突径数の変化によって、合一液滴の変形挙動および合成されるLNP平均径が変化することが確認できた。合一液滴は、上下方向の衝突径数 B_y を変更したときには垂直面の回転を、奥行方向の衝突径数 B_z を変更したときには水平面の回転をした。LNP平均径に影響を与える因子として以下の二つが考えられる。一つ目は2液滴の速度差である。速度の速い生理食塩水の液滴が脂質溶液の液滴の上側に衝突する($B_y \geq 0$)方が、下側に衝突する($B_y < 0$)より混合速度が大きいと考えられる。二つ目は合一液滴の回転の方向の影響である。回転が垂直面回転から水平面回転になるにつれて、合成されるLNPの平均径が減少し、 $B_y \geq 0$ でかつ水平面回転が起こる条件(条件v)で、26.1 nmと微小なLNP合成に成功した。

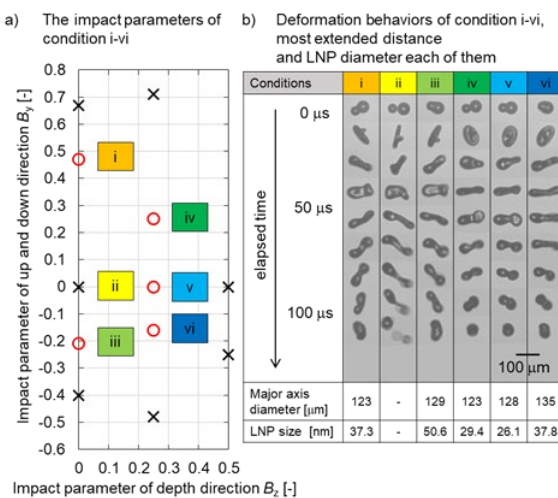


図15 LNP粒子径に対する衝突挙動の影響

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Maki Taisuke, Takeda Saki, Muranaka Yosuke, Mae Kazuhiro	4. 巻 3
2. 論文標題 Silver Nanoparticle Synthesis Using an Inkjet Mixing System	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Chemical Engineering	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fceng.2021.742322	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 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 牧 泰輔
2. 発表標題 化学工学から見たフロー化学
3. 学会等名 第16回FLOWSTワークショップ（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 土田 茜絵、牧 泰輔、村中 陽介、前 一廣
2. 発表標題 微小液滴を用いた精密濃度制御による微粒子の核生成・成長速度制御
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 西室 柚香子、竹田 早希、牧 泰輔、村中 陽介、前 一廣
2. 発表標題 インクジェット吐出液滴の衝突混合によるナノ粒子の作製とモルフォロジー制御
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 西室 柚香子・牧 泰輔・村中 陽介・前 一廣
2. 発表標題 インクジェット吐出液滴によるキトサンカプセルの合成
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 Y. Nishimuro, T. Maki, Y. Muranaka, K. Mae
2. 発表標題 Chitosan capsule production using an inkjet system
3. 学会等名 The International Microreaction Technology Conference (IMRET16) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 A. Tsuchida, T. Maki, Y. Muranaka, K. Kazuhiro
2. 発表標題 Control of particle nucleation and nuclear growth via precise concentration control by fine droplets
3. 学会等名 The International Microreaction Technology Conference (IMRET16) (国際学会)
4. 発表年 2022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
---------------------------	-----------------------	----

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