

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25870774

研究課題名(和文) 静電微粒化法とエマルジョンテンプレート法を用いたポリマー微粒子の連続製造プロセス

研究課題名(英文) Continuous production of polymer particles by electrostatic atomization and emulsion template method

研究代表者

高橋 智輝 (Takahashi, Tomoki)

神戸大学・工学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：80535518

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、静電微粒化法とエマルジョンテンプレート法を用いることにより、ナノスケールからミリスケールまでサイズ制御された単分散微粒子を連続的に製造する技術について検討を行った。回分式静電乳化装置を作製し、実験とシミュレーションの双方からアプローチを行うことにより、電場や操作条件がエマルジョン液滴径に与える影響を抽出するとともに、その制御手法を確立することに成功した。さらに、連続式静電乳化装置を作製し、装置構成や運転条件の最適化を行うことにより、約100 $\mu$ mの油脂内包型カプセルの連続製造に成功した。

研究成果の概要(英文)：The continuous production technique of uniform particles controlled to millimeter scale from nanometer scale were investigated by combination method with electrostatic atomization and emulsion template method. Two electric emulsification apparatus as batch-type and flow-type were produced by author. The influence of an electric field and the operation conditions on emulsion droplets diameter were investigated by both sides of an experiment and simulation. The continuous production of oil-containing capsules of 100  $\mu$ m succeeded by optimization of device constitution and operation condition.

研究分野：化学工学

キーワード：静電微粒化法 エマルジョンテンプレート法 薬物徐放担体 高分子微粒子 油脂内包カプセル

## 1. 研究開始当初の背景

静電微粒化法は、電気力学と流体力学の融合した電気流体力学(EHD)に基づく微粒化技術であり、ガス中への液体の分散(L/G系)、液体中へのガスの分散(G/L系)、液体中への液体の分散(L/L系)に分類することができる。中でもL/L系は静電乳化法として知られており、W/O系およびO/W系ともに液滴の発生メカニズム及び制御、さらに流動に関する研究等が報告されている。

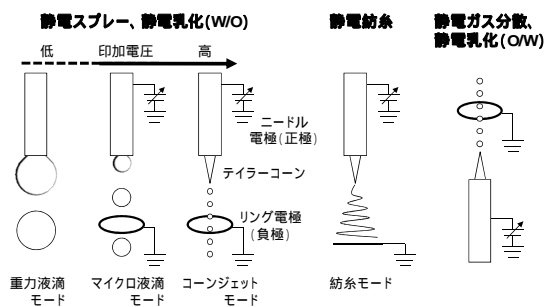


図1 静電場における様々な吐出モード

静電乳化法は、機械的攪拌操作を伴わない点に特徴があり、電気エネルギーを直接乳化に利用できるため、他の機械的乳化法に比べてエネルギー効率に優れている。また、装置が比較的小型である点や、装置一つを用い、操作条件を調節するだけで、ナノスケールからミリスケールまで任意サイズの単分散なエマルジョンを調製が可能である。先行技術である膜乳化法においては、単分散なエマルジョンが連続的に製造できる点では優れているが、液滴径が比較的大きいことや、得られる液滴径が使用する膜の孔径に依存してしまうため、求められる液滴径に応じた複数の膜を準備する必要がある。こうした点からも、静電乳化法が工業的に有利であると言える。

そこで当該申請者は、一般的な微粒子の製造技術であるエマルジョンテンプレート法と静電乳化法を組み合わせ、連続化を図ることにより、ポリマー微粒子を単分散な粒子群として連続的に製造することが可能ではないかと考えた。静電乳化法を利用したエマルジョンの液滴制御及

び単分散なポリマー微粒子の連続製造は、実現可能な段階にあるにもかかわらず実用化されていない背景には、制御パラメーターが多く、操作因子が複雑であるためである。

本研究では、静電微粒化現象の基本的なメカニズムの解明、並びに制御パラメーターの体系化を遂行し、連続的な製造プロセスを構築することにより、学術面のみならず工業分野における技術利用の拡大を期待する。また、粒子サイズをナノスケールからミリスケールまで任意に制御することが可能となれば、ドラッグデリバリーシステム(Drug Delivery System; DDS)の担体や酵素固定化担体など目的用途に応じた基材として、幅広い分野への応用が期待できる。

## 2. 研究の目的

ドラッグデリバリーシステム(Drug Delivery System, DDS)に用いる担体は、薬剤の徐放特性や投与方法により、求められるサイズや形状が異なるため、形態制御の技術が重要である。本研究は、DDS 担体を始めとする高分子担体について、粒子サイズをナノスケールからミリスケールまで任意に制御された単分散な粒子群として連続的に製造する技術の開発を目的とする。静電微粒化現象のメカニズムの解明、並びに制御パラメーターの体系化を行うことにより、連続的な製造プロセスを構築する。

## 3. 研究の方法

### (1) 回分式静電乳化装置を用いた液滴径制御パラメーターの探索と体系化

本項では、図2のような回分式静電乳化装置を作成し、W/O エマルジョンの調製における液滴径の制御パラメーターについて、動的光散乱法(DLS)並びに可視観察により評価を行った。なお、制御パラメーターとしては、電場(直流・交流の別、印加電圧、電極間距離)、電極(シリンジ針径、対極形状)、油相並びに水相の物性(粘度、電気伝導度、油水比率)、界面活性剤の有無並びに種類と濃度、操作条件

(送液速度、時間、攪拌の有無)等について検討を行った。

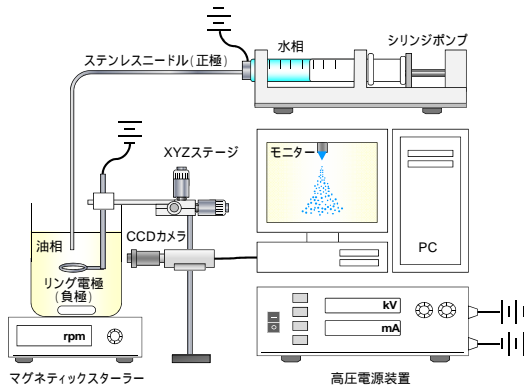


図2 回分式静電乳化装置の概略図

(2) 静電微粒化現象の基本メカニズムの解明

本項では、静電微粒化現象を詳細に理解するため、臨界電圧以下の静電場において、ペンダントドロップ法を用いた界面張力の測定を行うとともに、有限要素法を用いた電界シミュレーションを行い(図3)、電場強度のベクトル依存性について検討を行った。

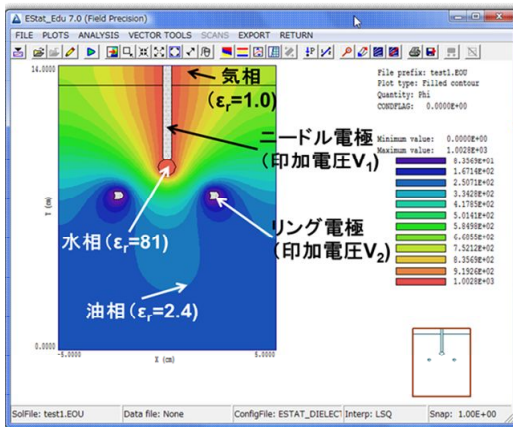


図3 EStat7.0を用いた電界シミュレーション

(3) 連続式静電乳化装置を用いた油脂内包型カプセルの調製

本項では、微粒化部と二重管式熱交換器、及び回収部から成る連続式静電乳化装置(図4)を作製するとともに、本装置を用いた油脂内包型カプセルの作製について検討を行った。

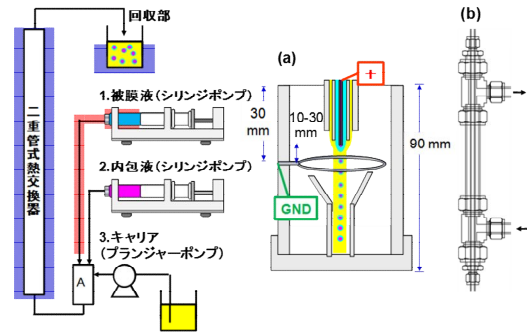


図4 連続式静電乳化装置の概略図  
(a)微粒化部 (b)二重管式熱交換器

4. 研究成果

(1) 回分式静電乳化装置を用いた液滴径制御パラメータの探索と体系化

回分式静電乳化装置を作成し、W/O エマルションの調製における液滴径の制御パラメータについて、動的光散乱法(DLS)並びに可視観察により評価を行った。印加電圧と電極間距離を制御することにより、液滴径に及ぼす電場強度の影響を明らかにした。また、シリンジ針径並びにリング対極内径を変化させることにより、電極形状の依存性を明らかにした。これらの装置的なパラメータを無次元数で整理することにより、 $D=169.04((U/U_{crit})^{-0.138}(L_a/L_s)^{2.809}(d_{ri}/d_{ro})^{1.203}(d_{no}^2/d_{ni}^2)^{-1.473})$ として、エマルション液滴径の制御指針を得ることに成功した(図5参照)。その他、操作条件として送液速度、送液時間、油水分率、界面活性剤濃度などエマルション組成に関する知見を集積した。

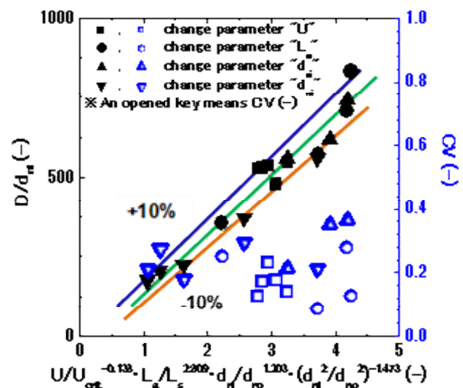


図5 各制御因子とエマルション液滴径の関係

## (2) 静電微粒化現象の基本メカニズムの解明

各印加電圧における界面張力を図6に、また、それぞれの電界シミュレーション結果を図7に示す。リング内径 15 mm の条件における界面張力の低下挙動が他の2つの条件に比べて大きく異なっているのは、横方向の電界によって電荷が引かれ、懸滴形状が変形してしまったためと考えられる。一方、内径 10 mm およびリング内径 5 mm の条件においては、界面張力の印加電圧による低下挙動はほぼ一致した。また、どの電極条件においても臨界電圧はほぼ一定となっていることがわかった。この結果から、臨界電圧は界面張力の低下挙動に関係なく電極間の電界強度によって決まると言える。

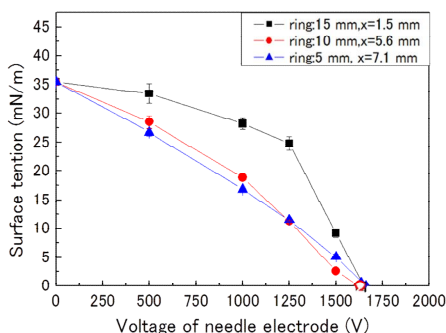


図6 電場における界面張力の低下挙動

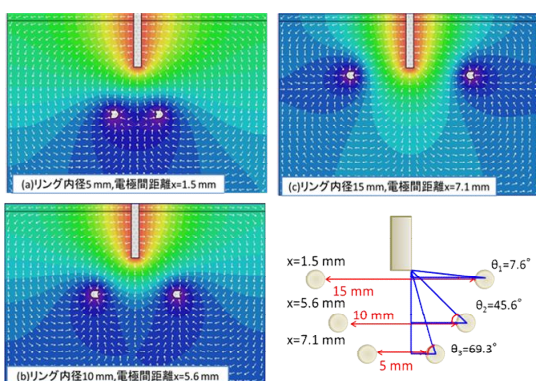


図7 電界シミュレーション

## (3) 連続式静電乳化装置を用いた油脂内包型カプセルの調製

流通式静電乳化装置の作成と油脂内包型カプセルの作製について検討を行った。流通式装置においては、カプセル基材である被膜液の加熱送液システム、及び微粒化されたエマルシ

ンの冷却システムを構築した。連続式装置における操作因子として、吐出流量(被膜液流量、内包液流量、キャリア溶液流量)、電極間距離、印加電圧、リング内径、被膜液を送液するシリンジ内径等について検討を行った。その他、放電や短絡といった現象を防ぐための電極構成パターンについても検討を行った。主な結果として、カプセル粒径に大きな影響を及ぼすのは印加電圧であり、臨界電圧よりわずかに低い電圧を印加すると、100  $\mu\text{m}$  程度の粒径が得られることを見出した。また、被膜液流量 6.0 mL/h、内包液流量 1.5 mL/h、キャリア溶液流量 500 mL/h の条件において、安定的に油脂内包カプセルを得ることに成功した(図8参照)。また、DSC を用いた融解熱量の測定から油脂内包率を算出した結果、作製したカプセルの油脂内包率はおよそ 20 %であった。

以上の結果、エマルションテンプレート法と静電微粒化法を組み合わせた本手法は油脂内包カプセルの連続製造において有用であることを示した。

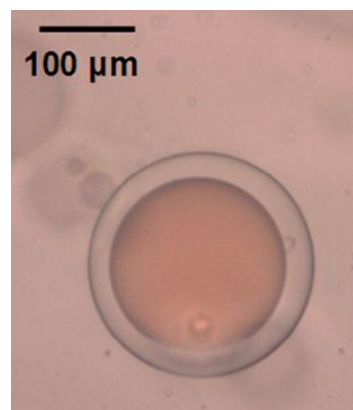


図8 作製した油脂内包型カプセル

## 5. 主な発表論文等

[学会発表] (計2件)

吉光 茜、高橋 智輝、嶋田友一郎、小林大祐、庄野 厚、大竹 勝人、静電微粒化法を用いたマルチコアシームレスマイクロカプセルの調製、化学工学会第 80 年会、2015.3.19-21、芝浦工業大学豊洲キャンパス (東京都)

Akane Yoshimitsu, Tomoki Takahashi,  
Yuichiro Shimada, Daisuke Kobayashi,  
Atsushi Shono, Katsuto Otake, Preparations  
of seamless microcapsule using an  
electrostatic atomization, 11th Korea-Japan  
Symposium on Materials & Interface  
-International Symposium on Frontiers in  
Chemical Engineering, 2014.11.5-8, Jeju  
(Korea)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

高橋 智輝 (TAKAHASHI, Tomoki)

神戸大学・大学院工学研究科・特命助教

研究者番号: 80535518