分級不要ゲル製造用マイクロリアクターの開発

Л	井		明
松	本	進	—
桐	谷	英	昭
及	Л	智	Ż
原		克	幸
大	Л	朋	裕
_	見		達
片	山	晃	治
西	澤	恵一	・郎

Development of a Microreactor for Manufacturing Gel Particles without Class Selection of Diameter

Akira KAWAI Shin-ichi MATSUMOTO Hideaki KIRIYA Tomoyuki OIKAWA Katsuyuki HARA Tomohiro OHKAWA Tohru FUTAMI Kouji KATAYAMA Keiichiro NISHIZAWA

It has been confirmed that the diameter of droplets generated at the Y-junction microchannel is nearly monodisperse. This phenomenon is useful for producing gel particles without class selection of diameter. We have examined the potential of this technology for practical application to the production of gel particles, by optimizing the Y-junction microchannel design to increase the stability of droplets formed and further improving the piling-up technology of microchips.

1.緒 言

化学プロセスの要素技術である反応、分離、精製、 抽出などの様々なプロセスを半導体チップのようにSi 基板やガラス基板、さらには樹脂基板上に集積化・チ ップ化する研究が、近年、急速に注目されている。い わゆる µ TAS (Micro Total Analysis System), Lab-ona-chip Chemistryなどと様々な形で呼ばれているが、 基板上に微細加工技術を用いて作製した微細な流路 (マイクロ流路、マイクロチャネル)、具体的には幅及 び深さが数十~数百µmの微細な流路を反応場、分析 場とするものである。反応場、分析場をマイクロ化す ることで微小空間に特有の効果が現れる事が知られて いるため¹¹⁻⁵、このマイクロ流路の特長を期待した多 くの研究例が報告されている。

また、マイクロ流路を適用した液滴形成に関する研 究例も、近年、盛んに進められている^{ハー10}。この技術 は、イオン交換樹脂、LCDスペーサ、液体クロマト グラフィー等の多くのゲルパーティクル製品に適用で きる可能性があり、今後の応用展開には大いに期待で きる技術である。

我々は、光磁気ディスクの開発で構築した微細加工 技術と化学の融合領域である『マイクロ化学プロセス』 に着目し、マイクロ流路の特長で差別化できる工業生 産用マイクロリアクターの開発への取り組みを開始し た。

マイクロリアクターの要素技術の実証及び化学反応 への適用研究を進める中で、Y字型マイクロ流路合流 部において、均一な液滴が形成できることを見出し、 本液滴形成現象を活用した分級不要ゲル製造プロセス の実用化に向けて開発を進めている¹¹。

本報告では、Y字型マイクロ流路における液滴形成 現象、及び安定化を目的とした最適化、量産化に対応 するためのY字型マイクロ流路の平面集積度向上、及 び積層化による立体集積度向上、さらには300本のY 字型マイクロ流路への均一送液手法の開発と、本マイ クロリアクターを用いた均一液滴生成結果について以 下に報告する。併せて、複数のマイクロリアクターへ の均一送液システムによる分級不要ゲル製造試作装置 を開発し、具体的適用製品を設定し、量産化検討を行 ったので以下に報告する。

2. マイクロ流路の特長

化学プロセスの反応場・分析場となる反応容器をマ イクロ化することで、微小空間特有の効果が現れる。 具体的には、 空間が狭いことで分子の拡散距離が短 くなり、拡散律速反応の短縮が可能となる。 マイク 口流路を流れる流体のレイノズル数が極端に小さくな り、Y字型マイクロ流路に2液を送液すると液体自体 の混合は起こらずに層流となり、併せてマイクロ流路 の比界面積が大きいので、機械的な混合がなくても分 子拡散のみで、多相層流の合成・分離・抽出が可能と マイクロ流路内の液相自身の熱容量が小さい なる。 ことから、容易に精密な温度制御が可能となる。 使 用する試薬量が極めて少ないことから、危険物質 / 危 険性のある反応への適用も可能となる。

3. マイクロ流路の作製法

マイクロ流路の基材は、Si基板あるいはガラス基板 が一般的であり、ウェットあるいはドライエッチング 法を用いてマイクロ流路を形成する。以下にウェット エッチング法によるマイクロ流路の作製工程を示す。 ガラス基板上にAu/Crの薄膜をスパッタリング法に より形成し、さらにポジ型のフォトレジストをスピン コート法により塗布する。次にマイクロ流路に対応す るパターンを形成したガラスマスクを介して、露光・ 現像を行い、Au/Cr及びガラス基板のエッチィング を行う。最後に不要となったレジスト、Au/Crを除 去することで所定のマイクロ流路に相当する凹部を有 するガラス基板を得る。この凹部を有するガラス基板 に、蓋となるガラス基板を熱融着法により接合するこ とで、マイクロ流路が完成する。

また、マイクロ流路に相当する凹部を有するガラス 基板を用いてマイクロ流路に対応する凸部を備えたス タンパを形成することができ、このスタンパにより樹 脂製のマイクロ流路形成も可能となる。ガラス基板で の検討に加え、並行してマイクロ流路の樹脂化の検討 も実施している。最終的には、安価に、大量なマイク 口流路が形成可能である樹脂製マイクロ流路の実現を 目指している。

4.Y字型マイクロ流路の液滴形成

[1] Y字型マイクロ流路の液滴化現象

Fig. 1 にY字型マイクロ流路の基本流路を示す。Y字 型マイクロ流路の一方に連続相としての水相であるポ リビニルアルコール水溶液を、他方に分散相としての 有機相であるジビニルベンゼン系の混合液を送液し、







- Fig. 2 The droplets formation in the Y junction microchannel.
 - (a) The droplets formation at the Y junction. (b) The droplets manufactured with the
 - Y junction microchannel.

Fig. 2(a) に示す通り、Y字型マイクロ流路の合流部 において、連続相である水相の剪断力により、連続的 に分散相である有機相の液滴を形成する。形成された 液滴はFig.2(b)のように粒径の揃った均一分散粒子 である。

Fig.3にY字型マイクロ流路で形成される液滴径を示 す。形成される液滴径は、送液流量により可変し、あ る一定以上の流量で収束する傾向を示す。この領域は、 形成される液滴径が送液流量の変動に対して、鈍感な 領域であることから、マスプロダクションの観点から 好ましい領域(条件)であると言える。この値はマイ クロ流路の設計(幅及び深さ)によって任意に設定で きる。

さらに、Fig.4に示す通り、Y字型マイクロ流路の角 度設定により、送液流量を変えることなく形成される 液滴径を制御することも可能である。

Fig.5にY字型マイクロ流路で形成した液滴粒径分布 と従来の懸濁重合法による重合ゲルの粒径分布を示 す。懸濁重合法では、一般的に分散値(CV値=標準 偏差/平均粒径)が20%を越えるため分級工程を必要 とする。対して、Y字型マイクロ流路で形成した液滴 の分散値は20%を大きく下回っており、分級が不要で



Fig. 3 The droplets depending on water phase flow rate.



Fig. 4 The droplets depending on water phase flow rate and Y - junction angle.

あることを実証した。

[2]Y字型マイクロ流路の最適化

Y字型マイクロ流路に送液する水相及び有機相を等 流量で送液した結果を先に示したが、ある流量以上で は、液滴化現象は起こらずに、水相及び有機相の層流 を形成してしまう。液滴が形成できる送液流量を増す ことは、直接的に生産能力の向上に繋がることから、 Fig.6に示す通り、Y字型マイクロ流路合流部の最適化 を行い、これをY字ダム型マイクロ流路と称しており、 水相及び有機相を等流速で送液した場合、従来のY字 型マイクロ流路に対し5倍の流量まで合流部における 液滴形成が可能となった。

5. 量産化に向けた対応

[1] Y字型マイクロ流路の集積化

単一のマイクロ流路は送液流量が微量なため、生産 量も微量となることから、Y字型マイクロ流路の集積 化を行った。集積化したマイクロ流路への安定送液を 考慮した場合、各流路の圧力損失を極力一定に保つこ と、すなわち流路長を均一にする必要があることから、 Fig.7に示す通り、125mmの円盤状のガラス基板上 に、100本のY字型マイクロ流路を放射状にレイアウ トし、マイクロ流路の集積化を実現した。

[2]マイクロリアクターチップへの均一送液法

Y字型マイクロ流路100本を集積化したマイクロリ アクターチップはFig.7に示した通りである。このマ イクロリアクターチップへ、いかに均一に液体を送液





Fig. 5 Distribution of the droplets diameter by the suspension method and the Y-junction microchannel.



Fig. 6 The Y-junction with dam structure microchannel.



Fig. 7 The circular microchip having 100 Y-junction microchannel.

することができるかが問題となる。100本のY字型マ イクロ流路へ送液するために、Fig.8に示す通り、一 時的な貯蔵空間を設け、さらに貯蔵空間から放射状に 導入するための流路を設け、マイクロリアクターチッ プを連通するための貫通孔を介して送液する方法を採 用した。これをリザーバ基板と称している。さらに水 相及び有機相の2液を送液するために、マイクロリア クターチップの上下方向に水相及び有機相リザーバを 配置する構成とした。マイクロリアクターチップ、水 相及び有機相リザーバの3枚の基板は熱融着法により 一体化させ、マイクロリアクターチップに集積化され たY字型マイクロ流路への均一送液法を実現した。 [3]マイクロリアクターチップの積層化

Y字型マイクロ流路の集積度をさらに向上させるた めに、マイクロリアクターチップの積層化を行った。 マイクロリアクターチップ、水相及び有機相リザーバ の各々の基板は、蓋となるガラス基板を熱融着法によ り接合している。これにより、積層枚数の自由度が増 すと共に、仮にマイクロリアクターチップに不具合が 生じても、容易に交換することが可能となっている。 マイクロリアクターチップ、水相及び有機相リザーバ 間にはシール材を配置している。これによりFig.9に



Fig. 8 The uniform liquid flow method to the microchip.

示すように300本のY字型マイクロ流路を備えた構成 とし、これをブロックと称している。この300本のY 字型マイクロ流路(1ブロック)で形成した液滴粒径 分布をFig.10に示す。液滴分散値は<20%であり、こ の積層化手法の有効性を実証すると共に、積層化手法 を確立した。

6.試作システムの開発

[1] 試作システムの構成

Fig.11に開発中の分級不要ゲル製造用試作システム 外観を、Fig.12にシステムのロック図を示す。試作シ ステムは、マイクロリアクター部、溶液切替等の制御 部、ポンプ及びタンクユニット部で構成しており、シ ンプルなコンセプトとなっている。また、原料及び洗 浄液の供給にN₂による加圧送液システムを採用し、 さらにデガッサー、製品及び洗浄廃液タンクで構成し ている。

マイクロリアクター部は、300本のY字型マイクロ 流路を集積・積層化したブロックを複数配置して量産 化に対応している。ブロック数は最大10ブロックまで 搭載可能となっており、マイクロ流路の総数は3000本 となる。複数のブロックへ均一に送液するための分配 器及び流量制御部を備えている。

[2] 試作システムによる液滴生成

Table 1 に試作システム (5ブロック)の個別ブロ ックでの平均粒径及び分散値、Fig.13に全ブロックで



Fig. 9 The microchips block with piled up three circular microchips



Fig.10 Distribution of the droplets diameter by the microchips block (300 microchannels)



Fig.11 Constitution of the prototype sysem.



Fig.12 The block diagram of the prototype system.

Table. 1 Dispersion of 5 blocks

Block No.	# 1	# 2	# 3	# 4	# 5
The diameter average (µm)	82.3	86.5	83.9	84.6	89.1
The diameter dispersion degree (%)	7.2	10.9	9.7	9.3	8.4

の粒径分散を示す。全てのブロックにおいて10%程度 の分散値、全体で分散値10%以下の狭粒径分散が得ら れ、本試作システムの分級不要ゲル製造への適用の可 能性を実証した。また、連続運転による経時変動を解



Fig.13 Distribution of the droplets diameter by the prototype system (1,500 microchannels)

析した結果、分散値には経時変動は認められなかった が、平均粒径が徐々に低下する傾向が見られ、運転条 件へのフィードバックが必要であることがわかった。

7.まとめ

以上のように、Y字型マイクロ流路合流部において、 均一な液滴生成ができることを見出し、Y字型マイク ロ流路の集積・積層化及び多数のマイクロ流路への均 一送液法の確立、さらに試作システムによる複数のプ ロックによる均一な液滴生成が可能であることを実証 し、分級不要ゲル製造への適用の可能性が得られた。 また、具体的な適用製品(粒径200 µ m)を設定し、 量産化の検討を進めている。Y字型マイクロ流路3000 本(10プロック)で、粒径200 µ m適用時の生産能力 は、1.8L/hr(有機相換算)を想定している。また、 試作システムで生成した液滴を重合して得られるゲル の細孔特性は、従来法である懸濁重合法による重合ゲ ルと同等の特性を示している。 現在、マイクロリアクターチップ及びプロックの改

良、さらには試作システムの課題抽出及び、量産設備 としての長期連続運転への対応を進めている。

参考文献

- 1) 岡本秀穂、RETROTEC、23、918 (2000)
- 2) 岡本秀穂、有機合成化学協会誌、57、805(1991)
- 3) **岡本秀穂、化学工学、**63、17 (1999)
- **4) 草壁克己、諸岡成治、**RETROTEC、23、928、 (2000)
- 5)藤井輝夫、ながれ、20、99(2001)
- 6) 岡本秀穂、橋爪新太、住友化学、32(2001-)
- 7)西迫貴志、福留健太、鳥居徹、樋口俊郎、第4回
 化学とマイクロシステム研究会講演予稿集、59
 (2001)
- 8) T.Nishisako, T.Torii, T.Higuti, *Proc. Micro Total* Analysis System 2001, 137 (2001)
- 9)鳥居徹、谷口友宏、樋口俊郎、化学工学会第67年 会講演予稿集、C215(2002)
- 10) 小林功、菊池佑二、中嶋光敏、化学工学会第67年 会講演予稿集、C216 (2002)
- 11) A.Kawai, T.Futami, H.Kiriya, K.Katayama, K.Nishizawa, *Proc. Micro Total Analysis Systems* 2002, 1368 (2002)

	著者		著者		著者		著者
氏名	川井 明	氏名	松本進一	氏名	桐谷英昭	氏名	及川智之
	Akira KAWAI		Shin-ichi MATSUMOTO		Hideaki KIRIYA		Tomoyuki OIKAWA
入社	昭和62年4月1日	入社	昭和43年3月21日	入社	昭和63年4月1日	入社	昭和60年3月16日
所属	東京研究センター	所属	東京研究センター	所属	東京研究センター	所属	東京研究センター
	東京研究所		東京研究所		東京研究所		東京研究所
	新材料無機分野		新材料無機分野		新材料無機分野		新材料無機分野
	主任研究員		主任研究員		主任研究員		副主任研究員

	著者	著者	著者	著者
氏名	原 克 幸	氏名 大 川 朋 裕	氏名 二 見 達	氏名片山晃治
	Katsuyuki HARA	Tomohiro OHKA	WA Tohru FUTAMI	Kouji KATAYAMA
入社	昭和62年3月16日	入社 平成8年4月1日	入社 平成1年4月1日	入社 昭和63年4月1日
所属	東京研究センター	所属 東京研究センター	- 所属 東京研究センター	所属 東京研究センター
	東京研究所	東京研究所	東京研究所	東京研究所
	新材料無機分野	新材料無機分野	新材料無機分野	新材料無機分野
	副主任研究員	副主任研究員	主任研究員	主任研究員

 著
 者

 氏名
 西 澤 恵一郎

 Keiichiro NISHIZAWA

 入社
 昭和56年4月1日

 所属
 東京研究センター

 東京研究所
 企画管理グループ

 主席研究員

9