

氏名	渡邊 貴一
授与した学位	博士
専攻分野の名称	工学
学位授与番号	博甲第4968号
学位授与の日付	平成26年 3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科 機能分子化学専攻 (学位規則第5条第1項該当)
学位論文の題目	Structural Control of Monodisperse Polylactide Microspheres by Microfluidic Emulsification and Solvent Diffusion (Microfluidics と溶媒拡散法を利用した単分散ポリ乳酸微粒子の構造制御に関する研究)
論文審査委員	教授 小野 努 教授 菅 誠治 教授 後藤邦彰 教授 木村幸敬

### 学位論文内容の要旨

In this thesis, the development of novel preparation techniques for monodisperse poly(D,L-lactide) (PLA) microspheres with tunable sizes and well-controlled structures by making use of droplet-based microfluidics and solvent diffusion, coupled with physicochemical phenomena was described. Microfluidic emulsification enables precise handling of pico-liter scale fluids in microchannels and thus generating uniform-sized emulsion droplets. Solvent diffusion method is one of polymer precipitation method using oil-in-water (O/W) emulsions in which the dispersed organic phase is partially miscible with water, such as ethyl acetate (EA) and methylethylketone. Because of high solubility of these solvents in water, microspheres are quickly precipitated just by diluting emulsion with a large amount of pure water, which considerably shortens preparation time, compared with conventional techniques.

Monodisperse PLA microparticles with a compact structure have been successfully produced by combining microfluidic emulsification with subsequent solvent diffusion. It was found that the diameter of the microparticles was controlled from 6 to 50  $\mu\text{m}$  by varying the flow rates upon emulsification and the initial polymer concentrations. In addition, addition of oil-soluble poly(ethylene glycol)-*b*-poly(D,L-lactide) (o-PEG-*b*-PLA) into the dispersed phase resulted in porous microspheres and the porosity was varied by changing the ratio of PLA to o-PEG-*b*-PLA.

Monodisperse microcapsules consisting of liquid perfluorooctyl bromide (PFOB) core and PLA shell were fabricated through microfluidic emulsification and internal phase separation between a concentrated polymer phase and a non-solvent phase during solvent diffusion. The core-shell ratios and the diameter of the microcapsules were modulated by varying the compositions of the dispersed phase and flow rates on emulsification. Moreover, higher molecular weight PLA generated structural complexity of the microcapsules, yielding core-shell microcapsules with covered with small PFOB droplets. Removal of the PFOB *via* lyophilization gave hollow microcapsules with dimpled surfaces, resembling Golf-ball. The formation mechanism of Golf-ball like microcapsules has been proposed as a result of *in situ* optical microscopic observation during solvent diffusion.

Preparation method of monodisperse microcapsules encapsulating a single aqueous core by spontaneous emulsification induced by synthesized amphiphilic diblock copolymer, poly(D,L-lactide)-*b*-poly(2-dimethylaminoethyl methacrylate) (PLA-*b*-PDMAEMA) from simple O/W emulsion system during the formulation has been developed. The amphiphilic PLA-*b*-PDMAEMA was synthesized through 3-step process, including a synthesis of bifunctional initiator, ring opening polymerization of D,L-lactide in the presence of the initiator, and atom transfer radical polymerization of DMAEMA using the PLA-based macroinitiator, which was used as a co-surfactant. Sequential optical microscopic observation during solvent diffusion revealed that the addition of PLA-*b*-PDMAEMA into the dispersed organic phase induced automatic formation of water-in-oil-in-water (W/O/W) double emulsion from single O/W emulsion *via* spontaneous emulsification phenomenon. In addition, it was found that the final morphology varied from a compact, multiple cores to a single aqueous core structure as increasing the ratio of PLA-*b*-PDMAEMA. Moreover, it was revealed that this process allowed dual encapsulation of a hydrophobic substance, Nile red in the shell and a hydrophilic substance, calcein in the core during the formulation.

Combinatorial process of microfluidic emulsification and solvent diffusion with physicochemical phenomena has enabled continuous preparation of monodisperse PLA microspheres with tunable sizes and tailored structures. The insights gained from this work should stimulate the exploration of novel applications of polymeric microspheres as well as scientific interests in structural control of polymeric microspheres.

## 論文審査結果の要旨

ポリ乳酸 (PLA) はバイオマスから合成可能な生分解性高分子であり、化石資源由来の高分子を代替する環境低負荷材料として脚光を浴びている。特に、数十nm～数百 $\mu\text{m}$ の粒径を持つPLA微粒子は、そのバルク体に比べて大きな比表面積を有し、化学組成、構造、表面組成、粒径などを制御することで、機能が向上することが知られており、これまで薬物輸送担体、化粧品などへ応用されている。しかしながら、従来の手法では、単分散微粒子の製造および精密構造制御が困難であった。

このような背景から、本論文では、マイクロ流体デバイスを用いた乳化技術と溶媒拡散法による微粒子調製法を組み合わせることで、単分散PLA微粒子の連続調製および簡便な構造制御法の開発についての検討を行っている。まず、マイクロ流体デバイスを利用した精密な流体コントロールによる均一なOil-in-Water (O/W) エマルション液滴の生成と、それに引き続いて起こるPLAの迅速な析出により、6~50  $\mu\text{m}$ の範囲で粒径分布の変動係数 (CV) が5%程度の単分散PLA微粒子の連続的調製に成功している。次に、溶媒拡散のプロセスに、油滴内における高分子濃厚相と高分子の非溶媒間の相分離機構を取り入れることで、1段階プロセスによる単分散な油内包コアシェル型PLAマイクロカプセルの調製にも成功している。また、相分離過程を制御することで表面に凹みを有する特異なマイクロカプセル調製も達成している。加えて、O/Wエマルション調製のプロセスに合成した油溶性高分子界面活性剤 poly(lactide-*b*-poly(2-dimethylaminoethyl methacrylate) (PLA-*b*-PDMAEMA)を導入すると、自己乳化作用による連続相から分散相への自発的な水の取り込みが起こり、W/O/Wエマルションが得られることを見いだしている。それをマイクロプロセスに適用することで、水溶液を内包した単分散PLAマイクロカプセルの連続調製にも成功している。

以上より、マイクロ流路乳化法と溶媒拡散法による高分子析出を併用することで、粒径制御可能な単分散PLA微粒子の環境低負荷型連続調製プロセスを構築している。また、そのプロセスに物理化学的現象を導入することで、従来法では調製が困難であった単分散PLA微粒子調製の構造制御に関する方法論を提唱している。よって、本論文は博士(工学)の学位論文に値するものと認める。