

平成 21 年 6 月 1 日現在

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2007～2008

課題番号：19750096

研究課題名 (和文) 高分子微粒子中の官能基分布の評価法の開発

研究課題名 (英文) Development in the novel estimation method for the distribution of functional groups in polymer particles

研究代表者

鈴木 登代子 (SUZUKI TOYOKO)

神戸大学・大学院工学研究科・助手

研究者番号：40314504

研究成果の概要：

これまでブラックボックスであった、表面を含めた高分子微粒子中のカルボキシル基の分布状態を明らかにするため、高分子微粒子の分野では利用例のない最新の高感度等温滴定型熱量計 (ITC) を用いて新しい評価方法の確立に挑戦した。重合時経時的に、粒子表面の官能基とアルカリの間の中和反応熱を測定し官能基量を求め、それを累積し粒子内分布の推察を行った。各重合系において、この ITC を用いた手法は官能基分布の評価法として適用された。さらに、その結果解析を進めることにより、乳化重合のメカニズムも詳細に明らかにすることができた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,900,000	0	1,900,000
2008 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	330,000	3,330,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・高分子化学

キーワード：高分子微粒子・カルボキシル基・官能基分布・水分散系・乳化重合

1. 研究開始当初の背景

近年、抗体や医薬有用物質の担持材料、目的部位への輸送材料として医学・生科学分野で微粒子材料が大きな注目を集めている。そのような目的で用いられる高分子微粒子には強度や安定性、化学反応性などを付与するためにカルボキシル基などの官能基を有する成分や親水性成分が主成分に少量共重合されている。高分子微粒子がこのような機能を効率よく発現するためには、これら有効成分の分布状態が大きく影響することは多くの研究者らにより知られており、またそれらの

分布状態が異相構造や多中空構造などの形成に大きな影響を与えることを本申請者の所属する研究室により報告している。しかしながら、現在のところ、おおまかな分布状態しか知ることはできない上、そのような性質の評価法も、従来は電子顕微鏡観察や ESCA など乾燥した高分子微粒子について多くなされており、実利用系である水存在下もしくは水分散系でのより詳細な高分子微粒子のキャラクタリゼーションについてその手法を確立することが学術的にも工業的にも強く望まれている。

2. 研究の目的

近年、抗体や医薬有用物質の担持材料、目的部位への輸送材料として医学・生科学分野で微粒子材料が大きな注目を集めている。そのような目的で用いられる高分子微粒子には強度や安定性、化学反応性などを付与するためにカルボキシル基などの官能基を有する成分や親水性成分が主成分に少量共重合されている。高分子微粒子がこのような機能を効率よく発現するためには、これら有効成分の分布状態が大きく影響することは多くの研究者らにより知られており、またそれらの分布状態が異相構造や多中空構造などの形成に大きな影響を与えることを研究代表者の所属する研究室により報告している。しかしながら、現在のところ、おおまかな分布状態しか知ることはできない上、そのような性質の評価法も、従来は電子顕微鏡観察やESCA など乾燥した高分子微粒子について多くなされており、実利用系である水存在下もしくは水分分散系でのより詳細な高分子微粒子のキャラクタリゼーションについてその手法を確立することが学術的にも工業的にも強く望まれている。

本研究の目的は、これまでブラックボックスであった水分分散系にある高分子微粒子の官能基分布などのキャラクタリゼーションを直接評価する手法を確立することにある。

3. 研究の方法

① 本研究で基準サンプル粒子となる粒子中でカルボキシル基の分布状態が異なるスチレン-メタクリル酸共重合体粒子を作製した。主としてバッチ重合法を用いて、重合中も重合率を逐次確認し、粒子サイズの経時変化を追いながら精密に作製を行う。工業的に行われている汎用乳化共重合法により作製した粒子についても比較検討を行いながら研究を進めた。

② 上記で作製した高分子微粒子について等温滴定型微少熱量計(ITC)を用いて、粒子の表面および内部の定量を行った。測定温度、カルボキシル基に対し添加するアルカリ量を調整することにより、表面に存在するものと、粒子内部に存在するカルボキシル基を定量した。

③ 水分分散状態で測定可能な断熱型示差走査型微少熱量計(PC-DSC)を用いて、ポリマーのガラス転移温度(Tg)や水の凝固/融解挙動の測定を行う。特に親水性成分であるカルボキシル基部分は水を呼び込むことより、粒子が膨潤し、ベースポリマーのTgやDSCカーブの広がり(ピークの半値幅)など諸データに影響を与えると考えられる。

さらに、固体NMR、レーザー顕微鏡、AFM、レオロジー測定装置など大学内にある様々な分析機器を用いて、カルボキシル基の分布状態から、それらを反映する粒子及びエマルションの性質への影響についても検討した。

4. 研究成果

(1) 乳化共重合により作製された高分子微粒子中のカルボキシル基分布の等温滴定型熱量計を用いた評価に関する一連の研究

カルボキシル基を粒子表面及び内部に含有する高分子微粒子は、蛋白質や触媒の固定化担体など微粒子形態での機能性材料として各種分野で注目されている。当研究室ではこれまでに、一般的なスチレンとメタクリル酸のバッチ乳化共重合系において、水相を攪拌してモノマー滴を生じさせない“攪拌効率の悪い系”と、モノマー/水境界面を攪拌して微小なモノマー滴を発生させる“攪拌効率の良い系”で重合を行うことで、粒子内カルボキシル基分布状態の異なる粒子が得られることを、透過型電子顕微鏡観察により定性的に明らかにした。

本研究では、これまでに高分子微粒子の表面及び内部の官能基の定量や分布状態の推察を行ってきたITC(等温滴定型熱量計、ITC4200, CSC社製)を用いて、両攪拌系で作製した粒子の内部のカルボキシル基分布状態を定量的に評価することを試みた。

具体的な実験方法としては、乳化共重合中、経時的にサンプリングを行い、メタノール中に分散させることで、粒子中のモノマーを瞬間的に取り除いた。ITCを用いてポリマー粒子表面のカルボキシル基と水酸化カリウムの中和熱量を測定し、各時間における粒子表面のカルボキシル基を定量した。それらの結果を重ね合わせることにより、粒子内のカルボキシル基分布状態を推察した。

得られた均一系のメタクリル酸水溶液と不均一系のサンプルエマルションのITCチャートのピークを比較し、ピーク幅がほぼ一致することから、水酸化カリウムは粒子表面層に存在するカルボキシル基のみと中和反応をおこし、中和熱が測定されたことを確認した。これらのピーク面積より算出した、各サンプリング時間の粒子表面カルボキシル基量をFig. 1に示した。攪拌効率の悪い系(●)では、粒子内部から表面に向かってカルボキシル基濃度が減少し、粒子内部にカルボキシル基が偏在化しており、攪拌効率の良い系(O)では、粒子内部のカルボキシル基濃度がほぼ均一であるという結果が得られた。この結果は、当研究室の以前の検討を支持するものであった。また、攪拌効率の悪い系では、重合過程で粒子が積層するように成長しており、従来の乳化重合のメカニズムとは異なる

る興味深い重合系であることがわかった。

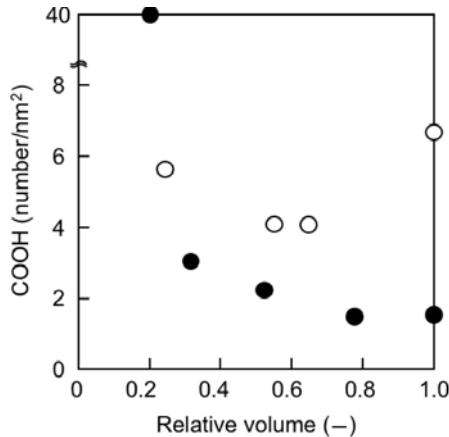


Fig. 1 Number of carboxyl groups at the surface of P(S-MAA) (MAA 10 mol%) particles prepared by batch emulsion copolymerizations with inefficient (●) and efficient (○) stirring as estimated from ITC data at 25°C

(2) メタクリル酸の乳化共重合により作製される高分子微粒子中のカルボキシル基分布に与える攪拌の影響に関する検討

これまでに高分子微粒子の表面及び内部の官能基の定量や分布状態の推察を行ってきた等温滴定型熱量計(ITC, ITC4200, CSC社製)を経時的に用いて、両攪拌系で作製した粒子の内部のカルボキシル基分布状態を定量的に評価し、その重合挙動に関する詳細な検討を行った。

ITC測定により、攪拌効率の悪い系では、粒子内部から表面に向かってカルボキシル基濃度が減少し、粒子内部にカルボキシル基が偏在化しており、攪拌効率の良い系では、粒子内部のカルボキシル基濃度がほぼ均一であるという結果が得られた。メチルイソブチルケトン(MIBK)を用いて作製された粒子の熱力学的に安定な内部構造を調べた結果を下図に示した。攪拌効率の悪い系では、コア部に存在した親水性のメタクリル酸成分を多く含むポリマーが、処理後は粒子表面側に分布した(a, b)ことから、熱力学的に不安定な状態で粒子が成長したと考えられる。一方で、攪拌効率の良い系では、処理前後で構造は変化せず(c, d)、熱力学的に安定な状態で粒子が成長したと考えられる。重合時にこのような熱力学的な差が生じる要因として粒子中のモノマー量が考えられた。そこで、経時的に粒子中スチレンモノマー濃度を測定した。攪拌効率の悪い系では、重合中常に低い値をとり、粒子はガラス状態で重合が進行したことが示された。一方で、攪拌効率の良い系では、重合初期に飽和量に近いモノマーを含有していたことから、粒子が十分にモ

ノマーを含んだ状態で、重合が進行したと考えられる。これらの結果より、攪拌効率の悪い系では、粒子中モノマー濃度が低いために重合が粒子表面付近で進行し、分散重合のように生成ポリマーが積層するように粒子が成長したと考えられる。そのため、重合初期に生成したメタクリル酸を多く含むポリマーは粒子中心付近に分布したと推察された。

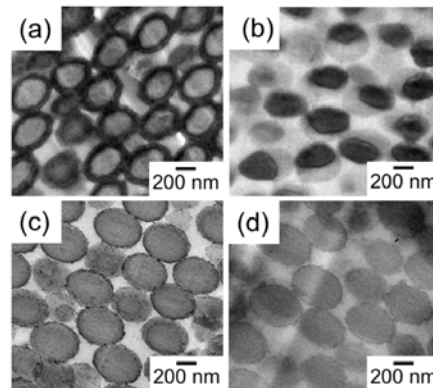


Fig. 1 TEM photographs of ultrathin cross sections of P(S-MAA) (MAA: 10 mol%) particles prepared by batch emulsion copolymerizations with inefficient (a, b) and efficient (c, d) stirring, which were stained with RuO₄, before (a, c) and after (b, d) the organic solvent treatment

(3) 水分散高分子微粒子のガラス転移温度(Tg)に関する研究

研究代表者らは、生化学用に開発された断熱型高感度示差走査熱量計を用いることにより水分散状態における高分子微粒子のTgが直接評価可能であるという報告を受け、その評価方法の確立とともにさらなる知見の蓄積を目指している。水分散状態のTgは高分子エマルションの応用を考える上で重要な物性であるにも関わらず、装置の都合によりこれまで直接評価ができておらず、本検討は学術的にも工業的にも興味ある話題を提起している。これまでに、ベースポリマーの親水性が水分散状態のTgに与える影響、及びカルボキシル基を導入した高分子微粒子についてアルカリ中和がTgに与える影響を検討し、その影響を明らかにした。さらに一連の検討を通し、ベースポリマーの親水性により粒子中の含水状態が大きく異なることを示唆する興味深い結果も得られている。

ところで、研究代表者が所属する研究室では、高分子粒子合成時に用いたノニオン性界面活性剤が、粒子内部に吸蔵されていることを見出し、この吸蔵化現象について詳細に検討を進めており、吸蔵化現象の発生には、モノマーの親水性が大きく界面活性剤の水和が阻害される系ほど、吸蔵量も増加するという傾向を明らかにしている。

この吸蔵化現象は、粒子の安定化に寄与する界面活性剤量を減少させるだけでなく、粒子の物性にも大きな影響を及ぼすと考えられる。本研究では、高分子微粒子の Tg に及ぼす吸蔵化界面活性剤の影響を検討した。

無乳化剤乳化重合 (EF) 系および乳化重合 (EP) 系の結果を比較したところ、どのポリマー種においても EP 系の Tg の方が低く、吸蔵化された界面活性剤が粒子内に呼び込まれた水とともに可塑剤として働いていることが示唆された。しかしながら、吸蔵化界面活性剤により粒子内に呼び込まれた水はドメインを形成し、粒子内ポリマー鎖を可塑化する働きが弱いことを示していると考えられる。これは、当研究室で提案している、吸蔵化界面活性剤を利用した多中空粒子創製法の生成メカニズムを支持する結果であった。

以上のように、熱量測定により、電子顕微鏡で観察することが出来ないような小さな水ドメイン存在の可能性が示唆され、さらなる水分散状態の高分子微粒子の機能・構造解析に大きな知見を得ることができた。

含水したゲル状態での測定が可能な固体 NMR プローブを用いて、粒子内に存在する水を定量することにより、粒子内の水の分布状態から、官能基の分布状態を推察する試みに着手したものの、今後の大きな検討課題として残っている。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 2 件)

- ① Toyoko Suzuki, Miyuki Yanagisawa, Masayoshi Okubo, A Novel Estimation Method for Distribution of Carboxyl Groups Within Copolymer Particles Using Isothermal Titration Calorimeter, *Macromol. Symp.*, in press
- ② 鈴木登代子, 機器分析を用いた高分子微粒子のキャラクタリゼーションに関する研究, 日本接着学会誌, 44, 307-312 (2008)

[学会発表] (計 7 件)

- ① Amorn Chaiyasat, Preyapoon Chaiyasat, 鈴木登代子, 大久保 政芳, 水分散高分子微粒子のガラス転移温度, 第 15 回高分子ミクロスフェア討論会 (2008. 11. 14, 神戸大学)
- ② Toyoko Suzuki, Miyuki Yanagisawa, Masayoshi Okubo, Estimation for distribution of carboxyl groups within carboxylated copolymer particles prepared by batch emulsion copolymerization under different stirring conditions, Asia Polymer

Symposium (APOSYM/2008, 2008. 10. 12, 済南大学, 中国)

- ③ Miyuki Yanagisawa, Toyoko Suzuki, Masayoshi Okubo, Effect of stirring conditions on distribution of carboxyl groups within copolymer particles prepared by batch emulsion copolymerization (APOSYM/2008, 2008. 10. 12, 済南大学, 中国)
- ④ Toyoko Suzuki, Miyuki Yanagisawa, M. Okubo, Estimation for distribution of carboxyl groups within carboxylated copolymer particles prepared by batch emulsion copolymerization under different stirring conditions, Polymer Colloids: From Design to Biomedical and Industrial Applications (2008. 7. 23, プラハ, チェコ)
- ⑤ 柳澤みゆき, 鈴木登代子, 大久保政芳, 不飽和カルボン酸の乳化共重合により作製された高分子微粒子中のカルボキシル基分布の等温滴定型熱量計を用いた評価, 第 57 回高分子学会年次大会 (2008. 5. 26, パシフィコ横浜)
- ⑥ 柳澤みゆき, 鈴木登代子, 大久保政芳, 乳化重合により作製されたカルボキシル化高分子微粒子中のカルボキシル基分布, 第 53 回高分子研究発表会 (神戸) (2007. 7. 20, 兵庫県中央労働センター)
- ⑦ 鈴木登代子, 機器分析を用いた高分子微粒子のキャラクタリゼーションに関する研究, 第 45 回日本接着学会年次大会 (2007. 6. 28, 東京大学弥生講堂)

[その他]

○受賞

2007 年度 日本接着学会進歩賞
鈴木登代子
機器分析を用いた水存在下での高分子微粒子のキャラクタリゼーションに関する研究

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木登代子 (Suzuki Toyoko)
神戸大学・大学院工学研究科・助手
研究者番号: 40314504

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし