

学位論文題名

Studies on Polymeric Microspheres Prepared by the Free Radical Copolymerization of Hydrophilic Macromonomers and Styrene

(親水性マクロモノマーとスチレンの共重合により得られるマイクロスフェアに関する研究)

学位論文内容の要旨

本研究は、機能性マイクロスフェアを合成することを目的に、種々の親水性マクロモノマーと代表的な疎水性モノマーであるスチレン (St) をコモノマーに選り共重合を行い、得られたマイクロスフェアに関する知見をまとめたものである。まず、ポリエチレングリコール (PEG) マクロモノマーと St との共重合を行った。この共重合系について速度論的な検討を加え、得られた共重合体の粒径を TEM により測定した。次に、マイクロスフェアの表面にポリカチオンおよびポリアニオン鎖を導入することを目的に、四級化 4-ビニルピリジン (4VP) マクロモノマーおよび tert-ブチルメタクリレート (t-BMA) マクロモノマーを合成し、St との共重合を行った。得られたマイクロスフェアの粒径を TEM および SEM により観察し、ESCA による表面分析によりマイクロスフェアの生成機構について検討し、水分散性を調べた。

第 2 章では、末端メタクリロイル型 PEG マクロモノマー (MMA-PEG) および末端ビニルベンジル型 PEG マクロモノマー (St-PEG) と St との共重合を均一系溶媒の DMF および不均一系溶媒であるエタノール/水混合溶媒中で行い、速度論を検討した。単重合では各重合率における重合速度の変化がみられなかったが分散重合となる共重合においては変化が確認された。さらに、St-PEG および MMA-PEG の単独及び共重合の成長と停止の速度定数の割合 ($k_p/k_t^{0.5}$) は St よりも高く、また分散重合ではより大きな値を示した。エタノール/水混合溶媒ではマイクロスフェアが生成する分散重合となるが、グラフト共重合体の疎水性の幹部分が溶媒に不溶なため凝集し、マイクロスフェアが生成する機構と良く一致した。

第3章では、開始剤として水溶性のVA-061および疎水性のBPOを用いてエタノール/水中でMMA-PEGマクロモノマーとStとの共重合を行いミクロスフェアを合成し、得られたミクロスフェアの粒径をTEMにより測定した。親水性および疎水性の開始剤を用いて得られたミクロスフェア粒径を測定した結果、77から127nmの粒径分布が狭いものであった。疎水性の開始剤を用いた場合にはミクロスフェアの核内部に開始剤が疎水性モノマーと共に取り込まれ、成長ラジカルと開始剤との停止反応起こりやすくなるために粒径が小さくなる傾向が認められた。

第4章では、MMA-PEGマクロモノマーはStと様々な温度で共重合を行い、全体の活性化エネルギーを評価した。分散重合系においては、全体の活性化エネルギーは主として生長反応の活性化エネルギー(E_p)に従う。停止反応は連鎖移動により行われ、開始反応は発生したラジカルと複合体を形成することにより起こるため、停止反応の活性化エネルギー(E_t)と開始反応の活性化エネルギー(E_a)はあまり影響を受けない。単独重合においては、 E_p 、 E_t 、と E_a はそれぞれ粘度と開始剤効率に関係している。分散重合に対する全体の活性化エネルギーは48kJ/molであった。

第5章では、ポリカチオン鎖を表面に持つミクロスフェアを四級化4VPマクロモノマーとStの共重合により合成した。エタノール/水の比を変化させ、また四級化4VPマクロモノマーの分子量を変化させ共重合を行い、ミクロスフェアの粒径をTEMにより測定した結果、110から420nmの粒径を持ち粒径分布が狭いことが明らかになった。水の割合を多くすると疎水性のStはミクロスフェアにより容易に取り込まれるため粒径が大きくなると結論された。同様に、マクロモノマーの分子量が高くなると、安定化の効率が高くなるため、得られたミクロスフェアの粒径は小さくなると考えられた。また、得られたミクロスフェアの表面をESCAによる表面分析した結果より、PEGマクロモノマーと同じように四級化4VP鎖がミクロスフェアの表面に集積した。次に、ミクロスフェアの表面にポリカチオンを有するミクロスフェアの種々の食塩濃度における水中での分散性について濁度を評価した。食塩濃度が高い方が濁度が低下し、食塩濃度が高くなるとカチオン性のポリマーに Cl^- が対イオンとして働きポリカチオン鎖のイオン反発が少なくなり、ポリマー鎖が収縮してミクロスフェアが凝集し、水中で

の分散性が低下したと理解された。

第6章では、ポリアニオン鎖を表面に持つミクロスフェアを t-BMAマクロモノマーとStとの共重合により合成し、粒径を観察し、ミクロスフェアの生成機構と水中での分散性について検討した。マクロモノマーの仕込み量を変化させ、また、マクロモノマーの分子量を変化させ共重合した。粒径をSEMにより測定した結果、810から1600nmの粒径を持つミクロスフェアであることが分かった。マクロモノマーの仕込みの量が増加すると、また、マクロモノマーの分子量が高くなると、ミクロスフェアの粒径が小さくなり、四級化4VPマクロモノマーを用いた系と同様の傾向を示した。また、得られたミクロスフェアの表面をESCAにより表面分析した結果、PEGマクロモノマーおよび四級化4VPマクロモノマーを用いた場合と同様に t-BMA鎖がミクロスフェアの表面に集積していることが明らかとなった。そこで、得られたミクロスフェアを加水分解により表面のポリt-BMA鎖をポリメタクリル酸鎖に変化させ、ポリアニオン鎖を表面に持つミクロスフェアに誘導した。次に、この表面にポリアニオン鎖を有するミクロスフェアの種々のpHによる水中での分散性について、濁度を測定することにより評価した。比較的高いpHではカルボキシル基の解離によりポリアニオン鎖が反発し良好な分散状態が見られ、pH変化に応答し分散状態を変化させることが可能となった。

以上、本研究の結果、1) 親水性マクロモノマーと疎水性モノマーとの共重合によりミクロスフェアが得られることを基に、ノニオン性、カチオン性及びアニオン性ミクロスフェアを合成した。2) St-PEG及びMMA-PEGマクロモノマーの単独重合、分散重合の成長と停止の速度定数の割合 ($k_p/k_t^{0.5}$) はStよりも高く、また分散重合ではより大きな値を示した。3) ESCAにより表面分析の結果、それぞれのマクロモノマー鎖がミクロスフェア表面に集積していることが明らかになった。4) カチオン性ミクロスフェアの水分散性はイオン強度に応答し、アニオン性のものはpH変化に応答した。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 戸 倉 清 一
副 査 教 授 引 地 邦 男
副 査 教 授 長 田 義 仁
副 査 教 授 明 石 満

(鹿児島大学工学部)

学位論文題名

Studies on Polymeric Microspheres Prepared by the Free Radical Copolymerization of Hydrophilic Macromonomers and Styrene

(親水性マクロモノマーとスチレンの共重合により得られるミクロスフェアに関する研究)

古くから知られているコロイドは、低分子量ながら親水性部分と疎水性部分とを分子内に持ち、水中で親水性部分を外側にして疎水性部分が凝集する特殊な分子集団であることが知られている。このコロイドは人間生活のあらゆる部分で活用されているが、石鹸による洗浄作用がその典型的な例である。高分子化合物も親水性部分と疎水性部分にわけて構成させると、水中では親水性基が外側で疎水性基が内部に埋め込まれた形で溶け込むことが知られている。またこの時、水中あるいは水-有機溶媒混合系で重合すると共重合体を形成する疎水性部分同志が凝集して外部に親水性基群を配したコロイド様形態（マクロコロイド）になることは知られている。しかし、この共重合には乳化剤や分散剤が必要なため、これらの薬品を取り除くのが困難で医用材料等に使うことは出来なかった。MEDYAN RIZA氏は、反応性高分子化合物（マクロモノマー）に低分子化合物（ビニルモノマー）を乳化剤や分散剤を加えない単純な系で共重合させることに成功し、この分野での新しい方向を見いだした。氏は、親水性と疎水性2種の開始剤を用いてエタノール/水中でメチルメタクリレート（MMA）-ポリエチレングリコール（PEG）マクロモノマーとスチレン（St）との共重合を行ないミクロスフェアを合成した。親水性および疎水性の開始剤を用いた重合ではミクロスフェア粒径が、77から127nmの粒径分布が狭いものであった。疎水性の開始剤を用いた場合にはミクロスフェアの核内部に開始剤が疎水性モノマーと共に取り込まれ、

成長ラジカルと開始剤と間に停止反応が起こり易くなるために粒径が小さくなる事を見出した。さらにポリカチオン鎖を表面に持つミクロスフェアを四級化4-ビニルピリジン(4VP)マクロモノマーとStの共重合により合成している。この際エタノール/水の比、または四級化4VPマクロモノマーの分子量を変化させ共重合を行なうと、ミクロスフェアの粒径は110から420nmで粒径分布が狭くなることを見出した。マクロモノマーの分子量が高くなると、ミクロスフェアの粒径は小さくなる、このミクロスフェアの表面はPEGマクロモノマーと同じように四級化4VP鎖がミクロスフェアの表面に集積していることを見出している。次いでポリアニオン鎖を表面に持つミクロスフェアをメタクリル酸t-ブチレート(t-BMA)マクロモノマーとStとの共重合反応に際してマクロモノマーの仕込みの量が増加すると、あるいはマクロモノマーの分子量が高くなると、ミクロスフェアの粒径が小さくなることを見出した。また、得られたミクロスフェアの表面は、前と同様にt-BMA鎖がミクロスフェアの表面に集積していることを明らかにした。

また、この系で外側に親水性基を配した親水性マクロコロイド、あるいは疎水性基を配した疎水性マクロコロイドの調製が溶媒の変換と言う簡単な操作で調製出来ることを見いだしている。これは、このマクロコロイドを生医学材料として使った場合、親水性物質でも疎水性物質でも簡単にマクロコロイドの中へ包接して動物体内の任意のところへ運搬できることを示唆している。一連の成果は、高分子合成化学分野に単純で確実な手法を導入し全く新しい分野への道を拓いた点で高く評価できる。よって審査員一同はMEDYAN RIZA氏が博士(理学)の学位を得るのに十分な資格があると判定した。なお博士後期課程在学期間を2年3ヶ月に短縮して終了させる理由は、上記の理由の他に、MEDYAN RIZA氏が高分子と言う概念の殆ど無い国からの留学生にも係わらず、短期間にこの様に高いレベルの研究を達成した能力と努力に対する評価も加わったものであることを申し添える。