

ガラスビーズ充填リアクターによる高分子ナノ粒子の合成

山本 徹也^{1*}, 堀 夏英¹, 森野 あゆみ¹, 奥田 素晴², 神田 英輝¹

Synthesis of Polymer Nano Particle using Packed Reactor with Glass Beads

Tetsuya Yamamoto^{1*}, Natsuhide Hori¹, Ayumi Morino¹, Subaru Okuda² and Hideki Kanda¹

Received 23 July 2024; Accepted 19 September 2024

Soap-free emulsion polymerization was carried out to synthesize polymer nano particles using the packed reactor with glass beads whose sizes were ranging from 15 to 90 μm . The hydrogen bonding between water and glass bead reduced the fluidity of water solvent. As a result, the motions of the particles through the polymerization were suppressed to decrease their collision frequencies for growth. The particle size was under 100 nm and controllable with the glass beads size. The packed reactors was change to be ice reactor by freezing, which enabled the polymer nano particles to be synthesized.

Keywords: Nano particle, Polymerization, Packed reactor, Ice reactor.

1. 緒 言

高分子微粒子は医薬、接着、電子デバイス、複合材料の分野で利用されている[1,2]。特にドラッグデリバリーに関する研究領域では界面活性剤フリーでのナノサイズ(100 nm 未満)の高分子微粒子の調製が強く求められている[3]。一般的にビルドアップ法で合成される微粒子のナノサイズ化には界面活性剤を添加し、生成粒子同士の反発力を強化することで凝集成長を抑制し達成される。乳化重合、ミニエマルジョン重合と呼ばれる合成方法はこの原理を利用している[4–6]。われわれは界面活性剤フリーの系でビルドアップ法による高分子微粒子の生成・成長メカニズムを分子レベルで明らかにし、その中で微粒子の成長はバルクで発生する二次粒子のヘテロ凝集が支配的であるという重要な知見を見出した[7,8]。すなわちナノサイズ化を実現するためには生成粒子の運動を抑え衝突頻度を低下させることが重要である。そこで溶媒の運動を抑制し対流を弱める方法を検討してきた。具体的には反応器内に三次元網目構造[9–11]やガラスビーズ[12]を導入することで溶媒–壁面間相互作用の影響を大きくした。その効果により水溶媒の対流による生成粒子

の運動は抑制され、粒子の衝突頻度に起因する成長が阻害されるので、界面活性剤フリーでナノ粒子が得られるようになった。本研究ではリアクターに充填したガラスビーズ間の反応空間を満たす溶媒を凝固することでさらに運動を抑制し、界面活性剤フリーで高分子微粒子のナノサイズ化を検討したので報告する。

2. 実験方法

2.1 ガラスビーズ充填リアクターとアイスリアクターによる重合反応

反応容器には 6 mL スクリュー管を用い、この内部にガラスビーズを充填しガラスビーズ充填リアクターとした。この時の空隙率は 45.8%であり、充填層の画像解析よりガラスビーズ間の最近接平均距離は 4.78 μm であった[12]。充填するガラスビーズのサイズは公称値 15–90 μm である。これを篩($\phi 75 \times 20$ 63 μm , サンポー)にかけ分級し、サイズ分布の異なるガラスビーズを調製した。

スクリュー管底部から順に原料モノマー、ガラスビーズ、開始剤水溶液、さらにガラスビーズを投入し充填層リアクターを構築した。底部から加熱し反応器側面から紫外線を照射することで重合反応を進行させ高分子微粒子を調製した。加熱によりリアクター底部から塔頂部に向かって温度勾配に依存するモノマーの物質移動(ソレー効果)が起こり、モノマーの滞留時間が反応温度によって変化する。溶媒の運動を低減させるためにガラスビーズ充填リアクターを冷凍庫内に静置しアイスリアクターとする方法についても検討した。

スチレン(富士フィルム和光純薬株式会社) 13 mg,

¹ 名古屋大学大学院 工学研究科
(〒 464-8603 愛知県名古屋市千種区不老町)
Graduate School of Engineering, Nagoya University
(Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya, Aichi 464-8603, Japan)

² 名古屋大学 工学部
(〒 464-8603 愛知県名古屋市千種区不老町)
School of Engineering, Nagoya University
(Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya, Aichi 464-8603, Japan)

* Corresponding Author yamamoto.tetsuya@material.nagoya-u.ac.jp

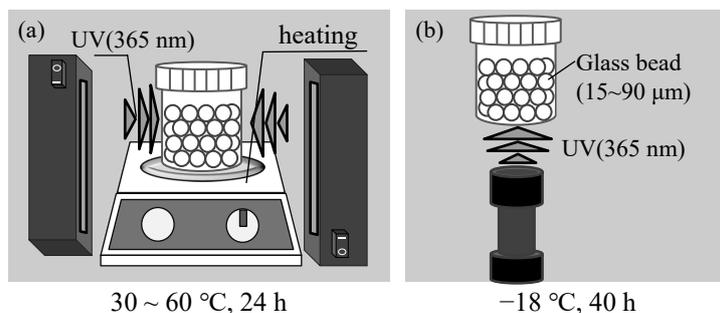


Fig. 1 Experimental system: (a) packed reactor; (b) ice reactor

蒸留水 (Auto Still WG250, ヤマト科学) 2 g を反応容器に加え、反応器底部の温度をヒーター (RCH-20L, 東京理化工機) で 30~60°C に調整し、水溶性重合開始剤である過硫酸カリウム (KPS, 富士フィルム和光純薬株式会社) 1 mg をガラスビーズ充填リアクターに加えた後、室温下で暗室に静置し紫外線 (波長 365 nm, LUV-16, アズワン) を照射してソープフリー乳化重合を開始した。この時の加熱操作と紫外線照射により開始剤が分解しラジカルが発生し、スチレンとラジカル重合を開始する。重合の反応時間を 24 時間とし、生成した高分子微粒子を回収した。

アイスリアクターを用いる場合、スチレンをリアクター全体に均一に配置するため、スチレンと蒸留水を超音波 (MCS-2, アズワン) 乳化しエマルジョンを調製し、ここに開始剤 KPS を溶解させた。このエマルジョンは 5 時間以上白濁を示し分散安定性を維持した。モノマーと開始剤濃度については上記の重合実験と同じである。調製した溶液をガラスビーズ充填リアクターに投入し冷凍庫に 5 時間静置した後、紫外線 (UV-LED ライト, コンテック) を反応器底部から照射することでソープフリー乳化重合反応を進行させた。40 時間紫外線を照射した後、冷蔵庫でアイスリアクターを解凍し生成高分子微粒子を回収した。

これらの操作を装置概略図として Fig. 1 にまとめた。

2.2 評価方法

重合反応後、生成物を回収し雲母表面に滴下し、真空乾燥を行いオスミウムコーティング (OPC60A, Filgen) による前処理後、電子顕微鏡観察用の試料とした。微粒子の表面形態観察には走査型電子顕微鏡 (FE-SEM, JSM-7500FA, JEOL) を用いた。微粒子の粒子径は SEM 像から 300 個以上の粒子の径を計測し個数平均値 D_p を算出し、Eq. (1) に基づいて変動係数 CV 値を計算した。

$$CV [\%] = \left(\frac{\text{標準偏差}}{\text{平均値}} \right) \times 100 \quad (1)$$

合成した粒子表面と分散安定性を評価するために、ゼータ電位の測定を Zetasizer (Nano-ZS, Malvern Panalytical) で行った。

重合生成物の重量を熱重量測定装置 (STA7200, Hitachi High-Tech Sci.) により計測し、原料モノマー重量に対する収率を算出した。

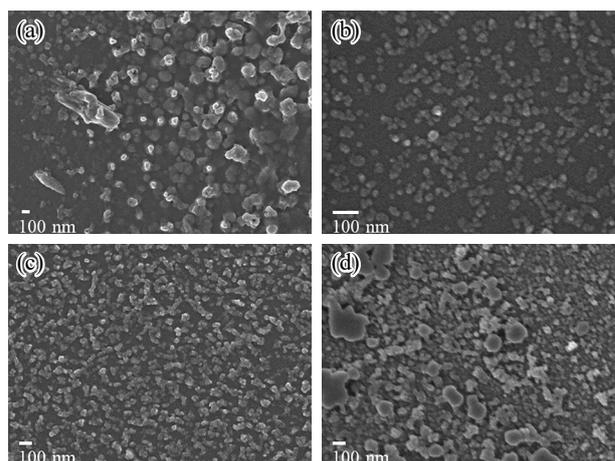


Fig. 2 SEM images of polystyrene particles synthesized using packed reactor with UV irradiation at following temperature: (a) 30°C; (b) 40°C [12]; (c) 50°C; (d) 60°C

Table 1 Effect of temperature on size properties of particle synthesized by the packed reactor

Temperature [°C]	30	40	50	60
Average size, D_p [nm]	67.6	27.3	27.4	33.6
CV [%]	57.2	22.3	25.1	43.4
Yield [%][12]	40.7	78.3	32.7	22.1

3. 実験結果および考察

3.1 ガラスビーズ充填リアクター

スクリー管に 15~90 μm のガラスビーズで充填したリアクターでソープフリー乳化重合を行った結果を Fig. 2 に示す。紫外線照射条件下で温度を 30, 40, 50, 60°C に調整した。得られた粒子サイズについてまとめた結果を Table 1 に示す。いずれの条件においても 100 nm 未満のナノ粒子が調製されており、ガラスビーズを用いない従来型のリアクターで合成される微粒子のサイズが 130 nm 以上[13]であることを考慮すると本反応器の有用性を明らかにすることができた。30°C の場合、反応器底部と塔頂部の温度差が小さくモノマーの物質移動が緩慢で、反応器底部のモノマー濃度が局所的に高くなりサイズの大きい粒子ができやすくなったと考えられる。60°C の場合、逆に反応器底部と室温雰囲気塔頂部との間の温度勾配が大きく塔頂部のモノマー濃度が高くなりサイズの

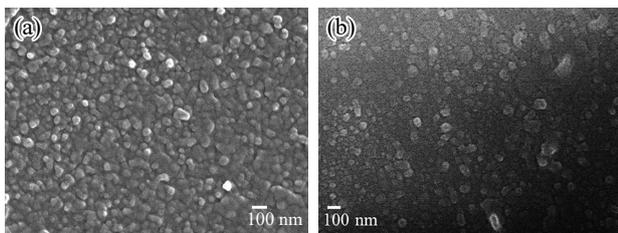


Fig. 3 Effect of glass beads size packed in the reactor on particle size of polystyrene particles with UV irradiation at 40°C: (a) 15–63 μm; (b) 63–90 μm

大きい粒子が生成した。また、温度上昇に伴いラジカル発生速度が高まるのでモノマーの消費速度が増大する。40°C の場合の生成高分子の収率が最大値を示したこと [12] および CV 値を考慮すると反応温度 40°C が最適であり、ガラスビーズ充填リアクターによるナノサイズ化には温度勾配に依存するモノマーの物質移動、すなわち原料モノマーの滞留時間と消費速度の最適化が重要である。

ガラスビーズ間に生じる反応空間を制御するために、充填するガラスビーズを篩い操作により分級し、篩上と篩下のそれぞれのガラスビーズを用いてガラスビーズ充填リアクターを用意した。この反応器を用いて同様のソープフリー乳化重合を紫外線照射のもと 40°C で行ったときの実験結果を **Fig. 3** に示す。篩分級後のガラスビーズのサイズは 15~63 μm となり反応器内の空間の分画が細かくなり、より小さなナノ粒子 ($D_p = 27.2$ nm) が得られやすく、一方篩上のガラスビーズのサイズは 63~90 μm となるので分画された空間が広く溶媒の運動の抑制効果が弱まるため、大きなナノ粒子 ($D_p = 48.9$ nm) が得られやすいことが明らかになった。

3.2 アイスリアクター

Fig. 3 の結果を得たそれぞれのガラスビーズ充填リアクターについて、冷凍庫内に 5 時間静置しアイスリアクターとした。これらのリアクター底部から紫外線を照射してソープフリー乳化重合を行って得られた微粒子の SEM 像を **Fig. 4** に示す。いずれもナノ粒子が合成されていることが明らかになった。得られた高分子微粒子の D_p 、CV 値と収率についてまとめた結果を **Table 2** に示す。それぞれの粒子のゼータ電位を測定したところ -58.5 mV、-52.8 mV であったことから、溶媒が水である場合と同様に水中でも紫外線により KPS が分解しスチレンモノマーとのラジカル重合が進行し、開始剤分解切片に硫酸基が含まれているので水中で負の帯電を示すナノサイズの高分子微粒子が生成したと考えられる。二種類のガラスビーズの充填リアクター間では生成高分子微粒子のサイズに関して顕著な違いを観察することができな

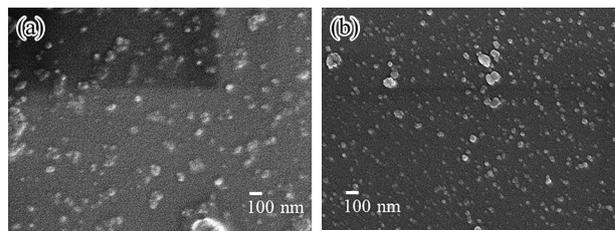


Fig. 4 SEM images of polystyrene particles synthesized using ice reactor with UV irradiation with glass bead size: (a) 15–63 μm; (b) 63–90 μm

Table 2 Size properties of particle synthesized by the ice reactor

Glass bead size [mm]	15–63	63–90
Average size, D_p [nm]	39.4	31.6
CV [%]	23.5	27.7

かった。よって、ガラスビーズサイズによる空間の細分化効果よりも溶媒を凝固させた効果の方が生成粒子径に与える影響が大きいと考えられる。溶媒を凝固させることで析出した生成微粒子の運動が抑制され衝突、凝集による成長を阻害された結果、界面活性剤フリーでナノサイズの高分子微粒子が調製できたと考えられる。

4. 結 言

反応器内部に溶媒の流動性を抑制する構造を構築することで、界面活性剤フリーで高分子微粒子のナノサイズ化を実現することに成功した。反応器にガラスビーズを充填すると、ガラスビーズ表面と水との相互作用により溶媒の運動が抑制される。また溶媒を凝固させた場合は、さらに溶媒の運動が抑えられる。これらの溶媒の運動を抑制する効果により、生成微粒子の反応器内での対流による運動を抑えることができる。その結果、粒子同士の衝突、合一、凝集による成長を阻害することができ界面活性剤フリーで 100 nm 未満の高分子微粒子を合成することができた。特に溶媒を凝固させた場合、モノマーエマルションのサイズが反応後に得られる粒子の径に影響を与えることが考えられ、今後の検討課題の一つである。本研究により、従来の反応器内部に任意の充填物や構造体の導入、温度により溶媒の状態を制御することで新しいナノ粒子合成技術の開発が期待される。

[謝辞] 本研究は粉体工学情報センターによる 2024 年度 (第 20 回) 研究助成を受けて遂行されたものである。ここに感謝の意を表す。

Nomenclature

D_p : Average size [nm]

References

- [1] G. Caiyan, C. Guangming, Conducting polymer/carbon particle thermoelectric composites: Emerging green energy materials, *Compos. Sci. Technol.* 124 (2016) 52–70.
- [2] T. Yamamoto, S. Yabushita, Enhancement of surface adhesion between carbon fiber and thermoplastic using polymer colloid dispersed in n-butanol, *Results Mater.* 16 (2022) 100322.
- [3] J. Y. Chung, J. H. Ko, Y. J. Lee, H. S. Choi, Y.-H. Kim, Surfactant-free solubilization and systemic delivery of anticancer drug using low molecular weight methylcellulose, *J. Control. Release* 276 (2018) 42–49.
- [4] C. S. Chern, H. Lim, N. A. Cala, Miniemulsion copolymerizations of styrene and methyl methacrylate in the presence of reactive costabilizer, *J. Appl. Polym. Sci.* 112 (2009) 173–180.
- [5] K. Tauer, H. Hernandez, S. Kozempel, O. Lazareva, P. Nazaran, Towards a consistent mechanism of emulsion polymerization—new experimental details, *Colloid Polym. Sci.* 286 (2008) 499–515.
- [6] A. Musyanovych, H. J. P. Adler, Hydroperoxide-containing terpolymers as inisurfs in emulsion polymerization of styrene, *Langmuir* 19 (2003) 9619–9624.
- [7] T. Yamamoto, Y. Kanda, K. Higashitani, Molecular-scale observation of formation of nuclei in soap-free polymerization of styrene, *Langmuir* 20 (2004) 4400–4405.
- [8] T. Yamamoto, M. Nakayama, Y. Kanda, K. Higashitani, Growth mechanism of soap-free polymerization of styrene investigated by AFM, *J. Colloid Interface Sci.* 297 (2006) 112–121.
- [9] S. Ouchi, N. Yamada, T. Yamamoto, Size control of polymer nanoparticles using 3D network structure as a reaction field, *J. Soc. Powder Technol., Japan* 58 (2021) 481–485.
- [10] S. Ouchi, H. Morikawa, M. Hara, T. Yamamoto, Nanosizing of polymeric particles by suppressing growth via heterocoagulation using a 3D micro-network reactor, *Powder Technol.* 405 (2022) 117530.
- [11] T. Yamamoto, Synthesis of polymer nanoparticles using methylcellulose gel as reactor, *J. Biol. Macromol.* 23 (2023) 37–45.
- [12] T. Yamamoto, A. Morino, H. Kanda, A. Seki, T. Ishigami, Environmental-friendly synthesis of polymer nanoparticles in packed reactor using glass beads, *Macromol. React. Eng.* in press (2024).
- [13] T. Yamamoto, T. Fukushima, Y. Kanda, K. Higashitani, Molecular-scale observation of the surface of polystyrene particles by AFM, *J. Colloid Interface Sci.* 292 (2005) 392–396.