

スプレーフラッシュ液/液相分離現象を利用した
微粒子作製と形態制御

令和 3 年度 修士論文
三重大学大学院工学研究科
博士前期課程 分子素材工学専攻

小川 凌央

目次

第一章 序論

1-1 緒言	・・・1
--------	------

第二章 実験

2-1 試料・試薬	・・・3
2-1-1 高分子試料	
2-1-2 溶媒	
2-2 実験装置	・・・5
2-2-1 スプレー装置	
2-2-2 研究用マルチエアーポンプ	
2-2-3 真空加熱乾燥機	
2-2-4 オートファインコータ	
2-2-5 電子プローブマイクロアナライザ	
2-2-6 音叉振動式粘度計	
2-2-7 レーザー回折式粒度分布測定装置	
2-2-8 ガス吸着型比表面積/ナノ細孔径評価装置	
2-2-8-1 比表面積解析	
2-2-8-2 メソ孔分布解析	

第三章 結果および考察

3-1 溶媒密度が微粒子形態に与える影響	・・・10
3-1-1 緒言	
3-1-2 実験手順	
3-1-2-1 溶液調製	
3-1-2-2 スプレー法	
3-1-2-3 吸引濾過	
3-1-2-4 真空乾燥	
3-1-2-5 表面形態観察	

3-1-3	結果および考察	・・・12
3-1-3-1	溶媒密度の関係が微粒子形態に与える影響	
3-2	異なる良溶媒により調製された微粒子の形態	・・・14
3-2-1	緒言	
3-2-2	実験手順	
3-2-2-1	溶液調製	
3-2-2-2	粒子径測定	
3-2-2-3	高分子溶液の粘度測定	
3-2-2-4	吸着量測定	
3-2-3	結果および考察	・・・17
3-2-3-1	異なる良溶媒により作製された微粒子の形態観察	
3-2-3-2	粒子径 (ImageJ を用いた SEM 像の粒子径測定)	
3-2-3-3	PS 濃度が 4 wt%における各良溶媒の高分子溶液粘度	
3-2-3-4	粒子径 (レーザー回折式粒度分布測定を用いた粒子径測定)	
3-2-3-4	異なる良溶媒により作製された微粒子の吸着量測定	
3-3	貧溶媒の添加による微粒子形態への影響	・・・51
3-3-1	緒言	
3-3-2	実験手順	
3-3-2-1	溶液調製	
3-3-3	結果および考察	・・・52
3-3-3-1	異なる混合溶液により作製された微粒子の形態観察	
3-3-3-2	粒子径 (レーザー回折式粒度分布測定に基づく粒子径評価)	
3-3-3-3	異なる混合溶液により作製された微粒子の吸着量測定	

第四章 総括

第五章 参考文献

謝辞

第一章 序論

1-1 緒言

近年、高分子微粒子は、作製方法の選択による幅広い粒子径範囲¹⁾や、表面改質による機能性の付与²⁾などの観点から、医療³⁻⁵⁾・材料分野⁶⁻⁸⁾など広範な分野で注目を集めている。そのため、目的に応じた微粒子を形成可能な構造制御技術が研究されている。中でも、多孔質微粒子はその大きな比表面積、調節可能な細孔特性により、多くの分野で使用されている。例えば、粒子のサイズや比表面積の調節は、薬物の放出速度および送達量の制御につながり^{9,10)}、高多孔質な粒子は空隙率を高め、低誘電率の達成などが望める¹¹⁾。そのため、微粒子の多孔性の制御に対しては、多くの関心が寄せられている。

高分子溶液の相分離プロセスには大別して2種類ある。熱的な刺激により起きる熱誘起相分離(Thermally Induced Phase Separation; TIPS)^{12,13)}と、高分子溶液の貧溶媒濃度の上昇により起きる非溶媒誘起相分離(Non-solvent Induced Phase Separation; NIPS)¹⁴⁻¹⁶⁾である。後者は、液/液相分離による高分子材料の形成を可能としている。このNIPSの技術を用いた沈殿法^{17,18)}を応用して高分子粒子を作製する方法がある。これは、目的とする高分子が溶解した高分子溶液を、その高分子の貧溶媒に滴下することで液/液相分離現象を誘発し、高分子粒子を作製する方法である(Figure 1)。なお、この方法において良溶媒と貧溶媒には混和性が必要である。

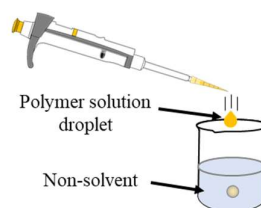


Figure 1. 沈殿法を用いた微粒子作製の模式図。

沈殿法を用いた液/液相分離による高分子溶液の液滴の組成変化は三成分相図によって説明できる(Figure 2)。高分子溶液の液滴が貧溶媒中に滴下されると(a)、溶媒の相互拡散が起こり、液滴内の貧溶媒濃度が上昇する(b)。そして、溶液組成がバイノーダルラインに達することで、高分子溶液の液滴内で高分子が豊富な

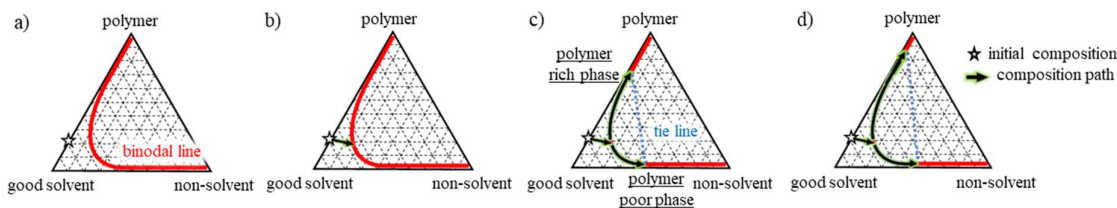


Figure 2. 三成分相図における沈殿法の高分子溶液の組成変化 a) 液滴生成、b) 貧溶媒濃度の上昇による組成変化、c) 相分離の開始、d) 高分子のガラス化による相分離の停止。

高分子リッチ相と、高分子が希薄な溶媒リッチ相に分離し(c)、相分離が進行する。最終的に、高分子リッチ相がガラス化することで相分離が停止し、粒子が形成される(d)。その際、粒子内部に取り残された溶媒リッチ相に対応する部分が細孔となる^{19,20)}。このように、沈殿法は、高分子溶液を貧溶媒に滴下する一段階の操作で粒子形成を可能としている簡便な方法である。しかしながら、マクロスケールな液滴サイズの場合、①高分子リッチ相のガラス化までの時間的制御が難しいこと。②表面に形成されるスキン層により、内部に溶媒が交換しないこと。③粒子表面と内部における相分離メカニズムが異なること。などの理由により、微粒子表面の形態制御は困難となっている。

本研究では、高分子溶液の滴下プロセスを再検討し、溶液を窒素ガスで粉碎して霧状にするスプレー装置を利用した方法（スプレー法）を提案する(Figure 3)。スプレー装置による滴下は、液滴をマイクロスケールにし、単位体積あたりの表面積を著しく増加させる。そのため、急速な相分離、ならびに、高分子微粒子の急速なガラス化を誘起し、スキン層が形成される前に相分離が完了することで、乳化剤フリーな新規多孔性微粒子の形成が期待される²¹⁾。

本研究では、従来の沈殿法などで観られる非溶媒誘起相分離現象では到達できない急速（フラッシュ）液/液相分離により、相分離の速度論的観点から、表面に細孔構造を有する微粒子をスプレー法により作製し、スプレー過程における微粒子の形成メカニズムの解明と細孔制御を目的にする。

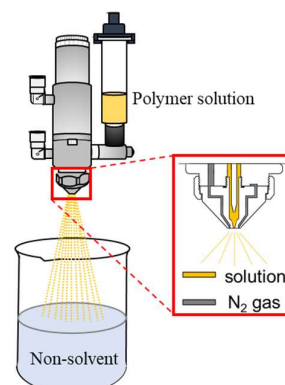


Figure 3. スプレー法の模式図.

第二章 実験

2-1 試料・試薬

2-1-1 高分子試料

高分子試料には、ポリスチレン (PS, 重量平均分子量 (M_w) = 280 kg/mol、シグマアルドリッチ社) を使用した。

2-1-2 溶媒

トルエン(PhMe)、クロロホルム(CHCl_3)はナカライテスク株式会社、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン(DO)、ジメチルホルムアミド(DMF)は、和光純薬工業株式会社の試薬特級を使用した。貧溶媒として、メタノール(MeOH)は、和光純薬工業株式会社の試薬特級を使用し、水(H_2O)は、日本ミリポア株式会社製の Elix・Milli-Q 水より得られた超純水を使用した。比抵抗は、 $18.2 \text{ M}\Omega\text{cm}$ であった。各試料の溶解度パラメータ、密度、 χ_{S-NS} を Table 1 に示す。

Table 1. 試料と溶媒の物性. ^{22, 23)}

Material	Solubility parameter ^{*1} [(MPa) ^{1/2}]	Density ^{*2} [g/mL]	χ_{S-NS}
Polystyrene (PS)	18.7	1.047	—
Toluene (PhMe)	18.2	0.867	2.14
Chloroform (CHCl_3)	19.0	1.489	1.85
Tetrahydrofuran (THF)	19.4	0.889	1.72
1,4-dioxane (DO)	20.5	1.034	1.37
Dimethylformamide (DMF)	22.7	0.949	0.79
Methanol (MeOH)	29.7	0.791	—
Water (H_2O)	47.9	1.000	—

^{*1}at 25 °C ^{*2}at 24 °C

Good solvent (S)

Non-solvent (NS)

χ_{S-NS} は良溶媒-貧溶媒(MeOH)間の親和性を表す相互作用パラメータであり、式(1)より求められる²⁴⁾。

$$\chi_{S-NS} = \frac{V_{NS}}{RT}(\delta_S - \delta_{NS})^2 \cdot \cdot \cdot \cdot (1)$$

ここで、 V はモル体積(cm^3/mol)、 R は気体定数($8.31 \text{ J/mol}\cdot\text{K}$)、 T は絶対温度、 δ_S 、 δ_{NS} はそれぞれ良溶媒(good solvent; S)および貧溶媒(non-solvent; NS)の溶解度パラメータを表す。 χ_{S-NS} が小さいほど、良溶媒-貧溶媒間の親和性が高いことを示す。したがって、PhMe、 CHCl_3 、THF、DO、DMFの順にメタノールとの親和性が強くなる。

2-2 実験装置

2-2-1 スプレー装置

スプレーバルブ (SV91, 株式会社サンエイテック)、スプレーバルブ専用コントローラー (SVC600, 株式会社サンエイテック社)、液圧コントローラーを窒素ポンベに接続することで、高分子溶液の噴霧を可能にしている(Figure 4)。液圧コントローラーは、高分子溶液に対する液圧、スプレーバルブ専用コントローラーは、液滴を砕く霧化圧力の調整を可能にしている。ここで、液圧とは高分子溶液を押し出す力のことで、霧化圧力はその押し出された高分子溶液を砕く力のことである。

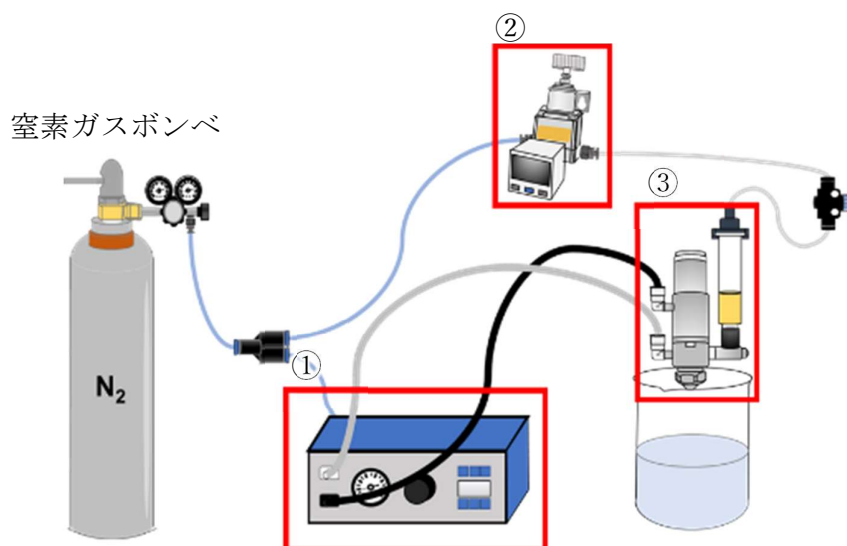


Figure 4. スプレー法の装置図 ①スプレーバルブ専用コントローラー、②液圧コントローラー、③スプレーバルブ。

2-2-2 研究用マルチエアーポンプ (LMP-100, アズワン株式会社)

スプレー法により作製された、微粒子が分散した貧溶媒の懸濁液に対して、微粒子を採取するため吸引濾過を行う際に、溶液を吸引する目的で使用した。

2-2-3 真空加熱乾燥機 (VOS-601SD, 東京理化器械株式会社)

フィルター上の試料の残留溶媒を揮発させるために使用した。ダイヤフラム真空ポンプ (V-100, BUCHI 社) を接続して、室温で 24 h 真空乾燥を行った。

2-2-4 オートファインコータ (JFC-1600, 日本電子株式会社)

本装置は本体部およびロータリーポンプ部から構成され、主に走査電子顕微鏡の試料作製機器として、非導電性試料への白金(Pt)コーティングを行うために使用した。条件は、スパッタリング電流 30 mA、スパッタリング時間 30 s で行った。Pt の厚みは約 5 nm であった。



Figure 5. オートファインコータ.

2-2-5 電子プローブマイクロアナライザ (SEM, JXA-8530F, 日本電子株式会社)

電子レンズを使って電子線を微小径に集束し、試料上に照射する。この入射電子ビームを試料上に走査させ、試料から放射される二次電子像 (主に試料表面の微細な凹凸像) などを検出することで SEM 像を得た。本実験では、表面形態の観察のみに使用し、元素分析は行っていない。本装置は、通常 EPMA と省略されるが、上記のように SEM 観察のみに使用したため、SEM と省略した。観察条件は、加速電圧 15 kV、照射電流 3.0×10^{-9} で行った。



Figure 6. EPMA.

2-2-6 音叉振動式粘度計 (SV-A, 株式会社エー・アンド・デイ)

流体中で、振動子を共振させ、振動子を一定振幅で動かすのに必要となる加振力 (トルク) を測定する。加振力は液体の粘性抵抗に比例することから粘度を求める。高分子溶液の粘度測定に使用した。一回の測定に必要な高分子溶液は 10 mL であった。

2-2-7 レーザー回折式粒度分布測定装置 (SALD-2000, 島津製作所株式会社)

微粒子の粒子径測定に用いた。粒子径測定には、物質・材料研究機構(NIMS)が所有するレーザー回折式粒度分布測定装置 SALD-2000 を使用した。測定範囲は $0.03\ \mu\text{m}$ ~ $1000\ \mu\text{m}$ 、光源は波長 $680\ \text{nm}$ の半導体レーザーであった。懸濁液中の粒子群にレーザー光を照射し、試料から得られる回折・散乱光の強度分布パターンから計算によって粒度分布を求める。粒子は大きさによって回折・散乱光のパターン（角度依存性）が異なる。そのため、その光強度分布パターンをセンサで検出し、粒度分布を計算することが可能となっている。攪拌機能が付属しているため、沈殿する粒子に対しても測定可能である。また、分散媒として MeOH を使用した。

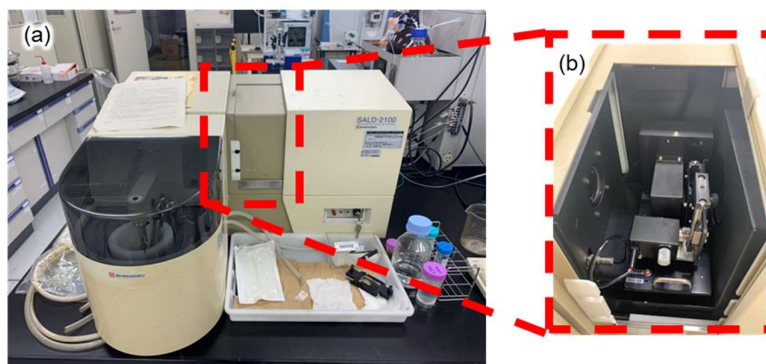


Figure 7. レーザー回折式粒度分布測定装置 (a)装置本体、(b)測定部。

2-2-8 ガス吸着型比表面積・ナノ細孔径評価装置 (BELSORP-max, マイクロトラック・ベル株式会社)

微粒子の比表面積、細孔評価に用いた。微粒子のガス吸着測定には、NIMS が所有するガス吸着型比表面積・ナノ細孔径評価装置 BELSORP-max を使用した。試料に前処理として室温化で真空乾燥を一日実施した後、試料管(Figure 8 (a))に試料をつめて、吸着質を窒素分子(N_2)とし、 -196°C で測定を行った。固体試料に窒素ガスで圧力をかけ、 N_2 の吸着量を測定し、ガス圧力ごとの吸着量をプロットした吸脱着等温線を作製する。細孔はガス分子の単層吸着から始まり、多層吸着、毛管凝縮によるガス分子の吸着が起きる。細孔における毛管凝縮現象は、吸着過程と脱着過程で異なる。そのため、毛管凝縮が起こ

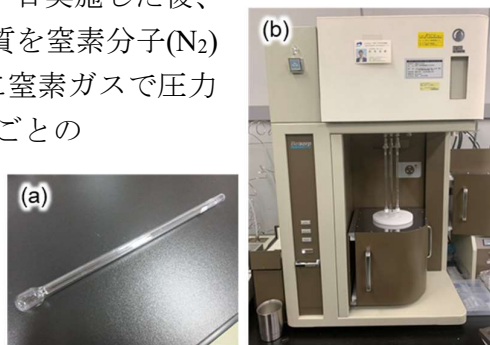


Figure 8. ガス吸着型比表面積・ナノ細孔径評価装置 (a)試料管、(b)装置本体。

る相対圧域 (約 $P/P_0=0.40\sim$) において、吸着と脱着の吸着量が異なるヒステリシスが確認される。したがって、吸脱着等温線において、メソ孔(2~50 nm)の有無がヒステリシスの存在によって視覚的に認識できる。そのため、相対圧域によって得られる情報が異なる。3 検体を同時測定可能で、一つをリファレンスとして空の試料管を使用するため、二種類の試料を同時測定した。細孔分布は 0.35~200 nm の範囲を測定可能で、相対圧(p/p_0)は 0.01~0.995 の範囲で測定を行った。

2-2-8-1 比表面積解析

Brunauer-Emmett-Teller (BET)法は、材料表面に吸着するガス分子の量とその表面積を相関させることで、比表面積を算出する方法である²⁵⁾。この方法では、吸着される分子が、すべて材料表面に接触している単層吸着を形成することを前提としている。BET 法は、一つの吸着サイトに一つの吸着分子としか結合せず、表面に単層しか生成しないという Langmuir の単分子層吸着理論を多分子層吸着に拡張した解析手法である。そのため、単層吸着から多層吸着に移行する過程の情報に対して、Langmuir 方程式を利用した BET の式 (式 2)²⁶⁾ を適用することで、正確に単分子層吸着量を計算することが可能である。BET の式は、一定温度で吸着平衡状態であるとき、吸着平衡圧 p と、その圧力での吸着量 V_a の関係を表す。

$$\frac{p}{V_a(p_0-p)} = \frac{1}{V_m C} + \left(\frac{C-1}{V_m C}\right) \left(\frac{p}{p_0}\right) \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot (2)$$

ここで、 p_0 は飽和蒸気圧 (大気圧) 、 V_m は単分子層吸着量(m^3/g)、 C は相互作用係数である。この式は低相対圧域 (相対圧 $p/p_0=0.05\sim0.35$) でよく成り立つ。そのため、低相対圧域にて横軸に p/p_0 、縦軸に $p/V_a(p_0-p)$ をとり、BET の式を適用する。その BET の式から V_m を算出し、比表面積(S_{BET})を式 3 で算出する。

$$S_{BET} = \frac{V_m N_A \sigma}{22414} \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot (3)$$

ここで、 N_A はアボガドロ定数(6.02×10^{23})、 σ は吸着断面積である。今回の測定においては、吸着質に N_2 を使用しているため、吸着断面積は $0.162 \text{ nm}^{27)}$ として計算を行った。

2-2-8-2 メソ孔分布解析

Barrett-Joyner-Halenda(BJH)法は、Kelvin の毛管凝縮理論に基づきメソ孔が円筒状であると仮定したメソ孔に対する解析手法である²⁸⁾。吸着過程の毛管凝縮によるガス分子の凝縮を利用し、その体積変化から細孔分布を求め、細孔容積の積算値から全細孔容積(cm^3/g)を求める。この手法は、メソ孔(2~50 nm)に対する分析手法で、細孔径が数分子の大きさ(~2 nm)である細孔では、Kelvin の毛管凝縮理論が成立しない²⁹⁾ため、細孔径の小さい領域では、測定にエラーが生じる。

第三章 結果および考察

3-1 溶媒密度が微粒子形態に与える影響

3-1-1 緒言

本研究において、微粒子の形態制御を目的としているため、スプレー法により得られる析出物は、球状な微粒子であることが望ましい。そこで、析出物の球状化に必要な条件を理解するために、溶媒密度の観点から、スプレー法により作製される析出物の球状化条件を検討した。

3-1-2 実験手順

3-1-2-1 溶液調製

(PS/THF)の高分子溶液を濃度が4 wt%になるように調製した。Figure 9 に溶液調製の手順を示す。

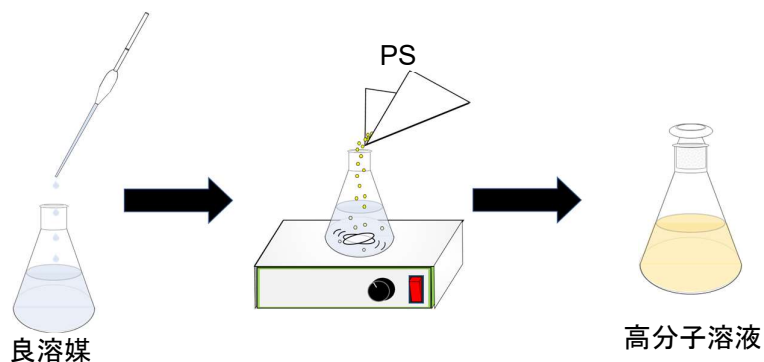


Figure 9. 溶液調製の模式図.

3-1-2-2 スプレー法

高分子溶液を、スプレー装置を用いて MeOH が 300 mL 入ったビーカーに噴霧した。測定条件はスプレーバルブの先端と貧溶媒の液面との距離を 15 cm、噴霧時間を 0.3 s/回、霧化圧力を 0.3 MPa、液圧を 60 kPa とした。また、噴霧時の貧溶媒の攪拌は行わなかった。これは、析出物のファイバー化が観られたためである³⁰⁾。

3-1-2-3 吸引濾過

スプレー後の微粒子が貧溶媒中に分散した懸濁液を、セルロースアセテートタイプメンブレンフィルター（孔径 $0.20\ \mu\text{m}$, C020A025A, アドバンテック社）を使用して、研究用マルチエアーポンプを組み合わせた濾過装置(Figure 11)で濾過した。

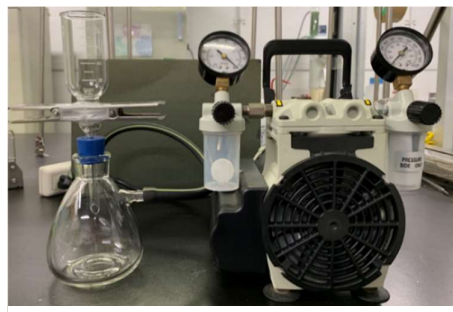


Figure 10. 濾過装置.

3-1-2-4 真空乾燥

吸引濾過により、フィルター上に得た微粒子の残留溶媒を除去するため、真空加熱乾燥機を使用し、室温で真空乾燥を 24 h 行った。

3-1-2-5 表面形態観察

Figure 11 のように SEM 観察用の台座に、試料を導電性両面テープ（96-1336, 株式会社三商）を用いて固定することで、スパッタリングによる Pt コーティングだけでは防ぎきれない試料の帯電（チャージアップ）を抑制した。そして、固定した試料に対してオートファインコータを用いて Pt コーティングを行った後、SEM により微粒子の表面形態を観察した。

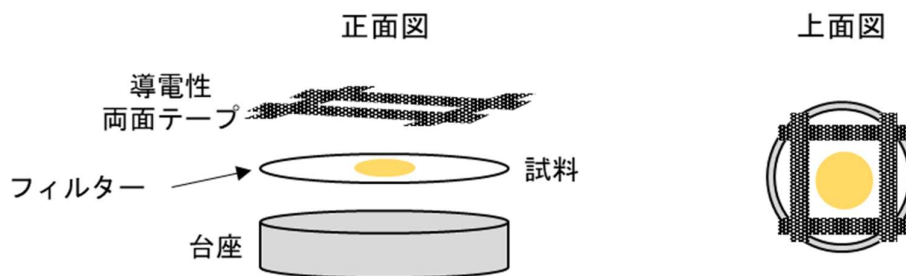


Figure 11. SEM 観察用の試料の固定と帯電防止の方法.

3-1-3 結果および考察

3-1-3-1 溶媒密度の関係が微粒子形態に与える影響

良溶媒として THF を使用し、THF の密度よりも大きい密度を持つ H_2O と、小さい密度を持つ MeOH を貧溶媒として使用することで、それぞれ良溶媒>貧溶媒、貧溶媒>良溶媒の密度関係において実験を行った。異なる溶媒密度の組み合わせにより得られた析出物の SEM 像を Figure 12 に示す。

良溶媒>貧溶媒の密度の組み合わせにより得られた析出物(a)は、球形をしていた。一方で、貧溶媒>良溶媒の密度の組み合わせによる析出物(b)は、フィルター上に膜状の析出物を形成した。目視観察においても、貧溶媒>良溶媒の密度の組み合わせの場合、析出物が貧溶媒の液面に薄く広がっていることが確認され

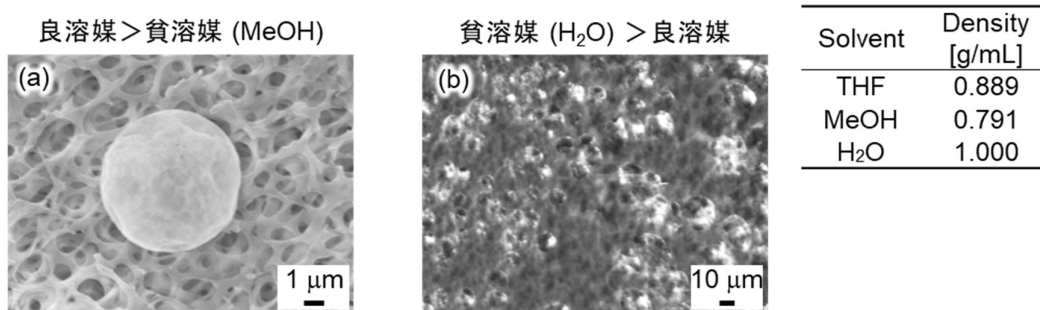


Figure 12. 析出物の SEM 像：密度の組み合わせが (a)良溶媒>貧溶媒、(b)貧溶媒>良溶媒。

た。

上記の結果から、スプレー法による析出物の形成メカニズムを提案する (Figure 13)。スプレー法により高分子溶液の液滴はマイクロスケール化し、1)重力による貧溶媒方向への力が小さくなる。そのため、2)貧溶媒の表面張力に対して、密度による影響が相対的に大きくなる。したがって、良溶媒の密度が貧溶媒の密度よりも大きい場合、3) (a)高分子溶液の液滴は貧溶媒中に侵入して、析出

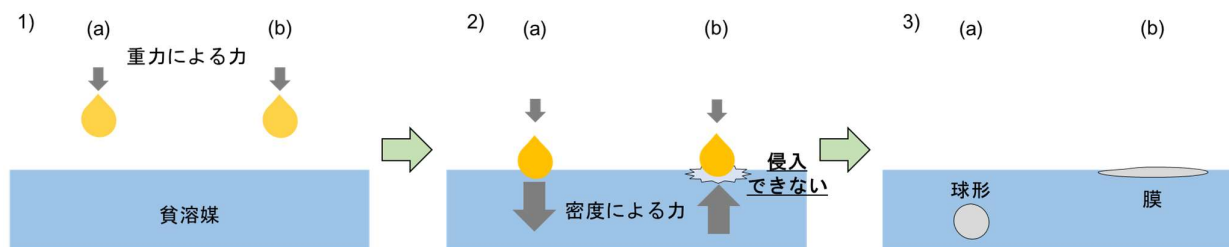


Figure 13. スプレー法における高分子析出の予想メカニズム (a)密度関係が良溶媒>貧溶媒、(b)貧溶媒>良溶媒。

物が球形になるが、逆に、貧溶媒の密度が良溶媒の密度より大きい場合、3) (b) 高分子溶液の液滴が、密度による力>浮力となり、貧溶媒中に侵入することを阻止され、析出物の形態が膜状になったと考えられた。

以上の結果より、本実験において、析出物は球状でなければならぬため、溶媒の選択条件として密度が良溶媒>貧溶媒になるよう考慮する必要がある。そのため、本研究において、貧溶媒浴は MeOH で固定し、良溶媒を MeOH の密度よりも大きい溶媒を選択し使用した。

3-2 異なる良溶媒により調製された微粒子の形態

3-2-1 緒言

Hansen 溶解度パラメータ(HSP)は、高分子に対して適した溶媒を選択するための物性値として広く使用されている³¹⁻³³⁾。HSP は、分散項(D)、極性項(P)、水素結合項(H)の三成分に分割でき、式(4)により計算される³⁴⁾。

$$\delta_{Hansen} = \delta_D^2 + \delta_P^2 + \delta_H^2 \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot (4)$$

ここで、 δ は溶解度パラメータを表す。HSP が近い物質同士は親和性が高く、離れた値をとる物質同士は親和性が低いとされている。NIPS においては、良溶媒と貧溶媒間の親和性と、析出物の形状との関連性に関する議論が多く、親和性が高いと、スポンジ状の相分離形態を示し、親和性が低いと、指のような形状の相分離形態を示すことが確認されている^{35,36)}。そのため、溶媒間の親和性は、微粒子形態の調節に対し、重要な因子であると考えられる。そこで本研究では、スプレー法において、HSP の異なる良溶媒を使用することで、溶媒間の親和性が微粒子形態に及ぼす影響を明らかにする。HSP による違いを明瞭にするため、高分子溶液は PS 濃度を 4 wt%、貧溶媒を MeOH とした。本研究では、表面形態観察、粒子径測定、吸着量測定により、微粒子の形態を評価した。

3-2-2 実験手順

3-2-2-1 溶液調製

各良溶媒(PhMe、CHCl₃、THF、DO、DMF)を使用し、それぞれ (PS/良溶媒) の高分子溶液を濃度が 4 wt%になるように調製した。SEM 観察までの過程は 3-1-2 に記述した。

3-2-2-2 粒子径測定

微粒子の粒子径を測定した。方法として、以下の二種類の方法を用いて測定を行った。

- ・ 画像解析ソフト ImageJ を用いた SEM 像の粒子径測定

SEM 像から微粒子の面積を画像解析ソフト ImageJ を用いて算出した。この方法は、ImageJ を用いた二値化によって面積を計測しているため、微粒子の境界が明瞭でないと計測が不可能になる。そのため、微粒子のコントラストを強くする必要がある。まず、SEM 像上の微粒子を、微粒子と円のサイズが一致しているか、わかりやすいよう赤色の円で囲い、全ての微粒子を囲い終わった後、円を黒色に染める。その後、明瞭になった微粒子の面積を ImageJ で解析することで、微粒子の面積を計測し、粒子径を算出した。(Figure 14)

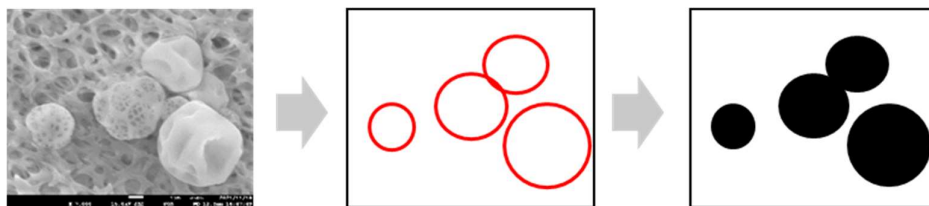


Figure 14. ImageJ を用いた面積解析のための SEM 像に対する前処理.

- ・ レーザー回折式粒度分布測定装置に基づく粒子径評価

スプレー後の微粒子を含む貧溶媒のサスペンション溶液を使用した。SEM 観察用の微粒子の作製条件では、微粒子濃度が低く解析が不可能なため、ガス吸着型比表面積・ナノ細孔径評価装置用の試料作製の際に得たサスペンション溶液を使用した。測定前に微粒子の分散性を向上させるため、超音波を 1 分間施した。

3-2-2-3 高分子溶液の粘度測定

各種良溶媒により調製された (PS/良溶媒) 4 wt% の高分子溶液の粘度を、音叉振動式粘度計を用いて測定した。溶液温度 25 °C で、5 秒間隔で 3 分間連続的に測定した値の平均値を溶液粘度とした。

3-2-2-4 吸着量測定

ガス吸着型比表面積・ナノ細孔径評価装置に使用する試料として、微粒子を約 0.1 g 以上作製する必要がある。スプレー法において、SEM 観察用試料の作製条件では、試料量が非常に少ないため、作製条件を噴霧時間 5.0 s に変更し、数回に分けて微粒子を作製し、吸着量測定用の試料を作製した。ガス吸着型比表面積・ナノ細孔径評価装置による吸着量測定の前に、前処理を行い、測定を実施した。吸着量測定により、各良溶媒により作製された微粒子の吸脱着等温線を作製し、BET 法により微粒子の比表面積を算出し、BJH 法により微粒子の細孔径を評価した。

3-2-3 結果および考察

3-2-3-1 異なる良溶媒により作製された微粒子の形態観察

各良溶媒により作製された微粒子の SEM 像を Figure 15 に示す。左の微粒子ほど、貧溶媒との相互作用パラメータの値が大きい良溶媒により作製された微粒子、つまり、右の微粒子ほど貧溶媒との親和性が高い良溶媒により作製された微粒子となっている。また、下の SEM 像(Figure 15 (f)~(j))は、上の SEM 像(Figure 15 (a)~(e))の高倍率像である。

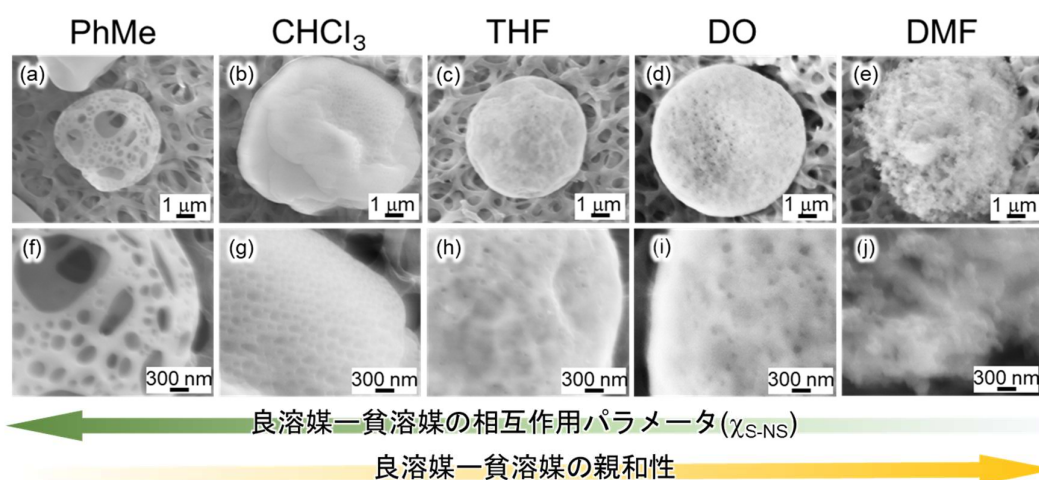


Figure 15. 各良溶媒により作製された微粒子の SEM 像.

- ・ PhMe により作製された微粒子(Figure15 (a), (f))の表面形態の粒子径依存性

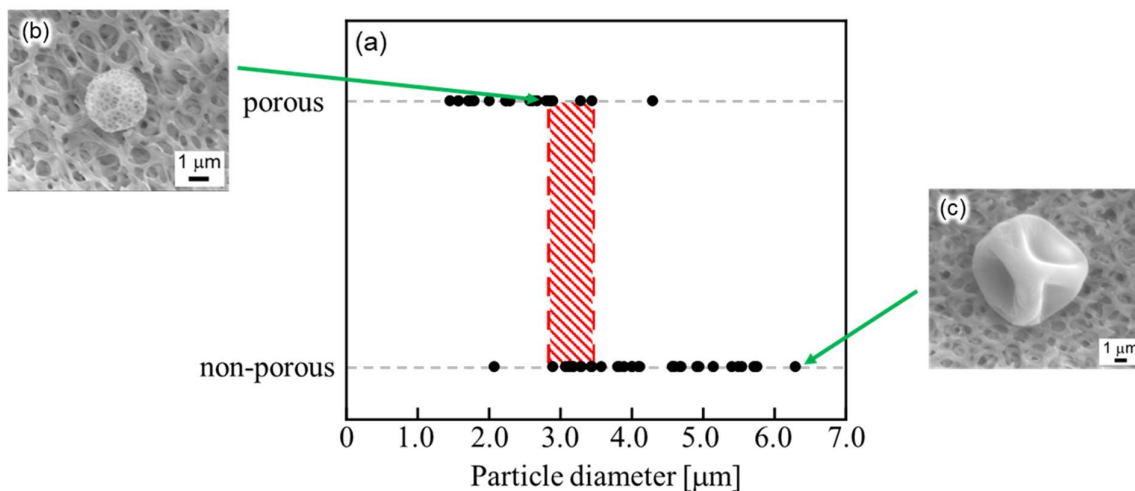


Figure 16. PhMe により作製された微粒子の粒子径依存性 (a)粒子径-多孔性のグラフ、(b)多孔化した微粒子の SEM 像、(c)無孔化した微粒子の SEM 像.

PhMe により作製された微粒子の表面形態の粒子径依存性を Figure 16 に示す。(a)は、粒子径と粒子の表面形態の関係を示したグラフで、**porous** 軸上のは多孔質で、**non-porous** 軸上のは無孔質の微粒子を示している。粒子径の小さな微粒子は、多様な細孔が形成された多孔質微粒子(b)であり、粒子径の大きな微粒子は、細孔のない無孔質微粒子(c)であった。この粒子径が小さくなると多孔質になる傾向のように、PhMe により作製された微粒子の表面形態は、粒子径との依存性が確認された。また、Figure 16(a)から、粒子径が 3.0 μm 前後で表面形態が変化していることが明らかになった。

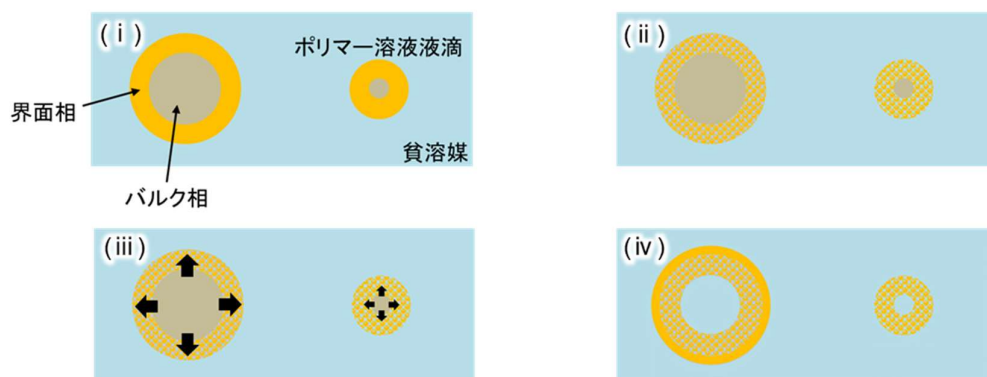


Figure 17. PhMe における微粒子形成メカニズム (i)液滴生成、(ii)相分離の開始、(iii)バルク相内の高分子が界面に移動、(iv)高分子の固定化および相分離の終了。

PhMe により作製された微粒子の表面形態の粒子径依存性は、高分子溶液のバルク相の大きさに起因すると考え、PhMe により作製される微粒子の形成メカニズムを Figure 17 に示す。(i) 高分子溶液の液滴は、スプレーの噴霧により生成されるため、その大きさには、ばらつきがあり、単位体積当たりの表面積が異なることから、相対的な界面相の大きさが変化する。そのため、液滴径によって、バルク相の大きさが異なり、液滴径が小さくなると、バルク層も小さくなる相関がある。(ii) 貧溶媒中で界面相から相分離が開始され、(iii) バルク相内の高分子が、界面側の溶媒リッチ相を補うように移動する³⁷⁾。(iv) 相分離の最後に、界面エネルギーを最小にしようとスキン層が形成され、滑らかな表面を持つ微粒子になる³⁸⁾。そのため、スキン層を形成するために十分な高分子 (バルク相) を持たない粒子径の小さな液滴は、スキン層が形成されず、表面に相分離形態が露出する。つまり、液滴径の減少 (バルク相の減少) により、微粒子の多孔化が誘起されたため、微粒子の表面形態に粒子径依存性が発現したと考えた。

・ PhMe により作製された微粒子の断面形態観察

提案した PhMe により作製された微粒子の形成メカニズムを確認するため、微粒子内部の構造を SEM を用いて観察を行った。

微粒子の断面を観察するため、樹脂を用いて固定した微粒子サンプルをウルトラミクロトーム (UltraCut E, 日進 EM 社) を使用し切断した (Figure 18 (a))。サンプルの作製として、まず、微粒子を包埋するための樹脂の作製を行った。電子顕微鏡用エポキシ樹脂包埋剤 (Quetol 812) 6.20 g を主成分とし、Dodecenyl succinic anhydride (DDSA) および Methyl nadic anhydride (MNA) を硬化剤として、それぞれ 1.61 g、4.48 g 加え、30 分間攪拌し、その後、反応加速剤として DMP-30 を 0.26 g、加え、さらに 30 分間攪拌した。使用した溶剤は全て日新 EM 社のものを使用した。その後、微粒子を固定した包埋型に流し込み、60 °C のオーブンで 72 時間加熱し樹脂を硬化させた。硬化した樹脂をウルトラミクロトームを用いてダイヤモンド製ナイフで切断し、残った樹脂の断面に対して、SEM にて観察を行った。

得られた断面 SEM 像 (Figure 18 (b)) は、粒子径の大きさから表面が無孔な粒子と予想される。また、その断面 SEM 像は、微粒子が中空構造であり、その外側にスポンジ状の相分離形態を形成していることを示した。この微粒子の中空構造は、Figure 17 で予想したメカニズムにおけるバルク相に対応していると考えられ、また、スポンジ状の相分離形態は、PhMe と MeOH との親和性の低さに由来する遅い相分離速度が原因である^{35,36)}と考えられる。そのため、PhMe により作製された微粒子の断面 SEM 像は、Figure 17 に予想したメカニズムとよく一致する結果となった。

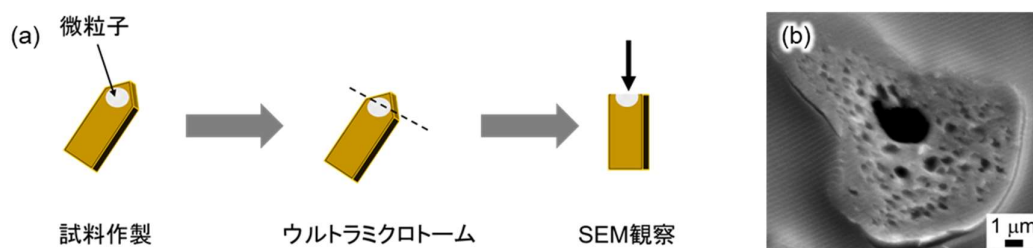


Figure 18. 微粒子の断面観察 (a) 試料作製手順、(b) 断面 SEM 像.

・微粒子形態の χ_{S-NS} 依存性(Figure15 (b)~(e), (g)~(j))

DMF により作製された微粒子は、ブッシュのような形態をしていた。ブッシュは茂みのことを指し、疎で不規則な形態を表現した。また、 CHCl_3 、THF、DO により作製された微粒子は、ディンプル孔を形成していた。ディンプル孔は、ゴルフボール表面の凹凸のような浅い細孔を指す。加えて、PhMe により作製された小さい微粒子の多孔化を除くと、貧溶媒との親和性が高い良溶媒により作製された微粒子ほど、細孔が多く、凹凸の激しい構造を形成していた。また、PhMe 以外の良溶媒により作製された微粒子の表面形態には、粒子径依存性は確認されなかった。

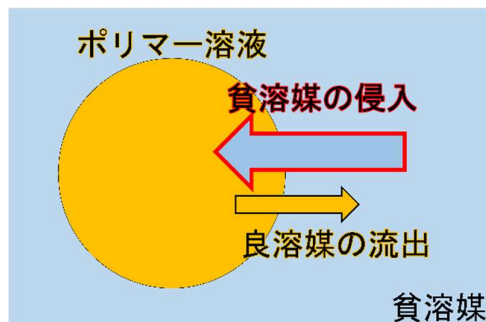


Figure 19. 溶媒間の親和性が高い場合の溶媒拡散の模式図.

MeOH との親和性が高い良溶媒ほど、ポリマー溶液への貧溶媒の侵入が大きくなる(Figure 19)³⁹⁾。また、溶媒間の親和性の向上は、より急速な相分離を誘起し、スキン層の形成と溶媒分子の拡散が相互的に進行するため、粒子表面に溶媒分子の拡散力に依存した細孔が形成されたと考えた。また、DMF により作製された微粒子においては、親和性の向上に基づく、より急速な相分離によりスキン層が形成されなかったため、他の良溶媒により作製された微粒子とは異なり、複雑な形態を示したと考えた。

この結果から、貧溶媒との親和性が高い良溶媒により作製された微粒子ほど、細孔が多くなり、比表面積が大きくなると予想される。

3-2-3-2 粒子径 (ImageJ を用いた SEM 像の粒子径測定)

各良溶媒から作製された微粒子の SEM 像から ImageJ にて粒子の面積を測定し、粒子径を算出した。結果は Figure 20 に示す。

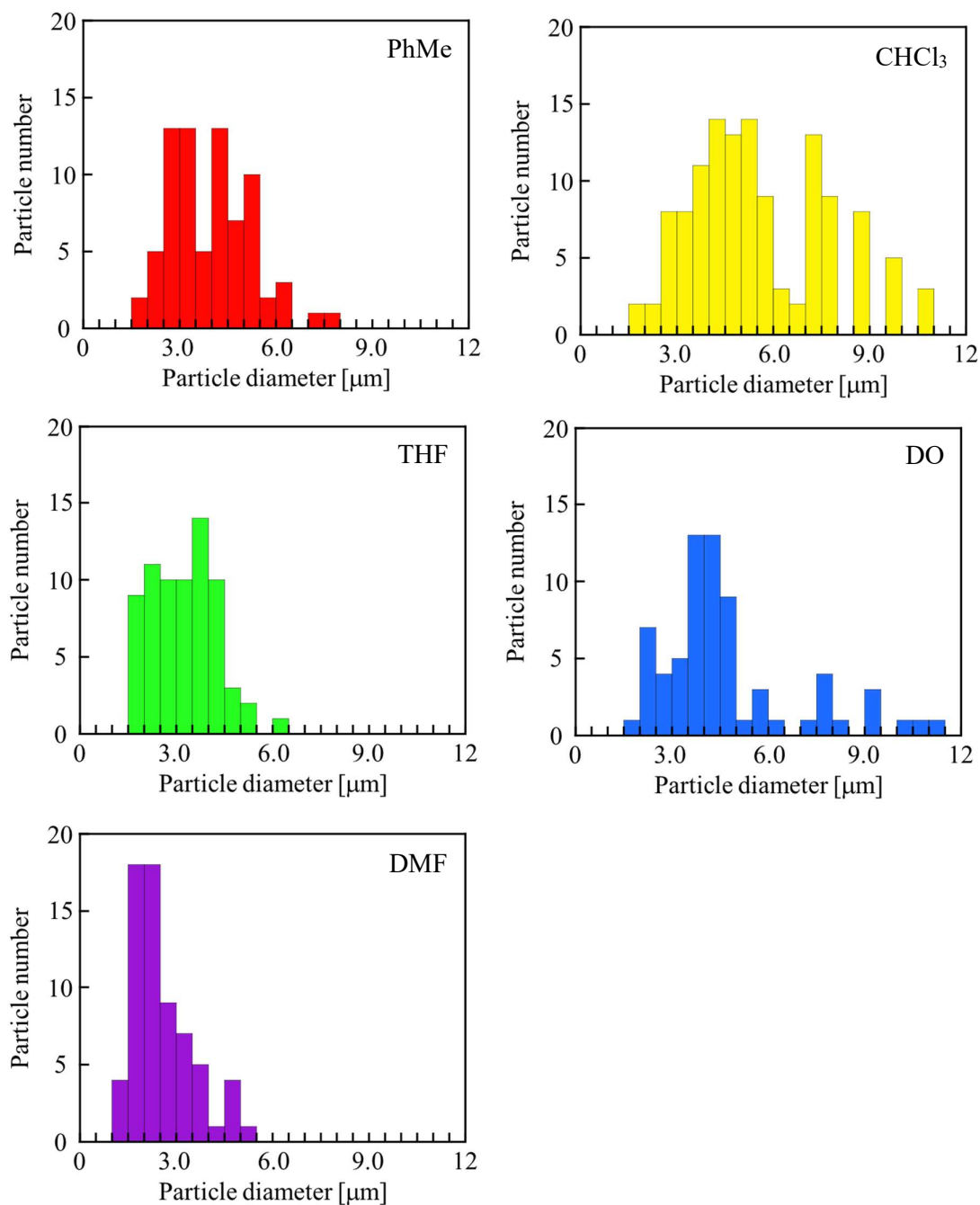


Figure 20. 各良溶媒により作製された微粒子の粒度分布.

Table 2. SEM 像より算出した粒子径.

良溶媒	PhMe	CHCl ₃	THF	DO	DMF
粒子径 [μm]	3.99	5.61	3.25	4.71	2.58
標準偏差	1.23	2.12	0.96	2.20	0.95

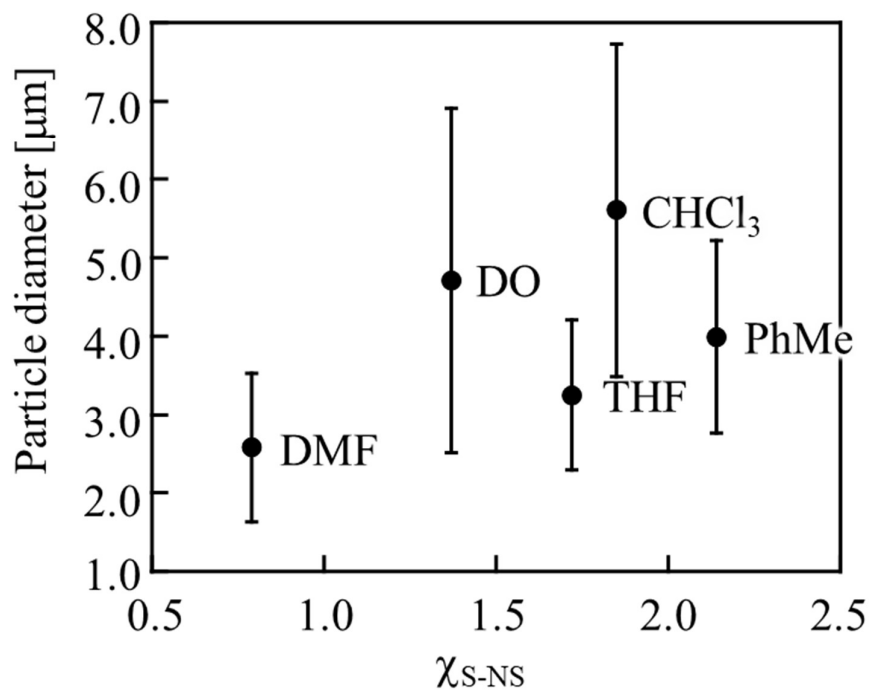


Figure 21. 粒子径の相互作用パラメータ χ_{S-NS} 依存性.

得られた粒子径の平均値を Table 2 に示す。また、粒子径と χ_{S-NS} のグラフを Figure 21 に示す。このグラフからは、明確な依存性が確認されなかったため、高分子溶液の粘度の観点から、粒子径の依存性を検討した。

3-2-3-3 PS 濃度が 4 wt%における各良溶媒の高分子溶液粘度

高分子濃度が 4 wt%の各良溶媒の高分子溶液を調製し、音叉振動式粘度計により溶液の粘度を測定した(Table 3)。溶液温度 25 °C で、5 秒間隔で 3 分間連続的に測定した値の平均値を溶液粘度とした。

・ SEM 像より算出した粒子径の高分子溶液粘度依存性

溶液粘度と SEM 像により算出した粒子径の関係は Figure 22 のようになった。このグラフから、粒子径は溶液粘度の上昇に伴って増加する傾向を示すことが確認された。

高分子溶液の粘度の増加は、相分離中の溶媒の拡散速度を抑制することで、粒子径を大きくしたと考えた。

Table. 3 濃度 4 wt%における各良溶媒により調製された高分子溶液の溶液粘度.

良溶媒	PhMe	CHCl ₃	THF	DO	DMF
溶液粘度 [mPa・s]	6.51	37.73	6.09	22.04	7.88

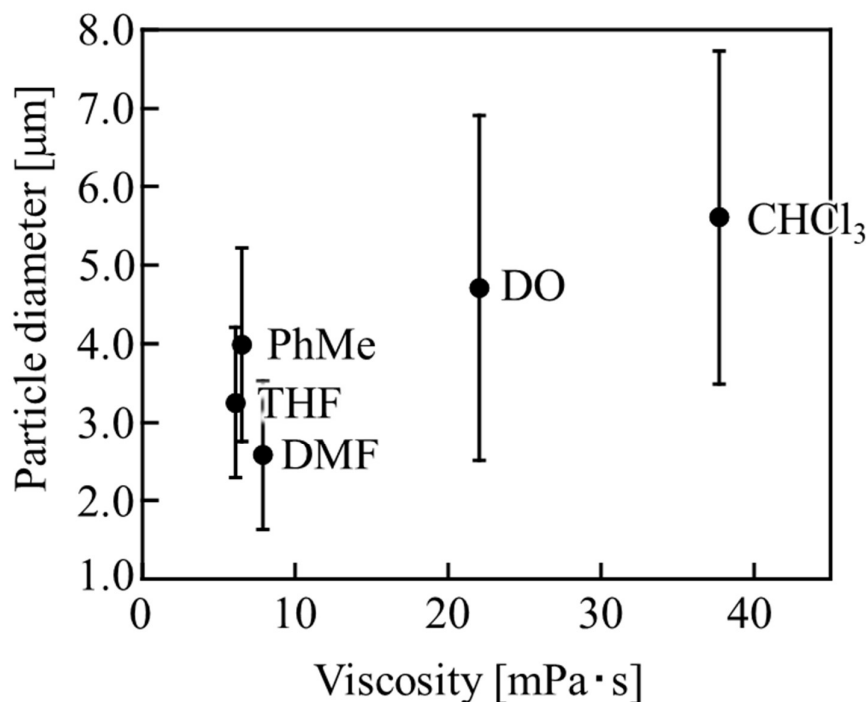


Figure 22. SEM 像により算出した粒子径と高分子溶液粘度の関係.

・ SEM 像より算出した粒子径の χ_{S-NS} 依存性

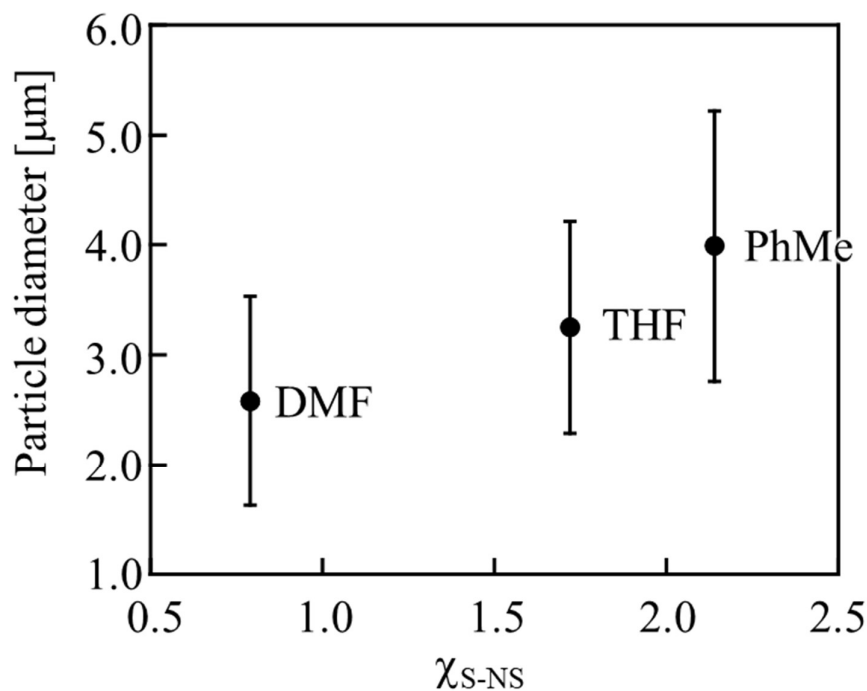


Figure 23. 同程度の粘度の良溶媒により作製された微粒子の粒子径の χ_{S-NS} 依存性.

また、溶液粘度が同程度の PhMe、THF、DMF により作製された微粒子において、横軸を χ_{S-NS} とすることで、 χ_{S-NS} の値が大きい良溶媒により作製された微粒子ほど、粒子径が大きくなるという粒子径の χ_{S-NS} 依存性が確認された(Figure 23)。

χ_{S-NS} の値が小さい（良溶媒-貧溶媒間の親和性が高い）ほど、貧溶媒分子の高分子溶液液滴に対する拡散(Figure 19)が良好になるため粒子径が小さくなったと考えた⁴⁰⁾。

以上の結果より、溶媒間の親和性の向上により溶媒の拡散を促進させることは、粒子径を小さくし、高分子溶液粘度の増加により溶媒の拡散を抑制することは、粒子径を大きくするという結論となった。

・ 高分子溶液粘度の濃度(vol%)依存性

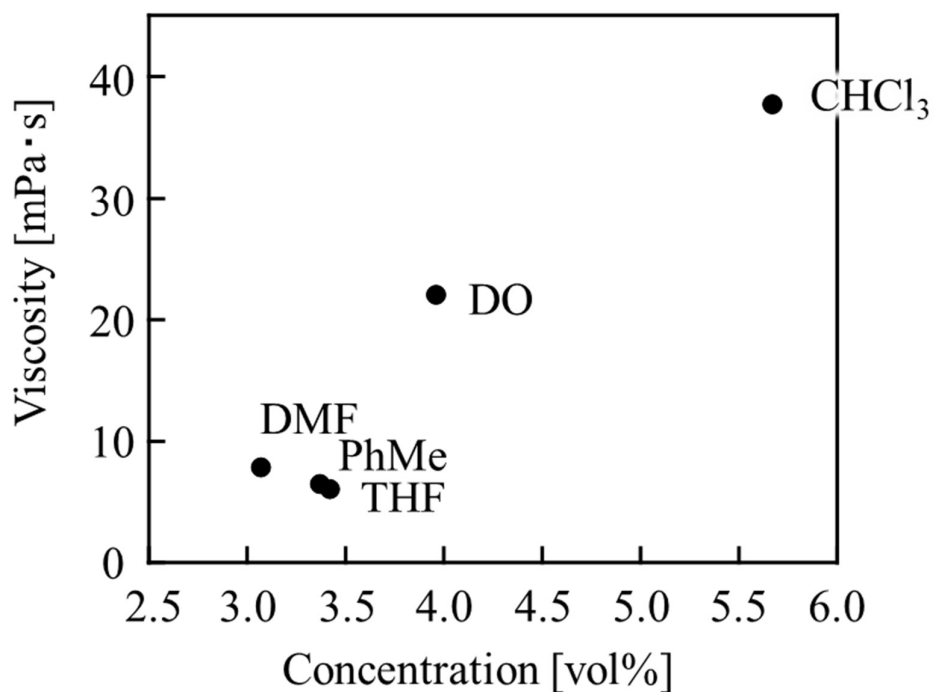


Figure 24. 高分子溶液粘度の高分子溶液濃度(vol%)依存性.

ここで、高分子溶液粘度の由来を検討した。本研究において、高分子溶液濃度は、重量分率(wt%)で計算している。そのため、良溶媒の密度によって、その体積分率(vol%)は大きく異なる。本実験において、濃度 4 wt% で調製された各良溶媒の高分子溶液の濃度を体積分率(vol%)に変換し、高分子溶液粘度の関数としてまとめたものを Figure 24 に示す。その結果、体積分率の上昇に伴う高分子溶液粘度の上昇が確認された。そのため、同じ重量分率(wt%)で調製した高分子溶液の粘度は、高分子溶液の体積分率の差に起因することが示唆された。

- SEM 像により算出した粒子径の濃度(vol%)依存性

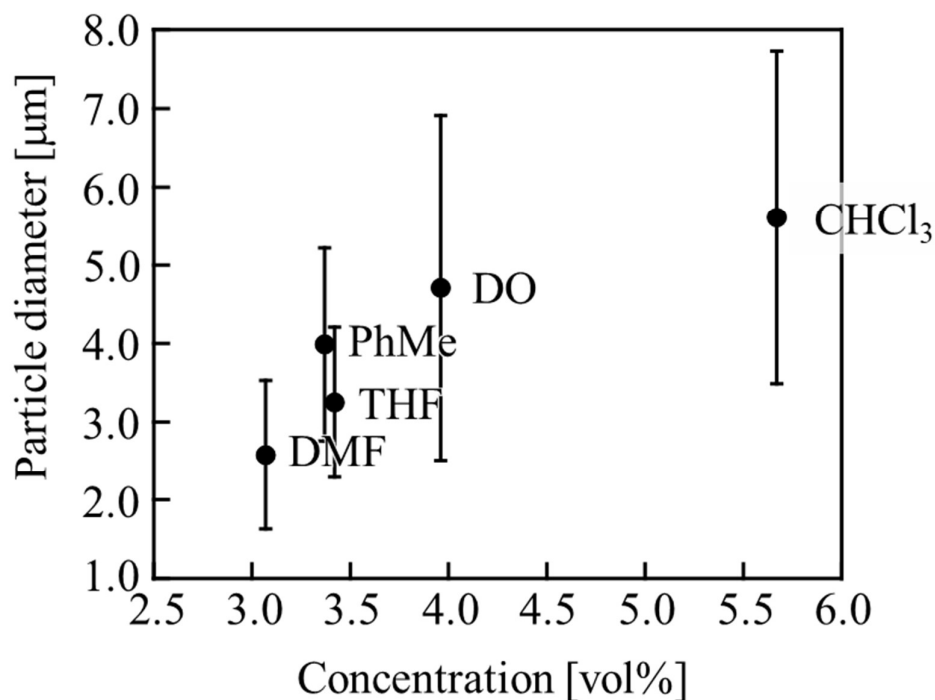


Figure 25. SEM 像により算出した粒子径の高分子溶液濃度(vol%)依存性.

SEM 像により算出した粒子径と高分子の体積分率(vol%)の依存性を Figure 25 に示す。粒子径と高分子の体積分率に依存性が確認された。また、粒子径と高分子溶液粘度のグラフ (Figure 22)と近いグラフを示していた。言い換えると、霧滴に含まれる高分子の体積分率と相分離後の粒子径に相関があることを示した。

3-2-3-4 粒子径（レーザー回折式粒度分布測定を用いた粒子径測定）

分散液に MeOH を用いて、各良溶媒から得られた微粒子の懸濁液を作製し、レーザー回折式粒度分布測定装置を用いて粒子径を計測した。レーザー回折式粒度分布測定では、粒度分布を算出する過程において、測定物質の屈折率を決定しなければならない。微粒子内部に空隙があると仮定すると、今回使用した PS の屈折率は 1.59 で、分散媒の MeOH は 1.33 であるから²³⁾、1.33~1.59 の間で屈折率を検証する必要がある。本研究では、微粒子内部に細孔があることが予想されるため、屈折率(n)を 1.45、1.50、1.55 で検証を行った。まずは、基準分布を個数、縦軸を相対粒子量（フルイ下）として粒度分布を算出した。Figure 26～Figure 28 は、全粒子数に対するある粒子径までの粒子の個数の割合を示したグラフである。

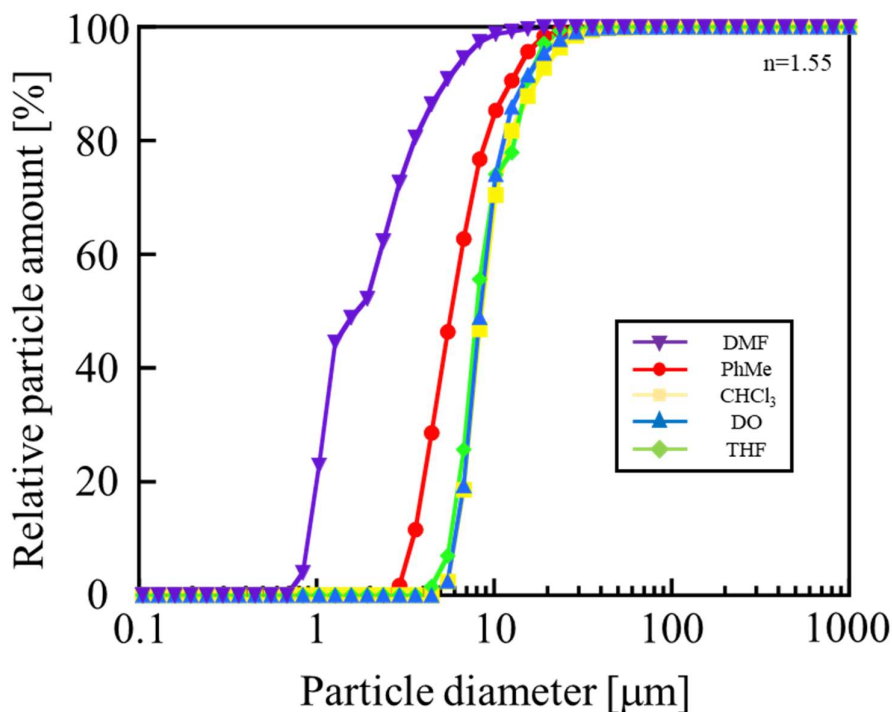


Figure 26. 屈折率 1.55 における各良溶媒の粒度分布（基準分布:個数）.

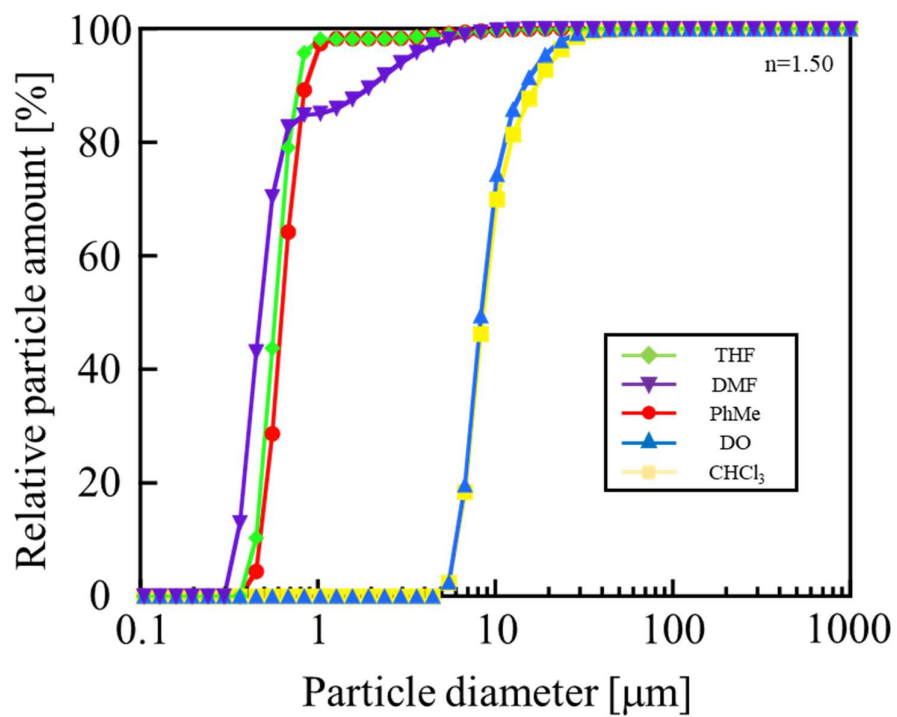


Figure 27. 屈折率 1.50 における各良溶媒の粒度分布（基準分布:個数）.

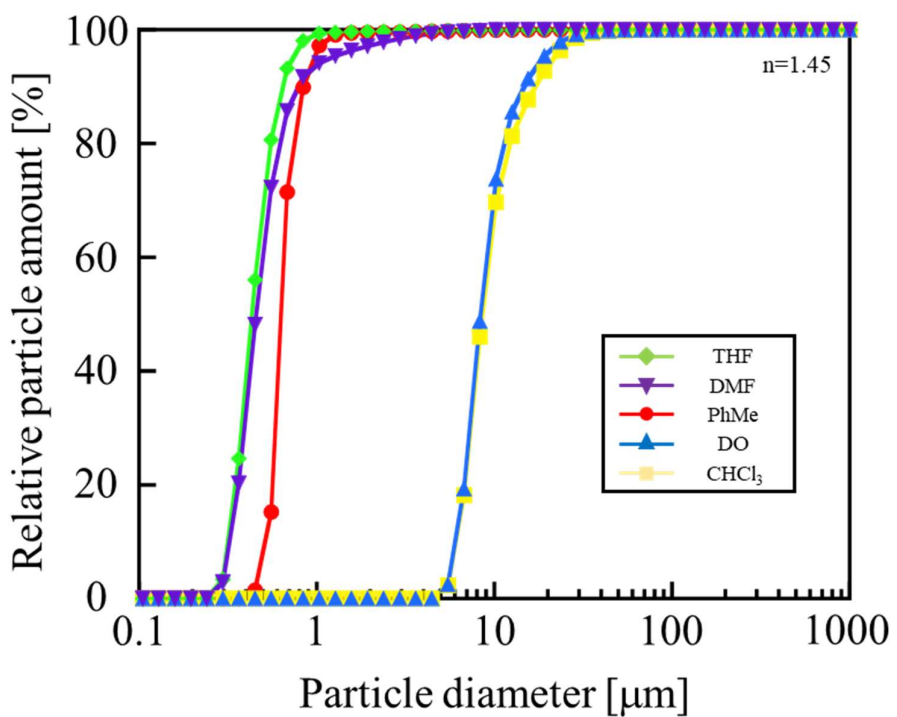


Figure 28. 屈折率 1.45 における各良溶媒の粒度分布（基準分布:個数）.

屈折率を 1.55 としたとき、粒子径はいずれの良溶媒から作製された微粒子においても、SEM 像により算出した粒子径と比較して、妥当な値を示した。しかし、屈折率を 1.50 以下にすると、PhMe、THF、DMF により作製された微粒子は、SEM 像により算出した粒子径と比較して小さすぎる異常な値を示した。

CHCl₃、DO により作製された微粒子は、空隙率が高く、屈折率を低く設定しても妥当な値を示した可能性がある。そのため、以後 CHCl₃、DO により作製された微粒子の屈折率を 1.45、PhMe、THF、DMF により作製された微粒子の屈折率を 1.55 として考察していく。Figure 29 は、それぞれ適切な屈折率での算出結果である。

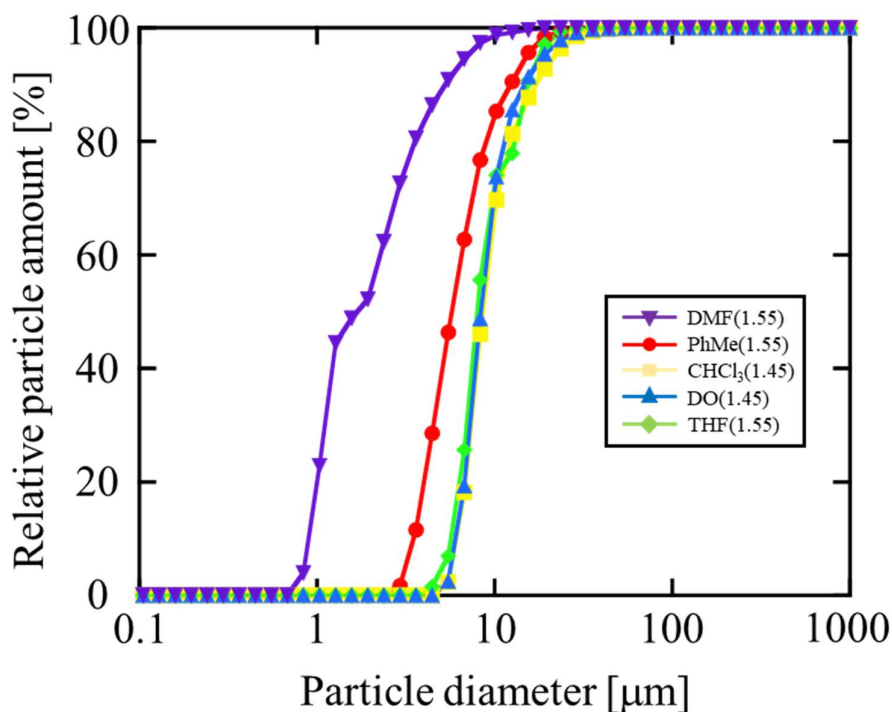


Figure 29. 適切な屈折率における各良溶媒の粒度分布（基準分布：個数）.

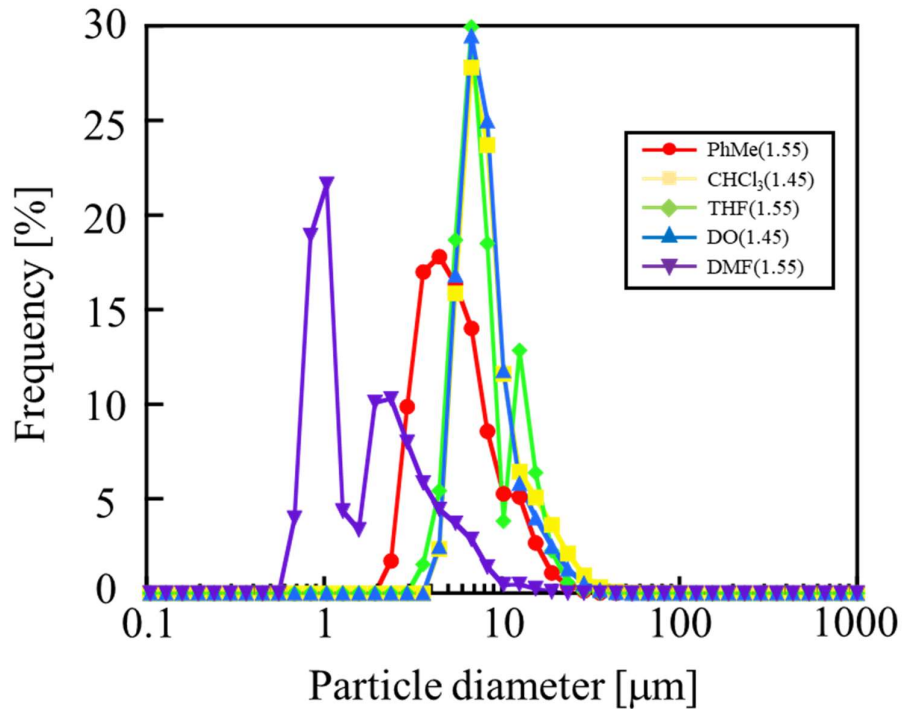


Figure 30. 各良溶媒の粒度分布（縦軸：頻度、基準分布：個数）.

続いて、縦軸を頻度にしたグラフを示す。(Figure 30) これは、全体の粒子の個数に対するある粒子径における粒子の個数の割合を示したグラフである。DMFにより作製された微粒子の粒子径に明確な二峰性が確認された。

DMFにより作製された微粒子の乱雑かつ脆弱な構造から、測定の前処理である超音波分散、および測定中の攪拌により、粒子が破壊、分裂したことに起因して二峰性を示したと考えられる。

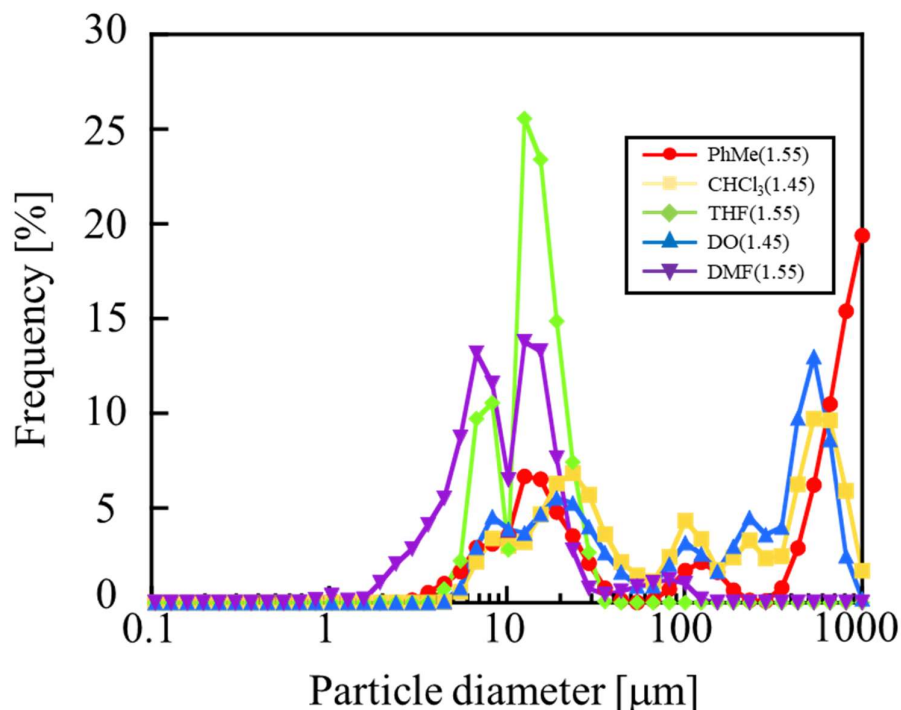


Figure 31. 各良溶媒の粒度分布（縦軸:頻度、基準分布:体積）.

ここで、基準分布を体積にした粒度分布を示す。Figure 31 は、全体の粒子の総体積に対するある粒子径における粒子の総体積の割合を示したグラフである。基準分布を体積としたとき、その値は粒子径に依存するため、粒子径の大きい微粒子の影響が強くなり、グラフは基準分布を個数とした時と大きく異なる形状になる。PhMe、CHCl₃、DO により作製された微粒子では、粒子径の大きい微粒子を含んでいた。一方で、THF、DMF により作製された微粒子では、粒子径の揃った微粒子が生成されたいた。

PhMe は、貧溶媒との親和性が低いことで相分離が遅くなり、その際に微粒子同士が高分子のガラス化以前に付着することで、大きな析出物を形成した可能性がある。一方で、CHCl₃ および DO が大きな粒子径の粒子を含んだのは、ほかの高分子溶液に比べて高分子溶液粘度が高く、スプレーにより高分子溶液が完全に砕ききれなかったことで粒子径の分布が大きくなったことが考えられる。

・レーザー回折式粒度分布測定装置により計測した各良溶媒により作製された MeOH 中の粒子径の χ_{S-NS} 依存性

レーザー回折式粒度分布測定装置により計測した、各良溶媒により作製された微粒子の粒子径の平均値を Table 4 に示す。また、レーザー回折式粒度分布測定装置により求められた粒子径と χ_{S-NS} のグラフを Figure 32 に示す。エラーバーについては大きすぎるため、載せていない。

このグラフからは、レーザー回折式粒度分布測定装置により得られた粒子径と χ_{S-NS} の間に依存性は見られなかった。DMF により作製された微粒子が著しく小さな粒子径を示したのは、前述したように、脆弱な構造なため超音波分散などにより破壊されたことと貧溶媒分子の高分子溶液に対する強い拡散に起因すると思われる。

Table 4. レーザー回折式粒度分布測定装置より計測した各良溶媒から作製された微粒子の粒子径.

良溶媒	PhMe	CHCl ₃	THF	DO	DMF
粒子径 [μm]	4.97	7.58	7.06	7.28	1.56
標準偏差	3.90	5.65	3.93	4.91	2.17

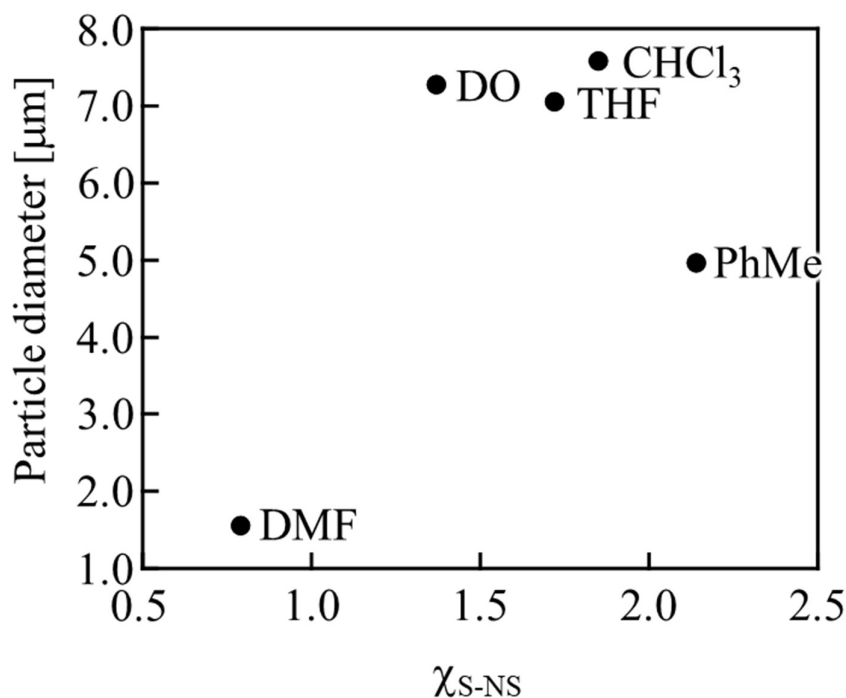







Figure 32. レーザー回折式粒度分布測定装置により計測した各良溶媒から作製された微粒子の粒子径の χ_{S-NS} 依存性.

・SEM およびレーザー回折式粒度分布測定装置により計測した各良溶媒から作製された微粒子の粒子径の比較

SEM とレーザー回折式粒度分布測定装置により計測した粒子径を比較する (Table 5)。この結果は、DMF により作製された微粒子では、レーザー回折式粒度分布測定装置により計測した粒子径の方が小さく、PhMe、CHCl₃、THF、DO では、レーザー回折式粒度分布測定装置により計測した粒子径の方が大きいことを示している。

Table 5. SEM およびレーザー回折式粒度分布測定装置により計測した粒子径の比較.

良溶媒	粒子径 [μm]	
	SEM(Dry)	レーザー回折(Wet)
PhMe	3.99	4.97 
CHCl ₃	5.61	7.58 
THF	3.25	7.06 
DO	4.71	7.28 
DMF	2.58	1.56 

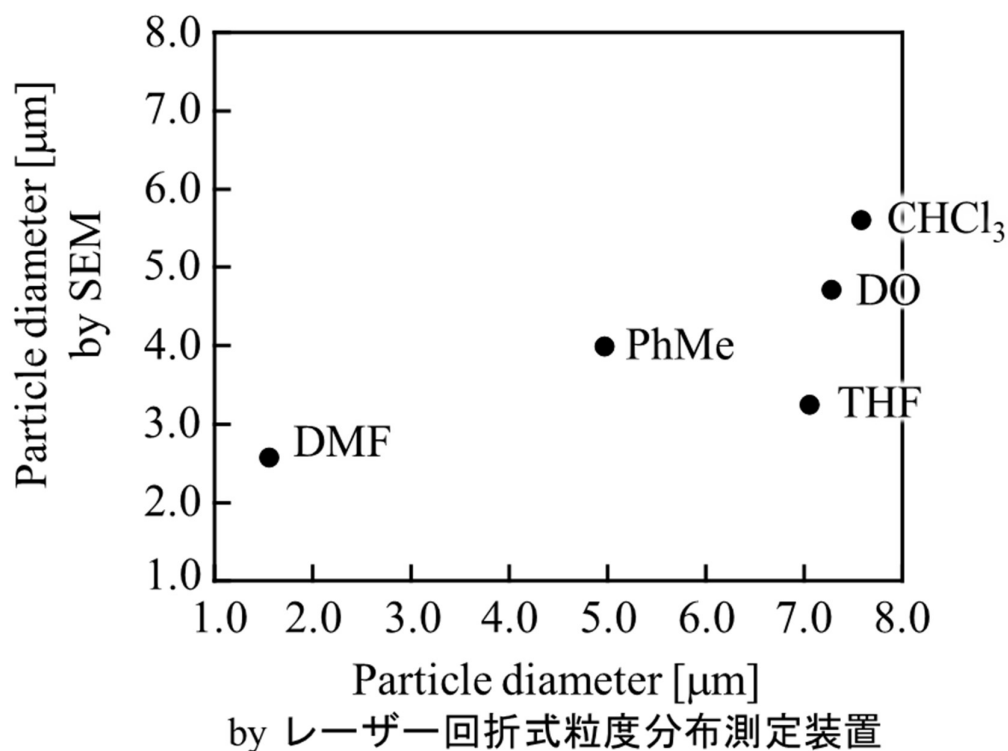


Figure 33. SEM およびレーザー回折式粒度分布測定装置により計測した粒子径の比較.

SEMにより算出した粒子径は、微粒子が乾燥状態であり、レーザー回折式粒度分布測定装置により得た粒子径は、溶液中の測定であった。このことから、PhMe、CHCl₃、THF、DOにより作製された微粒子では、レーザー回折式粒度分布測定装置の測定において、微粒子の空隙に溶液が充填、また、PSがMeOHにより膨潤していたことが原因で、乾燥状態 (SEM) より粒子径が大きくなったと考えられる。つまり、乾燥状態では、微粒子の空隙が埋まるようにつぶれ、収縮することで小さくなったと考えられる。DMFにより作製された微粒子に関しては、前述の通り、レーザー回折式粒度分布測定装置による測定において、超音波分散により粒子が破壊されたため、従来の粒子径より小さくなったと考えられる。

・ レーザー回折式粒度分布測定装置により計測した粒子径の粘度依存性

レーザー回折式粒度分布測定装置により計測した粒子径と高分子溶液粘度の関係を示す(Figure 34)。ここでは、粒子径に高分子溶液粘度への依存性は確認できなかった。

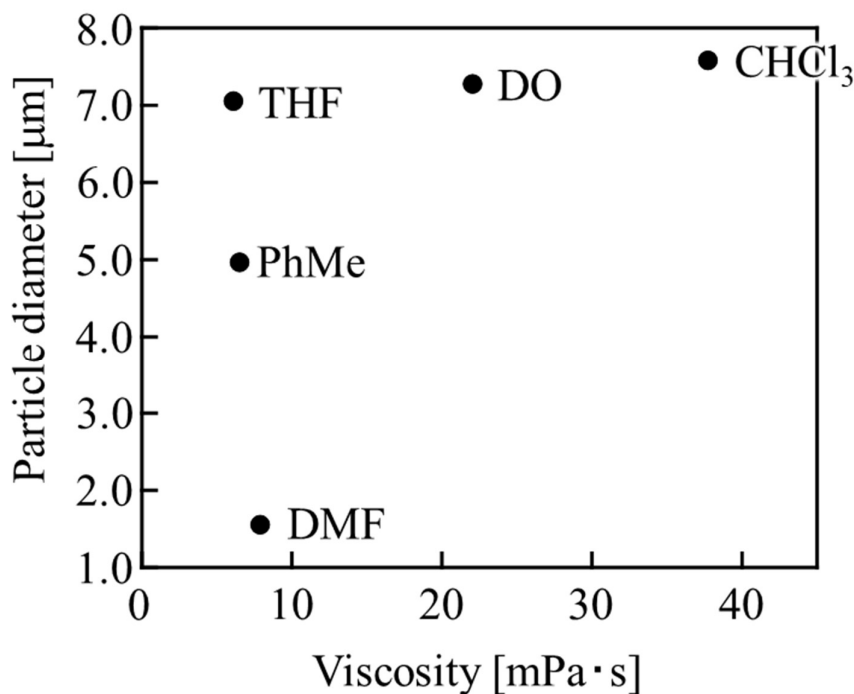


Figure 34. レーザー回折式粒度分布測定装置により計測した粒子径の粘度依存性.

3-2-3-4 異なる良溶媒により作製された微粒子の吸着量測定

各良溶媒により作製された微粒子に、前処理として室温化で真空乾燥を一日実施した後、吸着質を N_2 とし、 $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ でガス吸着型比表面積・ナノ細孔径評価装置を用いて測定を行った。各ガス圧力における吸着量をプロットし吸脱着等温線を作製した。得られた結果に対して、BET 法および BJH 法を適用し、微粒子の比表面積、全細孔容積の算出を行った。Table 6 に測定に使用した試料の重量を示す。 $CHCl_3$ に関しては、試料量が足りず、測定が不可能であった。

Table 6. ガス吸着型比表面積・ナノ細孔径評価装置に使用した試料量.

良溶媒	PhMe	$CHCl_3$	THF	DO	DMF
試料量 [g]	0.117	(0.007)	0.116	0.144	0.113

・吸脱着等温線

Figure 35～Figure 38 にガス吸着型比表面積・ナノ細孔径評価装置により得た吸脱着等温線を示す。横軸は、平衡圧力と大気圧の比である相対圧(p/p_0)を示し、縦軸は窒素分子の吸着量(V_a)を示す。ADS は吸着、DES は脱着を示している。

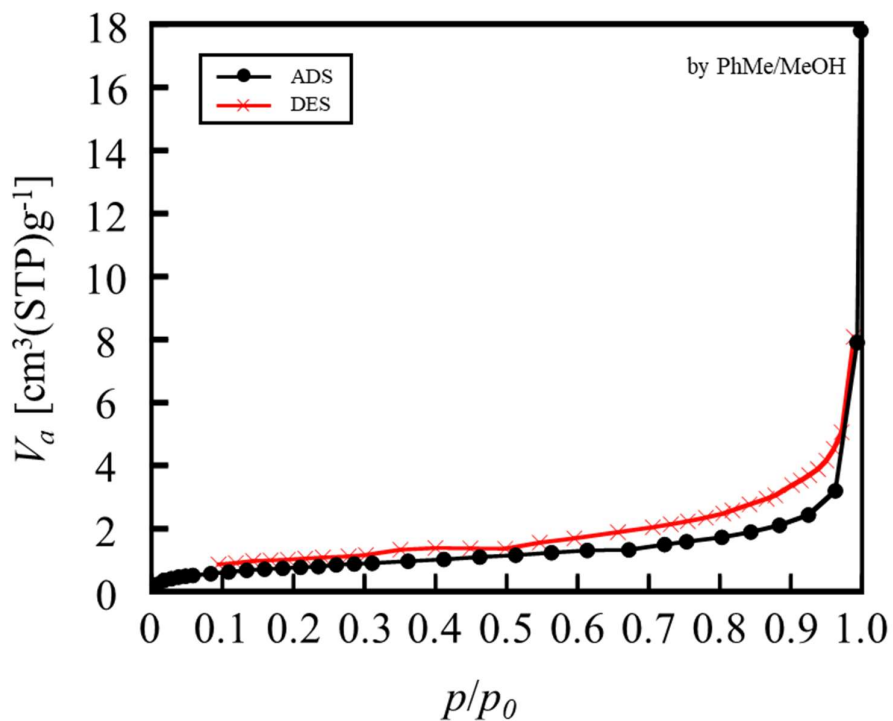


Figure 35. PhMe により作製された微粒子の吸脱着等温線.

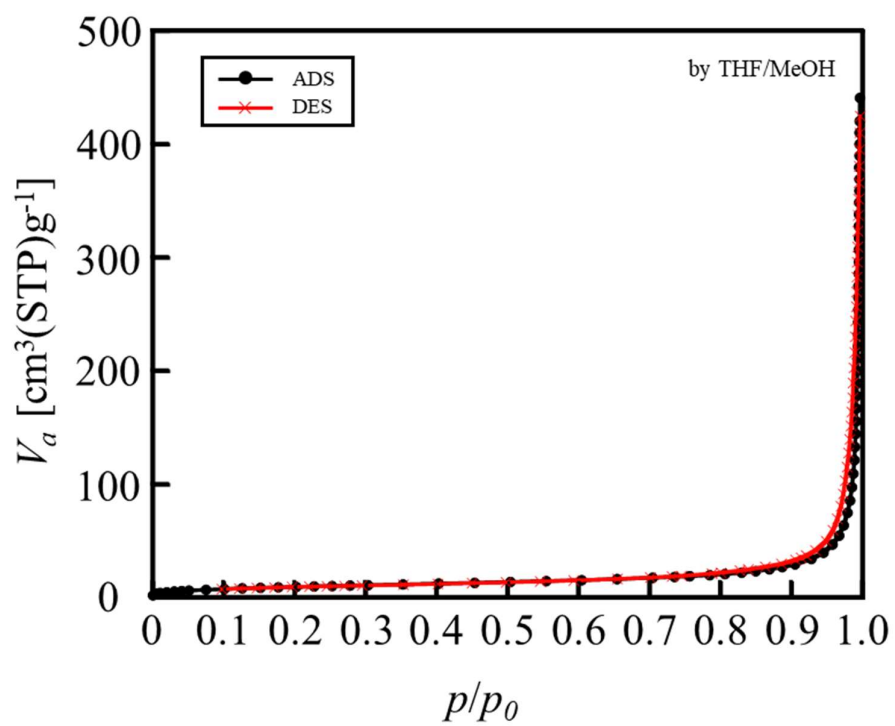


Figure 36. THF により作製された微粒子の吸脱着等温線.

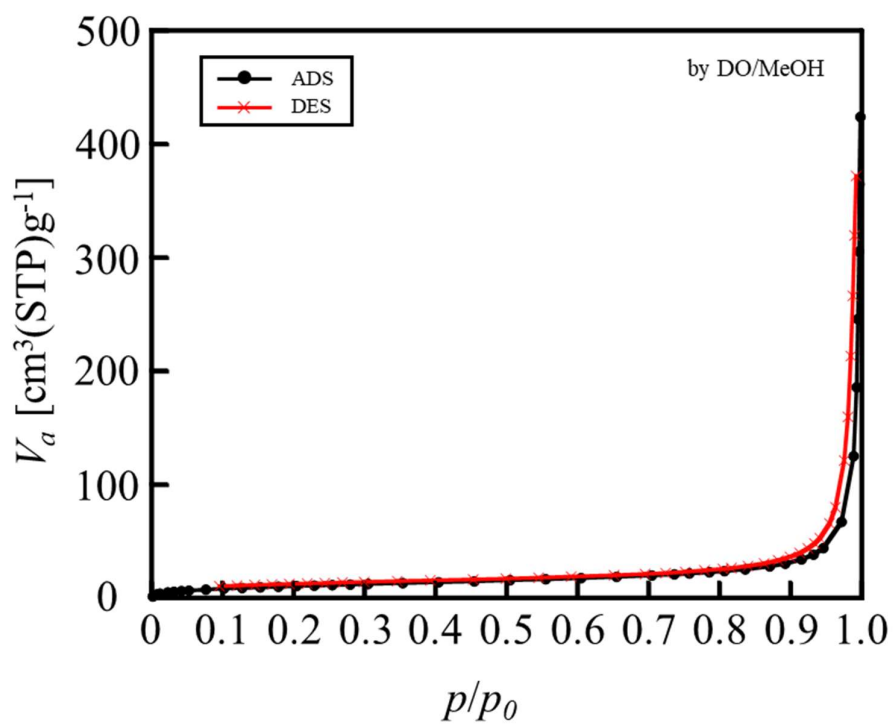


Figure 37. DO により作製された微粒子の吸脱着等温線.

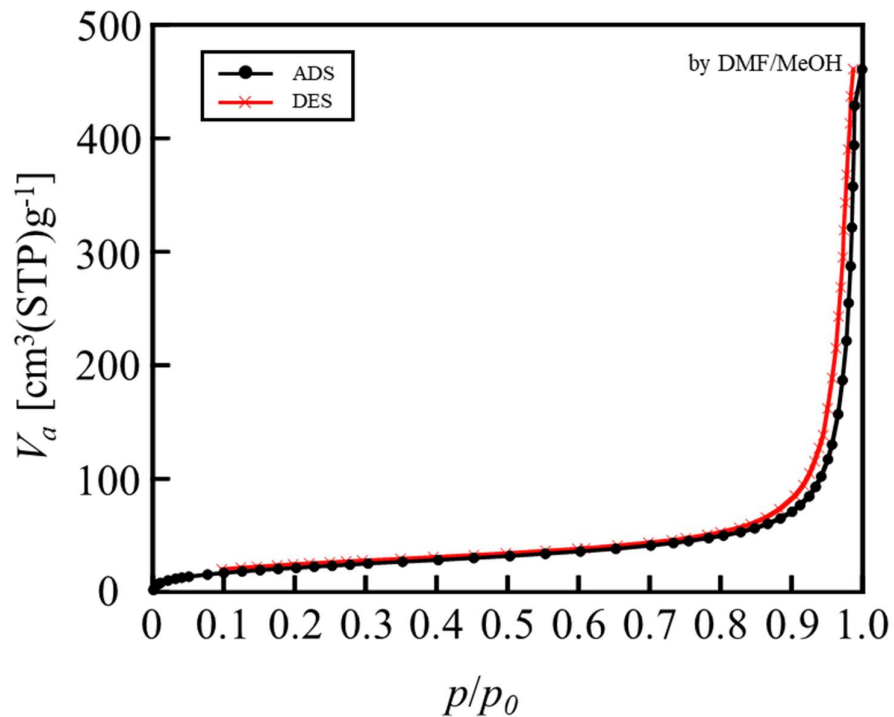


Figure 38. DMF により作製された微粒子の吸脱着等温線.

縦軸は N_2 分子の吸着量を示しており、Figure 35 の y 軸の値から、PhMe により作製された微粒子の吸着量は、他の良溶媒により作製された微粒子と比較して少なかったことがわかる。この理由は、比表面積の議論とともに後述する。また、いずれの良溶媒から作製された微粒子においても、吸着過程と脱着過程でヒステリシスが確認されたことから、メソ孔が存在することが確認された。

・比表面積解析

各良溶媒により作製された微粒子の吸脱着等温線における単層吸着から多層吸着に移行する過程である低相対圧域に対し、BET 法を適用し比表面積を算出した。Figure 39～Figure 42 にそれぞれ各良溶媒から作製した微粒子の BET プロットとそのフィッティング線を示す。

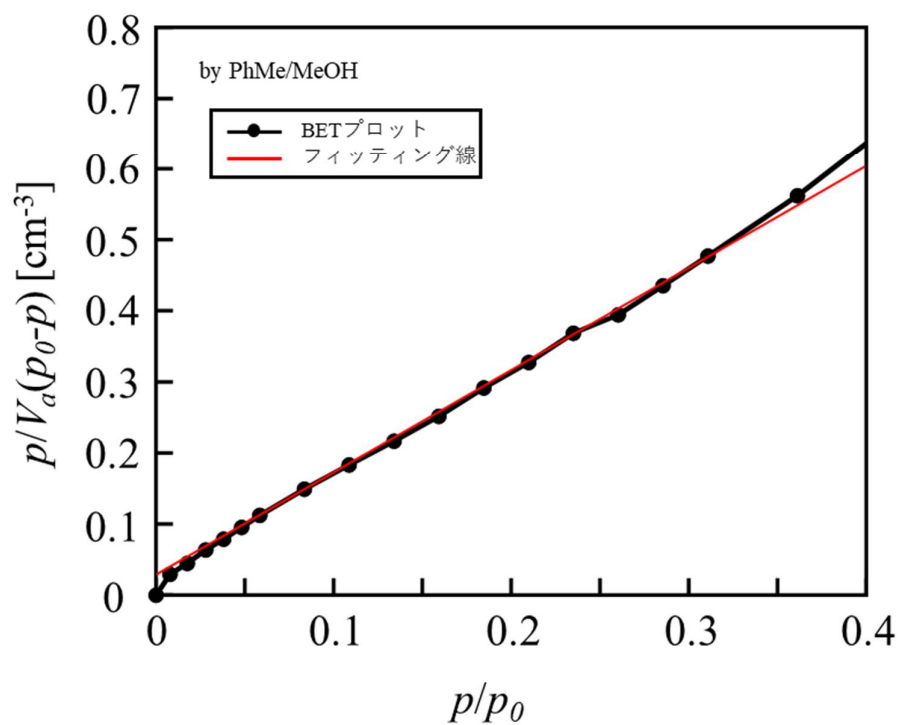


Figure 39. PhMe により作製された微粒子の BET プロット.

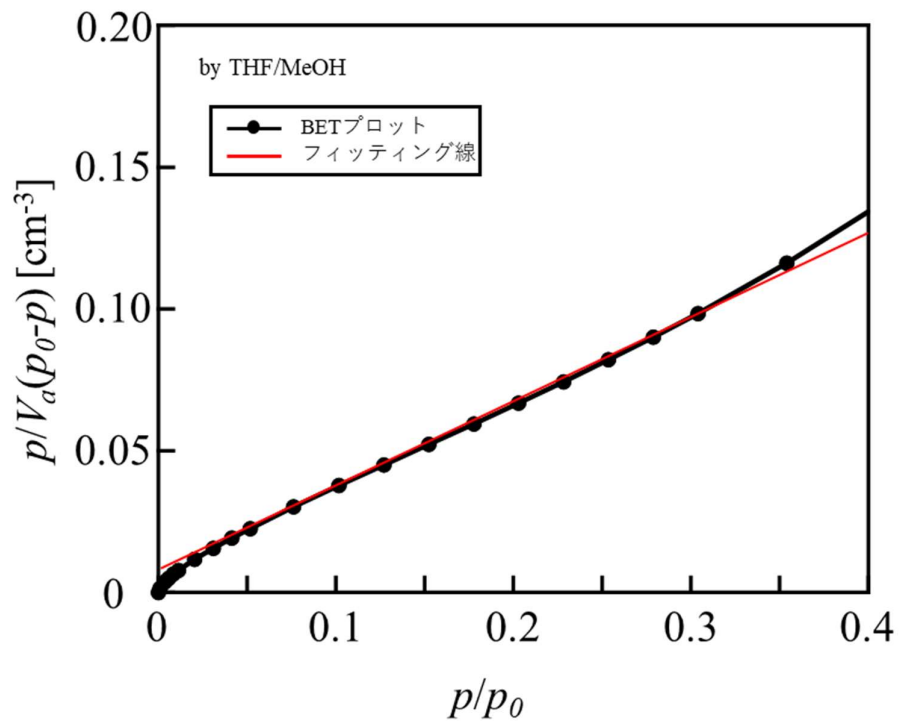


Figure 40. THF により作製された微粒子の BET プロット.

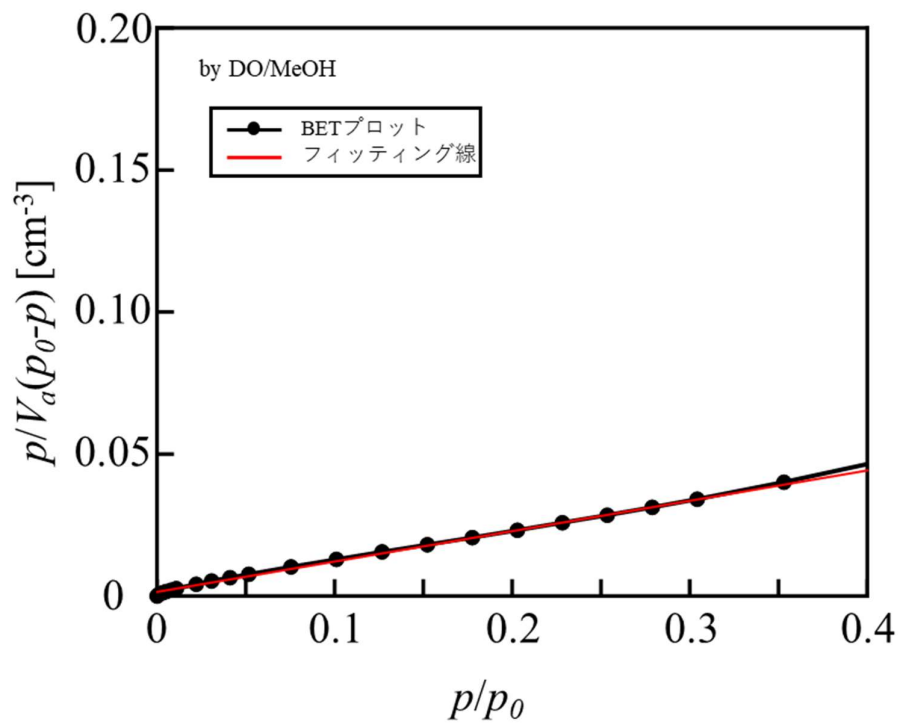


Figure 41. DO により作製された微粒子の BET プロット.

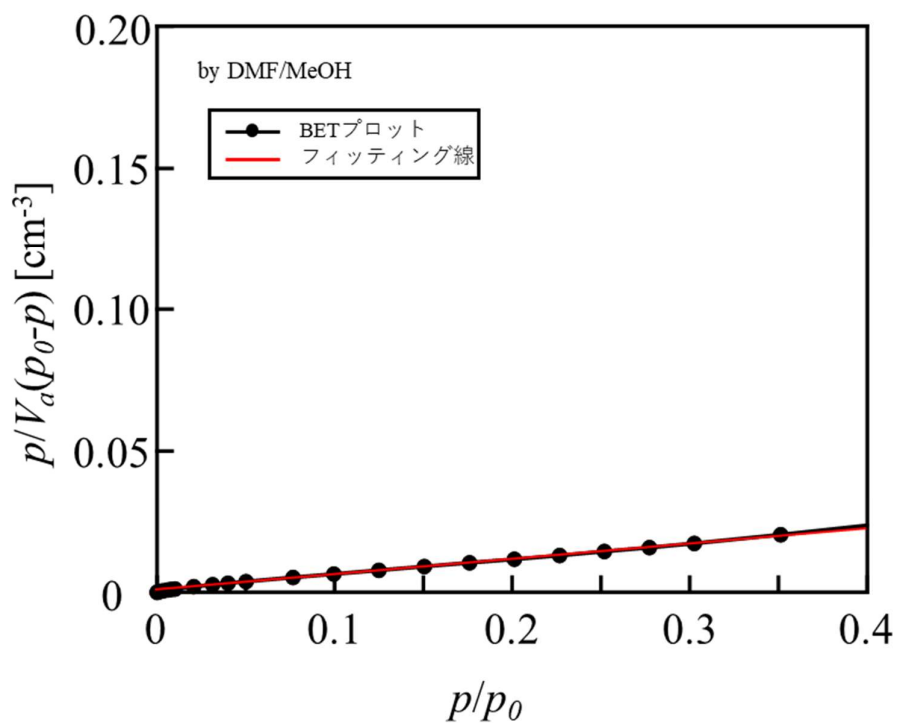


Figure 42. DMF により作製された微粒子の BET プロット.

Table 7. 各良溶媒により作製された微粒子の比表面積.

良溶媒	PhMe	THF	DO	DMF
χ_{S-NS}	2.14	1.72	1.37	0.79
比表面積 [m ² /g]	2.99	34.4	41.8	82.1

BET の式(2)、式(3)により各良溶媒により調製された微粒子の比表面積を算出した。その結果を Table 7 に示す。

・比表面積の χ_{S-NS} 依存性

比表面積の定義は、表面積と重量の比であるため、重量に依存する特徴があり、サイズ（径）の大きい粒子の影響を受けやすい。そのため、小さい微粒子のみ多孔化した PhMe により作製された微粒子は、その多孔化による比表面積への効果は小さく、無孔性の大粒子の表面形状が強く反映されることを考慮する必要がある。したがって、比表面積に対する議論では、PhMe により作製された微粒子の多孔化を考慮しない。

各良溶媒により作製された微粒子の比表面積の χ_{S-NS} 依存性を Figure 43 に示す。比表面積は χ_{S-NS} に依存しており、 χ_{S-NS} が上昇（良溶媒と貧溶媒の親和性が低下）すると、比表面積が低下する傾向が確認された。この結果は、表面形態観察の結果から予想された傾向と一致している。

χ_{S-NS} の上昇（良溶媒と貧溶媒の親和性の向上）は、相分離における溶媒分子の拡散力を弱くする。そのため、溶媒分子の拡散に由来する細孔が小さくなり、比表面積が小さくなったと考えた。

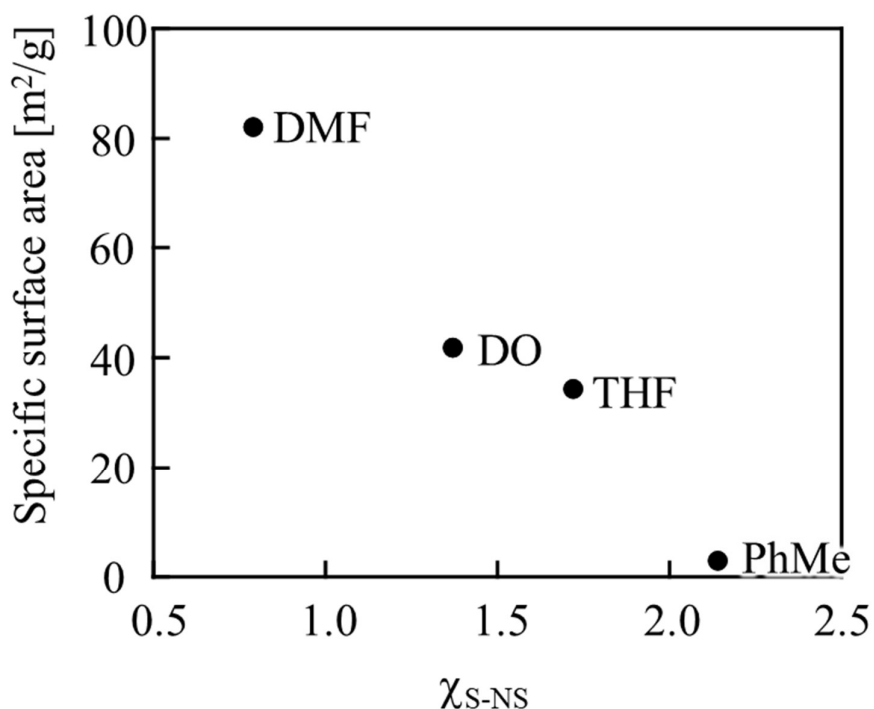


Figure 43. 比表面積の χ_{S-NS} 依存性.

・粒子径から算出した比表面積との比較

微粒子が無孔性と仮定したときの比表面積は、粒子径から算出できる。そのため、SEM およびレーザー回折式粒度分布測定装置により計測した粒子径から、比表面積を算出し、Table 8 に示す。どの良溶媒により作製された微粒子の比表面積も、無孔性と仮定した比表面積に比べて大きかった。つまり、いずれの良溶媒から作製されたとしても、形成される微粒子は少なくとも無孔性の球体ではなく表面に細孔が形成されていることが明らかになった。

Table 8. 比表面積の比較 [m²/g].

良溶媒	レーザー	SEM (ImageJ)	ガス吸着 (BET法)
PhMe	1.35	1.38	2.99
CHCl ₃	0.86	1.44	N/A
THF	0.92	2.50	34.4
DO	0.88	1.63	41.8
DMF	4.79	2.98	82.1

・メソ孔分布解析

いずれの良溶媒から作製した微粒子も、吸脱着等温線にヒステリシスが確認され、メソ孔の存在が確認されたため、メソ孔の全細孔容積および細孔分布を検討するため、BJH 法を適用した。各良溶媒により作製した微粒子の BJH プロットを、累積細孔容積(ΣV_p)および細孔容積(dV_p/dd_p)で示した。累積細孔容積は、細孔容積の積算値により求められている。各良溶媒から作製した微粒子の累積細孔容積分布および細孔容積分布を Figure 44～Figure 51 に示す。

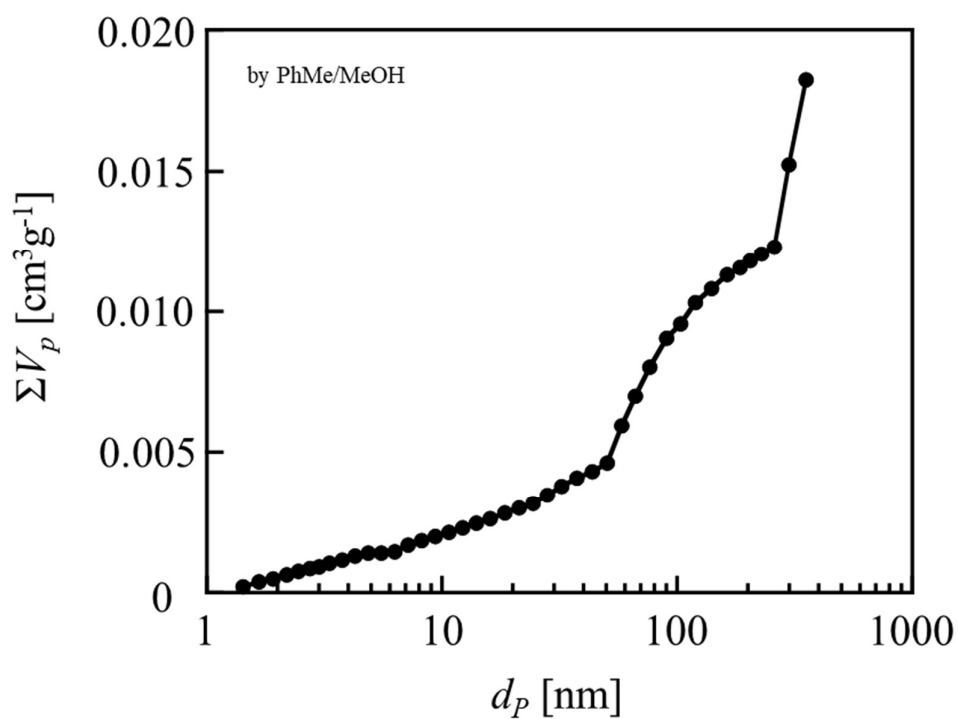


Figure 44. PhMe により作製された微粒子の累積細孔容積分布.

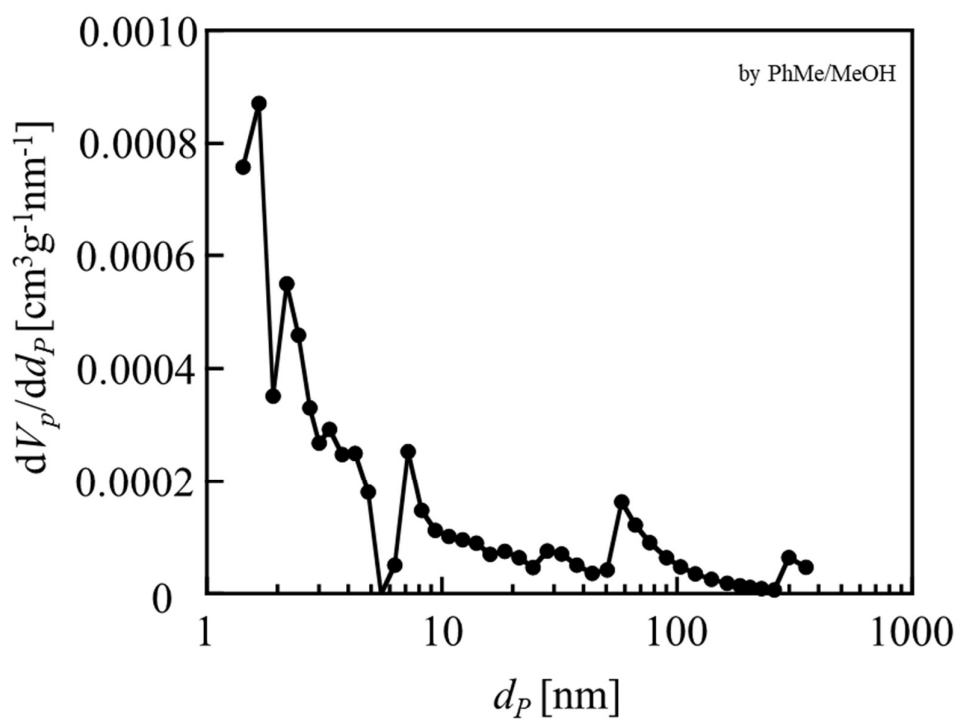


Figure 45. PhMe により作製された微粒子の細孔容積分布.

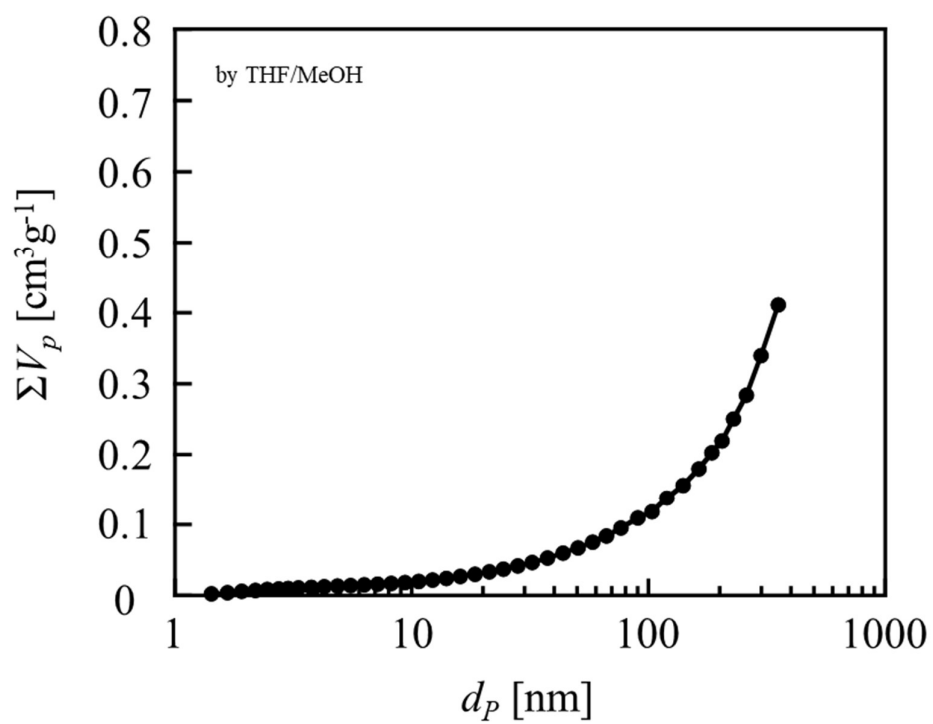


Figure 46. THF により作製された微粒子の累積細孔容積分布.

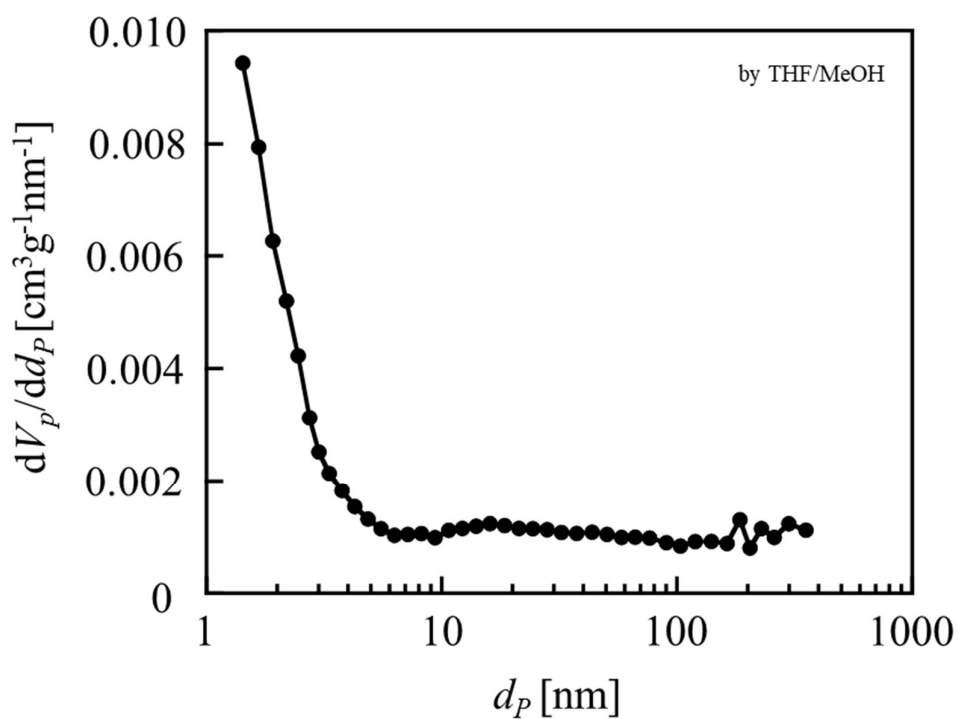


Figure 47. THF により作製された微粒子の細孔容積分布.

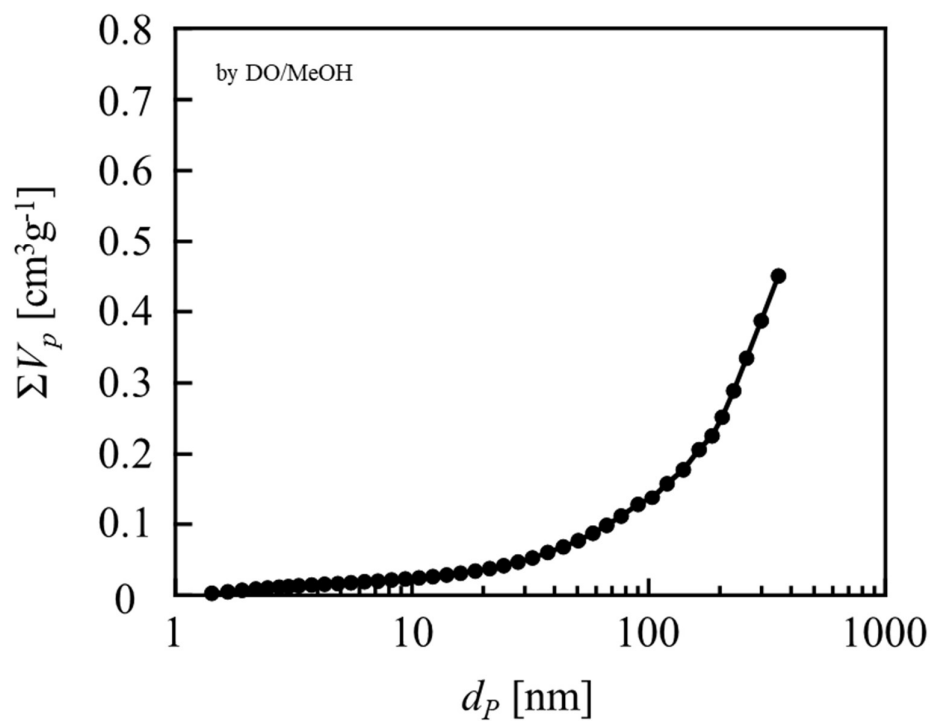


Figure 48. DO により作製された微粒子の累積細孔容積分布.

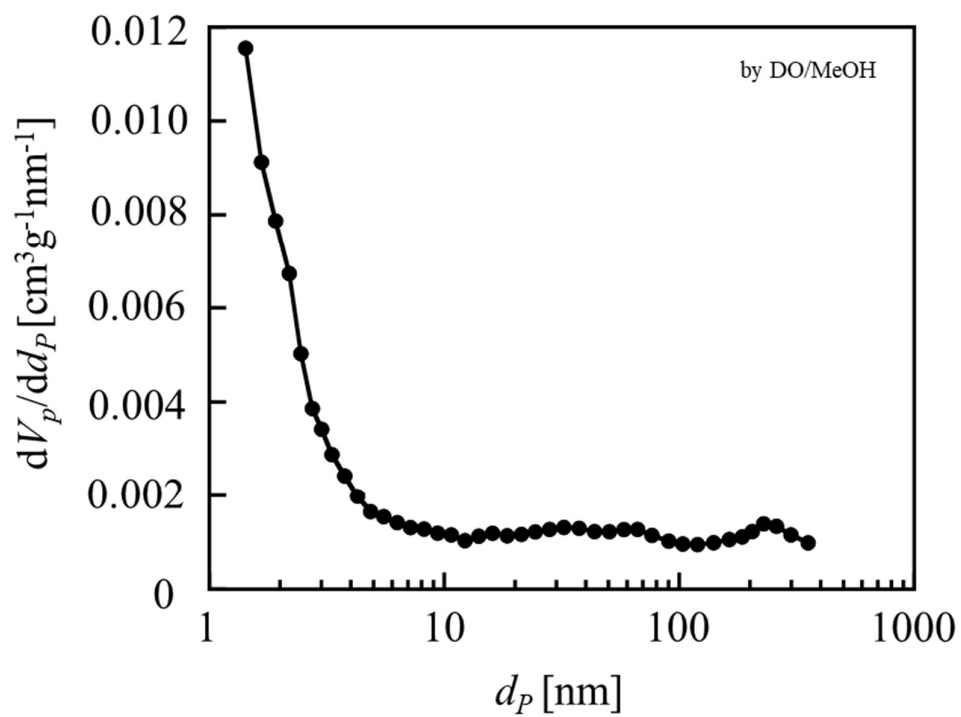


Figure 49. DO により作製された微粒子の細孔容積分布.

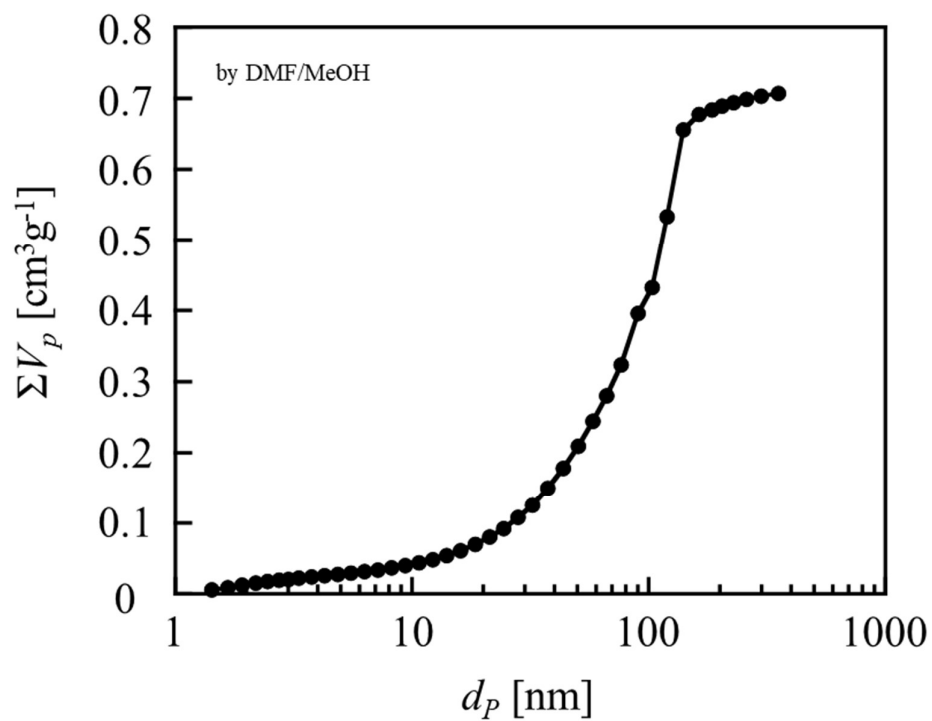


Figure 50. DMF により作製された微粒子の累積細孔容積分布.

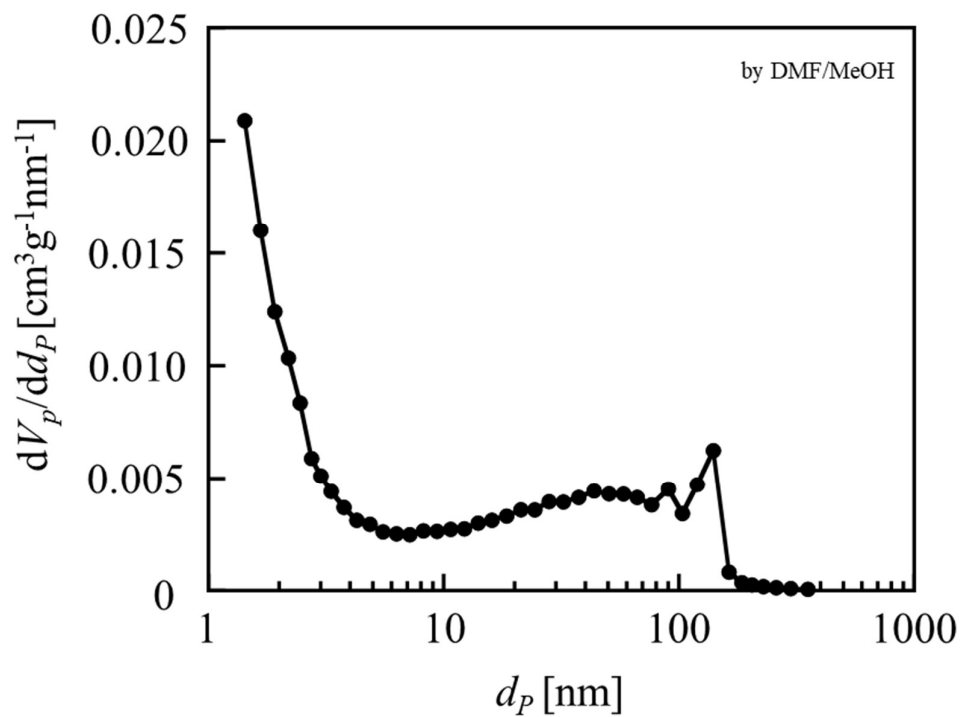


Figure 51. DMF により作製された微粒子の細孔容積分布.

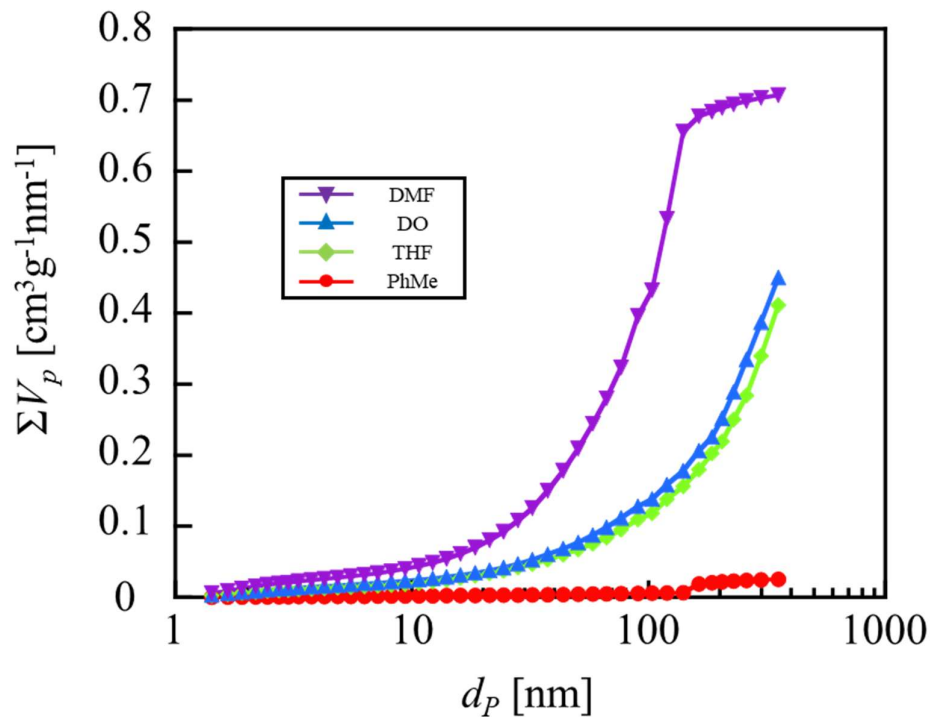


Figure 52. 各良溶媒の累積細孔容積分布の比較.

Table 9. 各良溶媒により作製された微粒子の全細孔容積.

良溶媒	PhMe	THF	DO	DMF
χ_{S-NS}	2.14	1.72	1.37	0.79
全細孔容積 [cm³/g]	0.018	0.411	0.450	0.707

ここで各良溶媒から作製した微粒子の全細孔容積を比較した(Figure 52)。比表面積と同様に、良溶媒と貧溶媒の親和性の向上に伴い全細孔容積も大きくなった。

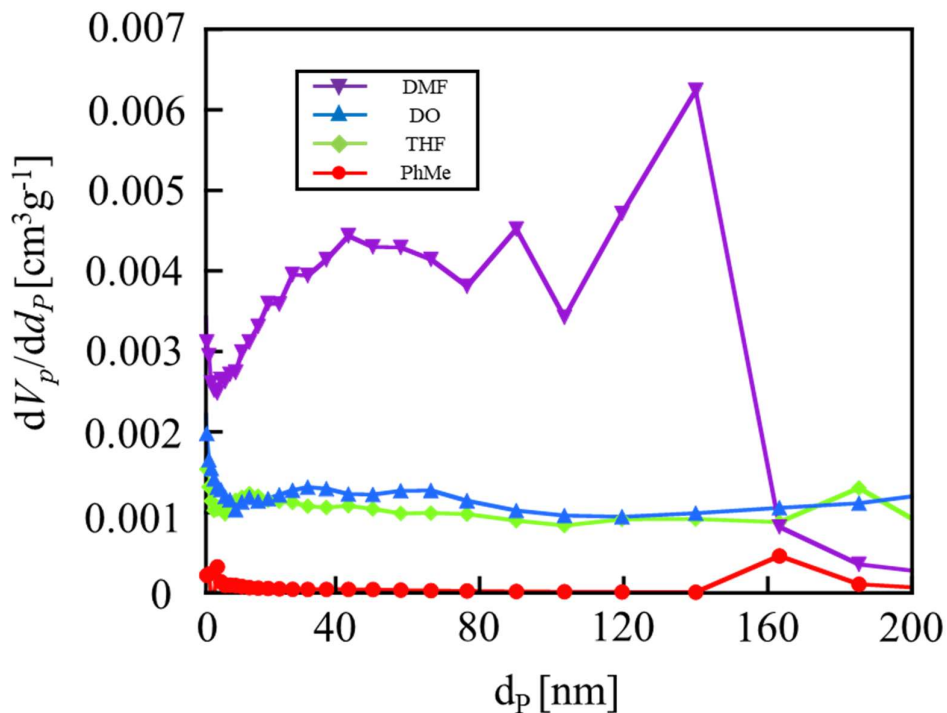


Figure 53. 各良溶媒の細孔容積分布の比較.

Table 10. 各良溶媒により作製された微粒子の平均細孔径.

良溶媒	PhMe	THF	DO	DMF
平均細孔径 [nm]	28.4	35.0	38.1	27.8

また、細孔分布について、BJH 法はメソ孔に対する解析手法で、4~200 nm の細孔径分布が測定範囲であるため、横軸を対数にし、4~200 nm までの細孔径の範囲で比較を行った(Figure 53)。また、BJH により各良溶媒により作製された微粒子の平均細孔径を Table 10 に示す。

縦軸である細孔容積が、どの良溶媒から作製された微粒子においても非常に低く、スプレー法によって作製される微粒子の細孔は、メソ孔ではなく、孔径が 200 nm 以上の細孔であることが考えられる。そのため、算出された平均細孔径も微粒子に形成された細孔の平均ではなく、わずかに形成されたメソ孔の平均細孔径である可能性が高い。

以上の結果より、粒子径は、高分子溶液粘度の上昇によって溶媒の拡散速度が抑制されることで大きくなり、溶媒間の親和性の向上によって貧溶媒分子の高分子溶液液滴に対する拡散力の増加により小さくなる傾向が示された。加えて、溶媒間の親和性の向上は、より強い貧溶媒分子の拡散を引き起こし、表面細孔を形成した微粒子を生成することで、比表面積が大きくなったと考えられる。また、BJH 法により、本研究において作製された微粒子は、表面細孔が 200 nm 以上の細孔径である可能性が高いことが示唆された。

3-3 貧溶媒の添加による微粒子形態への影響

3-3-1 緒言

貧溶媒の添加は、速い相分離における指状の相分離形態を抑制し、スポンジ状の空洞の形成を促進すると述べた論文がある⁴¹⁾。そこで、高分子溶液調製段階で、貧溶媒を添加することにより、微粒子形成時の相分離メカニズムを制御し、微粒子の比表面積などの特性を制御可能と予測し、検証を行った。

3-3-2 実験手順

3-3-2-1 溶液調製

THF を良溶媒として濃度 4 wt% の高分子溶液を調製し、貧溶媒(MeOH、H₂O) を任意の割合で混合することで、混合溶液を調製した。MeOH を作製された高分子溶液に対して 10 vol%、H₂O を 1、5、10 vol% 混合した溶液の計 4 種の高分子溶液を作製した。以後、MeOH を 10 vol% 混合した高分子溶液を THF_MeOH(10 vol%) のように表記する。溶液調製以降の手順は 3-2 と同様である。

3-3-3 結果および考察

3-3-3-1 異なる混合溶液により作製された微粒子の形態観察

それぞれの混合溶液から得られた微粒子の SEM 像を Figure 54 に示す。下の SEM 像(Figure 54 (f)~(j))は、上の SEM 像(Figure 54 (a)~(e))の高倍率像である。

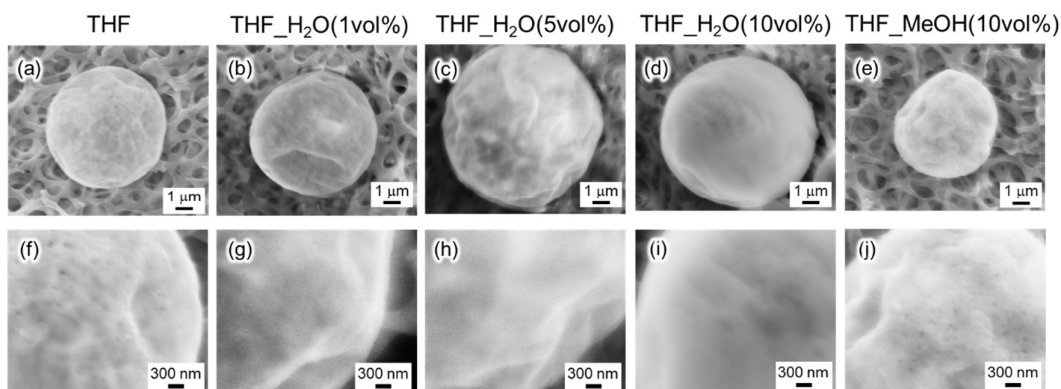


Figure 54. 貧溶媒を混合した良溶媒により作製した微粒子の SEM 像。

貧溶媒を混合させた影響は、SEM 像では明確には確認されなかったが、表面の凹凸が貧溶媒の添加量の増加により減少している傾向がわずかに示された。また、H₂O を 10 vol% 添加した系では、同量の MeOH を添加した系に比べて、凹凸が抑制されていることが観察された。

貧溶媒の添加によって、相分離に必要な貧溶媒の量が減少する。そのため、高分子溶液は、相分離が起きやすい状態になり、微粒子が生成されるまでの時間が良溶媒由来だとするのならば、高分子溶液が滴下されてから相分離が起きるまでの時間が短縮されたことで、相分離時間が増大し、スキン層が形成されやすくなることで、微粒子表面は添加する貧溶媒濃度の上昇に伴い、細孔が減少したと考えた。また、添加する貧溶媒により細孔の形成されやすさが異なるのは、貧溶媒性の違いによるものと考えられ、PS に対して貧溶媒性の低い MeOH の添加では、相分離時間に大きく影響を及ぼさなかったため、微粒子表面の形態も大きく変わらなかったと考えられる。

・3-3-3-2 粒子径（レーザー回折式粒度分布測定に基づく粒子径評価）

分散媒を MeOH とし、貧溶媒を任意の割合で混合した良溶媒から作製した微粒子の懸濁液を用いて、レーザー回折式粒度分布測定装置で粒子径を計測した。まずは、試料に対し適切な屈折率を選択するため、屈折率が 1.45、1.50、1.55 のときの、基準分布を個数、縦軸を相対粒子量（フルイ下）とした粒度分布を Figure 55～Figure 57 にそれぞれ示した。

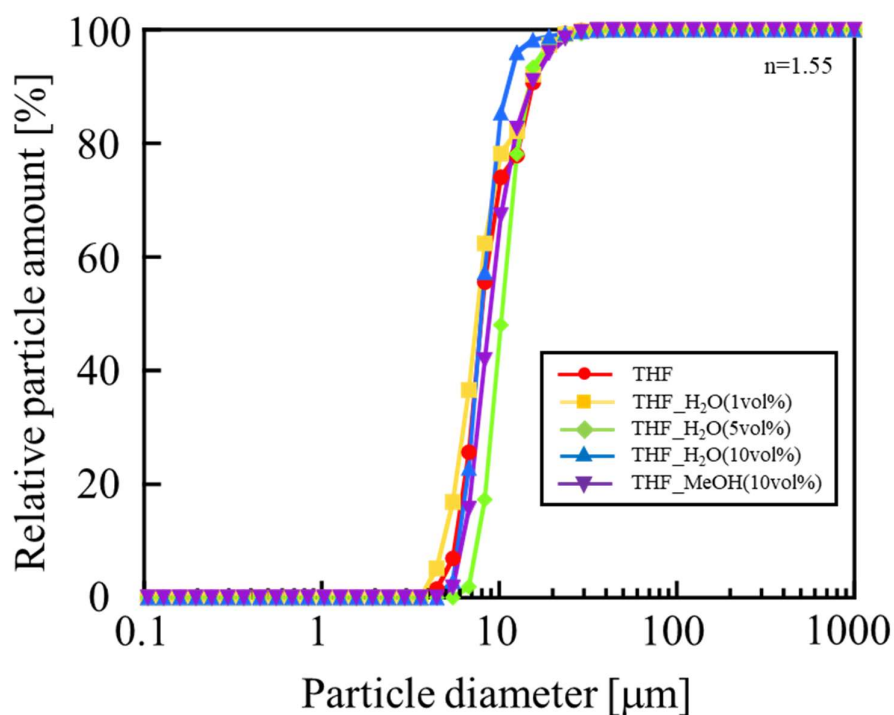


Figure 55. 屈折率 1.55 における各良溶媒の粒度分布（基準分布:個数）.

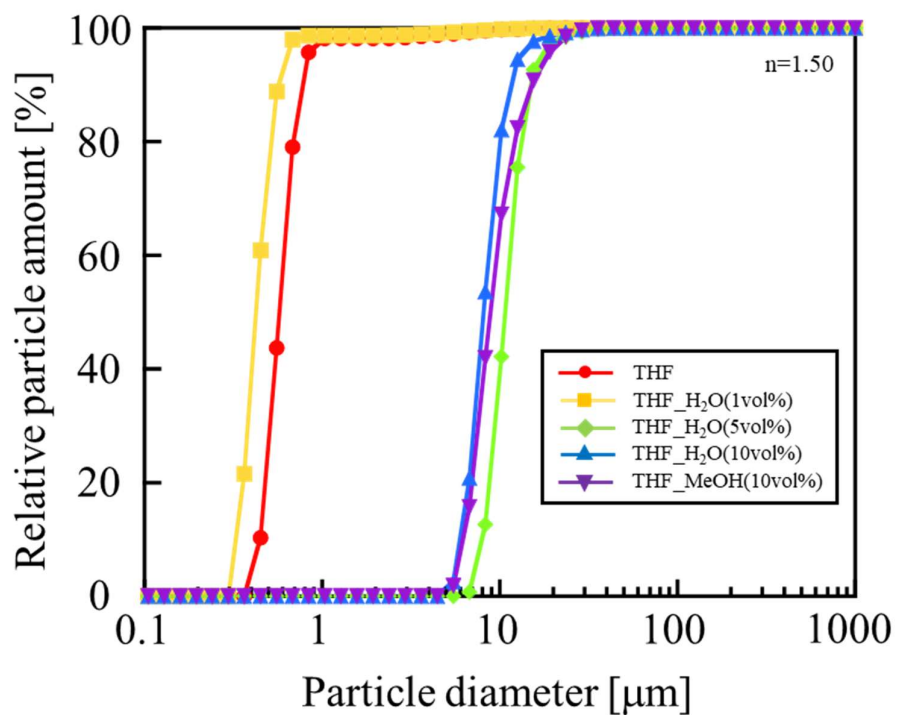


Figure 56. 屈折率 1.50 における各良溶媒の粒度分布（基準分布:個数）.

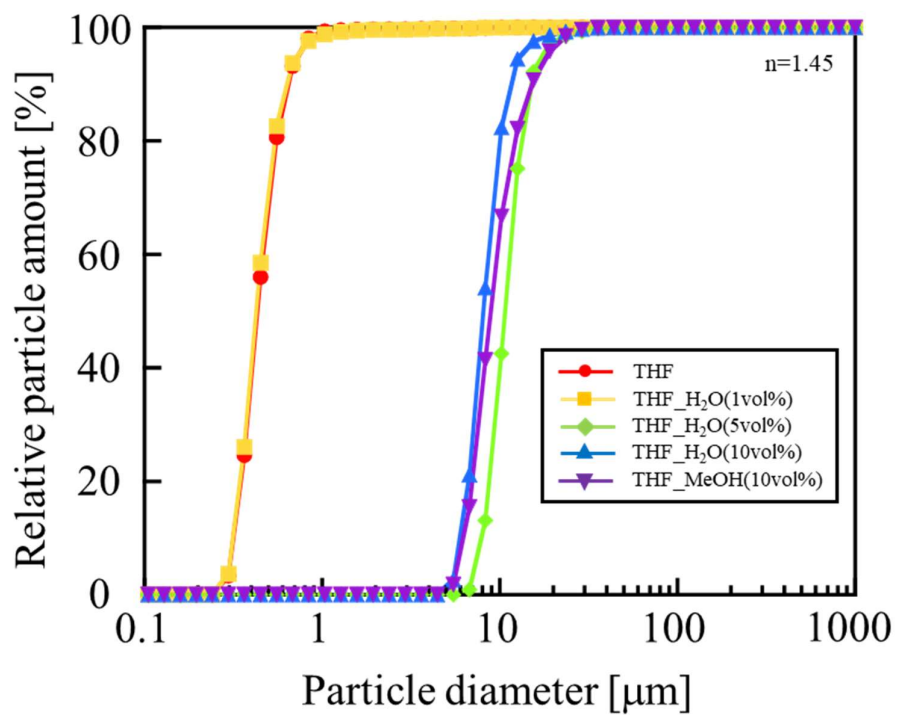


Figure 57. 屈折率 1.45 における各良溶媒の粒度分布（基準分布:個数）.

屈折率を 1.55 としたとき、粒子径はどの貧溶媒でも、どの貧溶媒の混合割合でも、妥当な値を示した。しかし、屈折率を 1.50 以下にすると、THF、THF_H₂O(1vol%)は異常な値を示した。

貧溶媒の割合が大きくなると屈折率が低下しても正常な値を示すようになっていくことから、貧溶媒による影響で相分離形態が変化し、内部の空隙に影響を及ぼしたと考えられる。これらの結果を踏まえて、以後 THF、THF_H₂O(1vol%)の屈折率を 1.55、THF_H₂O(5vol%)、THF_H₂O(10vol%)、THF_MeOH(10vol%)の屈折率を 1.45 として考察していく。Figure 58 は、それぞれ適切な屈折率での算出結果である。

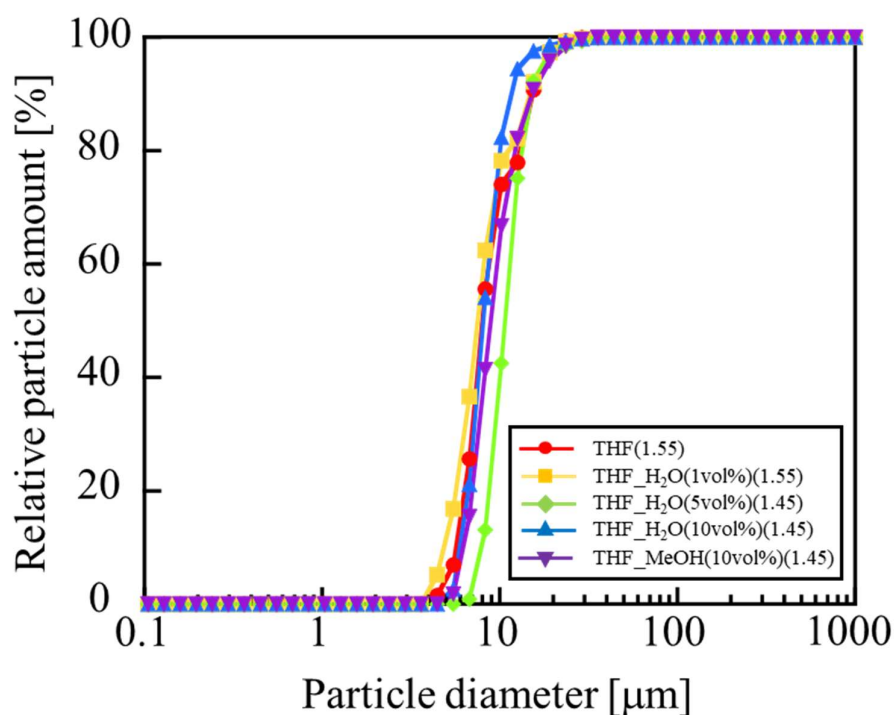


Figure 58. 適切な屈折率における各良溶媒の粒度分布（基準分布：個数）。

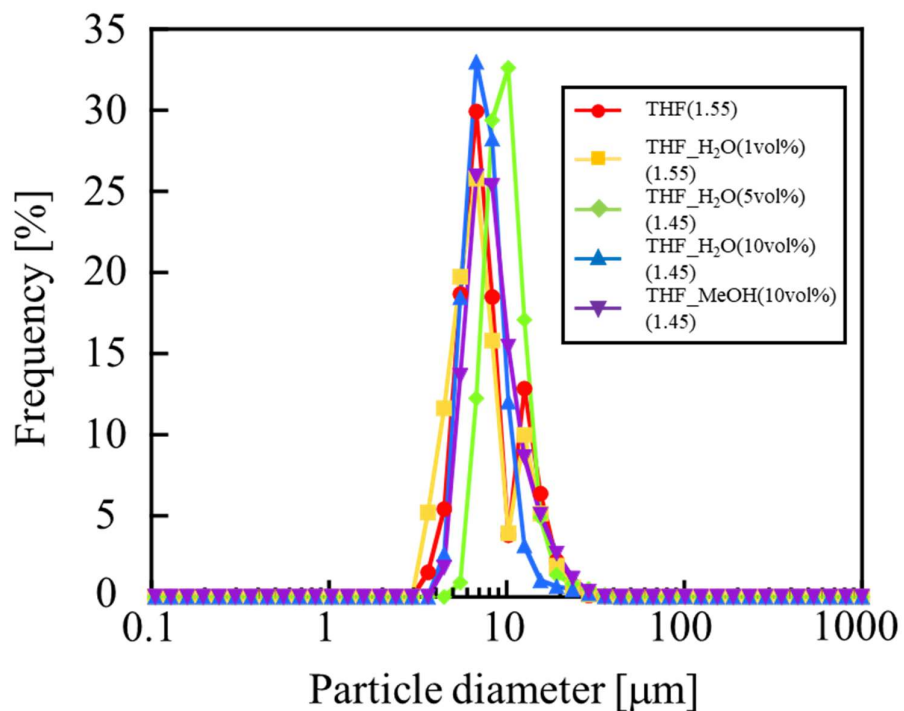


Figure 59. 適切な屈折率における各良溶媒の粒度分布（縦軸：頻度、基準分布：個数）.

続いて、縦軸を頻度にしたグラフを Figure 59 に示す。貧溶媒の添加による影響はあまり確認できず、THF_H₂O(5vol%)の粒子径のピークが大きくなる方向に少しシフトしていることのみ確認された。しかし、粒子径と添加した貧溶媒濃度に依存性は確認できず、測定のエラーである可能性が高く、信憑性の欠ける結果となっている。

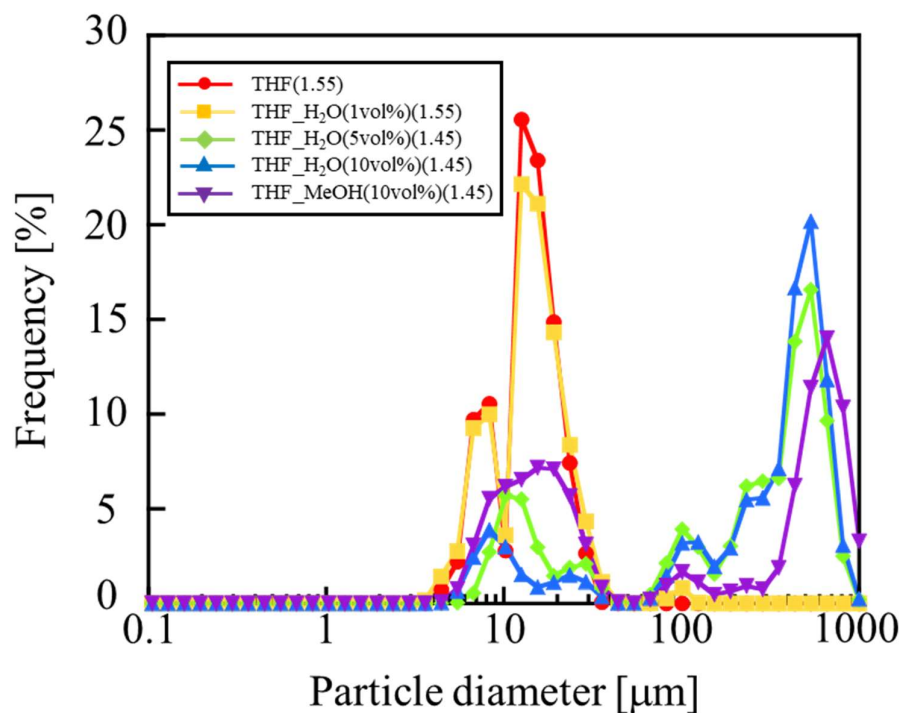


Figure 60. 適切な屈折率における体積基準の各良溶媒の粒度分布（縦軸：頻度、基準分布：体積）。

基準分布を体積にした粒度分布を Figure 60 に示す。THF、THF_H₂O(1vol%)は、単一な粒子径を示し、THF_H₂O(5vol%)、THF_H₂O(10vol%)、THF_MeOH(10vol%)は、粒子径の大きい微粒子を含んでいることが明らかとなった。これらは、貧溶媒の混合により、偶発的に粒子径の大きな微粒子が生成、もしくは、高分子微粒子の塊が生成されていることを示唆している。

3-3-3-3 異なる混合溶液により作製された微粒子の吸着量測定

ガス吸着型比表面積・ナノ細孔径評価装置を用いて各良溶媒により作製された微粒子の吸着量測定を行った。また、測定に際し、使用した試料の重量を記載する(Table 11)。

Table 11. ガス吸着型比表面積・ナノ細孔径評価装置に使用した試料量.

良溶媒	THF_H ₂ O (1vol%)	THF_H ₂ O (5vol%)	THF_H ₂ O (10vol%)	THF_MeOH (10vol%)
試料量 [g]	0.180	0.180	0.192	0.132

・吸脱着等温線

各混合溶液により作製された微粒子をガス吸着型比表面積・ナノ細孔径評価装置を用いて吸脱着等温線を作製し、Figure 61～Figure 64 に示す。ADS は吸着、DES は脱着のプロットを示している。

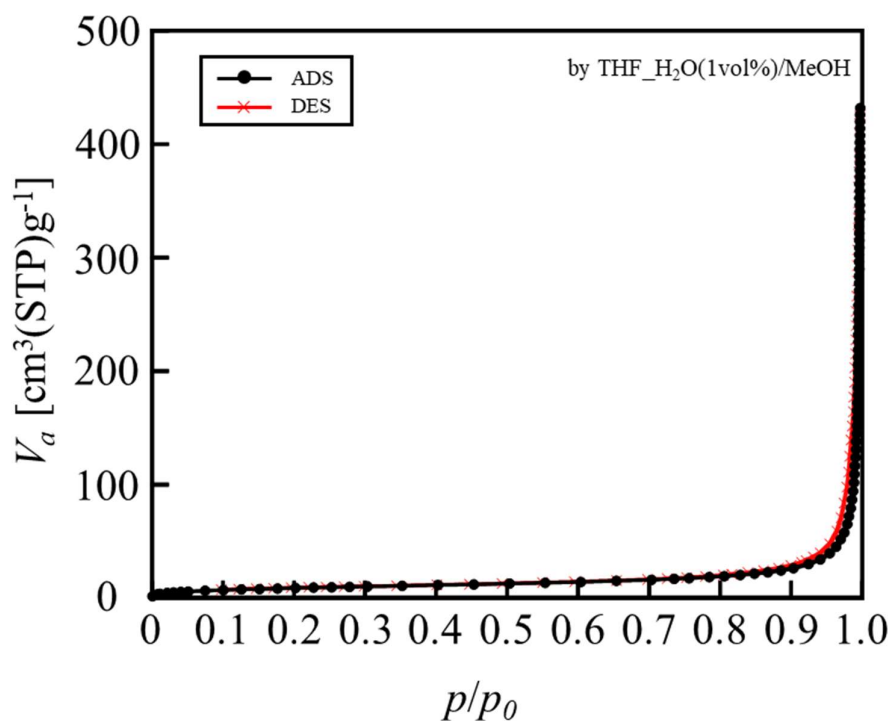


Figure 61. THF_H₂O(1vol%)により作製された微粒子の吸脱着等温線.

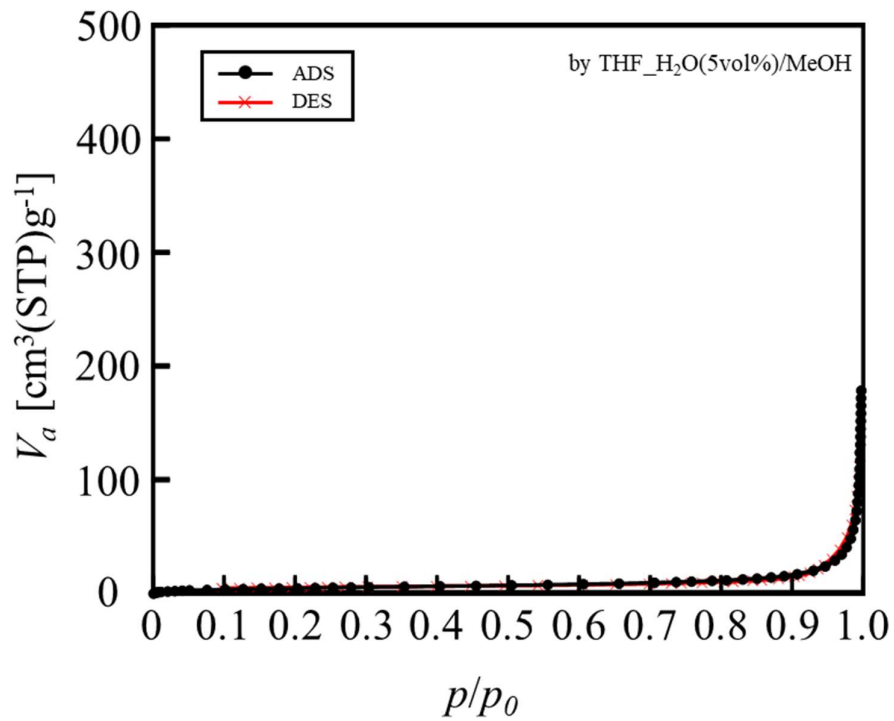


Figure 62. THF_H₂O(5vol%)により作製された微粒子の吸脱着等温線.

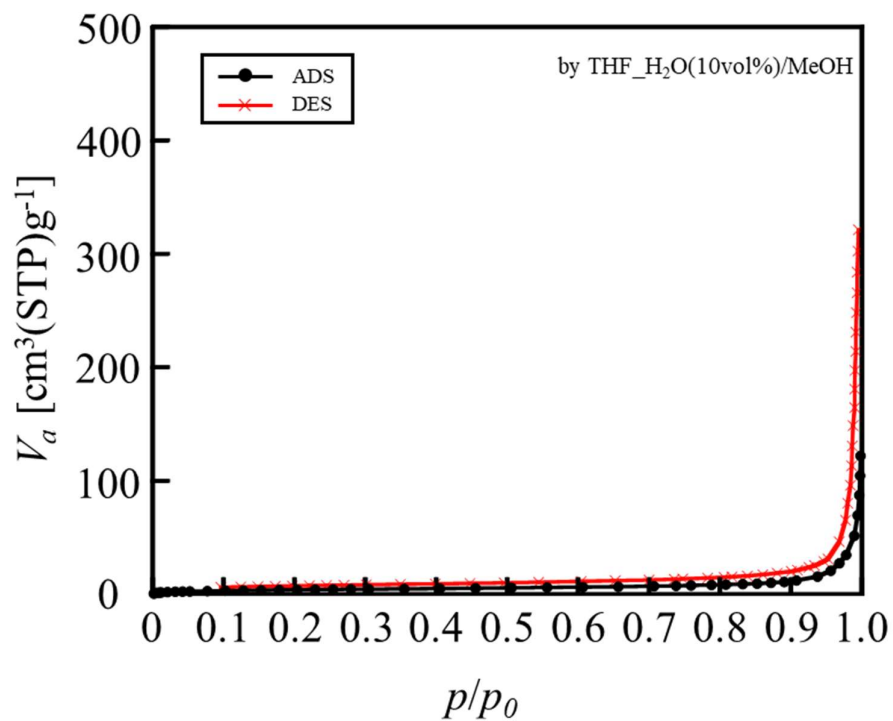


Figure 63. THF_H₂O(10vol%)により作製された微粒子の吸脱着等温線.

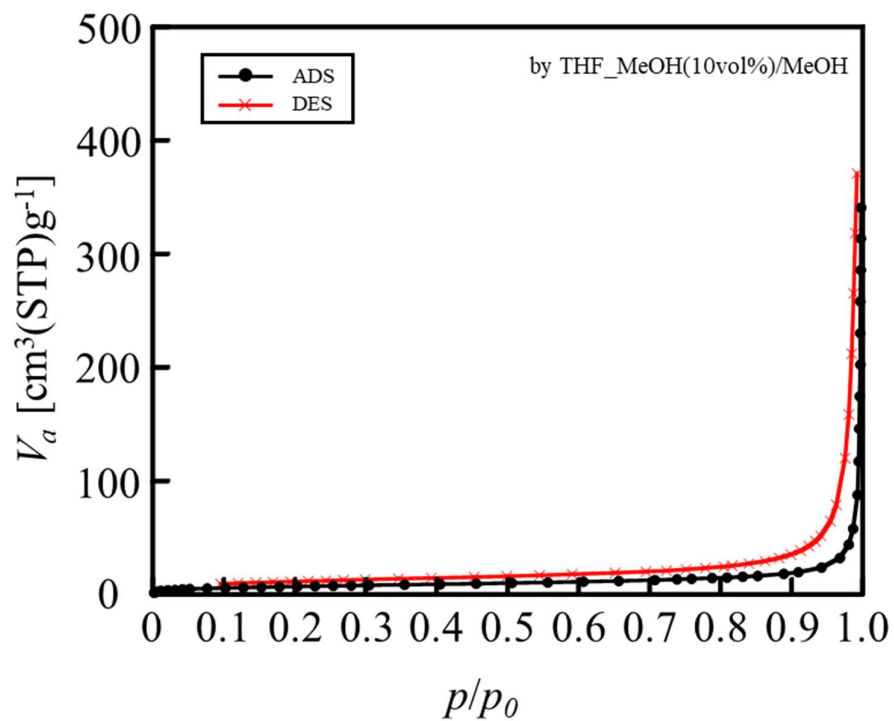


Figure 64. THF_MeOH(10vol%)により作製された微粒子の吸脱着等温線.

Figure 61～Figure 64 の全ての吸脱着等温線において、脱着過程と吸着過程にわずかにヒステリシスが確認されたため、メソ孔があることが示唆された。したがって、比表面積は BET 法、細孔分析は BJH 法を用いて解析を行った。BET プロットは次に示す Figure 65～68 である。

・比表面積解析

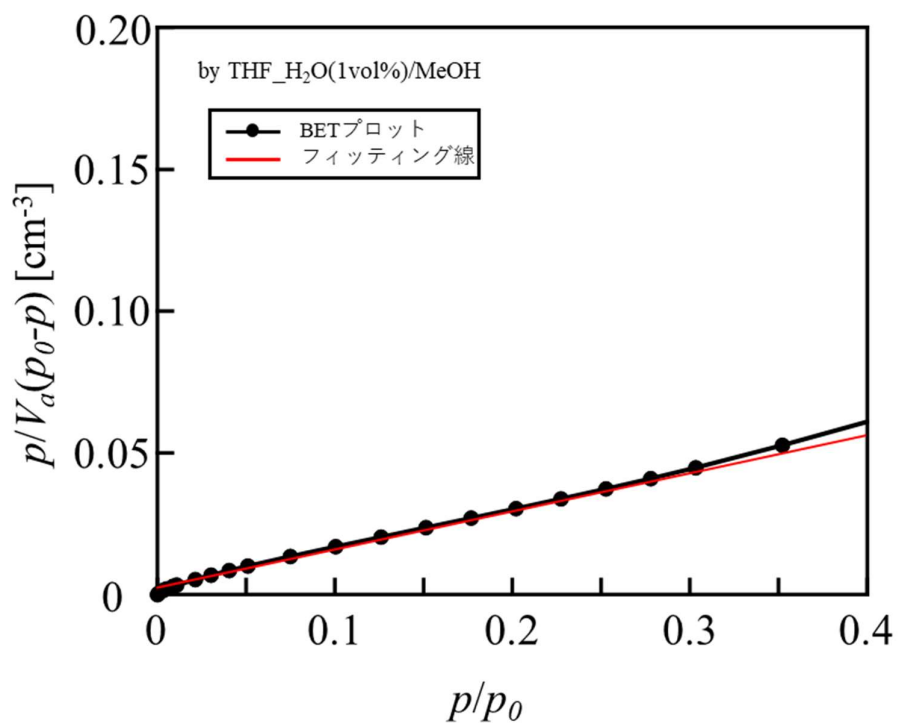


Figure 65. THF_H₂O(1vol%)により作製された微粒子の BET プロット.

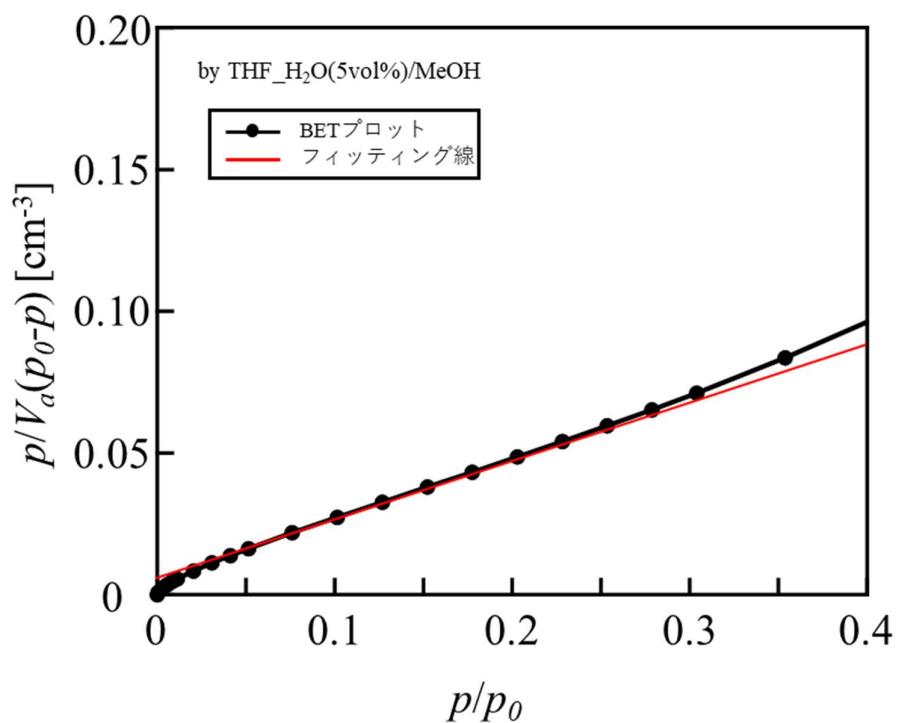


Figure 66. THF_H₂O(5vol%)により作製された微粒子の BET プロット.

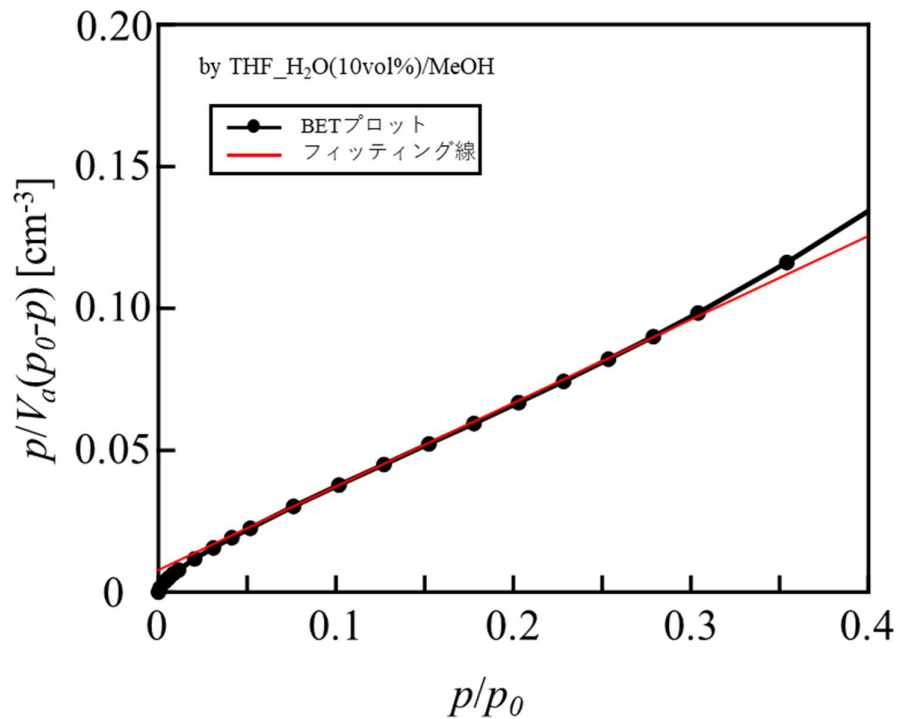


Figure 67. THF_H₂O(10vol%)により作製された微粒子の BET プロット.

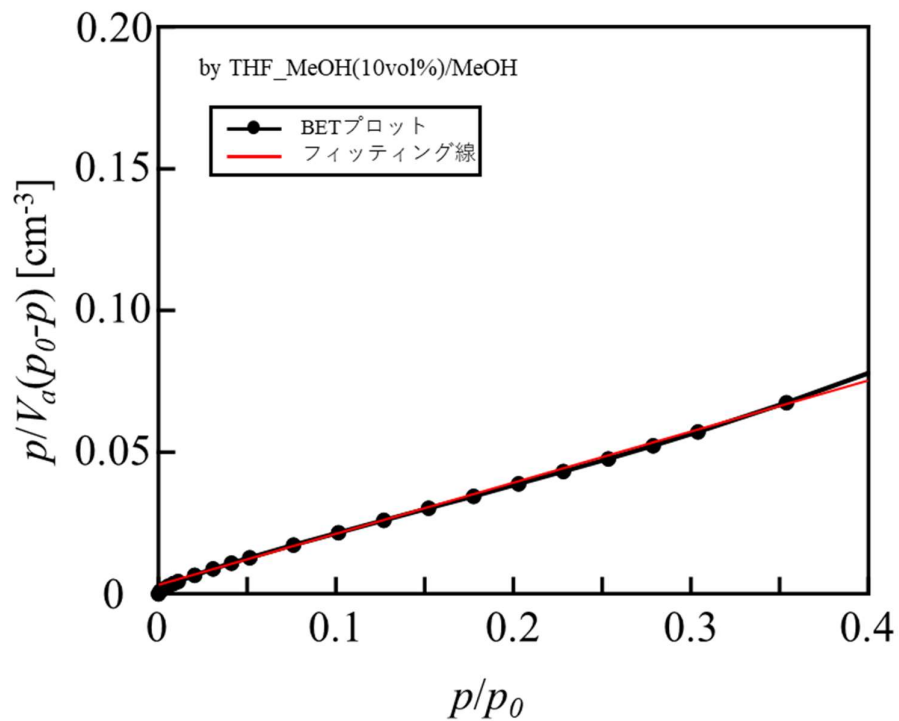


Figure 68. THF_MeOH(10vol%)により作製された微粒子の BET プロット.

各混合溶液により作製された微粒子の吸着等温線の低相対圧域に対し、BET法を適用し比表面積を算出した。BETプロットより求められる比表面積を Table 12 にまとめた。

Table 12. 各混合溶液により作製された微粒子の比表面積.

良溶媒	THF	THF_H ₂ O (1vol%)	THF_H ₂ O (5vol%)	THF_H ₂ O (10vol%)	THF_MeOH (10vol%)
比表面積 [m ² /g]	34.4	31.8	20.0	14.6	24.8

・比表面積の貧溶媒(H₂O)濃度依存性

混合溶液により作製した微粒子の比表面積の貧溶媒(H₂O)濃度依存性を Figure 69 に示す (THF_MeOH(10vol%)を除いた)。このグラフから比表面積の貧溶媒濃度への依存性が確認され、貧溶媒濃度が上がると比表面積が小さくなる傾向が示された。この傾向は、SEM 像で観察された表面凹凸の結果と一致していた (Figure 54)。

この依存性に対する考察は、3-3-3-1 と同様で、貧溶媒の添加によって、相分離に必要な貧溶媒の量が減少することで、相分離が開始されるまでの時間を短縮し、液滴生成から相分離の完了までの時間が良溶媒由来ならば、相分離時間が長くなり、スキン層を形成しやすくなったことで、微粒子表面は添加する貧溶媒濃度の上昇に伴い、比表面積が減少したと考えた。また、添加する貧溶媒により細孔の形成されやすさが異なるのは、貧溶媒性の違いによるものだと考えられ、H₂O と比較して PS に対して貧溶媒性の低い MeOH の添加では、相分離時間に大きく影響を及ぼさなかったため、微粒子表面の形態も大きく変わらず、H₂O の添加ほど比表面積が変化しなかったと考えられる。

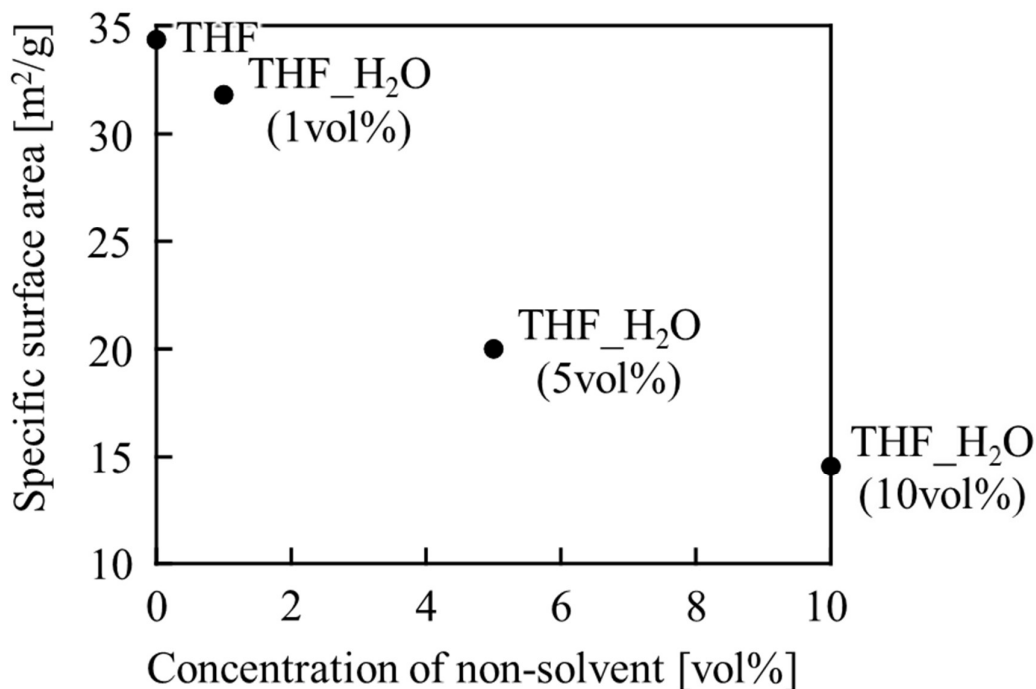


Figure 69. 比表面積の貧溶媒(H₂O)濃度依存性.

・ 粒子径から算出した比表面積との比較

レーザー回折式粒度分布測定装置により得た混合溶液により作製した微粒子の粒子径から、微粒子が無孔としたときの比表面積を算出した。結果としては、どの溶液から作製された微粒子も比表面積は大きく、細孔がよく形成されていることが確認された。

Table 13. 各測定装置により算出した比表面積 [m²/g].

良溶媒	レーザー	ガス吸着 (BET法)
THF	0.92	34.4
THF_H ₂ O(1vol%)	1.01	31.8
THF_H ₂ O(5vol%)	0.73	20.0
THF_H ₂ O(10vol%)	0.95	14.6
THF_MeOH(10vol%)	0.85	24.8

ることが確認された。

・ メソ孔分布解析 (BJH 法)

各混合溶媒により作製された微粒子のメソ孔を解析するため、BJH 法を適用した。各混合溶媒から作製した微粒子の累積細孔容積(ΣV_p)および細孔容積(dV_p/dd_p)で示した。累積細孔容積分布および細孔容積分布を Figure 70～Figure 77 に示す。

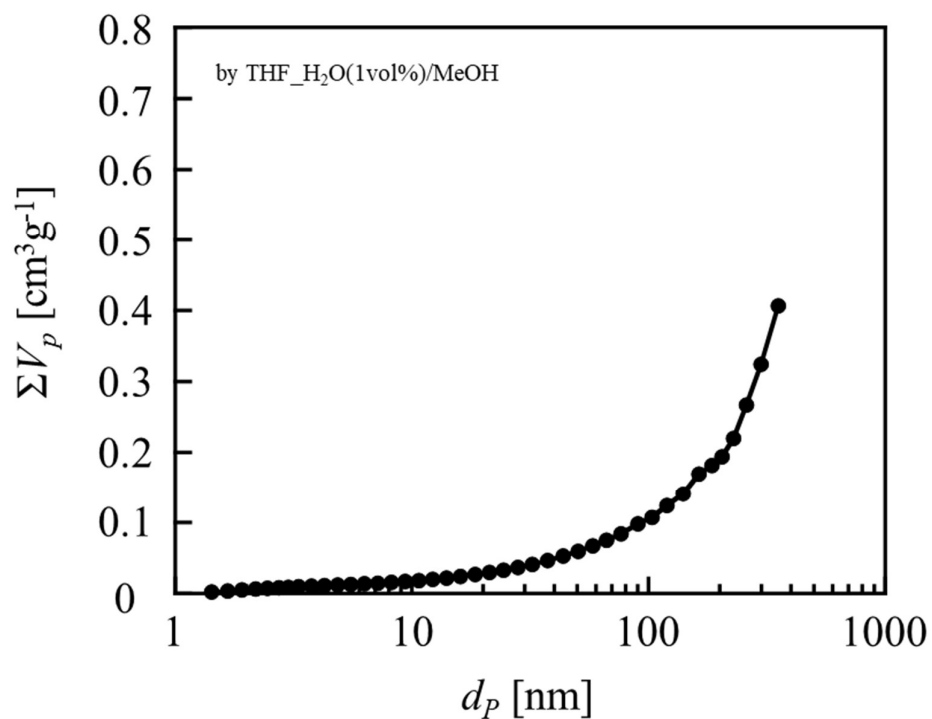


Figure 70. THF_H₂O(1vol%)により作製された微粒子の累積細孔容積分布.

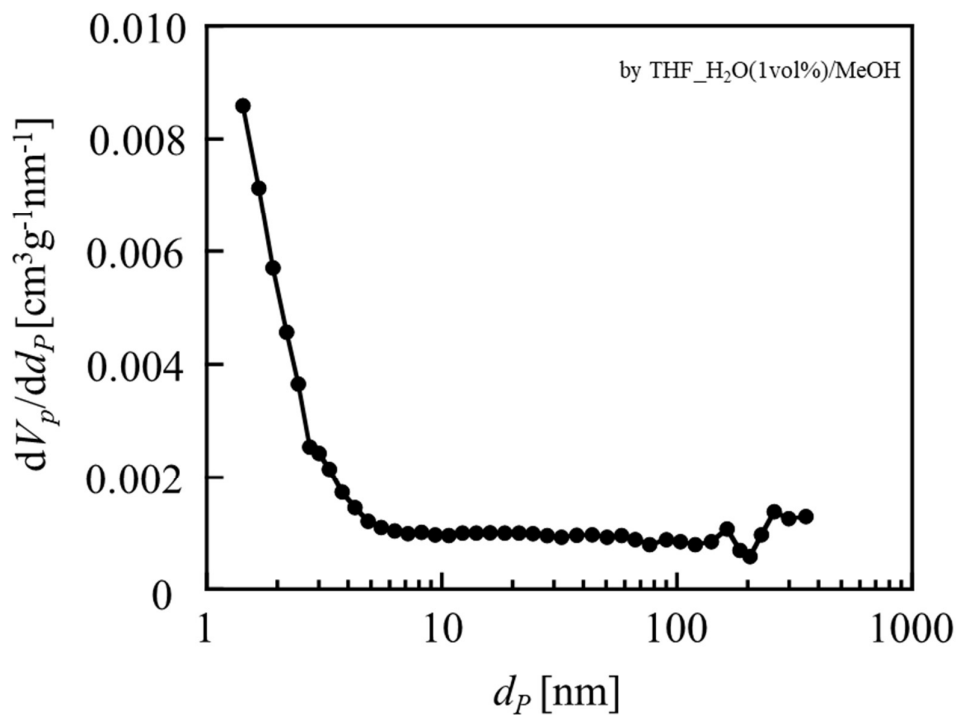


Figure 71. THF_H₂O(1vol%)により作製された微粒子の細孔容積分布.

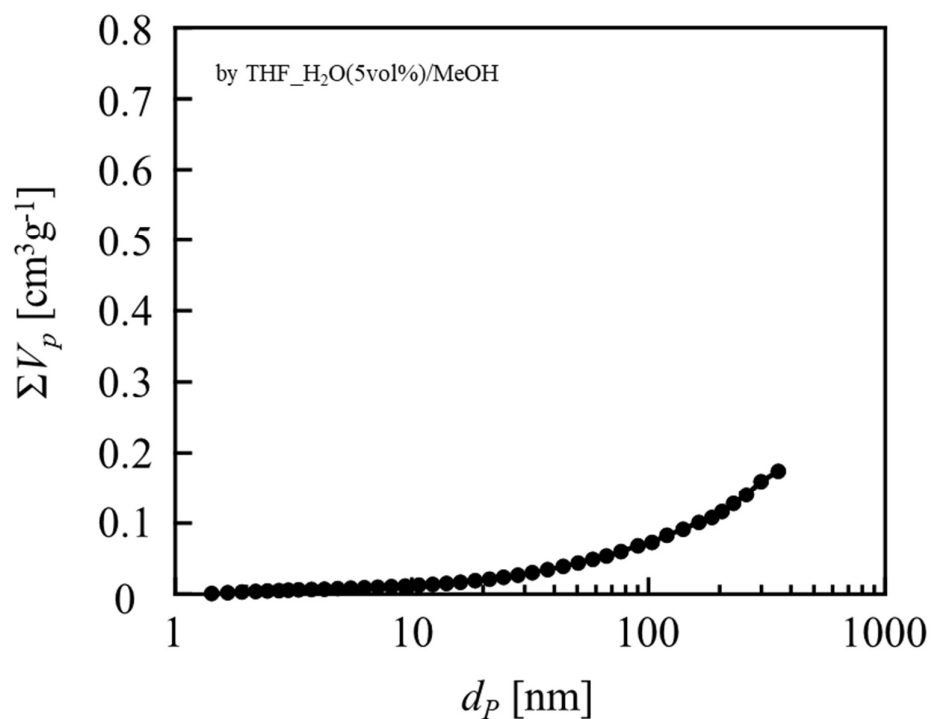


Figure 72. THF_H₂O(5vol%)により作製された微粒子の累積細孔容積分布.

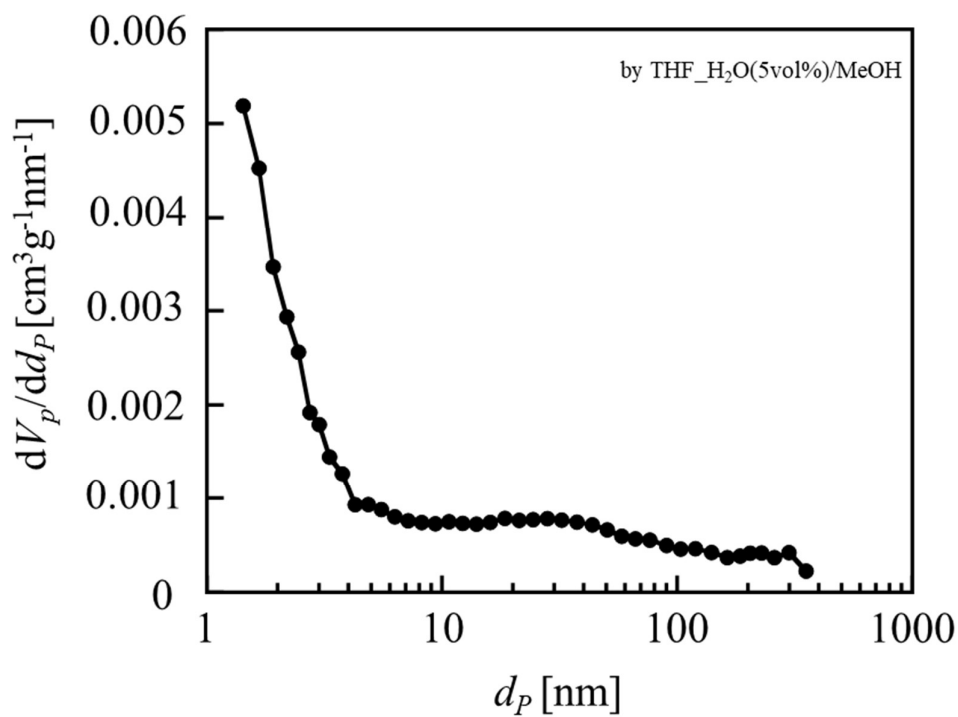


Figure 73. THF_H₂O(5vol%)により作製された微粒子の細孔容積分布.

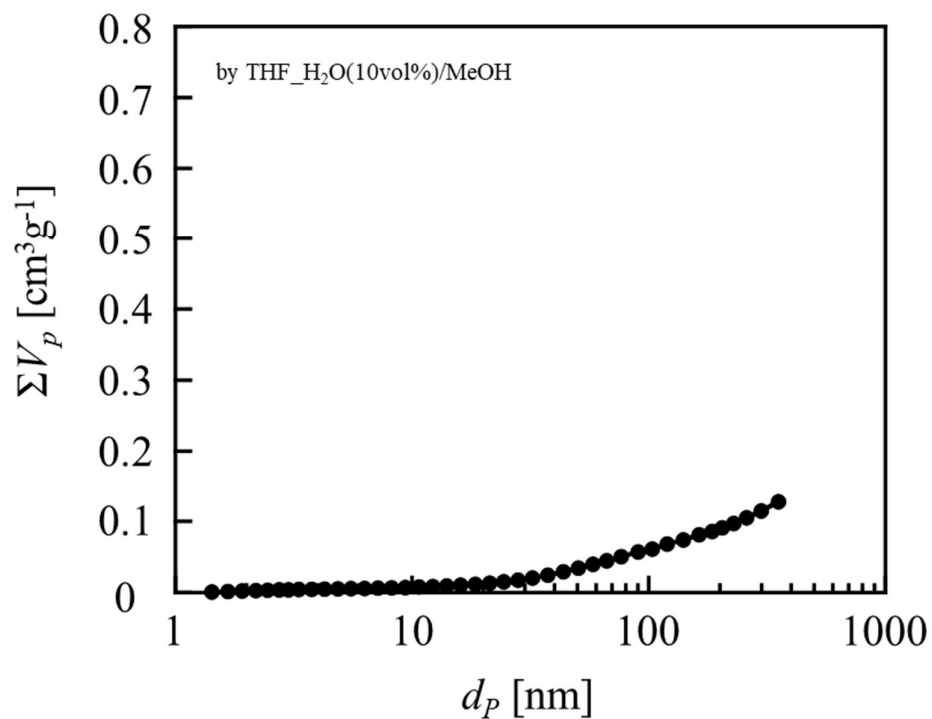


Figure 74. THF_H₂O(10vol%)により作製された微粒子の累積細孔容積分布.

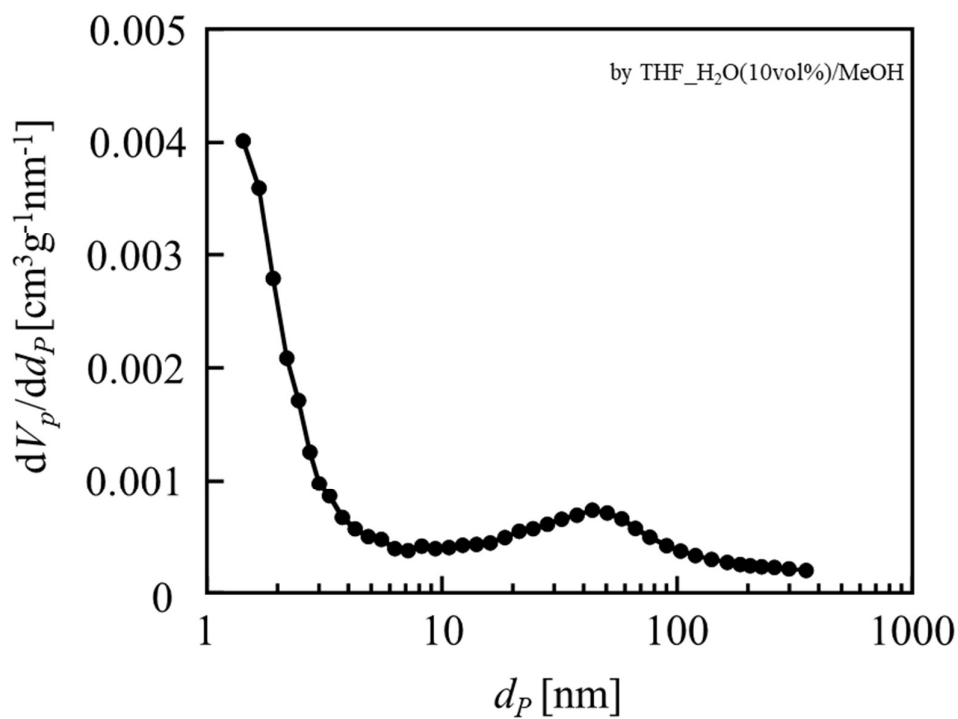


Figure 75. THF_H₂O(10vol%)により作製された微粒子の細孔容積分布.

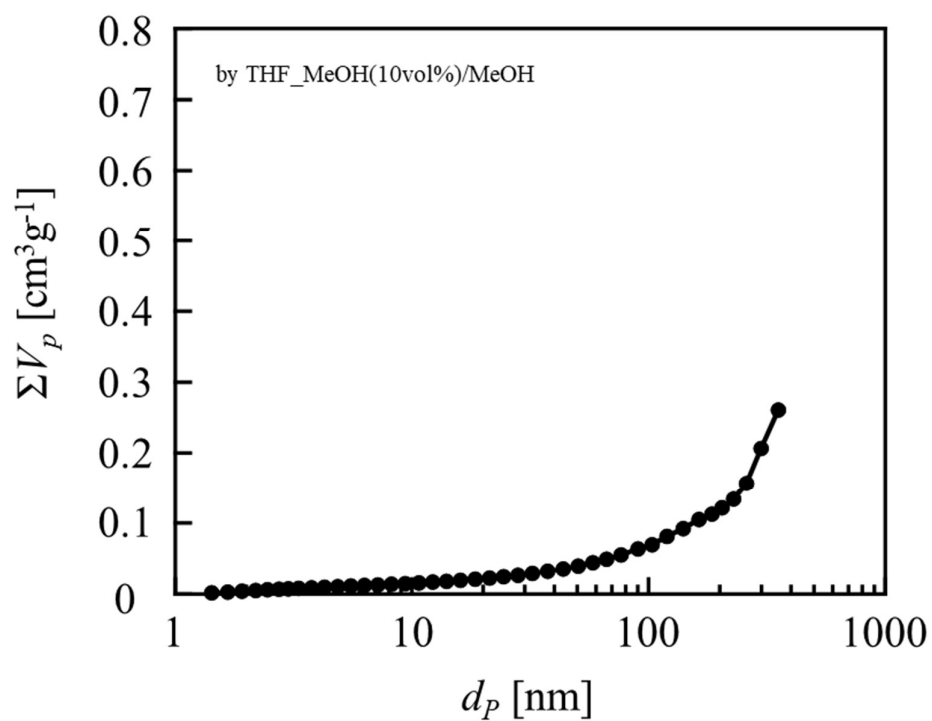


Figure 76. THF_MeOH(10vol%)により作製された微粒子の累積細孔容積分布.

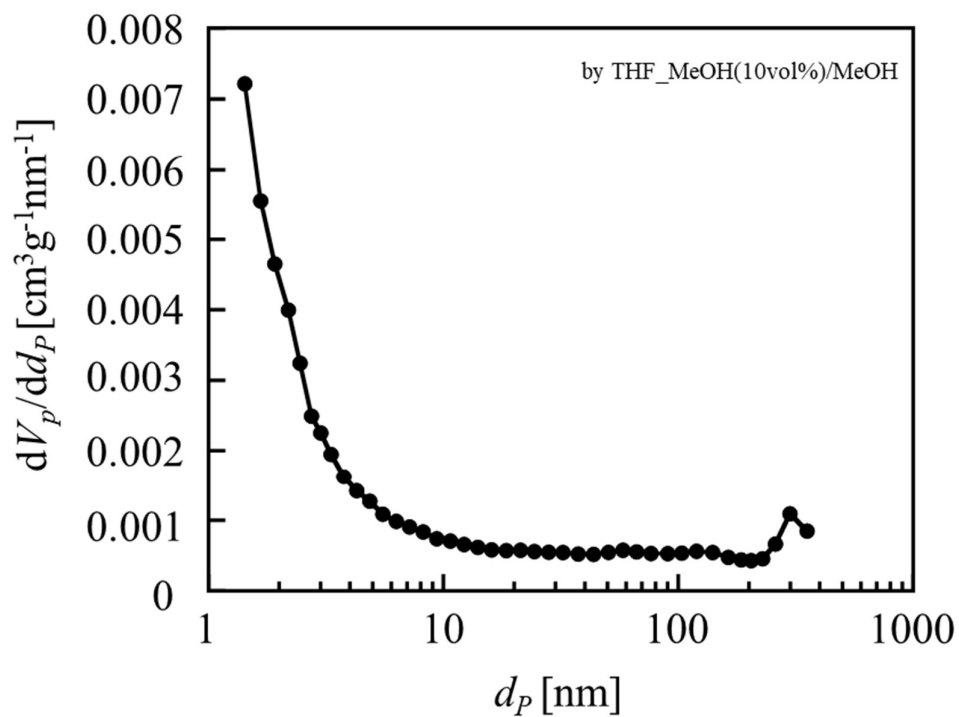


Figure 77. THF_MeOH(10vol%)により作製された微粒子の細孔容積分布.

各混合溶媒から作製された微粒子の全細孔容積の比較(Figure 78)、および算出された全細孔容積を示す (Table 14)。全細孔容積の添加する貧溶媒の貧溶媒濃度依存性、および貧溶媒性への依存性は、比表面積のそれと一致しており、貧溶媒の比率が上昇するに伴い減少していく傾向が確認された。これは、前述のとおり、貧溶媒の添加によって、相分離に必要な貧溶媒の量が減少することで、相分離が開始されるまでの時間を短縮し、液滴生成から相分離の完了までの時間が良溶媒由来ならば、相分離時間が長くなり、スキン層を形成しやすくなったことで、微粒子表面は添加する貧溶媒濃度の上昇に伴い、比表面積および全細孔容積が減少したと考えられる。また、添加する貧溶媒の貧溶媒性が高いほど、相分離に必要な貧溶媒の量は減少するため、MeOH の添加以上に H₂O の添加の方が、比表面積および全細孔容積に対し影響が強くなったと考えられる。

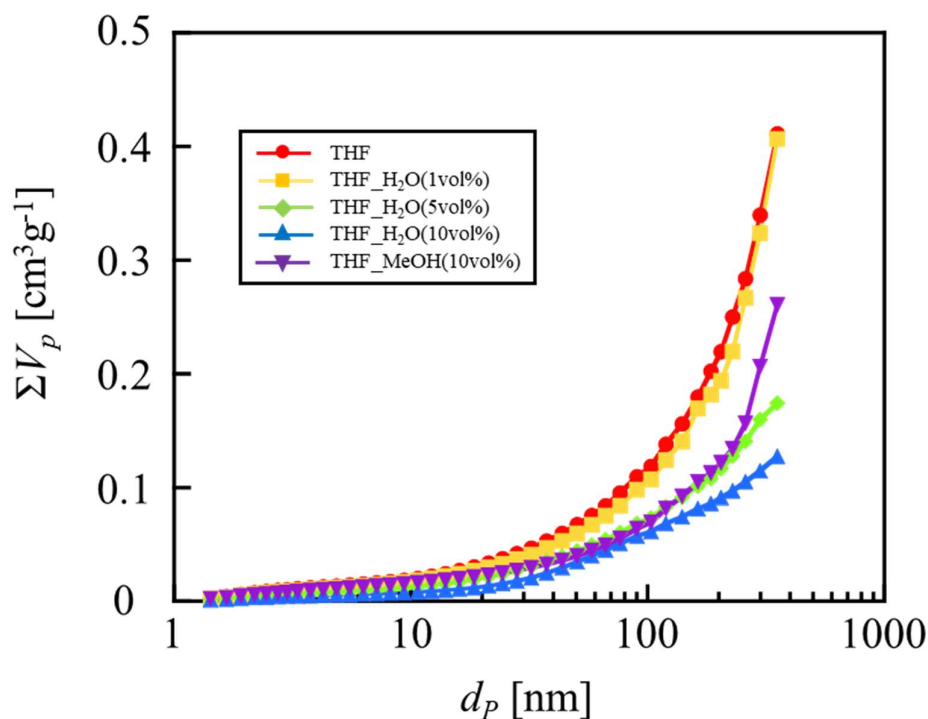


Figure 78. 累積細孔容積分布の比較.

Table 14. 各混合溶液から作製された微粒子の全細孔容積.

良溶媒	THF	THF_H ₂ O (1vol%)	THF_H ₂ O (5vol%)	THF_H ₂ O (10vol%)	THF_MeOH (10vol%)
全細孔容積 [cm ³ /g]	0.411	0.407	0.174	0.128	0.261

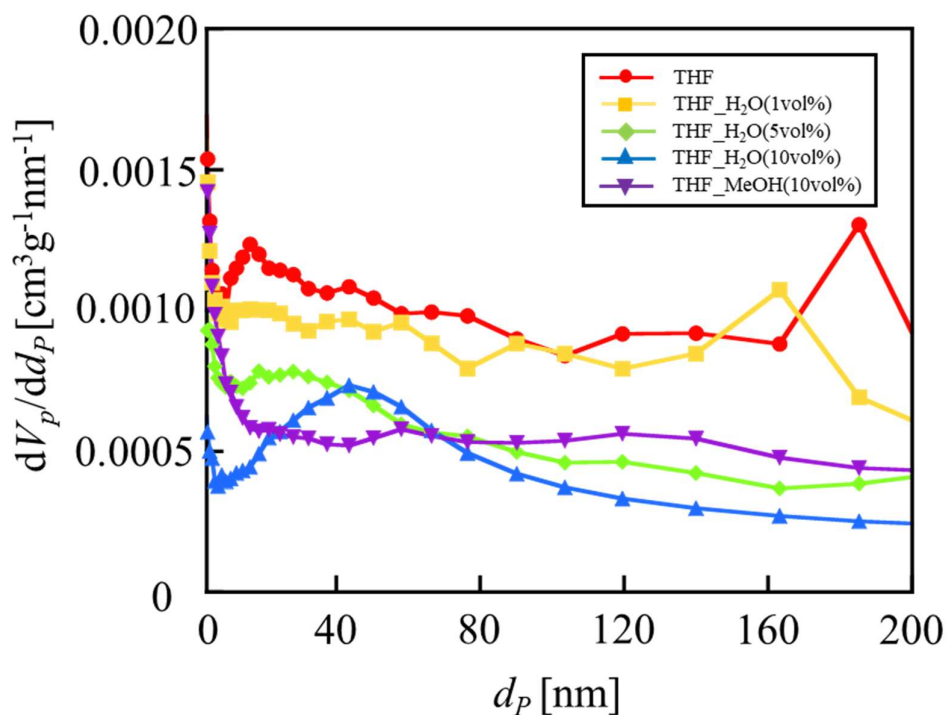


Figure 79. 細孔容積分布の比較.

Table 15. 各混合溶液により作製された微粒子の平均細孔径.

良溶媒	THF	THF_H ₂ O1 (1vol%)	THF_H ₂ O (5vol%)	THF_H ₂ O (10vol%)	THF_MeOH (10vol%)
平均細孔径 [nm]	38.1	41.2	27.8	28.2	34.2

また、細孔分布について、BJH 法はメソ孔(2~50 nm)に対する解析手法であるため、横軸を対数にし、0~200 nm の細孔径の範囲で比較を行った(Figure 79)。

3-2-3-4 と同様に非常に低い細孔容積を示した。そのため、スプレー法において形成される細孔の多くは、細孔径が 200 nm 以上ということが考えられる。また、メソ孔の少なさから、平均細孔径に添加する貧溶媒の貧溶媒濃度依存性は全く見られなかった。

以上の結果より、貧溶媒を混合した高分子溶液によるスプレー法では、相分離に必要な貧溶媒量が低下することで、相分離が開始するまでの時間が短縮され、液滴生成から相分離の完了までの時間が良溶媒由来ならば、相分離に費やす時間が長くなったと考えられる。そのため、相分離時間の増加によりスキン層が形成されやすくなり、細孔の形成を阻害することで比表面積が減少すると考えられた。また、添加する貧溶媒の種類を変えることで、貧溶媒性の違いにより相分離に与える影響を変化させられるため、添加する貧溶媒量や貧溶媒の種類を変えることで、比表面積の制御ができることを見い出した。

第四章 総括

本修士論文では、液滴のマイクروسケール化による、相分離の時間的制御を特徴としたスプレー法を用いて、微粒子の表面形態の評価、および形成メカニズムの解明による形態制御を行った。

3-1 では、析出物の球状化条件を検討した。結果として、析出物を球形にするためには、高分子溶液として使用する良溶媒の密度が貧溶媒の密度よりも大きくなければならないという重要な前提条件を得た。これは、液滴サイズのマイクロスケール化に伴い、表面張力に打ち勝つことが可能なほど密度効果の影響が顕著になったことに起因する。

3-2 では、溶液濃度を 4 wt% に固定して、性質の異なる良溶媒から作製した微粒子の形態評価を行った。高分子溶液の粘度の上昇は、溶媒分子の拡散速度を低下させ、粒子径を増加させた。良溶媒と貧溶媒の親和性の向上は、貧溶媒分子の高分子溶液に対する拡散力を強くするため粒子径を減少させた。この拡散力とは、溶媒間の親和性に依存する貧溶媒分子の高分子溶液に対する拡散速度のことである。比表面積は溶媒間の親和性が高くなるほど増加し、溶媒間の親和性を駆動力とした溶媒の拡散力に起因すると考えられる。貧溶媒との親和性の一番低かったトルエンでは、粒子径の小さい微粒子のみ多孔化した。これは、液滴サイズが小さくなるに伴い、バルク相が減少したことで、バルク相からの微粒子表面への影響が弱くなったことが原因であると考えられる。一方で、溶媒間の親和性が高くなると、溶媒分子の拡散力が増すことで、親和性に由来する相分離形態が微粒子表面に細孔として形成されるため、比表面積が増加したと考えられる。そのため、比表面積は相分離における溶媒分子の拡散力による細孔形成に依存していると考えられる。また、スプレー法における微粒子の多孔化の現象は、バルク相の減少による多孔化と、溶媒分子の拡散力に起因する多孔化の二種類があることが示唆された。

3-3 では、あらかじめ貧溶媒を高分子溶液に任意の割合で混合した混合溶液を用いてスプレー法を行い、貧溶媒の添加による微粒子形態への影響を評価した。混合する貧溶媒の割合が増加すると、微粒子の比表面積が減少する結果が得られた。これは、貧溶媒を多く混合することで相分離が誘発されるまでに外部から取り込む必要がある貧溶媒量が減り、高分子溶液液滴が相分離に達するまでの時間を短縮する。また、液滴生成から相分離の完了までの時間が良溶媒由来ならば、相分離時間が増加し、スキン層の形成を促し、微粒子表面への細孔形成を抑制することで、比表面積が減少したと考えられる。

また、3-2、および 3-3 の吸着量測定に対し BJH 法を行ったことで、スプレー

法により作製される微粒子の表面には、メソ孔は形成されにくく、200 nm 以上の細孔径を有するマクロ孔が形成されていることが示唆された。

以上の結果より、スプレーフラッシュ液/液相分離現象において、相分離時間の短縮は、高分子の急速なガラス化、および溶媒分子の拡散により微粒子表面に細孔を形成することが確認された。また、溶媒の最適化による、溶媒分子の拡散力、および相分離時間の調節を行うことで、微粒子の粒子径、ならびに比表面積を制御することが可能であると結論できる。

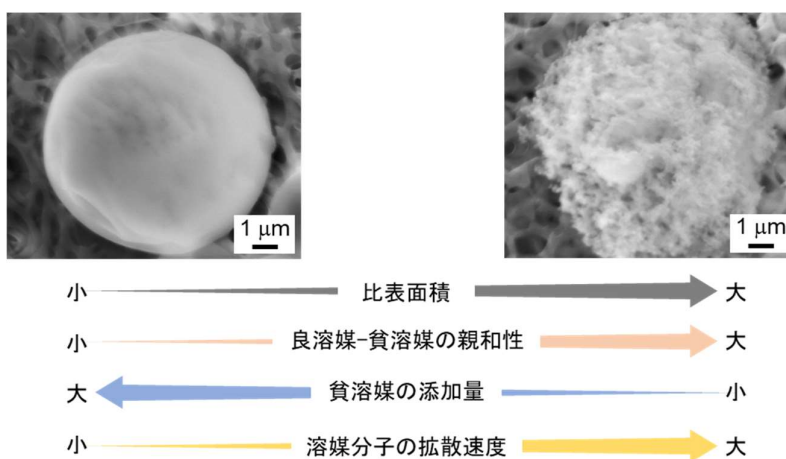


Figure 80. スプレーを用いた沈殿法における微粒子の比表面積と作成条件の関係.

第五章 参考文献

1. D. G. Dastidar, S. Saha, M. Chowdhury, *International Journal of Pharmaceutics*, **548**, 34-48 (2018)., DOI: 10.1016/j.ijpharm. 2018.06.015.
2. M. R. Kulterer, V. E. Reichel, R. Kargl, S. Köstler, V. Sarbova, T. Heinze, K. S. Kleinschek, V. Ribitsch, *Advanced Functional Materials*, **22**, 1749-1758 (2012)., DOI: 10.1002/adfm. 201102350.
3. I. Karapanagiotis, P. N. Manoudis, A. Savva, C. Panayiotou, *Surface and Interface Analysis*, **44**, 870-875 (2012)., DOI: 10.1002/sia. 4930.
4. S. H. Park, J. Kim, *Langmuir*, **33**, 2275-2282 (2017)., DOI: 10.1021/acs. langmuir. 6b04428.
5. G. Kim, K. Park, Z. Zheng, S. Jin, *Langmuir*, **36**, 6202-6209 (2020)., DOI: 10.1021/acs. langmuir. 0c00726.
6. K. Kondo, N. Ito, T. Niwa, K. Danjo, *International Journal of Pharmaceutics*, **453**, 523-532 (2013)., DOI: 10.1016/j.ijpharm. 2013. 06. 028.
7. X. G. Li, S. Takahashi, K. Watanabe, Y. Kikuchi, M. koishi, *Nano Letters*, **1**, 475-480 (2001)., DOI: 10.1021/nl010007u.
8. Y. Mori, H. Kawaguchi, *Colloids and Surface B: Biointerfaces*, **56**, 246-254 (2007)., DOI: 10.1016/j. colsurfb. 2006. 11. 023.
9. C. Berkland, M. King, A. Cox, K. Kim, D. W. Pack, *Journal of Controlled Release*, **82**, 137-147 (2002)., DOI: 10.1016/S0168-3659 (02) 00136-0.
10. C. Berkland, K. Kim, D. W. Pack, *Journal of Controlled Release*, **73**, 59-74 (2001)., DOI: 10.1016/S0168-3659 (01) 00289-9.
11. G. Zhao, T. Ishizaka, H. Kasai, H. Oikawa, H. Nakanishi, *Chemistry of Materials*, **19**, 1901-1905 (2007)., DOI 10.1021/cm062709w.
12. Y. S. Nam, T. G. Park, *Korea Advanced Institute of Science and Technology*, **373-1**, 8-17 (1999)., DOI: 10.1002/ (SICI) 1097-4636 (199910) 47: 1<8 : : : AID- JBM2>3. 0. CO; 2-L.
13. J. J. Blaker, J. C. Knowles, R. M. Day, *Acta Biomaterialia*, **4**, 264-272 (2008)., DOI: 10.1016/j. actbio. 2007. 09. 011.
14. A. Bianco, S. L. Burg, *Langmuir*, **33**, 13303-13314 (2017)., DOI: 10.1021/acs. langmuir. 7b02802.
15. G. R. Guillen, Y. Pan, M. Li, E. M. V. Hoek, *Industrial and Engineering Chemistry Research*, **50**, 3798-3817 (2011)., DOI: 10.1021/ie101928r.

16. Y. Xin, T. Fujimoto, H. Uyama, *Polymer*, **53**, 2847-2853 (2012)., DOI: 10.1016/j.polymer. 2012. 04. 029.
17. Z. Wang, J. Huang, W. Huang, H. Yamamoto, S. Kawaguchi, M. Nagai, *Colloid and Polymer Science*, **297**, 69-76 (2019)., DOI: 10.1007/ s00396-018-4418-4.
18. R. N. Oostebeek, X. C. Zhang, S. M. Best, R. E. Cameron, *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **123**, 104767-1/6 (2021)., DOI: 10.1016/j.jmbbm. 2021. 104767.
19. P. M. Abbasi, *Polymers for Advanced Technologies*, **32**, 391-401 (2021)., DOI: 10.1002/pat. 5094.
20. X. Kong, G. Shu, X. Lu, C. Wu, Y. Gai, *Journal of Membrane Science*, **611**, 118358-1/7 (2020)., DOI: 10.1016/j. memsci. 2020. 118358.
21. K. Okuyama, I. W. Lenggoro, *Chemical Engineering Science*, **58**, 537-547 (2003)., DOI: 10.1016/S0009-2509 (02) 00578-X.
22. J. E. Mark, Physical Properties In Polymer Handbook Second Edition, Ed.; Springer, New York, 289-303 (2007)., ISBN: 978-0-387-69002-5.
23. J. A. Riddick, W. B. Bunger, Physical Properties and Methods of Purification In Organic Solvents Vol. II, Ed.; A. Weissberger, United States of America, 19-551 (1970).
24. S. G. Rodriguez, E. Allémann, H. Fessi, E. Doelker, *Pharmaceutical Research*, **21**, 1428-1439 (2004)., DOI: 10.1023/B: PHAM. 0000036917.75634. be.
25. F. Ambroz, T. J. Macdonald, V. Martis, I. P. Parkin, *Small Methods*, **2**, 1800173-1/17 (2018)., DOI: 10.1002/smt. 201800173.
26. Y. Tian, J. Wu, *AIChE Journal*, **64**, 286-293 (2018)., DOI: 10.1002/aic. 15880.
27. A. L. McClellan, H. F. Harnsberger, *Journal of Colloid and Interface Science*, **23**, 577-599 (1967)., DOI: 10.1016/0021-9797 (67) 90204-4.
28. E. P. Barrett, L. G. Joyner, P. P. Halenda, *Journal of American Chemical Society*, **73**, 373-380 (1951)., DOI: 10.1021/ja01145a126.
29. 近藤精一, 石川達雄, 安部郁夫, 化学セミナー16 吸着の化学, 丸善株式会社 (1991).
30. 小川凌央, 三重大学工学部卒業論文 (2020).
31. T. Lindvig, M. L. Michelsen, G. M. Kontogeorgis, *Fluid Phase Equilibria*, **203**, 247-260 (2002)., DOI: 10.1016/S0378-3812 (02) 00184-X.
32. F. Gharagheizi, *Journal of Applied Polymer Science*, **103**, 31-36 (2007)., DOI: 10.1002/app. 23874.
33. G. C. Vebber, P. Pranke, C. N. Pereira, *Journal of Applied Polymer Science*, 39696-1/12 (2013)., DOI: 10.1002/app. 39696.

34. E. A. Grulke, Solubility Parameter Values, In Polymer Handbook Fourth Edition; J. Willy & Sons, Inc., Ed.; J. Brandrup, E. H. Immergut, E. A. Grulke, United States of America, 675-714 (1999)., ISBN: 0-471-16628-6.
35. M. Karimi, M. H. Kish, *Macromolecular Symposia*, **279**, 210-220 (2009)., DOI: 10.1002/masy. 200950531.
36. S. M. Ghasemi, N. Mohammadi, *Polymer*, **54**, 4675-4685 (2013)., DOI: 10.1016/j. polymer. 2013. 06. 046.
37. A. Bianco, S. L. Burg, A. J. Parnell, C. M. Fernyhough, A. L. Washington, C. Hill, P. J. Smith, D. M. Whittaker, O. O. Mykhaylyk, J. P. A. Fairclough, *Langmuir*, **33**, 13303-13314 (2017)., DOI: 10.1021/acs. langmuir. 7b02802.
38. C. E. Udoh, V. Garbin, J. Cabral, *Langmuir*, **32**, 8131-8140 (2016)., DOI: 10.1021/acs. langmuir. 6b01799.
39. G. R. Guillen, G. Z. Ramon, H. P. Kavehpour, R. B. Kaner, E. M. V. Hoek, *Journal of Membrane Science*, **431**, 212-220 (2013)., DOI: 10.1016/j. memsci. 2012. 12. 031.
40. M. B. Broichsitter, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **625**, 126928-1/7 (2021)., DOI: 10.1016/j. colsurfa. 2021. 126928.
41. C. Kahrs, T. Guhlstorf, J. Schwellenbach, *Journal of Applied Polymer Science*, 48852-1/19 (2020)., DOI: 10.1002/app. 48852.

謝辞

本研究の遂行にあたり、多くのご助言・ご指摘を頂きました鳥飼直也 教授に深く感謝の意を表します。また、本研究の担当であり、実験を進めていくうえで多くの御指導をいただいた藤井義久 准教授、器具の注文・薬品の管理などでお世話になった技術職員の藤田由紀子 様に深く感謝申し上げます。

FE-EPMA の使用に際し、操作方法の丁寧なご指導を頂きました工学部技術部の中村昇二 技術職員に深く感謝致します。

ミクロトームの使用に際し、丁寧なご指導、ご助言頂きました三重大学電子顕微鏡センターの小川 覚 技術専門員に深く感謝致します。

本研究の一部は、(国研)物質・材料研究機構の NIMS 連携拠点推進制度を利用した成果であり、構造材料研究拠点副拠点長の大村孝仁 主席研究員、ならびに、ガス吸着実験をはじめ多孔体に関してご指導を賜り、実際の測定まで行って頂きました佐光貞樹 主幹研究員に心より感謝申し上げます。

互いに切磋琢磨しながら研究活動を進めてきました、越須賀航平さんをはじめとする有機素材化学研究室の卒業生、在学生の皆様に深く感謝申し上げます。

最後に、有意義な学生生活・研究生生活を送るに際し、様々な面でご支援いただきました両親に心より感謝いたします