

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 20 日現在

機関番号：17401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25600045

研究課題名(和文)ヘテロ構造化ゲルマイクロ粒子の創製

研究課題名(英文)Fabrication of hydrogel microspheres based on polymer network-crosslinked with silica nanoparticles

研究代表者

高藤 誠 (Takafuji, Makoto)

熊本大学・自然科学研究科・准教授

研究者番号：50332086

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、反応性ポリマーがコロイダルシリカによりマルチ架橋されたポリマーネットワークをwater-in-oilサスペンション中で形成させることで、新規な球状ハイドロゲル微粒子の作製に成功した。本方法では、サスペンション媒体の粘度を変えることでゲル微粒子のサイズを容易に制御できるとともに、ポリマーの重合度や反応性基の導入率、コロイダルシリカのサイズや濃度を変えることで、容易にゲル微粒子の機能を制御することが可能である。特定のサイズ、強度、膨潤度をもつゲル微粒子が自在に得られることから、医薬、化学工業など様々な分野への応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：We report the preparation and characterization of novel hybrid hydrogel microspheres having polymer network structure multipully-crosslinked with silica nanoparticles. The hydrogel microspheres were prepared in a facile manner involved simple mixing of an aqueous mixture of a water-soluble copolymer having reactive side chains with silica nanoparticles in water-in-oil suspension. The size of hydrogel particles can be facilely controlled by the viscosity of suspension media and composition of hybrid hydrogels. As expected, the properties of the hydrogel particles such as mechanical strength and swelling property are strongly affected by the polymer network structure which is controlled by the polymer chain length and the number of crosslinking points. Such high tunable hydrogel microspheres are expected to be used in various application fields such as medical and industrial applications.

研究分野：高分子材料化学

キーワード：ハイブリッドハイドロゲル コロイダルシリカ ポリマーネットワーク構造 ゲル微粒子 マルチ架橋
無機ナノ粒子

1. 研究開始当初の背景

ソフトマテリアルは、医薬品、化粧品、衛生用品、塗料、農業、食品などの様々な分野で利用されている。近年、ナノ粒子と高分子や有機分子などの複合化による様々なソフトマテリアルの設計、開発が進められている。例えば、クレイナノシートや剛直ポリマーなどを組み込んだハイブリッド型のゲルが、従来の有機架橋ゲルに比べ弾性率、延伸性が著しく向上することが報告されている。申請者らも磁性超微粒子界面を架橋点とする磁気応答性オルガノゲル[1, 2]や、シリカナノ粒子を架橋点とする高強度ハイブリッドゲルについて報告を行ってきた[3]。後者のゲルは、反応性コポリマー水溶液とナノシリカ分散液を混合するだけでゲルを作製(ワンポットゲル作製法)できる。

2. 研究の目的

本研究では、申請者らが開発したナノ粒子と反応性コポリマーとのマルチ架橋によるハイブリッドゲル作製技術(ワンポットゲル作製法)を基盤として、水ゲルマイクロ粒子の作製法、作製プロセスの確立ならびにゲルマイクロ粒子の特性評価と制御について、検討を行った。

3. 研究の方法

反応性アルコキシシリル基を側鎖にもつ水溶性ポリマーとコロイダルシリカを水中で混合することにより、両者がシロキサン結合を介してポリマーネットワークを形成し、溶媒である水をゲル化させる。コロイダルシリカ界面とアルコキシシリル基との縮合反応は、室温でも起るため、ゲル化は室温において進行する。またコロイダルシリカは、複数のポリマー鎖と結合することができるため、マルチ架橋点として機能する。水溶性ポリマーの重合度、反応性側鎖の導入率、コロイダルシリカの粒子サイズ、濃度などを調整することで、ゲル化速度やゲルの強度を制御することができる。シロキサン結合の形成は、室温で徐々に進行するため、ゲル化には加熱や照射などは不要である。そこで、反応性ポリマーとコロイダルシリカとの混合水溶液を水相とし、Water-in-Oil サスペンションを作製した状態でかき混ぜ続けることにより、球状のゲル微粒粒子を作製するための方法について検討した。また、Oil 相として用いたシリコンオイルの粘度を調整することでゲル微粒粒子のサイズ制御を試みた。得られたゲル微粒粒子のサイズ、粒度分布の評価、ならびに微粒粒子の強度特性とゲルの組成との関係について、調査した。以下に主要な研究成果について述べる。

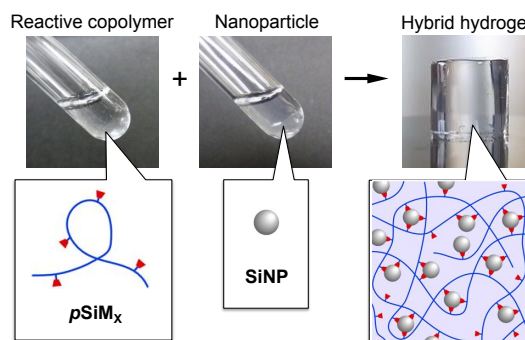


Figure 1 Preparation of hybrid hydrogel composed of colloidal silica-crosslinked polymer network.

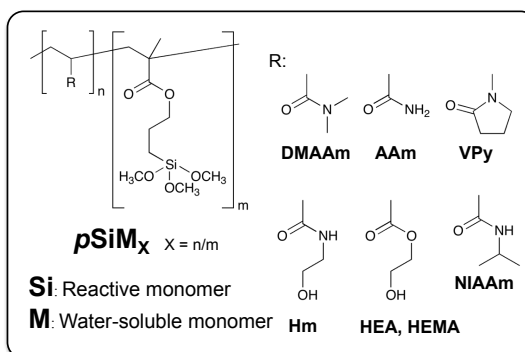


Figure 2 Chemical structures of water soluble polymer with reactive side chains.

4. 研究成果

側鎖に反応性基をもつポリマーは、側鎖にトリエトキシシリル基をもつ重合性モノマーである 3-Methacryloxypropyltriethoxysilane (Si) と親水性モノマーである 2-Hydroxyethyl acrylamide (Hm) とのラジカル共重合により合成した。得られた反応性ポリマー ($pSiHm_x$) の 1H NMR スペクトル測定および SEC 測定の結果から、 $pSiHm_x$ の共重合組成比 ($x = Hm/Si$) は 100 であり、分子量 (M_w) は 3.7×10^5 (PDI = 3.62) であることを確認した。 $pSiHm_x$ 水溶液および平均粒径が 14.3 nm のナノシリカ (SiNP) 水分散液を所定の比率で混合し、これをシリコンオイル中に加え、かき混ぜることで W/O サスペンションを作製し、2 時間かき混ぜた。その結果、Fig. 3(a) に示したように球状ゲル微粒粒子は得られるが、粒子どうしが凝集していることが確認された。これは、ゲル微粒粒子表面近傍には未反応のポリマー側鎖やコロイダルシリカが存在しており、ゲル微粒粒子間で反応することにより凝集したと推測される。そこで、シリコンオイル中にアミノ基をもつシランカップリング剤である 3-Aminopropyltriethoxysilane (APS) を溶解させ、同様に W/O サスペンション中でゲル微粒粒子を作製した結果、粒子どうしの凝集は見られなかった。例えば、10 wt% の反応性ポリマー ($pSiHm_{100}$) 水溶液と 10 wt% のコロイダルシリカ (SiNP) 水分散液を 1:1 (vol/vol) で混合し、APS を溶解させたシリコンオイル (動粘

度:100 cS)中に分散させ、25 °Cで1時間かき混ぜた結果、透明かつ球状のゲル微粒子 ($p\text{SiHm}_{100}$ = 5 wt%、 SiNP = 5 wt%)を得た (Fig. 3(b))。APSは、ゲル微粒子界面の未反応のポリマー側鎖やコロイダルシリカと反応することにより、界面にアミノ基が導入されたと考えられる。ゲル微粒子の表面ゼータ電位を測定した結果、プラスに帯電(+18.7 mV)していることが確認されたことから、微粒子間での静電反発により、粒子どうしの凝集を抑制していると考えられる。APS以外のシランカップリング剤を用いて同様の実験を行った結果、いずれもゲル微粒子どうしの凝集は抑制されるが、APSがもっとも効果が高いことが確認された。そこで次に、粘度の異なるシリコンオイルを用いて同様にゲル微粒子を作製した結果、Fig. 3に示したように、高粘度のシリコンオイル中では比較的小さいゲル微粒子が得られ、低粘度のシリコンオイル中では比較的大きいゲル微粒子が得られた。Fig. 3には、粘度が300 cS (Fig. 3(b))、100 cS (Fig. 3(c))、50 cS (Fig. 3(d))のシリコンオイルを懸濁媒体として用いた場合に得られたゲル微粒子の光学顕微鏡写真を示し、またFig. 4にはそれぞれのゲル微粒子の粒度分布を示した。例えば、高粘度(300 cS)のシリコンオイルを用いた場合、平均粒径が55 μm (C_v 値 47.3 %)のゲル微粒子が得られ、低粘度(50 cS)のシリコンオイルを用いた場合、平均粒径が1240 μm (C_v 値 34.8 %)のゲル微粒子が得られた。これらの結果からも、懸濁媒体であるシリコンオイルの粘度により自在に粒子サイズを制御できることがわかる。

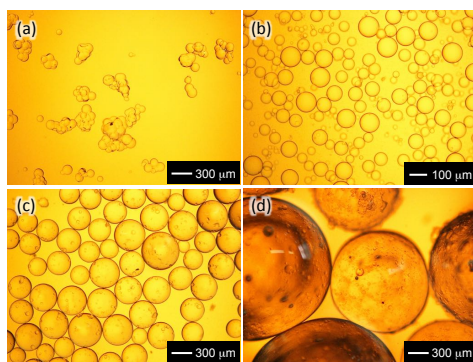


Figure 3 Optical microscopic images of the hybrid hydrogel particles prepared in various suspension media.

$[p\text{SiHm}_{100}] = 5 \text{ wt}\%$, $[\text{SiNP}] = 5 \text{ wt}\%$
 (a) Silicone oil: 300 cS, without APS, (b) Silicone oil: 300 cS, with APS, (c) Silicone oil: 100 cS, with APS, (d) Silicone oil: 50 cS, with APS.

得られたゲル微粒子の圧縮強度を測定した結果、いずれも50%程度の圧縮率で破壊することが確認された。強度を比較すると、圧縮強度はゲル微粒子の組成が大きく影響することが確認

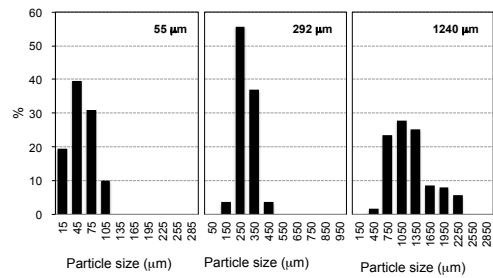


Figure 4 Particle size distributions of the hybrid hydrogel particles prepared in various suspension media.

$[p\text{SiHm}_{100}] = 5 \text{ wt}\%$, $[\text{SiNP}] = 5 \text{ wt}\%$
 (a) Silicone oil: 300 cS, with APS, (b) Silicone oil: 100 cS, with APS, (c) Silicone oil: 50 cS, with APS.

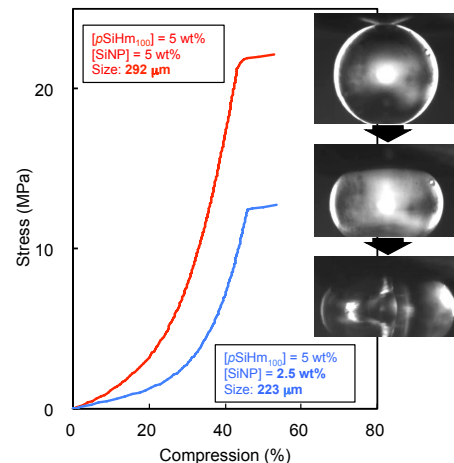


Figure 5 Compressive strength of hybrid hydrogels.

Red line: $[p\text{SiHm}_{100}] = 5 \text{ wt}\%$, $[\text{SiNP}] = 5 \text{ wt}\%$,
 Blue line: $[p\text{SiHm}_{100}] = 5 \text{ wt}\%$, $[\text{SiNP}] = 2.5 \text{ wt}\%$,

された。例えば、 $p\text{SiHm}_{100}$ および SiNP の濃度がいずれも5 wt%のゲル微粒子中の場合、40%圧縮時の強度が16.8 MPaであるのに対して、 $p\text{SiHm}_{100}$ および SiNP の濃度が5 wt%、2.5 wt%のゲル微粒子では、4.97 MPaであった (Fig. 5)。一方、ゲル微粒子の粒子径は単位断面積あたりの強度に影響しないことを確認した。

固形成分(反応性ポリマーおよびコロイダルシリカ)の濃度が10wt%として作製した、ポリマーゲル微粒子の熱重量分析を行った結果、水含有量は60~70wt%(固形成分が30~40 wt%)であることが確認された。このことは、ゲル微粒子内部にAPSが10~20wt%含浸していることを示唆している。微粒子内部へのAPS含浸を積極的に利用することで、粒子を固化させることに成功した。得られた微粒子を減圧乾燥させ、電子顕微鏡で観察した結果、Fig. 6に示したように、界面に凹凸をもつポリマー・シリカ複合微粒子が得られた。さらに、この微粒子を焼成することによりポリマー成分を除去し、コロイダルシリカの集積により形成された多孔質微粒子を得た。また、ゲルマイクロ粒子を用いた多孔質体の作製にも

チャレンジし、数ナノから10数ナノの空孔径をもつ多孔質ハイブリッド微粒子、さらにはハイブリッド体の焼成による多孔質シリカ微粒子を作製することに成功した。

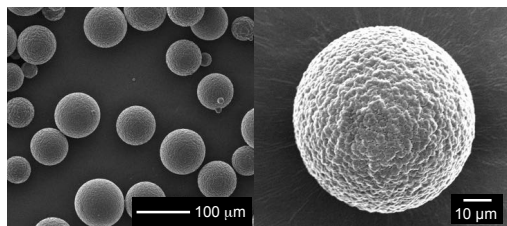


Figure 6 Scanning electron microscopic images of hybrid porous microspheres.

以上、反応性ポリマーをナノシリカで架橋することにより得られた透明ゲル微粒子は、バルクで作製したハイブリッドゲルと同様に、組成を調整することで強度などのゲル特性を容易に制御できることが確認された。ハイブリッドゲルは、反応性ポリマーとナノシリカとの混合時に種々の分子をあらかじめ内包させることができるため、キャリア材料としての応用が期待される。ポリマーネットワーク構造を制御したバルク状態のハイブリッドゲルにおいて、内包物質の放出挙動を制御できることを確認しており[3]、ゲル微粒子においても同様の放出制御が可能であると考えられる。

Reference

1. M. Czaun, L. Hevesi, M. Takafuji, H. Ihara. *Chemical Communications*, pp.2124-2126, **2008**.
2. M. Czaun, L. Hevesi, M. Takafuji, H. Ihara. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, Vol. 9, pp.123-131, **2009**.
3. M. Takafuji, S. Yamada, H. Ihara. *Chemical Communications*, Vol. 47, pp.1024-1026, **2011**.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 4 件)

1. Md. Ashraful Alam, Makoto Takafuji, Hirotaka Ihara. Thermosensitive hybrid hydrogels through nanoparticle-crosslinked polymer network. *Journal of Colloid and Interface Science*, Vol. 405, 109-117 2013. doi: 10.1016/j.jcis.2013.04.054, 査読あり
2. Md. Ashraful Alam, Makoto Takafuji, Hirotaka Ihara. Silica nanoparticle-crosslinked thermosensitive hybrid hydrogels as potential drug-release carriers. *Polymer Journal*, Vol.46, pp.293-300, 2014. doi:10.1038/pj.2014.2, 査読あり

3. Makoto Takafuji, Md. Ashraful Alam, Hiroyuki Goto, Hirotaka Ihara. Microspherical hydrogel particles based on polymer network webbed with silica nanoparticles. *Journal of Colloid and Interface Science*, Vol.455, pp.32-38, 2015. doi: 10.1016/j.jcis.2015.05.034, 査読あり
4. Sabrina Sultana, Md. Ashraful Alam, Makoto Takafuji, Hirotaka Ihara. Fabrication of hybrid mesoporous microspheres from aqueous droplet containing silica nanoparticles-polymer network in W/O suspension. *RSC Advances*, Vol. 6, pp.42756-42762, 2016. doi: 10.1039/C6RA05173A, 査読あり

[学会発表](計 16 件)

1. Md. Ashraful Alam, Makoto Takafuji, Hirotaka Ihara. Control of thermal, swelling and release properties of nanoparticle-mediated hybrid polymer hydrogel. Kyusyu-Seibu/Pusan-Gyeongnam Joint Symposium on High Polymers (16th) and Fiber(14th), Saga University (Saga, Japan), 2013. 11. 8-10.
2. Md. Ashraful Alam, Makoto Takafuji, Hirotaka Ihara. Silica nano particle-crosslinked thermosensitive hybrid hydrogels for potential controlled release. International Soft Matter Conference 2013 (ISMC 2013), Rome (Italy), 2013. 9. 15-19.
3. Yang Liu, Makoto Takafuji, Hirotaka Ihara, Meifang Zhu, Mingshan Yang, Kai Gu, Wenli Gou. Programmable responsive shaping gels by multi-dimensional gradients of magnetic nanoparticles. 第62回高分子学会年次大会, 京都国際会議場(京都), 2013. 5. 29-31.
4. Makoto Takafuji (招待講演) Development of nanoparticle-crosslinked hybrid hydrogels. 川大-熊大環境生物技術研究中心開所式 Material Research Society, Sichuan University, Sichuan (China), 2014. 5. 12.
5. 高藤 誠 (招待講演) Development of core-shell hybrid microspheres with nanoparticles shell layer ソフトマター研究会, 熊本大学(熊本), 2014. 6. 20.

6. Md. Ashraful Alam, Makoto Takafuji, Hirotaka Ihara.
Thermo-responsive properties of silica nanoparticle-crosslinked hybrid polymer hydrogel.
第63回高分子討論会 Material Research Society, 長崎大学(長崎), 2014. 9. 24-26.
7. Makoto Takafuji, Md. A. Alam, Yutaka Kuwahara and Hirotaka Ihara.
Spherical hydrogel microparticles using silica nanoparticle as multifunctional crosslinking points.
Faraday Discussion: Nanoparticle synthesis and assembly, Argonne National Laboratory, Chigo (USA), 2015. 4. 20-22.
8. Md. Ashraful Alam, Sabrina Sultana, Yutaka Kuwahara, Makoto Takafuji, Hirotaka Ihara.
Preparation of microspherical hydrogels based on hydrophilic polymers crosslinked with nano-silica.
第64回高分子学会年次大会, 札幌コンベンションセンター(札幌), 2015. 5. 27-29.
9. Sabrina Sultana, Md. Ashraful Alam, Yutaka Kuwahara, Makoto Takafuji, Hirotaka Ihara.
Preparation of hybrid microspheres from hydrophilic polymer gels crosslinked with nano-silica.
第64回高分子学会年次大会, 札幌コンベンションセンター(札幌), 2015. 5. 27-29.
10. Makoto Takafuji, Md. Ashraful Alam, Yutaka Kuwahara, Hirotaka Ihara.
Microspherical hydrogel particles based on nanoparticle-webbed polymer network.
Congress of the European Polymer Federation (EPF-2015), (Dresden) Germany, 2015. 6. 21-26.
11. 堀江由美、桑原 穰、高藤 誠、伊原博隆
超分子ナノファイバーを架橋体とするポリマーネットワークの形成
日本化学会九州支部設立 100 周年記念国際シンポジウム第 52 回化学関連支部合同九州大会, 北九州国際会議場(北九州), 2015. 6. 27-28.
12. Sabrina Sultana, Md. Ashraful Alam, Yutaka Kuwahara, Makoto Takafuji, Hirotaka Ihara.
Development of porous hybrid microspheres composed of simultaneous nanosilica particles.
International Conference & Exhibition on Advanced & Nano Materials (ICANM 2015), Ottawa (Canada), 2015. 8. 10-12.
13. 高藤 誠, Md. Ashraful Alam, 桑原 穰, 伊原博隆

ナノ粒子をマルチ架橋体とするハイブリッドゲルマイクロ粒子の創製.
第 64 回高分子討論会, 東北大学(仙台), 2015. 9. 15-17.

14. Makoto Takafuji (招待講演)
Development of nanoparticle-webbed hybrid hydrogels.
2015 Pusan-Gyeongnam/Kyushu-Seibu Joint Symposium on High Polymers (17th) and Fibers (15th)(2015 PGKS), Pusan (Korea), 2015. 11. 12-14.
15. Md. Ashraful Alam, Makoto Takafuji, Hirotaka Ihara
Facile Fabrication of Microspherical Hydrogel particles based on Nanoparticle-crosslinked polymer networks.
1st international conference on Applied Chemistry- ICAC 2015, Jeddah (Saudi Arabia), 2015. 11. 18-19.
16. Makoto Takafuji, Md. Ashraful Alam, Hirotaka Ihara. (招待講演)
Hybrid hydrogels composed of polymer network webbed with silica nanoparticles
16th Asian Chemical Congress (16ACC), Dhaka (Bangladesh), 2016. 3. 16-19.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称:有機・無機ハイブリッドハイドロゲル粒子およびその製造方法
発明者:伊原博隆、高藤誠、平田明理、寺本広司
権利者:熊本大学、KJ ケミカルズ(株)
種類:特許
番号:特願 2013-108930
出願年月日:2013 年 5 月 23 日
国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.chem.kumamoto-u.ac.jp/~wilcats/takafuji/index-j.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高藤 誠 (TAKAFUJI Makoto)

熊本大学・大学院自然科学研究科・准教授
研究者番号:50332086

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者