

マイクロ空間での迅速な相転移を利用した単分散モノリス微粒子の連続調製とその構造制御

Flow Synthesis of Monolith Particles with Controlled Structures through Rapid Phase Transition within Droplets in Microchannel

岡山大学大学院自然科学研究科応用化学専攻 助教 渡邊 貴一
Department of Applied Chemistry, Okayama University, Takaichi Watanabe

要旨

高分子微粒子をドラッグデリバリーシステムや組織工学、カラムなどの高付加価値材料へ用途展開するためには、その構造を精密制御する技術が必須である。本研究では、マイクロ流路で作製された単分散液滴内での迅速な相分離を制御することによって、共連続構造を有する高分子微粒子(モノリス微粒子)の開発とその構造制御方法論の構築を目指した。その手法として、マイクロ流路内を用いて生成された液滴内での溶媒拡散法によるスピノーダル分解の誘起と界面活性を付与したシリカ粒子による相分離構造の迅速な固定化を組み合わせた技術を考案した。本技術を用いることによって、共連続構造を有する高分子微粒子を連続的に作製できることがわかった。また、シリカ粒子の界面活性を変えることによって、高分子微粒子の内部構造を共連続構造やカプセル構造に制御できることが明らかとなった。本研究によって、液滴を鋳型とした高分子微粒子の内部構造制御法に関する新たな設計指針を提案し、高分子微粒子の更なる高機能化のための基盤技術を築くことができた。

1. はじめに

モノリスとは、マイクロメートルスケールの三次元網目状細孔(マクロ孔)と、ナノメートルスケールの細孔(メソ孔)を共連続構造として有する多孔体の総称である。一般的にバルク体としてのモノリスは、相分離(スピノーダル分解)を伴うケイ素アルコキシドのゾル-ゲル反応によって得られる。モノリス構造は、高い空隙率と比表面積を有することから、低圧力損失かつ高分解能な分析用カラムや触媒の固定化担体、分離材料などへ応用可能な機能性材料として注目されている。

一方で、高分子微粒子は、塗料、化粧品、薬物輸送担体などの幅広い分野に応用される高分子材料の一形態である。高分子微粒子の機能性を高めるためには、粒径や構造を精密に制御することが重要である。なかでも、微粒子の構造制御に関しては、これまでに多孔質構造[1]、カプセル構造[2]、ゴルフボール状構造[3]など多彩な構造およびその作製

方法が報告されている。しかしながら、モノリスのような共連続構造を高分子微粒子に付与する方法論はまだ確立されていない。もしモノリス構造をもつ高分子微粒子を設計できれば、薬物輸送単体や組織工学、分離材料などの分野において、新たなグレードの機能性材料として用途展開が期待できる。

我々はこれまでにマイクロ流路を用いたフロープロセスによる精密コロイド材料の設計に関する研究に従事してきた。なかでも、マイクロ空間における油水間の溶媒の移動をトリガーとした迅速な材料調製に着目し、「溶媒拡散法」と呼称する高分子溶液から固体高分子を単分散微粒子として連続的に生産する技術を提案し、発展させてきた[4-7]。この溶媒拡散法では、高分子とその溶媒を含む油滴(Oil-in-Water エマルション)を調製後、そのエマルションを純水で希釈し、油滴から水中へ溶媒を迅速に拡散除去することで、過飽和濃度に達した高分子を微粒子として析

出させる微粒子調製法である。

本研究では、「溶媒拡散法」を利用したモノリス構造を有する高分子微粒子の作製法を開発し、その構造制御に寄与する操作因子を明らかにすることを目的とした。その戦略として、まず、マイクロ流路を用いて、疎水性モノマー、純水、アルコール、界面活性シリカナノ粒子、光重合開始剤から成る単分散液滴を調製する。次に、流路内で液滴から連続相側にアルコールを拡散除去することでモノマーと水間の相分離(スピノーダル分解)を誘起する。続いて、スピノーダル分解によって液滴内で形成される相分離構造を界面活性シリカナノ粒子の界面吸着によって安定化する。最後に、流路内で UV 照射による光重合を誘起することでモノマー成分を固化し、微粒子を得る(図 1)。

本研究では特に、モデルエマルジョン系として、Ethoxylated trimethylolpropanetriacrylate (ETPTA)をモノマー、Ethanol を共溶媒、シリカ粒子のぬれ性制御剤として Cetyltrimethylammoniumbromide (CTAB)を用いて、モノリス微粒子の開発を目指した。

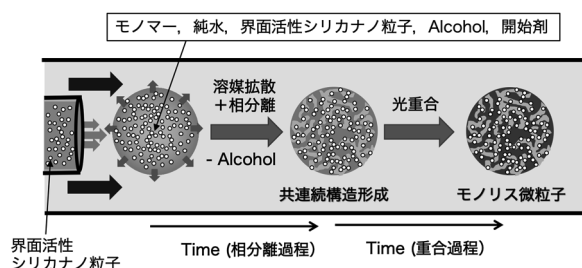


図 1. モノリス微粒子の作製方法概念図。

2. 実験方法

2-1. ぬれ性の異なるシリカ粒子の調製

シリカ粒子表面の負電荷とカチオン性界面活性剤の正電荷間の静電吸着を利用してシリカ粒子を疎水化した[8]。親水性シリカ粒子($D_p = 22 \text{ nm}$)の水分散液に ETPTA、Ethanol、CTAB を所定量加えて、シリカ粒子表面を CTAB で疎水化した。修飾の有無は動的光散乱法 (DLS) による粒径測定および粒子表面のゼータ電位測定によって評価した。

2-2. 三成分相図の作成

液滴内の初期組成を決定するために、Water-ETPTA-Ethanol 間の三成分相図を作成した。溶液の組成を変化させて、1 相領域と 2 相領域の境(Binodal 曲線)を描いた。また、上述の系にシリカ粒子を加えた系でも同様に相図を作成し、シリカ粒子の添加が相図の Binodal 曲線に及ぼす影響を評価した。

2-3. マイクロ流路を用いたモノリス微粒子の作製

ETPTA、Water、シリカ粒子、CTAB、光重合開始剤と Ethanol から成る分散相を内相、1 mM CTAB 水溶液を連続相として、二重管型マイクロ流路を用いて液滴を調製した。2 液が合流して 5 秒後に UV を照射し、モノマーを重合した。得られた生成物を多量の連続相に回収した。生成物を洗浄し、凍結乾燥後のサンプルを SEM で観察した。また、乾燥後のサンプルを Diethyl phthalate に浸漬し、屈折率のマッチングをおこない、共焦点レーザー顕微鏡を用いて内部構造を観察した。

2-4. モノリス微粒子の内部構造制御

実験 2-3 によるモノリス微粒子調製において、分散相に添加する CTAB の濃度を 1 mM - 40 mM まで変化させて微粒子を作製し、CTAB 濃度が高分子微粒子の内部構造に与える影響について評価した。

3. 実験結果

3-1. ぬれ性の異なるシリカ粒子の合成

図 2 に DLS の測定結果を示す。シリカ粒子を含有しない系では CTAB 由来のピークが示された。一方で、シリカ粒子を添加した系ではそのピークが消失し、シリカ粒子由来のピークのみが検出された。この結果より、CTAB とシリカ粒子が静電吸着したことが示唆された。また、異なる CTAB 濃度で調製したシリカ粒子の表面ゼータ電位を測定したところ、CTAB 濃度が増加するにつれて、ゼータ電位が増加した(表 1)。この結果より、

CTAB 濃度の増加によってシリカ粒子の CTAB 修飾量の増加、すなわちシリカ粒子の疎水度が増加することが示唆された。

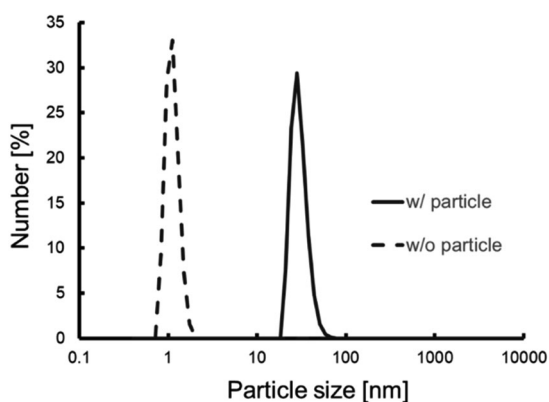


図 2. 動的散乱法による粒径測定結果。

表 1. CTAB の添加量がシリカ粒子表面のゼータ電位に及ぼす影響

CTAB conc. [mM]	Zeta-potential [mV]
0	-28
2.5	-27
10	-23
20	-22
30	-17

3-2. 三成分相図の作成

共連続構造を形成するためには、スピノーダル分解型の相分離を起こすエマルション系の組成を選定することが重要となる。具体的には、エマルション系の相図において、スピノーダル領域を通るような溶液組成の変化が必須となる。しかし、本系において使用する Water-ETPTA-Ethanol 系の三成分相図はこれまで報告例がない。そのため、本実験ではその相図を作成した。図 3 に作成した Water-ETPTA-Ethanol 系の三成分相図を示す。図 3 より、1 相領域と 2 相領域の境界が明らかとなった。また、粒子を添加した系の場合、粒子を添加しない系と比べて一部の領域において 2 相領域が広がることがわかった。以降の検討では、粒子を添加した系の Binodal 曲線を参考にして、スピノーダル分

解を誘起するために、その頂点を通るような組成を分散相として使用した。

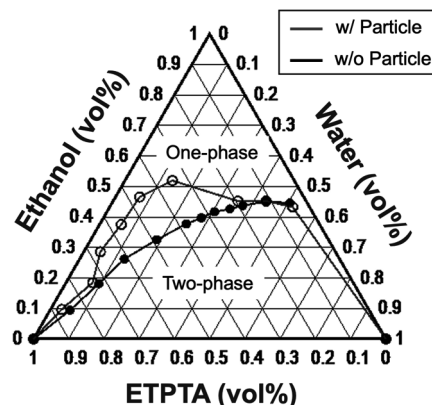


図 3. Water-ETPTA-Ethanol 系の相図。

3-3. マイクロ流路を用いたモノリス微粒子の作製

図 4 にはマイクロ流路内での乳化様式を示す。分散相と連続相の合流部において、不規則な分散相のせん断が観察された。これは、①本系の界面張力が低いため、液滴よりもジェット流を形成しやすく、せん断が起こりにくいこと、②分散相の Ethanol が連続相へ速やかに拡散するため、2 液合流直後に液滴内での相分離とナノ粒子の界面吸着が進行し、分散相の粘性が急激に増加することで分散相がせん断されにくいことが原因であると考えている。この不規則な乳化のために、真球状かつ単分散な生成物は得られにくく、異形の微粒子が多くみられた。現在は規則的な液滴生成による微粒子の単分散化を目指して、乳化手法の改善を検討している。

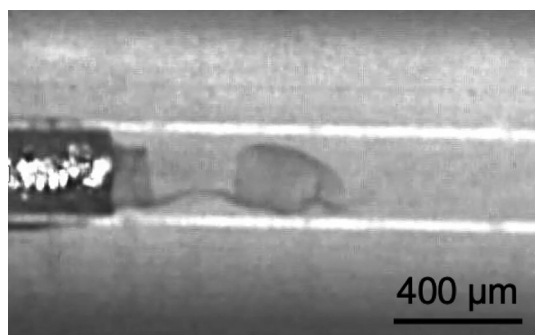


図 4. マイクロ流路内における液滴のせん断様式。

図 5 には、粒子濃度 8.66 wt%、CTAB 濃度 10 mM の条件で得られた生成物に関する共焦点レーザー顕微鏡観察(断面観察)結果を示す。本手法で得られた微粒子の内部構造は、共連続構造を有することが確認された。次に、モノリス微粒子の高さ(z 軸) 方向のスライス画像からドメインサイズ分布を解析したところ、得られたモノリス微粒子の表面近傍は微細な共連続構造を、中心付近は粗な共連続構造を有することがわかった(図 6)。

これらの結果より、液滴内での溶媒拡散法によるスピノーダル分解の誘起と界面活性を付与したシリカ粒子による相分離構造の迅速な固定化を組み合わせることによって、共連続構造をもつ高分子微粒子が連続的に作製できることが示された。

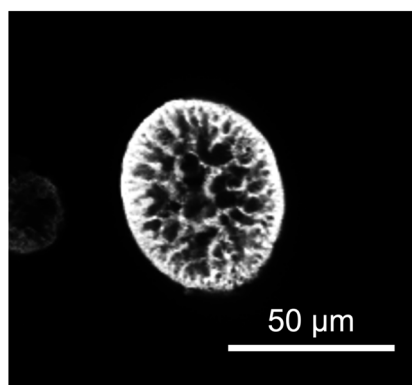


図 5. モノリス微粒子の共焦点レーザー顕微鏡写真(シリカ粒子濃度 8.66 wt%, CTAB 濃度 10 mM の条件)。

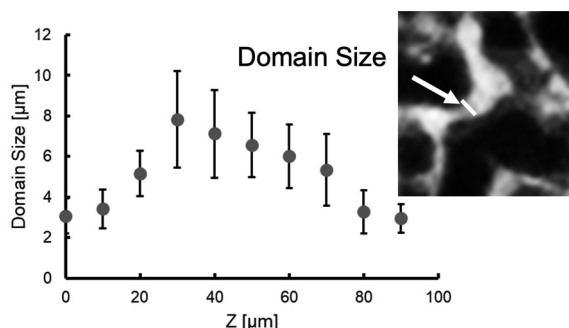


図 6. モノリス微粒子の z 軸方向スライス画像解析から算出したドメインサイズの分布。

3-4. モノリス微粒子の内部構造制御

実験 3-3 の結果より、本手法を用いることによってモノリス構造を有する高分子微粒子を作製できることがわかった。また、実験 3-1 ではシリカ粒子の表面物性が CTAB 濃度によって変化することが示唆された。これらの結果より、系の CTAB 濃度を変えることによって、シリカ粒子の界面活性が変化し、それが高分子微粒子の内部構造に影響を与えることが考えられた。そこで、CTAB 濃度の異なる高分子微粒子を作製し、その内部構造を共焦点レーザー顕微鏡により、評価した。

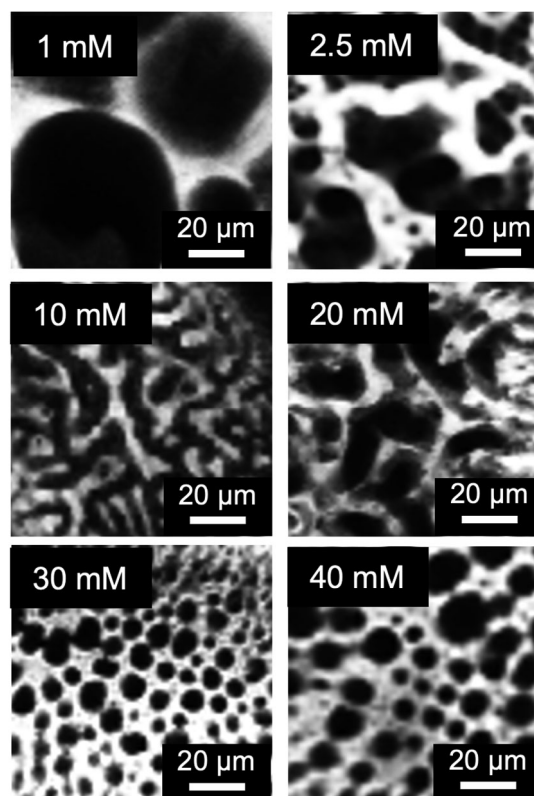


図 7. 異なる CTAB 濃度で調製された高分子微粒子の共焦点レーザー顕微鏡写真。

図 7 より、CTAB 濃度が 2.5 mM から 20 mM の条件では、高分子微粒子の内部構造が共連続構造であった。一方で、CTAB 濃度が 1 mM の条件では、内部に大きな孔を有する生成物が得られた。30 mM と 40 mM の条件では、内部に微細な孔を有する生成物が得られた。これらの結果について以下のように考

察する。CTAB 濃度が高い条件では、シリカ粒子の表面に CTAB が過剰に修飾されて粒子表面がより親油性となり、液滴内でのスピノーダル分解で新たに生じる液液界面が Water-in-Oil エマルションの状態に安定化されたため、小さい孔が多数存在する構造になったと考える。一方で、CTAB 濃度が低い条件では、CTAB と静電吸着する粒子数が少なく、界面に吸着できる粒子数に限りがあるため、構造を固定化するまでにより長い時間、相分離が進行し、大きな孔を有するモノリス微粒子になったと考えている。

この検討より、CTAB 濃度を変えることによって、微粒子の内部構造を多核カプセル型もしくは共連続構造型に調節できることが明らかとなった。さらに、本系においてモノリス微粒子を得るためには、分散相の CTAB 濃度を 2.5 mM から 20 mM の間に設定する必要があることがわかった。

4. まとめ

本研究では、共連続構造を有する高分子微粒子(モノリス微粒子)の新規作製法として、マイクロ流路で生成された単分散液滴内での溶媒拡散誘起相分離と界面活性ナノ粒子を用いた相分離構造の固定化を組み合わせた技術を提案した。本手法で得られるモノリス微粒子の構造的特徴として、表面が密で内部が粗な共連続構造を有することがわかった。また、相分離構造の固定化に寄与する界面活性ナノ粒子の疎水性を変えることによって、内部構造をカプセル構造または共連続構造に変えられることも見いだした。

今後は、他の汎用高分子や機能性ナノ粒子を用いたモノリス微粒子の作製およびその機能性の評価を検討していく予定である。

謝辞

本研究は岡山大学大学院自然科学研究科応用化学専攻の小野努教授との共同研究です。本研究を援助していただいた公益財団法人京都技術科学センターに感謝いたします。

参考文献

- [1] D. A. Edwards, J. Hanes, G. Caponetti, J. Hrkach, A. Ben-Jebria, M. L. Eskew, J. Mintzes, D. Deaver, N. Lotan, R. Langer, *Science*, **276**, 1868–1872.
- [2] E. Kamio, S. Yonemura, T. Ono, H. Yoshizawa, *Langmuir*, **24**, 13287–13298 (2008).
- [3] T. Fujibayashi, Y. Komatsu, N. Konishi, H. Yamori, M. Okubo, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **47**, 6445–6449 (2008).
- [4] T. Watanabe, T. Ono, Y. Kimura, *Soft Matter*, **7**, 9894–9897 (2011).
- [5] T. Watanabe, Y. Kimura, T. Ono, *Langmuir*, **29**, 14082–14088 (2013).
- [6] T. Watanabe, Y. Kimura, and T. Ono, *RSC Adv.*, **4(10)**, 4872–4877 (2014).
- [7] T. Watanabe, C. G. Lopez, J. F. Douglas, T. Ono, J. T. Cabral, *Langmuir*, **30**, 2470–2479 (2014).
- [8] M. F. Haase, H. Jeon, N. Hough, J. H. Kim, K. J. Stebe, D. Lee, *Nat. Commun.*, **8**, 1234 (2017).