

Accounts of Materials & Surface Research

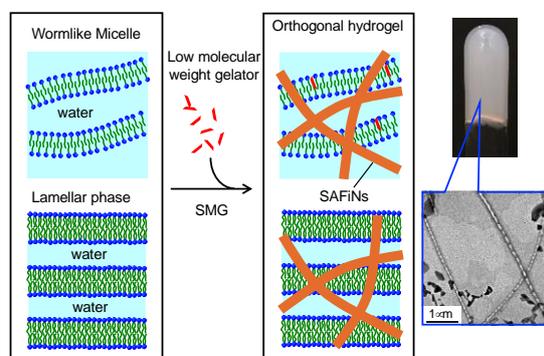
Formulation of Orthogonal Hydrogels by Surfactant Mediated Method

Kenji Aramaki^{1*}, Naoaki Ikeda^{1,2}

¹Graduate School of Environment and Information Sciences, Yokohama National University, 79-7 Tokiwadai, Hodogaya-ku, Yokohama 240-8501, Japan
aramaki-kenji-cr@ynu.ac.jp

²Research Institute for Bioscience Products & Fine Chemicals, Ajinomoto Co., INC.
1-1 Suzuki-Cho Kawasaki-ku Kawasaki, 210-8681, Japan

Orthogonal molecular assemblies in which different molecular assembled structures coexist were constructed by the surfactant-mediated gelation (SMG) method. A supramolecular organogelator, 12-hydroxyoctadecanoic acid (12-HOA) was solubilized at a high temperature in an aqueous micellar solution of dodecyltrimethylammonium bromide (CTAB), followed by cooling to obtain a hydrogel. Small-angle X-ray scattering, UV-vis, and transmission electron microscopy (TEM) proved SMG hydrogels are orthogonal systems in which 12-HOA fibrous aggregates and spherical or wormlike micelles coexist. SMG hydrogels showed solid-like behavior, namely the storage modulus was larger than the loss modulus regardless the angular frequency. The addition of 12-HOA to a lamellar liquid crystal formed by didodecyltrimethylammonium bromide enabled forming an orthogonal hydrogel in which lamellar liquid crystal and gel fiber coexist. Orthogonal hydrogels were also obtained by the addition of glutamic acid-type organogelators, N-lauroyl-L-glutamic acid dibutylamide (LGD) and N-2-ethylhexanoyl-L-glutamic acid dibutylamide (EHGD), to a surfactant micellar solution. When the micelle structure was changed from spherical to wormlike, sol-gel transition temperature and viscosity of the SMG hydrogel increased due to the increase in fiber width. Upon heating, multiple fibers were bundled together, that explains a peculiar temperature dependence of viscoelasticity.



Keyword: surfactant-mediated gelation; hydrogel; low-molecular-weight gelator; orthogonal system; self-assembly

Kenji Aramaki is currently a professor of Graduate School of Environment and Information Sciences at the Yokohama National University (YNU). He received his PhD degree in 2003 from YNU. His current research interests are in self-assemblies in surfactant and supramolecular systems. He received the advance award from Japan Oil Chemist's Society in 2009.



Naoaki Ikeda is researcher of Research Institute for Bioscience Products & Fine Chemicals, Ajinomoto Co., INC. He involved in R&D and business department of cosmetic field since 2008. He received a master's degree from Yokohama National University in March, 2007. His research interests are colloid and interfacial chemistry and its application for cosmetic formulation.



界面活性剤媒介ゲル化法によるオルソゴナル hidroゲル形成

荒牧賢治¹, 池田直哲^{1,2}

¹ 横浜国立大学大学院環境情報研究院

² 味の素株式会社 バイオ・ファイン研究所

1. 界面活性剤媒介ゲル化法によるオルソゴナル hidroゲル形成

選択的かつ非干渉な非共有相互作用によって自己組織化した異なる構造から成るバルク系は、数多く存在する。そのような典型例の一つである細胞は柔らかい脂質二重膜を細胞骨格と呼ばれる繊維状のタンパク質複合体が支えることで優れた機能性と形態安定性を示す。細胞において重要な点は、それぞれの自己組織化構造が異なる役割を果たし、さらに両方の自己組織化構造が細胞機能にとって必要不可欠なことである。つまり、2つの構造は互いに補完し合う一方で、互いに影響せずに独立したオルソゴナルな系である。分子集合体の科学においては界面活性剤、脂質、超分子などのそれぞれ集合体について独立した研究対象として扱われることが多いが、細胞構造に学ぶと、それらを組み合わせたオ

ルソゴナルな系を構築することで分子集合体の科学としてさらなる高みに達することができ、ソフトマター材料としても高い機能性を付与することができると考えられる。このような観点から界面活性剤・脂質の集合体(ミセル, リポソーム, マイクロエマルション, リオトロピック液晶)と低分子ゲル化剤繊維状集合体が共存したオルソゴナル分子集合系についての研究が行われてきた。¹⁻⁵⁾ これらの研究においては、水溶液ベースの界面活性剤系には低分子 hidroゲル化剤を用いてゲル化を行なっている。これは一見当然のようであるが、近年、我々の研究室において同様の検討を開始したときにたまたま低分子オルガノゲル化剤を用いても水溶液ベースのミセル溶液とラメラ液晶をゲル化できることを発見し、界面活性剤媒介ゲル化 (surfactant mediated gelation, SMG) と名付けた。

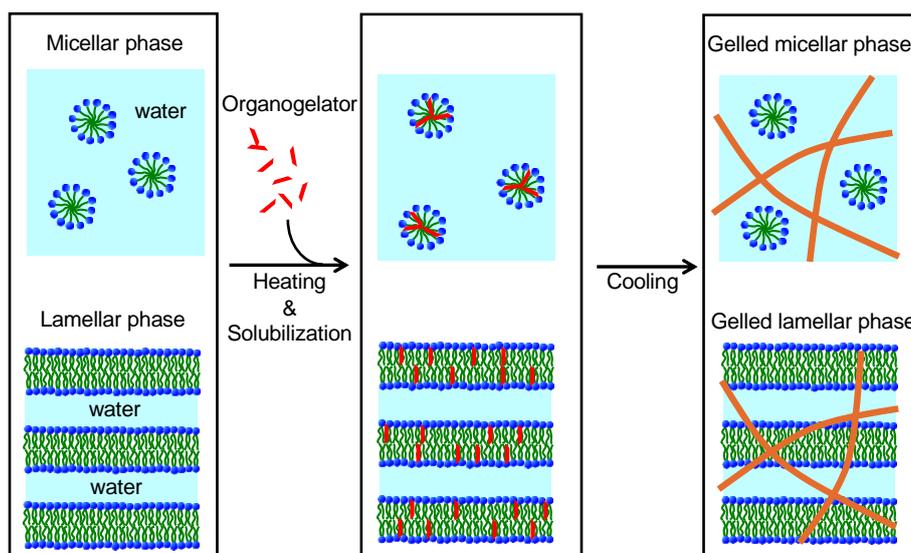


Figure 1. Schematic process of surfactant Mediated Gelation (SMG).

通常、オルガノゲル化剤は水に不溶なため、ハイドロゲルを形成できないが、Figure 1に示すように界面活性剤による水難溶性物質の可溶化能力によりオルガノゲル化剤を水中に一旦溶解させることができ、繊維状集合体の形成が可能となる。これにより、「オルガノゲル化剤によるハイドロゲル化」という一見不可能に見えることが可能となった。以下ではミセルとラメラ液晶を媒介した SMG 法によるオルソゴナルハイドロゲルの研究成果について述べる。

2. ミセル水溶液による SMG ゲル形成

低分子オルガノゲル化剤である 12-ヒドロキシオクタデカン酸 (12-HOA) は油剤へ高温で溶解させた後、冷却することでヘリカルな繊維状分子集合体を形成し、それらが self-assembled fibrillar network (SAFiNs) と呼ばれるゲルネットワークを形成し、オルガノゲルが得られる。繊維状集合体は、幅が数 10nm 程度で、12-HOA のカルボキシ基同士と水酸基同士が水素結合を形成して形成された二分子膜が積層したものである^{6,7)}。ここでは SMG 法により 12-HOA を用いたオルソゴナルハイドロゲルについて述べる。^{8,9)}

Figure 2 はドデシルトリメチルアンモニウムブロミド (CTAB) 水溶液に 12-HOA を様々な濃度で添加し、加熱・可溶化させた後に、冷却したサンプルの写真である。

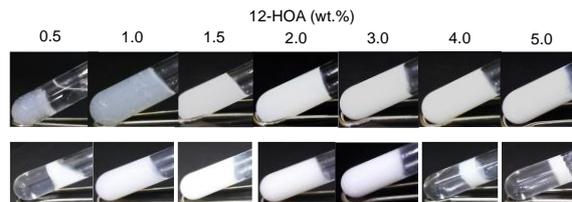


Figure 2. Samples after adding 12-HOA in 0.15 M CTAB aq. (upper) and 0.15 M CTAB aq. + 0.15 M NaSal.

12-HOA が 1.5%以上でサンプルを逆さまにしても流動しないゲルが得られた。また、サリチル酸ナトリウム (NaSal) を CTAB 水溶液に添加することでひも状ミセルが形成されるが、その水溶液に 12-HOA を添加したときには最低ゲル化濃度が 1.0%に低下した。一方、12-HOA が 4.0%以上で相分離のためゲル化ができなかった。

得られたオルソゴナルハイドロゲルの動的粘弾性測定結果を Figure 3 に示す。

角速度によらず貯蔵弾性率 G' が損失弾性率 G'' より大きい、固体的な挙動を示すゲルとなっていることがわかる。しかし、12-HOA とデカンで得られるオルガノゲルと比較するとハイドロゲルの粘弾性は低く、SMG のプロセス中で一部の 12-HOA 分子はゲルファイバーを形成せず、ミセル中に可溶化されたままである可能性を示唆している。このひも状ミセル水溶液を媒体として SMG ゲル化を行うと、球状ミセル水溶液の場合よりも G' 、 G'' の値が高くなることがわかった。

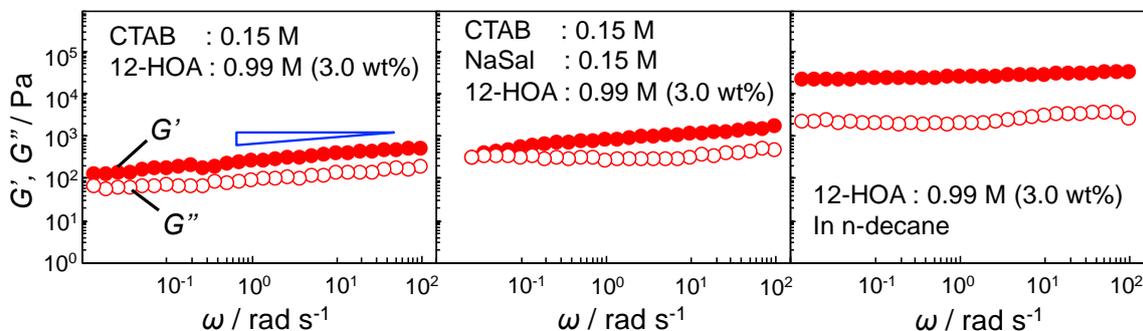


Figure 3. Storage modulus G' and loss modulus G'' as a function of the oscillatory shear frequency (ω) at 25 °C for the SMG hydrogels (left and center) and the organogel (right).

SMG 法はゲル化剤分子がミセルに可溶化された状態からスタートし、12-HOA 分子が溶液中で拡散し、ファイバー形成にいたる。そのため、ひも状ミセル系では拡散速度が遅くなり、形成されたファイバーに違いがあったと考えられる。SMG により得られたハイドロゲルの乾燥試料を透過型電子顕微鏡 (TEM) で観察した結果を Figure 4 に示す。

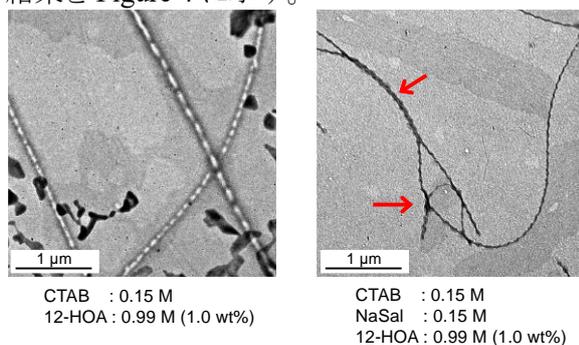


Figure 4. TEM images of the SMG hydrogels.

12-HOA によるオルガノゲル中で形成されるものと同様のヘリカルな数十 nm 幅の繊維状集合体の形成が確認できた。また、ひも状ミセル水溶液から得られたハイドロゲル中のゲルファイバーの方が絡み合いを生じていることがわかり、このことが高い粘弾性に寄与していると考えられる。界面活性剤を CTAB からセチルトリメチルアンモニウムクロリド (CTAC) やセチルピリジニウムクロリド (CPC) に変えて SMG 法を行うと、オルソゴナルハイドロゲルの粘弾性特性やゾル-ゲル転移温度が異なる⁹⁾こともわかってきている。これらの界面活性剤ミセルは対イオン解離度の違いなどでミセル形状や臨界ミセル濃度が少しずつ異なり、これらの因子によるゲルファイバーの違いについても今後検討が必要である。

また、SMG 法により得たゲル中にゲル化後もミセルが存在することをローダミン 6G を添加してハイドロゲルの UV-vis 測定 (Figure 5) により確認した。

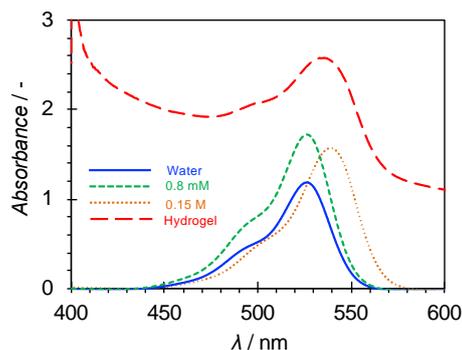


Figure 5. Absorption spectra of Rhodamine 6G in water, aqueous surfactant solutions below and above the CMC and SMG hydrogels at 25 °C.

ローダミン 6G を界面活性剤水溶液に加えると、臨界ミセル濃度 (CMC) 以下のミセルが形成されていない濃度と CMC 以上の濃度では吸収ピークの波長が異なる。ハイドロゲルでは CMC 以上の CTAB 水溶液と同じ吸収波長であり、ハイドロゲル中におけるミセルの形成が確認できた。また、小角 X 線散乱 (SAXS) 測定によってもミセル由来の干渉散乱とゲルファイバーの積層二分子膜構造由来のピークの共存が確認できた。以上の検討により SMG で得られたハイドロゲルがオルソゴナル分子集合系であることを確認した。

12-HOA 分子は界面活性剤と類似の両親媒性分子であり、分子量も大きくないため界面活性剤ミセルに取り込まれやすい分子である。さらにカチオン性界面活性剤のイオン基と 12-HOA のカルボン酸はイオンコンプレックス形成を生じるため、そのことによってもミセル内に取り込まれやすい。これらのことは SMG 法的前提となる水難溶性のゲル化剤をミセルに可溶化させることに関して、12-HOA は比較的有利と考えられる。また、前述のように SMG 法によるオルソゴナルハイドロゲルでは 12-HOA 分子がミセル中に残留することによりゲルの機械的特性に対して損失を生じた。これは 12-HOA 分子がミセルに取り込まれやすい分子であることが欠点となっている。そのため、12-HOA と異なる構造的特徴を有するゲル化剤分子を用いて SMG 法によるオルソゴナルハイドロゲル形成を検討した。

アミノ酸系オルガノゲル化剤は、極性基部分にアミノ酸由来のアミド基を持つことから、分子間の水素結合性が高く、強固なオルガノゲルを形成することが知られている。そのため、水素結合ユニットが少ない 12-HOA よりも、強固なゲルの形成が期待される。これまでにアミノ酸系オルガノゲル化剤としては、リシン^{10,11)}、イソロイシン¹²⁾、バリン¹³⁾、グルタミン酸¹⁴⁾のアミノ酸構造を有するものが報告されている。これらのアミノ酸系オルガノゲル化剤の中で、グルタミン酸系オルガノゲル化剤は安全性が高く、市販品もあるため、これによりオルソゴナルハイドロゲルを得ることで応用展開も期待できる。グルタミン酸系オルガノゲル化剤 N-lauroyl-L-glutamic acid dibuthylamide (LGD)、N-2-ethylhexanoyl-L-glutamic acid dibuthylamide (EHGD)を用いた SMG ハイドロゲル形成と界面活性剤ミセル形状が SMG ハイドロゲルの物性に及ぼす影響を調べた。¹⁵⁾ これらのゲル化剤はオルガノゲル形成時に混合させて使用することで溶媒への溶解温度が低下し、実験を行いやすくなるため、LGD/EHGD=1/1 の混合物を用いた。また、界面活性剤はアニオン性のラウロイルグルタミン酸ナトリウム(SLG)とカチオン性の CTAC を混合させた。SLG または CTAC 単独では球状ミセルを形成するが、混合によりひも状ミセルを形成することが知られている。¹⁶⁾ 混合界面活性剤中の CTAC の重量分率 X_{CTAC} を変えて作製したオルソゴナルハイドロゲルのゾル-ゲル転移温度 (Figure 6) をみると $X_{CTAC} = 0.52 \sim 0.77$ で高いゾル-ゲル転移温度を示すが、興味深いことに、ひも状ミセルが形成される界面活性剤混合組成範囲と重なる。

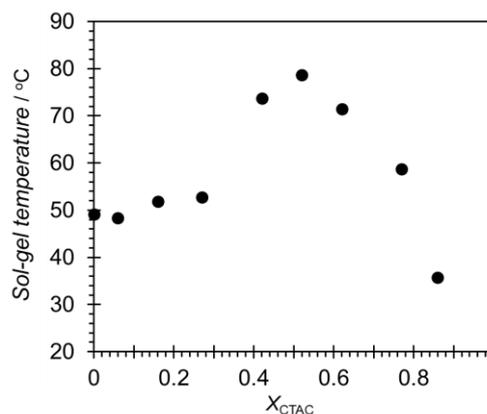


Figure 6. Sol-gel transition temperature of SMG hydrogel at different anionic/cationic surfactant compositions.

ゲルを光学顕微鏡で観察すると数 μm 幅のファイバーがネットワーク形成の様子が観察された。なお、前述の TEM により観察された数十 nm 幅のファイバーが束ねられたり、結晶成長が進行することにより光学顕微鏡で観察される太いファイバーが観察される。画像解析により求めたファイバー幅の平均値を X_{CTAC} に対してプロット (Figure 7) すると X_{CTAC} が 0 から 0.52 になるにつれてファイバーが太くなり、 $X_{CTAC} = 0.52$ を極大として、その後ファイバーが細くなることがわかった。

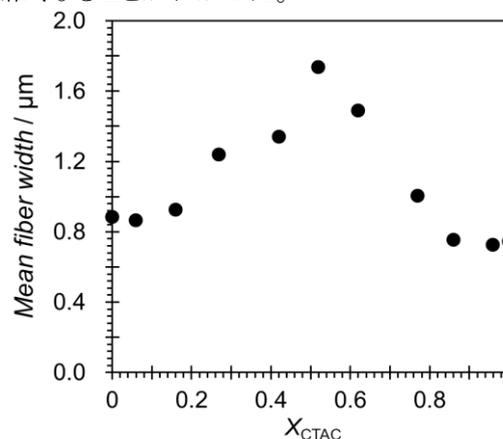


Figure 7. Mean gel fiber width in SMG hydrogel at different anionic/cationic surfactant compositions.

この挙動はゾル-ゲル転移温度と同様の挙動であることがわかる。一般に微結晶の融点はサイズが大きいくほど高くなるギブストムソン効果¹⁷⁾が知られており、オルソゴナルハイドロゲ

ルにおける繊維状集合体も太いほど融点が増し、ゾル-ゲル転移温度とファイバーの太さが同様の界面活性剤混合組成依存性を示したと考えられる。さらに同様の挙動が機械的特性についても見られた。動的粘弾性測定から複素粘度を求め、ゲル化剤を含まない界面活性剤水溶液の結果とともに X_{CTAC} に対してプロットしたものを Figure 8 に示す。

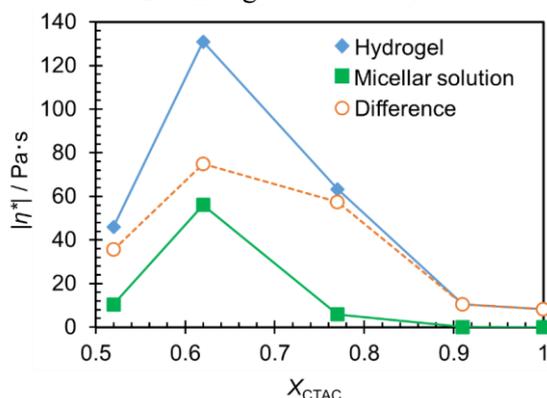


Figure 8. Complex viscosity at different anionic/cationic surfactant compositions with (blue) and without (green) gelator. Open symbol is difference of those.

界面活性剤水溶液はひも状ミセル形成により極大値を示し、ハイドロゲルも同様の挙動である。それらの差分(破線)はゲルファイバーネットワーク形成による粘性率への寄与であり、 $X_{CTAC}=0.6$ 付近で極大値をとり、ゲルファイバー幅の変化の傾向と同様である。これらの結果は SMG 法において界面活性剤ミセルの形状が得られるゲルの物性に影響することを示している。Figure 8 から読み取れるもう一つのこと、ひも状ミセルとゲルファイバーが共存するオルソゴナルハイドロゲルではゲルの機械的特性についてひも状ミセルとゲルファイバーのそれぞれのネットワーク構造が寄与しているということである。柔軟な高分子と剛直な高分子のネットワークが共存したダブルネットワークゲルと呼ばれる高分子ゲルが特異な粘弾性挙動を示すことが知られているが、本系においても異なるネットワーク構造が相補的に作用し、粘弾性挙動が変化した可能性がある。

オルソゴナルハイドロゲルはゾル-ゲル転移

温度以下での粘弾性の温度依存性について特異な現象が見られた。Figure 9 に異なる温度において光学顕微鏡観察した結果を示す。25 °Cでは太さ数 μm の繊維状集合体がネットワーク構造を形成していた。30 °Cになるとそれらの繊維状集合体により明瞭に観察されており、繊維状集合体の太さが増していた。さらに50 °Cでは一部で緩い凝集構造を形成した。さらに50 °Cから80 °Cへの温度上昇過程において、凝集した繊維状集合体が長さ方向に接触し、束ねられる様子が観察された。動的粘弾性測定において45 から50 °Cにかけて、 G' の温度変化曲線において変曲点が観察されたことから、繊維状集合体の凝集により、ネットワークに架橋点が形成され、弾性が増加したと考えられる。60 °C以上では束ねられた繊維状集合体は変化しないが、周囲のより細い繊維状集合体は溶解して消失し、さらに90 °Cを超えると太い繊維状集合体も徐々に溶解した。

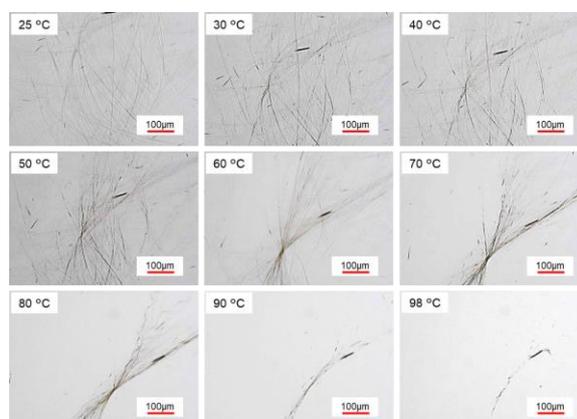


Figure 9. Photomicrographs of hydrogel at different temperatures.

3. ラメラ液晶による SMG ゲル化

界面活性剤を高濃度化させるとミセルからリオトロピック液晶に転移する。ミセルに比べてリオトロピック液晶は水難溶性物質の可溶化により適していることや、異方性のイオン移動経路(イオンチャネル)を形成することなどの特徴を有しており、リオトロピック液晶とゲルファイバーのオルソゴナルハイドロゲルは経皮吸収型製剤や電池材料などへの応用が期待

できる。また、細胞膜はリン脂質を主体とした脂質二重膜であるが、非常に柔らかい構造により膜タンパク質などの機能性分子を保持する場となることや、細胞の分裂・融合などの機能を与えている。一方、そのソフト性のため形態安定性が低いが、細胞骨格を形成するタンパク質集合体との共存により安定化している。したがって、異なる物理特性の分子集合系の共存と相互補完関係により高度な生体の機能が保たれていると言える。このような生体系からの学びを通じてモリオトロピック液晶とゲルファイバーのオルソゴナルハイドロゲルは高度な分子集合系ソフトマターとしての意義があると考えられる。

ジドデシルジメチルアンモニウムブロミド ($2C_{12}DAB$) は 10% 程度の低濃度水溶液でラメラ液晶 (L_{α}) を形成する。ここに 12-HOA を高温で溶解させ、冷却することでミセル系と同様にゲル化できる。¹⁸⁾ Figure 10 はオルソゴナルハイドロゲル, 12-HOA を含まないラメラ液晶, 12-HOA/n-デカン系のオルガノゲルの 25°C における小角広角 X 線散乱 (SWAXS) 測定結果である。

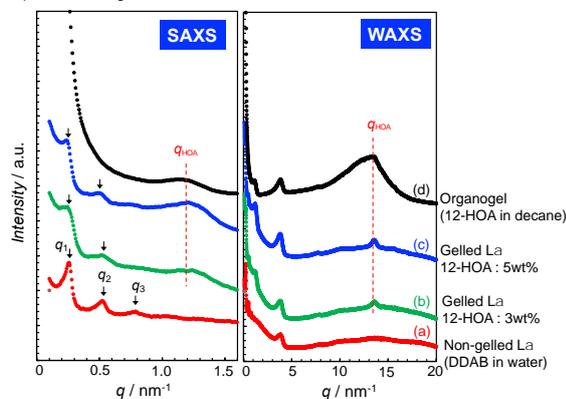


Figure 10. SAXS and WAXS curves of the organogel, hydrogel and neat L_{α} samples at 25 °C.

低 q 領域では、オルガノゲルには明瞭なピークが見られないが、ラメラ液晶では、ラメラ構造に特徴的な $q_1/q_2/q_3 = 1/2/3$ のピーク位置比に、ブラッグピークが見られる。オルソゴナルハイドロゲルについても、ラメラ液晶由来のピークパターンが観察された。オルガノゲルの $q = 1.2 \text{ nm}^{-1}$ 付近にゲルファイバーの構造由来の

弱いピークが見られる。ゲルファイバーは 12-HOA 分子の二分子膜の積層により形成され、その積層ラメラ構造がブラッグピークを与える⁶⁾。オルソゴナルハイドロゲルにおいても同じ位置にピークが見られる。広角側ではオルガノゲルについては $q = 10 \sim 17 \text{ nm}^{-1}$ に溶媒由来の非晶質ピークがあり、そこにショルダーが $q = 13.3 \text{ nm}^{-1}$ (0.472 nm) 付近に見られる。これはゲルファイバー中の炭化水素鎖結晶の副格子構造由来であり、オルソゴナルハイドロゲルにも同じ位置にピークが見られる。以上により、オルソゴナルハイドロゲル中では界面活性剤のラメラ液晶と 12-HOA のゲルファイバーが共存していることが確認できた。オルソゴナルハイドロゲルにおけるラメラ液晶の長面間隔はニートなラメラ液晶に比べて大きくなった。さらにピークがブロード化し、強度が低下しており、ラメラ二分子膜積層構造の秩序性低下が見られた。これらのことは両親媒性分子である 12-HOA の一部が界面活性剤ラメラ液晶中に取り込まれているためと考えられる。

動的粘弾性測定を行うと、Figure 11 に示すように任意の角振動数 ω において、貯蔵弾性率 G' が損失弾性率 G'' よりも高い弾性またはゲル特性を示した。また、ゲル化させていないラメラ液晶に比べて 1桁程度高い弾性率を示し、ゲルファイバーにより機械的強度を高めたソフトマターとなることがわかる。しかし、同じゲル化剤濃度で形成された 12-HOA とデカンによるオルガノゲルに比べて弾性率は低くなり、ゾルゲル転移温度も低くなった。前述のようにハイドロゲルでは全ての 12-HOA 分子がファイバー形成に加わらず、一部の 12-HOA 分子は共存するラメラ液晶中に可溶化されたままになることでゲルファイバーの量が減少したことに起因すると考えられる。

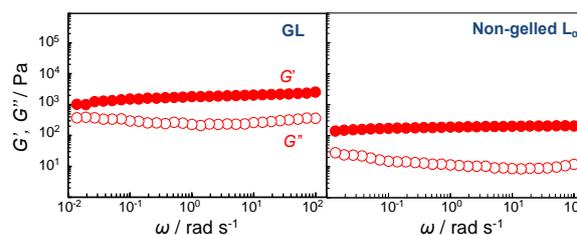


Figure 11. Storage (G') and loss (G'') moduli of the orthogonal hydrogel (left) and neat lamellar phase (right) at 25 °C.

5. おわりに

SMG 法により低分子オルガノゲル化剤によりハイドロゲルが形成できることを示し、ミセル、ひも状ミセル、ラメラ液晶と超分子ゲルファイバーが共存するオルソゴナルハイドロゲルの構築を行った研究について述べた。特に異なる分子集合体が共存することで、せん断や温度変化による緩和過程や形態変化が複雑に関係することがわかった。この点について掘り下げることで分子集合系ソフトマターとして特徴的な素材を提供することが期待される。

6. 謝辞

本研究は科学研究費補助金 基盤研究 (C) 18K04885, 味の素株式会社の支援を受けて実施した。

参考文献

- 1) A. Brizard, M. Stuart, K. van Bommel, A. Friggeri, M. de Jong, J. van Esch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2063–2066.
- 2) M. Laupheimer, K. Jovic, F. E. Antunes, M. M. da Graça Martins, *Soft Matter*, **2013**, *9*, 3661–3670.
- 3) M. Laupheimer, T. Sottmann, R. Schweins, C. Stubenrauch, *Soft Matter*, **2014**, *10*, 8744–8757.
- 4) C. Stubenrauch, F. Gießelmann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 3268–3275.
- 5) J. Boekhoven, A. M. Brizard, M. C. A. Stuart, L. Florusse, G. Raffy, A. Del Guerzo, J. H. van Esch, *Chem. Sci.*, **2016**, *7*, 6021–6031.
- 6) T. Tachibana, H. Kambara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1969**, *42*, 3422–3424.
- 7) M. Laupheimer, N. Preisig, C. Stubenrauch, *Colloids Surf. A*, **2015**, *469*, 315–325.
- 8) K. Aramaki, S. Koitani, E. Takimoto, M. Kondo, C. Stubenrauch, *Soft Matter* **2019**, *15*, 8896–8904.
- 9) K. Aramaki, E. Takimoto, T. Yamaguchi, *Int. J. Mol. Sci.*, **2020**, *21*, 8046 (13 page).
- 10) M. Suzuki, K. Hanabusa, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 967–975.
- 11) S. Okabe, K. Hanabusa, M. Shibayama. *J. Polym. Sci., Part B*, **2005**, *43*, 3567–3574.
- 12) M. Suzuki, T. Sato, H. Shirai, K. Hanabusa, *New J. Chem.*, **2006**, *30*, 1184–1191.
- 13) M. Suzuki, S. Owa, M. Yumoto, M. Kimura, H. Shirai, K. Hanabusa, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 5399–5402.
- 14) R. Wang, X. Y. Liu, J. Xiong, J. Li, *J. Phys. Chem. B*, **2006**, *110*, 7275–7280.
- 15) N. Ikeda, K. Aramaki, *J. Oleo Sci.*, **2022**, *71*, 1169–1180.
- 16) K. Aramaki, S. Iemoto, N. Ikeda, K. Saito, *J. Oleo Sci.*, **2010**, *59*, 203–212.
- 17) C. L. Jackson, G. B. McKenna, *J. Chem. Phys.*, **1990**, *93*, 15, 9002–9011.
- 18) S. Koitani, S. Dieterich, N. Preisig, K. Aramaki, C. Stubenrauch, *Langmuir*, **2017**, *33*, 12171–12179.