

外部刺激応答型マイクロカプセルの開発

松井 務* 吉田昌弘** 上村芳三** 幡手泰雄**

DEVELOPMENT OF ENVIRONMENTAL STIMULI-RESPONSIVE MICROCAPSULE

Tsutomu MATSUI, Masahiro YOSHIDA, Yoshimitsu UEMURA and Yasuo HATATE

A nylon-polystyrene microcapsule sensitive to an outside stimulus such as an electric field was prepared by the combination of both interfacial polymerization and solvent evaporation techniques. A ferroelectric liquid crystal monomer containing carboxyl-*p*-benzoyloxybenzoate (the mesogenic core) and carboxyl-(s)-(-)-2-methylbutylester (the terminal group) was much effective as a functional component which responds to an electric field. The monomer extremely has a sensitive response to an outside stimulus such as an electrical field, because it has spontaneous polarization. The microcapsule immobilized the ferroelectric liquid crystal could control the permeability of oxprenolol, which is used as an encapsulated core material, compared to that of the microcapsule without the liquid crystal under the external intermittent electrical field.

Keywords : Ferroelectric liquid crystal, Microcapsule, Electro-response, Interfacial polymerization

1. 緒言

一般的に多くの液体は等方性（分子がランダムに分布）を示している。しかし、液体の中には異方性（分子の向きが規則的にそろったもの）を示すものがあり、この異方性液体のことを液晶と呼んでいる。液晶は、Reinitzerにより発見されて以来、多くの研究がなされており、今なお、その応用範囲を広めつつある。液晶には高分子液晶と低分子液晶がある。高分子液晶は、低分子液晶と類似の機能と高分子材料の有する成形加工性または

構造材料としての特性を兼ね備えているため、新しい機能性材料としての研究もなされている。さらに、低分子液晶では考えられなかった、液晶相の固定化が容易なために応用開発が期待されている新素材の1つである^{1,2)}。

高分子液晶の構造は、主鎖自身が液晶構造をとる主鎖型高分子液晶と主鎖から横に伸びた側鎖が液晶構造をとる側鎖型高分子液晶の2種類がある。特に側鎖を形成する液晶形成基（メソゲン基）がスペーサーを介して主鎖に結合する構造が、熱・電場・磁場などの外部刺激に応じた配向制御が可能であることが知られている。このような分子配向を示す液晶高分子をマイクロカプセルに応用すれば、特異な徐放挙動を呈すると期待される。例

2003年8月31日受理

* 博士後期課程物質生産工学専攻

** 応用化学工学科

例えば、薬剤カプセルとして応用すれば、カプセル内の薬剤を外部からのコントロールで徐放、または停止することが可能であり、ドラッグデリバリーシステム (DDS) に新しい機能性を付加することができる^{3,4)}。

本研究では、外部刺激に鋭敏に応答可能であるメソゲン基としてカルボキシル-p-ベンゾイルオキシ安息香酸エステル、さらに末端基としてカルボキシ-(s)-(-)-2-メチルブチルエステルを有する強誘電性液晶モノマー (OBBM) に着目した。本研究では、第一に、強誘電性液晶モノマー-OBBM の合成を行った。第二に、合成した液晶モノマーとスチレンポリマーを用いて界面重合および液中乾燥法により高分子液晶マイクロカプセルの調製を行った。さらに、調製した高分子液晶マイクロカプセルの物性評価および、外部刺激 (電場) に対する応答挙動について検討したので報告する^{5,6,7)}。

2. 実験

2.1 強誘電性液晶モノマー(OBBM)の合成

本研究では、強誘電性を付与した液晶モノマーを合成することを第1の目的とした。合成に際しての設計概念は、外部刺激(温度や電場)に対して極めて鋭敏に応答するモノマーをいかに合成するかということである。そこで、メソゲン基にカルボキシル-p-ベンゾイルオキシ安息香酸エステルとカルボキシ-(s)-(-)-2-メチルブチルエステルを末端基とする側鎖型液晶モノマーである4-[4'-(7-octeneloxy)benzoyloxy]benzoate-2-methylbutyester (OBBM)の合成を行った。強誘電性液晶モノマー-OBBM の合成スキームを図1に示す。

合成した強誘電性液晶モノマー-OBBM の物性評価は、¹H 核磁気共鳴装置(¹H-NMR)、フーリエ

変換赤外分光計(FT-IR)を用いて分子構造の確認を行った。さらに、合成した液晶モノマーの光学組織を偏光顕微鏡により観察した。

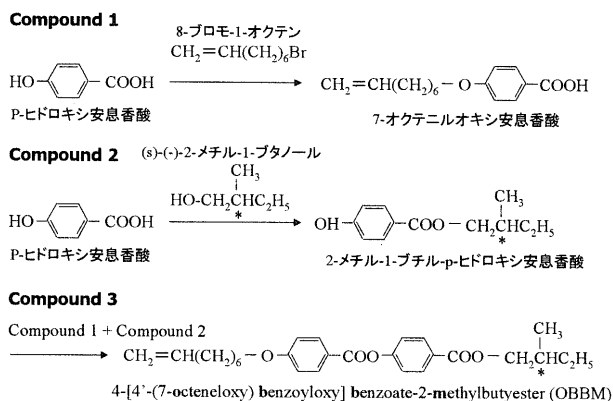


図1 強誘電性液晶モノマー-OBBM 合成スキーム

2.2 高分子液晶マイクロカプセルの調製

合成した強誘電性液晶を主要骨格物質とする、ポリスチレンマイクロカプセルの調製を行った。ポリスチレンマイクロカプセル調製スキームを図2に示す。高分子液晶マイクロカプセルは、界面重合法及と液中乾燥法を組み合わせた手法により、以下の手順で調製した。

まず最初に、蒸留水 180 ml に分散安定剤としてのポリビニルアルコール(PVA, n=1500)を 2 wt%溶解させた。次に分散相としてのジクロロメタン(DCC) 4 ml 中にポリスチレン(PSt)を 4 wt.%、強誘電性液晶モノマー (OBBM) を 4 wt.%、油溶性の界面重合モノマーであるセバコイルクロリドを 1.6 mmol 及び重合架橋剤としてのトリメソイルクロリドを 0.12 mmol 溶解させた。連続相となるアラビアゴム水溶液を重合反応器に加えた。さらに上で調製した分散相となるジクロロメタン溶液を徐々に加え、直径 5 cm のスクリー型二枚羽根を用いて、10 °C下 250 rpm で2分間攪拌して O/W エマルジョンを調製した。引き続き、水溶性モノマーであるエチレンジアミン 1.6 mmol を加えた

水酸化ナトリウム水溶液を徐々に加え、10分間攪拌することで界面重合を行った。その後、モデル芯物質として 10mM オクスプレノロールを溶解させた pH 7 リン酸緩衝液 100ml に移し、攪拌しながら 40℃で2時間かけてマイクロカプセル中のジクロロメタンを蒸発とともに、芯物質の交換をおこなった。このようにして芯物質としてオクスプレノロールを包括する強誘電性液晶高分子マイクロカプセルを調製した。

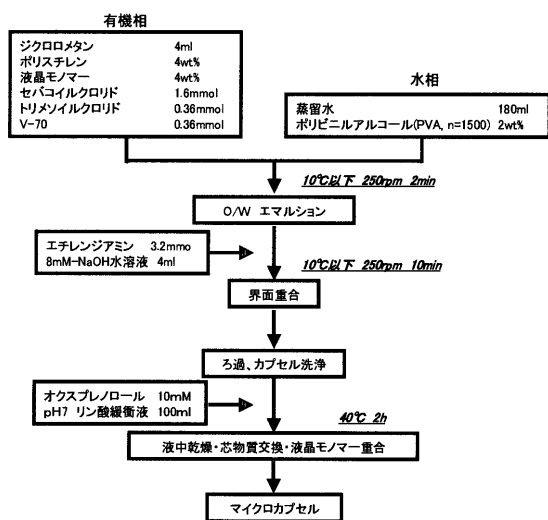


図2 マイクロカプセル調製スキーム

2.3 高分子液晶マイクロカプセルの徐放実験

調製したカプセル 1g を 70ml の pH 7 リン酸緩衝液に入れ、徐放実験を行った。徐放温度制御は冷却水循環装置によりジャケット付セパラブルガラスコ内に冷却水を循環し、ガラスコ内に電極を附設した徐放セルを設置して定温下での測定を行った。一定の時間毎に電圧の On-Off を繰り返し、時間ごとのリン酸緩衝液 1ml をサンプリングし、徐放されたオクスプレノロール濃度を高速液体クロマトグラフ (SC-8020, 東ソー) を用いて、273nm の波長で分析を行った。また、比較のために電圧をかけずに同じ条件で放置したものについても同様の操作を行った。徐放実験装置図を図3に示す。

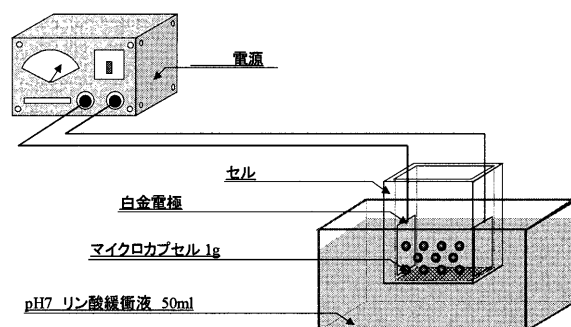


図3 徐放実験装置図

3. 結果および考察

3.1 強誘電性液晶モノマー(OBBM)の合成

合成した強誘電性液晶モノマー OBBM の $^1\text{H-NMR}$ 測定および FT-IR 測定を行った。これらの測定結果より、本研究における強誘電性液晶モノマーの合成は成功していると考えられる。

合成第1段階

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3, δ ; ppm) 分析結果 :2.00-2.10(m, $-(\text{CH}_2)_4-$); 3.98-4.08(m, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{ph}-$); 4.92-5.03 (m, $\text{CH}_2=\text{CH}-$); 5.75-5.88 (m, $\text{CH}_2=\text{CH}-$); 6.90-6.92, 8.00-8.10 (m, 芳香族プロトン)

FT-IR 分析結果: 1717cm^{-1} (カルボニル基); 1507cm^{-1} , 1607cm^{-1} (ビニル基)

合成第2段階

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3, δ ; ppm) 分析結果 :0.90-1.05(m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 1.25-1.30(m, $-\text{COO}-\text{CH}_2\text{CHCH}_3$); 1.51-1.60 (m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 1.80-1.90(m, $-\text{COO}-\text{CH}_2\text{CHCH}_3$); 4.04-4.25(m, $-\text{COO}-\text{CH}_2\text{CH}$); 5.45-5.48(s, $-\text{ph}-\text{OH}$); 6.88-6.90, 7.91-8.00 (m, 芳香族プロトン)

FT-IR 分析結果 : 1250cm^{-1} , 1050cm^{-1} (エステル); $2962-2854\text{cm}^{-1}$ (メチレン基とメチル基)

合成第3段階(強誘電性液晶モノマー-OBBM)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3, δ ; ppm) 分析結果 :0.90-1.00(m,

-CH₂-CH₃); 1.25-1.30(m, -COO-CH₂CHCH₃); 1.51-1.60 (m, -CH₂-CH₃); 1.80-1.90(m, -COO-CH₂CHCH₃); 2.00-2.10(m, -(CH₂)₄-); 3.98-4.08(m, -CH₂-O-ph-); 4.04-4.25(m, -COO-CH₂CH); 4.92-5.03(m, CH₂=CH-); 5.75-5.88(m, CH₂=CH-); 6.92-7.00, 7.25-7.30, 8.10-8.15(m, 芳香族プロトン)

FT-IR 分析結果: 1717cm⁻¹(カルボニル基); 1250cm⁻¹, 1050cm⁻¹(エステル); 2962-2854cm⁻¹(メチレン基とメチル基); 1507cm⁻¹, 1607cm⁻¹(ビニル基)

次に、合成した液晶モノマーの偏光顕微鏡写真を図4に示す。図より液晶モノマーは、スメチック*C相を示すことを確認した。これにより、合成した液晶モノマーは強誘電性を示すことを確認した⁸⁾。



図4 強誘電性液晶モノマーの偏光顕微鏡写真

3.2 電場応答性マイクロカプセルの調製

本研究では電氣的に中性な物質であるオクスプレノロールをモデル芯物質とする電場応答型マイクロカプセルを調製し、徐放挙動の詳細な検討を行った。オクスプレノロールの分子構造を図5に示す。一般的にオクスプレノロールはβ-遮断薬(β-ブロッカー)として知られており、狭心症や不整脈の治療に使用される薬剤である。本研究では、このオクスプレノロールを内包する電場応答性マイクロカプセルの調製を行った。

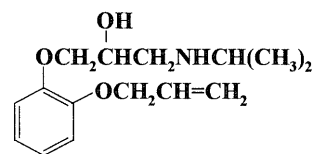


図5 オクスプレノロール

調製したマイクロカプセルの実体顕微鏡写真を図6に示す。外殻にOBBMを固定化したマイクロカプセルの粒径は100~200μm程度であり、ポリスチレンのみで調製を行ったマイクロカプセルは粒径300μm程度であった。また、球形のカプセルが調製できていることを確認した。次に、外殻にOBBMを固定化した電場応答型マイクロカプセルの走査電子顕微鏡(SEM)写真を図7,8に示す。図7はマイクロカプセル全体写真、図8はマイクロカプセルの断面を示す。図7の写真より表面に凹凸が確認される。これは、実体顕微鏡写真においては綺麗な球状を確認していることから、真空乾燥により乾燥させた際に凸凹ができたと考えられる。図8のマイクロカプセル断面写真より、調製したマイクロカプセル外壁は非常に薄く、core/shell型のマイクロカプセルが調製されていることを確認した。

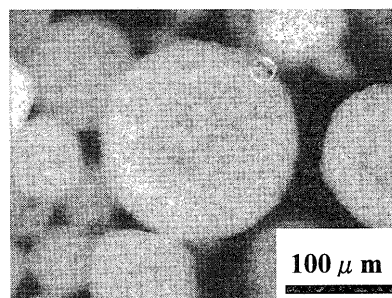


図6 OBBM固定化MCの実体顕微鏡写真(×300)

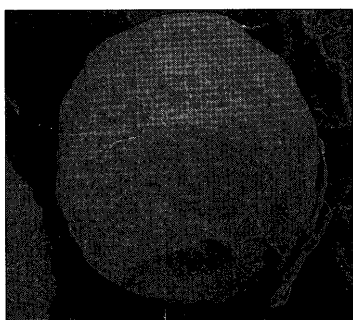


図 7 OBBM 固定化 MC の表面画像

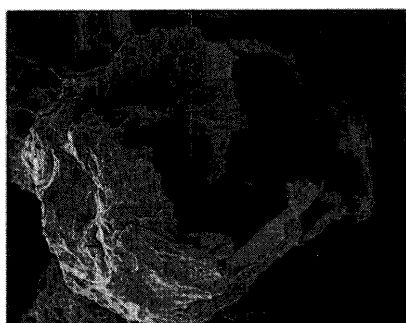


図 8 OBBM 固定化 MC の断面画像

3.3 電場応答性マイクロカプセルの徐放実験

OBBM を固定化無しオクスプレノロール内包マイクロカプセルの徐放実験結果を図9,10に示す。図9は電場:0V、図10は電場:2Vによる徐放結果を示す。この結果より、電圧の印加に関係なく約15分までは徐放量が少なく、その後増加する傾向が見られた。この徐放プロファイルはマイクロカプセルの調製度合いにも影響するが、ほぼ一定で徐放していると考えられる。さらに、60分後のオクスプレノロール徐放量は電圧の印加に関係なく0.3mg程度であることを確認した。これは、一定温度下により徐放実験を行った結果、電圧の印加による温度の上昇が解消されているためマイクロカプセル内に内包するオクスプレノロールの徐放量の変化は無かったと考えられる。

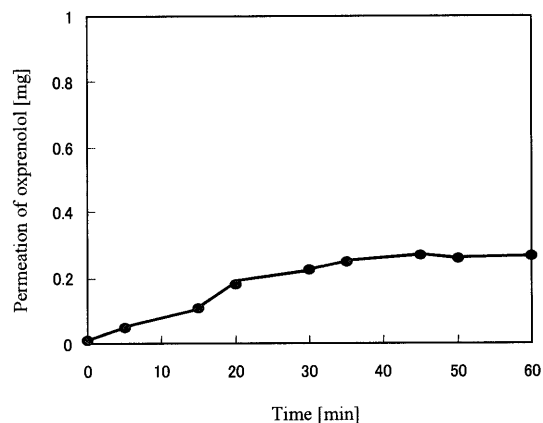


図 9 PSt マイクロカプセル徐放結果 (0V)

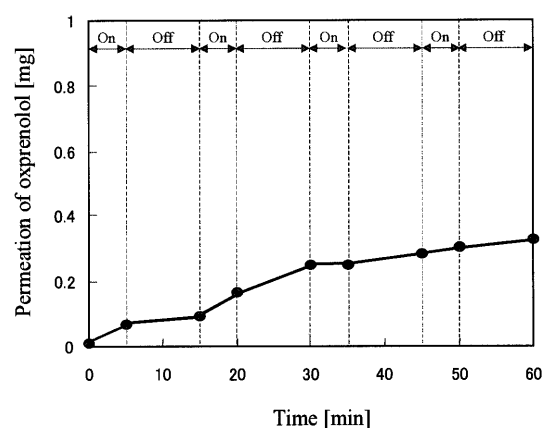


図 10 PSt マイクロカプセル徐放結果 (2V)

次に、外殻に OBBM を固定化した、オクスプレノロール内包マイクロカプセルの徐放実験結果を図11,12に示す。図11は電場:0V、図12は電場:2Vによる徐放結果を示す。この結果より、印加電圧0Vの場合は、外殻に OBBM を固定化していない場合と同様な徐放挙動を示した。さらに、60分後の徐放量は OBBM 固定化無しのマイクロカプセルと同量程度である約0.3mgであった。これに対して、印加電圧2Vの場合では、5分間の On の際に徐放量は促進され、10分間の Off の際には抑制されていることが分かる。また、60分後の徐放量は印加電圧0Vの場合の倍である0.6mg程度であることを確認した。これらの結果より、オクスプレノロールを芯物質として内包する電場応答性マイクロカプセルの調製に成功したと考えられる。

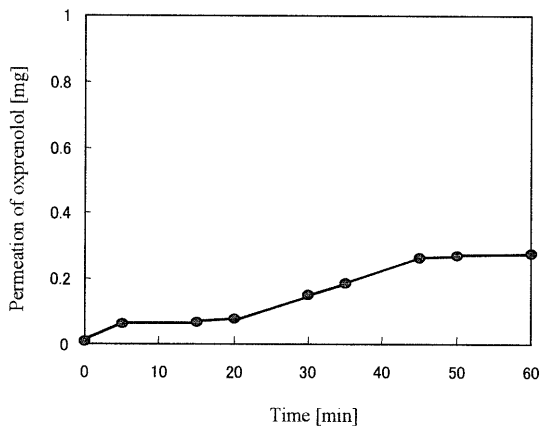


図 11 電場応答型マイクロカプセル徐放結果 (0V)

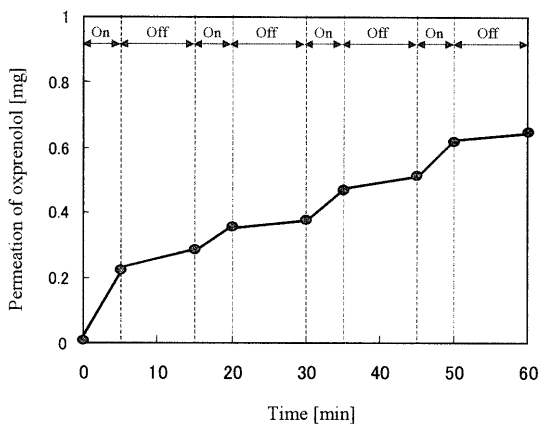


図 12 電場応答型マイクロカプセル徐放結果 (2V)

4. 結言

外部刺激応答型マイクロカプセルの開発において、以下の知見が得られた。

1. 合成した液晶モノマーは偏光顕微鏡による組織観察によりスメチック**C*相を示すことから、強誘電性を示す液晶モノマーの合成に成功した。
2. 界面重合法と液中乾燥法を組み合わせた調製法により、外殻に強電性液晶モノマーOBBMを固定化したマイクロカプセルの調製に成功した。また、調製したマイクロカプセルは綺麗な球形をしており、粒径は100~200 μm 程度であった。

3. 徐放実験結果より、強誘電性液晶を外殻に固定化したマイクロカプセルは微小な電場(2V)に応答し、芯物質として利用したオクスプレノロールの徐放量を任意にコントロールすることが可能であることを確認した。

参考文献

- 1) L. Y. Chu, S. H. Park, T. Yamaguchi and S. Nakao, *J. Membr. Sci.*, **192**, pp.27-39 (2001)
- 2) D. V. Walba, S. C. Slater, W. N. Thurmes, N. A. Clark, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, pp.5210-5221 (1986)
- 3) S. V. Shilov, S. Okretic, H. W. Siesler, R. Zentel and T. Oge, *Macromol. Rapid Commun.*, **16**, pp.125-130 (1995)
- 4) L. Dinescu and R. P. Lemieux, *Adv. Mater.*, **11**, pp.42-45 (1999).
- 5) M. Yoshida X. Fan, Y. Uemura and Y. Hatate, *J. Appl. Polym. Sci.*, **81**, pp.2490-2499 (2001)
- 6) M. Yoshida, T. Matsui, Y. Uemura and Y. Hatate, *J. Chem. Eng. Jpn.*, **35**, pp.398-400 (2002)
- 7) M. Yoshida, T. Matsui, Y. Uemura and Y. Hatate, *Proceedings of 2002 Taiwan/Korea/Japan Chemical Engineering Conference*, #033 (2002)
- 8) 液晶便覧編集委員会編 “液晶便覧”, 丸善 pp.59-65 (2000)