

法政大学学術機関リポジトリ

HOSEI UNIVERSITY REPOSITORY

PDF issue: 2024-12-26

ポリ（メタクリル酸オリゴエチレングリコール）含有ブロック共重合体の感温性ミセル形成

NAKAJIMA, Shunta / 中島, 駿太

(出版者 / Publisher)

法政大学大学院理工学研究科

(雑誌名 / Journal or Publication Title)

法政大学大学院紀要. 理工学・工学研究科編

(巻 / Volume)

60

(開始ページ / Start Page)

1

(終了ページ / End Page)

2

(発行年 / Year)

2019-03-31

(URL)

<https://doi.org/10.15002/00021995>

ポリ（メタクリル酸オリゴエチレングリコール） 含有ブロック共重合体の感温性ミセル形成

THERMOSENSITIVE MICELLE FORMATION OF BLOCK COPOLYMERS
CONTAINING POLY[OLIGO(ETHYLENE GLYCOL) METHACRYLATE] SEGMENT

中島駿太

Shunta NAKAJIMA

指導教員 杉山賢次

法政大学大学院理工学研究科応用化学専攻修士課程

A series of well-defined amphiphilic block copolymers composed of a water-soluble poly[oligo(ethylene glycol) methacrylate] and a biodegradable poly(ϵ -caprolactone) were precisely synthesized by a living anionic polymerization of oligo(ethylene glycol) methacrylate followed by a ring opening polymerization of ϵ -caprolactone. Dynamic light scattering and fluorescent spectra of the resulting amphiphilic block polymers with different segment ratios were investigated in water to elucidate the micelle formation behavior and the encapsulation capacity of such polymer micelles with use of model compound. Moreover, the dependence of micelle formation and disintegration on the solution temperature was also discussed.

Key Words : drug delivery system, lower critical solution temperature, thermosensitive micelle

1. 緒言

親水性セグメントと疎水性セグメントを同時に有する両親媒性ブロック共重合体は、水中で親疎水性相互作用によって高分子ミセルを形成する。水溶性ポリマーの中でも特に感温性高分子は、下限臨界溶解温度 (LCST) を境に低温側では水和され水に可溶、高温側では脱水され水に不溶化する可逆的相転移を起こすことが知られている。水溶性セグメントに感温性高分子を用いて高分子ミセルを形成することで、温度に応じてミセルが崩壊する感温性ミセルの形成が期待される。これを用いることで、高分子ミセルに薬物を内包し、目標とする患部に薬物を集中的かつ効果的に送り込む技術である、Drug Delivery System (DDS) への応用が期待される。

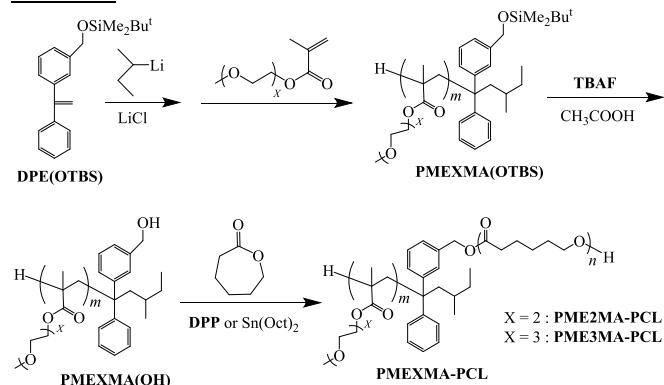
本研究では、感温性セグメントとして LCST を 26°C 付近に持つ Poly[di(ethyleneglycol) methacrylate] (PME2MA)、および 52°C 付近に持つ Poly[tri(ethyleneglycol) methacrylate] (PME3MA)、疎水性セグメントに優れた生体適合性を持つ Polycaprolactone (PCL) を用いることを考え、両セグメントの組成比、分子量の異なる両親媒性ブロック共重合体 (PMEXMA-PCL ($x=2,3$)) を合成する。さらに、得られたポリマーが水中で形成するミセルへの薬物封入、およびミセルの形成と崩壊の温度依存性について検討する。

2. 実験

(1) ポリマー合成

真空下、THF 中、-78 °C で *sec*-BuLi/DPE(OTBS)/LiCl 系を開始剤とする MEXMA のリビングアニオン重合を行い PMEXMA (OTBS) を得た。次に、PMEXMA (OTBS) を THF 中、CH₃COOH 共存下、Tetrabutyl ammonium fluoride (TBAF) で処理することで PMEXMA (OH) を得た。さらに、N₂ 雰囲気下、PMXEMA (OH) をマクロ開始剤とする ϵ -CL の開環重合を Diphenyl phosphate (DPP) 存在下、室温で 24 h、あるいは、Sn(Oct)₂ 存在下、110 °C で 2 h 行うことで PMEXMA-PCL を得た。

Scheme 1



3. 結果と考察

(1) 両親媒性ブロック共重合体の合成

いずれのポリマーも ¹H NMR から求めた実測分子量と設計分子量がよく一致し、分子量分布が狭いことから、精密合成に成功した (Table 1)。

Table 1. Characterization of block copolymers

Polymer	$M_n \times 10^{-3}$ [Total (PMEXMA-PCL)]			M_w / M_n^a
	Calc.	GPC	NMR	
PME2MA-PCL_01	17.1 (11.1-6.0)	14.1 (10.0-4.1)	15.1 (11.2-3.9)	1.04
PME2MA-PCL_02	17.1 (11.1-6.0)	20.8 (10.0-10.8)	22.0 (12.3-9.7)	1.05
PME2MA-PCL_03	17.0 (15.0-2.0)	16.5 (15.0-1.5)	17.8 (16.7-1.1)	1.05
PME2MA-PCL_04	19.0 (15.0-4.0)	23.0 (15.0-8.0)	21.4 (15.4-6.0)	1.02
PME3MA-PCL_01	21.8 (18.8-3.0)	19.4 (16.6-2.8)	19.9 (17.4-2.5)	1.19
PME3MA-PCL_02	27.6 (18.8-8.8)	23.9 (16.9-7.0)	26.5 (18.9-7.6)	1.18

a) Determined by GPC.

(2) LCST 測定

昇温速度を 0.5 °C/min に設定し、ポリマー水溶液 (2.0 g / mL) の UV-Vis 測定を行い、可視光 (500 nm) の透過率が 50% になったときの温度を LCST とした (Fig. 1)。

各ポリマーの LCST は、PME2MA-PCL で 21 °C ~ 23 °C、PME3MA-PCL で 42 °C ~ 44 °C であり、対応するホモポリマーである PME2MA (26 °C)、PME3MA (52 °C) に比べ低い温度を示した。これは、PCL セグメントの導入により疎水性相互作用が高まり、高分子鎖が凝集しやすくなったためである。

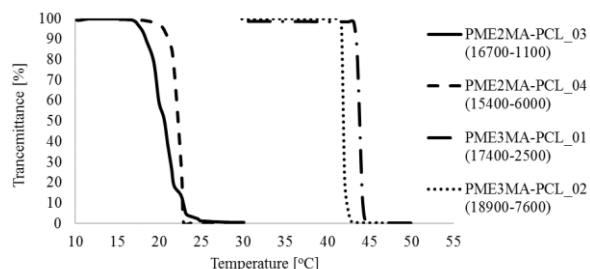


Fig.1. LCST of PMXMA-PCL.

(3) 高分子ミセルの粒径測定 (0 °C ~ 50 °C)

PME3MA-PCL 20 mg を THF 20 mL に溶解し、10 mL の精製水を滴下した。THF を減圧留去することでポリマー水溶液 (2.0 mg / mL) を調製した。DLS 測定 (Ar レーザー 488 nm, Cumulant 法) により、平均粒子直径を求めた (Table 2)。

PME3MA-PCL_01 (17400-2500)、PME3MA-PCL_02 (18900-7600) とともに 0 °C ~ 40 °C でおよそ 100 nm の高分子ミセルを形成し、DDS 材料として適した粒径 (10 ~ 200 nm) である。一方、50 °C で PME3MA-PCL_01 (17400-2500) の粒径は 33.0 nm に減少した。さらに PCL セグメントの分子量が大きい PME3MA-PCL_02 (18900-7600) の粒径は 50 °C で 476.7 nm に増加した。これは LCST 以上の温度であるため PME3MA が脱水和により不溶化し、ミセルが崩壊し水に不溶な巨大な凝集体を形成したことを示している。

Table 2. Characterization of PME3MA-PCL micelles

Polymer	Average diameter of micelles [nm]					
	0 [°C]	10 [°C]	20 [°C]	30 [°C]	40 [°C]	50 [°C]
PME3MA-PCL_01 (17400-2500)	107.5	101.2	94.9	93.9	92.5	33.0
PME3MA-PCL_02 (18900-7600)	111.0	120.5	140.2	105.4	86.1	476.7

(4) モデル化合物を用いた薬物封入試験

PME3MA-PCL 20 mg、モデル化合物 5 mg を DMSO 10 mL に溶解させた。内包されていないモデル化合物を除くため、精製水中で 24 h 透析処理を行った (Table 3)。

Rhodamine B の封入率は PME3MA-PCL_01 (17400-2500) で 1.6%、PME3MA-PCL_02 (18900-7600) で 1.9% と、共に低い値を示した。これは、コアである疎水性の PCL と親水性の Rhodamine B との相互作用が低いと推定している。Ibuprofen の場合、PME3MA-PCL_01 (17400-2500)、PME3MA-PCL_02 (18900-7600) いずれも封入が見られなかった。これは Ibuprofen の高い疎水性により高分子ミセルが不安定で、崩壊したためと推定している。Fluorescein の封入率は PME3MA-PCL_01 (17400-2500) で 3.6% なのに対して、PME3MA-PCL_02 (18900-7600) は 8.9% と、高い値を示した。これは Fluorescein と長い PCL セグメント間に強い疎水性相互作用が働いたためと考えられる。

4. 結論

リビングアニオン重合と開環重合を用いて様々なセグメント比の PMEXMA-PCL の精密合成に成功した。また、ミセルの形成と崩壊を温度変化によってコントロールできることを確認した。さらに、モデル化合物を用いた高分子ミセルへの封入試験に成功し、DDS への可能性が見出された。

Table 3. Encapsulation test of the model compounds

Polymer	Model compounds	1st		2nd		3rd		Average	
		[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
PME3MA-PCL_01 (17400-2500)	Rhodamine B	0.58	2.9	0.20	1.0	0.17	0.80	0.32	1.6
	Ibuprofen	~0	~0	~0	~0	~0	~0	~0	~0
	Fluorescein	0.76	3.8	0.88	4.4	0.49	2.5	0.71	3.6
PME3MA-PCL_02 (18900-7600)	Rhodamine B	0.25	1.2	0.16	0.80	0.75	3.8	0.39	1.9
	Ibuprofen	0.096	0.48	0.34	1.7	0.14	0.70	0.19	0.96
	Fluorescein	2.2	11	2.0	9.8	1.2	5.9	1.8	8.9