

ポリ[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチルメタクリレート]含有両親媒性ブロック共重合体の合成と溶液挙動

SHIMMI, Takeru / 親見, 武尊

(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. 理工学研究科編

(巻 / Volume)

63

(開始ページ / Start Page)

1

(終了ページ / End Page)

2

(発行年 / Year)

2022-03-24

(URL)

<https://doi.org/10.15002/00025296>

ポリ[2-(*N,N*-ジメチルアミノ)エチルメタクリレート]含有両親媒性ブロック共重合体の合成と溶液挙動

SYNTHESIS AND SOLUTION BEHAVIOR OF AMPHIPHILIC BLOCK TERPOLYMERS CONTAINING POLY[2-(*N,N*-DIMETHYLAMINO)ETHYL METHACRYLATE]

親見武尊

Takeru SHIMMI

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

The amphiphilic ABC triblock terpolymer composed of poly(ethyleneglycol) (**mPEG**), Poly[2-(*N,N*-dimethylamino)ethyl methacrylate] (**PDMAEMA**) and Poly(methyl methacrylate) (**PMMA**) segments (**mPEG-*b*-PDMAEMA-*b*-PMMA**) was synthesized by an atom transfer radical polymerization. The encapsulation capability of ibuprofen with the resulting triblock terpolymers were investigated in water and the high encapsulation efficiency of ibuprofen into polymer micelle was achieved by an ionic bond formation between tert-amino groups in **PDMAEMA** segment and carboxyl groups in ibuprofen, indicating that **mPEG-*b*-PDMAEMA-*b*-PMMA** has a potential application for drug delivery system.

Key Words : Amphiphilic Block Copolymer, pH-Responsive Polymer, Polymer Micelle, Ionic Bond Formation.

1. 緒言

本研究室では、Poly[2-(*N,N*-ジメチルアミノ)エチルメタクリレート] (**PDMAEMA**)を含む両親媒性ブロック共重合体において、**PDMAEMA**中の第三級アミノ基とのイオン結合形成により、カルボキシル基を含む **ibuprofen** がほぼ定量的にポリマー会合体中に封入されることを見出し、さらに、**pH** 応答性による放出挙動を報告している^[1,2]。

本研究では、第三級アミノ基を有する **PDMAEMA** と疎水性ポリマーである **PMMA**、親水性ポリマーである polyethylene glycol (**mPEG**)から構成される両親媒性トリブロック共重合体を合成し、選択溶媒中でのミセル形成及びイオン結合を利用した薬物担持挙動について検討する。薬剤として分子内にカルボキシル基を有し、**DMAEMA**のアミノ基とイオン結合形成が可能である **ibuprofen** との組み合わせを考えた。**ibuprofen** は疎水性であるため、イオン結合による担持を行うとポリマーの水溶性が下がり、封入率が減少することが予想される。そのため、トリブロック共重合体とすることで、ミセルは中心から疎水性の **PMMA**、薬物担持の **PDMAEMA**、親水性の **mPEG** の三層構造となり、封入率及び安定性のさらなる向上が期待される。

2. 実験

(1) 両親媒性トリブロック共重合体の合成

mPEGの末端ヒドロキシ基と 2-bromoisobutyl bromide の

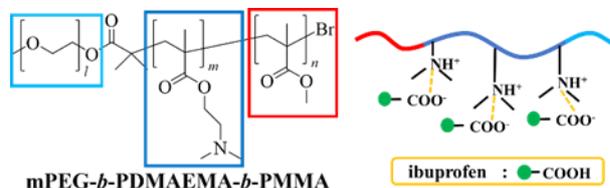
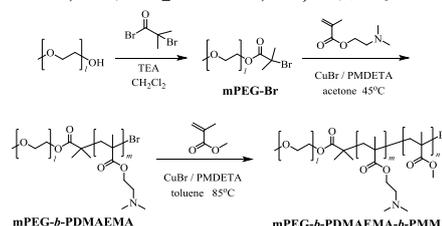


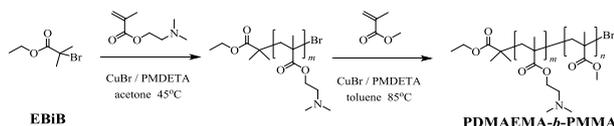
Fig.1. Encapsulation of ibuprofen via ionic bond formation.

反応を CH_2Cl_2 中、Triethylamine (TEA) 存在下、 0°C で 2h、室温で 22 h 行い、収率 80% で **mPEG-Br** を得た。次に **mPEG-Br** を開始剤とし、Acetone 中、 $\text{CuBr} / N,N,N',N'',N'''$ -Pentamethyldiethylenetriamine (PMDETA) 存在下、 45°C で 48 h、**DMAEMA** の原子移動ラジカル重合(ATRP)を行い、収率 28% で **mPEG-*b*-PDMAEMA** を得た。さらに、**mPEG-*b*-PDMAEMA** をマクロ開始剤とし、Toluene 中、 $\text{CuBr} / \text{PMDETA}$ 存在下、 85°C で 48 h、**MMA** の ATRP を行い、収率 7% で目的のトリブロック共重合体 **mPEG-*b*-PDMAEMA-*b*-PMMA** ($M_{n,mPEG} = 2,150$ 、 $M_{n,PDMAEMA} = 2,680$ 、 $M_{n,PMMA} = 2,530$)を得た。



(2) 両親媒性ブロック共重合体の合成

Ethyl 2-bromoisobutyrate (**EBiB**)を開始剤とし、Acetone 中、CuBr/PMDETA 存在下、45 °C で 48 h、**DMAEMA** の原子移動ラジカル重合(ATRP)を行い、収率 28 % で **PDMAEMA-Br** を得た。さらに、**PDMAEMA-Br** をマクロ開始剤とし、Toluene 中、CuBr/PMDETA 存在下、85 °C で 24 h、**MMA** の ATRP を行い、収率 26 % で目的のブロック共重合体 **PDMAEMA-*b*-PMMA** (M_n PDMAEMA = 4,400、 M_n PMMA = 300) を得た。



(3) ポリマー溶液の調製

ポリマー(20 mg)を精製水(10 mL)に溶解させ、5 mg/mL の ibuprofen/DMSO 溶液を所定量加え、一晚静置した。ポリマー / ibuprofen 溶液を透析膜に移し、精製水を用いて 24 h 透析処理を行うことで余剰の ibuprofen を除去した後、UV-vis スペクトルで ibuprofen の 219 nm のピーク強度から封入率を算出した。

3. 結果と考察

(1) ポリマーの溶液挙動

ポリマー水溶液(0.2 wt%)の DLS 測定を室温で行った (Table 1)。ランダム共重合体 **PDMAEMA-*ran*-PMMA** の粒径は約 50 nm、ブロック共重合体 **PDMAEMA-*b*-PMMA** の粒径は約 250 nm であり、いずれも粒径分布が広い。一方、**mPEG-*b*-PDMAEMA-*b*-PMMA** の粒径は約 90 nm、粒径分布は **PDMAEMA-*ran*-PMMA** より狭く、**mPEG** セグメントの導入によるミセルの安定性の向上が示唆された (Fig.2)。おそらく内側に疎水性の **PMMA** セグメント、外側に親水性の **mPEG-*b*-PDMAEMA** セグメントが多く存在する凝集体が形成されたと推定される。

Table 1. Diameter of polymer aggregates

Polymer	run	Temp.	d_{ave} [nm]	D_h [nm]
mPEG-<i>b</i>-PDMAEMA-<i>b</i>-PMMA	1	r.t.	92.4	105.4 ± 31.0
	2	r.t.	91.8	108.4 ± 35.8
PDMAEMA-<i>b</i>-PMMA	1	r.t.	235.1	372.0 ± 207.4
	2	r.t.	259.7	397.9 ± 214.9
mPEG-<i>b</i>-PDMAEMA	1	r.t.	-	-
	2	r.t.	-	-
PDMAEMA-<i>ran</i>-PMMA	1	r.t.	42.1	58.5 ± 27.6
	2	r.t.	55.7	77.2 ± 36.1

(2) ibuprofen の封入試験

三種類のポリマーを用い、ibuprofen の仕込み量を変化させて封入試験を行った (Table 2)。仕込み量に対する ibuprofen の封入率は **mPEG-*b*-PDMAEMA-*b*-PMMA** で最大 97%、**PDMAEMA-*b*-PMMA** で最大 85%、**mPEG-*b*-PDMAEMA** で最大 93%に達し、イオン結合に由来する高い封入率を示した。

Table 2. Encapsulation test of ibuprofen

Polymer	Loaded ibuprofen	[ibuprofen]/[DMAEMA]	Encapsulated ibuprofen	Encapsulation efficiency
	[mg]	[-]	[mg]	[%] ^{a)}
mPEG-<i>b</i>-PDMAEMA-<i>b</i>-PMMA	2.87	0.30	2.77	96.5
	4.78	0.50	5.28	94.9
	9.56	1.00	7.08	74.1
PDMAEMA-<i>b</i>-PMMA	7.40	0.30	5.89	79.5
	12.3	0.50	10.4	84.9
	24.7	1.00	17.0	68.7
mPEG-<i>b</i>-PDMAEMA	6.58	0.30	6.08	92.4
	11.0	0.50	9.51	86.8
	21.9	1.00	14.8	67.5
PDMAEMA-<i>ran</i>-PMMA	5.00	0.30	3.30	66.0
	8.37	0.50	6.31	75.4
	16.7	1.00	7.71	46.1

a) [Weight of encapsulated ibuprofen] / [Weight of loaded ibuprofen] × 100

また、全てのブロック共重合体において、ランダム共重合体 **PDMAEMA-*ran*-PMMA** よりも高い封入率を示した。これはおそらく **PDMAEMA** が凝集体の内側に存在する時、イオン結合形成に必要なアミノ基がポリマーの絡み合いの内側に隠れるため、ibuprofen が結合できず **PDMAEMA-*ran*-PMMA** の封入率が減少したと推定される。一方、**PDMAEMA** が凝集体の外側に存在すると推定される **mPEG-*b*-PDMAEMA-*b*-PMMA** や凝集体を形成していない **mPEG-*b*-PDMAEMA** は、**DMAEMA** ユニットの位置による影響を受けず、ibuprofen と定量的に結合することが出来たと考えられる。

さらに **mPEG-*b*-PDMAEMA-*b*-PMMA** は同じ両親媒性ブロック共重合体である **PDMAEMA-*b*-PMMA** よりも高い封入率を示した。これは、**mPEG** の導入によって疎水性の薬物担持によるポリマーの水溶性の低下が抑えられ、封入率が向上したと推定される。

さらに、ibuprofen の仕込み量の増加に対応して封入率が減少したことから、おそらく立体障害によりイオン結合形成が妨げられたことが推定される。

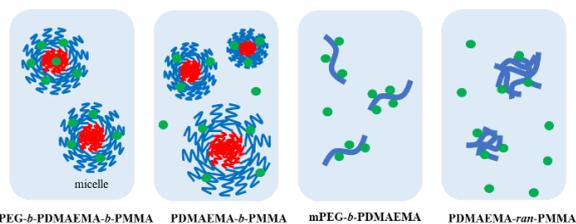


Fig.2. Schematic illustration of ionic bond formation

4. 結言

mPEG-*b*-PDMAEMA-*b*-PMMA の合成とイオン結合による ibuprofen の封入に成功した。イオン結合を用いた薬剤の封入において、トリブロック共重合体は最も高い封入率を示した。

参考文献

- 1) 田村大河：2019 年度 法政大学修士論文
- 2) T. Shimmi, K. Sugiyama, : *Polym. Prepr., Jpn.* 2020, 69, 1Pd008.