

# 生分解性セグメントを有する 新しい ABA 型ブロックポリマーの合成

飯島 道弘<sup>\*1</sup>, 武笠 圭佑<sup>\*2</sup>, 加島 敬太<sup>\*1</sup>, 高屋 朋彰<sup>\*1</sup>, 西井 圭<sup>\*1</sup>  
武 成祥<sup>\*1</sup>, 亀山 雅之<sup>\*1</sup>

## Synthesis of novel ABA-type block copolymers with biodegradable segments

Michihiro IJIMA, Keisuke MUKASA, Keita KASHIMA, Tomoaki KOUYA,  
Kei NISHII, Seisho TAKE, Masayuki KAMEYAMA

Poly (L-lactide) (PLLA), which is one of representative polymers with biodegradability, has attracted large interest in the biomedical fields such as implantable scaffolds, suture thread, nano-particles and so on. In this study, novel ABA-type tri-block copolymers, PLLA-*b*-poly (tetramethylene glycol) (PTMG)-*b*-PLLA, with different lengths of PLLA was synthesized quantitatively by anionic polymerization, and they were evaluated thermal and mechanical properties of the soft materials made from ABA tri-block copolymers. It was clarified to improve brittleness by forming covalent bond between PTMG and PLLA, and changing the tacticity of PLLA segment. This ABA tri-block copolymer is consisting of PTMG as soft segment and PLLA as hard segment. In addition, PTMG cannot adsorb water because of hydrophobicity, but PEG, which is the most common polymer in the biomedical field, can absorb water. Therefore, the block polymer with PTMG may possess great dimensional stability in the water. These polymers and synthetic method are promising for novel soft-materials for biomedical applications.

KEYWORDS : Biodegradable polymer, Poly(tetramethylene glycol) (PTMG), Block copolymer,  
Poly(L-Lactide) (PLLA), Anionic polymerization, Thermoplastic elastomer

### 1. 緒言

近年の技術の急速な発展に伴い、私達の生活はより快適で豊かになってきている。こうした技術の進歩は多大なエネルギー消費の上に成り立って

いると言っても過言ではないだろう。石油は、熱源としてだけでなく、プラスチック製品や化粧品、塗料などを作る上でも重要な原料である。しかしながら、石油製品が市場拡大する一方で環境汚染が懸念されるようになってきた。石油から製造される一般的な高分子材料は、単一な素材だけでは

\*1 物質工学科(Dept. of Materials Chemistry and Bioengineering), E-mail: ijima@oyama-ct.ac.jp

\*2 専攻科複合工学専攻物質工学コース(Advanced Course of Materials Chemistry and Bioengineering)

ないことやその組成などの多様性からもリサイクルは容易ではなく、再利用が難しい場合には、半永久的に地球上に残存することになる。このような背景から、微生物などにより分解可能な生分解性高分子の開発が注目を集めてきた。特に、デンプンから作られるポリ乳酸(PLA)は包装用材料等に用いられており、生分解性高分子の代表格に位置付けられている<sup>1)</sup>。

しかし、これら的高機能なポリ乳酸にも改善すべき課題が挙げられている。工業的なポリ乳酸材料は結晶性が高いために、脆性や靱性に課題があり用途が制限されている。これらのポリ乳酸材料特有の「硬いがもろい」という性質を改善するにあたり、最近では主に2つの工夫がなされている。

簡単な方法の一例として、ポリ乳酸マトリックス内に相溶化可能で柔軟性のある異種ポリマー粒子を可塑剤としてブレンドして分散し、脆性を改善する方法が挙げられる。しかしながら、この方法では、ブレンド方法やポリマーの種類により不均一性が現れ安定な物性が得られないこと、また経時変化とともに可塑剤となるポリマー粒子が不均一化することなどが問題となることがある<sup>2)</sup>。そのため、より簡便で安定な方法として、ポリ乳酸と柔軟性セグメントを分子内にブロック化し、多成分系ポリマーとして成形する方法が注目された。この方法では、ポリマーどうしが共有結合で連結しているため、不均一化による材料の劣化が低減すると考えられている。

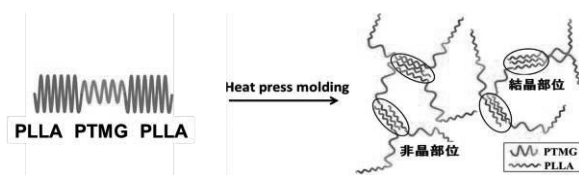


図1 PTMG鎖を有するABA型ポリマーの熱可塑性エラストマーへの応用

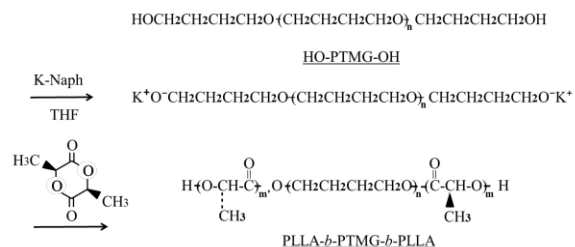
ポリ乳酸を有するブロックポリマーは、これまでに数多く研究されているが、その多くは生体親和性に優れたポリエチレングリコール(PEG)との組み合わせである。このようなPEGとPLAのブロックポリマーは、高分子ミセルやハイドロゲルなど高次構造制御により医療用材料や化粧品用材料への展開がなされ重要な機能性素材のひとつになっている<sup>3)~5)</sup>。これらのポリマーは、PEG鎖の

水溶性を活かした水を媒体とした微粒子やゲルとしての利用がほとんどであり、工業用材料としての利用範囲は狭い。このような理由からも工業的に使用されるポリ乳酸に柔軟性を付与できるポリマーの開発が望まれている。

このような多成分ポリマーの合成を可能にするものは末端の機能性であり、前述のPEG誘導体の場合も末端官能基から異種モノマーの重合やポリマー間の連結を行うことが多く、特に重要なものとされている。

本研究では、ポリ乳酸素材のさらなる用途拡大を目指し、柔軟性を有する素材を開発することを目的とする。ポリ乳酸の脆性や靱性を改善するため、一分子内にポリ乳酸セグメントだけでなく柔軟性のソフトセグメントも有する新しいABA型トリブロックポリマーの合成を試みた。

ポリテトラメチレングリコール(PTMG)末端から、L-lactide(LLA)の開環重合を行うことで新しいPLLA-*b*-PTMG-*b*-PLLAが合成する。PTMGはポリウレタンなど熱可塑性エラストマー(TPE)にも使用されるソフトセグメントの主成分であり、耐衝撃性等を有するが、精密合成が難しいことが知られている。そのためPTMG含有ブロックポリマーの精密な合成報告例はほとんどない。しかし、これまでに研究されてきたPLLA-*b*-PEG-*b*-PLLAはPEGの親水性が原因で含水しやすく、寸法安定性や耐久性に難点を持ち、利用が制限されている<sup>3)~5)</sup>。そこで本研究では、これまでに報告されているPEG末端官能基からPLA鎖を導入する方法を参考に、水存在下でも安定なPTMGをソフトセグメントとして使用した新しいABA型ブロックポリマーを精密合成することを目的とした。得られたポリマーを加熱によりシート成形し、熱可塑性エラストマーとしての有用性を評価することを目指した。



式1 PLLA-*b*-PTMG-*b*-PLLAの合成

## 2. 実験方法

### 2. 1 試薬・装置

PTMG (Mn:1900~2120 [g/mol]) (HO-PTMG-OH)、ベンゼン、2-プロパノール(IPA)、酢酸エチル、ジエチルエーテル、2-エチルヘキサン酸スズ (Sn(Oct)<sub>2</sub>) は、市販試薬をそのまま使用した。カリウムナフタレン (K-Naph) THF 溶液は、テトラヒドロフラン (THF) 中でナフタレンとカリウムを反応させ滴定により濃度決定したものを使用した。L-Lactide (LLA) および DL-Lactide (DLA) は市販試薬を酢酸エチルで再結晶 (60°C) し、得られた結晶を乾燥後、昇華精製し THF に溶解したものを使用した<sup>3)~5)</sup>。THF は、蒸留精製したものを使用した。

ポリマーの構造解析は、核磁気共鳴スペクトル (NMR) (JEOL JNM-ECX400 II)、ゲル浸透クロマトグラフィー (GPC) (東ソー HLC-8320GPC EcoSEC : TSKgel SuperMULtiporeHZ-M ×4)、熱分析装置 (Shimadzu DSC-60A Plus+DTG-60H)、フーリエ変換赤外分光装置 (FT-IR) (ThermoScientific Nicolet iS50)、引張強度試験 (SHIMADZU オートグラフ AGS-X) を使用した。示差走査熱量分析 (DSC) は、室温から 200°Cまで 10°C/min. で加温し、40°Cまで 10°C/min. で冷却した後、200°Cまで 10°C/min. で加温したときのデータを使用した<sup>6)</sup>。熱重量分析 (TGA) は、室温から 400°Cまで 10°C/min. で加温したときのデータを使用した<sup>7)</sup>。

### 2. 2 PLLA-*b*-PTMG-*b*-PLLA の合成

#### 方法①

フラスコに HO-PTMG-OH を加え、80°Cで一晩減圧乾燥し、その後、Ar 下で THF に溶解した。PTMG の両末端水酸基をメタル化するため、2倍 mol 量の K-Naph を加えた。L-lactide の THF 溶液を加え

室温で3時間重合した後、冷 IPA で再沈殿を行い、遠心分離、ベンゼンによる凍結乾燥により、PLLA-*b*-PTMG-*b*-PLLA を回収した。また、回収したブロックポリマーは、<sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, GPC, DSC, FT-IR により評価した。

比較としての PDLA-*b*-PTMG-*b*-PDLA および PDLA-*b*-PEG-*b*-PDLA も同様な方法で合成した<sup>3)~5)</sup>。

#### 方法②

比較として 2-エチルヘキサン酸スズを用いた重合法も検討した。代表的な合成方法を下記に示した<sup>8)</sup>。

フラスコに PTMG 1mmol, L-lactide 70mmol を加え、減圧下で一晩乾燥した。その後、Ar 置換を行い、100°C でフラスコ内の混合物を溶融し、均一に混合した。一時間後、オクチル酸スズ 0.4mL を添加した。その後、180°Cのオイルバス中で6時間反応を行った。重合終了後、生じた塊状物をクロロホルムに溶解し、*n*-ヘキサンに再沈殿した。その後吸引ろ過により回収したポリマーを減圧乾燥した。

### 2. 3 試験片の作製および引張試験

熱プレス機を 75°C に設定して予熱した。2枚のプレス用鉄板のそれぞれにテフロンシートを敷き、テフロンシートの上にポリマーを約 2 g 程度置いた。ハンドプレスして予備成形を行った。その後、成形物を JIS 規格 6 号型ダンベル片にくり貫

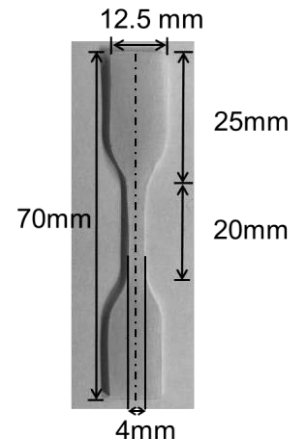


図2 作成した試験片

表1 ABA型ブロックポリマーの合成結果

Sample	Composition ratio in feed			Result of average composition			Yield (%)
	LLA	TMG	LLA	LLA	TMG	LLA	
1	20	40	20	13	40	13	72
2	40	29	40	30	29	30	74
3	60	29	60	49	29	49	77
4	80	29	80	73	29	73	83
5	100	29	100	94	29	94	94
6	120	29	120	120	29	120	87
7	140	29	140	140	29	140	88
8	60	29	60	53	29	53	80
9	80	29	80	72	29	72	86

いた厚さ 1mm のテフロンシートに入れ、再成形した。その後、それらの引張試験により力学的評価を行った。試験条件は、引張速度 15mm/min.、25°C とした<sup>2)</sup>。

### 3. 結果および考察

#### 3. 1 PLLA-*b*-PTMG-*b*-PLLA の合成

Table1 に PLLA-*b*-PTMG-*b*-PLLA の合成結果を示した。重合は、スムーズに進行し定量的にポリマーを回収した。精製後のポリマーの<sup>1</sup>H NMR 測定結果(図3)において 1.60ppm と 5.17ppm 付近に PLA 特有のピークが確認でき、GPC 測定結果においてもホモポリマーである PTMG のピークと比較し、重合後に高分子量側にピークシフトし、分子量の増大が確認された。また、図4の FT-IR 測定結果においても、PTMG、PLLA それぞれのポリマー鎖に由来するピークが現れていることから目的とする PLLA-*b*-PTMG-*b*-PLLA の合成法が確立できたとと言える。この合成の多くは、収率 80%以上であり、本合成方法では定量的な合成が可能であることが明らかとなった。

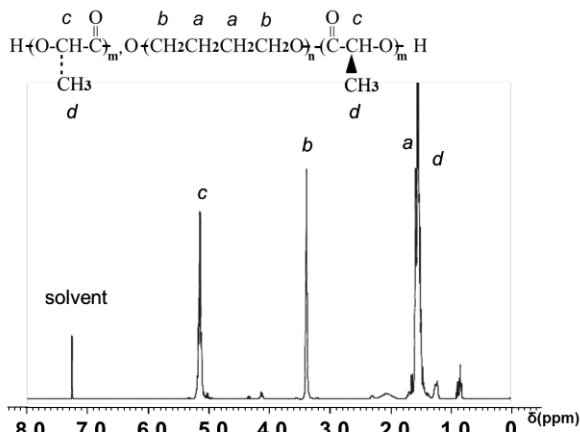


図3 PLLA-*b*-PTMG-*b*-PLLA の<sup>1</sup>H NMR 測定結果

また、表1の Sample 3 以降は鎖長をほぼ制御することが可能になった。L-lactide の仕込み量が多い Sample 6 および Sample 7 などであっても同一の反応時間で十分に重合が進行しているため、重合初期の重合速度が非常に速いことが推測される。つまり、ポリ乳酸の重合度は、重合初期にお

けるアルコキシドと L-lactide の接触確率の高さに依存すると考えられるため、モノマー濃度が低い Sample 1 の条件では他の条件に比べてポリ乳酸の重合度が仕込み量より低くなったのではないかと考えられる。

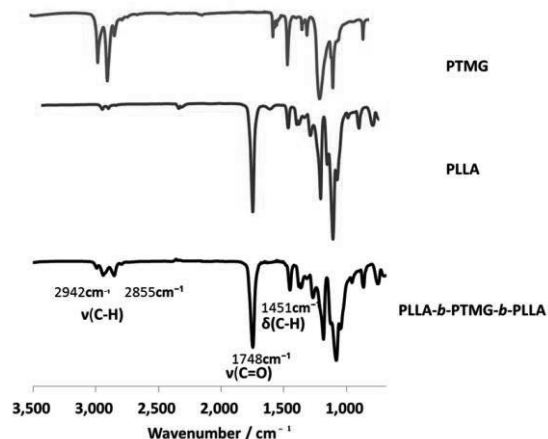


図4 PLLA-*b*-PTMG-*b*-PLLA の FT-IR 測定結果

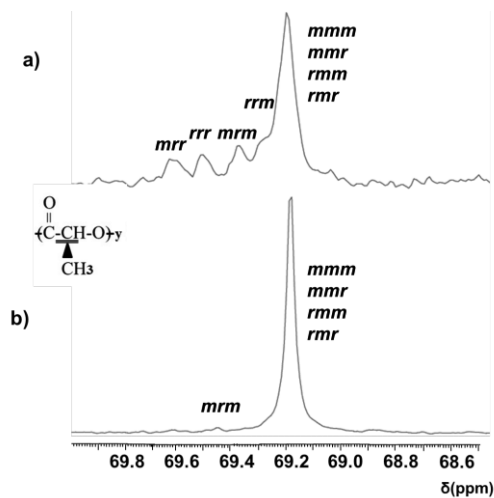


図5 <sup>13</sup>C NMR による立体規則性評価

- a: K-Naph により合成したポリマー
- b: Sn(Oct)<sub>2</sub> により合成したポリマー

比較としての PDLA-*b*-PTMG-*b*-PDLA および PDLA-*b*-PEG-*b*-PDLA も同様に合成し、定量的に回収することができた。

得られたポリマーの PLLA 鎖の立体規則性について、図5の<sup>13</sup>C NMR で4連子配列を確認したところ<sup>8)</sup>、今回のリビングアニオン重合法では、一般的な Sn(Oct)<sub>2</sub> を用いた配位重合法に比べて立



体規則性が異なることがわかった<sup>9)</sup>。この重合方法による立体規則性の差異は、その後の熱的性質評価および力学的評価で材料物性に大きな影響を与えることが示唆された。

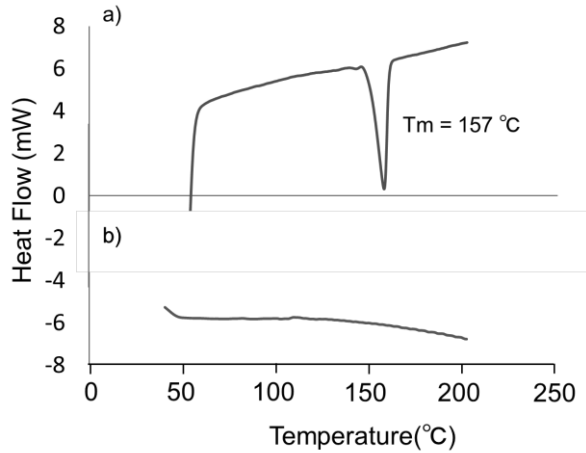


図6 得られたポリマーのDSC測定結果  
 a: Sn(Oct)<sub>2</sub>により合成したポリマー  
 b: K-Naphにより合成したポリマー

得られたポリマーの熱的性質をDSCおよびTGAにて評価したところ、ポリ乳酸の立体構造の影響が現れた。DSC測定結果(図6)において、Sn(Oct)<sub>2</sub>を触媒とした配位重合で合成されたブロックポリマーでは、157°C付近に融点ピークが現れた。その一方でリビングアニオン重合法で合成したブロックポリマーのDSC曲線では明確な融点ピークを確認できなかった。これらの違いは、ポリ乳酸鎖の立体規則性の差異によるものであると推測できる。<sup>13</sup>C NMRにおいて、触媒を用いた配位重合のサンプルではリビングアニオン重合のサンプルに比べ乳

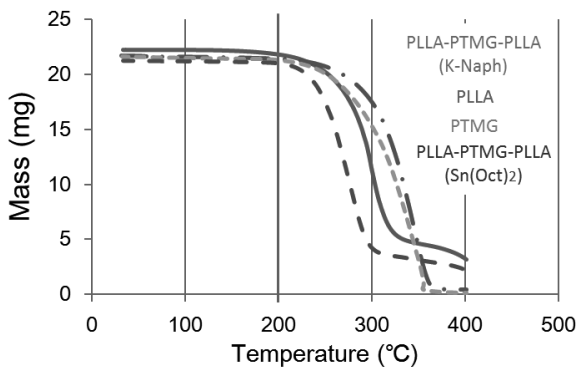


図7 ポリマーのTGA測定結果

酸ユニットのメチル基がよりアイソタクチックに配列していることがわかっている<sup>9,10)</sup>。そのため、ポリ乳酸鎖がきれいに螺旋を巻き、分子間相互作用しやすく結晶構造を作り出すことができ、結果として合成方法による差異が生じたと考察できる。また、DSC測定結果からブロックポリマーの結晶化度を評価したところ<sup>11)</sup>、PLLAに比べて結晶化度がわずかに低下する傾向が示された。これは、PLLA鎖間にPTMG鎖が存在することにより引き起こされているかもしれない。

次に熱的性質を評価するため、TGAによる熱分解挙動を評価した(図7)。この結果では、PTMGならびにPLLAセグメントは200°Cを過ぎたあたりから質量の減少を示すことが明らかとなった。このため、本ブロックポリマーは200°C以下で成形、使用することが望ましいと考えられる。PLLA鎖長による効果については、まだ明らかになっておらず継続的な検討が必要である。

### 3. 2 試験片の作製および引張試験

始めに、有用なポリマーサンプルを厳選するため、各ポリマーを一度予備成形し、成形性や柔軟性の有無を確認した。その結果、表1に示したPLLA鎖長の比較的短いSample 1, 2では、ポリマー中のPTMGの性質が強く現れたために常温でも粘着性が確認され、加熱成形後のサンプル回収が困難であった。その一方で、PLLA鎖の比較的長いSample 5, 6, 7では、ソフトセグメントのPTMG鎖の性質が十分に現れず、PLLAの課題である脆性を改善することができなかった。しかしながら、Sample 3, 4のポリ乳酸鎖長は室温で有益な柔軟

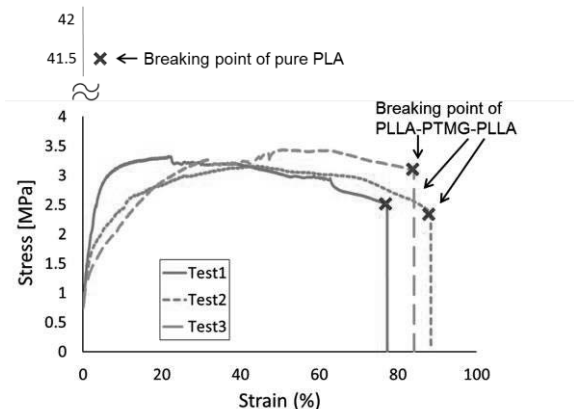


図8 PLLA-*b*-PTMG-*b*-PLLAのS-S曲線

性を有することがわかった。PLLA 鎖長を変えて、比較した結果から、これらの柔軟性は PLLA 鎖長と PTMG 鎖長の比率に依存することが明らかとなった。

また、比較として合成した PEG 含有ブロックポリマーや PDLA-*b*-PTMG-*b*-PDLA では、粘着性などがあり評価に十分な成形体が得られなかった。このことから、PLLA 鎖の結晶性と PTMG 鎖の柔軟性のバランスが重要であると考えられる。

これらのサンプルの物性を把握するため、一部のポリマーを JIS 規格の 6 号型ダンベル片にくり貫いたテフロンシートで再成形を行った。

図 8 にブロックポリマーから作製したダンベル試験片 (Sample 8, 表 1) の応力-ひずみ曲線 (S-S 曲線) を示した (n 数を 3 として測定した)。図 8 左上の印は、純粋なポリ乳酸ダンベル試験片の破断点である。ポリ乳酸ホモポリマーでは、強い応力に耐えるが歪みが小さいため、脆性が現れ伸びないことが明らかである。しかし、本研究で得られたブロックポリマーから作られたサンプルは柔軟性が向上し、伸び率が大幅に向上した。この柔軟性増加の要因はポリマー分子鎖中へのソフトセグメントの導入とポリ乳酸鎖の立体規則性の変化であると考えられる。

#### 4. まとめ

生分解性の PLLA 鎖を有する新規 ABA 型トリブロックポリマー (PLLA-*b*-PTMG-*b*-PLLA) の定量的な合成法を確立し、PLLA 鎖長制御も可能にした。ポリ乳酸の一般的な合成方法と比較し、本研究で用いたリビングアニオン重合ではポリ乳酸鎖の立体規則性が異なることが  $^{13}\text{C}$  NMR により明らかとなった。これらのブロックポリマーからなる成形物は、優れた柔軟性を示し、その物性は PLLA 鎖の立体規則性と鎖長に依存することがわかった。熱分析では、一般的なポリ乳酸材料と比べ本合成ポリマーはポリ乳酸の立体規則性が低く結晶ドメインを形成しにくく、明確な融点を示さなかった。ダンベル試験片の引張試験では、PTMG と PLLA の最適セグメント比のポリマーを選択することで、ポリ乳酸ホモポリマーから作成したものよりも伸び率の向上を図ることができた。このように生分解性ポリマーに柔軟性や弾性の付与をできる例は少なく、新しい生分解性エラストマーとしても有

用である。しかしながら、現在までに得られたシートでは、柔軟性を示すものの十分な弾性を制御できないことが課題であり、今後は PLLA 鎖による分子間相互作用を向上させるために、PLLA 鎖の鎖長と結晶性制御、またはマルチブロック化をしていく必要があるだろう。また、生分解性評価を継続的に行い、今後の実用化に向けて分子構造と機械的特性、熱、pH、微生物などに対する安定性を継続的に評価していく必要があると考えられる。

#### 謝辞

本研究の一部は、この研究は「物質・デバイス領域共同研究拠点」の共同研究プログラムの助成によるものである。

#### 参考文献

- 辻秀人、筏義人、**ポリ乳酸**、高分子刊行会(1997)
- Lili Han, Chengtao Yu, Jian Zhou, Guorong Shan, Yongzhong Bao, Xueyan Yun, Tungalag Dong, Pengju Pan, *Polymer*, 103, 376 (2016)
- Yukio Nagasaki, Takashi Okada, Carmen Scholz, Michihiro Iijima, Masao Kato, Kazunori Kataoka, *Macromolecules*, 31, 1473 (1998)
- Michihiro Iijima, Takashi Okada, Yukio Nagasaki, Masao Kato, Kazunori Kataoka, *Macromolecules*, 32, 1140 (1999)
- Kazunori Emoto, Michihiro Iijima, Yukio Nagasaki, Kazunori Kataoka, *Journal of the American Chemical Society*, 122, 2653 (2000)
- Vitali T. Lipik, Jen Fong Kong, Sujay Chattopadhyay, Leonardus K. Widjaja, Sing S. Liow, Subbu S. Venkatraman, Marc J.M. Abadie, *Acta Biomaterialia*, 6, 4261 (2010)
- Heriberto Rodríguez-Tobias, Graciela Morales, Daniel Grande, *Materials Chemistry and Physics*, 182, 326 (2016)
- Hideto Tsuji, Yuki Yamashita, *Polymer*, 55, 6444 (2014)
- Koto Sugauma, Hironori Matsuda, H.N. Cheng, Masahiro Iwai, Ryuji Nonokawa, Tetsuo Asakura, *Polymer Testing*, 38, 35 (2014)
- S. Lazzari, F. Codari, G. Stori, M. Morbidelli, D. Moscatelli, *Polymer Degradation and Stability*, 110, 80 (2014)
- Thomas Lebarbé, Etienne Grau, Carine Alfös, Henri Cramail, *European Polymer Journal*, 65, 276 (2015)

【受理年月日 2017年 8月31日】