

基于光聚合星型 PEG-*b*-PCL 大分子单体可生物降解水凝胶的合成及表征*

赵三平 冯增国**

(北京理工大学化工与材料学院 北京 100081)

摘 要 以辛酸亚锡为催化剂,通过星型聚乙二醇(PEG)引发 ϵ -己内酯(CL)开环聚合,制备了 PEG-*b*-PCL 嵌段共聚物,进一步以丙烯酸酯封端,合成了3种水溶性大分子单体.以2,2-二甲氧基-2-苯基苯乙酮为引发剂,在紫外光作用下,大分子单体在水中由于胶束的形成能够迅速聚合成水凝胶.利用¹H-NMR、FTIR、DSC、TGA、ESEM、凝胶含量、溶胀比等分析测试手段对大分子单体及其形成的水凝胶进行了表征.结果表明,干胶迅速吸水而达到溶胀平衡,水凝胶具有较大的溶胀比和高的水含量;随着PEG臂数的增加,干胶的熔融峰温度下降,凝胶的溶胀比减小;ESEM图片上清晰地表明水凝胶的网络结构.

关键词 星型,开环聚合,胶束,溶胀比,网络结构

近年来,以嵌段共聚物形式的热塑性可生物降解水凝胶作为药物控释体系越来越引起人们的注意,通过分子设计与合成,将可生物降解的疏水嵌段与水溶性嵌段相连接,从而形成两亲聚合物.目前对于由PEG和聚羟基乙酸(PGA)或聚乳酸(PLA)组成的三嵌段共聚物体系研究较多,主要利用疏水嵌段PGA或PLA的结晶性或疏水作用形成物理交联点而形成水凝胶^[1-3].尽管聚乙二醇-聚(α -羟基酸)嵌段共聚物具有良好的溶胀性能,适宜作为蛋白质和多肽的控释体系,但是PEG是非生物降解性的,并且PEG具有很大的流体动力学体积.高分子量的PEG不能在肾中排除掉,因而限制了其应用.与相同分子量和组分的线型聚合物相比,星型聚合物具有较小的流体动力学体积.当聚酯嵌段降解后,具有较小流体动力学半径的PEG能够经由肾完全排泄.Young等^[4]合成了系列多臂PEG进而合成了星型PEG-*b*-PCL嵌段共聚物,并研究了其作为溶胀型水凝胶的物理性质.Hubbell等^[5,6]合成了丙烯酸酯封端的聚乙二醇-聚(α -羟基酸)(PGA和PLA)三嵌段共聚物的水溶性大分子单体,并对其光聚合形成的可生物降解水凝胶进行了研究.

在此基础上,本文合成了丙烯酸酯封端的水溶性星型PEG-*b*-PCL嵌段共聚物,并对其光聚合形成的水凝胶进行了研究,试图为蛋白质和多肽

药物的控释寻找一种理想的载体.

1 实验部分

1.1 原料和溶剂

ϵ -己内酯(CL),Aldrich公司,纯度 $\geq 99\%$.使用前用CaH₂干燥48h,再经减压蒸馏处理.各种分子量的聚乙二醇(PEG):三臂PEG-15000(15K)、四臂PEG-30000(30K)和四臂PEG-21000(21K),黎明化工研究院提供,使用前,用甲苯共沸脱水.辛酸亚锡,Sigma公司,纯度为95%.1-乙基-2-吡咯烷酮(NVP)和丙烯酰氯,Schuchardt公司,紫外光引发剂2,2-二甲氧基-2-苯基苯乙酮(DMPA),Fluka公司,纯度 $\geq 98\%$,二氯甲烷和三乙胺(北京化学试剂公司),使用前用CaH₂干燥,再蒸馏.pH=7.4的磷酸盐缓冲盐水(PBS),自制.三氯甲烷(北京化学试剂公司)、石油醚(30~60℃,阿托兹精细化工有限公司)均为分析纯.

1.2 星型PEG-*b*-PCL嵌段共聚物的合成

将1.368g ϵ -己内酯、15gPEG-15K和7mg辛酸亚锡混合(本实验控制PEG每臂上聚己内酯的DP为4)放入洁净的反应容器中,装好搅拌,封口,然后抽空通氩气,反复操作5次,最后通入氩气.将反应容器放入125℃的硅油油浴中,恒温反应24h后,用冷水终止反应,产物用三氯甲烷溶解,石油醚沉淀,过滤,得到白色产物,放入真空烘

* 2002-04-16 收稿,2002-07-12 修稿; ** 通讯联系人

箱中,在 40℃干燥至恒重,收率为 98.5%。

1.3 丙烯酸酯封端的 PEG-*b*-PCL 大分子单体的合成

在 250 mL 圆底烧瓶中,将上面合成的共聚物 10 g 溶于 10 mL 无水二氯甲烷,后置于冰浴中,冷却到 0℃,然后依次逐滴滴加 0.42 mL 三乙胺和 0.25 mL 丙烯酰氯,混合物在 0℃时搅拌反应 12 h,然后在室温下静止 12 h,过滤,除去三乙胺盐酸盐,滤液用过量石油醚沉淀,得到大分子单体,进一步分别用三氯甲烷和石油醚溶解和沉淀来纯化大分子单体,最后在 50℃真空条件下干燥一天,收率为 88.5%。

1.4 紫外光聚合

将大分子单体用磷酸盐缓冲盐水配制成 23% (W/V) 溶液,向 1 g 大分子单体溶液中滴加 2 μ L 引发剂溶液(将 600 mg 2,2-二甲氧基-2-苯基苯乙酮溶于 1 mL 1-乙基-2-吡咯烷酮中),将大分子溶液倒在载玻片上,用波长为 365 nm 的紫外光照射,凝胶迅速生成。

1.5 表征

红外测试采用 Nicolet Magma560 FTIR 红外光谱仪。

¹H-NMR 采用 Bruker DMX-300NMR 核磁共振仪,以 CDCl₃ 为溶剂。

热分析采用 DSC2910 型热分析仪,升温速率 10 K/min, N₂ 氛围; TGA 测试用 TGA2950 仪器, N₂ 气氛,升温速度为 10 K/min。水凝胶中水相转变的测定,取一定量的水凝胶密封于样品池中,在 N₂ 保护下,以 10 K/min 的升温速度从 -70 ~ 50℃ 对其进行 DSC 扫描,并用纯水所形成的融化热焓 (6030 J·mol⁻¹) 作标准,计算水凝胶中冻结水的含量,然后根据总含水量来计算非冻结结合水含量。

凝胶含量测定是取一定量的凝胶(厚度为 1 mm 左右)真空 60℃干燥两天至恒重,称重为 W_1 ,然后用氯仿反复抽提一天,再干燥,称重为 W_2 ,利用 W_2/W_1 来计算凝胶含量。

溶胀比测定是将上述抽提干燥后的凝胶,放入磷酸盐缓冲盐水中(20℃),一定时间取出,用滤纸仔细吸出表面水后称重为 W_3 ,溶胀比利用公式 $SR = (W_3 - W_2)/W_2$ 来计算。

水凝胶含水状态下的形貌采用 KYKY-1500B 型环境扫描电镜(ESEM)来观察断面结构。

2 结果与讨论

2.1 星型 PEG-*b*-PCL 嵌段共聚物及其大分子单体的合成

在辛酸亚锡存在下,用多臂 PEG 引发 ϵ -己内酯开环聚合。由于反应是可控开环聚合反应^[7],因而可通过控制 [CL]/[PEG] 的摩尔投料比来获得不同组成的嵌段共聚物(见表 1)。图 1 是三臂 PEG (a)、PEG-*b*-PCL 嵌段共聚物(b)和丙烯酸酯封端的大分子单体(c)的 ¹H-NMR 谱图,图 1(a)中 $\delta = 3.32$ 处有水的化学位移^[4],表明多臂 PEG 中含有少量水。图 1(b)清晰地表明了嵌段共聚物的形成,共聚物(如式 I)的实际组成和分子量由共聚物中 CL 单元和乙二醇单元的相关氢的积分面积之比来计算。图 1(c)表明大分子单体(如式 II)中双键的存在, $\delta = 3.10$ 是大分子单体中存在的少量未除尽的三乙胺盐酸盐中亚甲基的化学位移,其甲基在 $\delta = 1.41$ 与 CL 的 g(H)有重叠。反应式 I 是星型 PEG-*b*-PCL 嵌段共聚物、大分子单体及其所形成的水凝胶的合成路线。

表 1 是所合成的水溶性大分子单体的性质。由于多臂 PEG 是水溶性聚合物,而聚己内酯为疏

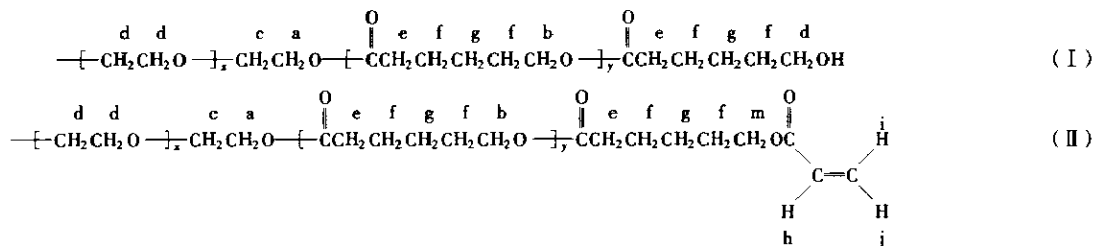
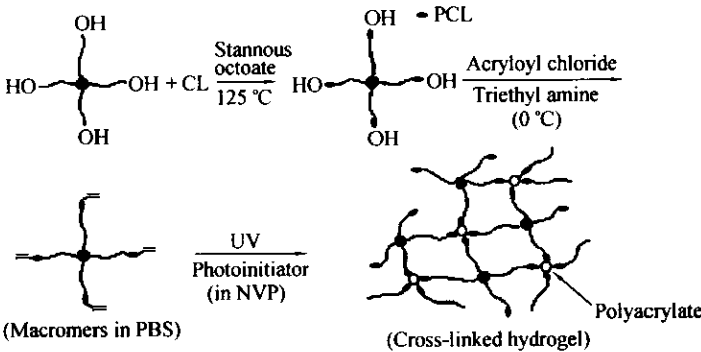


Table 1 Synthesis and characteristic of macromers

Macromer code	No of arms	PEG (mol wt)	Monomer	DP or polyester	Appearance	Solubility in water
PECL-15K	3	15000	CL	12	Solid	Soluble
PECL-30K	4	30000	CL	16	Solid	Soluble
PECL-21K	4	21000	CL	16	Solid	Soluble

水性聚合物,因而可通过控制聚己内酯的聚合度,合成水溶性 PEG-*b*-PCL 嵌段共聚物,进而合成丙烯酸酯封端的大分子单体.图 2 是 PECL-15K 大分子单体(a)和其封端前的共聚物(b)的 FTIR 谱图,

PEG-*b*-PCL 共聚物在 3510 cm^{-1} 处有羟基的强吸收峰,丙烯酸酯封端后消失,两种聚合物在 2880 cm^{-1} 和 1110 cm^{-1} 处都分别有 C—H 和醚键的吸收峰,以及在 1756 cm^{-1} 处有己内酯组分酯基的吸收峰.



Scheme 1 The synthesis of star-shaped PEG-*b*-PCL (four arms) block copolymer, macromer and its hydrogel

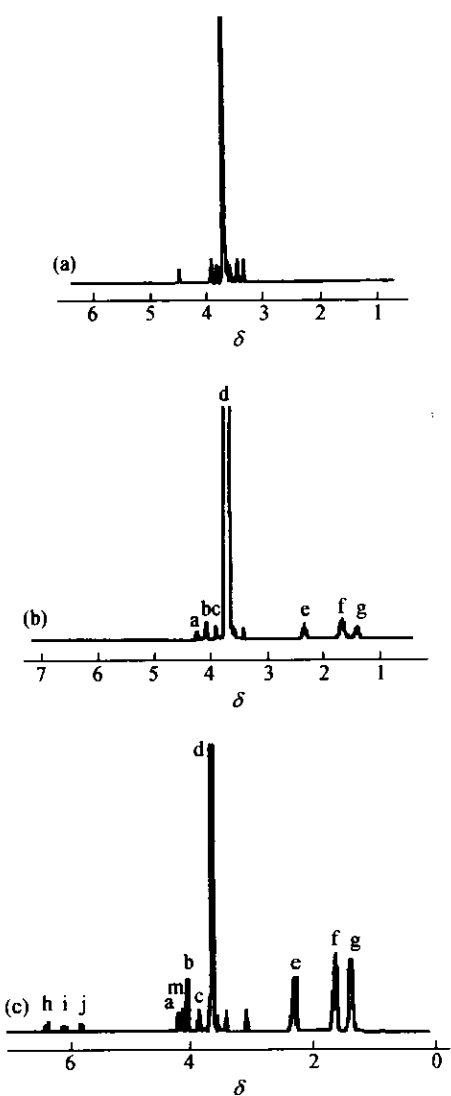


Fig. 1 ^1H -NMR spectra(CDCl_3) of three-arm PEG (a), its PEG-*b*-PCL copolymer (b) and PECL-15K macromer (c)

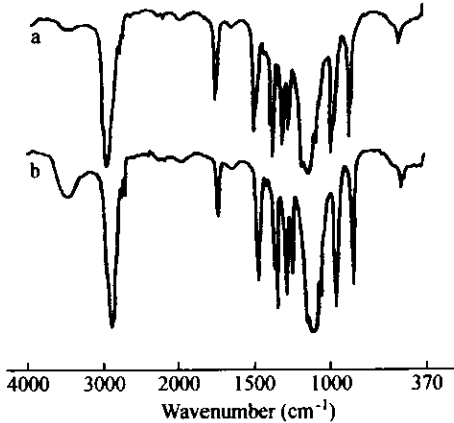


Fig. 2 FTIR spectra of PECL-15K macromer (a) and the original block copolymer (b)

2.2 水凝胶的合成

多臂 PEG 为亲水聚合物,当其端基含有憎水可聚合丙烯酸酯基团时,具有两性性质,在水中可形成胶束结构^[8,9],从而有利于自由基聚合反应的发生.因而即使在有氧和水存在的条件下,在光引发剂(由于引发剂 DMPA 在水中的溶解度很小,常选用两亲性和生物相容性^[10]较好的 NVP 作为助溶剂)存在下,经紫外光照射,也能迅速聚合而形成水凝胶,而且凝胶含量高.表 2 是水凝胶的合成和相关性质.从表中可以看出,多臂大分子单体在水中数秒钟的时间内能迅速交联形成凝胶.较双官能度 PEG 大分子所形成的水凝胶而言,有更快的聚合速度和更高的凝胶含量^[5],可能因为多官能度 PEG 大分子单体在水中双键更容易取向,导致胶束中双键更高的浓度,有利于自由基反应的进行.

2.3 胶体的表征

2.3.1 水凝胶的溶胀特性 图 3 是在 20℃ 的 PBS 溶液中干胶的溶胀比随时间的关系曲线. 从中可见, 干胶在很短时间里迅速达到溶胀平衡 (12 min 左右), 而且具有较大的溶胀比. 这可能由于 PEG 具有很好的亲水性, 加之胶体中存在尺寸较大的网络结构, 从而有利于水向网络内部扩散, 因而具有较快的溶胀特性. 当臂数相等时 (2 和 3), 随着每臂 PEG 分子量的增加, 溶胀比增大, 这是因为分子量的增加, 导致交联密度的降低^[11], 因而具有较大的溶胀比; 当每臂的 PEG 分子量接近时, 随着 PEG 臂数的增加, 溶胀比减小, 这是由于臂数的增加, 交联密度增大之故.

Table 2 Synthesis and characteristic of hydrogels

No of hydrogels	Macromers	Irradiation time (s)	Gel content (%)	Tensile strength (MPa)	Elongation at break (%)
1	PECL-15K	18	75.4	0.047	32.9
2	PECL-30K	12	66.3	0.036	35.6
3	PECL-21K	9	73.4	0.068	23.5

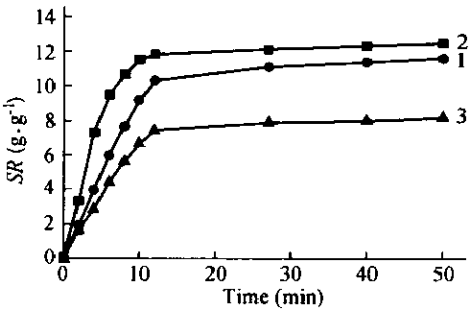


Fig. 3 Swelling kinetic of different hydrogels in phosphate buffer saline at 20℃

2.3.2 胶体的 DSC 分析 由于交联聚合物中 PCL 链段的含量很低, DSC 曲线上的熔融峰主要是由 PEG 链段的熔融来决定的. 图 4 是 3 种干胶的 DSC 曲线, 都呈较宽的熔融单峰, 这是由于受到聚合物交联结构的影响.

从图中可以发现, 当每臂 PEG 的分子量接近时, 随着臂数的增加 (1: 三臂, 3: 四臂), 其 T_m 降低, 分别为 59.3℃ 和 56.1℃. 可能是因为臂数的增加, 更加破坏了分子链段规整排列; 而臂数相同时, 随着 PEG 链段的分子量的增加, T_m 也增大 (2: 四臂; T_m 为 58.9℃).

一般认为^[12-15], 水凝胶中含有状态不同的 3 种水: 以氢键结合的非冻结结合水、可冻结结合水

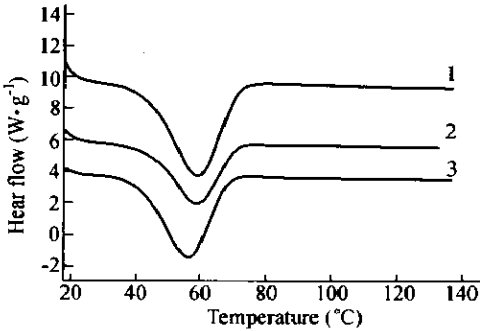


Fig. 4 DSC curves of the dried gels
N₂ protection, rising rate: 10 K/min

及自由水. 在低温 DSC 曲线上 (见图 5) 存在非常明显的吸收峰, 与冰有相似的熔融 DSC 曲线, 但他们的初始熔融温度比纯水所形成的冰的偏低. 这是由于水凝胶中存在自由水和可冻结的结合水, 前者与纯水的行为一致, 后者的熔融温度比纯水所形成的冰的偏低, 但这两种不同形式冰熔融峰连在一起, 很难定量区分. 通常用 DSC 曲线上吸热峰的热焓与纯水所形成冰的吸热峰的热焓相比较, 来计算水凝胶中可冻结水和非冻结水的含量. 表 3 列出了几种水凝胶达到溶胀平衡时的水含量. 由表中可以看出, 水凝胶中大量存在的是可冻结水.

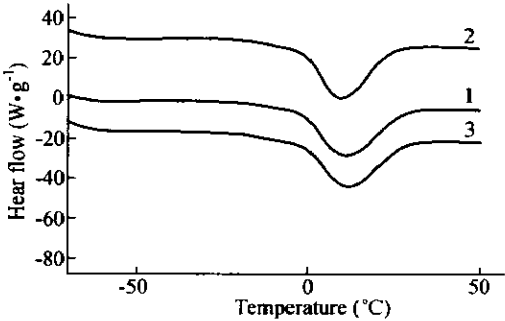


Fig. 5 DSC melting thermograms of frozen water in hydrogels
N₂ protection, rising rate: 10 K/min

Table 3 The content of different types of water in hydrogels swollen in distilled water

No of hydrogels	Total water content (wt%)	Total freezing water content (wt%)	Nonfreezing bound water (wt)
1	92.9	81.4	11.5
2	91.6	79.3	12.3
3	88.4	77.7	10.7

2.3.3 水凝胶的力学性能 水凝胶的机械强度主要与亲水链段 PEG 的分子量和 PEG 的臂数

有关.亲水链段的分子量越大,水凝胶的交联密度越小,导致其强度下降,伸长率提高;另一方面,当 PEG 的臂数增加时,交联密度增大,胶体的强度就越高,但断裂伸长率却随之下降.表 1 的结果充分显示了这种规律.但从整体上看,由于水凝胶高度含水,其力学性能较差.

2.3.4 水凝胶的热性能 图 6 为 1 号样水凝胶(20℃下达到溶胀平衡)的 TGA-DTG 图,由前面可知,水凝胶中即含有结合水,又含有自由水,而且大量存在的是自由水.水凝胶的失重包括水的挥发(自由水和结合水)和聚合物的分解.从图 6 可见,溶胀水和聚合物的 DTG 峰分别为 78.36℃ 和 394.06℃.水凝胶在 100℃ 将失去绝大部分水,聚合物在 350℃ 开始分解.由于在取样、称量过程中,有部分失水,故 TGA 所测的水含量略偏低,但仍可看到水凝胶含水量很高.

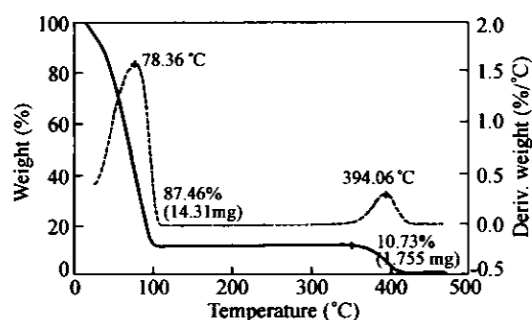


Fig. 6 TGA-DTG curves for hydrogel sample 1

2.3.5 水凝胶断面的形貌 水凝胶具有一定的弹性,能够吸水溶胀,因此应该具有一定的网络结构.较一般的扫描电镜而言,环境电镜对真空度的要求相对要低,可使水凝胶中的水保留一定的时间,而且无需特殊制样就能对水凝胶进行测

试,因此可用环境扫描电镜来观察水凝胶含水状态下的网络结构.图 7 是 2 号样水凝胶的断面在 30 kV 的电压下扫描测试的图片,从图上可以清晰地看到水凝胶断面的网络结构.在环境电镜测试中,凝胶仍有一定的失水,另外高能电子束轰击也可能导致凝胶结构的变化,但是从图片上仍能够推测其断面的网络结构.

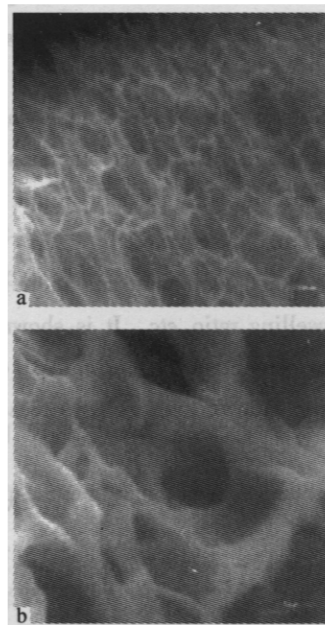


Fig. 7 Photograph of ESEM for sample 2 (a $\times 1000$; b $\times 4000$)

利用多臂 PEG 引发 ϵ -己内酯开环聚合,以丙烯酸酯封端,合成了 3 种水溶性大分子单体,大分子单体的水溶液在引发剂和 UV 作用下,能快速光聚合形成水凝胶.胶体具有较大的溶胀比,通过改变 PEG 的臂数和分子量可以控制其溶胀比,进而控制其网络结构.

REFERENCES

- Jeong B, Bae Y H, Kim S W. J Biomed Mater Res, 2000, 50: 171 ~ 177
- Lee D S, Shim M S, Kim S W, Lee H, Park I, Chang T. Macromol Rapid Commun, 2001, 22: 587 ~ 592
- Lim D W, Park T G. J Appl Polym Sci, 2000, 75: 1615 ~ 1623
- Young K C, You H B, Sung W K. Macromol, 1998, 31: 8766 ~ 8774
- Amarprer S S, Jeffrey A. Hubbell Macromol, 1993, 26: 581 ~ 587
- Lu S, Anseth K S. Macromol, 2000, 33: 2509 ~ 2515
- Zhao S P(赵三平), Yin Y(尹玥), Feng Z G(冯增国). Journal Functional Polymers(功能高分子学报), 2002, 14: 67 ~ 71
- Ito K, Tanaka K, Tanaka H, Imai G, Kawaguchi S, Itsuno S. Macromol, 1991, 24: 2348 ~ 2354
- Valdes-Aguilera O, Pathak C P, Shi J, Watson D, Neckerd D C. Macromol, 1992, 25: 541 ~ 547
- West J L, Hubbell J A. React Polym, 1995, 25: 139 ~ 147
- Keys K B, Andreopoulos F M, Peppas N A. Macromolecules, 1998, 31: 8149 ~ 8156
- Nakamura K, Hatakeyama T, Hatakeyama H. Polymer, 1983, 24: 871 ~ 876
- Ahmad M B, Huglin M. Polymer, 1994, 35: 1997 ~ 2000
- Sung Y K, Gregonis D E, John M S, Andrade J D. J Appl Polym Sci, 1981, 26: 3719 ~ 3728
- Guo X L(郭兴林), L F M(李福绵), Zhang S L(张树霖). Acta Polym Sin(高分子学报), 2001, (3): 408 ~ 411

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF BIODEGRADABLE HYDROGELS BASED ON PHOTOPOLYMERIZED STAR-SHAPED POLY(ETHYLENE GLYCOL)- co-POLY(ϵ -CAPROLACTONE) MACROMERS

ZHAO Sanping, FENG Zengguo

(School of Chemical Engineering & Materials Science, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081)

Abstract The star-shaped block copolymers were prepared by ring-opening polymerization of ϵ -caprolactone in the presence of multiarm PEG using stannous octoate as a catalyst. Based on these star-shaped PEG-*b*-PCL, soluble macromers terminated with acrylate groups were synthesized. The amphiphilic nature of the macromers causes them to assume a micellar conformation in water, which enables them to undergo rapid polymerization using photoinitiator under UV radiation. Macromers and their hydrogels were characterized by $^1\text{H-NMR}$, FTIR, DSC, TGA, ESEM, gel content and swelling ratio *etc.* It is shown that dried gels absorb water rapidly, and hydrogels have high swelling ratio and water content. With the increase of arm numbers of PEG, the temperature of the melting peak of dried gels and the swelling ratio of hydrogels decrease; The photograph of ESEM indicated clearly the network structure of the hydrogel.

Key words Star-shaped, Ring-opening polymerization, Micellar, Swelling ratio, Network structure