

聚对二氧环己酮/聚乙二醇多嵌段共聚物的合成与表征*

牟玉蓉 石 静 陈思喆 王玉忠**

(四川大学化学学院 环境友好高分子材料教育部工程研究中心 成都 610064)

摘 要 首先合成双端羟基的聚对二氧环己酮预聚物(PPDO)和双端羧基的聚乙二醇预聚物(PEG),然后以丁二酸酐/二环己基碳二亚胺(DCC)将 PPDO 与 PEG 偶联共聚,得到 PPDO/PEG 多嵌段共聚物.通过¹H-NMR 和 GPC 表征了聚合物的结构和分子量.采用差示扫描量热法(DSC)和热重分析(TGA)研究了共聚物的结晶性能和热稳定性.用透析法制备了共聚物纳米粒子,并用动态光散射(DLS)表征了共聚物纳米粒子的粒径及分散度,结果表明,随着共聚物亲水链段 PEG 含量的增加,其纳米粒子更易形成,粒子粒径随共聚物分子量增大而增大.

关键词 聚对二氧环己酮,聚乙二醇,嵌段共聚物,两亲性,纳米粒子

两亲性嵌段共聚物在水凝胶、微球、纳米球、胶束等给药系统中的应用备受关注^[1-4].聚对二氧环己酮(PPDO)是一种脂肪族聚酯,具有优异的生物相容性和生物可降解性,已获美国食品与药物管理局(FDA)批准可用于人体内. PPDO 的综合性能相对较好,由于其分子链上含有特有的醚键,使其分子链柔顺性好,聚合物具有优异的柔韧性,抗张强度、打结强度,降解过程中强度保留率大,已被成功应用于制造外科缝合线、骨板和组织修复材料,如螺钉、钩、片和钳等外科器具^[5-7].但是 PPDO 的强疏水性大大限制了其在药物控制释放材料方面的应用. PEG 是常用的亲水链段,分子链两端的羟基具有很好的反应性可用于改性聚酯. PEG 具有无毒性、无免疫原性和无排斥反应性等特点,也得到美国食品和药物管理局(FDA)批准可用于人体内^[8]. 陈文娜等^[9]通过丁二酸酐偶联含有较高短链段 PEG 含量的聚丙交酯-聚乙二醇共聚物(PLG)可以得到多嵌段 PLG 共聚物,得到的共聚物含有较高短链段 PEG 含量,共聚物分子量较高,力学性能优良,亲水性好,从而改善了聚丙交酯(PLLA)支架的细胞亲和性,具有应用于组织工程的可能. Na 等^[3]通过丁二酸酐/二环己基碳二亚胺法合成了 PLLA/PEG 交替多嵌段共聚物,其共聚物纳米粒子具有温敏性,并且它的温敏性可以影响药物释放行为以及细胞毒性,负载阿霉素的纳米粒子在 42℃ 表现出的细胞毒性比 37℃ 要高出约 20 倍.

本文以丁二酸酐/二环己基碳二亚胺(DCC)法将聚对二氧环己酮(PPDO)与聚乙二醇(PEG)偶联共聚,合成了有望用于药物载体的 PPDO/PEG 多嵌段共聚物,研究了共聚物结构对所形成的纳米粒子粒径的影响.

1 实验部分

1.1 原料

对二氧环己酮(PDO),自制,以 CaH₂ 浸泡抽真空除水,减压蒸出备用. PEG (PEG1K950 ~ 1050, PEG2K1900 ~ 2200, PEG4K3500 ~ 4500),中国医药集团上海化学试剂公司生产. 辛酸亚锡(SnOct₂),含量 > 95%, Sigma 公司生产,配制为一定浓度的无水甲苯溶液. 1,4-丁二醇(BD),成都科龙试剂厂,减压蒸出备用. 丁二酸酐用乙酸酐重结晶备用. 三乙胺(TEA)经由邻苯二甲酸酐、碳酸钾回流除去杂质及水后蒸馏使用. 二氧六环用金属钠回流至二苯甲酮指示剂显蓝色时蒸馏使用. 氯仿水洗除去乙醇,再用氯化钙浸泡,蒸馏使用. 其余试剂均为国产分析纯,直接使用.

1.2 共聚物的合成

1.2.1 PPDO 预聚物的合成 参照文献^[10]的方法合成. 将一定比例的丁二醇和单体 PDO 加入经严格干燥的反应瓶中,然后将反应瓶放入 80℃ 油浴中,待丁二醇和单体混合均匀后,加入一定量的辛酸亚锡,在氮气氛围下反应 48 h 得到 PPDO 预聚物. 用氯仿溶解,过量的甲醇沉淀,过滤,得到白

* 2008-05-23 收稿,2008-06-10 修稿 国家杰出青年科学基金(基金号 50525309)资助项目; ** 通讯联系人, E-mail: yzwang@scu.edu.cn

色产物,在真空烘箱中,40℃干燥至恒重.¹H-NMR (CDCl₃, δ): 4.35 (—COCH₂OCH₂CH₂O—), 4.18 (—COCH₂OCH₂CH₂O—), 3.74 ~ 3.79 (—COCH₂OCH₂CH₂O—), 4.12 (—OCH₂CH₂CH₂CH₂O—), 1.71 (—OCH₂CH₂CH₂CH₂O—).

1.2.2 PEG 羧基化 参照文献[11]合成.将一定量的 PEG 置于干燥的反应瓶中,在 80 ~ 100℃下真空干燥 6 h,在氮气氛下待其降至室温,加入无水的二氧六环,溶解后加入过量的丁二酸酐/二氧六环溶液,4-二甲氨基吡啶(DMAP)/二氧六环溶液以及三乙胺,室温下搅拌反应 24 h.反应完减压除去二氧六环溶剂,固体混合物先经由四氯化碳溶解,过滤,滤液再用无水乙醚沉淀,得到白色产物 PEG-COOH,在真空烘箱中干燥至恒重.¹H-NMR (CDCl₃, δ): 4.2 (—OCH₂CH₂OCO—), 3.7 (—CH₂CH₂O—), 2.7 (—COCH₂CH₂COOH—), 3.1 ((CH₃)₂N, DMAP), 6.6 ~ 8.3 (DMAP 吡啶环上的 H).

1.2.3 酯交换合成 PPDO/PEG 多嵌段共聚物

将一定量的 PPDO 和 PEG-COOH 置于干燥的反应瓶中抽真空,通氮气,反复数次.在氮气氛下加入无水氯仿使之溶解,然后加入过量的 DCC/氯仿溶液以及 DMAP,室温下搅拌反应.反应 10 min 左右可见溶液变混浊,表明有副产物二环己基脲(DCU)生成.反应完后过滤除去副产物 DCU,滤液加过量的甲醇沉淀,过滤,得到白色产物,40℃真空干燥至恒重.

1.3 PPDO/PEG 共聚物纳米粒子制备

用膜透析法制备 PPDO/PEG 嵌段共聚物纳米粒子.先将一定量 PPDO/PEG 共聚物溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)中,再将 1 mL 此溶液(浓度为 5 mg/mL)逐滴加入 9 mL 二次蒸馏水中,用截留分子量为 3500 的透析膜透析,每间隔 1 h 换 200 mL 新鲜二次蒸馏水.所得纳米粒子浓度为 0.5 mg/mL.

1.4 聚合物结构与性质表征

聚合物特性黏数用乌氏粘度计在 (30 ± 0.1)℃ 恒温水浴中测定,采用程谔时一点法计算特性黏数 [η],试样配置成浓度为 0.1 g/dL 的苯酚-1,1,2,2-四氯乙烷 (*V/V* = 1) 溶液.¹H-NMR 谱在 Bruker AV400 spectrometer 核磁共振仪上测定,以氘代氯仿为溶剂,四甲基硅烷(TMS)为内标.聚合物分子量及分子量分布由 Waters 1515-717-2414

型凝胶渗透色谱仪测定,溶剂为氯仿,流速为 1 mL/min,温度 30℃,采用窄分布聚苯乙烯(PS)标样校正.差示扫描量热法(DSC)用 DSC Q100 V9.4 Build 287 差示扫描量热计测定,聚合物样品先预热至 150℃消除热历史 5 min 后,以 10 K/min 降温至 -50℃得降温曲线,再以 10 K/min 升温至 150℃得二次升温曲线.热重分析(TGA)用 TGA Q500 V6.4 Bulid 193 热分析仪测定,温度范围为 30 ~ 500℃,升温速率 10 K/min.动态光散射(DLS)由 BI-200SM 光散射仪测定,测试前样品经 0.45 μm 孔径的 Millipore 微滤膜过滤.测试激光光源波长 532 nm,测试角度 90°,测试温度 (25 ± 0.1)℃.

2 结果与讨论

2.1 DMAP 催化剂用量对反应的影响

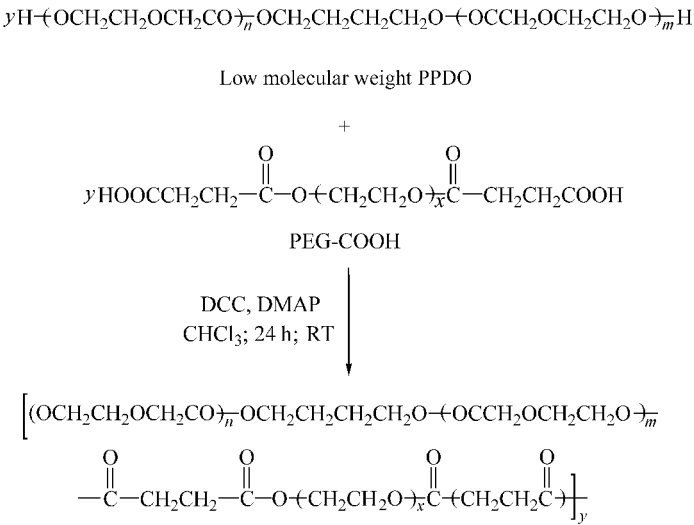
PPDO/PEG 多嵌段共聚物的合成路线如示意图 1 所示.以 DCC 作为酯交换反应的脱水剂,在 DMAP 催化作用下,等摩尔量的 PPDO 与 PEG-COOH 发生酯交换反应,得到 PPDO/PEG 多嵌段共聚物.

DMAP 是一种强有效的酰化反应催化剂,反应条件温和,一般可在室温下进行,操作简便,反应易于控制^[12].图 1 为 DMAP 催化剂与反应体系中羧基比例对反应产物的特性黏数及产率的影响.反应所用 PPDO 预聚物为 PPDO10 (PDO/BD = 10, [η] = 0.08 dL/g),PEG 分子量为 4000,所得产物以 PPDO10/PEG4K 表示.从图 1 中可以看出,反应产物的特性黏数和产率都随催化剂用量的增加呈先增大后减小的趋势.当催化剂用量较少时,形成的活性位较少,相同反应时间内得到的产物特性黏数则较小,反应产率也不高.而当催化剂用量过多时,形成的活性位较多,易形成短链低分子量的产物,使得产物特性黏数变小,反应产率也不高.在催化剂与反应体系中羧基比例为 1:10 时,反应产物特性黏数出现最高值,产率也较高,可达到 80% 以上.

2.2 聚合物结构表征

PPDO10/PEG4K 多嵌段共聚物的¹H-NMR 谱图见图 2. a 和 c 是 PPDO 中—O—CH₂CH₂—OCO— 4 个氢原子相互耦合裂分的峰, b 是—O—CH₂—CO 两个氢原子的偶合裂分峰, e 和 g 则是丁二醇—CH₂CH₂CH₂CH₂—中两类氢的峰, d 是 PEG 中—CH₂CH₂— 4 个氢原子的特征吸收峰, f 是丁二酸酐—COCH₂CH₂CO—的特征吸收峰.端

羧基 PEG 在反应前是以 DMAP 盐的形式存在,而反应后产物中不再含有 DMAP 基团中各类氢的特征峰($\delta = 3.1 ; 6.6 ; 8.3$),表明了共聚反应的发生.



Scheme 1 Synthetic route for PPDO/PEG multiblock copolymer

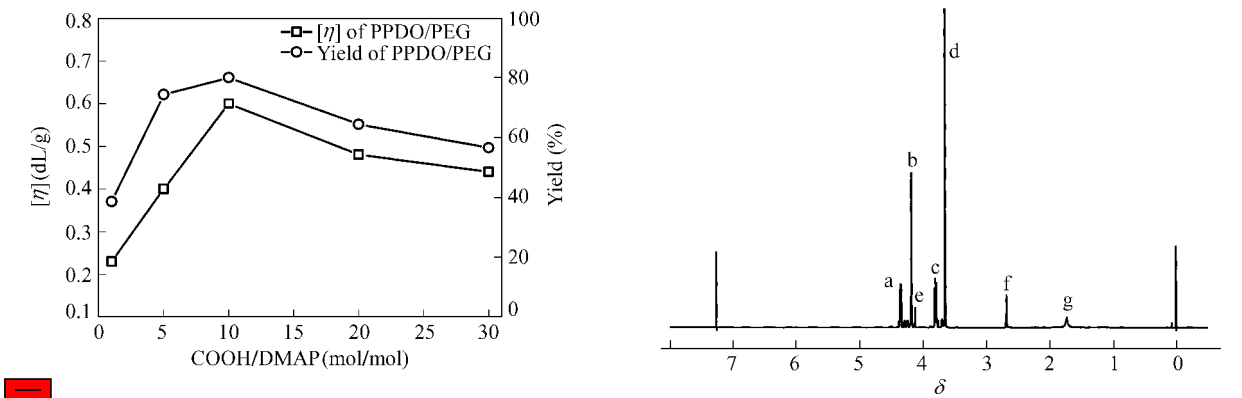


Fig. 1 Effect of used amount of DMAP on the intrinsic viscosity and yield of PPDO10/PEG4K multiblock copolymer (reaction time 24 h)

Fig. 2 ¹H-NMR spectrum of PPDO10/PEG4K multiblock copolymer

PPDO/PEG 共聚物的分子量及分子量分布列于表 1 中. 共聚物的分子量随起始 PPDO 和 PEG 预聚物分子量的增大而增大.

Table 1 Molecular characteristics of PPDO/PEG multiblock copolymers

Sample ^a	PPDO prepolymer ^b			GPC analysis of the copolymer			Yield (%)
	PDO/BD (molar ratio)	[η] (dL/g)	Theor <i>M_n</i>	<i>M_n</i>	<i>M_w</i>	PDI ^c	
PPDO10/PEG1K	10	0.08	1110	9923	13877	1.40	65.1
PPDO10/PEG2K	10	0.08	1110	16295	23016	1.41	72.6
PPDO10/PEG4K	10	0.08	1110	24597	33071	1.34	80.1
PPDO20/PEG1K	20	0.20	2130	13920	18908	1.36	79.7
PPDO30/PEG1K	30	0.26	3150	24296	32483	1.34	83.2

^a All samples were synthesized at room temperature for 24 h and the DMAP/COOH ratio were 1:10 ^b PPDO prepolymers used in the PPDO/PEG multiblock copolymers ^c Polydispersity index M_w/M_n

2.3 聚合物热性能

表 2 为 PPDO10 预聚物、PEG1K 及 PPDO/PEG 共聚物的 DSC 数据. 可以看出共聚物的组成对 PPDO 和 PEG 链段的熔点和结晶都有影响. 在 PPDO 链段含量相对较高的情况下, PEG 链段的熔点消失, 结晶度显著降低, 而 PEG 段对 PPDO 段的

影响相对较小. 但比较 PPDO 预聚物和 PPDO-PEG 共聚物熔点的变化可以发现, 共聚物中 PPDO 链段的熔点有明显降低, 说明 PEG 链段在一定程度上抑制了 PPDO 链段的结晶, 使得其结晶度和结晶区微观尺寸都有所降低, 从而使得熔点降低.

Table 2 T_c, T_g, T_m , melting enthalpy for polymers

Sample	Cooling run		Second heating run					
	T_g ($^{\circ}\text{C}$)	T_c ($^{\circ}\text{C}$)	T_g ($^{\circ}\text{C}$)	T_c ($^{\circ}\text{C}$)	T_{mD}^{a} ($^{\circ}\text{C}$)	$\Delta H_{\text{mD}}^{\text{a}}$ (J/g)	T_{mE}^{b} ($^{\circ}\text{C}$)	$\Delta H_{\text{mE}}^{\text{b}}$ (J/g)
PPDO10	-35.57	28.32	-32.35	24.30	87.01	82.86		
PEG1K	—	16.45	—	—			34.85	125.7
PPDO10/PEG1K	-38.92	17.75	-35.76	19.94	77.66	47.82	—	—
PPDO20/PEG1K	-32.54	27.73	-29.04	31.46	94.98	61.11	—	—
PPDO30/PEG1K	-27.73	31.27	-25.51	26.64	97.95	69.96	—	—

^a Melting points of PPDO or PPDO block in multiblock copolymers; ^b Melting points of PEG or PEG block in multiblock copolymers

表 3 为 PPDO/PEG 共聚物的 TG 数据. 可以看出 PPDO/PEG 共聚物的失重明显分为两个阶段, 第一阶段为 PPDO 链段的失重, 第二阶段为 PEG 链段的失重. 与分子量比较高的 PPDO 聚合物相比, 共聚物中 PPDO 链段的热分解温度明显提高, 热稳定性增强, 从而也印证了共聚反应的发生. 从表中可以看出, PPDO 链段的失重百分率与其在共聚物中的理论质量分数非常接近, PPDO10/PEG1K 为 52.61%, PPDO20/PEG1K 为 68.05%, PPDO30/PEG1K 为 75.90%.

Table 3 Thermal properties of PPDO/PEG multiblock copolymers

Sample	1 st stage			2 nd stage	
	$T_{5\%}^{\text{a}}$ ($^{\circ}\text{C}$)	T_{max} ($^{\circ}\text{C}$)	ΔW^{b} (wt %)	T_{max} ($^{\circ}\text{C}$)	$\Delta W^{\text{b'}}$ (wt %)
PPDO ^c	188	255	—	—	—
PPDO10/PEG1K	220	262	53.71	393	40.66
PPDO20/PEG1K	218	264	67.33	390	30.56
PPDO30/PEG1K	217	261	73.29	388	24.94

^aThe temperature at which 5 wt % of polymers was decomposed; ^b The total weight loss percentage at the end of 1st stage; ^{b'} The total weight loss percentage during the 2nd stage; ^c PPDO polymer with $[\eta] = 1.35 \text{ dL/g}$

2.4 共聚物纳米粒子的表征

两亲性嵌段共聚物在同一聚合物分子结构中存在着两种或两种以上结构不同的链段, 不同嵌

段间的混合热使不同嵌段有产生相分离的趋势, 在选择性溶剂中可自发组装成以不溶性链段为核, 可溶性链段为壳的胶束^[13]. 自组装纳米粒子的制备一般有直接溶解法、溶剂挥发法、膜透析法等. 本文采用膜透析法制备两亲性 PPDO/PEG 嵌段共聚物纳米粒子, 以 DMF 为有机相, 在水不断渗透到 DMF 溶液的过程中, 共聚物产生相分离, 从而组装成纳米粒子. 纳米粒子的粒径大小采用 BI9000AT 自动数据处理软件处理, 以 CONTIN 法分析结果. 图 3 为不同共聚物纳米粒子的粒径分布图. 可以看出共聚物纳米粒子呈单峰分布. 当疏水嵌段 PPDO 的分子量不变时, 纳米粒子粒径随着共聚物分子量的增大呈增大的趋势, PPDO10/PEG1K 主要粒径为 172.8 nm, PPDO10/PEG2K 为 178.6 nm, 增长较小, 而 PPDO10/PEG4K 的粒径增长幅度较大, 达到 192.9 nm. 这是分子质量增大导致分子缔合数增大的结果. 合适的亲水疏水链段之比是形成稳定聚集体的先决条件. 我们发现, 当 PPDO 链段含量较高时, 如 PPDO20/PEG1K 和 PPDO30/PEG1K 两个共聚物, PEG 链节较短, 体系疏水性较强, 以至聚合物不经过形成聚集体的过程而直接从溶液中沉淀出来. 因此要获得比较稳定的聚集体, 控制两嵌段的含量比显得尤为重要.

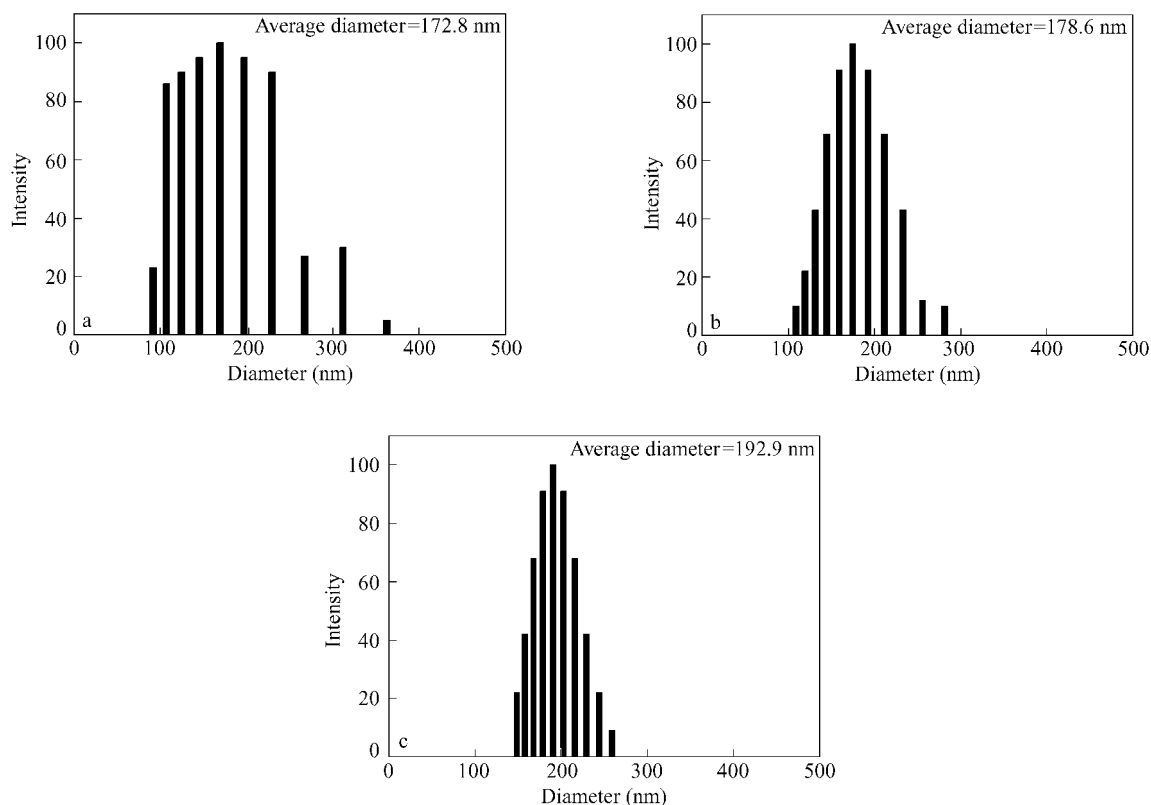


图 3 Size distribution measured from PPDO10/PEG1K (a), PPDO10/PEG2K (b) and PPDO10/PEG4K (c) nanoparticles dispersed in doubly distilled water (0.5 mg/mL)

3 结论

采用丁二酸酐/二环己基碳二亚胺法合成 PPDO/PEG 多嵌段共聚物,方法简便,反应条件温和,通过对预聚物分子量和配比的控制可较容易

地控制反应产物的结构和亲疏水性。PEG 链段的引入可明显提高共聚物的热稳定性和亲水性,从而在水溶液中自组装形成纳米粒子,其粒径随共聚物分子量的增大而增大。

REFERENCES

- Lee J, Bae Y H, Sohn Y S, Jeong B. Biomacromolecules, 2006, (7) :1729 ~ 1734
- Ren Jianmin (任建敏), Wang Fuji (王缚纪), Zou Quanming (邹全明). Chinese J Biologicals (中国生物制品学杂志), 2001, 4(3) :143 ~ 145
- Na K, Lee K H, Lee D H, Bae Y H. Eur J Pharm Sci, 2006, (27) :115 ~ 122
- Inoue T, Chen G, Nakamae K. J Control Release, 1998, 51(2-3) :221 ~ 229
- Doddi N, Versfelt C C, Wasserman D. US patent, 4052988. 1977-10-11
- Lipinsky E S, Sinclair R G, Browing J D. US patent, 5767222. 1998-09-29
- Forschner T C. US patent, 5717059. 1998-02-10
- Harris J M, Zaplinsky S. Poly(ethylene glycol) Chemistry and Biological Applications. Washington, DC :American Chemical Society, 1997. 347 ~ 381
- Chen Wenna (陈文娜), Yang Jian (杨建), Wang Shenguo (王身国), Bei Jianzhong (贝建中). Acta Polymerica Sinica (高分子学报), 2002, (5) : 695 ~ 698
- Zeng Q, Yang K K, Chen S C, Wang X L, Zeng J B, Wang Y Z. Eur Polym J, 2008, (44) :465 ~ 474
- Zalipsky S, Gilon C, Zilkha A. Eur Polym J, 1983, (19) :1177 ~ 1183
- Liao Lianan (廖联安), Guo Qizhen (郭奇珍). Hecheng Huaxue (合成化学), 1995, (3) :215 ~ 220
- Xiong Ruohua (熊若华), Zhou Xiaodong (周晓东), Dai Gance (戴干策). Modern Chem Ind (现代化工), 2002, 22, (6) :14 ~ 18

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF AMPHIPHILIC MULTIBLOCK COPOLYMERS BASED ON POLY(*p*-DIOXANONE) AND POLY(ETHYLENE GLYCOL)

MOU Yurong, SHI Jing, CHEN Sichong, WANG Yuzhong

(Center for Degradable and Flame-Retardant Polymeric Materials, College of Chemistry, Sichuan University, Chengdu 610064)

Abstract In order to overcome the defects of poly(*p*-dioxanone) (PPDO) due to its hydrophobicity, amphiphilic PPDO/poly(ethylene glycol) (PEG) multiblock copolymers were synthesized by coupling the dihydroxyl-terminated PPDO with dicarboxylic acid-terminated PEG. The structures and molecular characteristics of the resulting PPDO/PEG multiblock copolymers were studied by ^1H -NMR and GPC. The crystallization and thermal stability of the copolymers were studied using DSC and TGA. DSC analysis showed that the PPDO blocks restrained the crystallization of PEG blocks. TGA showed that the multiblock copolymers underwent thermal degradation in two separate steps for the PPDO and PEG blocks, respectively from which the PPDO contents could be calculated, and the results were very close to the theoretical values. Polymeric nanoparticles were prepared in an aqueous medium by dialysis technique. The more the content of hydrophilic PEG in copolymers, the easier the formation of nanoparticles. Dynamic light scattering (DLS) was used to investigate the nanoparticles of copolymers, showing a mono-dispersed size distribution and hydrodynamic diameters of around 173 ~ 193 nm. The novel PPDO/PEG multiblock copolymers may have a potential application in drug delivery systems.

Keywords Poly(*p*-dioxanone), Poly(ethylene glycol), Multiblock copolymer, Amphiphilic, Nanoparticle