

聚乙二醇-*b*-聚乳酸的合成及其电纺形成超细纤维研究*

赵亚男 李晓然 袁晓燕**

(天津大学材料科学与工程学院 天津 300072)

摘 要 为了提高聚乳酸的亲水性,以辛酸亚锡为催化剂、聚乙二醇单甲醚(mPEG)为大分子引发剂进行丙交酯(LLA)开环聚合,合成聚乙二醇-*b*-聚乳酸两嵌段共聚物(PELA).以红外光谱、¹H核磁共振谱、接触角测试、差热扫描量热分析等方法对PELA的结构及性能进行表征.结果表明,通过调控mPEG与LLA的投料比可以控制PELA的相对分子质量,而随着mPEG组分含量或链长增加,共聚物亲水性增强,但其 T_g 、 T_{cc} 、 T_m 有所降低.由普通电纺制备PELA超细纤维,并分别由乳液电纺和同轴电纺得到以水溶性聚氧化乙烯(PEO)为芯、PELA为壳的芯/壳结构复合超细纤维(E-PEO/PELA和C-PEO/PELA).扫描电镜和透射电镜结果表明,PELA、E-PEO/PELA和C-PEO/PELA超细纤维形貌良好.随着PELA中mPEG含量的增加,电纺PELA纤维膜的吸水率增强,而由乳液电纺和同轴电纺制备的PEO/PELA芯/壳结构超细纤维膜,亲水性均好于PELA超细纤维膜.

关键词 聚乙二醇-聚乳酸共聚物,亲水性,电纺,超细纤维

聚L-乳酸(PLLA)由于具有良好的生物相容性和可降解吸收性被应用于生物医药领域,但固有的疏水性在一定程度上限制了其广泛应用.采用共聚的方法引入亲水性链段聚乙二醇,可提高聚乳酸的亲水性,降低其结晶能力.通过改变共聚物的相对分子质量或组成,可以调控其亲/疏水性,进而在一定范围内调控材料的降解性能及其作为载体对药物的控制释放行为^[1~6].

近年来,通过电纺制备的超细纤维由于具有高孔隙率和比表面积的特点而引起广泛注意.电纺纤维能够包载疏水性、亲水性和多肽、蛋白等药物,并可通过调节超细纤维成分和形貌等来控制药物释放速率^[7,8].由两种不同的聚合物溶液共同同轴电纺可得到内芯包载药物的芯/壳结构超细纤维^[9~11],而乳液电纺使得制备芯/壳结构超细纤维操作更加简单便捷^[12,13].芯/壳结构超细纤维具有更优良的性能和应用,不但可得到性能良好的复合材料,且对内芯包载的生物活性药物具有保护作用,同时通过调节外壳物质的结构、组分等可控制药物缓慢释放.

本文采用本体开环聚合法,合成了不同组成的聚乙二醇-聚乳酸嵌段共聚物(PELA),并采用普通电纺、乳液电纺和同轴电纺制备超细纤维,目的在于考察PELA组成及电纺对所得超细纤维膜

结构与性能的影响,以得到良好的药物控制释放载体.

1 实验部分

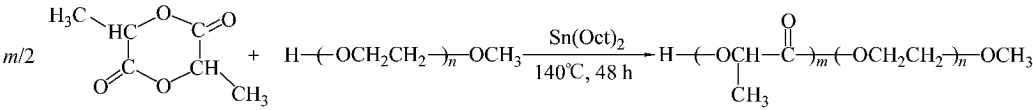
1.1 原料与试剂

L-乳酸(含量85%~90%),天津市光复精细化工研究所;氧化锌(ZnO),化学纯,天津市华东试剂厂;辛酸亚锡 $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ (纯度95%),Sigma-Aldrich公司;聚乙二醇单甲醚(mPEG),相对分子质量分别为5000、2000和750,分析纯,Aldrich公司或Fluka公司;聚氧化乙烯(PEO),相对分子质量 6×10^5 ,Sigma公司;其它均为市售化学试剂.

1.2 PELA的制备

首先在氮气保护下于120~140℃下减压脱水,并在ZnO作用下于180~240℃抽真空制备丙交酯(LLA),得到的粗产物用乙酸乙酯重结晶3次后使用.以 $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ 为催化剂、mPEG为引发剂进行LLA本体开环聚合,反应式如式(1)所示.改变mPEG的相对分子质量及其与LLA的质量比,合成系列PELA_{*a-b*}(式中的 $a \times 10^3$ 和 $b \times 10^3$ 分别为PELA中PLLA和mPEG链段的理论相对分子质量).所得产物用三氯甲烷和无水乙醇提纯后使用.

* 2007-07-20 收稿,2007-10-08 修稿 国家自然科学基金(基金号 50573055)资助项目;** 通讯联系人,Email: yuanyx@tju.edu.cn



PELA 超细纤维的制备

以体积比为 9/1 的氯仿与 *N,N*-二甲基甲酰胺作为混和溶剂, 配制浓度为 0.2 g/mL 的 PELA₁₆₀₋₅ 溶液, 通过普通电纺制备 PELA 超细纤维膜. 以氯仿为溶剂, 加入少量表面活性剂十二烷基硫酸钠, 快速搅拌使之乳化均匀, 并缓慢滴加占最终溶剂体积为 2/50 的 PEO 水溶液, 充分搅拌溶解, 得到 PEO/PELA 的油包水乳液, 通过乳液电纺制备 E-PEO/PELA 超细纤维膜. 以三氟乙醇为溶剂配制 0.2 g/mL 的 PELA 溶液作为外管溶液, 以 0.01 g/mL 的 PEO 水溶液作为内管溶液, 在内外管溶液流速分别为 0.2 mL/h 和 0.8 mL/h 的条件下通过同轴电纺制备 C-PEO/PELA 超细纤维膜.

1.4 表征

1.4.1 合成产物 PELA 的表征 将粉末样品经溴化钾研磨压片后, 采用 BIO-RAD FTS3000 型红外光谱仪 (FT-IR) 进行红外分析. 以氘代氯仿 (CDCl₃) 作溶剂, 四甲基硅烷作内标, 采用 Varian Inovia 500 MHz 型核磁共振谱仪 (NMR) 测定聚合物的 ¹H-NMR 谱图. 采用 Perkin-Elmer Diamond 型差示扫描量热仪 (DSC) 对合成产物进行热性能分析. 样品约 5 mg, 在氮气保护下以 10 K/min 的速率由室温升至 200℃, 快速冷却至室温后, 再以 10 K/min 的速率升温, 得到其第二次升温扫描曲线. 将样品溶于氯仿, 流延成膜, 水平放在接触角分析仪 (JY-82 接触角测定仪) 的平台上, 迅速观察小水滴的接触角并取平均值.

1.4.2 电纺膜的表征 将 PELA 超细纤维样品喷金后在扫描电镜 (SEM) 下观察其微观形貌, 得到 × 5000 SEM 照片. 采用 JEOL JEM-100CX II 透射电镜 (TEM, 100 kV 电压) 对载于铜网上的超细纤维观察. 真空干燥后的电纺膜精确称重 (*m*₀), 然后于室温下在 PBS 溶液中浸泡 24 h 后取出, 用滤纸小心地吸去膜表面和边缘的水分再次称重 (*m*₁), 根据式 (2) 计算电纺膜的吸水率 (water uptake).

Water uptake = (*m*₁ - *m*₀)/*m*₀ × 100% (2)

2 结果与讨论

2.1 不同组成 PELA 的结构及性能

图 1(b,c,d) 为典型 PELA 合成产物的 FT-IR 谱线图, 2997 cm⁻¹ 处对应为 -CH₃ 的伸缩振动峰, 2947 cm⁻¹ 处为 -CH 的伸缩振动, 2877 cm⁻¹ 处为 -CH₂ 的伸缩振动, 1759 cm⁻¹ 处为 C=O 伸缩振动, 1090 cm⁻¹ 为醚键 C-O-C 的伸缩振动. 与 mPEG 的 FT-IR 谱图 (图 1a) 相比, PELA 在 1759 cm⁻¹ 处出现了 mPEG 所没有的酯基伸缩振动峰, 说明 mPEG 上的自由羟基已经引发了 LA 开环聚合生成酯键. 图 2 为典型 PELA 的 ¹H-NMR 谱图, δ = 5.17 处的四重分裂峰是由于乳酸重复单元中 -CH 的氢质子引起的, 强度比为 1:3:3:1 而 δ = 1.58 左右的二重分裂峰是乳酸重复单元中 -CH₃ 氢质子引起的, 强度比为 1:1; δ = 3.64 处单峰为 mPEG 链段中 -CH₂ 上的氢质子引起的, δ = 7.26 左右的峰为 CDCl₃ 中混有的微量 CHCl₃ 中氢质子引起的. FT-IR 与 ¹H-NMR 的分析肯定了所合成的共聚物为两嵌段共聚物 PELA, 且纯度较高. 根据共聚物的 ¹H-NMR 谱图中 -HC 和 -CH₂ 分别对应的 H 积分面积 *A*_{CH} 和 *A*_{CH₂}, 可以推算所得 PELA 的数均相对分子质量, 如表 1 所示. 由此看出合成共聚物 PELA 的相对分子质量与其理论值基本吻合, 从而可通过调控投料比来控制共聚物的相对分子质量.

Table 1 Relative molecular mass of PELA copolymers ^a

Sample	LA/mPEG (W/W)	<i>M</i> _n ^a × 10 ⁻³	<i>M</i> _{NMR} ^b × 10 ⁻³	Contact angle (°)
PELA ₈₀₋₅	80/5	90.6	96.9	55.4 ± 1.9
PELA ₁₂₀₋₅	120/5	125.3	116.6	59.2 ± 4.0
PELA ₁₆₀₋₅	160/5	161.7	176.0	64.5 ± 4.2
PELA ₈₀₋₂	80/2	81.7	88.2	75.4 ± 1.4
PELA ₁₂₀₋₂	120/2	126.3	132.0	—
PELA ₁₆₀₋₂	160/2	159.3	181.4	—
PELA _{80-0.75}	80/0.75	85.0	111.1	78.6 ± 1.4
PELA _{120-0.75}	120/0.75	110.8	57.1	—

^a *M*_n was determined by feed ratio; *M*_{NMR} was determined by ¹H-NMR

表 1 中同时列出了部分 PELA 的静态接触角测量值. 对比 PELA₁₆₀₋₅、PELA₁₂₀₋₅ 和 PELA₈₀₋₅ 可知, 随着共聚物相对分子质量的降低, PLLA 链长的减

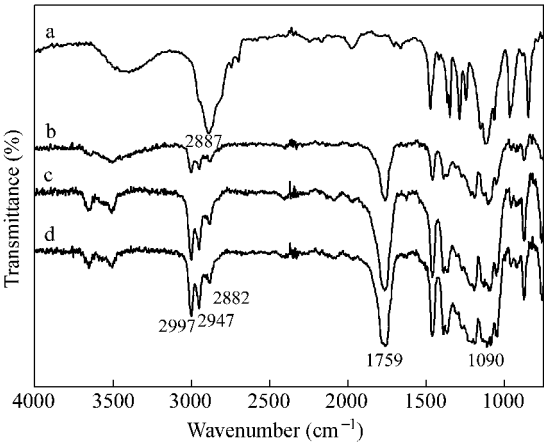


Fig. 1 FT-IR spectra of (a) mPEG₅, (b) PELA_{80.5}, (c) PELA_{120.5} and (d) PELA_{160.5}

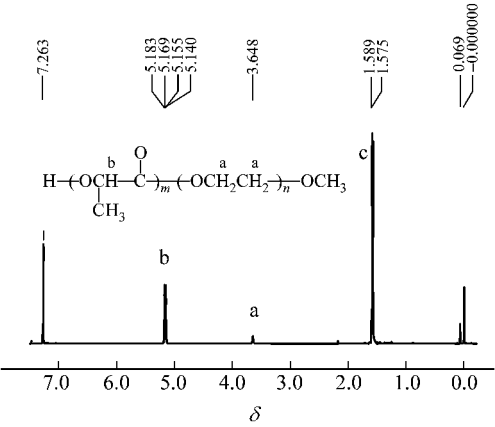


Fig. 2 ¹H-NMR spectrum of PELA_{160.5}

小,即 mPEG 含量的相对增加,PELA 的接触角值逐渐降低;对比相对分子质量相近的 PELA_{80.5}、PELA_{80.2} 和 PELA_{80.75} 可知,随着 mPEG 链长的增加,PELA 的接触角值逐渐降低.这是由于 PLLA 段是疏水链段,mPEG 段是亲水链段,PLLA 段越长,共聚物疏水性越强,接触角值越大;mPEG 段越长,共聚物亲水性越强,接触角值越小.由此看出 mPEG 链段的引入,直接改善了 PELA 共聚物的亲水性.

对合成产物 PELA 进行 DSC 分析,由图 3 可看出,PELA_{160.2}、PELA_{120.2} 和 PELA_{80.2} 3 种共聚物的 DSC 曲线变化趋势基本相同.51.6℃、49.9℃、46.8℃处分别为其玻璃化转变温度 T_g ;105.6℃、100.0℃、90.2℃附近的放热峰为共聚物的冷结晶峰;159.2℃、157.2℃、154.7℃附近的吸热峰为共聚物的熔融峰.由图可见共聚物的 T_g 、冷结晶温

度 T_{cc} 和熔点 T_m 均随 PELA 中 mPEG 相对含量的增加逐渐降低,这是由引入的柔性链段 mPEG 与 PLLA 链段相互作用引起的.

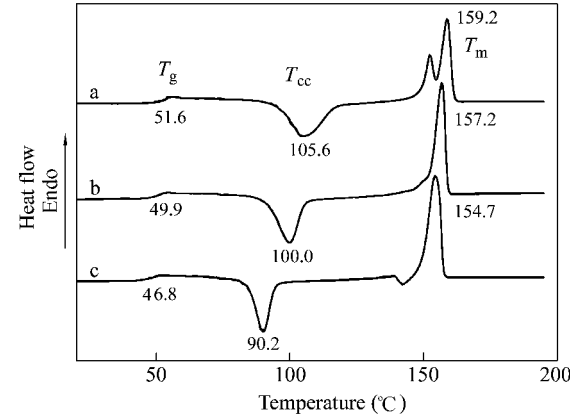


Fig. 3 DSC thermograms of (a) PELA_{160.5}, (b) PELA_{120.5} and (c) PELA_{80.5}

2.2 PELA 的电纺行为

电纺是聚合物溶液或熔体借助于高压电场作用形成喷射细流拉伸进而凝固而形成超细纤维的独特纺丝方法,电纺超细纤维膜具有高的比表面积和孔隙率.将合成产物 PELA 通过普通电纺制备 PELA 超细纤维;同时将 PEO 水溶液分散于 PELA 氯仿溶液形成油包水乳液后进行乳液电纺,制得 E-PEO/PELA 超细纤维膜;并以 PEO 水溶液为内芯、以 PELA 三氟乙醇溶液为外壳溶液,经同轴电纺得到 C-PEO/PELA 超细纤维.由图 4 中的 SEM 形貌可知,3 种超细纤维的表面均比较光滑,没有珠丝、纤维断裂等缺陷.但乳液电纺法和同轴电纺法制备的 E-PEO/PELA 和 C-PEO/PELA 超细纤维略显粗细不均,直径分布较宽.由图 5 中的 E-PEO/PELA 和 C-PEO/PELA 的 TEM 照片可知,乳液电纺和同轴电纺得到的超细纤维均为芯/壳结构,且乳液电纺制备的芯/壳结构超细纤维更加均匀.比较而言,乳液电纺制备芯/壳结构超细纤维操作更简便,且避免了同轴电纺过程中常出现的内外纺丝口不同轴及内外溶剂选择难的问题^[14].

PELA 具有两亲性,亲/疏水链段比例的变化必然导致共聚物亲水性的改变,这可通过测试电纺膜的吸水率来表征.如图 6 所示,对比 PELA_{80.5}、PELA_{120.5} PELA_{160.5} 的吸水率可知,随着 PELA 中 PLLA 链段长度的增加,电纺膜疏水性增强,亲水性减弱,吸水率从 $(348.0 \pm 21.9) \%$ 降低到 $(124.6 \pm 4.2) \%$.E-PEO/PELA 和 C-PEO/PELA 超细纤维

膜由于具有独特的芯/壳结构,同时芯层亲水性聚合物 PEO 的加入进一步提高了亲水性,使得吸水率分别为 $(252.5 \pm 23.9)\%$ 、 $(291.2 \pm 18.1)\%$,明显高于 PELA 超细纤维膜 $(124.6 \pm 4.2)\%$. Zhang 等同样发现^[15],同轴电纺制备的明胶/聚己内酯

芯/壳结构超细纤维与单纯的明胶或聚己内酯超细纤维相比较,具有更好的润湿性.由此可见,电纺膜的吸水性可通过纤维结构及复合纤维的组分来调节. E-PEO/PELA 和 C-PEO/PELA 超细纤维具有相似的结构及组分,故吸水率相近.

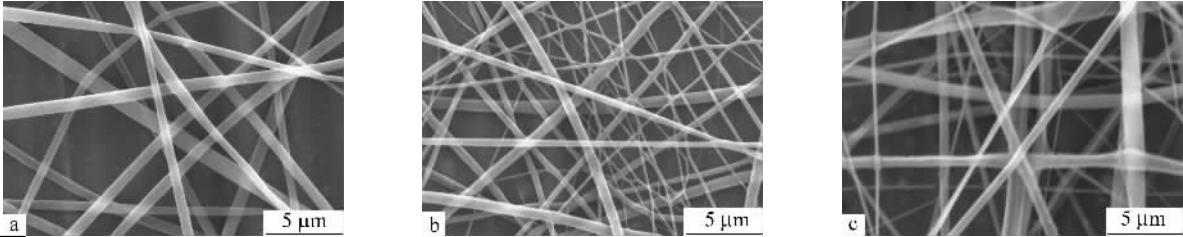


Fig.4 SEM micrographs of electrospun fibers (a) PELA, (b) E-PEO/PELA and (c) C-PEO/PELA



Fig.5 TEM micrographs of electrospun fibers (a) E-PEO/PELA and (b) C-PEO/PELA

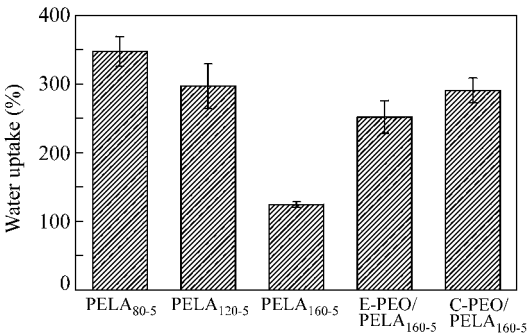


Fig. 6 Water uptake of electrospun membranes

综上所述,以 $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ 为催化剂,以相对分

子质量分别为 5000、2000、750 的 mPEG 为大分子引发剂,引发 LLA 开环聚合,合成了含有不同 PEG 含量及相对分子质量的两亲性共聚物 PELA,通过改变 mPEG 含量和链长可调节 PELA 的亲/疏水性和热性能.分别通过普通电纺、乳液电纺、同轴电纺制备的超细纤维形貌良好,乳液电纺和同轴电纺所得超细纤维均具有芯/壳结构,芯/壳结构及内芯亲水性聚合物 PEO 的存在使 E-PEO/PELA、C-PEO/PELA 超细纤维膜较 PELA 超细纤维膜的吸水率大大提高.

REFERENCES

1 Li Xiaoran(李晓然),Yuan Xiaoyan(袁晓燕). Progress in Chemistry(化学进展),2007,19(6) 973 ~ 981
2 Vila A,Gill H,McCallion O,Alonso M J.J Control Release,2004,98(2) 231 ~ 244
3 Park S J,Kim S H.J Colloid Interf Sci,2004,271 336 ~ 341
4 de Faria T J,de Campos A M,Senna E L. Macromol Symp,2005,229 228 ~ 233
5 Yuan Jianjun(袁建军),Li Yingshun(李英顺),Zhu Huiguang(朱惠光),Cheng Shiyuan(程时远),Jiang Lei(江雷) Feng Linxian(封麟先),Fan Zhiqiang(范志强). Acta Polymerica Sinica(高分子学报),2004,(1) 1 ~ 7
6 Zhang X F,Li Y X,Chen X S,Wang X H,Xu X Y,Liang Q Z,Hu J L,Jiang X B. Biomaterials,2005,26 2121 ~ 2128
7 Chew S Y,Wen J,Yim E F,Leong K W. Biomacromolecules,2005,6 2017 ~ 2024
8 Zeng J,Xu X Y,Chen X S.J Control Release,2003,92 227 ~ 231
9 Zhang Y Z,Wang X,Feng Y,Li J,Lim C T,Ramakrishna S. Biomacromolecules,2006,7 1049 ~ 1057
10 Jiang H L,Hu Y Q,Li Y,Zhao P C,Zhu K J,Chen W.J Control Release,2005,108 237 ~ 243

11 He C L,Huang Z M,Han X J,Liu L,Zhang H S,Chen L S.J Macromol Sci B,2006,45 515 ~ 524
12 Xu X L,Yang L X,Xu X Y,Wang X,Chen X S,Liang Q Z,Zeng J,Jing X B.J Control Release,2005,108 33 ~ 42
13 Qi H X,Hu P,Xu J,Wang A J. Biomacromolecules,2006,7 2327 ~ 2330
14 Bazilevsky A V,Yarin A L,Megaridis C M.Langmuir 2007,23 2311 ~ 2314
15 Zhang Y Z,Ouyang H W,Lim C T,Ramakrishna S,Huang Z M.J Biomed Mater Res Part B :Appl Biomater,2005,72B 156 ~ 165

SYNTHESIS OF POLY(ETHYLENE GLYCOL)-*b*-POLY(L-LACTIC ACID)
DIBLOCK COPOLYMERS AND FORMATION OF THEIR ELECTROSPUN FIBERS

ZHAO Yanan, LI Xiaoran, YUAN Xiaoyan

(School of Materials Science and Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072)

Abstract In order to improve the hydrophilicity of poly(lactic acid),poly(ethylene glycol)-*b*-poly(L-lactic acid) diblock copolymers (PELA) with different relative molecular masses and compositions were synthesized by ring-opening polymerization of L-lactide (LLA) with Sn(Oct)₂ as the catalyst and methoxy poly(ethylene glycol) (mPEG) as the initiator. The structure and properties were investigated by Fourier transform infrared spectroscopy, proton nuclear magnetic resonance, contact angle measurements and differential scanning calorimetry. Results indicated that the relative molecular mass of PELA could be controlled by adjusting the feed ratio of mPEG to LLA, and the hydrophilicity of PELA increased with the increase of amount and chain length of mPEG, but the values of *T_g*, *T_{cc}*, *T_m* of PELA decreased. Ultrafine fibrous PELA membranes were prepared by traditional electrospinning from a 0.2 g/mL PELA solution in a mixture of chloroform and *N,N*-dimethylformamide (90:10, V/V), and fibrous composite membranes with water-soluble poly(ethylene oxide) (PEO) as the core polymer were produced by emulsion electrospinning from a W/O emulsion solution of PEO/PELA in water/chloroform (E-PEO/PELA) and coaxial electrospinning from an aqueous PEO solution as the inner polymer solution and a PELA solution in 2,2,2-trifluoroethyl alcohol as the outer polymer solution (C-PEO/PELA), respectively. Characterization by scanning electron microscope and transmission electron microscope verified the fine fiber morphology of the above three kinds of the obtained electrospun fibers. The hydrophilicity of the electrospun PELA membranes increased with their content of mPEG. Core/shell E-PEO/PELA and C-PEO/PELA fiber structures were obtained by both emulsion electrospinning and coaxial electrospinning, meanwhile their hydrophilicity was better than that of the electrospun PELA membrane because of the special core/shell fiber structure and PEO in the core.

Keywords Poly(ethylene glycol)-*b*-poly(L-lactic acid) copolymer, Hydrophilicity, Electrospinning, Ultrafine fiber