

·研究简报·

低分子量结晶性丙交酯/乙交酯与己内酯/乙交酯共聚物 热转变温度的组成与分子量依赖性*

姬 斌 吴林波**

(浙江大学化工系高分子工程研究所 聚合反应工程国家重点实验室 杭州 310027)

摘 要 以1,4-丁二醇为引发剂、辛酸亚锡为催化剂,通过L-丙交酯(LLA)、乙交酯(GA)、 ϵ -己内酯(CL)的开环共聚,制得了低分子量的端羟基结晶性 LLA/GA 共聚物(PLLGA)和 CL/GA 共聚物(PCG),分别以 FTIR、 ^1H -NMR、GPC、DSC 对其微结构和热转变温度进行了表征,重点考察了其热转变温度的组成、分子量依赖性。结果表明,利用辛酸亚锡/二元醇引发开环聚合,通过改变单体配比和单体/引发剂配比,可方便地调控共聚物的组成和分子量。通过改变共聚物的组成和分子量,可在较宽的范围内调节共聚物的热转变温度,并得到了玻璃化温度和熔点与组成、分子量之间定量的经验关系式。

关键词 可生物降解聚合物,可生物降解形状记忆聚合物,端羟基聚酯,玻璃化温度,熔点

聚L-丙交酯(PLLA)、聚乙交酯(PGA)、聚己内酯(PCL)及其共聚物等脂肪族聚酯具有良好的生物降解性和生物相容性,是常见的生物医用材料,广泛用作外科植入物、药物控释载体、组织工程支架等^[1]。通常采用金属化合物/醇体系催化/引发环酯单体进行开环聚合来合成相应的脂肪族聚酯。这类反应往往呈活性聚合特征^[2],因而可方便地进行分子设计。通过单体/引发剂配比调控分子量,获得不同分子量的窄分布的聚合物。采用多元醇为引发剂,得到多官能团的端羟基聚合物。

随着生物医用材料的发展,医用弹性体^[3~7]、可生物降解形状记忆高分子(BSMP)^[8~17]、化学键合药物载体^[18]等新型生物材料因其具有独特的功能和性能,在学术界和医疗界受到越来越多的关注。它们的合成往往需要用到多官能团的端羟基脂肪族(共)聚酯,如双官能团的端羟基聚酯经扩链或交联反应可制得热塑性的多嵌段共聚物^[5~13]或热固性的化学交联共聚物^[14~16],用作可降解弹性体或形状记忆高分子;多官能团的端羟基聚合物可键合药物,用作药物载体^[18]。

对BSMP而言,除形状固定率和恢复率之外,热转变温度、降解速率和力学性能等也是其关键性能,通过分子设计如改变BSMP中共聚物链段的组成、分子量及结晶性可对它们进行调节。不论是热塑性还是热固性BSMP,其热转变温度(熔点

和玻璃化温度)对材料的加工、形变(二次加工)、形状恢复和力学性能均有重要影响,在材料设计和合成时往往需要加以精确调控,以满足应用的要求。对热塑性的多嵌段BSMP,一般要求其软段的转变温度(熔点或玻璃化温度)应稍高于体温,硬段的转变温度(一般为熔点)高于软段的转变温度至少20℃以上,且在体内湿环境时其玻璃化温度应高于体温。尽管已有不少文献报道过端羟基脂肪族聚酯的热转变温度,但报道集中在均聚物^[11]或单一组成^[11]、单一分子量^[19]的共聚物,缺乏在较宽的组成、分子量范围内的报道,不能满足材料设计的要求。

本文采用辛酸亚锡/1,4-丁二醇催化/引发L-丙交酯/乙交酯(LLA/GA)、己内酯/乙交酯(CL/GA)开环共聚,合成了组成范围100/0~80/20、分子量范围2000~14000的端羟基PLLGA、PCG结晶性共聚物,对其结构和热转变温度进行了表征,得到了熔点及玻璃化温度与共聚物组成和分子量之间的定量关系,为BSMP的分子设计提供依据。

1 实验原料

L-乳酸(90 wt%水溶液,江西武藏野生物化工有限公司)、羟基乙酸(99%,杭州大洋纳米技术有限公司)直接使用; ϵ -己内酯(CL,AR,上海化学试剂)在使用前先用 CaH_2 干燥,然后减压蒸馏;1,4-丁二醇(BDO,AR,上海化学试剂)经减压蒸馏提

纯后使用. L-丙交酯(LLA)、乙交酯(GA)分别以 L-乳酸、羟基乙酸为原料按文献[20,21]方法合成. 氯仿、甲醇均为 AR 级.

2 PLLGA 和 PCG 的合成

PLLGA 和 PCG 按文献[22]方法在无水无氧条件下经开环聚合制得. 在经充分抽/烤处理的安培瓶中加入 LLA (6.02 g, 41.8 mmol)、GA (0.539 g, 4.64 mmol)、BDO (0.1 g, 1.1 mmol), 搅拌均匀, 再加入催化剂辛酸亚锡(0.0033 g, 0.0082 mmol, 0.05 wt%), 混匀、抽真空后封管, 在 140℃ 下反应 48 h, 产物溶解在氯仿中, 用过量的甲醇沉淀, 沉淀物经多次洗涤后在 75℃ 真空下干燥 48 h, 所得样品记为 PLLGA90/10 (6000). 按照惯例, 本文直接以 PLLGA x/y (z) 和 PCG x/y (z) 来表示单体组成为 LLA/GA x/y (or CL/GA x/y)、设计数均分子量为 z 的 PLLGA 和 PCG 共聚物.

PLLGA, $^1\text{H-NMR}$ (400 M, CDCl_3 , δ)^[23]: 5.12 ~ 5.24 (m, CH), 4.68 ~ 4.90 (m, CH_2), 1.40 ~ 1.78 (d, CH_3), 4.12 ~ 4.24 (d, CH-OH), 4.32 ~ 4.41 (m, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 2.47 ~ 2.52 (OH). PCG, $^1\text{H-NMR}$ ^[24]: 1.30 ~ 1.51 (t, $\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{O}$), 1.53 ~ 1.80 (t, $\text{COCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{O}$, $\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.24 ~ 2.36 (t, $\text{COCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{O}$), 3.99 ~ 4.12 (t, $\text{CO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{O}$), 4.54 ~ 4.91 (m, COCH_2O). PLLGA FTIR (cm^{-1}): 1754 (C=O), 3500 (OH), 1089.4 ($\text{H}_2\text{C-OH}$), 1130.0 (HC-OH).

3 表征方法

分别采用傅立叶变换红外光谱仪 (FTIR, Nicolet5700) 和氢核磁共振谱仪 ($^1\text{H-NMR}$, AC-80, 400 M, 德国 BRUKER 公司) 表征聚合物的微结构. FTIR 测试采用液膜法; $^1\text{H-NMR}$ 测试以氘代氯仿为溶剂, TMS 为内标.

采用 GPC (Waters 150C, 美国 Waters 公司) 表征聚合物的分子量及其分布. 3 根 Waters HR4、HR3、HR2 色谱柱串联排列, 测量范围为 $600 \sim 7 \times 10^5$, 检测器为 waters 2414 示差折光仪. 四氢呋喃为流动相, 流量为 1.0 mL/min, 进样量为 50 μL . 以窄分布聚苯乙烯为标样, 普适校正法计算分子量. 因缺乏共聚物的 K, α 常数, 且共聚物中 GA 单元含量较低, 因此, 采用分别 PLLA、PCL 均聚物的 K, α 常数来计算 PLLGA、PCG 共聚物的分子量. 所用 K, α 常数为 $K_{\text{PS}} = 1.258 \times 10^{-4}$, $\alpha_{\text{PS}} = 0.717$,

$$K_{\text{PLLA}} = 5.4 \times 10^{-4}, \alpha_{\text{PLLA}} = 0.639, K_{\text{PCL}} = 1.09 \times 10^{-3}, \alpha_{\text{PCL}} = 0.600^{[25]}.$$

采用差示扫描量热仪 (DSC, Perkin ELMER DSC7) 观测聚合物的热转变. 样品量约为 6 ~ 7 mg, 从 20℃ 开始升温, 升温速率为 10 K/min, 至 180℃ 后保持 5 min, 然后以 10 K/min 降温至 20℃, 保持 5 min, 再次以 10 K/min 升温至 180℃.

4 端羟基结晶性 PLLGA、PCG 的合成与表征

PLLA、PCL、PGA 均为结晶性聚合物, 其共聚物则根据组成和分子量的不同既可是结晶性聚合物也可成无定型聚合物^[26]. 一般而言, L-LA 含量高于 75% 的 PLLGA 为结晶性共聚物, 具有高的熔点和高于体温的玻璃化温度, 具有较高的力学性能, 适合用作 BSMP 的硬段; CL 含量高于 75% 的 PCG 也为结晶性共聚物, 具有高于体温的熔点和很低的玻璃化温度, 其熔点和降解速率可调, 适合用作 BSMP 的软段 (即开关链段, 熔点即为开关温度). 但是, 当聚合物数均分子量低于 2000 时, 即使在上述的组成范围内往往也难以结晶^[5]. 因此, 本文采用辛酸亚锡/丁二醇体系催化/引发 LLA/GA 和 CL/GA 开环共聚, 合成了 PLLGA 和 PCG 两类共聚物, 每一类 3 种组成 (LLA/GA 或 CL/GA 100/0、90/10、80/20), 每一组成至少 5 个不同的分子量 (4000、6000、8000、10000、14000).

LLA/GA 和 CL/GA 开环共聚体系均高转化率 (91.5% ~ 98.5%) 地得到了相应的共聚物 PLLGA 和 PCG. 由于该聚合体系具有“活性”可控的特征^[22], 所得聚合物的分子量分布较窄, 多分散指数为 1.08 ~ 1.49 (大部分低于 1.3), 实测数均分子量 ($M_{n,\text{GPC}}$) 与设计分子量 ($M_{n,\text{cal}} = (M/I) x M_m$, M_m 为单体的平均分子量) 基本一致, 误差小于 8.4%, 表明 M_n 可由单体/引发剂配比 M/I 和单体转化率 x 控制.

$^1\text{H-NMR}$ 和 FTIR 表征均证实端羟基的存在, 由 $^1\text{H-NMR}$ 还可得到共聚物组成. 对 PLLGA 共聚物, 根据 4.68 ~ 4.90 (CH_2) 和 5.12 ~ 5.24 (CH) 的峰面积, 可计算出 GA 的含量^[20], 分别为 12.7% (PLLGA90/10)、21.6% (PLLGA80/20); 对 PCG 共聚物, 根据 2.24 ~ 2.36 (CH_2) 和 4.54 ~ 4.91 (CH_2) 的峰面积, 可计算出 GA 的含量^[27], 分别为 20.6% (PCG90/10)、32.2% (PCG80/20). 由于 GA 的竞聚率大于 LLA 和 CL 的竞聚率^[20,28], 两种共聚物中 GA 的含量均高于混合单体中 GA 的含量.

但为方便起见,本文仍按照惯例,直接以单体组成表示共聚物组成.

5 端羟基结晶性 PLLGA、PCG 的热转变

不同组成的端羟基结晶性 PLLGA、PCG 的典型 DSC 曲线见图 1. 由于聚合物样品在后处理过程中经历了充分的结晶,因而第一次扫描时所有的样品均出现明显的熔融峰,而无明显的结晶峰和玻璃化转变. 第二次扫描过程中,PLLGA 样品出现了明显的玻璃化转变(PCG 的玻璃化温度低于测试温度范围),但是,除 PLLGA100/0 在约 100℃ 出现结晶峰外,其它聚合物均未出现明显的结晶峰,而且随着共聚物中 GA 含量的增大,熔融峰面积逐渐减小,乃至不再出现熔融峰. 这些热转变特征表明,在 PLLA 和 PCL 链中引入共聚组分 GA,部分破坏了均聚物的结构规整性,导致结晶能力明显下降,结晶速度慢,即使是 PLLA、PCL 均聚物,在 10 K/min 的升温速率下也来不及充分结晶.

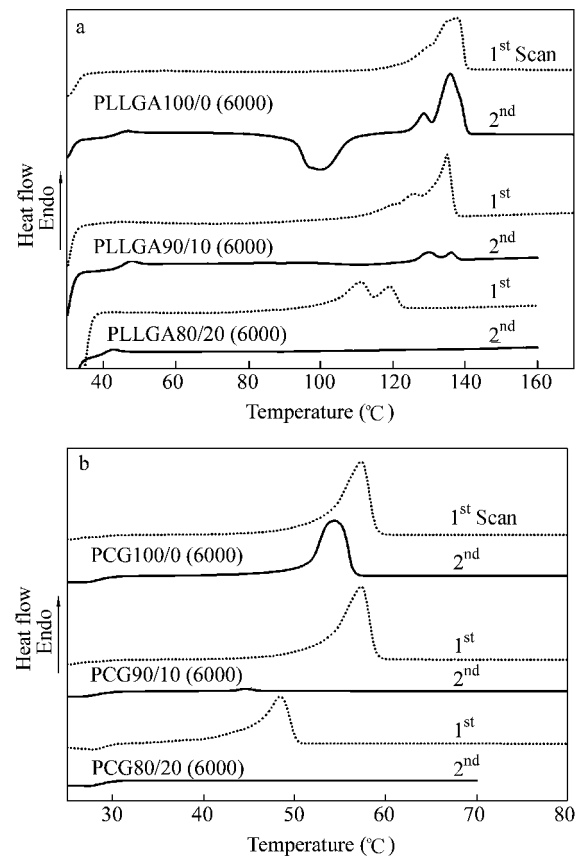


Fig. 1 Typical DSC curves of PLLGA (a) and PCG (b) with different compositions but nearly same M_n of 6000

由第二次扫描的 DSC 曲线,得到不同组成和分子量的 PLLGA 的玻璃化温度(T_g),结果见图 2. PLLA 均聚物(即 PLLGA100/0)的 T_g 随分子量增

大而逐渐升高,至分子量高于约 2×10^4 时不再明显升高;PLLGA90/10 和 PLLGA80/20 的 T_g 变化规律类似,至分子量高于约 1×10^4 时不再明显升高,但 T_g 明显低于 PLLA. T_g 对分子量的依赖性归结于链端含量的影响,因而 T_g 与数均分子量的倒数呈线性关系,即 $T_g = T_g(\infty) - K/M_n^{[29]}$,见图 2(b). $T_g(\infty)$ 为直线的截距, K 为直线的斜率,其值见表 1.

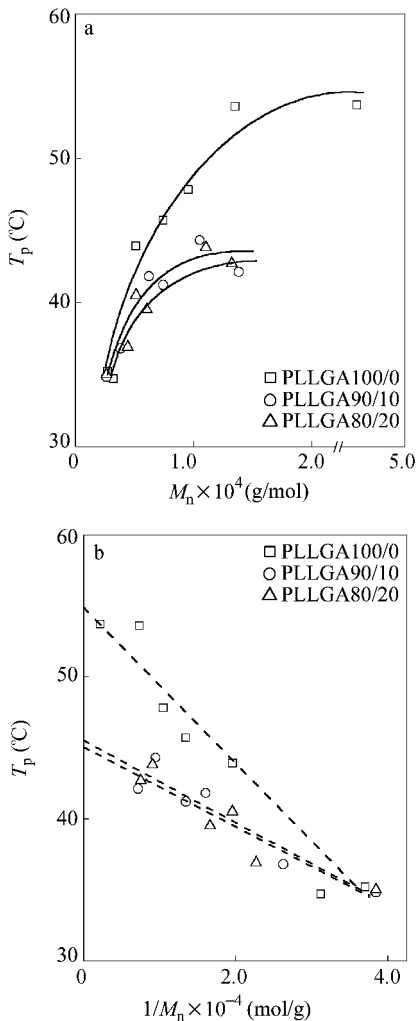


Fig. 2 Dependence of the glass transition temperature (T_g) of PLLGAs with different compositions on the number average molecule weight (M_n) (a) and its reciprocal ($1/M_n$) (b)

由第一次扫描的 DSC 曲线,得到不同组成和分子量的 PLLGA 和 PCG 的熔点(T_m),结果见图 3、4. 可见,与均聚物 PLLA、PCL 相比,共聚物 PLLGA、PCG 中由于 GA 共聚单元的引入,分子链结构的规整性降低,结晶不完善,因而熔点明显降低,熔融焓也下降. 均聚物和共聚物的熔点均随分子量增大而升高,与数均分子量的倒数成线性关

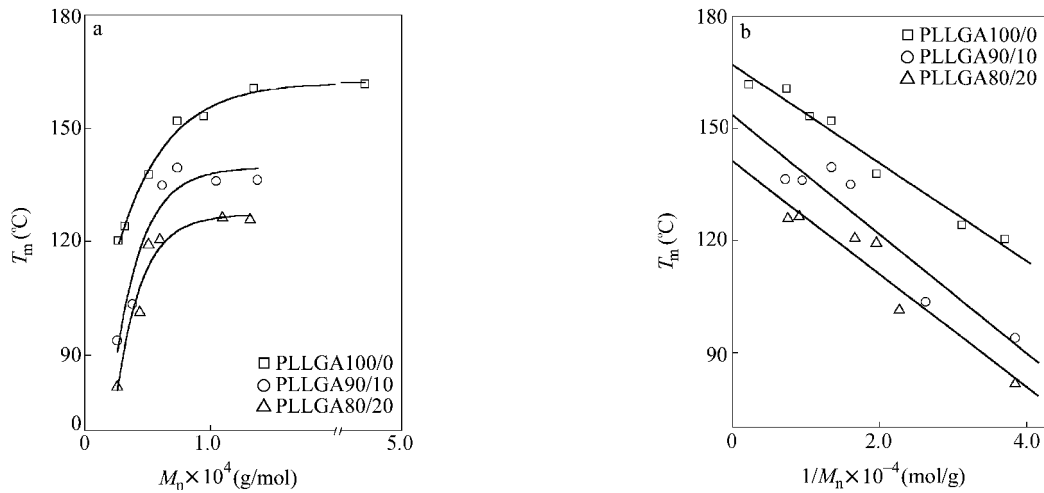


Fig. 3 Dependence of the melt point (T_m) of PLLGAs with different compositions on the number average molecule weight (M_n) (a) and its reciprocal ($1/M_n$) (b)

Table 1 The parameters of $T_g(\infty)$ and K of PLLGA in $T_g = T_g(\infty) - K/M_n$ and $T_m(\infty)$ and K' of PLLGA and PCG in $T_m = T_m(\infty) - K'/M_n$

Polymer	$T_g(\infty)$ (°C)	$K \times 10^{-4}$	Polymer	$T_m(\infty)$ (°C)	$K' \times 10^{-5}$	Polymer	$T_m(\infty)$ (°C)	$K' \times 10^{-4}$
PLLGA100/0	54.9	5.49	PLLGA100/0	167.1	1.32	PCG100/0	60.9	2.67
PLLGA90/10	45.5	2.89	PLLGA90/10	153.6	1.60	PCG90/10	52.6	2.96
PLLGA80/20	45.1	2.80	PLLGA80/20	141.2	1.51	PCG80/20	44.5	3.13

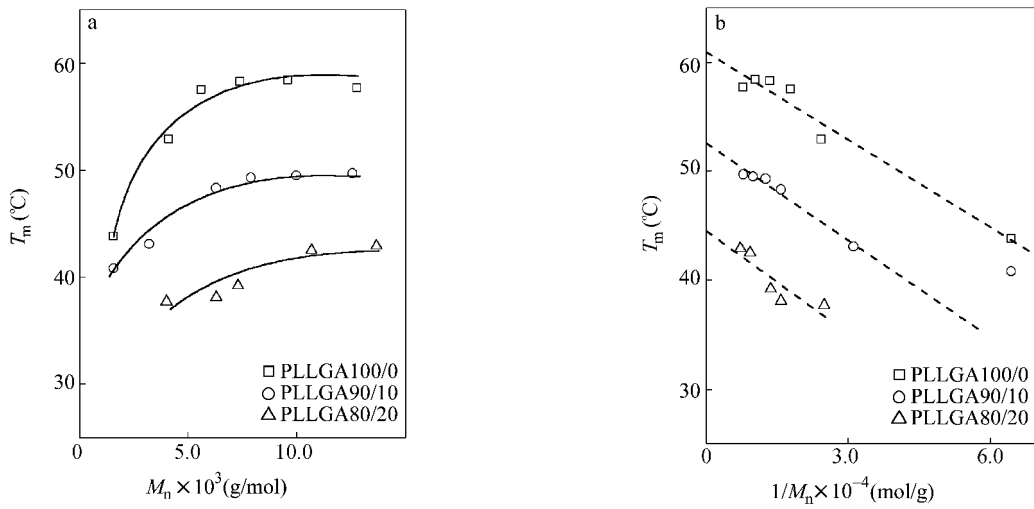


Fig. 4 Dependence of the melt point (T_m) of PCGs with different compositions on the number average molecule weight (M_n) (a) and its reciprocal ($1/M_n$) (b)

系,即 $T_m = T_m(\infty) - K'/M_n$. $T_m(\infty)$ 为直线的截距, K' 为直线的斜率,其值见表 1.

可见,在实验范围内, $T_m(\infty)$ 值与共聚物组成成线性关系,而 K' 值基本与组成无关. PLLGA 的 $T_m(\infty)$ 可表示为 $166.9 \sim 129.5\phi_{GA}$ (ϕ_{GA} 为单体组成中 GA 含量), K' 的平均值为 1.48×10^5 ; PCG 的 $T_m(\infty)$ 可表示为 $60.4 \sim 82.0\phi_{GA}$, K' 的平均值为 2.92×10^4 . 因此, PLLGA 和 PCG 的熔点与组成

和分子量的关系可分别由式(1)和(2)统一表示.

$$\text{PLLGA } T_m = 166.9 - 129.5\phi_{GA} - 1.48 \times 10^5/M_n \tag{1}$$

$$\text{PCG } T_m = 60.4 - 82.0\phi_{GA} - 2.92 \times 10^4/M_n \tag{2}$$

综上所述,采用“活性”可控开环共聚合成了组成范围 100/0 ~ 80/20、分子量范围 2000 ~ 14000 的端羟基结晶性 PLLGA 和 PCG,其共聚物组成可

由单体组成调节,分子量可由单体/引发剂配比和转化率调节.引入 GA 共聚单元后导致 PLLGA 和 PCG 共聚物的结晶性减弱,玻璃化温度和熔点分别低于 PLLA 和 PCL 均聚物,但均随分子量增大而升高,因而能在一定的范围内由共聚物组成和

分子量进行调节.获得了它们之间定量的经验关系式,据此可根据需要在一定组成和分子量范围内设计共聚物的组成和分子量,以使其玻璃化温度和熔点满足材料设计要求.

REFERENCES

1 Albertsson A C,Varma I K. *Adv Polym Sci*,2002,157 1 ~ 40

2 Stridsberg K M,Ryner M,Albertsson A C. *Adv Polym Sci*,2002,157 41 ~ 65

3 Wang Y D,Ameer G A,Sheppard B J,Langer R. *Nature Biotechnology*,2002,20 602 ~ 606

4 Yang J,Webb A R,Ameer G A. *Adv Mater*,2004,16(6) 511 ~ 516

5 Cohn D,Salomon A H. *Biomaterials*,2005,26 2297 ~ 2305

6 Ryner M,Albertsson A C. *Biomacromolecules*,2002,3 601 ~ 608

7 Zhang Z,Grijpma D W,Feijen J. *Macromo Chem Phys*,2004,205 867 ~ 875

8 Lendlein A,Langer R. *Science*,2002,296 1673 ~ 1676

9 Lendlein A,Kelch S. *Angew Chem Int Ed*,2002,41 2034 ~ 2057

10 Alteheld A,Feng Y,Kelch S,Lendlein A. *Angew Chem Int Ed*,2005,44 1188 ~ 1192

11 Min C C,Cui W J,Bai J Z,Wang S G. *Polym Adv Technol*,2005,16 608 ~ 615

12 Ping P,Wang W S,Chen X S,Jing X B. *Biomacromolecules*,2005,6 587 ~ 592

13 Wang W S,Ping P,Chen X S,Jing X B. *Euro Polym J*,2006,42 1240 ~ 1249

14 Kelch S,Steuer S,Schmidt A M,Lendlein A. *Biomacromolecules*,2007,8 1018 ~ 1027

15 Lendlein A,Schmidt A M,Schroeter M,Langer R. *J Polym Sci Part A Polym Chem*,2005,43 1369 ~ 1381

16 Zhu G,Liang G,Xu Q,Yu Q. *J Appl Polym Sci*,2003,90 1589 ~ 1595

17 Zheng X T,Zhou S B,Li X H,Weng J. *Biomaterials*,2006,27 4288 ~ 4295

18 Choi Y K,Bae Y H,Kim S W. *Macromolecules*,1998,31 8766 ~ 8774

19 Lendlein A,Neuenschwander P,Suter U W. *Macromol Chem Phys*,2000,201 1067 ~ 1076

20 Gilding D K,Reed A M. *Polymer*,1979,20 1459 ~ 1464

21 Hyon S H,Jamshidi K,Ikada Y. *Biomaterials*,1997,18 1503 ~ 1508

22 Korhonen H,Helminen A,Seppala J. *Polymer*,2001,42 7541 ~ 7549

23 Piotr D,Janusz K,Henryk J,Maciej B. *Macromolecules*,2001,34 5090 ~ 5098

24 Cai Q,Bai J Z,Wang S G. *Polymer*,2002,43 3585 ~ 3591

25 Kubies D,Scudla J,Puffr R. *Euro Polym J*,2006,42 888 ~ 899

26 Södergård A,Stolt M. *Prog Polym Sci*,2002,27 1123 ~ 1163

27 Kasperczyk J. *Makromol Chem Phys*,1999,200 903 ~ 910

28 Pack J W,Kim S H,Cho I-W,Park S Y,Kim Y H. *J Polym Sci Part A Polym Chem*,2002,40(4) 544 ~ 554

29 He Manjun(何曼君),Chen Weixiao(陈维孝),Dong Xixia(董西侠). *Polymer Physics*(Revised edition)(高分子物理修订版). Shanghai(上海): Fudan University Press(复旦大学出版社),1997. 255

COMPOSITION AND MOLECULE WEIGHT DEPENDENCES OF THERMAL TRANSITION TEMPERATURES OF DIHYDROXY-TELECHELIC POLY(LLA-*co*-GA) AND POLY(CL-*co*-GA) CRYSTALLINE POLYMERS

JI Bin, WU Linbo

(The State Key Lab of Chemical Engineering (Polymer Reaction Engineering Division),
Institute of Polymer Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027)

Abstract Hydroxy-telechelic aliphatic (co)polyesters are important building blocks of biodegradable multiblock copolymers which can be used as biodegradable elastomers and biodegradable shape memory polymers (BSMPs). For BSMPs, the transition or switch temperature at which the shape memory effect takes place is determined by the thermal transition temperature of the reversible phase or soft segments, and the shape memory properties and mechanical properties are mainly affected by the condensed state of the fixed phase or hard segments. Therefore, the thermal transition temperatures of hydroxy-telechelic aliphatic (co)polyesters are critical parameters for successful design of BSMPs. This article aims to report the relationship among the thermal transition temperature of two important hydroxy-telechelic aliphatic copolyesters, poly(L-lactide-co-glycolide) (PLLGA) and poly(ϵ -caprolactone-co-glycolide) (PCG), and their molecular weight and copolymer composition.

Hydroxy-telechelic PLLGA and PCG are synthesized via ring-opening copolymerization of L-lactide and glycolide (LLA/GA) and ϵ -caprolactone and glycolide (CL/GA) using 1,4-butanediol as initiator and stannous octoate as catalyst at 140°C. After dissolving in chloroform, precipitated from methanol and drying under vacuum at 75°C for 48 h, purified PLLGA and PCG were obtained and characterized by FTIR, $^1\text{H-NMR}$, GPC and DSC.

The polymerization took place in a living/controlled manner, and the molecular weight was adjusted by the monomer/initiator ratio in the range of 2000 ~ 14000. The polydispersity index ranged from 1.1 to 1.3. The GA content in the copolymers is of 0 ~ 0.22 for PLLGA and 0 ~ 0.32 for PCG and can be adjusted by the GA content in monomer feed (ϕ_{GA} , 0 ~ 0.2). The contents of GA in copolymers are higher than ϕ_{GA} because of higher reactivity ratio of GA than LLA and CL. For convenience, ϕ_{GA} was used to denote the copolymer composition. The FTIR and $^1\text{H-NMR}$ spectra indicate that the copolymers are hydroxy-telechelic.

The DSC results indicate that the copolymers with above mentioned copolymer composition and molecular weight are all semi-crystalline polymers. The melt temperatures (T_m) of both PLLGA and PCG were determined from the second scan. The T_m ranged from 37°C to 58°C for PCG and from 80°C to 162°C for PLLA. They increased with increasing the molecular weight but decreased with increasing the copolymer composition. The glass transition temperature (T_g) of PLLGA was obtained from the second scan and ranged from 35°C to 54°C. It also increased with increasing the molecular weight but decreased with increasing the copolymer composition. By plotting T_g and T_m s with the reciprocal of number average molecular weight (M_n), linear relationships, $T_g = T_g(\infty) - K/M_n$ and $T_m = T_m(\infty) - K'/M_n$, are observed. For T_m , the interceptions $T_m(\infty)$ are linearly decreased with increasing ϕ_{GA} , but the slope K' is independent of ϕ_{GA} . Therefore, experiential linear equations $T_m = T_m(\text{H}) - A\phi_{\text{GA}} - K'/M_n$ have been established to describe their relationship, in which $T_m(\text{H})$ is the melt temperature of PLLA and PCL homopolymers. For PLLGA, the values of $T_m(\text{H})$, A and K' are 166.9, 129.5 and 1.48×10^5 , respectively. For PCG, they are 60.4, 82.0 and 2.92×10^4 , respectively. From these results, one can design and synthesize hydroxy-telechelic PLLGA and PCG copolymers and corresponding shape memory multiblock copolymers with desired transition temperatures.

Keywords Biodegradable polymers, Biodegradable shape memory polymers, Hydroxyl telechelic polyester, Glass transition temperature, Melting point