

可生物降解多嵌段聚(酯-氨酯)的合成及其热致形状记忆性质*

袁 征 姬 斌 吴林波**

(浙江大学化工系高分子工程研究所 化学工程联合国家重点实验室聚合反应工程实验室 杭州 310027)

摘 要 以端羟基 L-丙交酯/乙交酯共聚物(PLLG-diol)和端羟基 ϵ -己内酯/乙交酯共聚物(PCG-diol)为硬段和软段,通过与二异氰酸酯反应制得了软、硬分子量和组成均可调的多嵌段聚(酯-氨酯),表征了它们的形状记忆行为。多嵌段聚(酯-氨酯)具有良好的形状记忆性质,应变固定率达 98% ~ 99.5%,应变恢复率达 93% ~ 98.5%。通过转变温度的调节,可使多嵌段聚(酯-氨酯)在 37℃ 体温下不发生形状变化,而在稍高于体温的温度(40 ~ 50℃)下恢复原始形状,其形状恢复速率可通过温度和升温速率来调节。

关键词 生物降解聚合物, 形状记忆, 生物降解形状记忆聚合物, 端羟基聚酯低聚物

可生物降解热致形状记忆聚合物(热致 BSMPs)是一种同时具有生物相容性、生物降解性和热致形状记忆功能的聚合物,在生物医用领域有着良好的应用前景,近年来成为生物医用材料研究的热点^[1~10]。与传统的医用形状记忆合金(SMA)相比,热致 BSMP 具有很大的优越性。(1) 可生物降解,故不必在手术后取出,可免除患者二次手术的痛苦;(2) 应变可达 100% ~ 400%,远大于 SMA (8%),适用范围广;(3) 植入后可进行 NMR、CT 和 X 光检查;(4) 易加工;(5) 转变温度、降解速率、力学性能可通过材料结构设计进行调控。因此,作为一种新的功能性生物医用材料,热致 BSMP 赋予现有的可生物降解医用材料形状记忆功能,可部分替代传统的 SMA,有望用于力学性能要求相对较低的医用植入物,如手术缝合线^[1,11]、介入治疗支架^[12]、血管接合/绑扎^[13]、骨或肌腱固定器件^[14]等。

BSMP 主要可分为两大类,即化学交联的网状 BSMP^[5,7,10]和物理交联的多嵌段共聚物^[1,3,4,6,8,9]。多嵌段共聚物由软段和硬段相间排列组成,由于二者不相容,发生微相分离,分别形成可逆相和固定相,固定相作为物理交联点。由于具有热塑性,多嵌段共聚物具有更好的加工性,同时还具有更好的结构设计柔性、更宽的性能可调范围以及更好的生物降解性,因而更多地受到研究开发者的青睐。

具有实用意义的 BSMP 应具有以下特性。(1) 优良的生物相容性;(2) 优良的生物降解吸收性

和可控的降解速率;(3) 合适的形状恢复温度,即在体温下保持形状不变,而在稍高于体温的温度下恢复形状,以利于手术的进行;(4) 高的应变固定率和应变恢复率,可控的应变恢复速率;(5) 植入后具有与植入部位组织相当的力学性能,力学性能与降解速率可独立地调控。尽管近年来 BSMP 的研究已有不少的报道,但不同程度地存在转变温度过高或过低、力学性能较低、不可完全降解或力学性能和降解速率不可独立调控等问题,尚不能完全满足上述要求。

我们通过分子设计,由开环共聚分别合成了端羟基 L-丙交酯/乙交酯共聚物(PLLG-diol)和 ϵ -己内酯/乙交酯共聚物(PCG-diol),将其作为硬段和软段,进一步通过与二异氰酸酯反应制得了多嵌段聚(酯-氨酯),用作 BSMP。该 BSMP 的形状记忆转变温度取决于软段的熔点,力学性能主要取决于硬段的力学性能,而降解速率主要取决于软段的降解速率,而这些要素均与软、硬段共聚物的分子量和组成有关,因而,通过独立调节软段和硬段预聚物的分子量和组成,有望实现转变温度、力学性能和降解速率的独立调控。在前文^[15]中我们已经报道了端羟基预聚物的热转变温度与分子量和共聚物组成的关系,本文报道多嵌段聚(酯-氨酯)的合成及其形状记忆性能。

1 实验部分

1.1 实验原料

L-乳酸(90%水溶液,江西武藏野生物化工有

* 2008-05-04 收稿,2008-07-10 修稿 国家自然科学基金(基金号 20674067,20406018,20304012)资助项目; ** 通讯联系人, E-mail:

wulinbo@zju.edu.cn

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)经CaH₂干燥和减压蒸馏后使用;1,4-丁二醇(BDO,分析纯,上海化学试剂)和甲苯二异氰酸酯(TDI,80:20,工业级,华峰集团赠)经减压蒸馏后使用.1,2-二氯乙烷、甲醇均为分析纯试剂,直接使用.

Table 1 Number average molecular weight, polydispersity, and thermal transition temperatures of segmented poly(ester-urethane)s and the corresponding macrodiols, PLLG-diol and PCG-diol

Symbol ^a	PLLG-diol				PCG-diol			P(PLLG- <i>mb</i> -CG) multi block copolymer ^c			
	<i>M</i> _{n, GPC}	PDI	<i>T</i> _g ^b (°C)	<i>T</i> _m (°C)	<i>M</i> _{n, GPC}	PDI	<i>T</i> _m (°C)	<i>M</i> _{n, GPC}	PDI	<i>T</i> _{m1} ^d (°C)	<i>T</i> _{m2} ^e (°C)
100/0, 4000	3200	1.29	34.7	124.1	4100	1.18	52.9	24000	1.65	—	123.5
100/0, 6000	5100	1.08	43.9	137.8	5600	1.15	57.5	24000	1.56	50.5	127.7
100/0, 8000	7400	1.08	45.7	151.9	7400	1.18	58.3	62000	1.48	52.5	144.8
100/0, 10000	9500	1.08	47.8	153.1	9600	1.20	58.4	64000	1.40	—	143.1
100/0, 14000	13500	1.11	53.6	160.5	12800	1.36	57.7	26000	1.22	61.2	136.5
90/10, 4000	3800	1.10	36.8	103.5	3200	1.17	43.1	33000	1.98	63.0	—
90/10, 6000	6200	1.15	41.8	134.9	6300	1.22	48.3	21000	1.69	72.1	128.7
90/10, 8000	7400	1.16	41.2	139.5	7900	1.40	49.3	21000	1.37	71.5	132.5
90/10, 10000	10500	1.10	44.3	136.0	10000	1.49	49.5	32000	1.43	71.7	134.6
90/10, 14000	13800	1.19	42.1	136.3	12600	1.46	49.7	52000	1.61	79.2	130.5
80/20, 4000	4400	1.13	36.9	101.3	4000	1.28	37.7	14000	1.53	61.5	—
80/20, 6000	5100	1.14	40.5	119.2	6300	1.30	38.1	23000	1.42	56.2	—
80/20, 8000	6000	1.18	39.5	120.5	7300	1.33	39.2	30000	1.53	—	—
80/20, 10000	11000	1.30	43.8	123.6	10700	1.43	42.5	35000	1.53	75.7	—
80/20, 14000	13200	1.14	42.7	125.8	13700	1.39	42.9	50000	1.46	70.7	—

^a Designed composition (molar ratio in monomer feed, LLA/GA or CL/GA, which is close to the actual copolymer composition) and designed number average molecular weight (*M*_n) of the macro-diol PLLG-diol and PCG-diol; ^b Glass transition temperature of PLLG-diol determined from the second DSC scanning; ^c The segmented poly(ester-urethane)s were synthesized using 80 wt% PLLG-diol as hard segments and 20 wt% PCG-diol as soft segments in all experiments. Both segments have the same designed composition and number average molecular weight; ^{d,e} *T*_{m1} is the low melt temperature of the soft segments and *T*_{m2} is the high melt temperature of the hard segments in the segmented poly(ester-urethane)s, determined from the first DSC scanning.

在装有恒压滴液漏斗、温度计和氮气管的三口烧瓶中加入分子量、组成基本相同的 PLLG-diol 和 PCG-diol,再加入新蒸的 1,2-二氯乙烷,在氮气保护下,搅拌并升温至 80℃,待 PLLG-diol 和 PCG-diol 完全溶解后,滴加一定量的 TDI 的 1,2-二氯乙烷溶液,滴加完毕后在 80℃下继续反应 4 h.反应结束后将聚合物溶液趁热倒入模具中,经溶剂蒸发、真空干燥后得到薄片状多嵌段聚(酯-氨酯)样品.

1.3 表征方法

采用 GPC (Waters 150C, Waters Co.)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 ~ 7 × 10⁵,检测器为示差折射率折射率检测器.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.分

1.2 合成方法

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[16,17]方法合成.端羟基的 L-丙交酯/乙交酯共聚物(PLLG-diol)和 ε-己内酯/乙交酯共聚物(PCG-diol)按前文^[15]方法,以辛酸亚锡为催化剂、BDO 为引发剂,在无水无氧条件下经开环共聚制得,结果见表 1.

别以聚(L-丙交酯)(PLLA)、聚(ε-己内酯)(PCL)均聚物的 *K*, *α* 常数来计算 PLLG、PCG 共聚物的分子量, $K_{\text{PS}} = 1.258 \times 10^{-4}$, $\alpha_{\text{PS}} = 0.717$, $K_{\text{PLLA}} = 5.4 \times 10^{-4}$, $\alpha_{\text{PLLA}} = 0.639$, $K_{\text{PCL}} = 1.09 \times 10^{-3}$, $\alpha_{\text{PCL}} = 0.600$ ^[18].

采用差示扫描量热仪(DSC, Perkin Elmer DSC7)观测聚合物的热转变.将样品(约 6 ~ 7 mg)以 10 K/min 从 20℃升温至 180℃,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℃.

将共聚物薄片用哑铃型模具压制出哑铃型试样,其有效尺寸为 20 mm × 4 mm × 0.2 mm ~ 0.3 mm.在万能材料试验机上,将试样加热到 *T*_{trans} + 15℃(*T*_{trans} 为转变温度,即 PCG-diol 熔点),恒温 5 min,然后以 10 mm/min 的速度拉伸到应变为 100% 在保持应变不变的情况下,将试样冷却到

$T_{trans} - 15^{\circ}\text{C}$ 保温 5 min 后将试样取出,用游标卡尺测量无应力条件下的应变 ε_u ,按式(1)计算应变固定率 R_f 然后,将该试样夹在两片玻璃中间,一端固定,玻璃片之间保持少许空隙,放入温度预先设定为 $T_{trans} + 15^{\circ}\text{C}$ 的烘箱中,保持 5 min,测量残留应变 ε_p ,按式(2)计算应变恢复率 R_r . 改变烘箱温度,并配合使用游标卡尺,可测定不同温度下的应变-时间曲线;改变烘箱的升温速率,可测定不同升温速率下的应变-时间曲线.

$$R_f = \varepsilon_u / \varepsilon_m \tag{1}$$

$$R_r = \frac{(\varepsilon_m - \varepsilon_p)}{\varepsilon_m} \tag{2}$$

2 结果与讨论

2.1 多嵌段聚(酯-氨酯)的合成

首先,以辛酸亚锡为催化剂、丁二醇为引发剂,通过 L-丙交酯/乙交酯和 ϵ -己内酯/乙交酯的开环共聚,合成了端羟基、窄分布的结晶性预聚物 PLLG-diol 和 PCG-diol,其数均分子量为 4000 ~ 14000,共聚物组成为 100/0 ~ 80/20. 详细的合成过程和热转变温度与组成和分子量之间的定量关系已在本文^[15]报道. 该聚合是可控聚合反应,可由单体/引发剂配比和单体配比来分别控制聚合物的分子量和组成,由分子量和组成来较为精确地控制其玻璃化温度和熔点,见表 1.

然后,以二异氰酸酯为扩链剂,将分子量和组成基本相同的 PLLG-diol (硬段,占 80 mol%) 和 PCG-diol (软段,占 20 mol%) 进行扩链反应,合成多嵌段聚(酯-氨酯). 分子量为 $2.1 \times 10^4 \sim 6.4 \times 10^4$,链段数为 2 ~ 8,其分子量仍为单峰分布,但分子量分布变宽,见图 1 和表 1. 在多嵌段聚(酯-氨酯)中,PLLG 链段起到物理交联点的作用,构成固定相,PCG 链段作为变形、形状固定和形状恢复的开关链段,构成可逆相. 当软、硬段中乙交酯(GA)结构单元含量不超过 10 mol% 时,DSC 能检测到固定相的熔点(T_m),且与 PLLG-diol 预聚物相比,固定相熔点有所下降. 当软、硬段中 GA 结构单元含量为 20 mol% 时,由于结晶慢、结晶度低,DSC 未检测到固定相熔点,见图 2. 而多嵌段共聚物中的可逆相的熔点(T_m)则高于相应 PCG-diol 预聚物的熔点,这可能与扩链后产生的氨酯键易形成氢键有关. 但由于多嵌段共聚物的分子量及热历史不同的缘故,多嵌段共聚物的热转变温度未表

现出明显的对软、硬段共聚物组成和分子量的依赖性. 它们之间的内在关系尚需进一步研究.

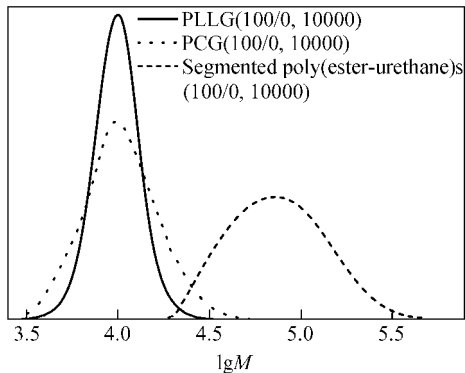


图 1 Typical GPC curves of PLLG-diol, PCG-diol and segmented poly(ester-urethane)s

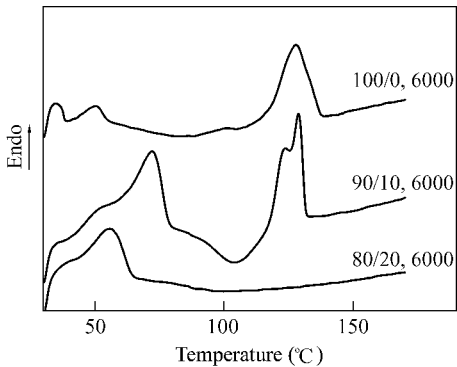


图 2 Typical DSC curves of segmented poly(ester-urethane)s

2.2 形状记忆效应

在多嵌段聚(酯-氨酯)中,由于 PLLG 链段与 PCG 链段不相容,二者会发生微相分离,分别形成固定相和可逆相. 将具有某一原始形状的样品的升温至可逆相的熔融温度时,PCG 晶体熔融,而固定相仍保持结晶态,起到物理交联点的作用,抑制可逆相的黏流流动,从而表现出高弹性,在外力作用下发生较大的形变并取向;保持外力将试样冷却下来,可逆相重新结晶,将应变和应力均“冻结”在样品中;当再次升温至可逆相熔点时,结晶的可逆相链段重新熔融,在冻结的内应力作用下使应变恢复到零,恢复到原始形状.

图 3 显示了一个典型的形状记忆过程. 将制得的片状聚合物样品剪成一个小长条,即原始形状(1)在烘箱中加热到 70°C 后将其弯曲成螺旋状,并在保持外力的情况下将样条冷却至室温,得到临时形状(2);再次放入烘箱,样条形状逐渐恢复(3),8 s 后恢复到原始形状(4). 在热机械循环

过程中,所有的多嵌段共聚物均表现出非常高的应变固定率,高达 98% ~ 99.5%,且与软、硬段的共聚物组成和分子量无明显的关系;应变恢复率也高达 93% ~ 98.5%,且随着软、硬段分子量的增

大而增大,随着软、硬段中 GA 结构单元含量增大而降低,见图 4. 可见,所得多嵌段共聚物具有良好的形状记忆性能.

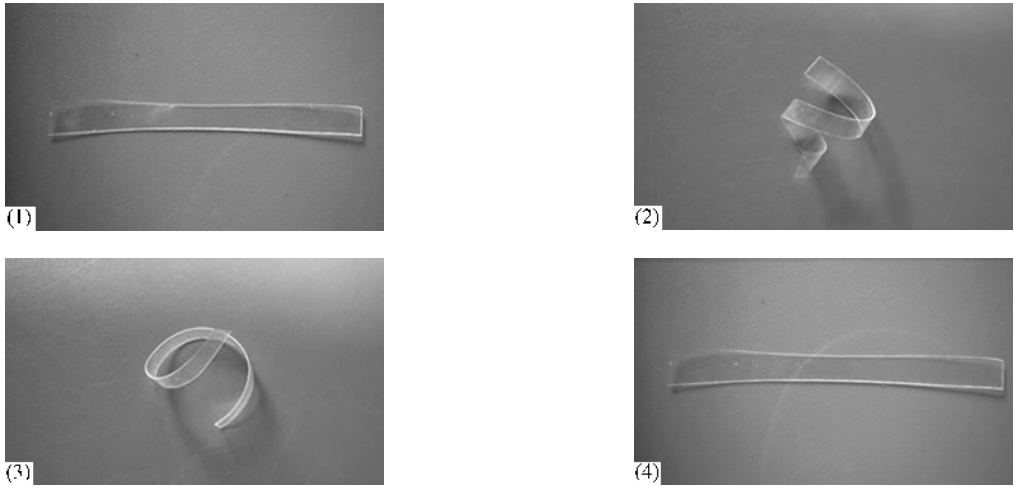


Fig. 3 The shape programming and recovery process of segmented poly(ester-urethane)s (100/0, 10000)
(1) Original shape ; (2) Temporary shape (0 s) ; (3) Shape recovering (4 s) ; (4) Final shape (8 s)

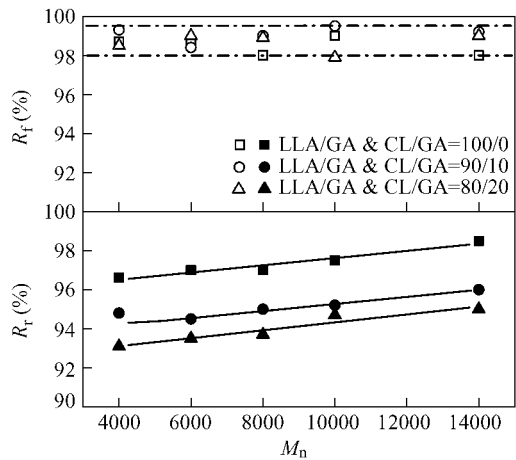


Fig. 4 The dependence of the strain fixity rate and strain recovery rate on the molecular weight and composition of hard and soft segments in the segmented poly(ester-urethane)s

上述应变固定率和应变恢复率均为第一次热机械循环的结果.当重复热机械循环 2 ~ 3 次后,由于热历史的消除和链段的重新组织,应变固定率和应变恢复率还可提高 1% ~ 3%,之后保持不变.这是形状记忆高分子的典型现象^[2,4].在实际应用中,考虑到多次热加工的效率和成本,当一次热机械循环能达到满意的结果时,不必进行多次热循环.

应变固定率和应变恢复率的大小与聚合物链的松弛有关.在热机械循环过程中,当温度降至软

段熔点 15℃ 以下以固定应变时,软、硬段均处于结晶态,聚合物链难以松弛,故应变固定率很高,且基本不受链段分子量和组成的影响;当再次升温至软段熔点以恢复形状时,PCG 链段处于熔融态时,PLLG 固定相仍处在结晶态,起到物理交联作用,但会发生一定程度的松弛作用,因而应变恢复率低于应变固定率. PCG 链段的松弛与 PLLG 固定相的物理交联作用强弱有关. GA 含量越低, PLLG 链段越易结晶;分子量越大,越有利于发生相分离和提高固定相内聚力,二者均有利于提高物理交联作用,因而应变恢复率随硬段分子量增大和 GA 含量减少而提高.

可生物降解热致形状记忆聚合物主要用于体

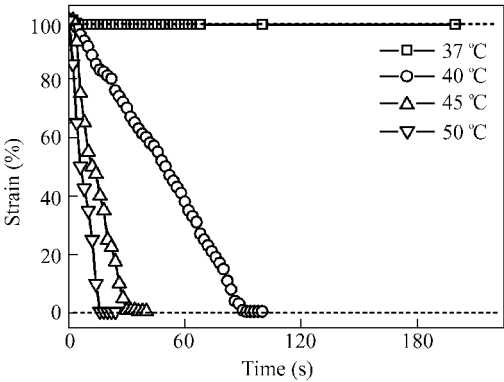


Fig. 5 Strain recovery of segmented poly(ester-urethane)s (80/20, 10000) at different temperatures

内植入物,如缝合线、固定物等.因此,一般要求在体温下不发生明显的形状恢复,而在比体温稍高的温度下能较快地恢复原始形状,这样有利于植入手术的进行.尽管本文尚未能建立可逆相的熔点与 PCG-diol 低聚物的熔点间的关系,但通过低聚物结构和转变温度的控制,仍很好地达到了上述要求.图 5 给出了多嵌段聚(酯-氨酯)(80/20, 10000)在不同温度下的形状恢复过程.可见,在体

温(37℃)下该样品能很好地保持其形状不变,而在 40℃时则发生明显的形状恢复,在 1.5 min 内恢复到起始形状.温度进一步升高时,形状恢复也更快,在 45℃和 50℃时,形状恢复时间分别为 30 s 和 15 s.由此可见控制转变温度的重要性.

在实际应用过程中,也可采用不同的升温速率来控制形状恢复的时间.如图 6 所示,升温速率越高,形变恢复越快,形状恢复的时间越短.

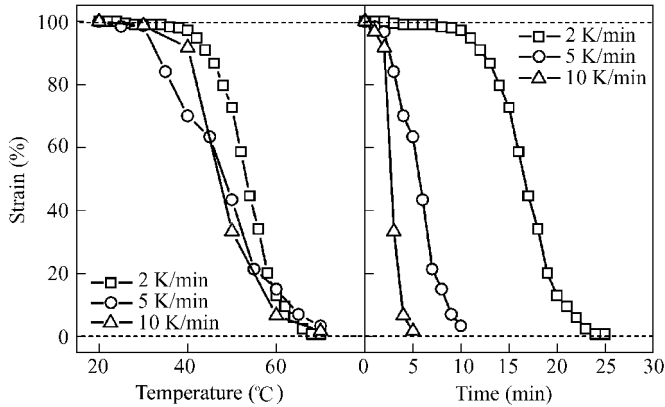


Fig. 6 Strain recovery of segmented poly(ester-urethane)s (80/20, 10000) at different heating rates

3 结论

多嵌段聚(酯-氨酯)具有优良的形状记忆性能,应变固定率高达 98% ~ 99.5%,与链段分子量和组成无关,应变恢复率高达 93% ~ 98.5%,随链

段分子量增大和 GA 结构单元含量下降而提高.通过转变温度的控制,可实现在体温下稳定地保持形状而在高于体温 3℃ 以上即可较快地恢复形状的目的,形状恢复时间可由环境温度和升温速率进行调节.

REFERENCES

- 1 Lendlein A, Langer R. Science, 2002, 296 :1673 ~ 1676
- 2 Lendlein A, Kelch S. Angew Chem Int Ed, 2002, 41 :2034 ~ 2057
- 3 Altheheld A, Feng Y, Kelch S, Lendlein A. Angew Chem Int Ed, 2005, 44 :1188 ~ 1192
- 4 Min C C, Cui W J, Bei J Z, Wang S G. Polym Adv Technol, 2005, 16 :608 ~ 615
- 5 Lendlein A, Schmidt A M, Schroeter M, Langer R. J Polym Sci, Part A :Polym Chem, 2005, 43 :1369 ~ 1381
- 6 Ping P, Wang W S, Chen X S, Jing X B. Biomacromolecules, 2005, 6 :587 ~ 592
- 7 Kelch S, Steuer S, Schmidt A M, Lendlein A. Biomacromolecules, 2007, 8 :1018 ~ 1027
- 8 Wang W S, Ping P, Chen X S, Jing X B. Euro Polym J, 2006, 42 :1240 ~ 1249
- 9 Kim B K, Lee S Y, Xu M. Polymer, 1996, 37 :5781 ~ 5793
- 10 Zhu Guangming(朱光明), Liang Guozheng(梁国正), Fei Jingyin(费敬银), Ma Xiaoyan(马晓燕), Zhang Longbin(张龙彬). Acta Polymerica Sinica(高分子学报), 2005, (2) :275 ~ 280
- 11 Lendlein A, Langer R S. US patent, 2004/0015187 A1. 2004-01-22
- 12 Fine M J, Solovay K S. US patents, 5800516. 1998-09-01
- 13 Lee A P, Fitch J P. US patent, 6086599. 2000-06-11
- 14 Shikinami Y. US patent, 6281262. 2001-08-28
- 15 Ji Bin(姬斌), Wu Linbo(吴林波). Acta Polymerica Sinica(高分子学报), 2008, (3) :297 ~ 301
- 16 Gilding D K, Reed A M. Polymer, 1979, 20 :1459 ~ 1464
- 17 Hyon S-H, Jamshidi K, Ikada Y. Biomaterials, 1997, 18 :1503 ~ 1508
- 18 Kubies D, Scudla J, Puffr R. Euro Polym J, 2006, 42 :888 ~ 899

SYNTHESIS AND THERMAL INDUCED SHAPE MEMORY PROPERTIES OF BIODEGRADABLE SEGMENTED POLY(ESTER-URETHANE)S

YUAN Zheng, JI Bin, WU Linbo

(The State Key Lab of Chemical Engineering (Polymer Reaction Engineering Branch), Institute of Polymer Engineering,
Department of Chemical and Biochemical Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027)

Abstract It is very important to manipulate the switch temperature, mechanical properties and degradation rate of biodegradable shape memory polymers (BSMPs) from the viewpoint of practical applications. This can be realized through molecular design of the microstructure of the building blocks of BSMPs. In this study, hydroxy-telechelic poly(L-lactide-co-glycolide) (PLLG-diol) and poly(ϵ -caprolactone-co-glycolide) (PCG-diol) copolymers with adjustable composition, molecular weight and thermal transition temperature were synthesized *via* ring opening copolymerization of L-lactide/glycolide and ϵ -caprolactone/glycolide, respectively. Biodegradable segmented poly(ester-urethane)s were then synthesized *via* reaction with diisocyanate using them as hard and soft segments, respectively. Their molecular weight distribution, thermal transition and thermal induced shape memory behaviors were studied with GPC, DSC and thermomechanical characterization, respectively. Segmented poly(ester-urethane)s exhibit excellent shape memory properties, with strain fixity rate of 98% ~ 99.5% and strain recovery rate of 93% ~ 98.5%. The strain fixity rate is independent of the composition and molecular weight of the segments, but the strain recovery rate increases with increasing the molecular weight or decreasing the GA content in the segments. With controlling the transition temperature of the soft segments, the shape recovery does not occur at body temperature but takes place at a little higher temperature in the range of 40 ~ 50°C. This character is very desired for and beneficial to clinical applications. The shape recovery speed can be adjusted by the environmental temperature or the heating rate.

Keywords Biodegradable polymers, Shape memory, Biodegradable shape memory polymers, Hydroxyl telechelic polyesters