

·研究简报·

乙交酯/丙交酯/己内酯三元共聚物的合成及表征*

蔡 晴 贝建中 王身国**

(中国科学院化学研究所分子科学研究中心 北京 100080)

关键词 乙交酯, 丙交酯, 己内酯, 三元共聚物, 降解性能

生物降解性高分子具有在生理条件下可以自行降解、最终被降解为单体或成为二氧化碳和水, 从而或被机体吸收、或通过代谢途径排出体外的特性, 已被广泛用作药物释放体系的载体、手术缝合线、外科手术及组织修复材料等各个方面, 是当前生物医用高分子的一个重要分支。

脂肪族聚酯由于具有良好生物相容性而成为最引人注意和有发展前途的一类生物降解性高分子, 其中聚乙交酯(PGA)、聚丙交酯(PLA)及丙交酯/乙交酯共聚物(PLGA)是这一类聚酯中应用最为广泛的几种。Miller等^[1]研究发现乙交酯(GA)和丙交酯(LA)共聚后可使降解速度比均聚物提高10倍左右, 并且通过改变GA和LA的组分比, 可以有效地调节共聚物的降解速率^[2], 因此, 人们的研究重点主要集中在共聚物的合成和改性上。1975年, 组成为92mol% GA和8mol% LA的PLGA首次作为缝合线(Vicryl®)出现在市场上, 其后, PLGA经过调节组成、分子量和增强改性等, 已被用于骨修复、神经修复和药物缓释等各方面。在作为非肠道给药的药物载体使用上, 脂肪族聚酯比其它类型的生物降解高分子更能满足人体对材料的无毒、生物相容性和无长期不良反应的要求, 由此PLGA已应用于包括抗癌、戒毒、消炎、免疫、避孕以及促进组织再生等各种药物体系^[3]。

聚己丙酯(PCL)也是一类生物相容性好的低毒性脂肪族聚酯, 它对甾类化合物有较好的透过性, 但由于其结晶性强, 降解速度慢, 所以目前只适用于长效药物的载体。己内酯(CL)还是一种很好的共聚单体, 通过共聚可改善PCL的生物降解性^[4,5]。此外在共聚物中引入少量具有柔性的CL单元, 可赋予材料一定的橡胶特性, 以达到改善材料力学性能的目的。

为拓宽脂肪族聚酯在生物医学领域的应用范围, 以赋予共聚物可调范围更大的化学和物理性质, 李又欣等^[6]曾利用双金属催化剂合成了多种嵌段共聚物(PCL-PGA、PCL-PGA-PLA、PCL-PLA-PGA等), 并研究了它们的降解和药物释放行为, 但聚合反应的催化体系较复杂。然而, 总的来说, 关于多种脂肪族内酯或交酯单体共聚改性的文章报道并不多见。

本文的研究目的是用简单的催化剂, 将乙交酯、L-丙交酯和己内酯三种单体直接进行共聚, 以通过将具有柔性的、溶解性优良的己内酯组分引入GA和L-LA的共聚物中, 改善PLGA的力学性能; 并且通过引入GA和L-LA共聚物以加速PCL的降解速率, 以期得到一系列具有不同的力学性能、降解行为和药物释放速率的生物降解性三元共聚物(PGLC)。

1 GA/L-LA/CL三元共聚物的合成

将一定组成比例的GA、L-LA和ε-CL三种单体和催化剂异辛酸亚锡($\text{Sn}(\text{Oct})_2$, 用量为反应物重量0.05%)装入经硅烷化的聚合管中, 经氩气除氧后, 真空下封管, 放入160℃油浴反应48h。所得粗产物用氯仿溶解后, 乙醇沉淀, 除去未反应的单体和催化剂, 再在室温下减压干燥, 得到纯化的上述三元共聚

* 1999-03-22 收稿, 1999-07-05 修稿; 国家 863 计划资助项目(项目号 715-002-0210);

** 通讯联系人

物。

2 共聚物的表征

用氯仿为溶剂,以 1.0 mL/min 的流速在装备有 Shodex KF-800 系列色谱柱的 Waters 510 GPC 仪器对所得聚合物进行表征,从 GPC 图给出的对称单峰(图 1)可以确定所得到的聚合物为纯粹的共聚物,其中不包含各单体的其它的聚合物。以聚苯乙烯为标样计算所得的重均分子量(M_w)和数均分子量(M_n)列于表 1。用 Bruker DMX300 核磁共振波谱仪对纯化的共聚物的组分进行了确认和对组成进行了确定。PGLC 三元共聚物同 GA/LA 二元共聚物和聚己内酯均聚物的 $^1\text{H-NMR}$ 谱(d -氯仿溶剂)比较如图 2 所示。共聚物 $^1\text{H-NMR}$ 谱(图 2b)中,化学位移 $\delta = 4.9$ 附近的峰归属于 GA 中的亚甲基,而 $\delta = 5.1$ 的多重峰归属于 LA 中的次甲基, $\delta = 2.3$ 和 $\delta = 4.1$ 分别归属于 CL 中的 α 、 ω - CH_2 ,由此表明所生成的聚合物中确实含有这三种组分。根据这三者的积分面积比,可以计算共聚物中三种组分的含量,其结果列于表 1,由表可以看到,所得到的共聚物的组成与投料比接近。

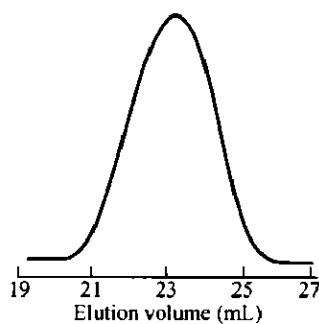


Fig. 1 GPC spectrum of PGLC tri-component copolymer

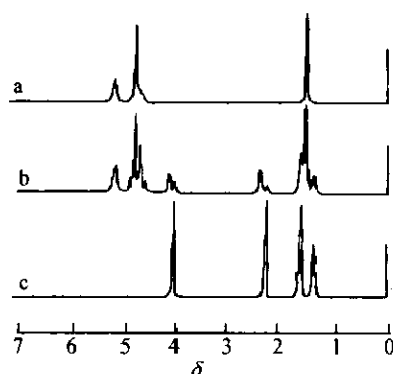


Fig. 2 $^1\text{H-NMR}$ spectra of a) PLGA; b) PGLC; c) PCL

3 共聚物组成对亲水性的影响

采用接触角计(日本协和界面科学株式会社 FACE CA-D 型)测定了以氯仿为溶剂浇铸而成的各种不同组成共聚物试膜对水的接触角,结果(表 1)表明,随着共聚物中乙交酯单元含量的增加,共聚物试膜的接触角减小,即亲水性增加。由此说明,改变共聚物中各组分的比例可以有效地调节共聚物的亲水性。

4 共聚物的结晶性质

用多晶 X-射线衍射仪测定了不同组成共聚物膜的 X-射线衍射谱(图 3),结果表明在很大的组成比例范围内共聚物都呈无定型态,DSC 的结果(表 1)也同时证明了这一点。而且,从 DSC 的数据可以看出,随着 CL 组分的加入,共聚物的玻璃化转变温度(T_g)降低,在 GA/LA 比例固定为 1:1 的情况下,CL 的含量从 0 增至 80 mol% 时,共聚物的 T_g 相应从 45.6 $^{\circ}\text{C}$ 降至 -57.8 $^{\circ}\text{C}$;而当 CL 的含量保持不变,改变 GA/LA 的比例时,则随着 GA 含量的增加, T_g 也相应下降。其中,组成为 GA/LA/CL(25/25/50)(mol% 比)的共聚物 T_g 为 -41.4 $^{\circ}\text{C}$,远低于室温,而且不存在结晶,所以呈现为透明粘性状态。

5 共聚物的机械性能

用 Shinkch 材料试验机分别测定了 GA/LA 二元共聚物和 PGLC 三元共聚物的力学性能,结果(见表 1)发现,当 GA/LA 比例保持相同的 1:1,且都呈现无定型态条件下,引入 10 mol% CL 组分,三元共聚物(No. 2)的拉伸强度从二元共聚物(No. 6)的 20.9 MPa 升高到 24.8 MPa,而材料的断裂伸长率却从 364% 增加到 608%,有较大幅度提高,因此说明通过调节上述三种单体的比例,可以获得一种既有一定

强度,又有一定延展性的材料.

Table 1 Composition and main properties of PGA/PLA/PCL tri-component copolymer

Sample		No.1	No.2	No.3	No.4	No.5	No.6
Molar ratio(%)	Feed	63/27/10	45/45/10	27/63/10	25/25/50	10/10/80	50/50/0
	GA/LA/CL	Product	65/25/10	47/43/10	29/61/10	25/22/53	9/8/83
Physical appearance		tough	tough	tough	translucent	waxy	tough
		slightly tacky	light yellow	light yellow	tan, tacky	like	light yellow
$[\eta](\text{dL/g})^*$		0.63	0.80	1.19	1.21	1.70	0.67
$M_w(\times 10^{-4})$		5.87	7.32	8.82	6.87	11.9	5.93
$M_n(\times 10^{-4})$		3.76	4.90	5.49	4.23	7.07	3.53
$T_g(^{\circ}\text{C})$		7.59	17.0	21.7	-41.4	-57.8	45.6
$T_m(^{\circ}\text{C})$		/	/	/	/	39.8	/
Contact angle (degree)		58.5	61.5	68.0		75.0	60.6
Tensile strength(MPa)		19.7	24.8	25.6		31.5	20.9
Elongation (%)		674	608	570		1536	364

* determined at 30℃ and using chloroform as solvent

6 共聚物的降解性

在 pH7.4 的磷酸盐缓冲液和 37℃ 条件下进行了共聚物的降解试验,以经过不同时间降解后的共聚物特性粘数的变化程度($[\eta]_t/[\eta]_0 \times 100\%$)对时间作图来表征共聚物的降解程度,共聚物的特性粘数由一点法测定^[7].结果表明(图 4),所获得的三元共聚物均具有可降解性,且随着组成的变化,表现出不同的降解行为.GA 组分增加越多,共聚物的特性粘数下降越快,即降解速率增大.

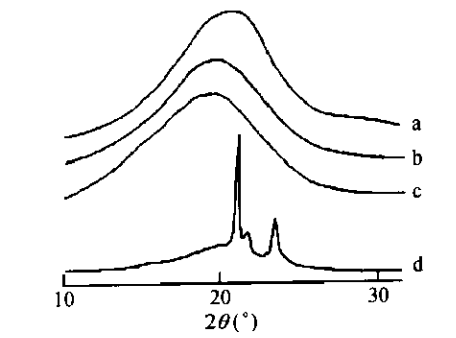


Fig.3 X-ray diffraction spectra of PGLC
a) (63/27/10); b) (45/45/10); c) (27/63/10); d) (10/10/80)

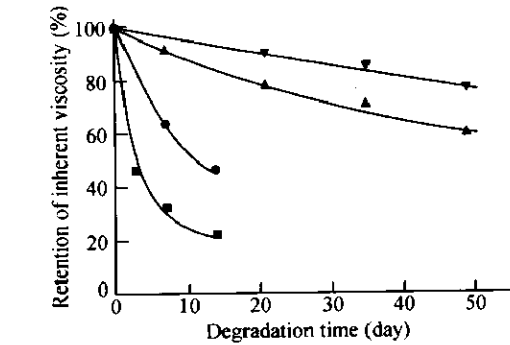


Fig.4 Degradation behavior of different PGLC copolymers in pH7.4 PBS at 37℃
▼) PCL; ■) (45/45/10); ●) (27/63/10); ▲) (10/10/80)

以上结果表明,通过乙交酯、丙交酯和己内酯三种单体的共聚,可得到一类新的三元共聚物.通过调节共聚物组分,不仅可以改变共聚物的结晶性,还可改变共聚物的亲水性和力学性能,达到控制共聚物的降解和力学性能的目的,获得具有不同降解行为的高分子材料.

REFERENCES

- 1 Miller R A, Brady J M, Cutright D E. *J Biomed Mater Res*, 1977, 11: 711 ~ 719
- 2 Reed A M, Gilding D K. *Polymer*, 1981, 22: 494 ~ 498
- 3 Dunn R L. *Biomedical Applications of Synthetic Biodegradable Polymers*. Boca Raton, Florida: CRC Press Inc, 1995. 17 ~ 31
- 4 Grijpma D W, Zondervan G J, Pennings A J. *Polymer Bulletin*, 1991, 25: 327 ~ 333
- 5 Kricheldorf H R, Mang T, Jonte J M. *Macromolecules*, 1984, 17: 2173 ~ 2181
- 6 Li Y X(李又欣). Doctor Paper(Beijing University), 1988
- 7 Wang Shenguo(王身国), Wang Yueding(汪月定), Mo Qiwen(莫企雯). *Polym Commun(高分子通讯)*, 1979, (4): 246 ~ 249

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF GLYCOLIDE/ LACTIDE/CAPROLACTONE TRI-COMPONENT COPOLYMER

CAI Qing, BEI Jianzhong, WANG Shenguo

(Center for Molecular Sciences, Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080)

Abstract A series of tri-component copolyesters composed of glycolide/lactide/caprolactone (PGLC) were obtained by bulk ring-opening copolymerization of glycolide(GA), L-lactide(L-LA) and caprolactone(CL) with $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ as catalyst for the purpose of biomedical applications. Structure of the PGLC copolyester was characterized by means of GPC, ^1H -NMR, DSC and X-ray diffractometry techniques. It was found that the obtained polymer was a pure copolymer that consisting of no other side-produced polymers and the copolyester was a random copolymer that presented an amorphous structure in a large range of composition. The hydrophilicity and degradation rate of the copolyester were also studied in detail and it was found that the hydrophilicity and hydrolysis rate were improved by increasing the amount of GA. The mechanical properties of the PGLC copolyester were identified by measuring the tensile strength and the elongation at break. The elongation of the copolyester could be improved by introducing CL to the PLGA. That the PGLC copolyester was a potential biomedical material was suggested.

Key words Glycolide, Lactide, Caprolactone, Tri-component copolymer, Degradability