

聚膦腈/聚酸酐共混物的相容性和水解行为*

邱利焱¹ 朱康杰²

(¹ 浙江大学药学院 杭州 310006)

(² 浙江大学高分子科学与工程学系 杭州 310027)

摘 要 采用溶液混合法制备了聚[(双-甘氨酸乙酯)膦腈](PGP)与聚酸酐(PSA 或 PSTP)的共聚物.利用示差扫描量热仪和相差显微镜研究了两体系的共混相容性,发现 PGP 与 PSTP 具有部分相容性.体外降解试验表明,PGP/PSTP 降解行为呈均一性,且由于 PSTP 酸性产物的催化作用,降解速度明显较 PGP 加快(约 15 天)并随 PSTP 含量增加而加快.PGP/PSTP 有望成为一种新型的药物控释载体材料.

关键词 聚膦腈, 聚酸酐, 聚合物共混, 相容性, 降解性, 药物控释

聚膦腈是一类由无机主链和有机侧基组成的高分子材料,主要以环状单体先开环聚合再亲核取代引入侧基的方法制备,具有强大的侧基功能化特性.70 年代末美国的 Allcock 小组^[1]首次用此法向分子中引入了水敏感性氨基酸酯基团,使之成为药物输送系统的降解性载体.但是由于聚膦腈中间体极不稳定^[2],导致整个反应处于低产率高成本状态,在很大程度上限制了该降解材料的发展.我们曾针对降解性聚膦腈作过综述^[3],发现直至 90 年代国际上仍只有美国、意大利、日本、韩国的若干小组在进行研究,材料的种类非常少,且降解速度都较慢(2~3 个月),难以满足各种活性药物释放动力学的要求.为此我们选择聚[(双-甘氨酸乙酯)膦腈](PGP)与降解速度较快的生物降解性聚酸酐(聚癸二酸酐 PSA 或聚[癸二酸-共-偏苯酰亚胺-甘氨酸]-*b*-聚乙二醇 PSTP)共混以获得生物降解速度可控的新型材料.其中 PSA 是研究较多的聚酸酐,而 PSTP 是一种新型降解性聚酸酐,借助偏苯酰亚胺-甘氨酸基团的引入可使降解速度明显加快^[4].虽然不同结构的聚合物共混是改性高分子材料的最简便而有效的方法,然而绝大多数聚合物共混体系在热力学上并不相容^[5],从而影响共混体系降解行为的均一性,因此本文首先对共混物的相容性进行考察,进而初步探讨材料的水解行为.

1 实验部分

1.1 聚[(双-甘氨酸乙酯)膦腈](PGP)的合成

环状膦腈单体购自 Fluka 公司.聚合前用石

油醚重结晶两次,再常压升华两次得到精制单体,mp 110~112℃.参照文献[6]方法,将精制单体 250℃熔融开环聚合再亲核取代引入甘氨酸乙酯基,制备得到浅黄色聚[(双-甘氨酸乙酯)膦腈](PGP)弹性体(见图 1),产率约为 35%.分子量与分子量分布用 Waters 208 GPC 仪测定,聚苯乙烯作标样,THF 作溶剂,折光检测器检测,测试温度为 25℃,测得 $M_n = 9600$, $d = 1.2$.

1.2 聚酸酐的合成

癸二酸购自上海化试三厂,用乙醇重结晶.端羟基聚乙二醇 200 购自上海高南化工厂,用苯共沸脱水.偏苯酸酐为 Sigma 公司产品.按照文献[4]方法,先分别制备带端羧基的癸二酸(SA)、偏苯酰亚胺-甘氨酸(TMA-gly)和聚乙二醇 200(PEG200)预聚物,然后精确称取一定比例的预聚物(SA:TMA-gly:PEG200 = 3:5:2 mol)到干燥聚合管中,180℃油浴聚合 2 h,同时用高真空(13.32 Pa)脱乙酸,2 h 后取出冷却,氯仿溶解,石油醚沉淀,真空干燥得到淡黄色粉末状 PSTP(见图 1),产率为 74.1%.据文献报道该聚合物中各组分比例与投料比基本相同^[4].PSA 用类似方法制备,产率为 69.7%.GPC 法测得:PSA 的 $M_n = 7460$, $d = 1.4$;PSTP 的 $M_n = 3200$, $d = 1.6$.

1.3 共混聚合物的制备

共混聚合物采用溶液混合法制备^[7].首先分别将 PGP 与 PSA(或 PSTP)配制成 35 g/100 mL 的 CH_2Cl_2 溶液,按表 1 的质量比,取一定量的 PSA

* 2000-12-22 收稿,2001-04-04 修稿

(或 PSTP)溶液加入到 PGP 溶液中,混合均匀后在 Teflon 板上成膜,于 2℃缓慢干燥,然后抽真空至恒重.用打孔器打孔,得到直径 0.5~0.6 cm,厚度

0.5 mm 的共混物圆片.PGP/PSTP70 等代号中的数字表示共混物中 PGP 的质量百分含量.

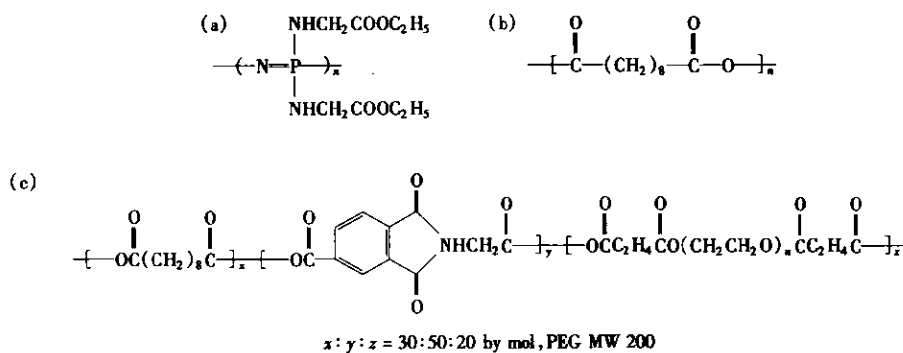


Fig.1 Chemical structure of (a) PGP; (b) PSA; (c) PSTP

1.4 共混物相容性表征

1.4.1 热分析 用 Perkin Elmer DSC-7 型示差扫描量热仪测定了 PGP、PSA、PSTP 及其共混物的玻璃化转变温度 (T_g)及熔融温度 (T_m).测试时先预升温至 200℃,保持 5 min,骤冷到 -70℃后再升温,升温速度 10 K/min.

1.4.2 形态观察 共混物以 CH₂Cl₂ 为溶剂在玻片上均匀涂膜,完全干燥后用 XSX-Z 相差显微镜观察各共混聚合物的微观形态.

1.5 PGP/PSTP 共混物的体外降解

考虑到磷酸缓冲液对 PGP 降解产物分析的影响,选用蒸馏水作为材料的降解介质,将制备所得聚合物试样放入 5 mL 蒸馏水中,在 37℃恒温振荡器中进行体外水解实验,2 天换水,并定期将样品取出,冲洗表面,真空干燥,测定其重量,按下式计算重量损失:

重量损失 (%) = (W_t - W₀) / W₀ × 100%

其中 W₀ 和 W_t 分别是初始重量和 t 时间重量.同时用 pH 计(上海雷磁仪器厂,PHS-3C 型)测定介质的 pH 值,并分析 PGP 的降解产物,甘氨酸和磷酸根.甘氨酸根据茚三酮方法用 Shimatz-1201 UV-Vis 分光光度计在 570 nm 测定,磷酸根根据 Vc 方法在 880 nm 测定^[6].PSTP 水解产物不干扰甘氨酸和磷酸根的测定.实验结果用两个样品的平均值表示.

2 结果与讨论

2.1 共混相容性

所有样品外观上均不透明,说明两共混体系表现出两相行为.用差示扫描量热法来测定聚合

物共混物的玻璃化转变温度 (T_g)是研究共混物相容性的有效方法.表 1 列出了 PGP 分别与 PSA、PSTP 共混后的 DSC 结果.

Table 1 Thermal properties of PGP, PSA, PSTP and their blends

	PGP content (wt%)	T_g (℃)	T_m (℃)
PGP	100	-19	UF ^a
PGP/PSA70	70	-19	65(41) ^b
PGP/PSA50	50	-15	67(82)
PGP/PSA30	30	-15	68(119)
PSA	0	UF	78(131)
PGP/PSTP70	70	-9;40	UF
PGP/PSTP50	50	1;43	UF
PGP/PSTP30	30	12;52	UF
PSTP	0	55	UF

^a Not found
^bThe number in parentheses presenting the enthalpy (J/g) of the melting peak for PGP/PSA blends

PGP 与 PSA 共混时,由于 PGP 是无定形聚合物,而 PSA 是完全结晶性的聚合物,其规整的晶格构型阻碍了 PGP 分子的进入,因此混合后体系仍表现出一个对应于 PGP 的玻璃化转变温度和一个基本对应于 PSA 的结晶熔融峰.但是 T_m 和熔融峰的吸热焓随 PGP 含量增大而减少,说明 PGP 在共混体系中起着增塑剂的作用,在一定程度上破坏了 PSA 的晶格结构,使其结晶度降低.

Staubli 等^[8]报道将 TMA-gly 引入聚酸酐链中不仅可以增加聚合物的机械强度,加快降解速度,同时当 TMA-gly 含量低于 50%时,P(TMA-gly-co-SA)的 T_g 与结晶度都较低.对于 PSTP,它与 PGP 一样也是无定形聚合物,只发现 T_g 为 55℃.当它取代 PSA 与 PGP 共混时,DSC 曲线上出现两个玻

璃化转变温度,较低的 T_g 对应于 PGP 富集相,但比 PGP 的 T_g 明显升高,并随着 PGP 含量从 70% 降低到 30%,而从 -9°C 升高到 12°C . 较高的 T_g 对应于 PSTP 富集相,但比 PSTP 的 T_g 有明显降低,并随 PGP 含量从 70% 降低到 30% 而从 40°C 升高到 52°C ,说明 PGP/PSTP 是部分相容.对二元聚合物共混部分相容体系,就每一个相区而言,其玻璃化转变温度可从 Wood^[9] 公式计算:

$$T_g = W_1 T_{g1} + W_2 T_{g2} \tag{1}$$

式中, T_g 为某聚合物富相的玻璃化转变温度, T_{g1} 、 T_{g2} 分别为聚合物 1 和聚合物 2 的玻璃化转变温度, W_1 和 W_2 分别为聚合物 1、聚合物 2 在该富相区中的表观质量分率,因 $W_1 + W_2 = 1$,从式(1)可得:

$$W_1 = (T_g - T_{g2}) / (T_{g1} - T_{g2}).$$

而 Fox^[10] 认为,对二元聚合物共混部分相容体系有:

$$(1/T_g) = (W_1/T_{g1}) + (W_2/T_{g2}),$$

经类似变换得 $W_1 = [T_{g1}(T_g - T_{g2})] / [T_{g2}(T_{g1} - T_{g2})]$. 因此对于实验测得的 PGP/PSTP 共混体系的 T_g ,可以通过 Wood 或 Fox 方程计算出体系中 PGP 富相区和 PSTP 富相区 PGP、PSTP 的表观质量分率.从表 2 可以看到, ΔW 随 PSTP 含量增加而变小,说明共混相容性与共混组成比有关, PSTP 含量增加,相容性有所改善.同时发现 Fox 法能得到与 Wood 法一致的结论.

Table 2 Apparent weight fraction (W) of PGP and PSTP in the PGP-rich phase and PSTP-rich phase of PGP/PSTP blends

Blend	PGP-rich phase		PSTP-rich phase		ΔW^a
	W'_1	W'_2	W''_2	W''_1	
PGP/PSTP70	0.873 ^b	0.127	0.079	0.921	6.78
	(0.846) ^c	(0.154)	(0.065)	(0.935)	(5.42)
PGP/PSTP50	0.857	0.143	0.063	0.937	5.92
	(0.831)	(0.169)	(0.052)	(0.948)	(4.86)
PGP/PSTP30	0.778	0.222	0.032	0.968	3.47
	(0.737)	(0.263)	(0.026)	(0.974)	(2.78)

^a $\Delta W = W'_1/W'_2 - W''_1/W''_2$; ^b Wood method; ^c Fox method

图 2 展示了各共混物膜在不同组成比情况下的相差显微照片.对于 PGP/PSA 共混膜, PSA 富相以较大的团块状分布于 PGP 富相中,随着 PSA 含量的逐渐增加,分散相的尺寸稍有减小,但界面仍很明显,说明 PGP 与 PSA 的相容性较差. PGP/PSTP 共混体系,分散相与连续相的相界面都较相应比例的 PGP/PSA 模糊,同时相区也随 PSTP 含量增加而减小,说明 PGP/PSTP 相容性较 PGP/PSA 有所改善.这些结果与 DSC 分析相吻合.

2.2 共混物的水解行为

唐爱军等^[11]曾考察了聚酯(PLA)/聚酸酐(PSA)共混物的降解失重情况,发现样品在前 5 天的降解速度较快,降解速度随 PSA 含量增加而增加,5 天后速度明显减慢.我们认为这种降解行为的不均一性与 PLA/PSA 共混相容性差有直接关系,降解初期主要由 PSA 的降解贡献,后期则表现为 PLA 的降解规律,致使模型药物吲哚美辛和对硝基苯胺出现严重的暴释现象.因此我们选择相容性较好的 PGP/PSTP 进行体外降解试验.

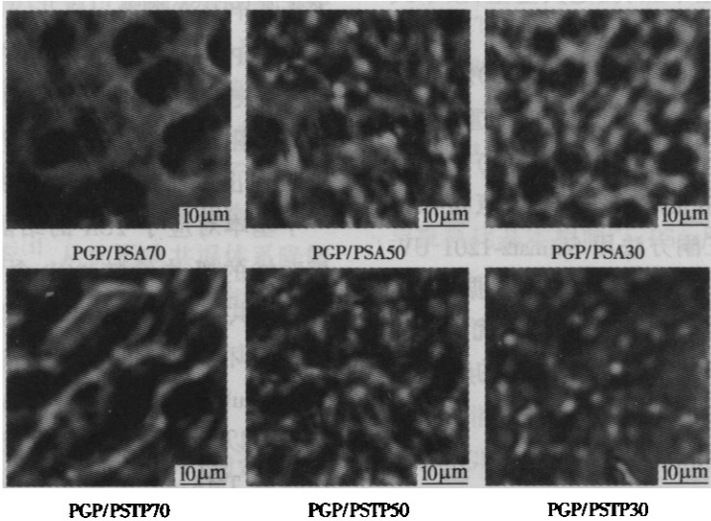


Fig.2 Contrast microscopy micrographs of PGP/PSA and PGP/PSTP blends

降解失重是表征高分子材料降解的重要方法之一.不同组成 PGP/PSTP 共混物在蒸馏水中的

重量损失如图 3 所示.可见 PGP/PSTP 各共混物的降解都明显比单纯 PGP 加快,在 15~20 天内降解完全.虽然在降解初期降解速度随共混物中 PSTP 含量增加而加快,但随时间延长差异逐渐减小,至第 9 天各共混物 PGP/PSTP70, PGP/PSTP50, PGP/PSTP30 的重量损失分别为 95.1%, 92% 和 83.3% .

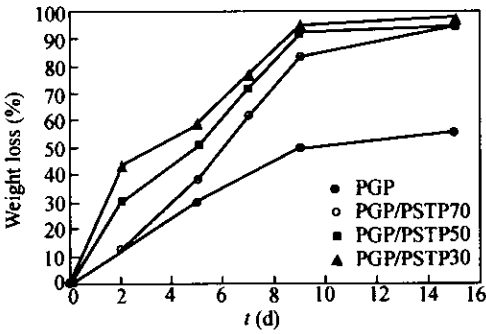


Fig.3 Weight loss versus degradation time of PGP and PGP/PSTP blends

Ruiz 等^[6]曾观察到 PGP 在酸性介质中降解明显加快的现象.而 PSTP 本身是一种水解非常敏感的聚酸酐,能在 3 天内完全降解,降解第一天内使降解介质 PBS 的 pH 即从 7.4 降至 3.1,可见其水解生成的二元酸具有很强的酸性^[4].在本实验中,我们也用 pH 计监测了降解介质的 pH 值变化,如图 4 所示蒸馏水的 pH 值降低至 3~5,且 PSTP 含量越多 pH 越低.降解介质 pH 值的大小反映了基质内部的 pH 值,估计 PGP/PSTP 内部的 pH 值在 3 以下.因此我们推测共混物的降解加速可能与 PSTP 酸性降解产物的催化作用有直接关系.

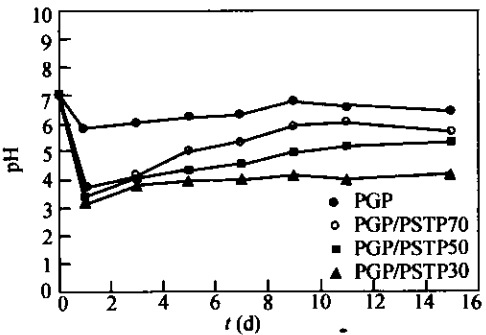


Fig.4 pH change of distilled water against degradation time of PGP and PGP/PSTP blends

为此我们进一步测定了 PGP/PSTP 侧基和主链的降解产物——甘氨酸和磷酸根的情况(图 5a

和 5b).由于较大的水解片段不能通过茚三酮和 Vc 方法测定,因此直至共混物降解结束甘氨酸和磷酸根都不能达到 100%,但从曲线可见各共混物生成甘氨酸和磷酸根的速度确实都比单纯的 PGP 快,而且生成速度与共混体系中 PSTP 的含量成正比.验证了 PSTP 酸性降解产物催化促进 PGP 降解.

因此认为 PSTP 一方面自身降解很快,另一方面催化促进 PGP 降解,最终使 PGP/PSTP 共混物的降解速度显著增加.而且从图 3 也发现,虽然 PGP 与 PSTP 的降解行为相差很大,但共混后体现出新型且均一的降解行为(在降解最初的 9 天内,降解速度基本与时间呈线性关系),更说明该共混物的相容性较好,与本文前一部分的讨论结果一致.

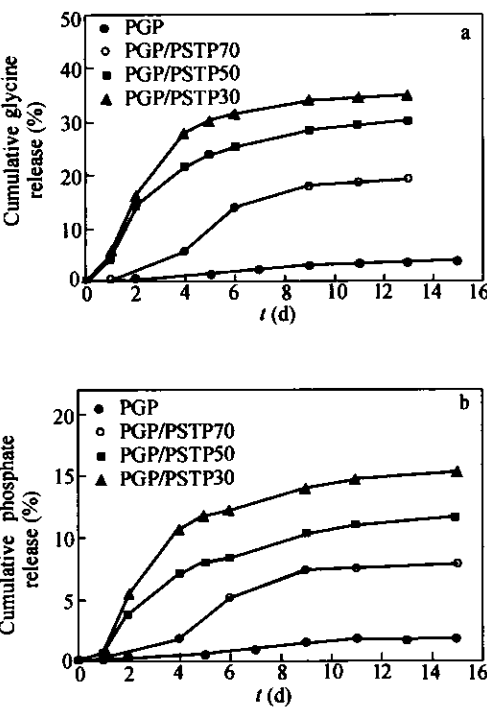


Fig.5 Cumulative (a) glycine and (b) phosphate release from PGP and PGP/PSTP blends in distilled water at 37°C

综上所述,通过溶液共混法制备聚磷脂/聚酸酐共混物,其中 PGP/PSTP 具有部分相容性,且由于 PSTP 酸性产物的催化作用,共混物的降解速度明显较 PGP 加快(约 15 天)并随共混物中 PSTP 含量增加而略有增加.PGP/PSTP 有望成为一种新型的药物控释载体材料.

REFERENCES

- 1 Allcock H R, Fuller T J, Mack D P, Matsumura K, Smeltz K M. *Macromolecules*, 1977, 10(4): 824 ~ 830
- 2 Allcock H R. *Polymer*, 1980, 21: 673 ~ 683
- 3 Qiu L Y(邱利彦), Zhu K J(朱康杰). *J Functional Polym(功能高分子学报)*, 1999, 12(1): 115 ~ 120
- 4 Jiang H L, Zhu K J. *Polym Int*, 1999, 48: 47 ~ 52
- 5 Yang M B(杨鸣波), Li Z M(李忠明), Feng J M(冯建民), Li G X(李光宪). *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)*, 1999, (1): 113 ~ 117
- 6 Ruiz E M, Ramitz C A, Aponte N A, Gustavo V B. *Biomaterials*, 1993, 14(7): 491 ~ 496
- 7 Domb A J. *J Polym Sci, Part A: Polym Chem*, 1993, 31: 1973 ~ 1981
- 8 Staubli A, Ron E, Langer R. *J Amer Chem Sci*, 1990, 112: 4419 ~ 4424
- 9 Wood L A. *J Polym Sci*, 1958, 28: 319 ~ 330
- 10 Fox T G. *Bull Am Phys Soc*, 1956, 1: 123 ~ 126
- 11 Tang A J(唐爱军), He X H(贺晓晖), Li F M(李福绵). *Acta Polymerica Sinica, (高分子学报)*, 1996, (4): 486 ~ 489

COMPATIBILITY AND DEGRADATION OF NOVEL POLYPHOSPHAZENE/ POLYANHYDRIDE BLENDS

QIU Liyan¹, ZHU Kangjie²

(¹ College of Pharmaceutical Science, Zhejiang University, Hangzhou 310006)

(² Department of Polymer Science and Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027)

Abstract Poly[bis(glycine ethyl ester)phosphazene] was blended with polyanhydride (PSA or PSTP) in various ratios using solvent-mixing technique. The compatibility of these blends was evaluated by DSC and contrast microscopy method. The results showed that PGP was partially compatible with PSTP. In vitro degradation experiment was conducted in distilled water at 37°C. The degradation behavior of PGP/PSTP blends exhibited homogenous. Furthermore, the degradation rate was much faster than that of PGP and could be regulated by adjusting PSTP content due to the catalyze effect of acidic products of PSTP. PGP/PSTP blends could be a series of potential biomaterials for drug controlled release.

Key words Polyphosphazene, Polyanhydride, Polymer blend, Compatibility, Degradation, Drug controlled release