

生物降解高分子——聚己内酯/聚氧乙烯/聚丙交酯 三元共聚物水解行为的研究*

陈红丽 贝建中 王身国**

(中国科学院化学研究所分子科学中心 北京 100080)

摘 要 以异辛酸亚锡为催化剂,通过聚乙二醇(PEG)引发 ϵ -己内酯和 L-丙交酯开环聚合,制备了 PCL/PEO/PLA 三元共聚物.研究了聚合物在 pH7.4 磷酸缓冲溶液、37℃ 条件下的体外降解行为.采用 GPC、 ^1H -NMR、DSC 和 XRD 技术研究了聚合物在水解降解过程中分子量、分子量分布、组成、吸水率、结晶性等的变化.结果表明共聚物的吸水率随聚醚组分含量而增大;随水解材料的失重率增大,聚醚组分含量下降程度也加大.此外研究还表明:聚合物中丙交酯组分含量高时,聚合物的结晶结构主要由 PLLA 形成.由于聚合物的水解降解首先发生在无定形区和结晶区边缘,随着共聚物的降解、结晶性的 PLLA 低聚物的生成,导致了共聚物的分子量呈双峰分布.

关键词 PCL/PEO/PLA 三元共聚物,生物降解,结晶性,亲水性,水解机理

内酯开环聚合物聚乙交酯(PGA),聚丙交酯(PLA)和聚己内酯(PCL)都是具有优良的生物相容性和可生物降解性能的聚合物^[1],属于疏水性高分子.PCL 具有优良的药物透过性,但是由于结晶性强、生物降解速度很慢、降解半衰期长达一年以上^[2],而 PGA 的降解速度又太快. PLA 的生物降解速度比 PCL 快、比 PGA 慢,但仅靠调节 PLA 的分子量及分子量分布来控制降解速度有一定的局限性.为了改善聚合物的生物降解性能,一般采用共聚的方法,通过调节共聚物中共聚单体种类、配比以及分子量等,以改变聚合物的亲水性、结晶性.从而达到调节聚合物降解速度的目的.如文献报道的低分子量乳酸-己内酯共聚物^[3]、聚己内酯-聚丙交酯嵌段共聚物^[4]、聚乙交酯-聚乙二醇聚醚嵌段高聚物^[5]等.作者等曾报道了聚己内酯-聚乙二醇醚嵌段共聚物(PCE)^[6],利用引入亲水性组分聚乙二醇醚链段以提高聚己内酯的亲水性,降低聚合物的结晶性、对提高聚合物的生物降解性能产生了明显的效果.为了进一步改善 PCE 的生物降解性能,作者等又将降解速度较快的丙交酯(LA)组分引入 PCE,合成了新的共聚物——PCL/PEO/PLA 三元共聚物(PCEL),且对聚合物进行了表征^[7].本文则是在此基础上研究了不同组成的 PCEL 三元共聚物的体外降解行为,以及随着降解共聚物的分子量、分子量分布、组成和结晶性等的变化,从而对 PCEL 三元共聚

物的生物降解机理进行了初步探讨.

1 实验部分

1.1 试剂

L-丙交酯(L-LA),按文献[8]方法,由 L-乳酸(上海益尔宝乳酸制品厂,纯度约为 80%)合成后,再用干燥乙酸乙酯为溶剂重结晶两次. ϵ -己内酯(ϵ -CL),Aldrich 化学公司,纯度大于 99%, CaH_2 干燥后,在 N_2 保护下减压蒸馏,收集 82℃/200Pa 馏分.聚乙二醇聚醚,分子量为 6000 (PEG6000),天津市东方卫生材料厂进口分装,经 100℃ 下真空脱水 3h 处理,冷却后再用少量干燥苯溶解和冻结干燥,得到蓬松状 PEG.异辛酸亚锡,Sigma Chemical Co.生产,浓度大于 95%,直接使用.其它试剂均为分析纯,直接使用.

1.2 PCEL 共聚物的合成

将计算量的 ϵ -CL、L-LA、PEG6000 和催化剂异辛酸亚锡,一并加入预先经硅烷化处理的聚合管中,真空封管后于 130℃ 油浴中聚合 56h.聚合粗产物的氯仿溶液用石油醚沉淀后,再用乙醇抽提纯化,最终在室温下真空干燥,得到纯化的 PCEL 共聚物.

1.3 PCEL 的体外降解

将 PCEL 共聚物的 8wt% 氯仿溶液浇铸在聚四氟乙烯模具上,溶剂挥发后得聚合物膜,膜厚约为 0.20~0.35mm.将膜试样放入 pH7.4 的磷酸

* 1999-07-30 收稿,2000-01-19 修稿;国家自然科学基金资助项目(基金号 59825502);** 通讯联系人

缓冲溶液,置于 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 的恒温水浴中进行水解,定时取样,干燥至恒重后进行表征。

1.4 PCEL 的表征

1.4.1 分子量及分子量分布测试 Waters 510 型凝胶渗透色谱仪(GPC),使用 Shodex KF-800 系列柱子,在 35°C 下测试。氯仿为淋洗液,流出速度为 $1\text{mL}/\text{min}$,分子量及分子量分布以聚苯乙烯标准样品为基准进行计算。

1.4.2 组成测试 使用 Bruker DMX 300 核磁共振谱仪,以 d-氯仿为溶剂,室温下测定 $^1\text{H-NMR}$ 谱后,根据不同氢的积分强度计算共聚物的组成。

1.4.3 热性能测试 使用 Thermal Analyst 2100 Dupont Instruments 测试 PCEL 共聚物的 DSC 曲线。程序升温速率为 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 。测试条件为,待第一次升温结束后,立即将熔融的试样用液氮冷却,然后以相同的升温速率进行第二次升温。

1.4.4 结晶性能测试 使用 Rigaku D/max-2400 型 X-线衍射仪测试 PCEL 共聚物的 X-线射谱, Cu-K_α X-射线源 ($\lambda = 0.154\text{nm}$),扫描速率为 $4\text{deg}/\text{min}$ 。

1.4.5 力学性能测试 使用 Shinkch Tensile Test 材料试验机,室温下测试 PCEL 共聚物膜试样的力学性能,拉伸速度为 $100\text{mm}/\text{min}$ 。

2 结果与讨论

通过改变投料时 $\epsilon\text{-CL}$ 、 $L\text{-LA}$ 和 PEG6000 三者的比例,合成得到了不同组成的 PCEL 共聚物。共聚物 PCEL-13 和 PCEL-16 的 GPC 曲线都是呈较窄的对称单峰,表明此两个共聚物都是分子量分布较窄的纯聚合物。共聚物的实际组成根据 $^1\text{H-NMR}$ 谱中不同氢的积分强度进行计算。其中己内酯单元中 $\omega\text{-H}$ 的化学位移为 $\delta = 4.10$,积分强度为 h_1 ;乳酸单元中甲川基 H 的化学位移为 $\delta = 5.10$,积分强度为 h_2 ;氧乙烯单元中亚甲基 H 的化学位移为 $\delta = 3.60$,积分强度为 h_3 。由此聚合物 PCEL 中各组分己内酯(CL)、乳酸(LA)和氧化乙

烯(EO)单元的摩尔比可按式(1)计算。

$$\text{CL} : \text{LA} : \text{EO} = h_1/2 : h_2 : h_3/4 \quad (1)$$

由于所用的聚醚 PEG 分子量为 6000,因此根据由 $^1\text{H-NMR}$ 测得的共聚物实际组成比,可按式(2)得到 PCEL 共聚物的计算分子量。

$$M_{\text{cal}} = M_{\text{PEO}} + (114[\text{CL}] + 72[\text{LA}]) \times (M_{\text{PEO}} - 18)/44 \quad (2)$$

不同组成 PCEL 共聚物的分子量、分子量分布、力

学性能测试结果如表 1 所示。从表中可以看出,由计算所得 PCEL 分子量 M_{cal} 与由 GPC 所测得的分子量相差不多。此外,由表 1 可见,PCEL 共聚物的抗拉强度随较刚性的 $L\text{-LA}$ 组分含量增加而增加,而其断裂伸长率随较柔性 $\epsilon\text{-CL}$ 和 EO 组分含量的增加而增加。

Table 1 The characteristics of PCEL copolymer		
Sample	PCEL-13	PCEL-16
Composition of feed in dose CL/LA/EO(in molar ratio)	14/72/14	25/50/25
Composition of purified product CL/LA/EO (in molar ratio)	11.9/73.5/14.6	24.7/50.1/25.2
Yield(%)	85.8	84.3
$M_{\text{cal}}^a(\times 10^{-4})$	6.77	4.07
$M_w^b(\times 10^{-4})$	10.81	7.03
$M_n^b(\times 10^{-4})$	6.83	4.10
M_w/M_n	1.58	1.56
$T_g^c(\text{MPa})$	42.0	2.4
E^c	462	599

^a M_{cal} was a calculated molecular weight
^b M_w and M_n measured by GPC
^c T_g is Tensile strength; E is elongation at break

2.1 PCEL 组成与结晶性能的关系

采用 DSC 和 X-线衍射测试研究了 PCEL 共聚物的结晶性同组成的关系。结果表明随着 PCEL 组成的变化,聚合物的结晶结构也发生了变化。

由图 1 可见,PCEL-13 试样 ($\text{CL/LA/EO} = 11.9/73.5/14.6$) 的 T_g 为 6°C , T_m 为 127°C ,为半结晶的聚合物;其 X-线衍射谱(图 2)在 16.7° 和 190° 出现两个衍射峰,与 PLLA 的 X-线衍射谱相

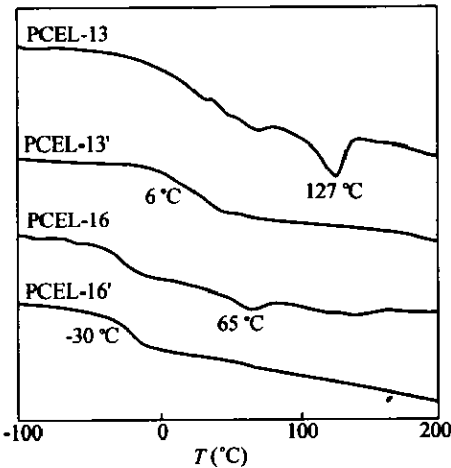


Fig. 1 DSC thermograms of PCEL copolymer
“'”: Second heating

仿,表明聚合物的结晶结构是由 PLLA 链段的结晶所致^[8].随着 L-LA 组分含量的降低,PCEL-16 试样(CL/LA/EO = 24.7/50.1/25.2)的 T_g 下降为 -32°C , T_m 下降为 65°C ,也仍为半结晶的高聚物;但其 X-线衍射谱却在 16.8° 、 19.2° 和 23.4° 出现三个衍射峰,表明聚合物中除了 PLLA 链段形成结晶外,PEO 链段也形成了结晶^[9],此外由于 PLLA 链段的衍射强度很小,说明是 PEO 链段的结晶在结晶结构中占有主导地位.

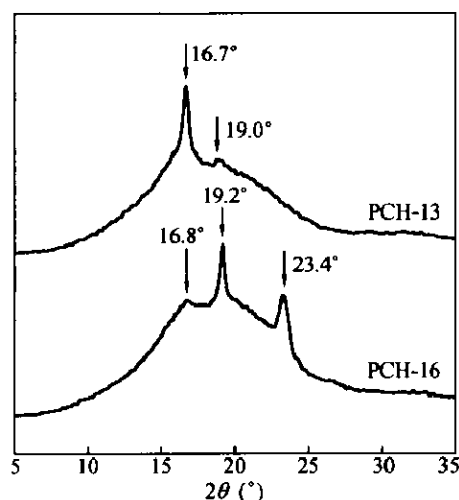


Fig. 2 X-ray diffractograms of PCEL copolymer

2.2 PCEL 降解过程中分子量及分子量分布的变化

用凝胶渗透色谱(GPC)测定了随着 PCEL 共聚物的降解,共聚物的分子量及分子量分布的变化,如图 3 所示.

由图可见,降解处理前共聚物原始样(PCEL-13 和 PCEL-16)的 GPC 曲线都是呈较窄的对称单峰,表明此两个共聚物都是分子量分布较窄的纯聚合物.降解到 5 周时,由于低分子量聚合物的生成,GPC 曲线的峰型明显变宽并向低分子方向移动;随着降解的继续进行,低分子量聚合物的比例增大,到降解 13 周时,GPC 曲线开始变成双峰,峰的位置继续向低分子方向移动,且低分子量部分的峰的相对强度不断增大,以至降解到 20 周时,降解膜的 GPC 曲线呈明显的双峰状.作者认为半结晶性聚合物 PCEL 随降解过程的进行,GPC 曲线呈现双峰,是因为水解降解首先发生在材料的无定形区和结晶区边缘的缘故.随着降解的继续进行结晶性 PLLA 低聚物的增多,使成为

无定形区域和结晶区域两部分降解,因而分子量呈双峰型分布.这与 Suming Li 等^[10]的报道结果相一致.

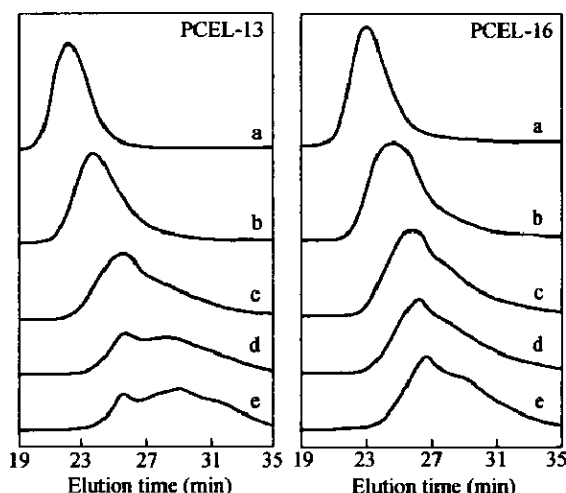


Fig. 3 Dependence of GPC profile of different PCEL samples on degradation time

a) Control; b) 5 weeks; c) 13 weeks; d) 17 weeks; e) 20 weeks

2.3 PCEL 降解过程中吸水率的变化

共聚物的吸水率($H_2O\%$)按下式计算:

$$H_2O\% = (W_w - W_d) / W_d \times 100 \quad (3)$$

式中 W_w 是膜的湿重(g), W_d 是膜的干重(g).不同组成 PCEL 共聚物在 pH7.4 的磷酸缓冲溶液中随着降解吸水率的变化如图 4 所示.从图可见,原始 PCEL-13 的吸水率为 6.9%,PCEL-16 的吸水率为 32.5%.表明共聚物中聚醚 PEO 组分的含量越高,其吸水率也越大.随着水解,聚醚组分含量高的 PCEL-16 吸水率增加程度也越大.这是

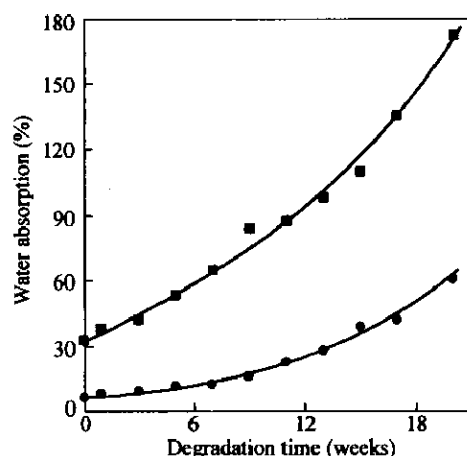


Fig. 4 Changes of water sorption of PCEL copolymers with degradation

● PCEL-13; ■ PCEL-16

因为随着聚合物的降解,聚醚链段溶出,聚醚含量相对较高的 PCEL-16 聚合物溶出的聚醚量大,使材料结构变得更为疏松,因而材料内部包裹的水也更多,从而表现为材料的吸水率增加的程度更大。

2.4 PCEL 降解过程中的失重变化

降解失重是表征高分子材料降解的重要方法之一。作者测定了 PCEL 共聚物在一定条件下随着降解重量的变化,按下式计算失重率:

$$\Delta W_t(\%) = (W_0 - W_t)/W_0 \times 100 \quad (4)$$

式中 W_0 是聚合物膜的初始干重(g), W_t 是膜降解后的干重(g)。不同组成 PCEL 在 pH7.4 的磷酸缓冲溶液中失重率的经时变化如图 5 所示。从图可见,经过 20 周水解降解后共聚物膜均具有很

明显的失重,其中 PCEL-13 的失重率为 28%, PCEL-16 的失重率达到 42%。

作者认为,三元共聚物 PCEL-13 和 PCEL-16 的失重率不同是由于两个试样的结晶结构的组成不同,以及它们的亲水性的不同所引起的。由于 PCEL-13 试样的结晶主要由 PLLA 所形成,结晶结构相对比较紧密、且材料的亲水性相对较差,水解速度较慢,所以降解膜的失重率较低;而 PCEL-16 试样的结晶主要由 PEO 所形成,聚醚亲水性强,结构较为疏松,水解速度较快,所以降解膜的失重率较高。共聚物亲水性的影响是,共聚物 PCEL-13 中 PEO 组分的含量较低,所以降解失重率也较小。

2.5 PCEL 降解过程中组成的变化

用 $^1\text{H-NMR}$ 测定了随着水解降解过程 PCEL 膜组成的变化,如表 2 所示。聚合物 PCEL-16 中 PEO 的含量为 25.2mol%, 远比 PCEL-13 中 PEO 的含量(14.6mol%)高,而 PCEL-16 中 LA 的含量为 50.1mol%, 又比 PCEL-13 的 73.5mol% 低,因此,经 20 周降解后,PCEL-16 的 EO/CL 下降程度(41.2%)也远比 PCEL-13 的下降程度(28.5%)高,而 LA/CL 的下降程度比较低为 12.8%。

作者认为,聚合物组成的变化是由于聚合物随水解降解,其 LA 和 CL 单元分别成为小分子羧基酸溶于水介质,而 PEO 链段是断离后整个溶出^[11]所致。PCL 的降解速度极慢,其降解半衰期长达一年以上^[2],而 PLA 的降解速度要比 PCL 快得多,聚合物中 PEO 链段随着降解的进行材料吸水率的增大而溶出,因此表现为共聚物中 CL 的含量增加,使 LA/CL 及 EO/CL 随降解时间而

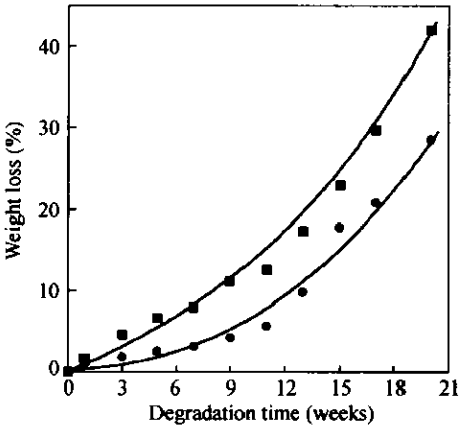


Fig. 5 Weight loss of PCEL copolymers with degradation
● PCEL-13; ■ PCEL-16

Table 2 Dependence of composition change of PCEL copolymer on degradation time

Sample	Degradation time (weeks)	CL/LA/EO	LA/CL	$\Delta(\text{LA/CL})_t(\%)^a$	EO/CL	$\Delta(\text{EO/CL})_t(\%)^b$
PCEL-13	0	11.9/73.5/14.6	6.18	0	1.23	0
	5	11.6/73.5/14.9	6.34	2.6	1.28	4.1
	13	11.8/72.6/15.6	6.15	-0.5	1.32	7.3
	17	13.1/72.9/14.0	5.56	-10.0	1.07	-13.0
	20	14.5/72.7/12.7	5.01	-18.9	0.88	-28.5
PCEL-16	0	24.7/50.1/25.2	2.03	0	1.02	0
	5	25.7/51.2/23.1	1.99	-2.0	0.90	-11.8
	13	26.6/52.2/21.2	1.96	-3.4	0.80	-21.6
	17	27.5/51.6/20.9	1.88	-7.4	0.76	-25.5
	20	29.7/52.5/17.8	1.77	-12.8	0.60	-41.2

$^a(\text{LA/CL})_t(\%) = [(\text{LA/CL})_0 - (\text{LA/CL})_t]/(\text{LA/CL})_0 \times 100$
 $^b\Delta(\text{EO/CL})_t(\%) = [(\text{EO/CL})_0 - (\text{EO/CL})_t]/(\text{EO/CL})_0 \times 100$

呈下降的趋势. 由于 PEO 链段的分子量约为 6000, 一旦溶出, 对组成的影响更大, 因此 EO/CL 的下降程度比 LA/CL 的下降程度大.

2.6 PCEL 降解过程中结晶性的变化

用 DSC 测定了在降解过程中试样热性能的变化, 结果如表 3 所示.

从表中可见, 随着共聚物的降解, 其结晶熔融

Table 3 Changes of thermal properties of PCEL-13 copolymer with degradation

Degradation time (weeks)	$T_g(^{\circ}\text{C})$	$T_m(^{\circ}\text{C})$	$dH/dt \text{ (J/g)}$
0	6	127	18.6
5	-8	133	20.4
13	-11	133	22.9
17	1	132	26.7
20	0	132	22.2

峰温度是先略有升同, 以后基本不变; 而相应的结晶熔融热焓则是先增大, 降解 17 周以后降低; 共聚物的玻璃化转变温度也是开始时降低, 降解 13 周以后又升高, 以后基本保持不变.

作者认为这是由于 PCEL 共聚物水解降解首先发生在无定形区和结晶区的边缘所致. 材料中的无定形区部分逐渐减少, 相对而言结晶区部分逐渐增多, 结晶度有所提高, 表现为降解膜的结晶熔融热焓随着降解的进行而增大. 随着降解的进行, 材料的结晶区部分也开始逐渐降解, 结晶受到破坏, 因此材料的结晶度又随之降低, 表现为降解膜的结晶熔融热焓又随着降解而减小. 此外, 由于随着材料的降解, 聚合物的组成也在发生变化(如表 2 所示), 材料的玻璃化转变温度 T_g 和结晶熔融热焓 dH/dt 相应地发生变化.

REFERENCES

1 Barrows T H. Clin Mater, 1986, 1: 233
2 Schindler A, Jeffcoat A R, Kimmel G L. Plenum, 1997, 2: 251~286
3 Fukuzaki H, Yoshida M, Asano M. Polymer, 1990, 31: 2006~2014
4 Song C X(宋存先), Chen H Y(陈慧英), Feng X D(冯新德). Polymer Communications(高分子通讯), 1983, (3): 177~183
5 Casey D J, Jarrett P K, Rosati L. US Patent, 4, 716, 203. 1987-12-29
6 Wang S G, Qiu B. Polym Adv Technol, 1993, 4: 363~366
7 Lang M D, Bei J Z, Wang S G. J Biomater Sci, Polym Edn, 1999, 10: 501~512
8 Kulkarni R K, Moore E G, Heggeti A F, Leonard F. J Biomed Mater Res, 1971, 5: 169
9 Li S M, Garreau H, Vert M. J Mater Sci, Mater Med, 1990, 1: 131~139
10 Li S M, Anjard S, Rashkov L, Vert M. Polymer, 1998, 39: 5421~5430
11 Wang S G(王身国), Qiu B(邱波), Gao J W(高家武), Duan Y X(段跃新). Acta Polymerica Sinica(高分子学报), 1995, 5: 560~565

STUDY ON BIODEGRADATION BEHAVIOR OF PCL/PEO/PLA TRI-COMPONENT COPOLYMER

CHEN Hongli, BEI Jianzhong, WANG Shenguo

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

Abstract Two kinds of PCL/PEO/PLA tri-component copolymers(PCEL) with different composition were synthesized by direct copolymerization of ϵ -caprolactone, L-lactide and PEG(6000) in the presence of stannous octoate at 130℃ for 56h. The biodegradation behavior of these copolymers was investigated in a pH7.4 phosphate buffer solution at $37 \pm 1^\circ\text{C}$ *in vitro*. The changes of water sorption, loss weight, molecular weight, molecular weight distribution, thermal properties and composition of the copolymer were monitored by GPC, DSC, XRD and ^1H -NMR techniques. The results showed that the hydrophilicity of the copolymer was enhanced with increasing PEO content, which lead to decrease of the PEO component and increase of the loss weight of the copolymer with degradation time. It was considered that the obtained bi-modal chromatogram of the GPC profile was attributed to the degradation of the partial crystalline polymer. Since degradation has taken in priority in amorphous zones and at the edges of crystalline of the polymer, bi-modal molecular weight distribution of GPC spectrum was formed. This interpretation was supported by DSC and X-ray diffraction data.

Key words PCL/PEO/PLA tri-component copolymer, Biodegradation, Crystallinity, Hydrophilicity degradation mechanism