

· 研究简报 ·

聚己内酯聚醚嵌段共聚物和共混物的表面性质 对其药物释放行为的影响*

王卫华 贝建中 王智峰 王身国

(中国科学院化学研究所 北京 100080)

关键词 聚己内酯聚醚嵌段共聚物, 共混物, 电子能谱, 表面性质, 药物释放行为

聚己内酯(PCL)具有优良的药物通透性和生物相容性,适宜用作药物载体,为改进其生物降解性能以达到控制其释放速度的目的,已有了诸多的文献报道^[1,2]。我们报道过用聚乙二醇(PEG)改性聚己内酯以降低它的结晶性,从而改进其药物控释行为的方法^[3,4],但至今为止,对于作为药物载体的共聚物表面性质与药物释放行为关系的研究还甚少。本文通过共聚和共混的不同手段,将聚乙二醇成分引入聚己内酯,通过吸水率、接触角、X射线光电子能谱(XPS)等的测定,揭示了聚己内酯-聚醚的嵌段共聚物(PCE)和PCL与PEG的共混物(B-PCE)的表面性质的特点和差异,较好地解释了它们的药物释放行为。

聚醚聚酯嵌段共聚物和共混物试样的制备:按文献方法^[5],将己内酯和PEG在催化剂钛酸丁酯($\text{Ti}(\text{OBU})_4$)作用下反应,生成物经再沉淀和抽提后,得到纯化的PCE共聚物。PCE试样由PCE的氯仿溶液在聚四氟乙烯板上铸膜而成。B-PCE共混物试样由纯化的均聚物PCL和PEG按一定比例混和,再用氯仿溶解后在聚四氟乙烯板上铸膜而成。

PCE和B-PCE药物释放行为的比较:以5-氟脲嘧啶(5-Fu)为模型药物,将按药载比10mg:100mg制成直径10mm、厚度2mm的药片浸入20ml、温度为 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 、 $\text{pH} = 7.4$ 的缓冲溶液中,定时振荡,用751G型紫外分光光度计(上海分析器厂)266nm波长下检测药物释放量。测定了不同组成比的共聚物和共混物对5-Fu的释放速度,结果表明随着聚乙二醇含量的增加,共聚物和共混物对5-Fu的释放速度都大大加快了,但在相同的链段克分子比[C1/EG]下,共聚物PCE的释药速度比共混物B-PCE的释药速度增加程度更大(图1)。鉴于释药过程主要是药物从载体内向表面的扩散过程及从载体表面向周围介质中的扩散过程,因此载体的本体亲水性及表面亲水性对药物的扩散有很大影响。

PCE和B-PCE的本体亲水性:本体亲水性是按文献^[6]方法测定的吸水率予以表征的。吸水率与组成的关系示于图2。由图可知,不论是共聚物或是共混物,吸水率都是随着聚乙二醇含量增加而增大,而且只要聚乙二醇含量相同,它们的吸水率也相同。意味着它们的本体亲水性相同,对药物扩散与溶解的影响也相同。

* 1994-06-12收稿

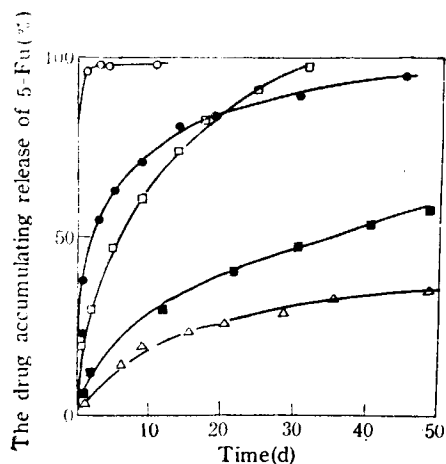


Fig. 1 The drug release behavior of PCE and B-PCE with different composition

Molar ratio of [CL]/[EG] -○- PCE (42/58)
 -●- B-PCE (42/58) -□- PCE(80/20)
 -■- B-PCE(80/20) -△- PCE(100/0)

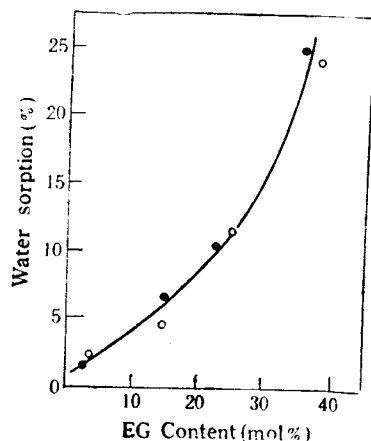


Fig. 2 Relationship between water sorption and EG content of polymer -○- PCE -●- B-PCE

PCE 和 B-PCE 的表面亲水性: 材料的表面亲水性由材料对水的表面接触角予以

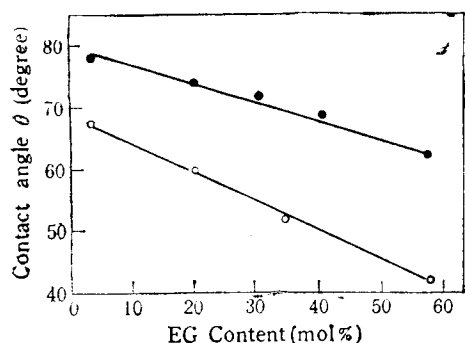


Fig. 3 Dependence of contact angle on EG content of polymer
 -○- PCE -●- B-PCE

表征。试样由共聚物或共混物的 3% (Wt.) 氯仿溶液在玻璃板上铸膜而成, 接触角的测定用 CA-D 型表面接触角仪在室温下进行。结果发现(图 3): 随着亲水性的聚醚含量的增加, PCE 与 B-PCE 的接触角都减小, 表明材料表面亲水性都有所增强, 而在聚醚含量相同的情况下共聚物的接触角小于共混物的接触角, 由此表明: 共聚物的表面亲水性大于共混物的表面亲水性。

PCE 和 B-PCE 的表面组成比较: 为深入研究 PCE 和 B-PCE 的表面组成以探讨

Tab. 1 The peak analysis of C_{1s} and O_{1s} spectra

Element	Binding Energy (eV)	Correspondent Environment
C_{1s}	285.0	-C-H-
	286.0	-C-O-C-
	289.8	-COO-
O_{1s}	532.4	-C-O-C-
	533.4	-COO-

它们表面性质差异的原因, 用 KARTOS ES300 电子能谱仪, 按文献[7]方法及实验条

件,通过改变电子出射角,对样品进行了深度剖析。聚己内酯聚醚的 C_{1s} 和 O_{1s} 电子能谱谱峰归属列于表 1。

根据 Wager 报道^[9]均匀固体样品中的两种原子数目之比:

$$R = N_1/N_2 = (I_1/S_1)/(I_2/S_2)$$

式中 I 为光电子流, S 为元素灵敏因子。对于本文的研究对象聚己内酯聚醚而言,醚碳($-C-O-C-$)和酯碳($-C-OO-$) S 值是一样的,根据光电子流强度 I 与元素谱峰面积 A 成正比,由此可简略为:

$$R = N_{-c-o-c-}/N_{-coo-} = A_{-c-o-c-}/A_{-coo-}$$

R 值可以反映材料表面组成,对于本文情况, $R > 1$, 表示表面的醚键较酯键丰富。 R 值越大,表明聚醚链段的富集程度越大。

XPS 探测深度与电子出射角关系:

$$d = 3\lambda \sin \theta$$

式中 d 为探测深度, θ 为电子出射角, λ 为电子平均自由程,对于高聚物材料 λ 约为 5.0nm。改变 θ 角可测得不同深度表面的组成,由表 2 所示的 $[C1/EG]$ 为 80/20 的 PCE 试样不同表面深度的 R 值可知,从试样的体相到表面, R 值逐渐增大,说明该共聚物表面醚键富集程度增大。图 4 描绘了 PCE、B-PCE 在表面深度约为 2.6nm 以及本体的 R 值随组成的变化。随着 EG 含量的增加, R 值增大,但对照同一组分比下的 R 值, PCE 的 R 值大于 B-PCE 的 R 值,表明共聚物表面的醚键富集程度比共混物的大,因此说明共聚物的表面亲水性优于共混物的表面亲水性。

Tab. 2 Ether enriching degree at different depth of polymer surface and in the bulk

θ	10°	30°	60°	90°	Bulk*
$d(\text{nm})$	2.6	7.5	13.0	15.0	>15.0
R	2.72	2.03	1.73	1.55	0.51

Tab. 3 Dependence of PEG content on crystallinity of PCE and B-PCE

Crystallinity X_c^* (%)	Molar ratio of $[CL]/[EG]$				
	100/0	78/22	57/43	38/62	0/100
PCE	49.2	46.3	39.1	46.4	49.5
B-PCE	49.2	49.1	48.1	46.8	49.5

* Measured by X-ray diffraction

PCE 和 B-PCE 结晶度影响: 我们曾经报道过聚己内酯聚乙二醇共聚物的结晶性随组成的变化,表 3 是 X 射线衍射得到的共聚物及共混物组成对结晶度的影响。

结果表明当聚酯和聚醚组分比相同时,共聚物的结晶度低于共混物的结晶度,这样共

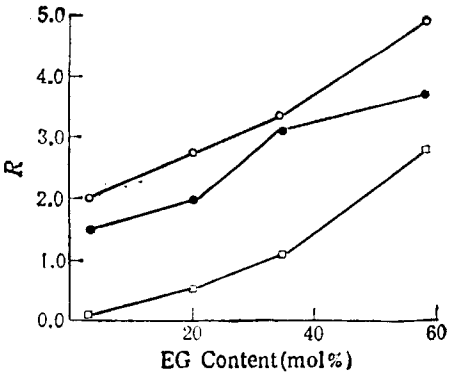


Fig. 4 Relationship between enriching extent of ether-bond and EG content of polymer

-○- PCE surface on 2.6nm
-●- B-PCE surface on 2.6nm
-□- the bulk of polymer

聚物的本体结构比较疏松,聚乙二醇醚软链运动阻力较小,更易向表面迁移,由此导致共聚物的表面醚键富集程度大于 B-PCE,表面亲水性亦优于 B-PCE,从而 5-Fu 更容易从载体表面向介质扩散和溶解,最终表现为共聚物的 5-Fu 释放速度高于共混物,由此可以较好解释图 1 的结果。

致谢 感谢本所刘世宏、赵良仲副研究员在 XPS 表征中所作的有益的讨论。

参 考 文 献

- [1] Pitt C G, Gratzl M M, Jeffcoat A R, et al. *J Pharm Sci*, 1979, **68**(12): 1534
- [2] Song C X, Sun H G, Feng X D. *J Polym Sci*, 1987, **19**: 485
- [3] 王身国,邱波. 高分子学报,1993,(5): 620
- [4] Bei J Z, Wang Z F, Wang S G. "Polycaprolactone-Poly (ethylene glycol) Block Copolymer. Drug Release Property". *Chin J Polym Sci*, 1995, **13**(2): 154.
- [5] Wang S G, Qiu B. *Polymers For. Advanced Technologies* 1993, **4**: 363
- [6] 李学芬,王身国,李执芬. 高分子通讯,1984,(2): 95
- [7] 王身国,郭可珍. 高分子学报,1990,1: 105
- [8] C. D. Wagner, *Anal. Chem.*, 1972, **44**: 1050

EFFECT OF SURFACE PROPERTIES OF POLYCAPROLACTONE-POLYETHER COPOLYMER AND BLENDED POLYMER ON THEIR DRUG RELEASE BEHAVIOR

WANG Weihua, BEI Jianzhong, WANG Zhifeng, WANG Shenguo

(*Institute of Chemistry, Academy of Sinica, Beijing 100080*)

Abstract The surface properties of polycaprolactone (PCL)-poly (ethyleneglycol) (PEG) block copolymer(PCE) and blend(B-PCE) of PCL and PEG obviously effect on drug release behavior of the polymer. In this paper, both surface properties of PCE and B-PCE are studied and compared by measuring their water sorption, contact angle and XPS technique. The effect of polyether segment content in PCE and B-PCE on the hydrophilicity is discussed. The results show that hydrophilic polyether segment moves towards the surface and enriches on the surface for either PCE or B-PCE. The enrichment content of polyether segment of PCE and the hydrophilicity of its surface are higher than that of B-PCE. The reason of different drug release rate for the PCE and B-PCE has been suggested.

Key words Polycaprolactone-poly(ethylene glycol) block copolymer, Blended copolymer, XPS spectrometer, Surface properties, Drug release behavior