

聚己内酯-聚乙二醇嵌段共聚物

II. 组成、结晶性同降解性间关系*

王身国 邱 波

(中国科学院化学研究所 北京 100080)

高家武 段跃新

(北京航空航天大学 北京 100083)

摘 要 采用 DSC 法测定了新嵌段共聚物聚己内酯 (PCL)-聚乙二醇 (PEG) 嵌段共聚物 (PCE) 的结晶性, 研究了共聚物的结晶性同组成及降解性的关系。结果表明随着共聚物中 PEG 组分的含量和分子量增加, 共聚物的结晶性下降, 亲水性提高, 降解速度加快。

关键词 聚己内酯, 聚乙二醇, 嵌段共聚物, 结晶性, 降解性, DSC

聚己内酯(PCL)是具有优良药物透过性的高聚物, 有望成为理想的药物载体。但缺点是其结晶性太强, 生物降解速度很慢, 因而使它在生物医用领域的应用受到了限制^[1]。为提高聚己内酯的生物降解速度, 文献中主要采用了用其它内酯与己内酯共聚的方法, 例如 Teyssie 等^[2,3]用 Al/Zn 的金属氧桥氧化物 $[(RO)_2AlO]_2Zn$ 为催化剂合成了 ϵ -己内酯及甲基取代 ϵ -己内酯同丙交酯的嵌段共聚物; Fukuzaki 等^[4]的低分子量乳酸-己内酯共聚物; 以及冯新德等^[5]用双金属盐为催化剂通过活性阴离子聚合方法合成的 ϵ -己内酯-丙交酯嵌段共聚物等等, 对提高和控制己内酯降解速度都具有明显的效果。作者等亦曾报道了在钛酸正丁酯催化下, 通过 ϵ -己内酯同聚乙二醇共聚的方法合成了一类新的共聚物-聚己内酯-聚乙二醇嵌段共聚物 (PCE)^[6-8]。此共聚物不仅合成方法简单, 而且降解速度有了明显的提高。本文则是通过对 PCE 共聚物结晶性的测定, 研究了聚乙二醇组分的含量和分子量对共聚物的结晶性及降解速度的影响, 从而为研究高分子材料的性能对组成及结构的依赖关系提供新的模型。

1 实验部分

1.1 聚己内酯-聚乙二醇嵌段共聚物的合成和纯化

按文献[8]方法将 ϵ -己内酯、聚乙二醇和钛酸正丁酯以投料比混合后在 160℃ 反应 4—10h。反应产物通过用氯仿溶解后在石油醚中再沉淀, 以及用乙醇抽提予以纯化。

1.2 共聚物吸水率的测定

将试样在室温蒸馏水中浸泡三天, 用滤纸吸去表面附着水后称重(W_1), 然后在 30℃

* 1992-12-30 收稿

下减压干燥,直到恒重(W_2)。试样吸水率按下式计算:

$$\text{吸水率}(\%) = \frac{W_1 - W_2}{W_2} \times 100\%$$

1.3 DSC 测定

Perkin-Elmer DSC-7, 升、降温速率 $5^\circ\text{C}/\text{min}$ 。结晶放热测试的试样是先加热到 80°C 保持 2 分钟后降温。

1.4 模拟生物降解试验

将由 4% (重量浓度) 氯仿溶液所铸成的共聚物试膜 ($\sim 0.2\text{mm}$ 厚) 浸于 $37 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 、一定 pH 的缓冲溶液中, 经不同时间间隔后取出。用蒸馏水淋洗, 减压干燥到恒重后称重。

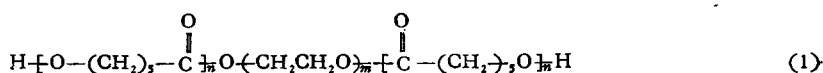
1.5 特性粘数的测定

氯仿溶液, 30°C 下测定相对粘度后用“一点法”计算特性粘数^[8]。

2 结果和讨论

2.1 PCE 共聚物的合成

按文献[8]方法合成了一系列 PEG 链段分子量相同(6000), 但 PCL 链段分子量不同的 PCE 共聚物, 以及 PCL 链段分子量都是 20000, 而 PEG 链段分子量不同(分别为 1000, 6000 和 10000)的 PCE 共聚物。纯化后共聚物的组成(以聚合单元比 CL/EG 表示)由 $^1\text{H-NMR}$ 测定^[9]。PCE 共聚物的化学式如式 1 所示。



2.2 PCE 共聚物的吸水率同组成关系

PEG 链段分子量相同(6000)、但 CL/EG 比例不同 PCE 共聚物的吸水率随组成比呈图 1 变化关系。表明随着共聚物中亲水性 PEG 组分含量的增大, 共聚物的吸水率呈线性关系增大。

2.3 PCE 共聚物的结晶性同组成关系

用 DSC 技术测定了具有相同 PEG 链段分子量(6000)但不同 CL/EG 比例 PCE 共聚物的 DSC 降温谱(图 2)。由图 2 所得的共聚物结晶性(结晶降温和结晶热焓)同组成关系可归纳为图 3。图 3 表明 PCL 和 PEG 链段相互影响的结果, 使共聚物的结晶性减小, 且在聚合单元比 CL/EG = 57/43 时共聚物呈现最低的结晶性, 与由粉末 X-线衍射所测得的结果(表 1)相一致。由此说明通过在 PCL 中引入 PEG 的途径可有效地降低共聚物的结晶性。

2.4 PEG 链段分子量对共聚物结晶性的影响

由相同 PCL 链段分子量但不同 PEG 链段分子量所组成 PCE 共聚物的结晶性如

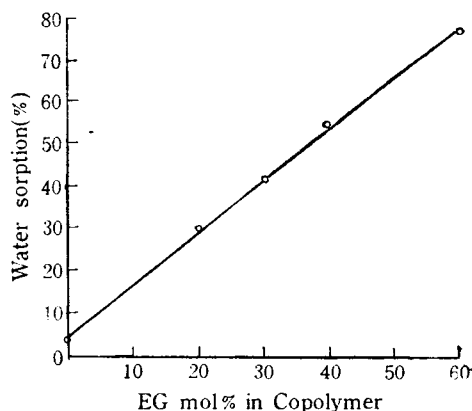


Fig. 1 Dependence of water sorption on PEG content of PCE copolymer

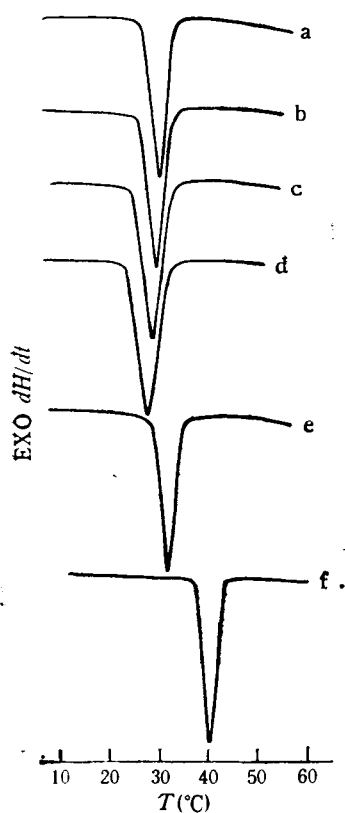


Fig. 2 DSC curves of PCE copolymers composing of different mol ratio of CL/EG,

Mol ratio of CL/EG(%); a. 100/0; b. 78/22; c. 69/31; d. 57/43; e. 38/62; f. 0/100

表 2 所示。由此可见 PEG 链段分子量对 PCE 共聚物的结晶性影响很大。我们认为这与 PEG 的结晶性有关。低分子量的 PEG (1000) 本身呈无定形态。链段柔软、构型易变, 因此对 PCL 链段的结晶影响小, 共聚物的结晶性就较高。随着 PEG 链段分子量增大, PEG 的结晶性提高, 对 PCL 链段的结晶影响亦增大, 最终使生成共聚物的结晶性下降。由此 PCE 共聚物的结晶性可以通

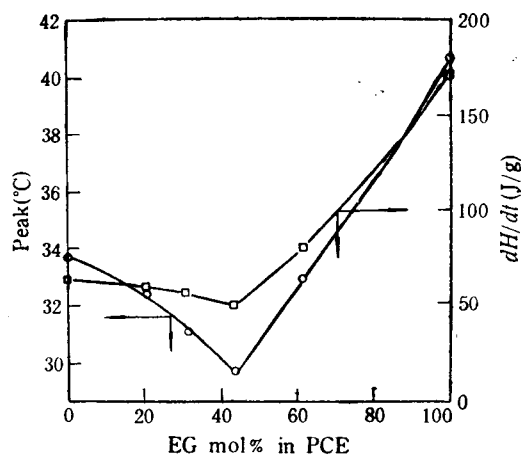


Fig. 3 Dependence of crystallinity of PCE copolymer on mol ratio of PEG copolymer

Tab. 1 Relationship between crystallinity of PCE copolymer and PEG(6000) content

No.	PCE-1	PCE-2	PCE-3	PCE-4	PCE-5	PCE-6
CL/EG Mol ratio (%)	100/1	78/22	69/31	57/43	38/62	1/100
X_c^* %	49.2	46.3	—	39.1	46.4	49.5

* Measured by X-ray diffraction technique

Tab. 2 Dependence of PEG molecular weight on crystallinity of PCE copolymer

No.	Segment molecular weight		$\frac{dH}{dt}$ (J/g)*
	PCL	PEG	
PCE-12	20,000	1,000	64.396
PCE-3	20,000	6,000	56.338
PCE-7	20,000	10,000	53.340

* Measured by DSC technique

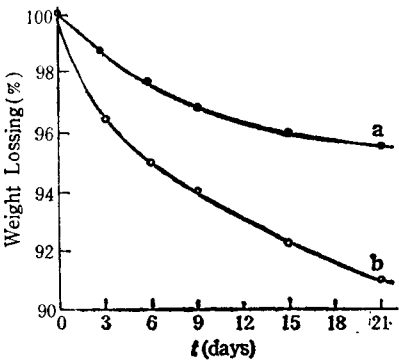


Fig. 4 The weight lossing of PCE copolymer as a function of degradation time under pH 6.5 at 50°C Mol ratio of CL/EG: a: 100/0; b: 57/43

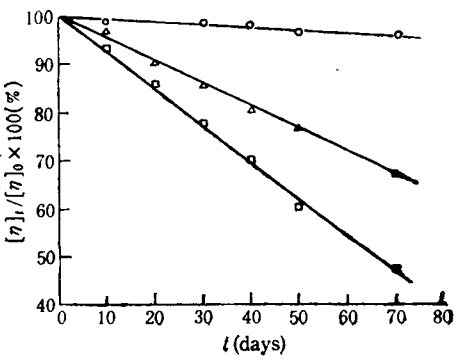


Fig. 5 Dependence of degradation rate on crystallinity of PCE copolymer under pH6.5 at 37°C $\chi_{c_2}(\%)$ -○- 49.2; -Δ-46.3; -□-39.1

过调节共聚物的 CL/EG 比例和 PEG 链段分子量二个途径予以控制。

2.5 PCE 共聚物的降解性

由于高分子材料的生物降解过程大多是在有酶存在下的水解、分子断链过程,因此本研究以水解反应作为模拟的生物降解反应。图 4 和图 5 为 PCE 共聚物以及 PCL 均聚物在 pH6.5 和不同温度下随着处理时间的延长,失重率和粘度的变化。由图可见随着 PEG 含量的提高,共聚物结晶性下降、降解速度加快。我们认为这是由于 PEG 含量提高使共聚物亲水性提高;以及由于共聚物结晶性下降、结构变得相对较为疏松、使水份更加容易渗入,从而对水解反应起了促进作用的结果。因此利用引入 PEG 组分来降低 PCL 的结晶性,是提高聚己内酯共聚物降解速度的有效途径。

2.6 PCE 共聚物降解机理的探讨

PEG 链段分子量为 6000, 聚合单元比 CL/EG = 57.1/42.9 的 PCE 共聚物在 pH 6.5 和 37°C 条件下随处理时间的延长,共聚物的组成呈表 3 的变化趋势。由此可见:随着降解反应的进行,共聚物中 PEG 组分的含量逐渐下降。这与共聚物在降解处理后所

Tab. 3 Dependence of composition of PCE copolymer on treating time (at pH6.5 and 37°C)

Treating time (days)	Mol ratio of CL/EG (%)
1	57.1/42.9
10	62.3/37.7
20	70.4/29.6
30	77.5/22.5
50	85.5/14.5
70	93.8/6.2

表现出的对水表面接触角增大、亲水性变差的结果(表 4)相一致。因此可以认为 PCE 共聚物的降解机理为: 由于酯键水解引起聚合物分子链断裂。当断链反应正好发生在与 PEG 链段相接的酯键上时,则 PEG 分子脱离共聚物,且溶于水中。由此,残留共聚物中

CL/EG 比例增大,亲水性则下降。

Tab. 4 Comparison of contact angle of PCE copolymer before and after degradation

Sample	Mol ratio of CL/EG (%)	Contact angle*	
		θ_0	θ_t
PCE-2	78/22	64	72
PCE-3	69/31	55	70
PCE-4	57/43	64	68

* θ_0 is contact angle of original PCE sample

θ_t is contact angle after the sample treated at pH 6.5 and 37°C for 40 days

参 考 文 献

- [1] Pitt C G, Schindler A, Zweidinger R T. In Gabelnick, H. L.,(ed): "Drug Delivery Systems", DHEW Publication, 1977, No. (NIH) 77: 142
- [2] Teyssie P, Ouhadi T, Bioul J P. *International Review of Science, Physical Chemistry Series Two*, 1975, 8: 191
- [3] Vion J-M, Jerome R, Teyssie P, *et al. Macromolecules*, 1986, 19:1828
- [4] Fukuzaki H, Yoshida M, Asano M, *et al. Polymer*, 1990, 31: 2006
- [5] 宋存先,陈惠英,冯新德. 高分子通讯,1983,(3): 77
- [6] Wang S G, Qiu B. IUPAC MACRO'92 (Prague), Book of Abstracts 1992, 3-P11
- [7] 王身国,邱波. 高分子学报,1993,(5): 620
- [8] Wang S G, Qiu B. *Polymer for Advanced Technologies*, 1993, 4,363

POLYCAPROLACTONE-POLY(ETHYLENE GLYCOL) BLOCK COPOLYMER

II. RELATIONSHIP AMONG COMPOSITION, CRYSTALLINITY AND DEGRADABILITY

WANG Shenguo, QIU Bo

(Institute of Chemistry, Academia Sinica, Beijing 100080)

GAO Jiawu, DUAN Yuexin

(Beijing University of Aeronautic and Astronautic, Beijing 100083)

Abstract The relationship among composition, crystallinity and degradability of Polycaprolactone (PCL)-Poly(ethylene glycol) (PEG) block copolymer (PCE) has been studied by means of DSC and X-ray diffraction techniques. It was found that the crystallinity of the PCE copolymer has closely depended on both the molar ratio of caprolactone (CL) unit to ethylene glycol (EG) unit (CL/EG), and the molecular weight of the PEG component, that is the crystallinity of PCE copolymer reduced with increasing either the content or molecular weight of the PEG component. Hydrophilicity of the PCE copolymer was increased with increasing the content and the molecular weight of the PEG component. Degradation rate of the PCE copolymer was identified by hydrolysis reaction. As a result the degradation rate of the PCE copolymer increased with introducing PEG component, that the degradation rate increased with reducing the crystallinity and increasing the hydrophilicity of the copolymer.

Key words Polycaprolactone, Poly(ethylene glycol), Block copolymer, Crystallinity, Degradability, DSC