

含有二个聚醚软链段的聚醚聚酯嵌段共聚物的 合成及其血液相容性的研究*

王身国 李学芬 陈传福 李执芬

顾 汉 卿

(中国科学院化学研究所,北京)

(天津市泌尿外科研究所,天津)

摘 要

本文报道了一类新的具有二种聚醚软链段 (PTMGT 和 PEGT) 和一种聚酯硬链段 (PET) 的混合聚醚-聚酯嵌段共聚物 (MPEE) 的合成和它的血液相容性,并与具有相同软、硬链段比及相同软链段组成比 (PTMGT/PEGT) 的二种聚醚聚酯嵌段共聚物 (PTMGT-PET 和 PEGT-PET) 的共混物 (BPEE) 的性质进行了比较,结果表明:(1)聚醚聚酯嵌段共聚物的血液相容性可以通过引入亲水性好的 PEGT 组分而得到提高;(2)在多数的组成比下,共聚型的 MPEE 具有比共混型的 BPEE 优良的血液相容性;(3)特定的组成比: PTMGT/PEGT = 60/40 (mol), 共混型的 BPEE (60/40) 呈现最好的血液相容性以及最佳的力学性质。研究中发现材料的微相分离结构同血液相容性有关,细微的相分离结构可导致优良的血液相容性。

关键词 聚醚、聚酯、嵌段共聚物、共混物、血液相容性、微相分离结构

聚醚聚酯嵌段共聚物自 1952 年被开始研究以来^[1]已有三十余年的历史,由于它具有十分优良的物理机械性能,又能被加工成橡胶、纤维、塑料、胶粘剂等各个方面加以应用,因此得到了广泛的研究关注^[2-6],然而对聚醚聚酯嵌段共聚物生物医用性能的研究报道尚少。近年来,根据微多相结构^[7,8]和适宜的亲、疏水性^[9-11]是保证高聚物具有优良血液相容性重要条件的论证,有的文献报道了利用硅树脂与聚醚聚酯嵌段共聚物共混,以用作生物材料^[12],作者等亦报道了通过丙烯酰胺接枝改性,提高聚醚聚酯嵌段共聚物的亲水性以改善血液相容性^[13]。然而至今尚未见到利用聚醚聚酯嵌段共聚物自身共聚或共混以达到改性目的的研究报道。本文报道了一类新的混合聚醚-聚酯嵌段共聚物 (MPEE) 的合成,所用的两种聚醚分子量相同,但亲疏水性不同。研究了它们的血液相容性,比较了它们与具有相同软、硬链段比及相同软链段组成比 (PTMGT/PEGT) 的聚醚-聚酯嵌段共聚物的共混物间性质差异,并对材料的微相分离结构同血液相容性的关系进行了探讨。

实 验 部 分

1. 聚醚聚酯嵌段共聚物的合成与纯化

将投料比的聚四亚甲基醚二醇 (PTMG, M W 2200)、聚乙二醇聚醚 (PEG, M. W.

* 本文部分内容曾在合肥功能高分子小型国际讨论会 (1987 年 10 月) 上报告;本刊 1988 年 12 月 13 日收到。

2000)、对苯二甲酸二甲酯(DMT)、乙二醇(EG)和催化剂钛酸正丁酯($\text{Ti}(\text{OBu})_4$)的混合物在 170—200℃ 进行 1 小时酯交换反应,蒸出甲醇,然后在 30 分钟内逐步升温到 250℃,并减压到 0.1 mmHg,蒸出过量的 EG,最后在 250℃/0.1 mmHg 缩聚 1 小时。共聚物用氯仿溶解并过滤后,用冷却的石油醚再沉淀,沉淀物用乙醇抽提 10 小时后在减压条件下于 40℃ 干燥 10 小时,则得到纯化的聚醚聚酯嵌段共聚物,用于各项性能的测试。

2. 共聚物组成的确定

纯化的聚醚聚酯嵌段共聚物以 d-氯仿为溶剂,在室温测得 $^1\text{H-NMR}$ 谱(日本电子, JNM-FX 100 谱仪)后,根据化学位移计算共聚物组成。

3. 共混物样品的制备

将上述纯化的 PTMGT-PET 和 PEGT-PET 二种聚醚聚酯嵌段共聚物按一定比例混合后配制成 8% (重量)的氯仿溶液,过滤后在玻璃板上成膜。

4. 吸水率的测定

吸水率按文献方法^[44]测试后计算:

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

其中 W_1 是吸水后试样重量, W_2 是试样的干重。

5. 力学性质

配制 8% 重量浓度的共聚物氯仿溶液,过滤后在光洁的玻璃板上成膜,并使溶剂缓慢地挥发,待共聚物膜从玻璃板上脱下后在减压 110℃ 条件下退火 4 小时,然后在室温,拉伸速度 200 毫米/分下用 Instron 1122 测定共聚物膜材的抗张强度和断裂伸长。

6. 特性粘数

在 30℃ 测定浓度为 0.5 克/分升共聚物间甲酚溶液的相对粘度 η_r 后,用一点法计算特性粘数^[45]:

$$[\eta] = \frac{\sqrt{2(\eta_{sp} - \ln \eta_r)}}{C}$$

7. 血液相容性

(1) 复钙时间: 在涂复了共聚物试样的玻璃试管中加入狗的富血小板血浆 (PRP) 0.10 ml, 在 $37 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 水浴中恒温 3 分钟后再加入 0.025 M 浓度的 CaCl_2 水溶液 0.10 ml, 以此作为开始时间 ($t = 0$)。不断振荡,使试管内物料均匀,记录出现白色纤维状絮状物时的时间,此时间间隔即为复钙时间。

(2) 血小板吸附: 根据改良的 Salzman 方法^[46],测定富血小板血浆在流经涂有试样的血小板粘着能测定管(日本医学书院器械株式会社)前、后血浆中血小板的数目,然后进行计算:

$$\text{血小板吸附}(\%) = \frac{N_0 - N}{N_0} \times 100$$

其中 N_0 为原血中血小板的数目, N 为流过测定管后的血小板数目。

8. 聚醚聚酯嵌段共聚物的形态

用扫描电镜(日立 S-530)和透射电镜(日立 H-800)进行观察。

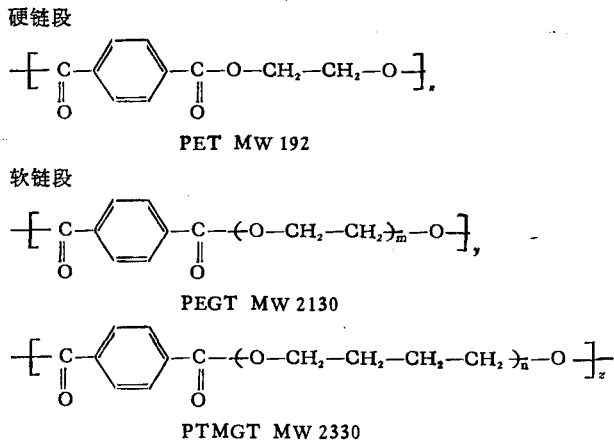
(1) 扫描电镜试样: 8% 重量浓度的共聚物氯仿溶液在玻璃板上铸膜,室温下使溶剂缓慢挥发,然后薄膜表面用三甲胺溶液蚀刻。

(2) 透射电镜试样: 0.05% 重量浓度的共聚物氯仿溶液滴在涂有炭膜的铜网上, 待溶剂挥发后用氧化钨染色。

结果和讨论

1. MPEE 的合成

根据前述方法, 通过改变投料比合成了一系列如式 1 所示的含有由分子量相近、亲疏



式 1 混合聚醚-聚酯嵌段共聚物 (MPEE)

水性不同的二种聚醚软链段 (PTMGT 和 PEGT) 及一种聚酯硬链段 (PET) 所组成的混合聚醚-聚酯嵌段共聚物 (MPEE)。

2. MPEE 组成的确定

测定了不同组成共聚物的 ^1H -NMR 谱 (图 1), 根据表 1 所列各位置 H 的化学位移, 按照下式:

$$\text{硬链段} : \text{软链段} = X : (Y + Z)$$

$$\text{PTMGT} : \text{PEGT} = Z : Y$$

计算所得到了共聚物的实际组成。结果 (表 2) 表明: 由核磁共振谱测得的纯化后的共聚物组成与按投料比设计的共聚物组成较好的相一致, 由此表明共聚物的组成可以有效地通过改变原料的配比来控制。

3. 组成对吸水率的影响

测定了各种组成 MPEE 的吸水率, 并将结果同式 2 所示的由 PTMGT-PET 和 PEGT-PET 这二种聚醚聚酯嵌段共聚物所组成的具有相同硬、软链段比及相同软链段组成比 (PTMGT/PEGT) 的共混物 (BPPE) 的性质进行了比较, 结果表明无论是共聚的 MPEE 还是共混的 BPPE, 它们的组成同吸水率之间呈相同的关系, 即都是随着软链段中 PEGT 组分含量的增加吸水率也随之增大 (图 2), 由此表明材料的吸水性只同聚醚组分间的比

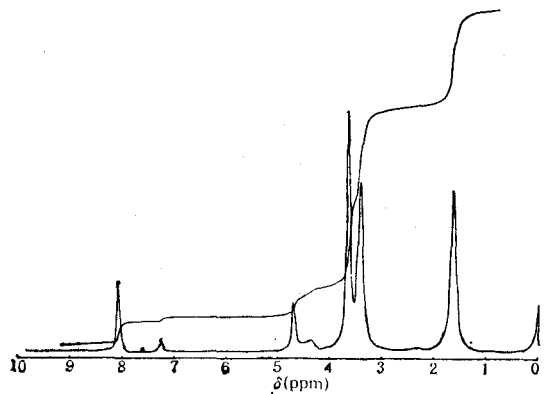


图 1 混合聚醚-聚酯嵌段共聚物的 ^1H -NMR 谱图
(在 d-氯仿中)

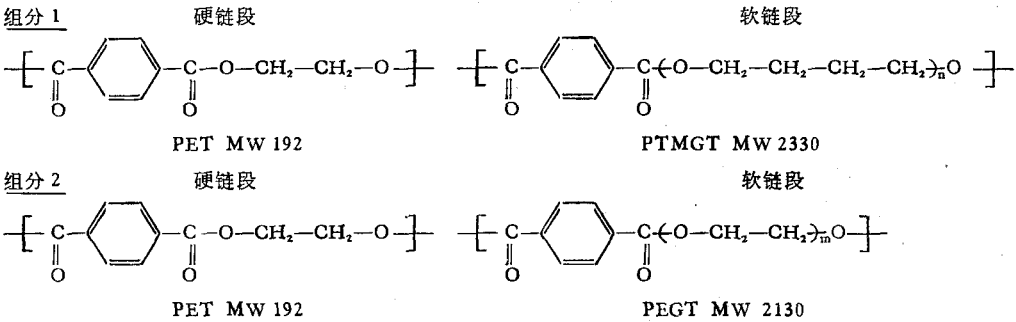
表1 不同位置H的化学位移

δ (ppm)	H的位置	H的个数*
8.09		$4x + 4y + 4z$
3.64	$(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-)$	$4my$
1.62	$(-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}-\text{O}-)$	$4nz$

* $m = 45$; $n = 30$

表2 MPEE 的组成

No.		T-5	T-6	T-7	T-8	T-9	T-2
克分子比							
软链段	投 料	22:78	22:78	22:78	22:78	22:78	22:78
硬链段	实 测	22:78	23:77	23:77	20:80	22:78	23:77
PTMGT	投 料	100:0	80:20	60:40	40:60	20:80	0:100
PEGT	实 测	100:0	81:19	57:43	40:60	17:83	0:100



式2 二组分聚醚聚酯嵌段共聚混合物 (BPEE)

例有关,而与组分间的结合形式(共聚或共混)无关,因此材料的亲疏水性可以有效地通过改变二种聚醚的相对含量来调节。

4. 亲疏水性对血液相容性的影响

材料的血液相容性是根据复钙时间和血小板吸附予以评价的。 比较具有不同亲水

表3 二种嵌段共聚物性能比较

性 能	PEGT-PET	PTMGT-PET
吸水率 (wt%)	140	0.8
复钙时间 (秒)	125	85
血小板吸附 (%)	12.5	30

性软链段的 PTMGT-PET 和 PEGT-PET 二类聚醚聚酯嵌段共聚物 (表3) 看到: PEGT-PET 的血液相容性大大优于 PTMGT-PET, 这可能是由于它具有较高的吸水率, 亲水性较好的缘故,由此表明材料的亲、疏水性是影响血液相容性的重要因素。

5. 不同 PEE 的比较

比较了共聚型的 PEE (MPEE) 与共混型的 PEE (BPEE) 二类材料的血液相容性, 结果表明除个别例子外, 几乎所有共聚型的 MPEE 都比具有相同软、硬链段比和相同软链段组成比的共混型的 BPEE 有更为优良的血液相容性, 呈现了在一些聚氨酯材料上所反映的相同倾向^[17] (表 4)。需要特别指出的是共混型的 BPEE (60/40), 即当 PTMGT-PET/PEGT-PET = 60/40 (克分子比) 这一特定比例时, 虽然材料的吸水率只是 PEGT-PET 的 1/3.5 (见图 2), 但却显示了最好的血液相容性 (表 4), 同时

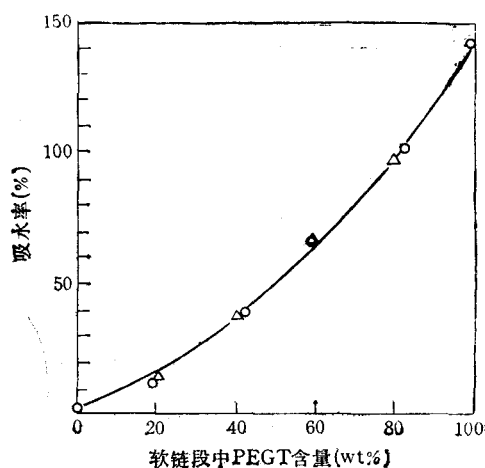


图2 PEGT 组分含量同材料吸水率的关系

—○— MPEE —△— BPEE

具有最高的特性粘数 ($[\eta] = 1.28$) 及最佳的机械性质 (表 5)。

表 4 MPEE 与 BPEE 血液相容性的比较

PTMGT/PEGT		100:0	80:20	60:40	40:60	20:80	0:100
复钙时间 (秒)	MPEE	95	73	119	141	132	125
	BPEE		68	144	79	98	
血小板吸附 (%)	MPEE	30	30	25	20	17.5	12.5
	BPEE		25	12.5	22.5	22.5	

表 5 BPEE 软链段组成同机械性质

No.	T-5	T-16	T-17	T-18	T-19	T-2
PTMGT/PEGT	100:0	80:20	60:40	40:60	20:80	0:100
抗张强度 (10^3 kg/cm^2)	1.84	1.51	1.60	1.34	1.30	1.31
断裂伸长 (%)	900	652	915	767	637	554

6. 微结构对血液相容性的影响

用扫描电镜观察了试样的形态。表明除 BPEE (60/40) 试样外 (图 3(a)), 其他配比的共混物试样 (如 BPEE (40/60), 图 3(b)) 的表面结构都比抗凝血性较好的 PEGT-PET (即 BPEE (0/100)) (图 3(c)) 粗大。同样, 透射电镜观察的结果表明, 不同组成比的聚醚聚酯嵌段共聚物及其共混物都呈现微相分离结构 (图 4)。比较 PEGT-PET (图 4(a)) 和 BPEE (60/40) (图 4(b)) 的结果表明, 血液相容性较好的 BPEE (60/40) 具有更为微细的微相分离结构, 其微区大小约为 50—100 Å (图 5), 由此表明适宜的微区大小是材料具有良好血液相容性的重要条件。



图3 扫描电镜相片

(a) BPEE (60/40); (b) BPEE (40/60); (c) PEGT-PET

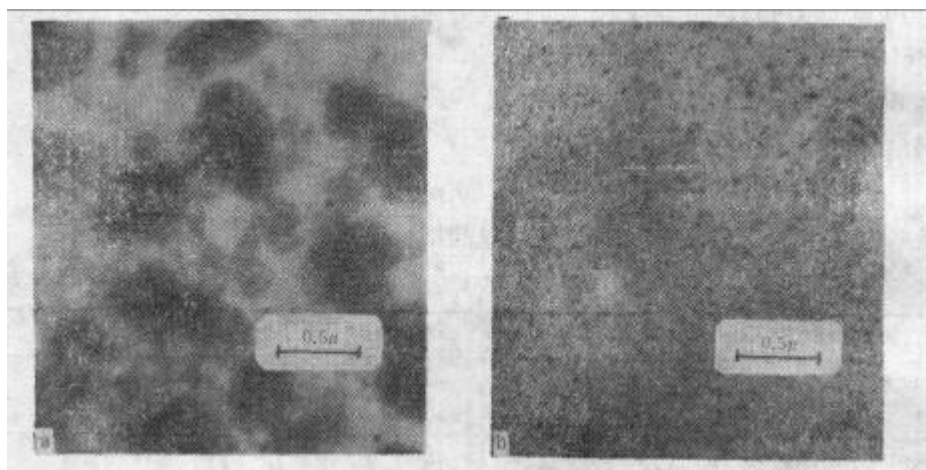


图4 PEGT-PET (a) 和 BPEE (60/40) (b) 微相分离结构的透射电镜相片

7. 其他

试样表层的元素组成比的电子能谱 (ESCA) 分析和接触角的测定亦表明了试样的血液相容性同表层性质有很大关系^[18, 19]。

综上所述, 认为: (1) 聚醚聚酯嵌段共聚物的血液相容性可通过引入亲水性较好的 PEG 组分而得到改善; (2) 在多数组分比下共聚的 MPEE 比共混的 BPEE 的血液相容性好; (3) 克分子比 PTMGT-PET:PEGT-PET=60:40 的共混型 BPEE(60/40) 具有最为微细的微相分离结构, 同时表现出最好的

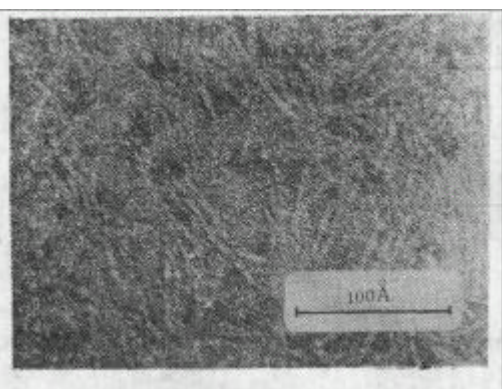


图5 BPEE (60/40) 的透射电镜相片

血液相容性和最佳的机械性质。因此, 聚醚聚酯嵌段共聚物是很有希望的生物材料。

参 考 文 献

- [1] Edgar O. B., Hill R., *J. Polym. Sci.*, 1952, 8, 1.
- [2] Hoeschele G. K., *Polym. Eng. Sci.*, 1974, 14, 848.
- [3] Brown M., Witsiepe W. K., *Rubber Age*, 1972, 104(3), 35.

- [4] Brown M., *Rubber Ind.*, 1975, 9, 102.
- [5] 八星孚、高分子, **1976**, 25, 312.
- [6] 王身国、汪月定、刘瑞琼、肖恩沛, 高分子通讯, **1980**, 2, 84.
- [7] Lyman D. J., Hill D. W., *Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs*, 1972, 18, 19.
- [8] 高原淳、梶山千里, 日本化学会誌, **1985**, 6, 1293.
- [9] Sangen O., Aikawa K., Nakano H., Ohno Y., *Kenkyu Hokoku Himeji Koguo Daigaku* 1984, 37A, 27.
- [10] Imai Y., *Jinkouzouki*, 1983, 12(6), 963.
- [11] 岡野光夫、青柳隆夫、篠原功, 日本化学会誌, **1976**, 1, 161.
- [12] Toyobo Co. Ltd. Jpn. Kokai Tokkyo Koho, Jp 5807254; Jp 5807255.
- [13] 陈传福、李学芬、李执芬、顾汉卿、许树菊、陆荣珠、韩育植, 高分子学报, **1987**, 2, 106.
- [14] 李学芬、王身国、李执芬, 高分子通讯, **1984**, 2, 95.
- [15] 王身国、汪月定、莫企雯、刘瑞琼、肖恩沛, 高分子通讯, **1979**, 4, 246.
- [16] Merrill E. W., SaDa Costa V., Salzman E. W., Brier-Russell D., Kuchner L., Waugh D. F., Trudel G. III., Stopper S., Vitale V., *Adv. Chem. Ser.*, 1982, 199 (*Biomater. Interfacial Phenom. Appl.*), 95.
- [17] Wu Q., Li Z. F., Li X. F., Chen C. F., Wang S. G., H. Q., Kunming International Symposium on Polymeric Biomater. Preprints, 1988, 97.
- [18] 王身国、郭可珍、李学芬、陈传福、李执芬, 生物医学工程杂志, **1988**, 5, 18.
- [19] 王身国、郭可珍、李学芬, 功能高分子学报, **1989**, 2(1), 24.

THE STUDY OF SYNTHESIS AND BLOOD COMPATIBILITY OF POLYETHER POLYESTER BLOCK COPOLYMER CONSISTING OF TWO POLYETHER SOFT SEGMENTS

WANG Shenguo, LI Xuefen, CHEN Chuanfu, LI Zhifen

(*Institute of Chemistry Academia Sinica, Beijing*)

GU Hanqing

(*Tianjin Institute of Urologic Surgery, Tianjin*)

ABSTRACT

In the present paper a new type of polyether polyester block copolymer (MPPE) consisting of two components of polyethers (PTMG and PEG) as soft segment component has been synthesized. And it has been also investigated in comparison with blended polyether polyester block copolymer (BPPE) consisting of the same composition ratio of hard and soft segments and both two polyethers (PTMG and PEG). It was found that: (1) Improvement of blood compatibility of polyether polyester block copolymer can be achieved by introducing hydrophilic component PEG into it; (2) Generally the blood compatibility of MPPE type is better than that of BPPE; (3) Under a specific molar ratio of PTMG-PET to PEGT-PET (60/40) the blended copolymer (BPPE 60/40) shows the best blood compatibility, as well as mechanical property. This might be related to more tiny microphase-separated structure. The relationship between blood compatibility and structure of copolymer has been discussed.

Key words polyether, polyester, block copolymer, blend, blood compatibility, micro-phase-separated structure