

ϵ -己内酯与 D, L-丙交酯 ABA 型嵌段共聚物合成及作为药物载体的初步评价*

宋 存 先 冯 新 德

(中国医学科学院生物医学工程研究所,天津) (北京大学化学系,北京)

摘 要

“活性”中间体 $\text{PCL-PLA-OAl} \left\langle \text{用环氧乙烷扩链生成含聚醚羟端基的预聚物 } \text{PCL-PLA} \left(\text{OCH}_2\text{CH}_2 \right)_n \text{OH}$, 它与 Teyssie 催化剂反应后取代其中的异丙氧基生成“活性”的预聚物催化体系,进而引发 CL 聚合生成 PCL-PLA-PCL ABA 型嵌段共聚物,它的机械性能优于 AB 型共聚物,断裂伸长增大约一倍,具有微观相分离结构和可控制的生物降解性能及药物释放性能。本文亦提供了内酯与交酯嵌段共聚的新途径。

前文^[1,2]我们用 Zn/Al 双金属氧桥烷氧化物催化剂合成了己内酯(CL)与丙交酯(LA)的 AB 型嵌段共聚物,本文采用与 Teyssie 类似的反应将没有能力引发 CL 聚合的 $\text{PCL-PLA-OAl} \left\langle \text{转化为 } \text{PCL-PLA} \left(\text{OCH}_2\text{CH}_2 \right)_n \text{OAl} \left\langle \text{活性中间体}$,合成了 PCL-PLA-PCL ABA 型嵌段共聚物。

实 验 部 分

主要试剂和材料

CL 与 LA 的制备和纯化按前文^[2,3]进行。环氧乙烷(EO)用 CaH_2 在 4°C 干燥 48 小时后蒸馏纯化。2-乙基己酸 (EHa) 用 5 \AA 分子筛干燥二天后减压蒸馏纯化 ($102-104^\circ\text{C}/20\text{mmHg}$)。改性的催化剂 $i\text{-PrOAl-OZnO-Al(OEHa)}_2$ 按 Teyssie ^[4] 方法制备,本文采用 0.08M 的甲苯溶液。

$\text{PCL-PLA} \left(\text{OCH}_2\text{CH}_2 \right)_n \text{OH}$ 预聚物的合成

首先按照前文^[2,3]的方法使 CL 与 LA 嵌段共聚,不加入终止剂并避免任何意外的终止反应,体系在 N_2 保护下冷至室温后加入定量的 EO , 室温 (15°C) 反应 24 小时,在石油醚中沉淀出产物。其结构和组成用 $^1\text{H-NMR}$ 测定。

ABA 型嵌段共聚物的合成及性能测定

预聚物与金属烷氧化物的取代反应在一个装有 N_2 导管和滴液漏斗的三口瓶中进行,浴温恒定在 110°C , 不断蒸出苯、异丙醇恒沸混合物 ($71-73^\circ\text{C}$), 最后减压下除去所有的

* 1983 年 11 月 22 日收到。

溶剂。用新鲜的脱水甲苯溶解内容物后,在密闭条件下加入指定量的 CL 单体,恒温聚合。

嵌段共聚物的数均分子量用 VPO 法测定, CHCl_3 , 35°C (QX-08 型 VPO 仪)。特性粘度用乌氏粘度计测定,苯, 30°C , 0.2% (g/dl) 溶液。克分子组成比用 $^1\text{H-NMR}$ 测定, CDCl_3 , (WH-90)。机械性能用 DL-1000B 型电子拉力试验机测定, 17°C , 25mm/分 拉伸速度。GPC 谱图由 Waters C-150 GPC 仪测定, DMF, 45°C 。

药物释放和共聚物降解的体外试验按文献[1]方法进行。

结果和讨论

1. LA 聚合的“活性”特征

在早期的试验中我们发现用 PCL-PLA-OAl 聚合中间体不能再引发 CL 聚合,这首先涉及到 PLA-OAl 链端是否具有“活”性以及可能影响其活性的因素。用 $[(n\text{-BuO})_2\text{AlO}]_2\text{Zn}$ 为催化剂先使一定量 LA 聚合至 100% 转化,接着再加入等量的 LA 单体,结果观察到聚合物的粘度又继续增大,最后总的单体转化率达 95% 以上,聚合物的分子量亦增大了将近一倍;测定不同的单体/催化剂配比 ($[\text{M}]/[\text{C}]$) 所得聚合物的聚合度 ($\overline{\text{DP}}$),发现了对应的直线关系(见图 1),表明 LA 聚合本身也是“活”性的。

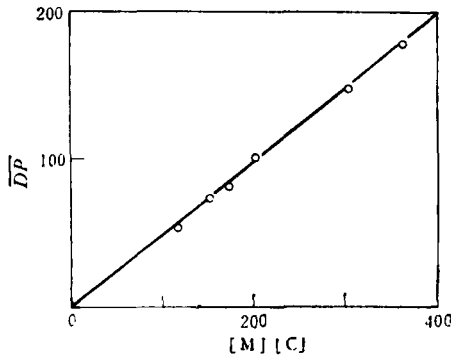


图 1 LA 聚合反应中 $[\text{M}]/[\text{C}]$ 与 $\overline{\text{DP}}$ 的直线关系,苯, 90°C

Teyssie^[5] 曾指出内酯聚合活性的大小受空间阻碍的影响很大,烷基取代基的存在会

大大减弱其聚合能力。LA 聚合的活性中心结构为: $\text{—C}(\text{O})\text{CHO—Al}$ \leftarrow , 在与 O—Al 链连

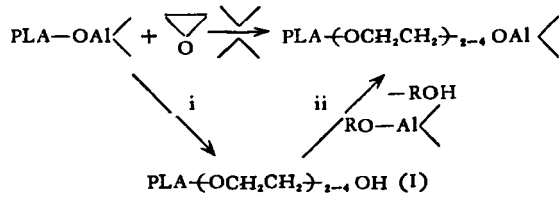
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{—C} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$

结的碳上有一甲基取代基,这可能是造成它不能引发体积较大的 CL 环聚合的原因。因此我们试图通过引入非取代的线性结构以消除取代基的影响,使其达到引发 CL 聚合的能力。已知环氧乙烷能被 Zn/Al 双金属烷氧化物催化聚合^[6],那么有可能用 PLA-OAl 活性链端引发 EO 聚合从而引入相应的聚醚链段。

2. $\text{PLA-(OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{-OH}$ 的合成及鉴定

$[(n\text{-BuO})_2\text{AlO}]_2\text{Zn}$ 催化的 EO 聚合是一个复杂的过程^[7],得不到类似 CL 那样的活性

体系,因此不能通过 $\text{PCL-OAl}<$ 与 EO 反应直接得到 $\text{PLA}-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_x\text{OAl}<$ 活性中间体,我们采用了另一个途径,即先生成一个带羟端基的预聚物 $\text{PLA}-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_x\text{OH}$,然后再用 Tcyssic 的取代反应重新活化,表示如下:



用 $^1\text{H-NMR}$ 测定了反应 i 得到的产物的化学结构,结果示于图 2.

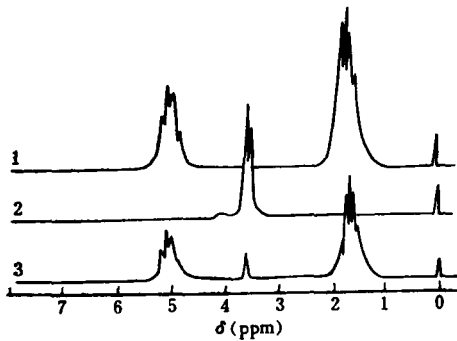
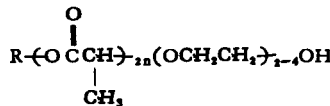


图 2 $^1\text{H-NMR}$ 谱图

1. PLA 2. 二缩三乙二醇 3. 预聚物 (I)

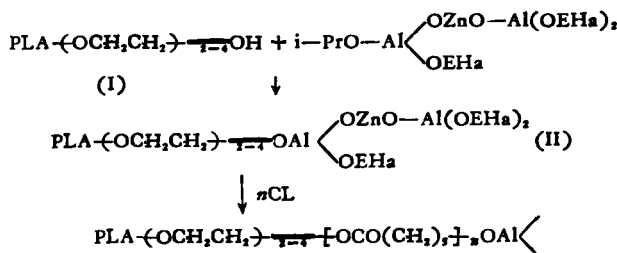
由反应 i 所得预聚物的谱图(曲线 3)除出现 PLA 所具有的化学位移外(曲线 1),在 3.6ppm 左右出现新的化学位移峰,这个峰与曲线 2 所示的二缩三乙二醇的化学位移在同一位置,从而表明其分子中除含有 $\text{-(C(=O)-CH(OCH}_3\text{)-O)}_n$ 链段外,还含有 $\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_x$ 链段,

通过峰面积之比可计算出 X 的值,三个样品的计算结果表明 X 为 2—4. 至此,可确定预聚物的结构式如下:



3. 预聚物重新活化后的活性

上述反应 ii 就是通过高分子取代反应使预聚物重新活化的过程,用反应式表示如下:



Al_2/Zn 双金属烷氧化物中的四个异丙氧基有三个已被 2-乙基己酸的酯基所取代而失去了活性,用这样改性的催化剂以 1:1 比例与预聚物 (I) 反应,剩下的一个异丙氧基则被预聚物 (I) 取代,从而得活性预聚物 (II),由于作为催化剂活性中心的 O—Al 键有三个已被惰化,因而只有与预聚物(I) 相接的那个 O—Al 键有可能催化 CL 开环聚合,从而得到相应的嵌段共聚物。由于聚酯在金属烷氧化物存在下长时间高温反应会发生酯交换和降解等付反应,本文固定浴温 $110^\circ C$,测定了不同反应时间的取代百分率以及预聚物结构和分子量的变化,结果示于图 3。8 小时后预聚物的 1H -NMR 谱图与未反应前没有差别,

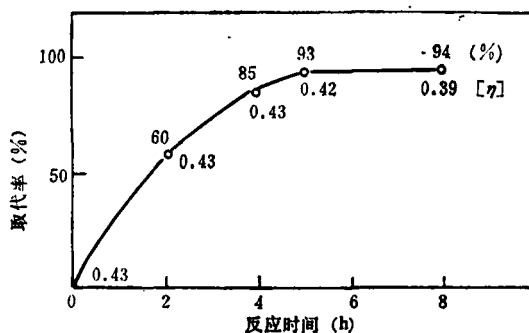


图 3 取代百分数和预聚物的 $[\eta]$ 值随时间变化曲线

表 1 PLA $\leftarrow OCH_2CH_2 \rightarrow_{z-4} OAl \leftarrow$ 引发 CL 聚合的结果

反应编号	3-04	3-05
预聚物(I):		
\bar{M}_n	1.0×10^4	1.0×10^4
$[\eta]$	0.30	0.30
重量 (g)	3.0	3.0
CL(g)	3.0	5.0
共聚后:		
聚合物重量 (g)	5.5	7.4
$[\eta]$	0.43	0.44
\bar{M}_n	1.4×10^4	1.6×10^4
CL 转化率 (%)	83	88

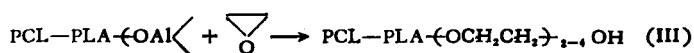
条件: 36 小时/ $90^\circ C$

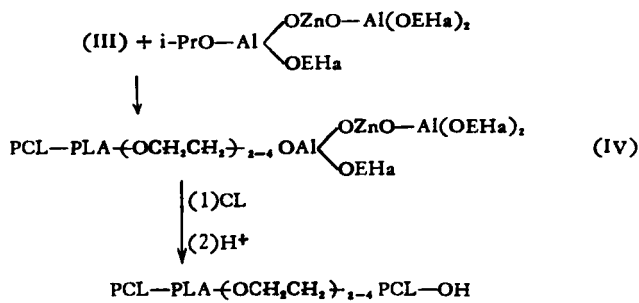
说明分子结构没有明显改变。因此取代反应在 5 小时/ $110^\circ C$ 的条件下进行较为有利。

重新活化后的 PLA 引发 CL 聚合的结果示于表 1, 此处尽管聚合速度和转化率较小分子催化剂稍差; 但从聚合物的粘度和分子量的增加可以证明 CL 的确是嵌段共聚在原来的 PLA 预聚物上, 说明上述设想是可行的。

4. ABA 嵌段共聚物的合成及其性能

ABA 型嵌段共聚物的合成反应表示如下:





ABA 嵌段共聚物的合成是以 AB 型聚合中间体 $\left(\text{PCL-PLA-OAl} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right)$ 为基础的, 并经过上述两步反应使 AB 中间体重新活化得到能够引发 CL 聚合的活性催化体系 (IV), 其关键是活性中心的结构由原来的 $\begin{array}{c} \text{—CHO—Al} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 变为 $\begin{array}{c} \text{—CH(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_{x-1}\text{—O—Al} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$, 显然后者更有利于使 CL 单体插入 O—Al 键从而实现嵌段共聚合。表 2 列出了嵌段共聚合的

表 2 嵌段共聚合的条件及结果*

实验编号	4-04	4-05	4-06
预聚物			
LA/CL (克分子)	23/77	30/70	40/60
$[\eta]$	0.50	0.51	0.56
\bar{M}_n	3.3×10^4	3.2×10^4	3.8×10^4
重量(克)	5.0	5.0	5.0
CL (克)	3.0	3.0	3.0
嵌段共聚合后			
聚合物重量(克)	6.8	7.1	6.9
CL 转化率(%)	43	50	40
$[\eta]$	0.58	0.56	0.63
\bar{M}_n	3.9×10^4	3.8×10^4	4.3×10^4
LA/CL (克分子)	20/80	25/75	35/65

* 加入 CL 后 90°C 共聚 36 小时

表 3 嵌段共聚物的物理机械性能的比较

聚合物 No.	CL/LA (克分子)	$[\eta]$	\bar{M}_n (总) $\times 10^{-4}$	PCL/PLA/PCL	抗张强度 (kg/cm ²)	断裂伸长 (%)	\bar{M}_w/\bar{M}_n
12-03	100/0	0.57	4.5	45000/0/0	273	133	1.12
12-06	0/100	0.45	1.3	0/0/13,000	220	250	—
12-05	88/12	0.52	4.0	35,000/5,000/0	229	100	1.09
12-04	72/28	0.50	3.9	29,000/1,000/0	220	380	1.14
4-04	80/20	0.58	3.9	24,000/9,000/6,000	230	—	1.28
4-05	75/25	0.56	3.8	20,000/11,000/5,000	240	600	1.20
4-06	65/35	0.53	4.3	21,000/17,000/5,000	240	500	1.26

条件与结果,从转化率和分子量的增加证明生成了嵌段共聚物它们的 GPC 谱图(见图 4)都呈现对称的单峰,表明不存在 AB 型产物或均聚物,并具有分子量单分散性。表 3 列出了它们的物理机械性能,可以看到在组成和总分子量大致相同的情况下,ABA 型比 AB 型的断裂伸长增大一倍。动态力学性能测定结果示于图 5。ABA 型共聚物在 53°C 和 -53°C 左右有两个 T_g 转变,在 PCL 的熔点温度模量又一次突降,表明它具有典型的微观相分离结构。

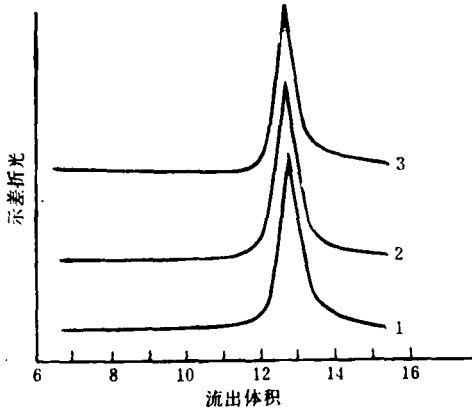


图 4 ABA 型嵌段共聚物的 GPC 谱图
1, 4-04 2, 4-05 3, 4-06

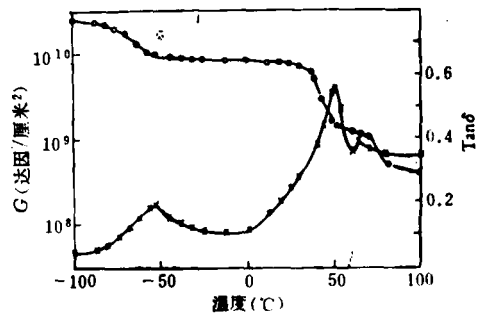


图 5 内耗和模量随温度变化的曲线 (4-05)

5. 体外生物降解和药物释放

图 6 和图 7 分别表示体外生物降解和药物释放的结果。图 6 表明嵌段共聚物的对数特性粘度的下降与时间成直线关系,即符合酯类水解反应的一级速度定律,从直线斜率可

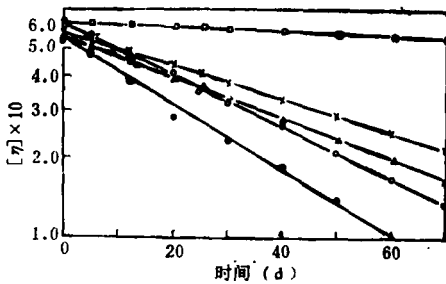


图 6 ABA 嵌段共聚物的体外降解速度
50°C, 0.2cm 厚膜

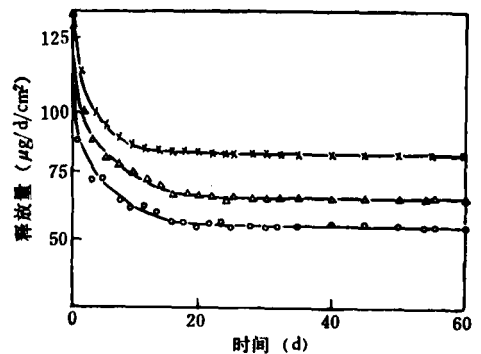


图 7 十八甲快诺酮从 ABA 嵌段共聚物膜的释放速度
0.2cm 膜, 37°C. ×: 4-04; △: 4-05; ○: 4-06

见不同组成的嵌段共聚物具有不同的降解速度且随着 PLA 链段比的增加而加快,表明改变组成比可以达到控制降解速度的目的。图 7 表明女性抗生育药物十八甲快诺酮的释

放在 60 天内基本维持恒定的速度,不同组成的共聚物对药物的释放率也不同,由此可见我们有可能选择适当的组成比,达到控制释放量和释放周期的目的。

参 考 文 献

- [1] 宋存先、陈慧英、冯新德、高分子通讯, 1983(3), 177.
- [2] Feng, X. D., Song, C. X., and Chen, W. Y., *J. Polym. Sci., Polym. Lett. Ed.*, 1983, 21, 593.
- [3] 宋存先, 硕士研究生毕业论文, 北京大学化学系 1981, 75 pp.
- [4] Heuschen, J., Jerome, R. and Teyssie, P., *Macromolecules*, 1981, 14, 242.
- [5] Hamitou, A., Ouhadi, T., Jerome, R. and Teyssie, P., *J. Polym. Sci.*, 1977, 15(4), 865.
- [6] Osgan, M., Silly, P. and Teyssie, P., *U. S. 3, 3*, 472, 445, 1969.
- [7] Teyssie, P., Ouhadi, T. and Bioul, J. P., *Inter. Rev. Sci. Phys. Chem. Ser.*, 1975, (8), 191—202.

SYNTHESIS AND EVALUATION OF BIODEGRADABLE ABA TRIBLOCK COPOLYMER OF ϵ -CAPROLACTONE AND DL-LACTIDE AS DRUG RELEASE DELIVERY

SONG Cunxian

(The Institute of Biomedical Engineering, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjing)

FENG Xinde

(Department of Chemistry, Peking University, Beijing)

ABSTRACT

The growing AB block copolymer intermediate (PCL-PLA-OAi \langle) was extended with ethylene oxide at room temperature to form a HO-terminated PEO end-capped prepolymer which reacted with Teyssie catalyst, and replaced its isopropoxy groups to form an active prepolymer-supported catalyst, PCL-PLA—OCH₂CH₂—OAl \langle . It has been proved that this prepolymer-supported catalyst was able to initiate CL polymerization in toluene at 90°C. The ABA triblock copolymers with different length of segments with biodegradable as well as tough membrane-forming properties have been synthesized successfully. This new synthetic method would provide a potential pathway from polylactide to form block copolymers with lactones.