

·研究简报·

生物降解性聚己内酯-聚醚嵌段
共聚物的合成及表征*

王身国 邱波

(中国科学院化学研究所,北京,邮政编码:100080)

关键词 生物降解性、聚己内酯、聚醚、嵌段共聚物

生物降解性高分子具有在生理条件下可以自行降解、代谢,使之被机体吸收或被排泄的特点,因此可以免除在进入体内后需再经手术方法取出的麻烦.由此,生物降解性高分子在作为药物释放体系的药物载体^[1]和在医疗上作为外科手术组织修饰材料^[2]等方面具有十分广阔的应用前景,并且成为当前生物医用高分子领域的一个重要的研究课题.

脂肪族聚酯容易由于酯键的水解而引起主链断裂,因而是一类有希望的生物降解性高分子. Pitt^[3]等曾对多种脂肪族聚酯进行了研究,发现聚己内酯具有优良的药物通透性,可能成为较理想的药物载体,但是由于它的结晶性较强,使之稳定性亦相对较好,因此生物降解性能并不理想.为了改进聚己内酯的生物降解性, Teyssie 等^[4,5]曾用 Al/Zn 双金属氧桥烷氧化物 $[(RO)_2AlO]_2Zn$ 为催化剂合成了 ϵ -己内酯、甲基取代 ϵ -己内酯与丙内酯的嵌段及无规共聚物; Schindler 等^[6]亦通过将 ϵ -己内酯与丙内酯无规共聚,试图制备既具有优良的药物通透性,又具有可控生物降解性的共聚物,但结果所得的无规共聚物由于降解速度太快而药物的释放仍无法有效地得到控制.冯新德等^[7]则通过采用双金属醇盐为催化剂的活性阴离子聚合,实现了 ϵ -己内酯与丙内酯的嵌段共聚,且所制得共聚物的生物降解速度可以通过调节共聚物的组成而予以控制.

本文报道了一类新的生物降解性高分子:聚己内酯-聚醚嵌段共聚物的研究结果.研究通过将具有良好生物相容性和亲水性的聚乙二醇聚醚(PEG)同 ϵ -己内酯共聚,形成聚己内酯-聚醚嵌段共聚物(PCL-b-PEG)的方法来降低聚己内酯的结晶性和提高共聚物的亲水性,从而使聚己内酯的生物降解性得到改进和能够控制的目的.

PCL-b-PEG 共聚物的合成:将投料比的 ϵ -己内酯(CL)、聚乙二醇聚醚(PEG, M6000)和催化剂钛酸丁酯(Ti(OBu)₄, 0.1%反应物重量)加入装有搅拌器、导气管和蒸馏装置的反应瓶后,在氩气保护下于160℃搅拌反应8小时.所得聚合粗产物的氯仿溶液用冷石油醚再沉淀,并经乙醇抽提10小时以除去未反应的单体和PEG均聚物后,再在室温减压干燥,得到纯化的PCL-b-PEG共聚物.

* 1992年7月23日收到

PCL-b-PEG 共聚物组成的确认:纯化后共聚物同聚己内酯均聚物(PCL)和 PEG 均聚物的¹H-NMR(d-氯仿溶剂)比较如图1所示,由此表明所生成的确为 PCL 和 PEG 的共聚物. 又从不同投料比下所得的共聚物实际组成与反应的投料比基本一致,且分子量亦与所设计的分子量基本一致(表1),说明反应按设计的模式进行,且可以通过改变反应物的投料比来调节生成共聚物的组成.

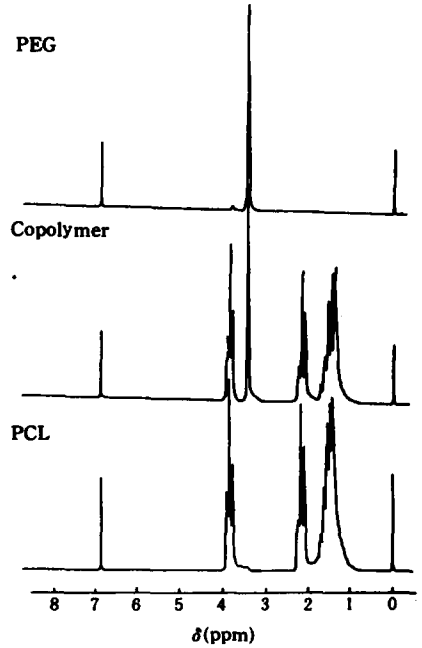


Fig. 1 Identification of PCL-b-PEG copolymer by ¹H-NMR

共聚物组成对亲水性的影响:采用文献^[8]方法,测定了各种不同组成共聚物的吸水率,结果(图2)表明:随着共聚物中亲水性聚乙二醇聚醚含量的增加,共聚物的吸水率大大提高,由此说明可以通过改变共聚物中聚醚组分含量的方法来有效地调节共聚物的亲水性.

聚醚含量对共聚物结晶性的影响:用多晶 X-射线衍射仪测定了不同组成共聚物的粉末 X-射线衍射谱,并由此计算了共聚物的结晶度(表2),结果表明:随着聚醚链段的引入,共聚物的结晶度下降. 共聚物结晶度减小的程度随聚醚含量的增加而增大. 由此说明:通过控制共聚物中聚醚含量的方法可以有效地达到调节共聚物结晶度的目的.

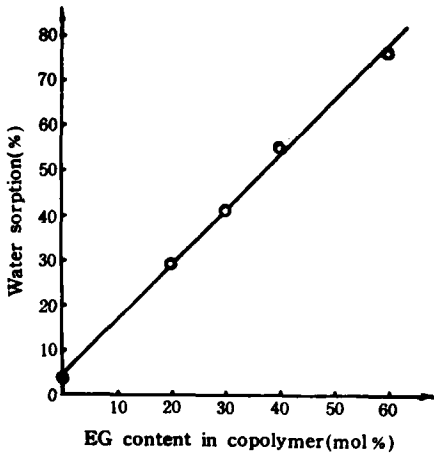


Fig. 2 Dependence of water sorption on the composition of PCL-b-PEG copolymer

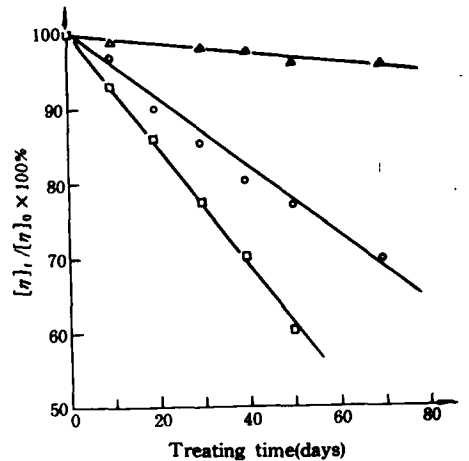


Fig. 3 Dependence of Inherent viscosity of copolymer on treating time (at pH 6.5 and 37°C)
CL/EG(mol%): Δ 100/0;
 \circ 69/31; \square 57/43

Tab. 1 Composition and main properties of PCL-b-PEG copolymer

Samples		B-1	B-2	B-3	B-4	B-5	B-6
Molar ratio CL/EG	Feeding dose	100/0	80/20	70/30	60/40	40/60	0/100
	Product *	100/0	78/22	69/31	57/43	38/62	0/100
Molecular weight **		53000	65000	46000	24000	16000	6000
Tensile strength (Kg/cm ²)***		126	118		83		

* Determined by ¹H-NMR;

** Measured by VPO;

*** Measured by Instron 1122

Tab. 2 Dependence of crystallinity on composition of the PCL-b-PEG copolymer

Samples	B-1	B-2	B-4
Molar ratio CL/EG	100/0	78/22	57/43
Crystallinity (%)*	49.2	46.3	39.1

* Measured by X-ray diffraction

共聚物的生物降解性: 在 pH6.5 和 37°C 条件下对共聚物进行处理, 以经过不同时间处理后共聚物特性粘数 $[\eta]$ 的变化程度 $([\eta]_t/[\eta]_0 \times 100\%)$ 来表征共聚物的降解程度. 共聚物的特性粘数通过一点法测定^[9], 结果表明: PCL-b-PEG 共聚物的降解速度比 PCL 均聚物的降解速度快, 且随共聚物中聚醚含量的增加, 共聚物的降解速度进一步加快(图3).

对于共聚物的机械强度亦进行了初步表征; 结果(表1)表明: 随着聚醚组分含量的增加, 共聚物的抗张强度有所下降.

以上结果表明: 通过 PCL 和 PEG 共聚, 可得一类新的生物降解性高分子——聚己内酯-聚醚嵌段共聚物. 通过聚醚链段的引入, 不但可以降低共聚物的结晶性, 同时亦可提高共聚物的亲水性, 因此大大改善了聚己内酯的生物降解性. 通过控制共聚物中聚醚组分的含量可以有效地达到控制共聚物的结晶性和亲水性, 从而达到控制共聚物生物降解速度的目的.

致谢 感谢本所竺珺珺副研究员和李言同志协助进行结晶度的测定和有益的讨论.

参 考 文 献

- [1] Langer, R., Peppas, W., *J. Macro. Sci.*, 1983, C23, (1), 61
- [2] Frazza, E. J., Schmitt, E. E., *J. Biomed. Mater. Res.*, 1971, 1, 43
- [3] Pitt, C. G., Schindler, A., Zweidinger, R. T., In Gabelnick, H. L., (ed.); "Drug Delivery Systems", DHEW Publication No. (NIH)77;142, 1977
- [4] Teyssie, P., Ouhadi, T., Bicul, J. P., *International Review of Science, Physical Chemistry Series Two*, 1975, 8, 191
- [5] Uion, J.-M., Jerome, R., Teyssie, P., Aubin, M., Prud'homme, R. E., *Macromolecules*, 1986, 19, 1828

- [6] Schindler, A., Jeffcoat, R., Kimmel, G. L., Pitt, C. G., Wall, M. E., Zweidinger, R., "Contemporary Topics in Polymer Science", Pearce, E. M., Schaefer, J. R., Eds., Plenum, New York, 1977, 2, 251
- [7] Feng, X. D., Song, C. X., Chen, W. Y., *J. Polym. Sci. Polym. Lett. Ed.*, 1983, 21, 593
- [8] 李学芬、王身国、李执芬, 高分子通讯, 1984, 2, 95
- [9] 王身国、汪月定、莫企雯、刘瑞琼、肖恩沛, 高分子通讯, 1979, 4, 246

THE SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF BIODEGRADABLE POLYCAPROLACTONE (PCL)-BLOCK- POLY(ETHYLENE GLYCOL) (PEG) COPOLYMER

WANG Shenguo, QIU Bo

(*Institute of Chemistry, Academia Sinica, Beijing, Post code: 100080*)

ABSTRACT

A new biodegradable Poly (ϵ -caprolactone)-Poly (ethylene glycol) block copolymer (PCL-b-PEG) has been synthesized by co-polycondensation reaction of ϵ -caprolactone (ϵ -CL) and poly (ethylene glycol) (PEG) in the presence of $Ti(OBu)_4$ catalyst. The composition, hydrophilicity and crystallinity of the copolymer can be controlled by changing the feeding dose of reaction system. The degradation rate of the PCL-b-PEG copolymer is improved by introducing the PEG segment, and the more the PEG content in the copolymers, the faster the degradation rate of the copolymer.

Key words Biodegradation, Poly(ϵ -caprolactone), Polyether, Block copolymer