

聚乙二醇/聚己内酯三嵌段共聚物的合成与表征

邓联东¹ 孙多先¹ 姚芳莲¹ 霍建中² 董岸杰¹

(1. 天津大学化工学院, 天津 300072; 2. 天津师范大学化学与生命科学学院, 天津 300074)

摘要:以甲苯二异氰酸酯(TDI)为偶联剂,合成了聚乙二醇(PEG)/聚己内酯(PCL)两亲性三嵌段共聚物(PEG-b-PCL-b-PEG, PECL),采用 IR、¹H-NMR、DSC 和 WAXD 分析和研究了 PECL 的结构与性能。实验结果表明,PECL 的结构和组成与设计相一致,结晶度和熔点均低于均聚物,且随着 PECL 中 PCL 嵌段含量的增加,PCL 嵌段熔点升高。透射电镜照片显示 PECL 纳米粒呈核/壳结构的球形。

关键词:聚乙二醇-b-聚己内酯-b-聚乙二醇;两亲性三嵌段共聚物;聚乙二醇;聚己内酯

中图分类号:TQ323.4

文献标识码:A

文章编号:0253-4320(2003)06-0035-03

Synthesis and characterization of poly(ethylene glycol)/polycaprolactone triblock copolymer

DENG Lian-dong¹, SUN Duo-xian¹, YAO Fang-lian¹, HUO Jian-zhong², DONG An-jie¹

(1. School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China;

2. Chemistry and Life Science College, Tianjin Normal University, Tianjin 300074, China)

Abstract: Amphiphilic triblock copolymer, poly(ethylene glycol)-b-polycaprolactone-b-poly(ethylene glycol) (PECL), was synthesized with TDI as the coupler and characterized by IR, ¹H-NMR, DSC and WAXD. The results showed that the structure and composition of PECL were corresponding to the design, and the crystallinity and T_m were lower than that of the homopolymers, and T_m of PCL segment increased upon increasing the content of PCL in PECL. The transmission electron micrograph shows that the PECL nanoparticle has sphere with inner core and outer shell.

Key words: poly(ethylene glycol)-b-polycaprolactone-b-poly(ethylene glycol); amphiphilic triblock copolymer; poly(ethylene glycol); polycaprolactone

可生物降解的聚己内酯(PCL)具有很好的生物相容性和优良的药物透过性,是一种理想的疏水性药物载体,用其制备的微球被广泛用作疏水性药物载体^[1-2]。然而,PCL微球自身的缺点限制了其在生物医学领域的应用,一是PCL结晶性强,生物降解速度很慢;二是微球的粒径太大,无法透过黏膜或经体循环直接把药物输送到靶组织;三是微球具有疏水的表面,使其易被蛋白质吸附和被网状内皮系统的巨噬细胞识别并捕捉。解决上述缺点的途径:一是将其制备成纳米颗粒^[3],二是对PCL进行亲水修饰^[4-6]。

通过接枝或嵌段上亲水性的聚乙二醇(PEG)链,两亲性共聚物可自组装为纳米粒,并可提高PCL的降解速率,延长纳米粒在体内的循环时间。笔者以甲苯二异氰酸酯(TDI)为偶联剂,合成了PEG-b-PCL-b-PEG三嵌段共聚物(PECL),主要研究了其结构和性能及其自组装纳米粒的形态结构。

1 实验部分

1.1 实验原料

PCL(1000或2000),分析纯,Solvay Interlox Ltd.; PEG(1000或2000),分析纯,沈阳新西试剂厂;TDI,

收稿日期:2003-02-24

作者简介:邓联东(1969-),男,博士,讲师;董岸杰(1964-),女,博士,副教授,主要从事聚合物自组装、药用辅料、纳米材料方面的研究,通讯联系人,022-27890707,ajdong@tju.edu.cn。

分析纯,日本大成株式会社;三氯甲烷、乙酸乙酯(EAC)、乙醚,均为分析纯,天津大学科威公司。

1.2 PECL 的合成

将 10 g 的 PCL 和 10 mL 的 EAC 加入反应器,加热溶解后,降温至 40℃,加入 PCL 2 倍(摩尔比)或更多的 TDI 和 5 mL 的 EAC,升温至 80℃反应 3 h,然后加入与剩余异氰酸基等摩尔数或稍过量的 PEG 和 20 mL 的 EAC,继续反应 3 h 左右。粗产物溶于少量氯仿,然后加入到 10~30 倍的冷乙醚中沉析,减压抽滤得到 PECL 两亲性三嵌段共聚物。采用此方法合成了 PECL111、PECL121、PECL212、PECL222,其中 1 代表嵌段相对分子质量为 1 000,2 代表嵌段相对分子质量为 2 000。

1.3 PECL 纳米粒的制备

称取 100 mg 的 PECL 溶于 3 mL 二氯甲烷(DCM),室温,磁力搅拌下,把 PECL 溶液缓慢滴入 10 mL 双蒸水中。随着 DCM 的挥发,PECL 自组装成纳米粒,离心分离除去大的聚集粒子,清液经冷冻干燥得 PECL 纳米冻干粉。

1.4 表征

IR 谱图采用美国 BIO-RAD FT3000 红外光谱仪测定;¹H-NMR 谱图采用 Varian Unity-Plus 400 核磁共振仪测定,以 CDCl₃ 为溶剂;DSC 谱图采用 Netzsch DSC 204 型示差扫描量热分析仪测定,升温速率 10℃/min;WAXD(大角度 X 射线衍射)谱图采用日本理想 D/MAX-RA 12 kW 旋转阳极 X 射线测定仪测定,光源为 CuK 石墨单色器,20 kV,20 mA,扫描范围为 3°~60°,扫描步长为 0.02°;纳米粒的形态表征采用 Philips EM400ST 透射电子显微镜。

2 结果与讨论

2.1 反应条件对—NCO 基转化率的影响

以 TDI 为偶联剂合成 PECL 的反应分为两步,第一步反应是 TDI 与 PCL 进行反应,得到两端—NCO 基封端的 PCL;第二步反应是 PEG 与—NCO 基封端的 PCL 反应,生成 PECL,其中第一步反应是合成 PECL 的关键步骤。通过大量实验,研究了 PCL 相对分子质量和反应温度对—NCO 转化率的影响,结果表明,当 PCL 相对分子质量由 1 000 增大到 2 000 时,—NCO 达到理论转化率的时间由 2.5 h 延长到 3 h;当反应温度由 70℃升到 80℃时,—NCO 达到理论转化率的时间由 5 h 缩短至 3 h,上述结果说明温度是反应的控制因素,随着反应温度的升高,体系反应速率加快,但温度不能超过 90℃,超过 90℃

以后,氨基甲酸酯上的氨基的反应活性增大,与体系中过量的一NCO 基团发生反应,形成交联结构。

2.2 PECL 的结构分析

PECL、PEG 和 PCL 的 IR 谱图如图 1 所示。在 PECL 的 IR 谱图(曲线 2)中,1 730 cm⁻¹处有一强的羰基峰,1 157 cm⁻¹处是酯基 C—O 的伸缩振动峰,2 937 cm⁻¹和 2 868 cm⁻¹处是亚甲基 C—H 伸缩振动峰,3 304 cm⁻¹处是嵌段共聚物端羟基的特征峰,1 107 cm⁻¹处是 C—O—C 伸缩振动峰,1 533 cm⁻¹和 1 595 cm⁻¹处是苯环 C=C 伸缩振动峰。上述结果说明,TDI 作为偶联剂,把 PCL 和 PEG 连接在一起,生成两亲性嵌段共聚物。

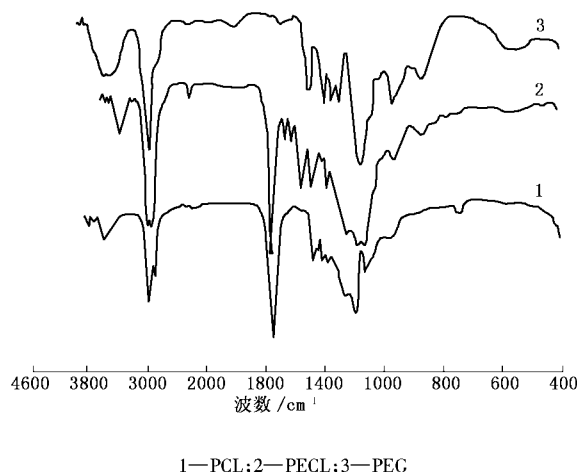


图 1 PCL、PECL 和 PEG 的 IR 谱图

图 2 是 PECL212 的氢核磁谱图。由该谱图进一步证实了 TDI 作为偶联剂把 PCL 和 PEG 连接在一起。同时,根据两个嵌段相关质子的积分面积之比,计算出 PECL 中 PEG 和 PCL 的质量比约为 4:1,说明所合成的 PECL 符合设计要求,是 PEG-b-PCL-b-PEG 式的三嵌段共聚物。

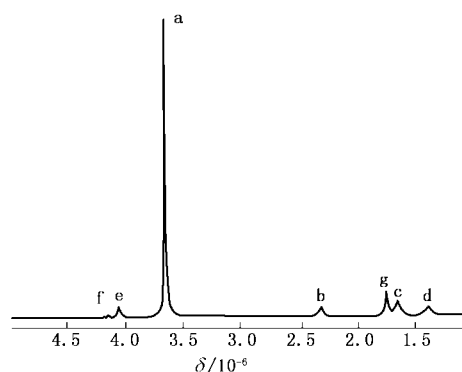
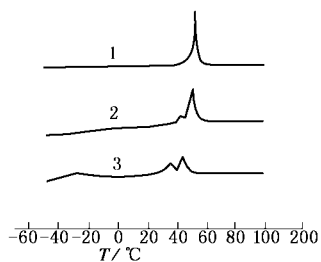


图 2 PECL212 的¹H-NMR 谱图

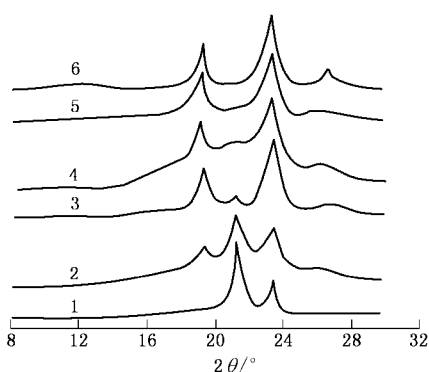
2.3 PECL 性能分析

图3是PECL的DSC谱图。相对分子质量为2000的PEG和PCL的熔点均为60℃左右。由图3可以看出,2个嵌段的相互缠结使PECL的结晶性下降,导致 T_m 较相应均聚物的 T_m 有较大的下降。PECL212只存在一个熔融峰,PECL222存在一强一弱的二重峰,PECL121出现二重峰,但都较弱。上述现象说明PECL222和PECL121的2个组分在晶态部分的相容性较差,存在两相结构,PECL212中只有PEG结晶,PCL为无定形态。由于PEG嵌段自由度比PCL大且处于分子两端,在溶剂挥发或降温过程中比PCL更容易形成晶体,PEG结晶后限制了嵌段共聚物大分子链的重排能力,使PCL嵌段的结晶变得困难,随着PECL中PCL嵌段含量的减小,PCL嵌段结晶完善程度下降,所以随着PECL中PCL嵌段含量的减小,PCL的熔点降低。



1—PECL212;2—PECL222;3—PECL121

图3 PECL的DSC谱图



1—PCL;2—PECL121;3—PECL222;4—PECL111;
5—PECL212;6—PEG

图4 PECL嵌段共聚物的WAXD衍射图

采用WAXD进一步研究PECL的结晶性能,结果如图4所示。该图表明,PCL在 $2\theta = 21.2^\circ$ 和 23.4° 处有2个衍射峰,PEG分别在 $2\theta = 19^\circ$ 、 23° 有2个强的衍射峰,在 $2\theta = 27^\circ$ 有一个弱的衍射峰。同样,PECL具有明显的衍射峰,说明PECL是半晶聚

合物。PECL没有出现新的衍射峰,说明尽管是共价键连接,PECL中仍没有共晶现象的发生,在晶态部分存在两相结构。PECL衍射峰下面的非晶区面积增大,即两个嵌段的相互缠结,使PECL的非晶区较两个均聚物增大,其中以PECL111和PECL121的非晶区较大,PECL212和PECL222较小。在 $2\theta = 21.2^\circ$ 处,PECL121有一个减弱的衍射峰,PECL111和PECL222有一个非常弱的衍射峰,PECL212无衍射峰。上述结果说明,WAXD和DSC的测试结果是完全一致的。

2.4 PECL 纳米粒的形态结构表征

图5是PECL121自组装纳米粒的透射电镜照片。电镜照片显示PECL在水中自组装成具有核/壳结构的球形粒子,其中纳米粒的核由疏水的PCL嵌段聚集而成,壳由亲水的PEG嵌段组成。纳米粒的平均粒径在40nm左右。

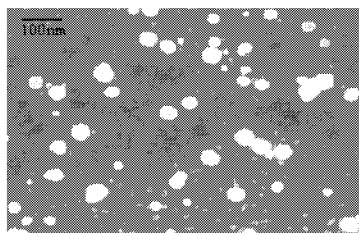


图5 PECL121胶束的TEM电镜照片

3 结论

IR和 $^1\text{H-NMR}$ 分析表明PECL的结构和组成与设计相一致;DSC和WAXD测试结果说明PECL是半晶聚合物,在晶体部分存在微相分离,PECL的结晶度和 T_m 均低于相应均聚物的结晶度和 T_m ;随着PCL嵌段含量的增加,熔点升高;PECL自组装纳米粒呈核/壳结构的球形。

参考文献

- [1] Huatan H, Collett J H, Attwood D. [J]. *J Microencap*, 1995, 12(5): 557 - 567.
- [2] Dordunoo S K, Jackson J K, Arsenault L A, et al. [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1995, 36: 279 - 282.
- [3] Molpeceres J, Chacón M, Guzmán M, et al. [J]. *International J Pharm*, 1999, 187: 101 - 113.
- [4] Ryu J G, Jeong Y I, Kim I S, et al. [J]. *International J Pharm*, 2000, 200: 231 - 242.
- [5] Bogdanov B, Vidits A, Schacht E, et al. [J]. *Polymer*, 1998, 39(8-9): 1631 - 1636.
- [6] Allen C, Han J, Yu Y, et al. [J]. *J Control Rel*, 2000, 63: 275 - 286. ■