

熔融聚合法直接合成 生物降解材料 PGLA50/50

汪朝阳 赵耀明 王方 王浚 周玲 王英
(华南理工大学材料学院, 广东 广州 510640)

摘要:以等摩尔乙醇酸、L-乳酸为原料,通过熔融聚合法直接合成生物降解材料聚乙醇酸-乳酸(PGLA50/50)。当在 165℃、70 Pa 下熔融聚合 10 h,以质量分数为 0.5% 的氯化亚锡为催化剂时,产物特性黏数最高可达 0.1993 dL/g。

关键词:聚乙醇酸-乳酸(PGLA);直接熔融聚合;药物缓释载体

中图分类号:O63;TQ316.3

文献标识码:A

文章编号:0253-4320(2003)08-0025-03

Direct synthesis of biodegradable material PGLA50/50 via melt polycondensation

WANG Zhao-yang, ZHAO Yao-ming, WANG Fang, WANG Jun, ZHOU Ling, WANG Ying
(Institute of Materials, South China University of Technology, Guangzhou 510640, China)

Abstract: Starting from glycolic acid (GA) and L-lactic acid (L-LA) and $n(\text{GA}):n(\text{L-LA}) = 1:1$, biodegradable material poly(glycolic acid-lactic acid) (PGLA50/50) was directly synthesized via the melt polycondensation. Catalyzed by 0.5% (weight percent) SnCl_2 , at 165℃ and under 70 Pa, PGLA50/50 with the highest intrinsic viscosity of 0.1993 dL/g was produced after 10 h. The direct melt polycondensation for the synthesis of PGLA50/50 is simpler and more practicable, and the lower cost is beneficial to the more extensive application of PGLA50/50, especially in the drug delivery field.

Key words: poly(lactic acid-glycolic acid) (PGLA); direct melt polycondensation; biodegradable material; drug delivery carrier

聚乙醇酸-乳酸(PGLA)是一种重要的生物降解材料,具有无毒、生物兼容、可在生物体内外降解等独特性能,广泛应用于缝合补强材料、手术缝合线、药物缓释载体、组织工程等医用高分子领域。其中较为常见的是乙醇酸、乳酸链节比为 1:1 的 PGLA50/50。PGLA50/50 通常用二步法合成,即先用乙醇酸、乳酸分别环化合成乙交酯、丙交酯,再将二者按摩尔比 1:1 混合共聚;或先用乙醇酸、乳酸衍生物合成乙丙交酯,再将乙丙交酯开环均聚合成 PGLA50/50^[1-5]。由于二步法工艺路线长,总得率低,成本较高,故由乙醇酸(GA)、乳酸(LA)直接聚合法合成 PGLA,近年来国内外开始注目^[6-7],但采用

简单易行的熔融聚合法直接合成 PGLA50/50 少见报道。笔者在以前研究生物降解材料聚乳酸(PLA)熔融聚合^[8-10]和 PGLA910(乙醇酸、乳酸链节比为 90:10)二步法合成^[11]的基础上,为了寻找降解速率合适的聚乳酸类生物降解材料,探索了 PGLA50/50 的熔融聚合法的直接合成。

1 实验

1.1 主要仪器与试剂

乙醇酸(GA),CP,上海恒信化学试剂有限公司;L-乳酸(L-LA),日本和光纯药工业株式会社;氯化亚锡(SnCl_2),AR,广州市东红化工厂;乳酸锌,按参

收稿日期:2003-06-03

基金项目:广东省自然科学基金资助项目(020885)

作者简介:汪朝阳(1970-),男,博士,教授,主要从事生物降解高分子和有机合成方面的研究工作;赵耀明(1940-),男,博士,教授,博导,主要从事高分子材料成型加工及功能化的研究,通讯联系人,020-87113644,psymzhao@scut.edu.cn。

考文献[10]自制;其他试剂均为市售化学纯或分析纯。RFX-65 型红外光谱仪,Analect 公司;DRX-400 型 400 MHz 超导核磁共振谱仪,德国 Bruker 公司。

1.2 合成与表征^[10]

以等摩尔 L-LA、GA 为原料,混合均匀,经过除水处理后,加入催化剂,控制温度和压力,反应 5 ~ 20 h。反应结束后,溶解、沉淀提纯产物,真空干燥得到白色粉末状产物,称重,进行结构测定,通过乌氏黏度计测定 PGLA50/50 的特性黏数 $[\eta]$ 。

2 结果与讨论

2.1 单一催化剂种类对产品特性黏数 $[\eta]$ 的影响

GA 和 LA 的熔融共聚,与 LA 的熔融均聚^[12]相类似,水分脱除是获得高相对分子质量聚合产物的关键,减压下有利于水分的去除,且真空度越高越有利。因此参考 PLA 的熔融聚合方法^[8-10],在该实验条件下,都是在压力 70 Pa 下进行 GA 和 LA 的熔融共聚。

另外,脂肪族羧酸在无催化剂、常压下直接缩聚是一平衡可逆的慢速反应,且容易发生副反应生成环状物,因此必须选择合适的催化剂以加速反应,同时尽量避免生成环状物的副反应发生^[12]。因此选取多种催化剂,分别考察其催化效果,所得的结果见表 1。

表 1 不同催化剂对 PGLA50/50 特性黏数 $[\eta]$ 的影响

催化剂	$[\eta]/\text{dL}\cdot\text{g}^{-1}$	聚合过程中催化剂在体系分散及溶解状态
Sn	0.1574	分散不好,结成块状
SnO	0.1769	分散较好,基本不溶
SnO ₂	0.1061	分散一般,易沉积
SnCl ₂	0.1993	分散很好,全溶
辛酸亚锡[Sn(Oct) ₂]	0.1459	起始时易生成白色沉淀物,但最后基本溶解
ZnO	0.1059	分散不均,基本不溶
ZnCl ₂	0.1480	分散较好,全溶
乳酸锌[Zn(LA) ₂]	0.1020	起始时不溶,但最后基本溶解
对甲苯磺酸	0.0963	分散很好,全溶

注:反应在 165℃、70 Pa 下进行 10 h,催化剂质量分数 0.5%。

与锌类催化剂相比较可看出锡类催化剂的催化效果一般较好,所得聚合产物的分子质量较其他类型催化剂所得聚合产物的黏数高。同时催化剂在体系中的分散及溶解状态,也会影响催化效果,分散较

好的全溶时往往效果较好,但质子酸型催化剂对甲苯磺酸(TSA)的效果却较差。其中,锡盐类催化剂氯化亚锡,在聚合过程中其溶解性及分散性均好,催化效果最佳,PGLA50/50 的 $[\eta]$ 高达 0.1993 dL/g。

2.2 氯化亚锡与 TSA 复合催化剂对产品特性黏数的影响

在聚乳酸的熔融聚合法合成中,金属化合物氯化亚锡与质子酸 TSA 复合使用,TSA 电离出的 H⁺ 对反应起催化作用,可以获得比单一使用氯化亚锡更高的分子质量^[8,13]。因此选用 TSA 与催化剂氯化亚锡进行复配,观察其对产物 $[\eta]$ 的影响,所得的结果如表 2 所示。

表 2 氯化亚锡与 TSA 复配比例对 PGLA50/50 特性黏数 $[\eta]$ 的影响

$m(\text{SnCl}_2):m(\text{TSA})$	$[\eta]/\text{dL}\cdot\text{g}^{-1}$	聚合过程中催化剂在体系分散及溶解状态
1:0	0.1993	分散很好,全溶
3:1	0.1663	分散很好,全溶
2:1	0.1651	分散很好,全溶
1:1	0.1615	分散很好,全溶
1:2	0.1594	分散很好,全溶
1:3	0.1574	分散很好,全溶
0:1	0.0963	分散很好,全溶

注:反应在 165℃、70 Pa 下进行 10 h,催化剂质量分数 0.5%。

尽管聚合过程中复合催化剂在体系中的分散及溶解状态都很好,在氯化亚锡催化剂中加入对甲苯磺酸后,与单一的氯化亚锡催化体系相比,复配催化体系所得聚合产物特性黏数并无提高;但与单一 TSA 催化剂相比,则有较大幅度的提高。这可能与不同单体的竞聚率有关。

曾有文献报道^[11,14],由乙醇酸生成的乙交酯与乳酸生成的丙交酯共聚时,乙交酯的竞聚率 $r_G = 2.8$,丙交酯的竞聚率 $r_L = 0.2$ 。因此推测乙醇酸单体也可能具有比乳酸单体更大的竞聚率,这有利于共聚物特性黏数的迅速提高,故与乳酸的均聚相比,催化剂复合的影响相对较小而可以忽略。

鉴于 TSA 的加入与否对共聚物特性黏数的提高并无帮助,为了简化实验条件,下面只选用单一氯化亚锡作为催化剂进行研究。

2.3 催化剂用量对 PGLA50/50 特性黏数的影响

选氯化亚锡为催化剂,研究催化剂用量对 PGLA50/50 特性黏数的影响,所得的结果如表 3

所示。

表3 氯化亚锡用量对 PGLA50/50 特性黏数 $[\eta]$ 的影响

SnCl ₂ 质量 分数/%	$[\eta]/\text{dL}\cdot\text{g}^{-1}$	聚合过程中催化剂在体系 分散及溶解状态
0.1	0.1469	分散很好,全溶
0.3	0.1812	分散很好,全溶
0.5	0.1993	分散很好,全溶
0.7	0.1628	分散很好,全溶
0.9	0.1415	分散很好,全溶

注:反应在 165℃、70 Pa 下进行 10 h。

可以看出,催化剂质量分数为 0.5% 时,所得产物的特性黏数 $[\eta]$ 最大。催化剂质量分数在小于 0.5% 时,产物特性黏数 $[\eta]$ 随催化剂用量的增加而增大;大于 0.5% 时,产物的特性黏数 $[\eta]$ 则随催化剂用量增加而减少,因为过多的催化剂也会催化聚合物的解聚。

2.4 熔融聚合温度对产品特性黏数的影响

不同温度对 PGLA50/50 特性黏数的影响,如表 4 所示。

表4 聚合温度对 PGLA50/50 特性黏数的影响

T/℃	$[\eta]/\text{dL}\cdot\text{g}^{-1}$	最终反应混合物外观
150	0.1385	浅黄色、透明
158	0.1545	浅黄色、半透明
165	0.1993	棕黄色、半透明
173	0.1634	棕褐色、不透明,产品黄褐色
180	0.1266	黑色,产品黑褐色,量明显减少

注:反应时间为 10 h,压力 70 Pa,催化剂 SnCl₂ 质量分数 0.5%。

可以发现与 PLA 的熔融聚合类似^[8],适当提高温度有利于获得特性黏数较高的 PGLA50/50 聚合物,但温度过高后容易引起高温氧化和热分解,使得产品颜色随着反应温度的提高,由正常的白色粉末而加深、变黑,且温度为 180℃ 时产品的产量也明显减少。因此合适的反应温度宜在 165℃。

2.5 熔融聚合时间对产品特性黏数的影响

不同反应时间下进行 GA 和 LA 的熔融共聚,结果见表 5,较适宜的时间为 10 h。随着反应时间的延长,共聚物的 $[\eta]$ 达到最大后,长时间处于高温下反应体系的氧化和热降解加剧,甚至超过了聚合速率, $[\eta]$ 反而下降,同时所得产品的颜色也明显发黄。

表5 聚合时间对 PGLA50/50 特性黏数的影响

t/h	$[\eta]/\text{dL}\cdot\text{g}^{-1}$	最终反应混合物外观
5	0.1736	浅黄色、透明,产品白色
8	0.1783	呈黄色、透明,产品白色
10	0.1993	棕黄色、半透明,产品白色
12	0.1882	棕黄色、半透明,产品白色
15	0.1801	棕黄色、不透明,产品微黄
20	0.1715	棕黄色、明显不透明,产品黄色

注:聚合温度 165℃,压力 70 Pa,催化剂 SnCl₂ 质量分数 0.5%。

2.6 结构表征

¹H NMR(溶剂 CDCl₃,以其 $\delta = 7.24$ 为内标), δ : 1.56(CH₃),5.21(CH),4.82(CH₂);可能由于是无规聚合物中不同的序列引起的峰裂分,或由于在分子链端和离分子链端较远处各基团所处的化学环境略有不同的缘故,除 CH₃ 吸收峰明显为正常的二重峰外,CH 为多重峰,而本应单峰的 CH₂ 有多个。IR (KBr), ν/cm^{-1}): 1 759(C=O,强);1 281、1 176、1 132、1 091(C—O—C);3 001、2 958、1 458、1 428、1 397(CH₃、CH₂、CH)。¹H NMR、IR 的光谱数据与文献[4-5]相符,确证其结构为 PGLA50/50。

3 结语

以 GA 和 L-LA 为原料,通过熔融共聚直接合成 PGLA50/50,适宜的反应条件为:以 SnCl₂ 为催化剂单独使用,催化剂质量分数为 0.5%,压力 70 Pa,聚合温度 165℃,反应时间 10 h,GA 和 L-LA 直接熔融聚合可以获得 $[\eta]$ 为 0.1993 dL/g 的 PGLA50/50,远高于文献报道^[7]的直接熔融聚合 PGLA($[\eta] \leq 0.0814$ dL/g)。该工艺简单,化学原料及试剂使用量少,有利于降低生物降解材料 PGLA 的成本。

目前国外已有直接熔融聚合合成 PGLA($[\eta] \leq 0.0814$ dL/g)应用于药物缓释载体的报道^[15-16]。因此分子质量较高的 PGLA50/50 的熔融聚合法的直接合成,在获得更具实用价值的产品方面具有一定的优势。

参考文献

- [1] 陈莉,赵保中,杜锡光,等.[J]. 高分子通报,2003,(1):18-24.
- [2] Dong C M, Qiu K Y, Gu Z W, et al.[J]. J Polym Sci A: Polym Chem, 2000,38(23):4179-4184.
- [3] 吴颖,郭士明,唐闻.[J]. 化工新型材料,2000,28(1):22-24.
- [4] 沈正荣,朱家慈,马臻.[J]. 功能高分子学报,1995,8(4):489-493.

(下转第 29 页)

FTIR 光谱仪, Spectrum One 型, 美国 Perkin Elmer; 紫外可见分光光度计, Cintra 10 型, 澳大利亚 GBC Scientific Instruments。

1.2 实验方法

1.2.1 交联壳聚糖的制备、活化及修饰

称取 10 g 壳聚糖于 1 L 烧杯中, 加入 500 mL 质量分数 1% 的 HAc, 搅拌溶解。加入 100 mL 质量分数 1% 的戊二醛溶液(用时配制), 搅拌至凝胶析出, 室温反应 6 h。加入约 110 mL 质量分数 4% 的 NaOH 溶液, 调节至 pH 值 8~10, 使凝胶沉淀, 用高速组织捣碎机捣碎 1 min, 置于 50℃ 水浴加热 2 h。过滤、洗涤至中性。

移入 500 mL 锥形瓶中, 加入 50 mL 蒸馏水, 冷却至 0~5℃, 加入 100 mL 已冷却至 0~5℃ 的质量分数 3% 的三聚氯氰丙酮溶液(用时配制), 加入 2 g NaHCO₃, 搅拌溶解, 0~5℃ 下反应活化 1 h, 用冰水过滤、洗涤至中性。加入 100 mL 蒸馏水, 10 mL 质量分数 33% 三甲胺溶液, 搅拌均匀, 置于 40℃ 水浴中反应 16 h, 56℃ 水浴中反应 5 h。抽滤、洗涤至中性。

1.2.2 产品测试

红外光谱分析在 Spectrum One 型 FTIR 光谱仪上进行测试, KBr 压片法, 样品于 55℃ 烘干, 置于干燥器中冷却至室温。

称取 3 g 湿态三甲胺修饰交联壳聚糖树脂, 于 55℃ 烘干至恒重, 计算树脂含水量。

Cu(II) 吸附性的测定用改进的 BCO 光度法^[8]。

1.2.3 三甲胺修饰交联壳聚糖对铜(II)吸附实验

称取 0.1 g 湿态三甲胺修饰交联壳聚糖(交联度 10%, 含水率 87.24%) 于 100 mL 聚乙烯瓶中, 加入含 0~12 mL 铜(II)溶液(0.5 mg/mL), 加水至 20 mL, 密封, 置于 25℃ 恒温振荡器中, 120 r/min 振摇

12 h。过滤, 滤液稀至 100 mL, 分取 1~10 mL 滤液于 20 mL 比色管中, 用 BCO 光度法测定 Cu(II) 吸附量(Q_{Cu} , 以折合干重计)。

1.2.4 三甲胺修饰交联壳聚糖对 BSA 吸附实验

称取 0.1 g 湿态三甲胺修饰交联壳聚糖于 100 mL 聚乙烯瓶中, 加入 4 mL BSA 溶液(4 mg/mL), 加水至 20 mL, 密封, 置于 25℃ 恒温振荡器中, 120 r/min 振摇 12 h, 静置或离心分离, 取清液, 用 1 cm 石英比色皿于 280 nm 波长处测定吸光度^[5], 计算 BSA 吸附量(Q_{BSA} , 以折合干重计)。

2 结果与讨论

2.1 交联壳聚糖的制备、活化及修饰

壳聚糖的非均相交联反应主要在凝胶表面进行, 交联不均匀, 产物机械性能较差, 吸附量较低^[7]。反相悬液交联法^[9]可获得吸附性能较好的大孔微球形交联壳聚糖, 但因使用有机溶剂, 后处理较繁琐。笔者选用 HAc(质量分数 1% 的溶液)溶解壳聚糖, 用戊二醛稀溶液(质量分数 1.0%~1.5%)进行较均匀的交联。实验表明, 随着交联度提高, 产物对金属离子和 BSA 的吸附能力逐渐降低, 当交联度在 20% 以上时, 产物基本无吸附能力。交联度低于 10% 时, 产物机械性能较差。该实验选择交联度为 10%~15%。

按文献^[5]方法, 在 0~5℃ 冰浴条件下, 加入质量分数 3% 的三聚氯氰丙酮溶液于交联壳聚糖中, 活化 1 h, 用冰水抽滤、洗涤至中性。加入 10 mL 质量分数 33% 的三甲胺溶液, 置于 40℃ 水浴反应 16 h, 56℃ 水浴反应 5 h, 抽滤、洗涤得成品。实验发现, 若温度高于 58℃, 活化产物中的三聚氯氰可使壳聚糖树脂产生进一步交联, 使产物吸附容量降低。试验控制温度在 56℃ 以下。主要反应过程为:

(上接第 27 页)

[5] 宋谋道, 余艺华, 张邦华, 等. [J]. 离子交换与吸附, 1995, 11(3): 245-252.

[6] Ajioka M, Suizu C, Higuchi C, et al. [J]. Polymer Degradation and Stability, 1998, 59: 137-143.

[7] Wang N, Wu X S, Lujan-Upton, H, et al. [J]. Polymeric Materials Science and Engineering, 1997, 76: 373-374.

[8] 汪朝阳, 赵耀明, 麦杭珍, 等. [J]. 合成纤维, 2002, 31(2): 11-13.

[9] 汪朝阳, 赵耀明, 麦杭珍, 等. [J]. 材料科学与工程, 2002, 20(3): 403-406.

[10] 汪朝阳, 赵耀明, 王浚, 等. [J]. 功能高分子学报, 2002, 15(4): 377-382.

[11] 赵耀明, 黄俊豪, 陈军武, 等. [J]. 合成纤维工业, 1997, 20(4): 1-4.

[12] 麦杭珍, 汪朝阳, 赵耀明, 等. [J]. 化学研究与应用, 2002, 14(5): 534-536.

[13] Moon S I, Lee C W, Miyamoto M, et al. [J]. Polym Sci, Part A: Polym Chem, 2000, 38(9): 1673-1679.

[14] Gilding D K, Reed A M. [J]. Polymer, 1979, 20: 1459-1464.

[15] Wang N, Wu X S. [J]. Polymer Preprints, 1997, 38(2): 568-569.

[16] Li J K, Wang N, Wu X S. [J]. Polymer Preprints, 1997, 38(2): 604-605. ■