

科研与开发

熔融共聚法用外消旋乳酸直接合成 聚乙醇酸-乳酸及其表征

汪朝阳^{1,2} 赵耀明¹ 王方¹

(1. 华南理工大学材料学院, 广东 广州 510640; 2. 华南师范大学化学系, 广东 广州 510631)

摘要:以乙醇酸(GA)、廉价的外消旋乳酸(*D, L*-LA)为原料,以氯化亚锡(质量分数 0.5%)为催化剂,在 165℃、70 Pa 下熔融聚合 10 h,通过熔融共聚法直接合成了不同配比的系列生物降解材料聚乙醇酸-乳酸(PGLA),用凝胶渗透色谱、傅里叶变换红外光谱、核磁共振氢谱、差示扫描量热分析、X 射线衍射等系统地对其进行了表征。当 $n(\text{GA}):n(\text{D, L-LA})=1:1$,直接熔融聚合获得的 *D, L*-PGLA 50/50 的重均相对分子质量为 24 300,比相同条件下合成的 *L*-PGLA 50/50 的 18 000 要高。

关键词:外消旋乳酸;聚乙醇酸-乳酸;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(2004)10-0028-03

Direct synthesis of poly(glycolic acid-lactic acid) from *D, L*-lactic acid via melt polycondensation and its characterization

WANG Zhao-yang^{1,2}, ZHAO Yao-ming¹, WANG Fang¹

(1. Institute of Materials, South China University of Technology, Guangzhou 510640, China;

2. Department of Chemistry, South China Normal University, Guangzhou 510631, China)

Abstract: Starting from glycolic acid (GA) and *D, L*-lactic acid (*D, L*-LA) catalyzed by 0.5% (percent of weight) of SnCl_2 , at 165℃ and under 70 Pa, a series of biodegradable material poly(glycolic acid-lactic acid) from different molecular feed ratio were directly synthesized via 10 hours' melt polycondensation. The series of *D, L*-PGLA were characterized by using GPC, FT-IR, ¹HNMR, DSC and XRD. When $n(\text{GA}):n(\text{D, L-LA})=1:1$, the weight-average relative molecular weight (M_w) of *D, L*-PGLA 50/50 is 24300, which is higher than that of *L*-PGLA 50/50 ($M_w=18\ 000$) under the same synthetic condition.

Key words: *D, L*-lactic acid; poly(glycolic acid-lactic acid); direct melt polycondensation; 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。但长期以来通常用二步法合成,即先用乳酸、乙醇酸等分别环化合成丙交酯、乙交酯、乙丙交酯等,再进行开环聚合^[1-5],该方法工艺路线长,总得率低,成本较高,使其应用受到限制。近年来国内外开始由乙醇酸(GA)、乳酸(LA)直接聚合法合成 PGLA,特别是采用简单易行的熔融聚合法^[6-9]。人们为了提高 PGLA 的相对分子质量,通常使用价格昂贵的左旋乳酸(*L*-LA)进行合成,而以廉价的外消旋乳酸(*D, L*-LA)为起始原料的直接熔融共聚研究,却很少有文献报道。笔者在以前研究生物降解材料 *L*-

PGLA 50/50(GA、*L*-LA 投料比为 1:1)的直接熔融共聚法合成^[9],以及聚外消旋乳酸(PDLLA)的直接熔融聚合法合成与应用^[10]的基础上,为了进一步降低生物降解材料 PGLA 的合成成本,本研究采用国产 *D, L*-LA 与 GA 熔融共聚,合成了系列不同投料比的 *D, L*-PGLA,并用多种手段对其进行了表征。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

乙醇酸,CP,上海恒信化学试剂有限公司;外消旋乳酸,AR,广州化学试剂厂;氯化亚锡,AR,广州市东红化工厂;其他试剂均为市售化学纯或分析纯。

德国 Bruker Vector 33 型傅里叶红外光谱仪, KBr 压片法; Bruker 公司 DRX-400 型核磁共振仪, CDCl_3

收稿日期:2004-05-31

基金项目:高等学校博士学科点专项科研基金资助(98056110);广东省自然科学基金资助(020885)项目

作者简介:汪朝阳(1970-),男,博士,副教授,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,博士生导师,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。

为溶剂和内标物, 400 MHz; 美国 Perkin-Elmer DSC7 热分析仪进行 DSC 分析, 升温速率 10°C/min, 载气氩气, 流速 20 mL/min; 日本理学 D/max-1200X 衍射仪, Cu 靶, K_{α} 射线, 单色器滤波, $\lambda = 154.06$ pm, 扫描范围 $2\theta = 1^{\circ} \sim 40^{\circ}$, 步进扫描 $\Delta 2\theta = 0.1^{\circ}$, 每步 5 s; 聚合物的相对分子质量及其分布, 由 Waters 515 HPLC 在以 THF(四氢呋喃)为溶剂、聚苯乙烯为标样、流速 1 mL/min、35°C 的条件下测定。

1.2 实验方法

参考文献[9]方法, 以 *D, L*-LA 和 GA 为原料, 分别按不同摩尔比投料, 先进行除水处理, 之后加入催化剂 SnCl_2 (用量为反应物总质量的 0.5%), 在 165°C、70 Pa 下反应 10 h。反应结束后, 提纯、真空干燥得到白色固体。乌氏黏度计测定聚合物特性黏度 $[\eta]$, 并进行 GPC(凝胶渗透色谱)等其他测试。

2 结果与讨论

2.1 红外光谱表征

不同投料比 *D, L*-PGLA 的红外吸收光谱几乎一样, 相关数值与文献值^[2,4-5]接近, 且随比例变化引起的递变规律也与文献[5]类似。其中普遍都存在的吸收峰的位置与归属, IR (KBr, cm^{-1}): 1 750 cm^{-1} 附近, 共聚酯羰基(C=O), 强; 1 160 ~ 1 187 cm^{-1} 和 1 093 cm^{-1} 附近, 酯基中的 C—O—C, 强; 2 850 ~ 3 010 cm^{-1} 和 1 360 ~ 1 460 cm^{-1} , 共聚酯中的饱和 C—H, 如 CH_3 、 CH_2 、CH; 3 510 cm^{-1} 附近, 末端 OH, 弱。

2.2 核磁共振氢谱表征

由于仅 $n(\text{GA}):n(\text{D, L-LA})$ 为 10:90、30:70、50:50 时 *D, L*-PGLA 可溶于氯仿, 故测定了部分不同投料比 *D, L*-PGLA 的核磁共振氢谱, 其相关数据如表 1 所示(溶剂 CDCl_3 , 并以其为内标)。可见不同投料比时都大致有相同化学位移, 峰裂分情况也相同, 如 CH_3 都近似于二重峰。

表 1 不同投料比 *D, L*-PGLA 的核磁共振氢谱测试结果

$n(\text{GA}):n(\text{D, L-LA})$	$\delta(\text{CH})$	$\delta(\text{CH}_2)$	$\delta(\text{CH}_3)$
0:100	5.18(q)	—	1.59(d)
10:90	5.16 ~ 5.26(m)	4.62 ~ 4.92(m)	1.61(d)
30:70	5.18 ~ 5.28(m)	4.69 ~ 4.92(m)	1.60(d)
50:50	5.13 ~ 5.26(m)	4.61 ~ 4.89(m)	1.57(d)

与均聚物 PDLLA(即投料比 0:100 时)相比, *D, L*-PGLA 中 CH 峰裂分情况相对较复杂而为多重

峰。另外, CH_2 也裂分为多重峰。这些与二步法时 *L*-PGLA 的类似, 是因为在分子链端和离分子链段较远处各基团所处的化学环境略有不同的缘故^[5]。

2.3 热性能

对不同投料比 *D, L*-PGLA 的 DSC 数值进行对比, 结果如表 2 所示。可见除 *D, L*-PGLA 90/10 具有较高的玻璃化温度 T_g 外, 其他共聚物的 T_g 显著较低, 且数值相对接近。这是因为 T_g 基本上受柔性的 GA 链节控制, 但 GA 链节也易于结晶, 以致当 GA 链节含量高达 90%, 其对共聚物结晶性贡献超过对柔顺性影响时, T_g 又显著上升。

表 2 不同投料比 *D, L*-PGLA 的 DSC 测试结果对比

$n(\text{GA}):n(\text{D, L-LA})$	玻璃化温度 T_g/C°	熔点 T_m/C°	分解温度 T_d/C°	熔融热 $\Delta H/\text{J}\cdot\text{g}^{-1}$
0:100	54.6	120.0	283.6	17.1
10:90	28.6	—	274.7	—
30:70	31.3	—	272.6	—
50:50	31.0	—	270.0	—
70:30	24.4	—	303.3	—
90:10	58.1	177.1	—	54.5
100:0	—	199.5	—	137.0

由 T_m 和熔融热(ΔH)可知, 除 *D, L*-PGLA 90/10 外, 基本上处于无定型态。从分解温度 T_d 看, 随着 GA 增加, 先逐渐降低, 摩尔分数达到 70% 后显著升高。这些都显示出共聚物中 GA 和 *D, L*-LA 具有相同投料比时(如 *D, L*-PGLA 90/10 与 *D, L*-PGLA 10/90 相比, 此时二者的投料摩尔比都为 90%), 热性能易由 GA 链节主导。

2.4 结晶性能

表 3 相同合成条件下不同投料比 *D, L*-PGLA 的 X 射线衍射测试结果

$n(\text{GA}):n(\text{D, L-LA})$	$2\theta/\text{度}$		结晶度/ %	微晶尺寸/ 10^{-10}m	
	(110)面	(020)面		L_{110}	L_{020}
0:100	16.7	19.1	20.8	154.4	83.9
10:90	—	—	—	—	—
30:70	—	—	—	—	—
50:50	—	—	—	—	—
70:30	—	—	—	—	—
90:10	22.2	28.8	27.9	144.6	146.5
100:0	22.2	28.9	54.4	224.9	205.1

不同投料比 *D, L*-PGLA 的 X 射线衍射对比数

据,如表 3 所示。可以发现,仅 D, L -PGLA 90/10 为晶态结构,而其他不同投料比时则基本上处于无定形态(图 1),这一结果刚好与 DSC 测试一致。

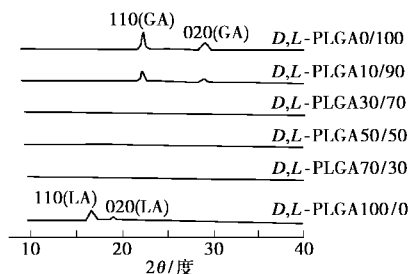


图 1 不同投料比 D, L -PGLA 的 X 射线衍射对比图

另外 D, L -PGLA 90/10 的(110)面和(020)面衍射峰位置,分别在 2θ 为 22.2° 、 28.8° 处,与 PGA 的衍射峰位置非常接近,这表明 D, L -PGLA 90/10 受 GA 链段的影响很大,但共聚物的结晶度和微晶尺寸都明显不如 PGA 的大。

2.5 聚合物的溶解性与相对分子质量分布

不同投料比 D, L -PGLA 在有机溶剂中的溶解性、特性黏数 $[\eta]$ 与相对分子质量分布等测定结果,如表 4 所示。可见合成条件完全相同时,随着 D, L -LA 摩尔组成的加大, D, L -PGLA 在氯仿(CHCl_3)、四氢呋喃(THF)中的溶解性变好,因此测定的 $[\eta]$ 均以 CHCl_3 为溶剂(乌氏黏度计, 25°C), GPC 测定的 M_w (相对重均分子质量)均以 THF 为溶剂进行。

表 4 不同投料比 D, L -PGLA 的有机溶剂溶解性与 GPC 测试结果

$n(\text{GA}):$ $n(D, L\text{-LA})$	氯仿及四氢呋喃 中的溶解性	$[\eta]/$ $\text{dL}\cdot\text{g}^{-1}$	保留时间/ min	M_w	M_w/M_n
100:0	不溶	—	—	—	—
90:10	不溶	—	—	—	—
70:30	部分溶解	—	—	—	—
50:50	可溶	0.2382	25.4	24300	1.40
30:70	可溶	0.1843	26.3	15400	1.69
10:90	可溶	0.1799	26.4	13900	1.51
0:100	可溶	0.2302	25.2	17800	1.25

GPC 测试表明,不同投料比聚合物的保留时间较为接近,都约为 26 min,而且在 GPC 流出曲线上都仅出现了一个峰, M_w/M_n 都小于 2。GPC 流出曲线呈单峰和 GPC 测定 M_w/M_n 小于 2.0,是判断高分子化合物是共聚物还是两种均聚物混合的重要标

志^[11]。因此由 LA 和 GA 熔融共聚生成的产物 PGLA 的确为共聚物,不是各自的均聚物,也没有混杂均聚物。

2.6 应用于药物缓释载体的可行性

当 PGLA 类材料应用于药物缓释载体、组织工程等医用高分子领域时,其溶解性直接影响着加工应用性能,故从表 4 看投料比为 10:90、30:70、50:50 时比较有利。文献报道^[1-4,9],在 PGLA 类生物降解高分子材料中,最常用的投料摩尔比为 50:50。

同时表 4 还可看出, D, L -PGLA 50/50 的特性黏度最高, $[\eta] = 0.2382 \text{ dL/g}$,其比应用于药物缓释载体的文献值($[\eta] \leq 0.0814 \text{ dL/g}$)^[12-13]要高很多。因此 D, L -PGLA 50/50 作为药物缓释载体等进行应用是完全可能的,笔者已将该方法合成的 D, L -PGLA 50/50 成功制备了干扰素载药微球。

与在相同条件下合成的 L -PGLA^[9]相比,虽然 GPC 测试出的保留时间接近(L -PGLA 时为 25.9 min),分散度 M_w/M_n 接近(L -PGLA 时为 1.30),但 D, L -PGLA 50/50 的特性黏度 $[\eta]$ 和 M_w 也明显要大(L -PGLA 的 $[\eta] = 0.1993 \text{ dL/g}$ ^[9], $M_w = 18\ 000$)。因此,使用廉价的 D, L -LA 合成生物降解材料 PGLA,以达到降低成本是完全可行的。

3 结语

以 GA 和 D, L -LA 为原料,以 SnCl_2 为唯一的催化剂,催化剂质量分数为 0.5%,压力 70 Pa,聚合温度 165°C ,反应时间 10 h,可以通过熔融共聚法直接合成系列不同投料比的 D, L -PGLA。当 $n(\text{GA}):n(D, L\text{-LA}) = 1:1$,直接熔融聚合法获得的 D, L -PGLA 50/50 的相对分子质量与 L -PGLA 50/50 相比要高。以 D, L -LA 为原料进行共聚有利于降低药物缓释载体 PGLA 50/50 的合成成本。

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,郭志明,唐闻.[J].化工新型材料,2000,28(1):22-24.
- [4] 沈正荣,朱家蕙,马臻.[J].功能高分子学报,1995,8(4):489-493.
- [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.

1.2 实验方法

1.2.1 水解聚丙烯腈的合成

在三口烧瓶中以 $m(\text{PAN}):m(\text{NaOH}):m(\text{H}_2\text{O}) = 2:1:30$ 比例加入原料,回流搅拌状态下煮沸反应 2 h,产物在 105 ~ 110℃ 下烘干粉碎后备用。

1.2.2 水解聚丙烯腈钠的阳离子化改性

在 250 mL 三口烧瓶中,加入 15 g 水解聚丙烯腈钠盐和 150 mL 蒸馏水,搅拌溶解,然后在水浴中加热到 70 ~ 80℃。按照钠盐质量 20% ~ 50% 的比例称取阳离子化试剂 2,3-环氧丙基三甲氯化铵^[2],并将其溶于 50 mL 蒸馏水中。在搅拌条件下将阳离子化试剂水溶液慢慢滴加到三口瓶中,恒温搅拌反应 3 h。

采用无水乙醇处理反应产物,洗涤 3 次,得到黏胶状产物。将黏胶状产物置于烘箱中在 $(105 \pm 5)^\circ\text{C}$ 下烘干,粉碎,即可制备成阳离子化度为 0.20 ~ 1.03 mmol/g 的阳离子化产物。

2 结果与讨论

2.1 碱催化条件下常压煮沸异相水解

常压碱催化水解法是钻井液降滤失用水解聚丙烯腈常规生产方法。用该方式制备的水解产物中含有较多的水化基团 $-\text{COO}^-$,产物分子质量比高温高压水解产物大,降滤失效果较好,降滤失剂水解聚丙烯腈钠盐、钾盐和钙盐就是用该法生产的。

2.1.1 水解时间对水解产物组成的影响

实验用原料为含 9% 质量分数的改性单体的腈纶,外观为白色粉末。NaOH 加入量为腈纶质量的 50%,反应在三口瓶中回流搅拌下进行。

用红外光谱和元素分析对水解产物的结构组成和含氮量进行分析研究,根据含氮量(质量分数)的变化确定皂化度($-\text{COONa}$ 的摩尔分数),皂化度 = $(N_0 - N_n) \div N_0 \times 100\%$ (N_0 、 N_n 分别为反应物、产物中的含氮链节量);用含氮量除以氮的相对原子质量,可以计算出水解产物中含氮链节的百分比(物质的量与质量比),计算结果列于表 1。

表 1 中数据表明,该条件下水解 30 min,水解产

物中含氮链节即由每 100 g 产物的 1.693 mol 急剧下降至 0.308 mol,然后随时间延长呈平稳下降趋势。3 h 以上水解产物组成中酰氨基含量较低,不利于阳离子接枝度的提高。可见用该水解方法制备接枝用水解聚丙烯腈,水解时间和水解程度的控制十分重要,从阳离子接枝的角度考虑,酰氨基含量高有利于阳离子接枝反应的进行,水解时间应控制在 2 h 以内较好。

表 1 皂化度、每克产物中含氮链节物质的量与水解时间的关系

产物编号 n	水解时间/ min	含氮量/ %	皂化度/ %	产物中含氮链节量 $N_n/\text{mmol}\cdot\text{g}^{-1}$
0	0	23.72	—	16.93
1	15	19.80	16.5	14.14
2	30	4.32	81.8	3.08
3	45	3.32	86.0	2.37
4	60	3.15	86.7	2.25
5	120	2.83	88.1	2.02
6	180	1.63	92.9	1.16
7	360	0.54	97.7	0.38

用纯聚丙烯腈进行的对比水解试验表明,共聚物腈纶比纯丙烯腈均聚物更易水解,这证明了由于第二、第三单体的加入,使得腈纶水解能力变强。

2.1.2 加碱量对水解产物组成的影响

使 $m(\text{PAN}):m(\text{H}_2\text{O}) = 1:(5 \sim 10)$,加入一定量的 NaOH,敞口煮沸水解 4 h,用红外光谱等分析方法测定加碱量与丙烯腈均聚物水解产物组成,水解产物的结构组成见表 2。通过红外吸收光谱检验得知,当 NaOH 加量为 1.0 mol/mol 时,水解 20 min 已很难检出腈基的存在。结果表明聚丙烯腈水解后其羧基含量在 70% ~ 80% 时降滤失效果最好。

表 2 加碱量与水解产物组成的关系

$n(\text{NaOH}):n(\text{AN})$	产物中链节单元相对含量/ $\text{mol}\cdot\text{mol}^{-1}$	
	$-\text{COONa}$	含氮链节
0.70	0.58	0.42
0.85	0.70	0.30
1.00	0.79	0.21
1.20	0.84	0.16

(上接第 30 页)

- [7] Wang N, Wu X S, Lujan-Upton H, *et al.* [J]. Polymeric Materials Science and Engineering, 1997, 76: 373 - 374.
- [8] Gao Q W, Lan P, Shao H L, *et al.* [J]. Polymer J, 2002, 34 (11): 786 - 793.
- [9] 汪朝阳, 赵耀明, 王方, 等. [J]. 现代化工, 2003, 23(8): 25 - 27.
- [10] Zhao Y M, Wang Z Y, Wang J, *et al.* [J]. J Appl Polym Sci, 2004, 91

(4): 2143 - 2150.

- [11] 熊成东, 程玲妹, 徐若璞, 等. [J]. 功能高分子学报, 1991, 4(2): 133 - 138.
- [12] Wang N, Wu X S. [J]. Polymer Preprints, 1997, 38 (2): 568 - 569.
- [13] Li J K, Wang N, Wu X S. [J]. Polymer Preprints, 1997, 38(2): 604 - 605. ■