

两亲性聚乳酸嵌段共聚物的制备及性能研究

刘健 石淑先* 夏宇正 刘幸欣 焦书科 李效玉

(北京化工大学新型高分子材料的制备与加工北京市重点实验室, 北京 100029)

摘要:以端羟基聚乳酸和 γ -溴代丙酰溴为原料,制备了溴端基的聚乳酸;再以其为大分子引发剂,以溴化亚铜/ $2,2'$ -联吡啶为催化体系进行 N -乙烯基吡咯烷酮的原子转移自由基聚合,制得了两亲性聚乳酸嵌段共聚物。用 IR、GPC 对聚合物进行了表征,用接触角测定仪测定了聚合物薄膜的水接触角,并考察了不同反应时间对共聚物的特性黏度和吸水率的影响。结果表明,该聚乳酸共聚物的亲水性较聚乳酸均聚物明显增大,TEM 证实共聚物在水相中可形成一壳多核球状胶束,进一步佐证了该共聚物具有明显的两亲性。

关键词:两亲共聚物;原子转移自由基聚合;聚乳酸; N -乙烯基吡咯烷酮

中图分类号:O631

聚乳酸是一种具有优良生物相容性并可完全生物降解的生物材料,可用作控释药物载体、医用手术缝合线、注射用微胶囊、微球及埋植剂等医用材料;聚乳酸与聚乙烯、淀粉等共混可制成降解包装材料及降解农膜;还可作化妆品的添加成分等^[1-2]。但由于聚乳酸的亲水性差且对细胞粘附性较差等缺点,故其均聚物一般不能满足组织工程和对亲水性药物的控制释放载体的要求。目前改善聚乳酸亲水性的方法主要是对聚乳酸进行共聚、接枝等化学改性,通过改变聚乳酸的组成来改善其结晶性、柔韧性、亲水性及体内降解速度等,从而达到拓宽聚乳酸应用目的。聚乳酸嵌段共聚改性主要有与低分子量端羟基聚乙二醇共聚;与聚乙交酯和己内酯共聚;用聚乳酸大分子引发剂与丙烯酸酯类单体通过原子转移自由基聚合制备丙烯酸酯改性聚乳酸共聚物也有报道^[3-5],但上述方法终因共聚单体或低聚物的亲水性不大,因而提高聚乳酸的亲水性有限。

聚 N -乙烯基吡咯烷酮是一种含氮的水溶性高分子,具有优异的溶解性能和生物相容性,亲水性也比上述单体或低聚物大,尤其 N 原子的存在,可与多种药物,尤其是蛋白及多肽药物形成配位键,达到承载药物的目的。罗丙红等^[6]进行了聚乳酸接枝 N -乙烯基吡咯烷酮的实验,但因接枝率低(摩尔接枝率

为 1.0% ~ 1.6%),共聚物亲水性的改善不明显。本文针对上述诸多方法的缺点,以端羟基聚乳酸和 γ -溴代丙酰溴为原料,制取溴端基的聚乳酸;再以此为大分子引发剂进行 N -乙烯基吡咯烷酮的原子转移自由基聚合,以期制得具有两亲性聚乳酸嵌段共聚物,从而有效地改善聚乳酸共聚物的亲水性。

1 实验部分

1.1 主要原料和试剂

乳酸,分析纯,纯度 80%,天津市化学试剂一厂;1,4-丁二醇,化学纯,上海凌峰化学试剂有限公司;SnCl₂·2H₂O,分析纯,江苏先施化工厂; γ -溴代丙酰溴,北京创奇试剂公司,工业级,纯度 98%,使用前经两次减压蒸馏,收集 45 ~ 47 / 2600 Pa 时的馏分;溴化亚铜(CuBr),上海振欣试剂厂,分析纯,使用前用稀醋酸反复浸泡,直到上层清液无色,过滤除去稀醋酸,再用丙酮反复洗涤,抽滤,将滤得的 CuBr 室温真空干燥,避光保存;2,2'-联吡啶,北京石鹰化工厂,分析纯; N -乙烯基吡咯烷酮(NVP),南开大学精细化学实验厂,分析纯,使用前经减压蒸馏。

1.2 端羟基聚乳酸的制备

单端羟基聚乳酸按文献^[7]制备。双端羟基聚乳酸按文献^[8]制备。

1.3 聚乳酸大分子引发剂的制备

在 250 mL 三口瓶中加入一定量的端羟基聚乳酸及二氯甲烷、吡啶,开动磁力搅拌使聚乳酸溶解。通过恒压滴液漏斗,于室温下缓慢滴加一定量的二氯甲烷稀释的 γ -溴代丙酰溴后于上述三口瓶中,反

收稿日期:2005-10-14

第一作者:男,1981年生,硕士生

*通讯联系人

E-mail:shisx@mail.buct.edu.cn

应在氮气保护下进行 24 h。聚乳酸羟基与吡啶和 γ -溴代丙酰溴的摩尔比为 1:2:5。产物经过滤后倒入大量甲醇中沉淀,再经去离子水洗涤数次后置于真空烘箱中干燥。

1.4 两亲性聚乳酸嵌段共聚物的制备

将摩尔比为 1:2:4 的 Br-PLA-Br、CuBr \cdot 2,2,2-联吡啶或摩尔比为 1:1:2 的 PLA-Br、CuBr \cdot 2,2,2-联吡啶置于 100 mL 反应瓶内,加入适量的环己酮,封口,充氮抽排三次,用注射器加入单体 NVP,将反应瓶置于 100 的油浴中反应 24 h。产物在大量乙醚中沉淀、洗涤,最后置于真空烘箱中干燥。

1.5 聚合物特性黏度的测定

在 (37 \pm 0.1) 的恒温槽中,用乌氏黏度计分别测定三氯甲烷纯溶剂和聚合物溶液的流出时间 t_0 和 t_1 。根据 t_0 、 t_1 ,用一点法计算聚合物的特性粘度。

1.6 聚合物吸水率的测定

将聚合物溶于三氯甲烷中,然后用溶液浇铸法制得聚合物薄膜,将薄膜置于 (27 \pm 0.1) 的去离子水中浸泡 1 d 后取出,用滤纸吸干试样表面的水后,称量,计算吸水率。

1.7 聚合物薄膜接触角的测定

将一定量聚合物二氯甲烷溶液涂于载玻片上干燥,再用 Data Physics OCA20 视频光学接触角测量仪测定,摄像头记录室温下 3 μ L 超纯水分别滴在样品膜上不同位置 3 s 后的形状,从计算机直接读取接触角数据,取平均值。

1.8 聚合物的表征

用美国 Nicolet-210 型红外光谱仪 (IR) 分析聚合物结构。用美国 Waters 公司凝胶渗透色谱仪 (GPC) 测定聚合物分子量(溶剂四氢呋喃)。

将聚合物置于水中激烈搅拌成乳浊液,取 1 滴乳液加 10 mL 水稀释,再经超声波分散后滴于铜网上。用日立 H-800 型透射电子显微镜 (TEM) 观察聚合物在水相中形成的亚微观形态。

2 结果与讨论

2.1 聚乳酸嵌段共聚物的制备及表征

用 1,4-丁二醇引发乳酸单体进行缩合聚合,可得到双端羟基聚乳酸^[8];羟基与 γ -溴代丙酰溴的酰溴基团反应可得到溴端基化合物^[5],因此利用聚乳酸的端羟基与 γ -溴代丙酰溴的酰溴基团反应得到含端基溴的聚乳酸大分子引发剂;然后在 CuBr \cdot 2,2,2-

联吡啶存在下,引发乙炔基吡咯烷酮进行原子转移自由基聚合。

2.1.1 聚合物的 GPC 分析 将含端溴基的聚乳酸大分子引发剂 Br-PLA-Br 或 PLA-Br 和制得的聚乳酸两亲性嵌段共聚物 PVP-PLA-PVP 或 PLA-PVP 分别进行了 GPC 分析,结果如图 1 和图 2 所示。

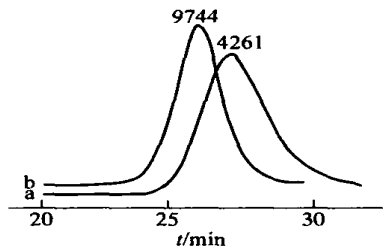


图 1 Br-PLA-Br(a)和 PVP-PLA-PVP(b)的 GPC 图

Fig. 1 GPC trace of Br-PLA-Br(a) and PVP-PLA-PVP(b)

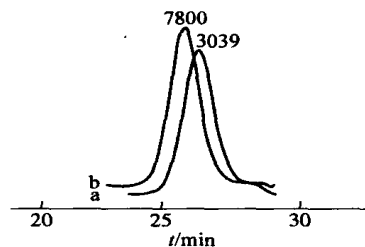


图 2 PLA-Br(a)和 PLA-PVP(b)的 GPC 图

Fig. 2 GPC trace of PLA-Br(a) and PLA-PVP(b)

由图 1 可以看出,PVP-PLA-PVP 嵌段共聚物的 GPC 谱图呈单峰分布,且聚合物的数均分子量由 4261 增大到 9744,据此可以认为形成了嵌段共聚物。最终聚合物的分子量分布指数达到 1.4,也符合原子转移自由基聚合的特征。图 2 的 PLA-PVP 两嵌段共聚物的 GPC 谱图也呈单峰分布,且聚合物的数均分子量由 3039 增大到 7800,聚合物的分子量分布系数达到 1.3。

2.1.2 IR 分析 为更好地确定聚合物的实际结构,首先对聚乳酸大分子引发剂和乙炔基吡咯烷酮改性的聚乳酸共聚物进行了 IR 分析比较,结果如图 3 所示。

图 3(a)中,2997.77 cm^{-1} 和 1457.27 cm^{-1} 处为聚乳酸分子中 CH_3 中 C—H 键的伸展和弯曲振动峰,2947.37 cm^{-1} 、1384.94 cm^{-1} 处为聚乳酸分子中 C—H 的伸展和弯曲振动峰,1756.92 cm^{-1} 处为聚乳酸分子中 C=O 的伸缩振动峰,1273.04 cm^{-1} 、1185.82 cm^{-1} 处为 C—O 反对称和对称伸展振动

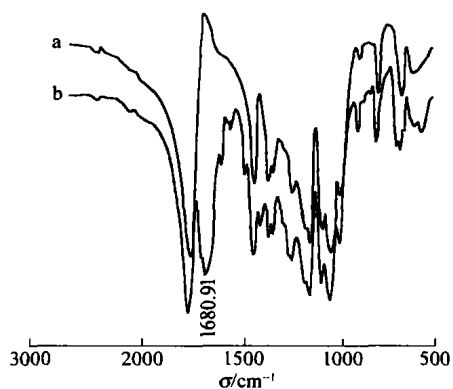


图3 Br-PLA-Br (a) 和 PVP-PLA-PVP (b) 的 IR 谱图

Fig. 3 IR spectra of Br-PLA-Br (a) and PVP-PLA-PVP (b)

峰^[9]。图 3(b) 与图 3(a) 相比, 不同之处为 1758.69 cm^{-1} 吸收峰的低波数侧 1680.91 cm^{-1} 处出现了新的吸收峰, 该峰对应于 PVP 链段上内酰胺基团中的羰基伸缩振动^[6]。这说明聚合物中存在 PVP 链段。

2.2 聚乳酸共聚物的亲水性

由于聚乳酸均聚物的亲水性相对较差, 本实验希望以聚乳酸大分子引发剂引发乙烯基吡咯烷酮单体进行 ATRP 聚合制备亲水性较强的两亲性聚乳酸嵌段共聚物, 且其亲水性的改善可通过测定聚合物薄膜的吸水率和静态接触角来表现。表 1 为不同

表 1 反应时间对共聚物特性黏度和吸水率的影响

Table 1 Effect of varying reaction time on viscosity and water uptake

反应时间/h	特性黏度/ dL g^{-1}	吸水率/%
5	0.1498	23.65
10	0.1502	31.28
15	0.1645	42.64
20	0.1726	55.01

反应时间对聚乳酸两嵌段共聚物的特性黏度和吸水率的影响 ($n(\text{PLA-Br}) = n(\text{CuBr}) = n(2,2\text{-bpy})$)。

$n(\text{NVP}) = 1 \ 1 \ 2 \ 100$)。

从表 1 可以看出, 随着反应时间的延长, 共聚物特性黏度增大。这是因为随着反应时间的延长, 聚合物分子量增大, 吸水率随之增大, 这显然是由于时间延长引入的 PVP 链段更长所致。

静态接触角是另一个评价共聚物亲水性大小的指标, 图 4 为乳酸均聚物薄膜和 PVP-PLA-PVP 三嵌段聚乳酸共聚物薄膜接触角和水滴在聚合物薄膜表面的形状照片。

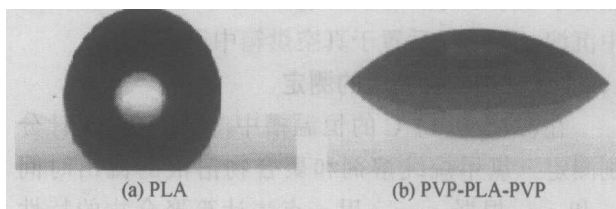


图 4 PLA 和 PVP-PLA-PVP 薄膜上水滴形状图

Fig. 4 Water droplet shape on films of PLA and PVP-PLA-PVP

从图 4 可以看出, 水滴在聚乳酸薄膜上, 水滴形状呈圆形, 静态接触角为 91.5°; 而在嵌段共聚物薄膜上则为椭圆形, 静态接触角为 43.1°。这是由于共聚物中存在聚乙烯基吡咯烷酮亲水链段, 导致亲水性提高, 静态接触角减小, 也说明嵌段共聚物的亲水性远优于聚乳酸均聚物。

2.3 聚合物在水中性质

本实验所得两亲性聚乳酸嵌段共聚物在水中的聚集态结构的电子显微镜 (TEM) 照片如图 5 所示 (图像分别放大 15000 和 30000 倍)。

由图 5 可知, 两亲性嵌段共聚物在水中可形成球状胶束, 且为一壳多核的结构。这是因为聚乙烯基吡咯烷酮链段可与水分子形成氢键而溶于水, 在水中可形成舒展的壳, 起稳定胶束作用; 而聚乳酸属于聚酯, 在水中溶解度很小, 为非水溶性聚合物, 由于疏水作用而相互聚集成核, 因此聚合物在水中自

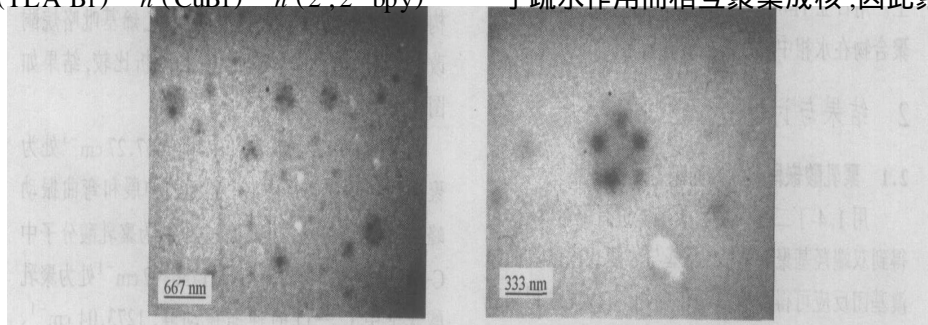


图 5 聚乳酸嵌段共聚物在水溶液中的形态

Fig. 5 TEM micrographs of the amphiphilic copolymer in water

组装形成疏水段为核、亲水段为壳的球形胶束。由于聚乳酸是一种可生物降解的聚合物,因此所得两亲性共聚物的胶束也具有可降解性。若将其核降解,则有望制得中空胶囊,可在用于药物载体时大大增加载药量^[10]。

3 结论

(1) 以端羟基聚乳酸和 α -溴代丙酰溴反应制备的溴端基的聚乳酸为大分子引发剂,实现了 N-乙烯基吡咯烷酮的原子转移自由基聚合,制得了两亲性聚乳酸嵌段共聚物。

(2) 随反应时间延长,共聚物特性黏度增大。

(3) 静态接触角吸水率测试表明聚乳酸链段中引入聚乙烯基吡咯烷酮链段可大大提高聚乳酸的亲水性。

(3) TEM 观察两亲聚乳酸嵌段共聚物在水溶液中的聚集态结构表明共聚物在水相中可形成一壳多核的球状胶束。

参 考 文 献

- [1] Chen D P, Sun B Q. New tissue engineering material copolymers of derivatives of cellulose and lactide: their synthesis and characterization [J]. Materials Science and Engineering C, 2000, 11: 57 - 60.
- [2] Schnabelrauch M, Vogt S, Larcher Y, *et al.* Biodegradable polymer networks based on oligolactide macromers: synthesis, properties and biomedical applications [J]. Biomolecular Engineering, 2002, 19: 295 - 298.
- [3] Cai Q, Bei J Z, Wang S G. Synthesis and properties of ABA-type triblock copolymers of poly (glycolide-co-caprolactone) (A) and poly (ethylene glycol) (B) [J]. Polymer, 2002, 43: 3585 - 3591.
- [4] Korhonen H, Helminen A, Seppala J V. Synthesis of polylactides in the presence of co-initiators with different numbers of hydroxyl groups [J]. Polymer, 2001, 42: 7541 - 7549.
- [5] Janata M, Masar B, Toman L, *et al.* Synthesis of novel types of graft copolymers by a "grafting-from" method using ring-opening polymerization of lactones and lactides [J]. Reactive & Functional Polymers, 2003, 57: 137 - 146.
- [6] 罗丙红, 全大萍, 廖凯荣, 等. 聚乳酸接枝乙烯基吡咯烷酮的初步研究 [J]. 中山大学学报 (自然科学版), 2001, 40(5): 62 - 64.
- [7] 汪朝阳, 赵耀明, 麦杭珍, 等. 熔融聚合法直接合成聚乳酸的研究 [J]. 合成纤维, 2002, 31(2): 11 - 13.
- [8] 周桢, 张勇, 周正发, 等. 端羟基聚乳酸预聚物的合成 [J]. 塑料, 2004, 33(5): 87 - 90.
- [9] 马晓妍, 石淑先, 夏宇正, 等. 聚乳酸及其共聚物的制备和降解性能 [J]. 北京化工大学学报, 2004, 31(1): 51 - 56.
- [10] 杨淑丽, 刘晓亚, 杨成, 等. 聚合物溶液自组装胶束的研究进展 [J]. 日用化学工业, 2003, 33(3): 163 - 166.

Synthesis and properties of amphiphilic block polylactide copolymers

L IU Jian SHI Shu-xian XIA Yu-zheng L IU Xing-xin JIAO Shu-ke LI Xiao-yu

(Key Laboratory of Science and Technology of Controllable Chemical Reactions, Ministry of Education, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China)

Abstract: Novel amphiphilic block copolymers of poly-N-vinylpyrrolidone and poly (D, L-lactide) were synthesized by atom transfer radical polymerization using N-vinylpyrrolidone as the monomer and a polylactide-terminated with bromine, which was prepared by reaction of a hydroxy-terminated polylactide oligomer with α -bromopropanoyl bromide in the presence of a CuBr/2,2'-bipyridine catalyst, as a functional macromolecular initiator. The products were characterized by IR and GPC. The properties and morphology of the copolymers were determined by contact angle and water take-up measurements and by TEM. The results showed that introduction of the PVP chain markedly enhances the surface hydrophilicity of the copolymers and the amphiphilic polymer can self-assemble into a core-shell structure (polymer micelle).

Key words: amphiphilic copolymer; atom transfer radical polymerization; polylactide; N-vinylpyrrolidone