

聚碳酸六亚甲基酯-共-癸二酸酐的合成及其体外生物降解性能

萧聪明*

朱康杰

(华侨大学材料系 泉州 362011)

(浙江大学高分子系 杭州)

摘 要 将齐聚碳酸六亚甲基酯二酸和癸二酸按照 25: 75 50: 50 和 75: 25(质量比)的比例共聚,合成出含有脂肪聚碳酸酯片段和癸二酸酐(SA)的聚碳酸六亚甲基酯-共-癸二酸酐(PHCSA); PHCSA的结构经 FTIR和¹H NMR证实. PHCSA在 0.1 mol/L pH 7.4磷酸盐缓冲溶液中的降解速率随着 SA含量的增加而增大:降解 1周后,SA摩尔分数分别为 80%、58%和 32%的 PHCSA,其失重率分别为 64.3%、45.2%和 21.3%; PHCSA的降解为酶所催化:SA摩尔分数分别为 58%和 32%的 PHCSA在含有 1%脂肪酶的缓冲溶液中降解 1周后,其失重率分别为 51.2%和 26.1%; PHCSA降解样内外层的分子量存在明显的差异:降解 2周后,SA摩尔分数分别为 80%、58%和 32%的 PHCSA,其内外层分子量与初始分子量之比 M_w/M_0 分别为 89.9%和 27.9%、98.1%和 39.1%以及 97.8%和 47.2%;这些结果说明 PHCSA具有表面降解的特性.

关键词 聚碳酸六亚甲基酯-共-癸二酸酐,制备,体外生物降解

中图分类号: O631.5; TQ317

文献标识码: A

文章编号: 1000-0518(2002)05-0437-04

用于药物控制释放体系的生物材料应当具备生物相容性、可加工性、可降解性以及适宜的机械强度^[1]. 近年来,能够在生理环境中以可控制方式降解的聚合物,受到了高度重视^[2,3]. 聚酸酐是一类可生物降解的聚合物,得到了广泛而又深入的研究;有的聚酸酐已为美国 FDA批准,在脑癌临床治疗中用作药物的控释基质^[4]. 聚酸酐的降解周期从几天直至数年,可由聚合物主链结构的简单变化而加以调节^[5]. 脂肪聚碳酸酯(如聚碳酸三亚甲基酯 PTMC)是另一类可生物降解的聚合物,具有较低的玻璃化转变温度(重均分子量为 42 000的 PTMC, $T_g = -15^\circ\text{C}$)和良好的加工性能,但其降解速率非常缓慢^[6]. 因此,我们设想:将对水敏感的酸酐键引入脂肪聚碳酸酯主链上,制得一类新型生物材料,其降解性能、加工性能以及机械性能可望得以改善.

为了提高脂肪聚碳酸酯的降解速率,Edlund等^[7]试图将 TMC和己二酸酐进行共聚,尽管他们尝试了种种反应条件,仍未获成功. 我们曾提出一种改善脂肪聚碳酸酯降解行为的途径,合成出聚(碳酸烷基酯酸酐)(PACA); PACA的降解速率明显高于 PTMC,但体外降解 3个月,样品仍观察不到质量变化^[8]. 增多聚合物主链上可断裂键的数目,将大大提高其降解速率;这可通过与脂肪酸酐的共聚来实现. Langer等^[9-11]对酸酐-酰亚胺共聚物的一系列研究表明,与脂肪酸酐共聚可获得具有良好综合性能的聚合物. 本文将阐述含有脂肪聚碳酸酯片段和癸二酸酐(SA)的共聚物的合成、表征及其体外降解性能.

1 实验部分

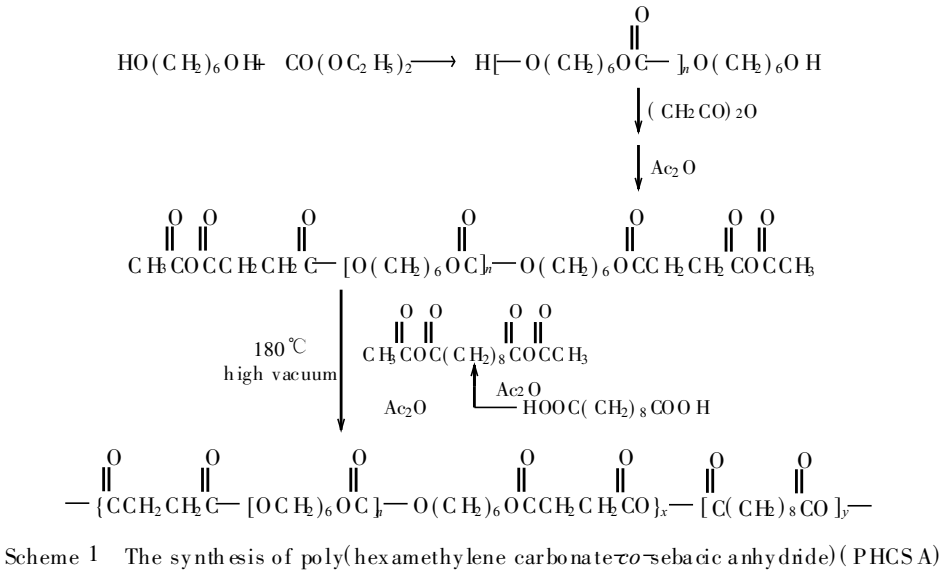
1.1 合 成

将碳酸二乙酯和过量的己二醇进行酯交换反应,制备出齐聚六亚甲基碳酸酯二醇(OHMCD),再与琥珀酸酐进一步反应,转化为相应的二酸^[8];然后,与乙酸酐回流 20 min制得相应的混酐. 再与癸二酸的预聚物按质量比 25: 75 50: 50和 75: 25,在 180 $^\circ\text{C}$ 、抽真空下熔融缩聚 2.5 h,即得相应的共聚酸酐. 反应过程如下:

2001-08-08收稿,2001-12-18修回

国家自然科学基金(59873019)和华侨大学自然科学基金资助项目

通讯联系人:萧聪明,男,1963年生,博士,讲师; E-mail: zhanglin@hqu.edu.cn 主要从事生物降解材料方面的研究



1.2 表 征

将样品溶于二氯甲烷中,涂膜并用 BRUKER VECTOR22 FTIR 仪测其红外光谱;将样品溶于 CDCl₃中,以 TMS 为内标,用 AVANCE DMX500 核磁共振仪测其 500 MHz ¹H NMR 谱;共聚物的分子量及其分布用 Waters 510 GPC 系统测定.

1.3 体外降解

参考文献 [2] 方法,准确称取一定量的共聚物,在 2 MPa 下压 1 min,制成圆柱状样品,各加 3 mL 含有或不含有 1% 脂肪酶的磷酸盐缓冲溶液 (0.1 mol/L, pH 7.4),置入 37℃ 恒温振荡箱中,每日更换缓冲溶液,定期取样,真空干燥,称重,计算失重率,并用凝胶渗透法测定其分子量.

2 结果与讨论

制得的 OHMCD 为白色粉末,数均分子量和熔点分别为 1177 和 50℃;在 OHMCD 的红外光谱图中,3552 和 1745 cm⁻¹ 处出现羟基和羰基的特征吸收峰;OHMCD 的核磁氢谱在 W 为 4.11~4.15 3.65 1.68~1.69 1.56~1.58 和 1.40~1.42 处,出现对应于 -COOCH₂-HOCH₂-OCOCH₂CH₂-HOCH₂CH₂- 和 -CH₂CH₂CH₂- 的吸收峰.端基羧化的 OHMCD 与癸二酸进行共缩聚,即可在脂肪聚碳酸酯主链上引入酸酐键 (见 Scheme 1). 共聚物 PHCSA 的红外特征吸收峰位于 1812 和 1745 cm⁻¹,表明分子链上含有酸酐键.¹H NMR 谱进一步证实了共聚物 PHCSA 的结构:在化学位移为 4.16 2.67 1.67~1.69 和 1.38~1.44 处出现的吸收峰,分别归属于 -OCH₂-COCH₂-OCH₂CH₂-COCH₂CH₂- 和 -COCH₂CH₂CH₂-.从 W 为 4.16 (代表碳酸酯片段)和 1.38 (代表 SA 片段)的峰面积,可以计算出投料比为 25:75 50:50 和 75:25 (质量比)所得 PHCSA 中 SA 的摩尔分数分别为 80%、58% 和 32%.

实验表明,共聚物的降解速率随着 SA 含量的增加而增大:降解 1 周后,SA 摩尔分数分别为 80%、58% 和 32% 的 PHCSA,失重率分别为 64.3%、45.2% 和 21.5% (见图 1);这说明 PHCSA 的降解速率可通过共聚物中 SA 的含量加以调节.由于在 PHCSA 分子链中,水敏基团包括碳酸酯键和酸酐键,而酸酐键比碳酸酯键易于水解^[7];因此,在第 1 周内 PHCSA 的失重率不断增大;此后碳酸酯片段的含量不断增大,使得样品的降解缓慢下来 (图 1).

图 2 表明,PHCSA 的降解为酶所催化:SA 摩尔分数分别为 58% 和 32% 的 PHCSA 在含有 1% 脂肪酶 (lipase) 的缓冲溶液中降解 1 周后,其失重率分别为 51.2% 和 26.1%,明显高于不加酶的降解结果 (45.2% 和 21.5%);说明 PHCSA 是一种可生物降解的材料^[12].

在实验过程中还观察到:样品尺寸不断减小,而仍保持其圆柱状;样品外表疏松而内核保持致密 (见图 3). 实验测得样品内外层的分子量与样品初始分子量之比 (*M_w*/*M_{w0}*) 存在明显差异:降解 2 周后,SA

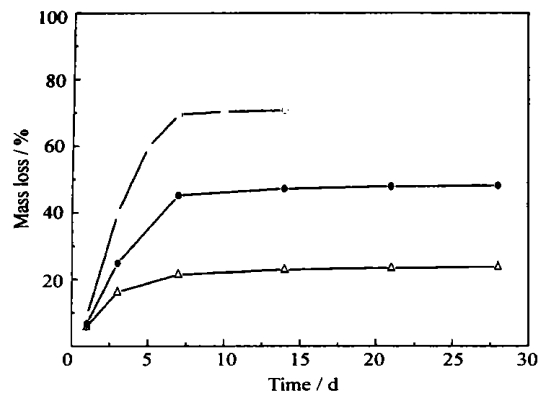


图 1 PHCSA在 37℃磷酸缓冲溶液 (0.1 mol/L, pH= 7.4)中的失重曲线

Fig. 1 The mass loss of poly(hexamethylene carbonate- ω -sebacic anhydride)(PHCSA) at different degradation time in PBS (0.1 mol/L, pH= 7.4) at 37℃
 $\triangle$ PHCSA32; $\bullet$ PHCSA58; $\circ$ PHCSA80;
PHCSA32, PHCSA58 and PHCSA80 denote PHCSA contained 32% , 58% and 80% (mole fraction) SA, respectively

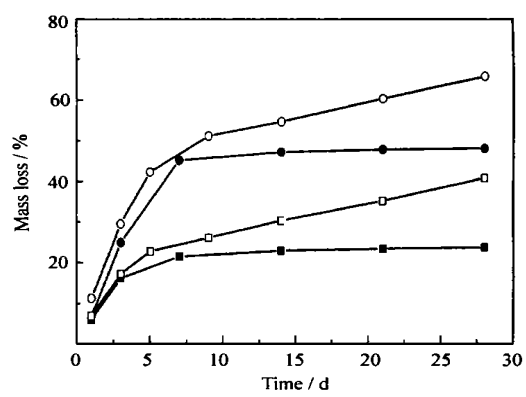


图 2 PHCSA在 1%脂肪酶 缓冲溶液 (0.1 mol/L, pH= 7.4)中的失重曲线

Fig. 2 The mass loss of PHCSA at different degradation time in 1% lipase/PBS (0.1 mol/L, pH= 7.4) at 37℃
 $\circ$ PHCSA58+ 1% lipase/PBS;
 $\bullet$ PHCSA58+ PBS;
 $\square$ PHCSA32+ 1% lipase/PBS;
 $\blacksquare$ PHCSA32+ PBS

摩尔分数分别为 80%、58%和 32%的 PHCSA,其内外层的 M_w/M_{w0} 分别为 89.9%和 27.9%、98.1%和 39.1%以及 97.8%和 47.2%(见图 4),说明样品外层的降解速率快于内层. 上述结果表明,由于分子链上含有易于水解的酸酐弱键, PHCSA表现出表面降解特征,并随着 SA含量的增大而更加明显.

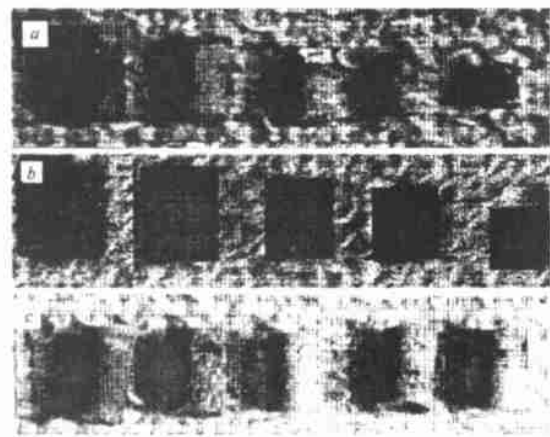


图 3 PHCSA于 37℃的 0.1 mol/L缓冲溶液 (pH= 7.4)中降解不同时间后的外观

Fig. 3 The appearance of PHCSA under magnifying glass(magnification 2 $\times$) in PBS(0.1 mol/L, pH= 7.4) at 37℃
a. PHCSA80 after 0, 1, 5, 7, 14 days;
b. PHCSA58 after 0, 1, 7, 14, 28 days;
c. PHCSA32 after 0, 1, 7, 14, 28 days

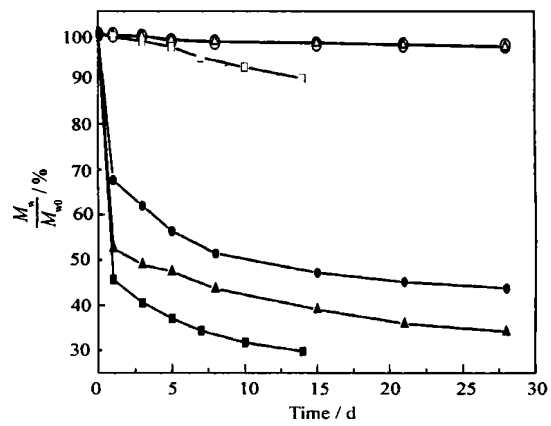


图 4 PHCSA于 37℃的 0.1 mol/L缓冲溶液 (pH= 7.4)中降解不同时间后的分子量

Fig. 4 The molecular weight of PHCSA at different degradation time in PBS(0.1 mol/L, pH= 7.4) at 37℃
 M_w and M_{w0} represent the molecular weight after degradation and the initial molecular weight, respectively.
 $\circ$ PHCSA32-i; $\triangle$ PHCSA58-i; $\square$ PHCSA80-i;
 $\bullet$ PHCSA32-o; $\blacktriangle$ PHCSA58-o; $\blacksquare$ PHCSA80-o
i and o represent the inner layer and the outer layer, respectively

参 考 文 献

- 1 Langer R. *Acc Chem Res* [J], 1993, **26** 537
- 2 ZHUO Ren-Xi(卓仁禧), YIN Chao(尹超), WU Ying-Nan(吴颖楠), *et al.* *Chin J Appl Chem*(应用化学) [J], 1997, **14**(2): 102
- 3 Gopferich A, Schedl L, Langer R. *Polymer* [J], 1996, **37**(17): 3 861
- 4 Gao J M, Niklason L, Zhao X M, *et al.* *J Pharm Sci* [J], 1998, **87**(2): 246
- 5 Leng K W, Brott B C, Langer R. *J Biomed Mater Res* [J], 1985, **19** 941
- 6 Zhu K J, Hendren R W, Jensen K, *et al.* *Macromolecules* [J], 1991, **24** 1 736
- 7 Edlund U, Albertsson A-C. *J Appl Polym Sci* [J], 1999, **72** 227
- 8 Xiao C M, Zhu K J. *Macromol Rapid Commun* [J], 2000, **16**(21): 1 113
- 9 Staubli A, Ron E, Langer R. *J Am Chem Soc* [J], 1990, **112** 4 419
- 10 Uhrich K E, Larrier D R, Laurencin C T, *et al.* *J Polym Sci, Part A: Polym Chem* [J], 1996, **34** 1 261
- 11 Uhrich K E, Thomas T T, Laurencin C T, *et al.* *J Appl Polym Sci* [J], 1997, **63** 1 401
- 12 Gan Z H, Fung J T, Jing X B, *et al.* *Polymer* [J], 1999, **40** 1 961

Synthesis and *in vitro* Biodegradation of Poly(hexamethylene carbonate-co-sebacic anhydride)

XIAO Cong-Ming*

(Department of Material Science, Huaqiao University, Quanzhou 362011)

ZHU Kang-Jie

(Department of Polymer Science, Zhejiang University, Hangzhou)

Abstract Poly (hexamethylene carbonate-co-sebacic anhydride) s (PHCSA) containing aliphatic polycarbonate and labile anhydride groups was synthesized by copolymerization of diacid derived from oligo(hexamethylene carbonate) diol (OHCMD) with sebacic acid (SA) in mass ratios of 25: 75, 50: 50 and 75: 25. The structure of PHCSA was confirmed by FTIR and ¹H NMR. The *in vitro* degradation of PHCSA was performed in 0.1 mol/L phosphate-buffer saline (PBS, pH 7.4) at 37°C. It was found that the degradation rate of PHCSA increased with the content of SA. After one-week degradation, the mass loss of PHCSA contained 80%, 58% and 32% (mole fraction) SA were 64.3%, 45.2% and 21.5% respectively. It was also found that the degradation of PHCSA could be catalyzed by lipase. After one-week degradation in 1% lipase/PBS (0.1 mol/L, pH 7.4) at 37°C, the mass loss of PHCSA contained 58% and 32% (mole fraction) SA were 51.2% and 26.1% respectively. There was an obvious difference between the inner and the outer layer of samples in degradation. After two-week degradation, the M_w/M_0 (ratio of final molecular weight to the initial molecular weight) of the inner layer and the outer layer of PHCSA contained 80%, 58% and 32% (mole fraction) SA were 89.9% and 27.9%, 98.1% and 39.1%, 97.8% and 47.2% respectively.

Keywords poly(hexamethylene carbonate-co-sebacic anhydride), synthesis, *in vitro* biodegradation