

生物降解型交联 PVP 材料的制备和性能*

焦延鹏 黄静雯 李立华 周长忍

(暨南大学)

摘 要 合成了一种具有双烯丙基的聚乙二醇和聚乳酸三嵌段共聚物 (PLA-b-PEG-b-PLA) 的生物可降解交联剂, 并以偶氮二异丁氰 (AIBN) 为引发剂与 N-乙烯基吡咯烷酮 (NVP) 交联制备了一种新型可降解交联膜材料. 研究了丙交酯和 PEG 的投料比对交联剂粘度的影响和交联剂含量和分子量对膜材料的吸水率、接触角和力学强度的影响, 初步研究了交联膜材料的降解性能. 结果表明: 随着丙交酯含量的增加, 交联剂的特性粘度增加; 随着交联剂含量的增加, 膜材料的吸水率减小, 接触角增大, 拉伸模量增加, 断裂伸长率先增加后减小; 随着交联剂分子量的增加, 膜材料的吸水率和接触角均有增加; 对降解性能的研究表明, 在降解初期膜材料的质量损失率线性地增加, 在降解后期剧烈增加.

关键词 有机高分子材料, 生物材料, 生物降解, 交联 PVP, 性能

分类号 TB324

文章编号 1005-3093(2004)05-0511-06

Preparation and performance of biodegradable crosslinked PVP materials

JIAO Yanpeng HUANG Jingwen LI Lihua ZHOU Changren**

(*Institute of Life Science and Technology, Ji'nan University, Guangzhou 510632*)

* Supported by National Natural Science Foundation of China No.30170272, and National Key Basic Research and Development Program No.G199054306, National Hi-Tech Research and Development Program of China No.2001AA625050, and Science and Technology Project of Guangdong A302020104.

Manuscript received November 21, 2003; in revised form April 2, 2004.

** To whom correspondence should be addressed, Tel:(020)85226663,

E-mail: tcrz9@jnu.edu.cn

ABSTRACT A series of biodegradable crosslinking agents, di-acrylate of polyethylene glycol and polylactides (PLA-b-PEG-b-PLA) tri-block copolymer, were synthesized. And then the novel biodegradable crosslinked PVP membrane materials were prepared by radical polymerization with biodegradable crosslinking agents and N-vinyl pyrrolidone (NVP) using azoisobutyronitrile (AIBN) as initiator. The performance of PVP membrane materials was investigated. The results showed that the intrinsic viscosity of crosslinking agents would be regulated by changing the ratio of lactide to PEG. The water absorption would decrease, while the contact angle and the tensile module would increase with increasing the content of crosslinking agents, but extension at break would increase at first and decrease at last. The water absorption and the contact angle would increase with increasing the molecule weights

* 国家自然科学基金 30170272、九七三项目 G199054306、国家八六三计划新材料领域 2001AA625050 和广东省科技项目重大专项 A302020104 资助项目. 2003 年 11 月 21 日收到初稿; 2004 年 4 月 2 日收到修改稿.
本文联系人: 周长忍, 教授, 广州市 510632, 广州暨南大学生命科技学院

of crosslinking agents. In the degradation process, the mass-loss rate of the materials showed specific original kinetic in the initial duration, but it increased dramatically at last.

KEY WORDS organic polymer materials, biomaterials, biodegradable, crosslinked PVP, performance

一些水溶性高分子,如聚乙烯醇(PVA)、聚乙二醇(PEG)和聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)都具有良好的生物相容性^[1~3]。但是它们在生理条件下不能成型,而通常的交联方法不能降解,这就在一定程度上限制了它们的应用范围。PVP是一种十分重要的水溶性高分子,不仅具有优异的溶解性、化学稳定性、成膜性、粘接能力等,而且还可与许多无机、有机、高分子化合物结合而形成多种具有独特功能的新型材料^[4,5]。PVP具有良好的生物相容性,不参与人体的新陈代谢,对皮肤、粘膜、眼等组织和器官没有任何明显的刺激,从而被广泛地应用于生物医学方面^[3,6]和药物释放的载体材料^[7,8]。但是上述水溶性高分子的缺点在一定程度上限制了它们的应用。

以PLA为降解基础的聚合物已经被广泛用于组织工程支架材料^[9~11]和药物载体^[12]。本文参考Sawhney^[13]等的方法合成了一种可降解的双丙烯基大分子的交联剂,这种大分子中的每一个区域都扮演了专门的角色:PEG链提供亲水性;易水解的PLA链段提供生物可降解性;末端的双键提供交联形成网络的方式。然后用偶氮二异丁腈(AIBN)做引发剂与NVP通过自由基聚合得到一种新型的交联PVP材料,研究交联剂的含量和分子量对材料的一些基本性能的影响。

1 实验方法

实验用原料NVP、PEG2000、丙交酯和辛酸亚锡均为分析纯。用文献^[13]的方法合成可降解交联剂。称取一定量的聚乙二醇2000和丙交酯(投料摩尔比如表1所示),加入辛酸亚锡(丙交酯质量的5%),放入斜形二口烧瓶中,在氮气保护下恒温130℃,反应4h,冷却后得到半透明蜡状产物。将产物用40mL二氯甲烷溶解,加到150mL的圆底烧瓶中,加入一定量的三乙胺,在恒压漏斗中缓慢滴加一定量的丙烯酰氯和10mL二氯甲烷。冰水浴搅拌反应6h,然后室温下反应24h。用细菌漏斗过滤除去溶液中出现的白色沉淀(盐酸三乙胺沉淀),得到透明粘稠状液体,测其pH值为中性,然后用乙醚沉淀,过滤,真空干燥,得到如表1所示的四种不同分子量的交联剂(A, B, C, D)然后配成25%(W/V)的二氯甲烷溶液,置于棕色瓶中,得到可降解交联剂。以甲苯为溶剂,在25℃的恒温水槽中用内径为0.5mm的乌式粘度计测其降落时间,作图得到聚合物的特性粘度,考察了投料比例对聚合物粘度的影响。

按一定的比例将交联剂和N-乙烯基吡咯烷酮(NVP)加到10mL烧杯中,加入0.5%的偶氮二异丁腈(AIBN)做引发剂,搅拌均匀,待AIBN完全溶解后,浇铸在PET膜上,用红外灯加热反应成膜。将所得材料在蒸馏水中浸泡过夜,除去NVP的均聚物,得到一系列交联NVP膜材料。

将制得的膜材料在去离子水中浸泡过夜至恒质量,然后用滤纸小心蘸干膜材料表面的水,在电子天平上称量得质量 W_1 ,再将材料在真空干燥箱(温度为50℃)中干燥至恒重,称得质量 W_2 。其吸水率(%)= $(W_1 - W_2)/W_2 \times 100\%$ 。在室温下,以蒸馏水作为测试液体,将所制得的膜材料固定在CAM-PLUS接触角测定仪上,测定其对水的接触角,比较膜材料表面的亲/疏水性。将制得的膜材料切成规则(0.5cm×5cm×0.1cm)的样条,测试温度25℃,湿度65%,用岛津AG-I型精密电子万能试验机测定材料的力学性能,拉伸速度2mm/min。为了测定材料的降解性能,准确称取一定质量的膜材料,置于10mL磷酸缓冲液(PBS)中密封,恒温37℃,振荡。每周更换一次

缓冲液, 将膜材料洗涤干净, 真空干燥至恒重, 称重, 质量损失百分率 $\% = (W_0 - W)/W_0 \times 100\%$, 其中 W_0 为初始质量, W 为降解后的质量.

2 结果与讨论

2.1 可降解交联剂的粘度分析

根据 Mark-Houwink 方程式, 聚合物的特性粘度 $[\eta] = KM^\alpha$, 其中 K 为比例常数, α 为与分子形状有关的经验常数, 在一定的相对分子量范围内与聚合物的相对分子量无关. 投料比的变化对交联剂特性粘度的影响如表 1 所示. 随着丙交酯比例的增加, 交联剂的特性粘度增加, 即所得交联剂的分子量增加. 以辛酸亚锡为催化剂, 乙二醇作为共引发剂, 丙交酯开环聚合得到 PLA-b-PEG-b-PLA 共聚物, 聚合物的分子量主要由共引发剂和丙交酯单体的比例决定, 也就是说, 通过投料比可以调节交联剂的分子量^[14,15].

表 1 PEG/丙交酯的比例对交联剂特性粘度的影响

Table 1 Effect of the content of PEG on intrinsic viscosity of crosslinking agents

Crosslinking agent type	PEG/lactide*	Intrinsic viscosity/mL·g ⁻¹
A	1/4	33.4
B	1/8	35.3
C	1/12	36.7
D	1/16	38.3

* The mole ratio of PEG and lactide

2.2 交联剂的含量和分子量对膜材料吸水率和接触角的影响

材料的吸水率不但决定细胞培养中营养物质传递和代谢废物的输送速度, 也是决定药物释放速率的一个重要因素^[16]. 对于以聚乳酸为降解基质的材料, 在体内主要是水解^[17]. 材料表面的亲疏水性对于细胞的粘附性和材料的血液相容性有很大影响^[18,19]. 图 1 表明, 随着交联剂含量的减小, 膜材料中疏水性较强的聚乳酸片段含量减小, 虽然亲水的 PEG 分子也在减少, 但是 PVP 这种亲水性强的分子所占比例增加, 因此总效果是膜材料的亲水性提高; 更重要的是, 随着交联剂所占比例的减少, 膜材料的交联密度也减少, 使形成的交联网络结构变得更加松散, 逐渐形成凝胶状, 因此吸水率增加. 同时这两方面的因素也引起接触角发生如图 1 所示的变化.

实验中考察了四种不同分子量交联剂与 NVP 的比例均为 1:1 时制得的膜材料的吸水率、接触角的变化, 结果如图 2 所示. 交联剂分子量的增加使交联剂摩尔比率减小, 从而使交联密度减小, 网络结构变得更加松散. 虽然疏水性链段 PLA 的含量相对增加, 但是这种影响比交联网络结构弱很多, 最终导致材料的吸水率增加. 然而随着交联剂分子量的增加, 膜材料表面中疏水性链段 PLA 的含量减少, 此时交联密度虽也减小, 但是接触角仍呈增加的趋势, 说明材料的交联结构对材料的表面性能没有影响或影响不大. 调节交联剂的含量可以调节交联膜材料的吸水率和接触角. 在调节过程中, 交联的网络结构对材料的吸水率有重要的影响, 而材料的表面性质与高分子本身的极性有关.

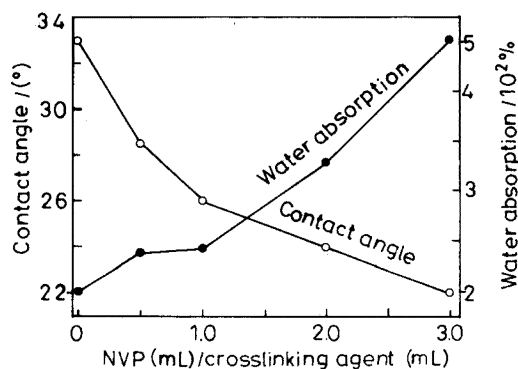


图1 交联剂含量对吸水率和接触角的影响

Fig.1 Effect of crosslinking agent content on contact angle and water absorption

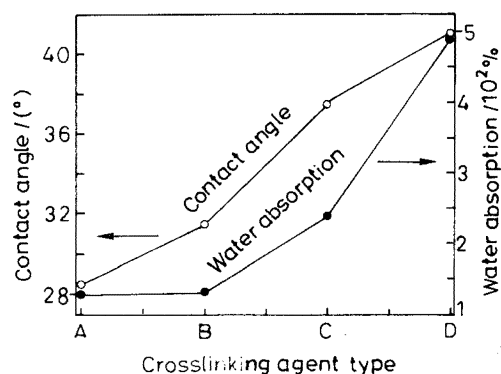


图2 交联剂的分子量对吸水率和接触角的影响

Fig.2 Effect of molecular weight of crosslinking agents on contact angle and water absorption

2.3 膜材料的力学性能和降解性能

由图3可以看出,随着交联剂含量的增加,膜材料的拉伸模量呈增加的趋势,材料的断裂伸长率先增加后减小.这是因为交联剂含量的增加使材料的交联度增加,材料的力学强度更强;对于断裂伸长率,材料的交联度对其有两方面的影响:交联度较小时,材料强度较差,易于断裂,而交联度过大时,材料表现出“硬而脆”的特征,断裂伸长率也会变小.

由图4可见,膜材料的失重率在开始时表现出线性增加,最后失重率剧烈增加,材料接近崩解,不具有任何力学强度.

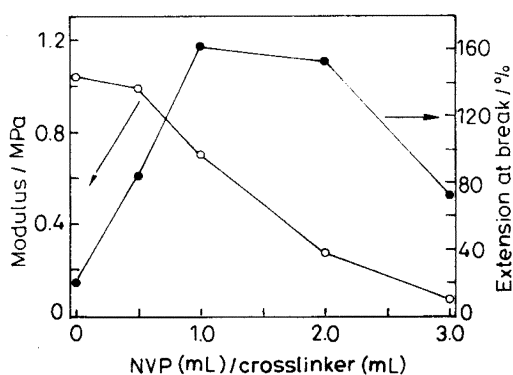


图3 交联剂含量对膜材料力学性能的影响

Fig.3 Effect of crosslinking agent content on mechanics of membrane materials

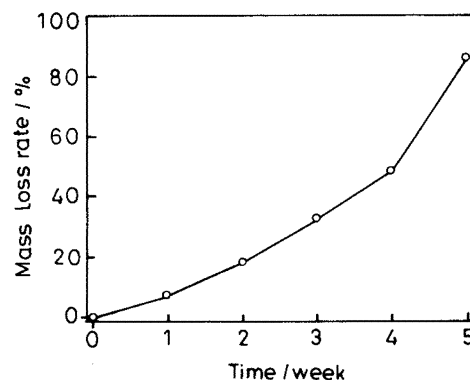


图4 材料降解引起的质量损失随时间的变化

Fig.4 Mass-loss rate of membran material during the degradation process

从图 4 所观察到的降解质量损失与线性的 PLA 的不同. PLA 的水解动力学反应被认为是酸催化并且依靠酸催化剂的浓度、周围的水和酯键本身^[20,21]. 本文的膜材料具有高的溶胀度, 使交联网络中降解产生的酸的浓度降低并且能有效地运输到体系外. 另外, 降解实验是在磷酸缓冲液中进行的, 在整个降解过程中 pH 值为 7.4, 可以中和酸性产物. 这些特点避免了降解过程中的自催化作用.

本文的交联膜材料较高的溶胀度使得酯键周围水的浓度和酸的浓度保持恒定, 水解速率只与膜材料中的酯键的浓度有关. 随着反应的进行, 酯键的浓度逐渐减少, 似乎降解质量损失率应该不断降低, 不应该出现如图 4 所示的较为恒定的降解速率; 但是考虑到材料的交联结构, 就可以解释图 4 所示的失重变化曲线. 水敏感的 PLA 片段大分子位于相对较大的 PEG 和 PVP 分子的两边, 在降解期需要分子两端的 PLA 的寡聚片段的断裂才能从材料中释放出来. 随着降解反应的进行, 只要一端 PLA 断裂就可以释放出来, 这样就可以抵消水解动力学的降低, 形成失重曲线的初始较为恒定的部分. 到了降解反应的后期, 交联结构被较大的破坏, 从而形成近乎线形的分子, 相对较少的酯键的水解就会有较多的分子链段释放出来, 使材料崩解, 形成图 4 的最后部分^[22].

3 结 论

将一种可生物降解的交联剂用于交联 NVP, 可以制备出一种新型可生物降解的交联 PVP 材料, 克服了 PVP 聚合物的水溶性及常规交联后的不降解性. 随着交联剂含量的增加, 膜材料的交联结构更加紧凑, 吸水率减小、接触角增大、拉伸模量增加, 断裂伸率先增加后减小; 随着交联剂分子量的增加, 交联结构更加松散, 使得膜材料的吸水率和接触角均有增加; 膜材料的失重率具有与线性 PLA 不同的特性, 在降解初期为线性增加, 后期剧烈增加的特有现象. 这种新型交联材料的性质可以通过交联剂的含量和分子量来进行调节.

参 考 文 献

- 1 J.A.Stammen, S.Williams, D.N.Ku, R.E.Guldberg, *Biomaterials*, **22**(8), 799(2001)
- 2 A.D.Pozzo, L.Vanini, M.Fagnoni, *Carbohydrate Polymers*, **42**(2), 201(2000)
- 3 A.B.Lugão, S.O.Rogero, S.M.Malmonge, *Radiation Physics and Chemistry*, **63**(3~6), 543(2002)
- 4 J.X.Wu, *Water-Soluble Polymers* (Beijing, Chemical Industry Press, 1997) p.586
(吴稼祥, 水溶性高分子 (北京, 化学工业出版社, 1997)p.586)
- 5 CUI Yingde, YI Guobin, LIAO Liewen, *Synthesize and Application of Poly(vinyl pyrrolidone)* (Beijing, Science Press, 2001)
(崔英德, 易国斌, 廖列文, 聚乙烯基吡咯烷酮的合成与应用 (北京, 科学出版社, 2001))
- 6 M.M.Tunney, S.P.Gorman, *Biomaterials*, **23**(23), 4601(2002)
- 7 M.K.Chun, C.S.Cho, H.K.Choi, *Journal of Controlled Release*, **81**(3), 327(2002)
- 8 G.Alberto, F.Fernando, B.Paloma, M.Rebuelta, C.Alejandro, *Biomaterials*, **21**, 915(2000)
- 9 ZHANG Run, DENG Zhengxing, LI Lihua, ZHOU Changren, *Chinese Journal of Materials Reseach*, **17**(6), 665(2003)
(张 润, 邓政兴, 李立华, 周长忍, 材料研究学报, **17**(6), 665(2003))
- 10 YANG Yanan, LOU Ling, LIANG Qizhi, *Chemical Journal of Chinese University*, **25**(1), 162(2004)
(杨亚楠, 娄 玲, 梁奇志, 高等学校化学学报, **25**(1), 162(2004))
- 11 WANG Guanglin, YANG Zhiming, LIN Wei, BI Jianhong, LI Shengfu, ZHANG Jie, *Chinese Journal of Hand Surgery*, **18**(3), 134(2002)
(王光林, 杨志明, 林 卫, 毕建红, 李胜富, 张 杰, 中华手外科杂志, **18**(3), 134(2002))

- 12 CHEN Jianhai, CHEN Kun, M,Shagufla, Acta Pharmaceutica Sinica, **35**(8), 613(2000)
(陈建海, 陈 昆, M,Shagufla, 中国药学报, **35**(8), 613(2000))
- 13 A.S.Sawhney, P.P.Chandrashekhar, J.A.Hubbell, Macromolecules, **26**(4), 581~587(1993)
- 14 J.Tessmara, A.Mikosb, A.Gopferich, Biomaterials, **24**, 4475(2003)
- 15 W.N.Chen, W.J.Luo, S.G.Wang, J.Z.Bei, Polymers for Advanced Technologies, **14**(3~5), 245(2003)
- 16 N.A.Peppas, Advance Drug Delivery Review, **11**(1/2), 137(1993)
- 17 GAO Yongliang, ZHAO Feng, Chinese Journal of New Drugs, **11**(1), 67(2002)
(高永良, 赵 锋, 中国新药杂志, **11**(1), 67(2002))
- 18 A.Ozkan, M.Yekeler, Journal of Colloid and Interface Science, **261**(2), 476(2003)
- 19 Watanabe, Junji, Ishihara, Kazuhiko, Science and Technology of Advanced Materials, **4**(6), 539(2003)
- 20 A.Gopferich, Macromolecules, **30**(9), 2598(1997)
- 21 F.Burkersroda, R.Gref, A.Gopferich, Biomaterials, **18**(24), 1599(1997)
- 22 A.T.Metters, K.S.Anseth , C.N.Bowman, Polymer, **41**, 3993(2000)