

聚醚胺基聚脲的合成及其性能

王卫^{1,2}, 王明慧², 黄学青²

(1. 南京工业大学制药与生命科学学院, 江苏 南京 210009; 2. 青岛科技大学化学与分子工程学院, 山东 青岛 266042)

摘要:以乙二胺、氯乙醇和环氧氯丙烷为原料制备线型聚醚胺(PEA), 分别用脂肪族二异氰酸酯(IPDI 或 HDI)与 PEA 进行交联, 制得网络结构聚脲 P_{1A}, P₁, P_{1B} 和 P₂, 研究了聚脲的结构和热分解性能及其在水溶液中的酶促降解性. 结果表明, 聚合物的热分解过程主要有 2 个阶段: 由酰胺键断裂引起的失重, P_{1A}, P₁, P_{1B} 和 P₂ 失重速率最大时的温度分别为 337.3, 367.6, 372.7 和 367.4 °C; 由 PEA 主链断裂引起的失重, P_{1A}, P₁, P_{1B} 和 P₂ 失重速率最大时的温度分别为 440.5, 422.5, 444.9 和 482.7 °C. P₁ 在有木瓜蛋白酶的 PBS 缓冲溶液中(pH=7.42), 60 d 后失重率超过 40%. 随着交联剂 IPDI 用量增加, 聚合物的热分解温度提高, 生物降解速率降低.

关键词: 聚氨酯; 聚脲; 二异氰酸酯; 降解; 交联

中图分类号: R318.08

文献标识码: A

文章编号: 1009-606X(2009)03-0598-05

1 前言

可生物降解聚合物在医学组织工程中越来越广泛地得到应用^[1]. 聚氨酯(PU)具有优良的生物相容性和抗凝血性能, 其机械性能可根据用于软、硬组织生物材料而“裁剪”设计, 在许多人工器官和组织修复中发挥着重要作用. 1988 年, Bruin 等^[2]首次将可降解聚氨酯材料用于医学领域, 他们以赖氨酸基二异氰酸酯(Lysine Diisocyanate, LDI)与具有星状结构的 L-乳酸或乙醇酸-ε-己内酯共聚物交联得到网状聚氨酯, 避免了毒性降解产物的产生, 同时合成的交联型聚氨酯具有较高的拉伸强度(8~40 MPa)和较大的断裂伸长率(300%~500%), 且有较好的生物降解性. Storey 等^[3]通过 D,L-乳酸/ε-己内酯的共聚物或均聚物的三元醇与 LDI 反应合成交联聚氨酯, 降解产物无毒, 材料具有较高的玻璃化转变温度、较高的拉伸强度(45~70 MPa)和较低的断裂伸长率(9%~10%). De Groot 等^[4]合成了几种可降解的聚氨酯材料, 采用聚 ε-己内酯作软段, 环己烷二异氰酸酯(Cyclohexane Diisocyanate, CHDI)作硬段, 环己烷二甲醇或丙三醇作扩链剂合成线性或交联的聚氨酯材料, 这些材料的多孔植入物植入狗体内作为骨修复材料, 经过约 15 周的诱导期后, 纤维组织渗透到多孔结构内部. 这种聚合物材料虽然能明显降低应力滞后, 但耐撕裂强度不高. 交联型聚氨酯往往具有比类似结构的线性聚氨酯更好的力学性能, 同时, 通过对交联聚合物进行合理的结构设计, 有望使其具有可控降解性, 从而解决降解不均匀的问题.

本工作以乙二胺、氯乙醇和环氧氯丙烷为原料制备

了线性聚醚胺(Polyether Amine, PEA), 分别用 2 种脂肪族二异氰酸酯 IPDI(Isophorone Diisocyanate) 和 HDI(Hexamethylene Diisocyanate)与聚醚胺 PEA 进行交联反应, 制得网络结构 PEA 基聚脲. 通过热重分析(TGA)和示差扫描量热分析(DSC)研究了聚合物的热降解及生物降解性能. 在此聚合物中引入羟基、氨基等亲水性反应基团有利于诱导组织细胞生长、提高细胞的粘附性, 同时改善材料的生物降解性. 作为生物可降解功能高分子材料, 该类聚合物在组织工程材料方面有潜在的应用前景.

2 实验

2.1 主要试剂与测试仪器

试剂: 乙二胺(天津市瑞金特化学品有限公司)、氯乙醇(上海南翔试剂有限公司)、环氧氯丙烷(天津市博迪化工有限公司)、二月桂酸二丁基锡(北京市庆盛达化工技术有限公司)均为分析纯, 异氟尔酮二异氰酸酯(IPDI)、己二异氰酸酯(HDI)均为工业级, 使用前重新蒸馏, 木瓜蛋白酶(Papain, 2.5×10⁶ U/g, 广西木瓜蛋白酶厂), 其他试剂均为分析纯, 实验用水为二次重蒸水.

仪器: TG 209 F1 型热重分析仪, DSC 204 F1 型差示扫描量热仪, JSM 6700F NT 扫描电镜(日本电子, JEOL), Nicolet510P 红外光谱仪(KBr 压片), Bruker AC-500 500 MHz 核磁共振波谱仪(CD₃OD).

2.2 合成方法

在 100 mL 三口烧瓶中加入 4 mol/L NaOH 溶液 30 mL, 乙二胺 17 mL(0.255 mol), 搅拌升温至 30 °C, 滴

(2267 cm^{-1})消失, 脲键的特征峰($1640, 1560\text{ cm}^{-1}$)明显. P_{1A} 未出现氨基甲酸酯键($1700\sim 1730\text{ cm}^{-1}$)峰, 而 P_{1B} 和 P_1 在 1700 cm^{-1} 处出现了微弱的肩峰, 这意味着聚醚胺PEA中的氨基首先与 $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ 基反应, 当 $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ 基足够多时, 羟基才能参与反应形成极少

量氨基甲酸酯键. IR谱和 $^1\text{H-NMR}$ 谱表明, 合成的聚合物为具有网状结构的聚醚胺聚脲.

3.2 交联聚合物的扫描电镜分析

图1为 P_{1A} , P_1 , P_{1B} 的扫描电镜图. 可见, 交联剂IPDI用量越大, 聚合物的微观结构越致密.

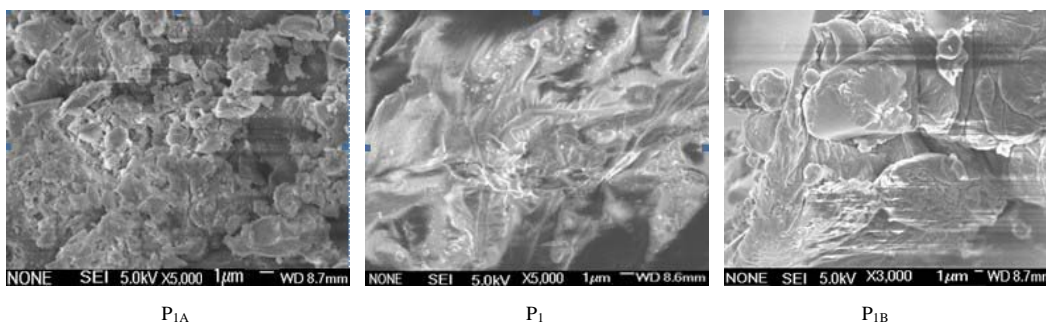


图1 聚合物的扫描电镜图
Fig.1 SEM images of polymers

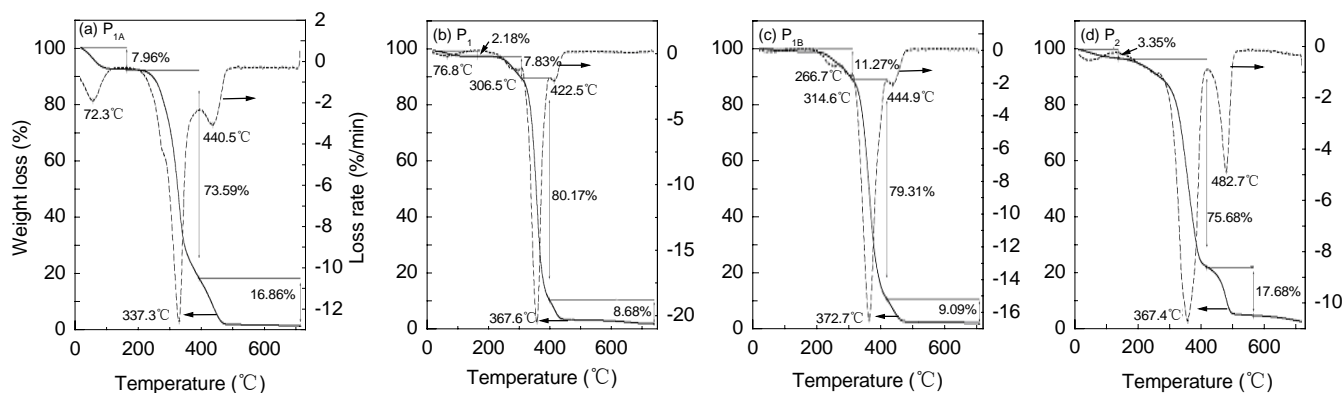


图2 聚合物 P_{1A} , P_1 , P_{1B} 和 P_2 的热重曲线
Fig.2 TG-DTG curves of the polymers P_{1A} , P_1 , P_{1B} and P_2

3.3 PEA 聚脲的热性能

为了考察聚合物的热稳定性, 对样品 P_{1A} , P_1 , P_{1B} 和 P_2 进行了热失重分析, 见图2. 由图可见, 聚合物在室温 $\sim 125^\circ\text{C}$ 的温度范围内, 失重速率最大时的温度在 $70\sim 80^\circ\text{C}$, 可能是由于聚合物中包容的溶剂、水或小分子物质挥发所致. P_{1A} , P_1 , P_{1B} 和 P_2 质量损失最多范围在 $200\sim 400^\circ\text{C}$, 损失分别为73.59%, 88.00%, 90.58%和75.68%, 失重速率最大时的温度分别为 $337.3, 367.6, 372.7$ 和 367.4°C , 可能主要是酰胺键断裂引起的. 随着IPDI含量增加, 聚合物交联度变大, 故其热分解温度提高. 尽管 P_1 和 P_2 所用交联剂结构不同, 但由于其含量相同, 故失重速率最大时的温度基本相同, 损失也相差不多. P_{1A} , P_1 , P_{1B} 和 P_2 质量损失的第3个阶段在 $400\sim 500^\circ\text{C}$ 范围, 损失分别为16.86%, 8.16%, 9.09%和17.68%, 可能归于PEA主链的断裂. 另外注意到, P_1 失重速率最大时的温度为 306.5°C , 损失7.83%, P_{1B} 失重速率最大时的温度为 266.7 和 314.6°C , 损失11.27%, 可能是氨

基甲酸酯键断裂引起的, 这与 P_1 和 P_{1B} 红外谱图中显示有少量氨基甲酸酯键形成吻合. P_1 系列聚合物达到分解温度 480°C 以上时、 P_2 达到分解温度 500°C 以上时, 聚合物已几乎全部失重, 剩余量小于1%, 可能是聚合物分解后残留的焦炭.

差示扫描量热分析(DSC)不仅可以测定聚合物的热性能, 同时也是表征聚合物微相分离行为的重要方法. P_{1A} , P_1 , P_{1B} 和 P_2 的DSC曲线如图3所示. DSC曲线有明显差异, P_{1B} 有2个吸热峰(104.90 和 183.91°C), 而 P_{1A} 和 P_1 分别只在 128.01 和 98.58°C 处有1个吸热峰, P_2 也只在 100.89°C 处有1个吸热峰, 且熔融热 $P_{1B}<P_1<P_{1A}$. 这可能与交联剂量有关, 交联剂量大, 分散在软段中的硬段聚集且分布不均匀, 软段和硬段的相容性较差, 有明显的微相分离, 在DSC曲线上呈现出2个显著的吸热峰. 在交联剂含量低时, 硬段的聚集度小且分布均匀, 未出现微相分离, 所以DSC曲线上呈现单一的吸热峰. P_{1A} , P_1 , P_{1B} 的玻璃化转变温度(T_g)分别为 $10.12, 9.66,$

8.74 °C, 即 $P_{1B} < P_1 < P_{1A}$. 可见, 熔融热和 T_g 随交联剂量增大逐渐降低, 这可能是由于硬段增加, 破坏了软段的有序结构, 使软段的结晶度变小, 从而导致熔融热和 T_g 降低. P_2 的 T_g 为 19.69 °C, 比 P_1 高, 吸热峰温度也表现为 $P_2 < P_1$, 这可能是由于 HDI 具有对称结构, 硬段易于聚集, 提高了硬段分子间的氢键作用^[5].

由 TGA 和 DSC 分析可见, PEA 聚脲具有良好的热稳定性.

3.4 生物降解

参考文献[6]的方法考察了聚合物的生物降解行为. 图 4 是 P_1 在无酶和有木瓜蛋白酶下水解时失重率随时间的变化曲线. 在无木瓜蛋白酶的溶液中, 失重率不大,

100 d 后失重率为 11.2%, 在有木瓜蛋白酶的溶液中, 20 d 后失重率即达 18%, 40 d 后达 35%, 60 d 后超过 40%, 在前 60 d 内, 降解速度较大, 而后期降解速率变缓慢, 100 d 时失重率为 46.4%. 这可能是因为开始阶段高聚物含有大量酰胺键等易水解基团, 被木瓜蛋白酶催化断裂的部位较多, 质量损耗较大.

图 5 是 P_1 酶降解后的扫描电镜图, 降解 10 d 后聚合物表面开始析出微粒, 20 d 后开始出现褶皱和浅裂纹, 40 d 后出现了深裂纹, 且内部开始大块断裂, 60 d 后分裂为大块, 并出现孔洞, 100 d 后分裂为更小的碎片. 由此可见, 聚合物在木瓜蛋白酶的作用下发生降解, 是由于高聚物中存在着酰胺键、酯键等易水解基团, 它

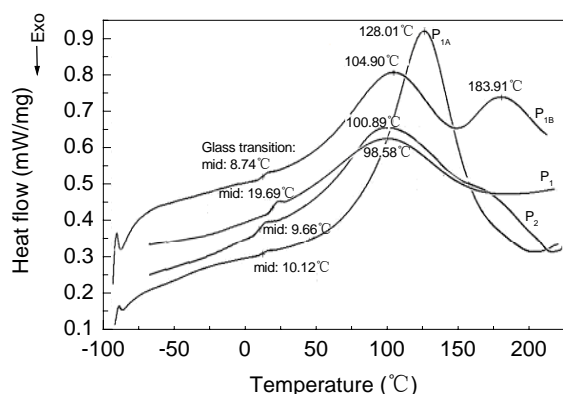


图 3 聚合物的 DSC 曲线
Fig.3 DSC curves of the polymers

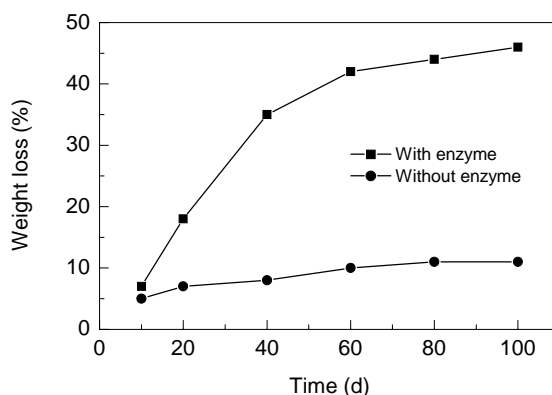


图 4 P_1 质量损耗-降解时间曲线
Fig.4 Weight loss curves with degradation time for P_1 in aqueous buffer with and without enzyme

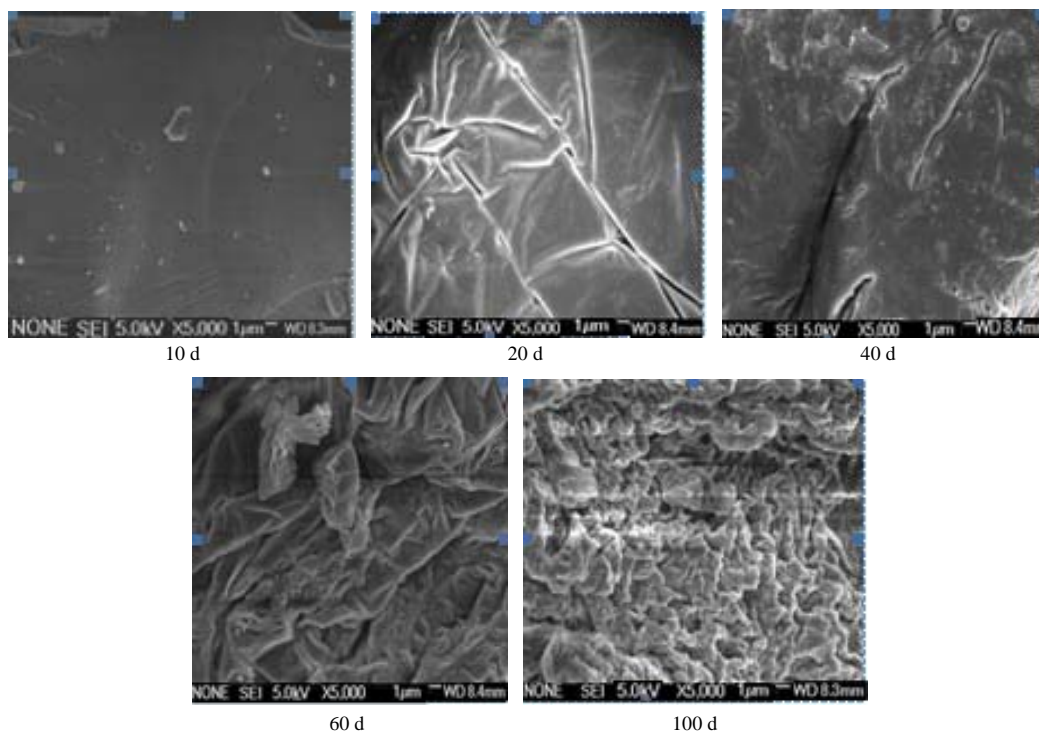


图 5 P_1 生物降解后的扫描电镜图
Fig.5 SEM images of P_1 after various periods of biodegradation

们在水解酶的催化作用下发生断裂,导致高聚物的降解速度加快^[7].

图6是不同IPDI用量的聚合物在0.005 mg/mL木瓜蛋白酶的PBS缓冲溶液(pH=7.42)中失重率随时间的变化曲线,相应失重率 $P_{1B} < P_1 < P_{1A}$. 随着交联剂用量的增加,交联密度增大,聚合物网络结构逐渐增强,其降解速率逐渐降低.

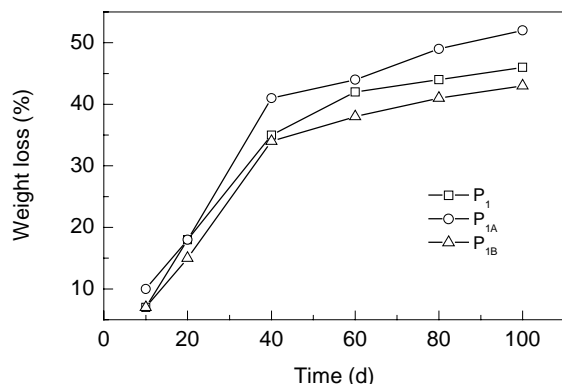


图6 聚合物失重率-降解时间曲线

Fig.6 Weight loss curves with degradation time for polymer with different amounts of IPDI in aqueous buffer with papain

4 结论

(1) 以乙二胺、氯乙醇和环氧氯丙烷为原料制备了线型聚醚胺(PEA),分别用脂肪族二异氰酸酯 IPDI 或 HDI 与 PEA 进行交联,制得网络结构聚脲.

(2) 用 TGA 和 DSC 研究了聚脲的热分解性能.聚合物的热分解过程主要有 2 个阶段:由酰胺键断裂引起的失重, P_{1A} , P_1 , P_{1B} 和 P_2 失重速率最大时的温度分别为 337.3, 367.6, 372.7 和 367.4 °C; 由 PEA 主链断裂引起的失重,失重速率最大时的温度分别为 440.5, 422.5, 444.9

和 482.7 °C,玻璃化转变温度(T_g)分别为 10.12, 9.66, 8.74 和 19.69 °C. 此类聚脲具有良好的热稳定性,随交联剂二异氰酸酯量增加,最大热分解温度升高,而玻璃化转变温度逐渐降低.

(3) P_1 在无水解酶的溶液中降解缓慢,100 d 后失重率仅为 11.2%;而在有水解酶存在下,20 d 后失重率即达 18%,60 d 后超过 40%. 聚脲具有良好的生物降解性,且随交联剂用量增加,降解速率逐渐降低.

(4) 在聚脲中引入羟基、氨基等亲水性基团,有利于诱导组织细胞生长、提高细胞粘附性,同时改善材料的生物降解性.作为生物可降解功能高分子材料,该类聚合物在组织工程材料方面有潜在的应用前景.

参考文献:

- [1] Gunatillake P A, Adhikari R. Biodegradable Synthetic Polymers for Tissue Engineering [J]. Eur. Cell Mater., 2003, 5: 1-16.
- [2] Bruin P, Veenstra G J, Nijenhuis A J, et al. Design and Synthesis of Biodegradable Networks Composed of Non-toxic Building Blocks [J]. Die Makromolekulare Chemie, Rapid Communications, 1988, 9(8): 589-594.
- [3] Storey R F, Wiggins J S, Puckett A D. Hydrolyzable Poly(ester-urethane) Networks from L-Lysine Diisocyanate and D,L-Lactide/ ϵ -Caprolactone Homo- and Co-polyester Triols [J]. J. Polym. Sci. A: Polym. Chem., 1994, 32: 2345-2363.
- [4] De Groot J H, De Vrijer R, Pennings A J, et al. Use of Porous Polyurethanes for Meniscal Reconstruction and Meniscal Prostheses [J]. Biomaterials, 1996, 17: 163-173.
- [5] 钟倪, 袁莽龙. 阳离子水性聚氨酯的合成与性能 [J]. 过程工程学报, 2008, 8(2): 367-371.
- [6] Chu C C. Hydrolytic Degradation of Polyglycolic Acid: Tensile Strength and Crystallinity Study [J]. J. Appl. Polym. Sci., 1981, 26(5): 1727-1734.
- [7] Jahangir R, McCloskey C B, McClung W G, et al. The Influence of Protein Adsorption and Surface Modifying Macromolecules on the Hydrolytic Degradation of a Poly(ether-urethane) by Cholesterol Esterase [J]. Biomaterials, 2003, 24(1): 121-130.

Synthesis and Performance of Degradable PEA-based Polyurethane

WANG Wei^{1,2}, WANG Ming-hui², HUANG Xue-qing²

(1. Col. Life Sci. & Pharm. Eng., Nanjing Univ. Technol., Nanjing, Jiangsu 210009, China;
2. Col. Chem. & Mol. Eng., Qingdao Univ. Sci. & Technol., Qingdao, Shandong 266042, China)

Abstract: A linear polyether amine (PEA) was synthesized by ring-opening polymerization using ethylene diamine, 2-chloroethanol and epoxy chloropropane. PEA was then cross-linked with diisocyanates to produce crosslinkable polymers, P_{1A} , P_1 , P_{1B} and P_2 . The synthesized crosslinkable polyurethanes were characterized by IR and ¹H-NMR spectra, and their thermal stabilities and degradabilities were investigated by TG and DSC. Their biodegradabilities were studied in PBS aqueous buffer (pH 7.42) in the presence of papain. The results showed that the thermal degradation of polymers mainly consisted of two stages: the first weight loss should be due to the break of amide bond in the polymers, during which the temperatures at the maximum weight loss rate for P_{1A} , P_1 , P_{1B} and P_2 were 337.3, 367.6, 372.7 and 367.4 °C respectively; the second weight loss should be due to the break of main chain of PEA, the temperatures at the maximum weight loss rate for P_{1A} , P_1 , P_{1B} and P_2 were 440.5, 422.5, 444.9 and 482.7 °C respectively. The weight loss for P_1 was over 40% in aqueous buffer in the presence of papain after 60 d. The biodegradation rates of polymers decreased when the quantities of cross-linking agents increased.

Key words: polyurethane; polyurea; degradation; diisocyanates; cross-linking