

学校编码: 10384

分类号 _____ 密级 _____

学 号: 20720071150023

UDC _____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

聚乳酸-乙醇酸的合成与扩链改性研究

Study on Synthesis and Chain Extension of Poly(Lactic
Acid-co-Glycolic Acid)

吴维芬

指导教师姓名: 林国良 副教授

专 业 名 称: 高分子化学与物理

论文提交日期: 2010年5月20日

论文答辩时间:

学位授予日期:

答辩委员会主席: _____

评阅人: _____

2010年 月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为()课题(组)的研究成果,获得()课题(组)经费或实验室的资助,在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

目 录

摘 要	I
ABSTRACT.....	III
第一章 前 言.....	1
1.1 聚 α -羟基酸概述.....	1
1.2 聚 α -羟基酸聚合工艺.....	6
1.2.1 开环聚合法.....	6
1.2.2 直接缩聚法.....	10
1.2.3 聚合工艺比较.....	16
1.3 聚 α -羟基酸扩链改性.....	16
1.3.1 二异氰酸酯类扩链剂.....	17
1.3.2 二噁唑啉扩链剂.....	20
1.4 本论文研究目的及主要内容.....	22
第二章 PLGA 的合成.....	23
2.1 实验部分.....	23
2.1.1 主要试剂.....	23
2.1.2 仪器.....	23
2.1.3 PLGA 的合成.....	23
2.1.4 测试与表征.....	24
2.2 结果与讨论.....	26
2.2.1 反应条件对 \overline{M}_w 的影响.....	26
2.2.2 结构表征.....	31
2.2.3 动态热机械分析.....	34
2.2.4 降解性能.....	39

2.3 本章小结	44
第三章 PLGA 扩链改性研究.....	46
3.1 实验部分	46
3.1.1 主要原料.....	46
3.1.2 仪器	46
3.1.3 端羟基 PLGA 预聚物 (OH-PLGA) 的合成.....	46
3.1.4 扩链剂 (PU) 的制备.....	47
3.1.5 PLGA 型聚氨酯 (PLGA-PU) 的合成.....	48
3.2 测试与表征	48
3.2.1 HO-PLGA 酸值测定	48
3.2.2 HO-PLGA 预聚物羟值测定.....	49
3.2.3 端羟基 PLGA 预聚物分子量测定.....	49
3.2.4 NCO 含量测定.....	50
3.2.5 FTIR.....	50
3.2.6 核磁	50
3.2.7 GPC.....	50
3.2.8 动态热机械分析	50
3.2.9 拉伸强度测试.....	50
3.2.10 降解性能测试	51
3.3 结果与讨论	51
3.3.1 OH-PLGA 的合成	51
3.3.2 扩链剂的制备	57
3.3.3 PLGA-PU 合成	59
3.4 本章小结	71
参考文献	73
硕士期间发表论文.....	81
致 谢	82

Contents

Abstract in Chinese.....	I
Abstract in English.....	III
Chapter 1 Introduction.....	1
1.1 Poly(α-hydroxy acid)	1
1.2 Synthesis of Poly(α-hydroxy acid)	6
1.2.1 Ring-opening polymerization.....	6
1.2.2 Direct polycondensation.....	10
1.2.3 Comparison between synthesis methods.....	16
1.3 Modification of Poly(α-hydroxy acid) by chain extension.....	16
1.3.1 Diisocyanates.....	17
1.3.2 2,2'-bis(2-oxazoline)	20
1.4 Purposes and contents of this work.....	22
Chapter 2 Synthesis of PLGA.....	23
2.1 Experiments.....	23
2.1.1 Reagents.....	23
2.1.2 Apparatus.....	23
2.1.3 Synthesis of PLGA.....	23
2.1.4 Tests and characterizations.....	24
2.2 Results and discussions.....	26
2.2.1 Effect of reaction conditions on \overline{M}_w	26
2.2.2 Structure characterization.....	31
2.2.3 DMTA.....	34
2.2.4 Degradation properties.....	39
2.3 Conclusions.....	44

Chapter 3 Modification of PLGA by chain extension.....	46
3.1 Experiments.....	46
3.1.1 Reagents.....	46
3.1.2 Apparatus.....	46
3.1.3 Synthesis of HO-PLGA.....	46
3.1.4 Preparation of PU.....	47
3.1.5 Synthesis of PLGA-PU.....	48
3.2 Tests and characterizations.....	48
3.2.1 Titration of acid number.....	48
3.2.2 Titration of hydroxyl number.....	49
3.2.3 Characterization of molecular weight of HO-PLGA.....	49
3.2.4 Titration of content of NCO.....	50
3.2.5 FTIR.....	50
3.2.6 ¹ HNMR.....	50
3.2.7 GPC.....	50
3.2.8 DMTA.....	50
3.2.9 Test of mechanical properties.....	50
3.2.10 Test of degradation properties.....	51
3.3 Results and discussions.....	51
3.3.1 Synthesis of HO-PLGA.....	51
3.3.2 Preparation of PU.....	57
3.3.3 Synthesis of PLGA-PU.....	59
3.4 Conclusions.....	71
References.....	73
Published papers.....	81
Acknowledgements.....	82

摘要

聚乳酸-乙醇酸 (PLGA) 是一类重要的生物可降解材料。通过改变组成、分子量等可以调节 PLGA 的生物相容性、生物降解速度、材料的强度和模量, 因此, PLGA 在生物医学工程领域有广泛的应用。

目前, 工业上主要采用开环聚合法制备 PLGA, 但因合成路线复杂导致产品价格昂贵。降低产品价格最有效的途径之一是采用简单易行的熔融缩聚法合成 PLGA。本文在不添加催化剂的条件下, 由乳酸 (LA)、乙醇酸 (GA) 直接熔融缩聚合成无毒的 PLGA, 并探讨聚合温度 (T_p)、反应时间、单体投料比等对分子量的影响, 结果表明: T_p 越高, PLGA 的 \overline{M}_w 所能达到的最大值越小; 欲获得高分子量的 PLGA, 最佳的 T_p 范围为 $160\sim 170^\circ\text{C}$, 最佳的反应时间范围为 $57\sim 69\text{h}$; 在相同条件下, 外加催化剂体系的反应速率比无催化剂体系大, 但其最终的 \overline{M}_w 比无催化剂体系小; 在相同反应条件下, LA/GA 投料比越小, PLGA 的 \overline{M}_w 越大, 当 LA/GA 投料比为 4:6 时, PLGA 的 \overline{M}_w 可达 7.5×10^4 。DMTA 测试结果表明: 随着 LA/GA 投料比增大, 玻璃化转变温度 (T_g) 升高, 储能模量也增大; 但当 LA/GA 投料比为 5:5 时, T_g 与储能模量最低。降解性能测试结果表明: PLGA 的降解是一个酸催化的过程; 乳酸含量越低, 降解速率越快, 当乳酸与乙醇酸比例为 5:5 时降解速率最快; 在降解过程中, PLGA 的质量损失落后于分子量损失。

为了改善 PLGA 力学性能, 本文通过扩链改性在 PLGA 分子链中引入氨基甲酸酯基以及 PEG 柔性嵌段。先以乳酸、乙醇酸、丁二醇为主要原料熔融缩聚合成羟基封端的 PLGA (HO-PLGA), 再以 PEG400 与 MDI 反应生成的-NCO 封端的聚氨酯预聚物作为扩链剂对 HO-PLGA 进行扩链, 得到一系列聚酯型聚氨酯 (PLGA-PU)。结果表明: 当 $n_{\text{NCO}}:n_{\text{OH}}=1.05$ 时, 在 190°C 下, 对低酸值 ($0.893\text{mgKOH}\cdot\text{g}^{-1}$)、高羟值 ($50.83\text{mgKOH}\cdot\text{g}^{-1}$) 的 HO-PLGA 进行扩链反应 15min, 可以得到 \overline{M}_w 最大 (6.96×10^4) 的 PLGA-PU。比较由一系列不同分子量 (\overline{M}_n 为 $0.120\times 10^4\sim 0.446\times 10^4$) HO-PLGA 扩链改性得到的 PLGA-PU 的性能, 结果表明: 随着 HO-PLGA 的分子量的减小, PLGA-PU 的 T_g 降低, 杨氏模量降低, 断裂伸长率增加, 拉伸强度增大; 最大拉伸强度为 29.5MPa , 最大杨氏模量为 115.8MPa , 最大断裂伸长率为 22.2% 。降解性能测试结果表明: HO-PLGA 分子量越大,

PLGA-PU 的降解速率越大;但由于 PEG400 亲水嵌段的引入,所研究的 PLGA-PU 的降解速率相差不是很大;与未扩链的 L-PLGA55 相比,PLGA-PU 的降解速率与之相差不大,这说明扩链改性对 PLGA 的降解速率影响不大,PLGA-PU 的降解性能主要取决于 HO-PLGA 本身结构。

关键词: PLGA; 熔融缩聚; 扩链

厦门大学博硕士论文摘要库

Abstract

Poly(lactic acid-co-glycolic acid) (PLGA) is one of the most important biodegradable polyester materials whose biocompatibility, degradation rate, strength and modulus can be tailored to different needs in biomedicine engineering field by adjusting monomer ratio and molecular weight.

Nowadays, PLGA is mostly prepared by ring-opening polymerization, but the resulting product is too expensive due to its complicated manufacture process. Melt polycondensation is one of the most economical ways to obtain PLGA. Therefore, PLGA was synthesized with lactic acid (LA) and glycolic acid (GA) by direct melt polycondensation without catalysts in this work. The effects of reaction time, polymerization temperature (T_p) and LA/GA feed ratio on weight average molecular weight (\overline{M}_w) were investigated. Results indicate that in the range of T_p we discussed, the maximal \overline{M}_w of PLGA decreases while T_p increases; the optimal condition to obtain high molecular weight product is to carry out the reaction at a T_p of 160~170 °C within a reaction time of 57~69h; under the same reaction condition, External catalyzed polymerization has a higher reaction rate than Self-catalyzed polymerization, but its maximal \overline{M}_w is lower than that of Self-catalyzed polymerization; the \overline{M}_w of PLGA increases while the LA/GA feed ratio decreases under the same reaction condition; the \overline{M}_w of PLGA could achieve 7.5×10^4 when the LA/GA feed ratio is 4:6. Moreover, Results from DMTA indicate that T_g and modulus increase as the LA/GA feed ratio increases; T_g and modulus achieve their lowest values when the LA/GA feed ratio is 5:5. Results from test of degradation properties reveal that the degradation of PLGA is catalyzed by acid which releases from PLGA; the degradation rate decreases as the LA/GA feed ratio rises and its highest value comes along with the LA/GA feed ratio of 5:5; the molecular weight lost is followed by weight lost during degradation.

In order to improve its mechanical properties, PLGA was modified by introducing -NHCOO- and PEG blocks into its main chain through chain extension

with diisocyanate. First of all, hydroxyl terminated PLGA(HO-PLGA) was synthesized by melt polycondensation of LA,GA and 1,4-butanediol; then -NCO terminated polyurethane(PU) was synthesized by reaction of PEG400 and MDI; finally, HO-PLGA was chain-extended by PU, which formed a series of poly(ester-urethane)s (PLGA-PU).Results indicate that when HO-PLGA with a low acid number ($1 \text{ mgKOH}\cdot\text{g}^{-1}$) and a high hydroxyl number ($50\text{mgKOH}\cdot\text{g}^{-1}$) is chain-extended with a $n_{\text{NCO}}:n_{\text{OH}}$ of 1.05 at a reaction 190°C within 15 minutes, the resulting PLGA-PU can achieve a highest \overline{M}_w of 6.96×10^4 . Besides, various properties of PLGA-PUs with different HO-PLGAs (\overline{M}_n ranged from 0.120×10^4 to 0.446×10^4) were investigated. It's found that T_g and modulus increase with the increase of \overline{M}_n of PLGA; elongation at break and tensile strength increase with the decrease of \overline{M}_n of PLGA; the maximal tensile strength, modulus and elongation at break are 29.5MPa, 115.8Mpa and 22.2% respectively.The degradation rate of PLGA-PU increases with the increase of \overline{M}_n of HO-PLGA, but they are in the same level because of the existence of PEG400 segments.PLGA-PU has a degradation rate in the same level as L-PLGA55,which means the degradation rate of PLGA-PU lies on the structure of HO-PLGA but has nothing to do with chain extension.

Keywords: PLGA; Melt polycondensation; Chain extension

第一章 前言

1.1 聚 α -羟基酸概述

聚 α -羟基酸是指具有如图1.1所示重复单元的一类热塑性聚合物,这类聚合物分子主链存在高密度的酯键,很容易通过酯键水解发生降解。因此聚 α -羟基酸是一类重要的生物可降解材料,在医用可降解高分子材料的研究和应用中占有重要地位。聚乙醇酸(PGA)、聚乳酸(PLA)以及两者共聚物(PLGA)是三种最常见最重要的聚 α -羟基酸,它们的主链结构如图1.2所示。

由 α -羟基酸制备可降解聚酯的研究已有很长历史。早在1932年Carothers就开始研究以乳酸为原料制造PLA^[1]。1954年杜邦公司申请了交酯开环聚合制备高分子量聚乳酸专利^[2]。由于聚 α -羟基酸比其它脂肪族聚酯容易水解,当时人们认为这种材料不适合应用,因此在二十世纪五十年代关于PGA和PLA的研究一直处于停滞状态。直到1968年Cyanamide公司以PGA为原料生产出可降解手术缝合线Dexon后,聚 α -羟基酸才再一次引起人们的关注。目前PGA、PLA、PLGA是少数几种通过FDA审批可以应用于人体的生物可降解材料^[3]。这类聚合物作为医用可降解材料最大优点是降解产物乳酸和乙醇酸均为天然代谢产物,对人体没有毒副作用,经过人体新陈代谢后转变成水和二氧化碳。在医用材料领域聚 α -羟基酸主要用途包括可降解缝合线、药物缓释以及各种术后可降解支撑材料。

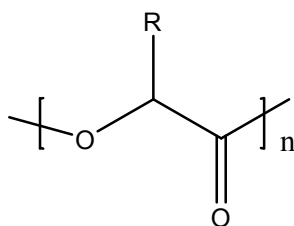
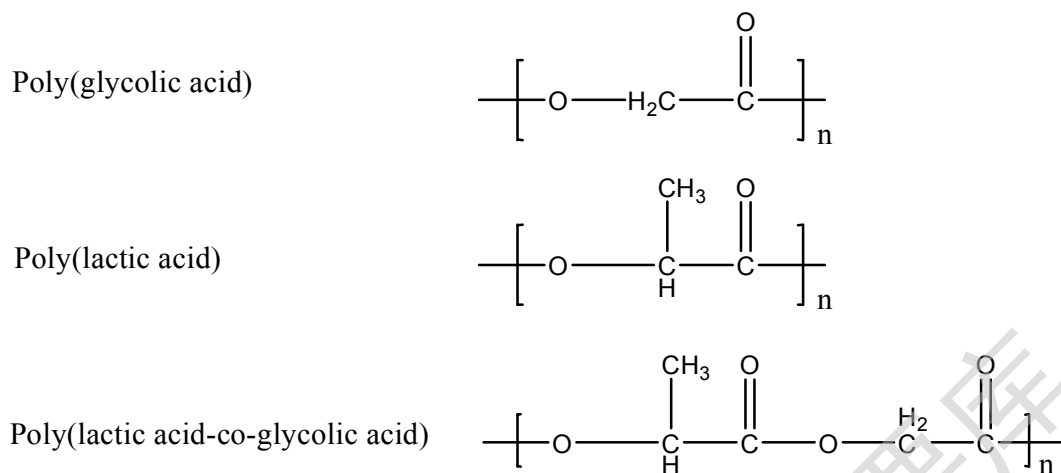


图1.1 聚 α -羟基酸主链重复单元

Fig1.1 Repeating unit of poly(α - hydroxy acid)

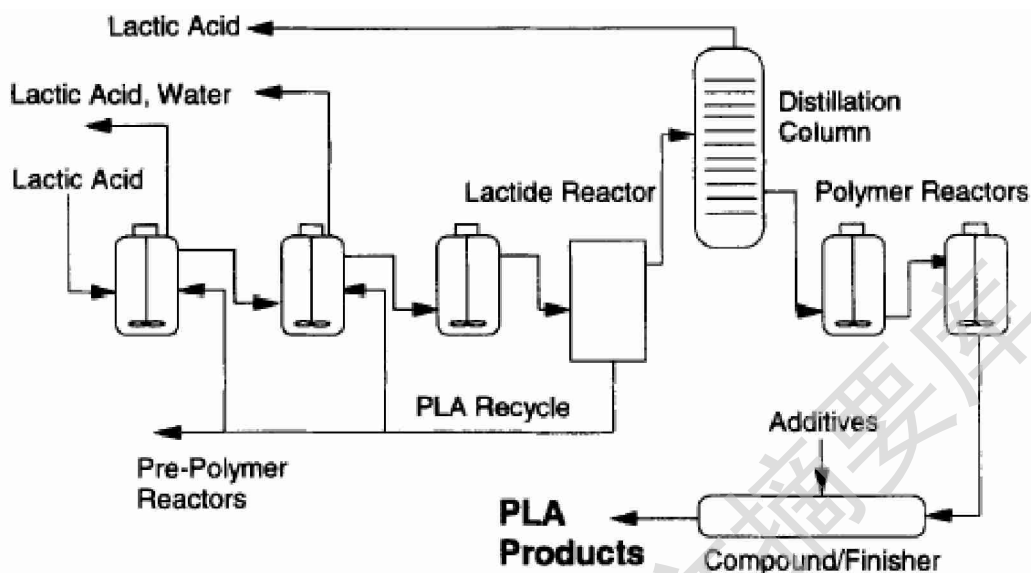
图1.2 生物可降解聚 α -羟基酸主链结构Fig1.2 Structures of main chains in biodegradable poly(α -hydroxy acids)

在上世纪九十年代前，所有的 α -羟基酸单体均来源于石油工业，价格昂贵，限制了其大规模的应用。在九十年代后随着生物发酵技术的应用，可以直接从玉米发酵液中提取出大量乳酸，使制造聚乳酸的成本大为降低。另一方面随着环保意识的觉醒，人们对可再生产品需求的提高，促使PLA生产技术有了长足的发展。到1997年全世界约有6家公司涉足非医用聚乳酸生产，其中Cargill 和Purac Biochem B.V.合资兴建的PLA工厂可达3.4 万吨/年生产规模^[4]。目前世界范围内主要的聚乳酸生产厂家如表1.1所示^[5]。Cargill公司是目前最大的PLA生产商，其生物发酵法制备PLA的流程如图1.3所示。

表1.1 主要的PLA生产企业

Tab1.1 Current producers of PLA

Company	name
Apack	AG
BASF	Aktiengesellschaft
Bio	Invigor
Birmingham	Polymers
Boeringer	Ingelheim
Dow	Cargill
Hycail	B.V.
Mitsui	Chemicals
Phusis	France
Shimadzu	Corporation

图1.3 Cargill生物发酵法制备PLA工艺流程图^[4]Fig1.3 Process of preparation of PLA through bio-zymotechnics by Cargill^[4]

PGA主链结构对称度十分高，所以容易结晶，结晶度可达46~50%，其 T_g 和熔融温度分别为36℃和225℃。由于PGA结晶度很高，在一般的溶剂中很难溶解，只能溶解在高氟代溶剂中（如六氟异丙醇）。可以用挤出，注射、模压等常见的加工方法成型PGA，但在加工过程中需要注意控制加工条件以免PGA发生降解。1968年Cyanamide公司以PGA为原料生产的可降解手术缝合线Dexon获得了FDA认证。Dexon的成功应用，点燃了人们对可降解材料研发的热情。这种医用缝合线具有强亲水性，初始强度高，降解速度快等特点。将其植入人体后Dexon缝合线的机械强度迅速降低，因此适用于2~4 星期愈合的外科伤口缝合。使用PGA纤维制成的无纺布具有良好的机械性能、细胞透过性能、降解性能、皮肤愈合性能，能帮助生物组织再生长，可作骨内固定装置。但PGA也存在降解速度过快、降解产物酸性过高、难溶于一般溶剂等缺点^[6]，可以通过共缩聚引入其他单体对其进行改性以克服其存在的问题。

乳酸只有一个手性碳原子，因此它具有旋光性。从L、D和D,L-乳酸可以制备出三种PLA: PLLA、PDLA、PDLLA^[6]。PLLA和PDLA为结晶性聚合物，结晶度约为36%， $T_m = 170\sim 183\text{ }^\circ\text{C}$ ， $T_g = 55\sim 65\text{ }^\circ\text{C}$ ^[7]。PLLA降解速度要比PGA慢，

但易加工成型，机械性能良好，模量高。在生物材料领域可作为理想的承受载荷部件。PDLLA为无规聚合物， $T_g = 59\text{ }^\circ\text{C}$ 。PDLLA物理性能不如PLLA，但其降解速度要明显快于PLLA。在生物医用材料领域，PDLLA广泛用作蛋白质（如胰岛素、生长荷尔蒙）输送载体^[8-10]，以及组织修复用支撑架^[11]。PLA是目前产量最大的聚 α -羟基酸，除了应用于生物医用材料外，使用高分子量PLA制成的薄膜可以替代PE、PET薄膜，广泛应用于包装材料和农用地膜。PLA存在的不足是降解速度慢，需要2~6年才能完全降解^[12]，需要通过共缩聚引入其他单体改善PLA降解性能。

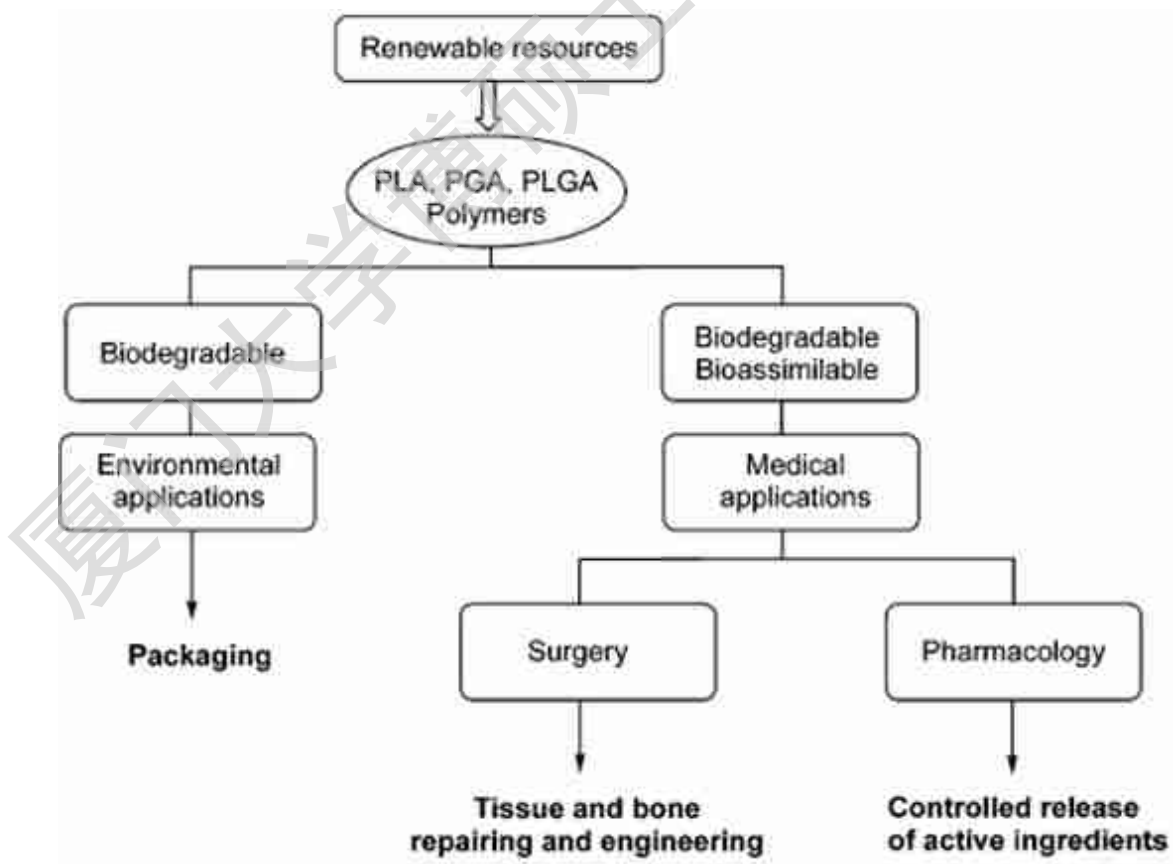
通过LA和GA共聚可以综合PLA和PGA的优点、改善它们的缺点。目前在生物医用材料领域使用的绝大多数聚 α -羟基酸是LA和GA两者的共聚物。当LA摩尔比在25~75%时，所制得的PLGA为无规聚合物；在LA:GA=50:50时，PLGA具有最快的降解速度^[13,14]。PuraSorbs PLGA是一种单体比例为LA:GA=80:20的半晶性聚合物^[15]。Vicryl Rapid是90%GA和10%LA共聚物，其柔韧性比Dexon更好，因此更受人们的青睐。无规的PLGA广泛应用于药物缓释材料，具有良好的药物缓释性能^[16]。

前面介绍的几种聚 α -羟基酸物理性能、降解性能总结于表1.2。目前聚 α -羟基酸主要有两方面用途：可降解包装材料和生物医用材料（如图1.4所示）。可降解包装材料主要使用PLA，生物医用材料以PLGA为主，PGA目前较少使用。

表1.2 主要几种聚 α -羟基酸性能对比^[16]Tab1.2 Compare of performance among several typical poly(α -hydroxy acid)s^[16]

聚合物	熔点/°C	玻璃转化温度/°C	抗张模量/Gpa	降解时间/月*
PGA	225~230	35~40	7.0	6~12
PLLA	173~178	60~65	2.7	>24
PDLLA	非晶态	55~60	1.9	12~16
85/15PDLLGA	非晶态	50~55	2.0	5~6
75/25PDLLGA	非晶态	50~55	2.0	4~5
65/35PDLLGA	非晶态	45~50	2.0	3~4
50/50PDLLGA	非晶态	45~50	2.0	1~2

*完全失重时间；PLLA—聚左旋丙交酯；PDLLA—聚消旋丙交酯；PDLLGA—乙交酯和消旋丙交酯共聚物。

图 1.4 聚 α -羟基酸主要用途Fig1.4 Applications of poly(α - hydroxy acid)s

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士学位论文摘要库