



两亲性接枝聚天冬氨酸的合成与降解性能研究

郭艳玲¹, 赵军², 任翔宇², 张明²

(1.天津科技大学理学院, 天津 300457; 2.天津科技大学材料科学与化学工程学院, 天津 300457)

摘要:以 *L*-天冬氨酸为原料, 利用酸催化聚合合成聚琥珀酰亚胺, 再经与端氨基聚醚 (商品名 Jeffamine) 反应及苄胺氨解破坏, 得到新型接枝聚天冬氨酸. 利用红外光谱和核磁共振氢谱对最终产物作了表征. 结果表明, 亲水与疏水基团成功接枝到聚天冬氨酸主链上, 得到两亲性接枝聚天冬氨酸. 研究了该两亲性聚合物胶束在 37 °C 磷酸盐缓冲液中的降解性能, 表明该聚合物具有良好的生物降解性能.

关键词: 接枝聚天冬氨酸; 降解; 控制释放

中图分类号: O 631.4 文献标识码: A 文章编号: 1672-6510 (2008) 03-0049-03

Synthesis of Amphiphilic Grafted Polyaspartic Acid and Study on Its Degradation

GUO Yan-ling¹, ZHAO Jun², REN Xiang-yu², ZHANG Ming²

(1. College of Science, Tianjin University of Science & Technology, Tianjin 300457, China; 2. College of Material Science and Chemical Engineering, Tianjin University of Science & Technology, Tianjin 300457, China)

Abstract: Polysuccinimide (PSI) was synthesized by acid-catalyzed polycondensation of *L*-aspartic acid. New type of grafted polyaspartic acid was synthesized by PSI stepwise aminolytic ring-opening with Jeffamine and α -aminotoluene. The final product was characterized by FTIR and ¹H NMR, and it was found that hydrophilic and hydrophobic segments was grafted onto main chains successfully. The fine degradation of the amphiphilic polymer was observed in phosphate buffer solution at 37 °C.

Keywords: grafted polyaspartic acid; degradation; controlled release

聚氨基酸是一类具有类似蛋白质的酰胺结构的生物可降解材料, 其降解产物为氨基酸小分子. 聚天冬氨酸由于其具有良好的生物相容性, 生物体内可降解性、无毒副作用等特点已成为目前药物控释研究领域的热点之一^[1,2]. 通过在聚天冬氨酸侧链引入不同的基团或把药物直接键合到聚合物侧链上, 改变材料的亲疏水性、荷电性和酸碱性等, 可以调节所载药物的扩散速度和材料自身的降解速度^[3,4].

具有两亲性的聚合物在水中可自组装形成纳米级核-壳结构的胶束, 药物通过物理包埋、静电作用或共价键合等方式进入胶束内核. 药物从胶束内核

的释放很大程度取决于聚合物的降解速率^[5].

本研究中将亲水基团与疏水基团接枝到聚天冬氨酸主链上, 得到一种新型可作为药物载体的两亲性聚合物. 并通过特性黏度法测定聚合物胶束溶液中聚合物相对分子质量的变化, 来表征胶束的降解情况, 为载药应用研究提供必要的依据.

1 实验

1.1 主要原料及仪器

L-天冬氨酸, 98%, Sigma-Aldrich 公司; 苄胺, 化

收稿日期: 2008-03-11; 修回日期: 2008-06-12

基金项目: 天津市高等学校科技发展基金资助项目 (020908)

作者简介: 郭艳玲 (1966—), 女, 河南内黄人, 副教授, 博士.

学纯, 中国医药(集团)上海化学试剂公司; 端氨基聚醚-600 (Jeffamine-600), 瑞士 Fluka 公司; 环丁砜, 化学纯, 北京化学试剂公司; 其他试剂均为分析纯。

Bruker VECTOR22 傅里叶变换红外光谱仪, Varian Mercury Vx300 核磁共振波谱仪(300 MHz)。

1.2 接枝聚天冬氨酸的合成

1.2.1 聚琥珀酰亚胺 (PSI) 的制备^[6]

将 25.4 mL 环丁砜、10 g (0.075 mol) L-天冬氨酸、0.28 mL (0.004 mol) 85%磷酸加入四口瓶中, 在 180 °C 氮气保护下缩聚反应 6 h. 反应结束后, 将反应液冷却至室温, 倒入 150 mL 无水甲醇中. 将得到的沉淀抽滤并用无水甲醇洗涤 2 次, 在 40 °C 下真空干燥 24 h, 得到白色固体粉末。

1.2.2 苄基-聚环氧乙烷-接枝聚天冬氨酸的合成^[7]

在 100 mL 四口烧瓶中, 加入 2 g (结构单元 0.024 7 mol) PSI, 40 mL 重蒸过的 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF), 通入氮气, 30 min 后立即加入 2.8 mL (0.005 6 mol) Jeffamine-600, 在室温下搅拌 24 h, 然后再在 65 °C 条件下反应 24 h; 加入 2.8 mL (0.024 mol) 苄胺, 在室温下搅拌 4 h 后在 60 °C 下反应 8 h, 冷却至室温. 将反应液缓慢倒入 100 mL 冷四氢呋喃中, 出现大量粉红色絮状沉淀, 趁冷抽滤, 并用丙酮洗涤沉淀数次, 将沉淀物在 40 °C 下真空干燥 24 h.

测定产物的红外光谱 (IR) 及核磁共振谱 (¹H NMR)。

1.3 苄基-聚环氧乙烷-接枝聚天冬氨酸的降解^[5]

1.3.1 苄基-聚环氧乙烷-接枝聚天冬氨酸胶束溶液的配制

磷酸盐缓冲液 (pH=7.4) (PBS) 的配制: 称取 3.4 g KH₂PO₄, 加入 197.5 mL 0.1 mol/L NaOH 的溶液, 转移至 500 mL 容量瓶中, 用蒸馏水稀释至刻度。

称取 0.122 4 g 苄基-聚环氧乙烷-接枝聚天冬氨酸于小烧杯中, 加入 50 mL PBS, 搅拌至全溶, 超声震荡 5 min, 得到白色乳液。

1.3.2 苄基-聚环氧乙烷-接枝聚天冬氨酸的降解实验

将乌氏黏度计置于 37 °C 恒温水浴槽中, 测定 PBS 流过毛细管的时间, 取相差不超过 0.2 s 的三个数值, 求得平均值 t_0 。

再将苄基-聚环氧乙烷-接枝聚天冬氨酸胶束溶液置于此乌氏黏度计中, 每 24 h 测定一次溶液流过

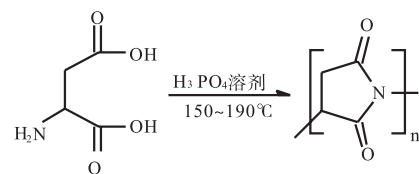
毛细管的时间, 取相差不超过 0.2 s 的三个数值, 求得平均值 t 。

求得不同时刻的相对黏度 $\eta_r \approx t/t_0$, 对时间作图, 得到苄基-聚环氧乙烷-接枝聚天冬氨酸胶束降解过程的黏度变化曲线。

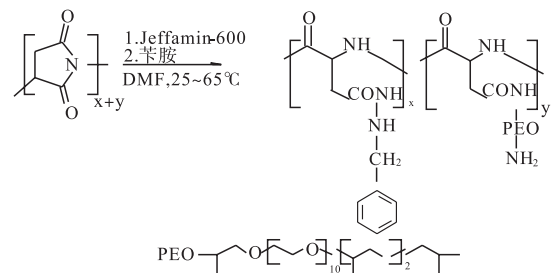
2 结果与讨论

2.1 PSI 及接枝聚天冬氨酸的合成

PSI 是合成聚天冬氨酸的中间体, 本实验以单体天冬氨酸为原料, 85%磷酸为催化剂, 在常压条件下热缩合得到 PSI. 反应式如下:



Jeffamine 为两端带有氨基的聚环氧乙烷 (PEO). 氨基可使 PSI 上的酰胺键断开, 亲水基团 Jeffamine 和疏水基团苄胺与 PSI 反应, PSI 开环, 生成两性性接枝聚天冬氨酸. 反应式如下:



在产物的红外谱图 (图 1) 中, 3 302 cm^{-1} 处的吸收峰是氨基上 H 的振动吸收峰, 3 032, 735, 700 cm^{-1} 处的吸收峰是苄胺中苯环上 H 的伸缩及变形振动峰, 1 651 cm^{-1} 处的强吸收峰为羰基双键的伸缩振动峰, 1 102, 950 cm^{-1} 处的吸收峰为 Jeffamine 中 C—O—C 伸缩振动峰, 由此说明苄胺与 Jeffamine 都成功地接枝到了聚天冬氨酸主链上。

图 2 是产物在 CDCl₃ 中的 ¹H 核磁共振谱图, δ 3.6 处是 Jeffamine 中 (OCH₂CH₂)_n 结构的化学位移峰, δ 4.9 为分子中的次甲基氢的化学位移峰, δ 7.3 处代表苯环上的氢化学位移峰. 由此进一步证明了亲水与疏水基团成功接枝到了聚天冬氨酸主链上。

由 ¹H NMR 谱图中亲水基团、疏水基团与主链上 H 特征峰积分面积, 可计算出亲水基团和疏水基

团的接枝率分别为 26.75%和 14.29%.

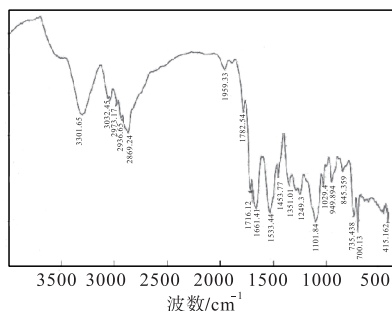


图 1 苄基-聚环氧乙烷-接枝聚天冬氨酸的红外谱图

Fig. 1 IR spectra of polymer

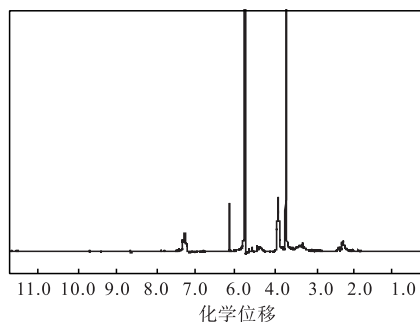


图 2 苄基-聚环氧乙烷-接枝聚天冬氨酸的核磁共振谱图

Fig. 2 ¹H NMR spectra of polymer

2.2 接枝聚天冬氨酸的降解性能

药物从聚合物胶束中的释放速率很大程度上取决于聚合物的降解速率. 对于大多数可降解聚合物来说, 本体降解和表面侵蚀两种降解方式并存.

聚合物的降解表现在分子质量的降低. 由 Mark-Houwink 方程可知, 当聚合物、溶剂和温度确定以后, 特性黏度 η_r 数值仅由试样的分子质量 M 决定. 由此, 可以通过测定聚合物胶束溶液黏度的变化, 直接体现其降解性能. 图 3 为苄基-聚环氧乙烷-接枝聚天冬氨酸胶束降解过程中 η_r 的变化曲线.

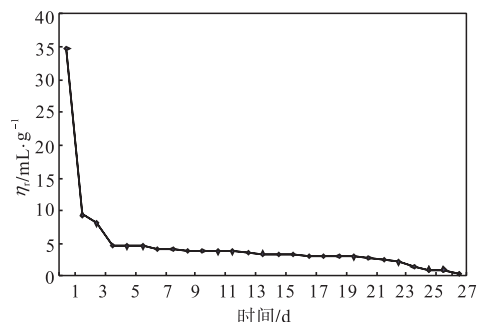


图 3 苄基-聚环氧乙烷-接枝聚天冬氨酸降解过程中黏度的变化曲线

Fig. 3 Viscosity alteration of the product during degradation

由图 3 可见, η_r 随时间的变化明显下降, 说明苄基-聚环氧乙烷-接枝聚天冬氨酸发生了明显的降解,

并且 η_r 在一开始降低很快, 说明发生了本体降解. 苄基-聚环氧乙烷-接枝聚天冬氨酸的中间降解产物有酸性物质, 酸对酰胺的降解起着催化作用, 即酰胺的降解具有自催化作用, 降解的酸性物质不易从较大容器内扩散出来, 酸在较大粒子内的自催化作用使其初始降解速率较快.

3 结 论

以 *L*-天冬氨酸为原料, 利用酸催化聚合成聚琥珀酰亚胺, 使用 Jeffamine 与苄胺氨解破坏, 得到可作为药物载体的两亲性接枝聚天冬氨酸. 该两亲性聚合物胶束在 37 °C 磷酸盐缓冲液中的黏度变化, 表明该聚合物具有良好的生物降解性能, 具有应用于药物载体的潜在优势.

参 考 文 献:

- [1] 汤谷平, 陈启琪. 聚氨基酸材料在药物控释系统中的应用 [J]. 生物医学工程学杂志, 2001, 18 (2): 280—284.
- [2] Zhao Yan-sheng, Yan Feng-wen, Liu Yong-mei, et al. Application of polyaspartate derivatives in drug delivery systems and tissue engineering [J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2007, 11 (18): 3657—3660.
- [3] May P Xiong, M Laird Forrest, Giangthy Ton, et al. Poly (aspartate-g-PEI800), a polyethylenimine analogue of low toxicity and high transfection efficiency for gene delivery [J]. Biomaterials, 2007, 28: 4889—4900.
- [4] Zheng Yong-li, Yang Wu-li, Wang Chang-chun, et al. Nanoparticles based on the complex of chitosan and polyaspartic acid sodium salt: Preparation, characterization and the use for 5-fluorouracil delivery [J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2007, 67 (3): 621—631.
- [5] 邓联东. 两亲性嵌段共聚物及其自组装载药胶束的研究 [D]. 天津: 天津大学化工学院, 2002.
- [6] Masayuki Tomida, Takeshi Nakato. Convenient synthesis of high molecular weight poly (succinimide) by acid-catalysed polycondensation of *L*-aspartic acid [J]. Polymer, 1997, 38 (18): 4733—4736.
- [7] Gregg Caldwell, Eberhard W Neuse, Axel G Perlwitz. Water soluble polyamides as potential drug carriers. IX. Polyaspartamides grafted with amine-terminated poly (ethylene oxide) chains [J]. Journal of Applied Polymer Science, 1997, 66: 911—919.