

新型聚(碳酸酯-对二氧六环酮)的酶促合成与性能研究*

贺枫 贾华丽 王斯露 冯俊 卓仁禧

武汉大学化学与分子科学学院高分子系

国家教育部生物医用高分子材料重点实验室 武汉 430072

关键词：酶促聚合 固定化酶 聚碳酸酯 聚(1,4-二氧六环酮) 生物可降解高分子

酶促聚合作为一种新型的聚合方法已经在很多方面体现出了优于传统金属催化聚合的特点⁽¹⁾。金属催化聚合一般要求无水、无氧和高纯度的单体等苛刻条件，并且由于其可能残留在聚合体系中无法除去而导致不良的毒副作用，限制了这种方法在生物医用材料领域的广泛应用。而酶促聚合在反应条件上较为温和，可能的残留也不会有毒副作用。尽管酶促聚合方法相对于传统化学方法具有一定优势，但要真正将这一方法用于实际应用中仍存在许多问题，如：怎样提高催化剂的活性和热稳定性，如何降低成本、如何提高酶促聚合产物的分子量等。酶的固定化不仅可有效提高酶的稳定性，而且在反应后可回收重复使用，大大降低了使用成本，已成功用于合成生物可降解聚酯和聚碳酸酯等高分子材料，为酶促聚合新方法的大规模使用提供了可能。

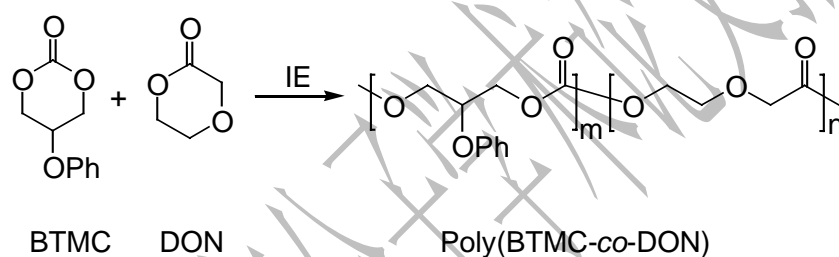
作为一类重要的生物医用高分子，脂肪族聚碳酸酯由于其良好的生物相容性、低毒性和生物可降解性受到广泛的研究，其中聚三亚甲基碳酸酯(PTMC)和聚二甲三亚甲基碳酸酯(PDTC)的研究比较成熟⁽²⁾。但是由于其亲水性较低，降解速率较慢，使其在生物医用领域的研究和应用受到很大限制。侧链功能化以及与亲水性单体共聚是改善脂肪族聚碳酸酯性能的有效方法。在以往的研究工作中，我们合成了一类新型的环状碳酸酯单体 5-苄氧基三亚甲基碳酸酯(BTMC)⁽³⁾，其侧链脱离保护基后可方便地在聚合物上引入功能基，便于材料的进一步改性和功能化。

* 国家自然科学基金资助 20104005, E-mail: hef@chem.whu.edu.cn

聚(1,4-二氧六环酮)(PDON)⁽⁴⁾是一类具有良好生物相容性的聚酯，在人体内180天可以降解完全，且副作用很小，已作为医用材料应用于临床；但PDON随着分子量增大其结晶度较高，不能溶于普通溶剂，使其应用受到较大限制，如在药物控释方面的研究较少。

本文以固定化猪胰脂肪酶(IE)为催化剂，成功的合成了一系列5-苯氧基三亚甲基碳酸酯与1,4-二氧六环酮的共聚物(Poly(BTMC-co-DON))。所得共聚物通过¹H NMR、¹³C NMR、GPC和DSC等方法进行了表征。考察了共聚物的体外降解性能，并以布洛芬为模型药物研究了共聚物的药物释放行为。

共聚物的合成路线如Scheme 1。



Scheme 1 Enzymatic Ring-opening Copolymerization of BTMC and DON

Poly(BTMC-co-DON)的分子量通过GPC进行了表征，结果显示GPC图谱中均出现对称峰型的单峰，证明只有一种聚合物组成。

Poly(BTMC-co-DON)的结构通过¹H NMR和¹³C NMR进行了表征。¹H NMR (300MHz, CDCl₃, δppm) : 3.84 (BTMC: CH₂CHCH₂), 4.10-4.30 (BTMC: OCH₂CH), 4.63-4.64 (BTMC: CH₂Ph), 7.3 (BTMC: aromatic), 3.74-3.78 (DON: O-CH₂-CH₂OCO), 4.1-4.2 (DON: OCH₂COO), 4.2-4.3 (DON: OCH₂CH₂OCO)。¹³C NMR (CDCl₃, δppm) : 170.2和169.9 (DON: -CO-O), 155.0和154.9 (BTMC: -O-CO-O-), 137.2, 128.69和128.07 (BTMC: aromatic), 74.1, 72.4, 67.3和66.7 (BTMC: OCH₂CH), 69.4 (DON: CH₂OCO), 68.4和68.3 (DON: OCH₂CH₂OCO), 64.0和63.3 (DON: OCH₂CH₂OCO)。

共聚物的体外释药实验以布洛芬为模型药物，在37 °C、PH=7.4的PBS中进行

行。实验结果显示共聚物的释药近似为恒速释放,随着共聚物中 DON 含量的增大,共聚物的释药速率增大。Poly(BTMC-*co*-DON) (molar feed ratio=1:2)为载体的药膜 180h 释药达到 76%。

参考文献：

- (1) Gross RA, Kumar A, Kalra B. Chem Rev, 2001, 101: 2097-2124.
- (2) Rokicki G. Prog Polym Sci, 2000, 25: 259-342.
- (3) Wang XL, Zhuo RX, et al, J Polym Sci Part A: Polym Chem, 2001, 40: 70-75.
- (4) Gross RA, Kumar A, Kalra B, Chem Rev, 2001, 101: 2097-2124.

Enzymatic Synthesis and Characterization of Poly(carbonate-*co*-1,4-dioxan-2-one)s

Feng He, Hua-Li Jia, Si-lu Wang, Jun Feng and Ren-Xi Zhuo

Key Laboratory of Biomedical Polymers of Ministry of Education, Wuhan University,
Wuhan 430072, China

Copolymers of 5-benzyloxy-1,3-dioxan-2-one(BTMC) with 1,4-dioxan-2-one (DON) were successfully synthesized by ring-opening polymerization in bulk using immobilized enzyme as catalyst. The structures of resulting copolymers were confirmed by ^1H NMR, ^{13}C NMR, GPC and DSC. The influence of reaction conditions on the yield and molecular weight of the copolymers were investigated. The *in vitro* controlled drug-release properties of the copolymers were also studied. With the increase of DON contents, the release rate of ibuprofen from Poly(BTMC-*co*-DON) increased correspondingly.

Keywords: Enzymatic polymerization Immobilized enzyme Polycarbonates
Poly(1,4-dioxan-2-one) Biodegradable polymer