

聚丙交酯-乙交酯共混膜与梯度膜的体外降解特性研究^{*}

刘洪泽, 齐 民, 朱兴华, 郭 博

(大连理工大学 材料科学与工程学院, 辽宁 大连 116024)

摘 要: 以聚丙交酯-乙交酯(PLGA)50/50 与 75/25 为原料, 采用流延法制成薄膜, 其中包括 PLGA50/50 单成分膜、PLGA75/25 单成分膜、两者的共混膜以及成分非均匀分布的梯度膜, 将 4 种不同类型的膜浸泡在 37℃、pH=7.4 的磷酸盐缓冲液中进行体外降解实验。对 4 种膜降解过程中的分子量、质量损失、吸水率、pH 值以及表面形貌等性能进行分析。结果表明, PLGA 梯度膜具有最平稳的降解特性。

关键词: 聚丙交酯-乙交酯; 共混膜; 梯度膜; 降解

中图分类号: R318.08

文献标识码: A

文章编号: 1001-9731(2011)01-0043-04

1 引 言

脂肪族聚酯是一类由羟基脂肪酸均聚或共聚, 具有完全可降解特性的高分子聚合物, 它具有良好的力学性能与生物相容性^[1], 并广泛应用于外科缝合线、组织修复、骨科固定及药物传输等领域^[2]。这类聚酯以酯键随机解链的形式进行降解^[3], 此外当分子量降低到一定程度时会引发降解产物的溶蚀, 导致质量损失, 这种溶蚀模式通常被称为本体溶蚀^[4]。然而对于脂肪族聚酯, 这种本体溶蚀模式存在一定弊端。由于降解产物的排放存在滞后现象, 因此在溶蚀期间会造成过快的质量损失以及力学性能丧失, 同时酸性降解产物还会导致可降解基体周围 pH 值的下降引发无菌性炎症反应^[5,6], 这是作为生物医用材料应该避免的。

为了克服降解产物集中排放的缺点, 需要对聚酯的降解与溶蚀行为进行控制, 而同类型聚酯之间的共混是一种有效方法。通常条件下共混的目的在于可以得到适中的降解速率, 以改善可用的聚合物的选择范围太小的缺点^[7]。此外, 有研究表明梯度膜也有助于改变基体的降解特性^[8,9]。本文以聚丙交酯-乙交酯(PLGA)为研究对象, 制备了 PLGA 共混膜与梯度膜, 研究了这两种膜的降解特性, 并与单成分膜进行对比。这些工作将有助于改善 PLGA 的降解与溶蚀性能。

2 实 验

2.1 实验原料

PLGA 50/50 ($M_w = 60000$), PLGA 75/25 ($M_w = 200000$), 购自济南健宝开元生物材料有限公司; 1, 4-

二氧六环(分析纯), 购自天津市化学试剂厂。

2.2 样品的制备

2.2.1 梯度膜的制备

首先需要配制不同投料比(质量比)的 PLGA50/50 与 PLGA75/25 的共混溶液, 待完全溶解后以流延法制备成单层膜, 每个单层的厚度约为 60 μm 。在 60℃ 的真空环境中干燥 72h 之后用溶剂二氧六环粘接每个单层, 形成 PLGA50/50 与 PLGA75/25 的总投料比为 5:5 的多层膜, 层数为 8 层(图 1)。自然晾干后再在 60℃ 的真空环境中干燥 72h 去除残留的有机溶剂。

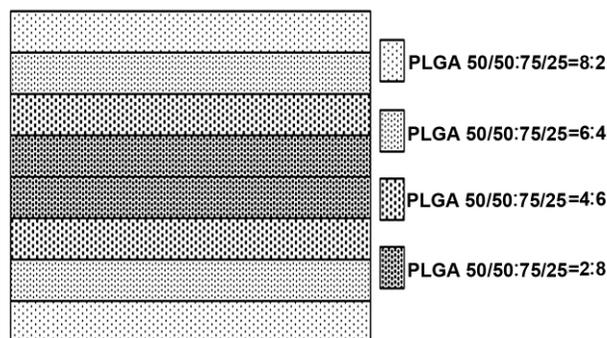


图 1 PLGA 梯度膜的结构示意图

Fig 1 The schematic figure of PLGA gradient film

2.2.2 共混膜的制备

对于共混膜, PLGA50/50 与 PLGA75/25 按投料比 5:5 溶于二氧六环配制成共混溶液, 然后同样先制备成单层膜, 干燥后再将单层膜粘接形成与梯度膜层数相同的多层膜。共混膜的成分与梯度膜大体相同, 只在组分的局部分布上存在差异。

2.2.3 单成分膜的制备

将两种 PLGA 溶于二氧六环配成溶液, 并分别制备成单成分的多层膜, 制备方法与梯度膜相同, 经溶剂粘接的单成分膜层数与梯度膜及共混膜相同。

2.3 PLGA 膜的体外降解实验

将上述 4 种 PLGA 膜裁剪成相同尺寸的样品 (10mm×10mm), 之后将样品浸入 5mL 磷酸盐缓冲液 (PBS, 0.15mol/L, pH7.4) 中, 并于 37℃ 下保温并定期更换溶液。取出的样品用去离子水清洗, 真空干燥至恒重后用于形貌及性能测试。

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30870633); 教育部高校博士点基金资助项目(200801410018)

收到初稿日期: 2010-04-27

收到修改稿日期: 2010-08-25

通讯作者: 齐 民

作者简介: 刘洪泽 (1978-), 男, 辽宁沈阳人, 博士后, 主要从事生物材料的研究。

2.4 分析测试方法

2.4.1 分子量测定

分子量测试设备采用大连依利特分析仪器有限公司生产的 EC2000 型高效液相色谱/凝胶渗透色谱联用装置,流动相为四氢呋喃,所用的色谱柱为 Nova-Pak C18 型色谱柱,流速为 1.0 mL/min,测试温度为室温。

2.4.2 质量损失与吸水率

使用德国赛多利斯公司的 ME5 型百万分之一天平进行样品的质量损失与吸水率测试,其计算公式如下:

$$\text{质量损失} = \frac{\text{初始质量} - \text{浸泡后的质量}}{\text{初始质量}} \times 100\%$$

$$\text{吸水率} = \frac{\text{样品湿重} - \text{样品干重}}{\text{样品干重}} \times 100\%$$

2.4.3 pH 值的测定

使用德国赛多利斯公司的 PB-10 型 pH 计,每次定期更换溶液之前需要对浸出液的 pH 值进行测试。

2.4.4 表面形貌

对 PLGA 样品表面喷银处理之后使用日本 JEOL 公司 JSM-5600LV 扫描电子显微镜观察其表面形貌,加速电压为 15kV。

3 结果与讨论

3.1 成分分布对 PLGA 膜理化性能的影响

3.1.1 分子量变化

在体外降解过程中,PLGA 分子量的对数与时间呈线性关系^[10]。单一成分的 PLGA 具有上述特征,而两种降解特性相差较大的 PLGA 经共混或梯度分布以后有可能会改变整体的降解特性。图 2 为 PLGA50/50,PLGA75/25 共混膜和梯度膜在降解期间的分子量变化情况。

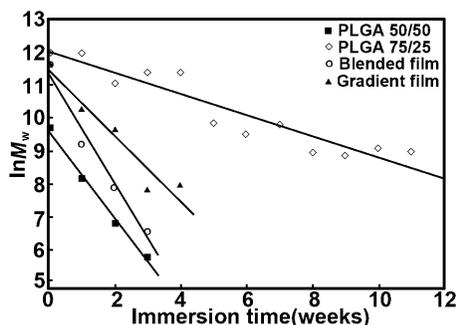


图 2 不同 PLGA 膜的重均分子量变化

Fig 2 Changes of weight-average molecular weight of different PLGA films

由图 2 可知,PLGA 共混膜与梯度膜的分子量变化仍然满足上述线性关系,而且共混膜的分子量衰减速率处于两种组分之间。但与共混膜相比,梯度膜的分子量衰减更快,甚至超过 PLGA 50/50。这主要归因于 PLGA 50/50 的优先降解。尽管 PLGA 属于本体溶蚀型聚合物,但是最先与水接触并开始降解的仍

然是膜的表面与近表面,而梯度膜的这些部位以 PLGA 50/50 成分居多,同时梯度膜的初始分子量要高于 PLGA 50/50 单成分膜,因此梯度膜表现出了比共混膜及 PLGA 50/50 单成分膜更快的分子量衰减。

3.1.2 质量损失

对上述 4 种 PLGA 样品进行降解实验,所得的质量损失数据如图 3 所示。其中 PLGA50/50 降解速率较快,在第 3 周开始出现快速的质量损失,第 4 周的相对质量损失就已达到 80% 左右;PLGA75/25 在前 9 周的质量损失则相对较低,而在第 9 周时出现快速的质量损失,11 周时相对质量损失达到 50%。共混膜与梯度膜的质量损失处于 PLGA50/50 和 75/25 之间,而在前 3 周,梯度膜的质量损失要高于共混膜,第 4 周之后刚好相反,因此在降解后期质量损失方面,梯度膜要比共混膜更加平稳。在 PLGA 降解过程中,基体质量损失是否平稳是由降解产物的传质状况决定的,而只有基体的分子量下降到阈值时才会造成比较明显的降解产物传质。分子量测试结果表明在总体成分大致相同的条件下,梯度膜的分子量衰减速度更快,因此梯度膜中降解产物开始释放的时间要提前于共混膜,因此梯度膜的质量损失过程比共混膜更平稳。

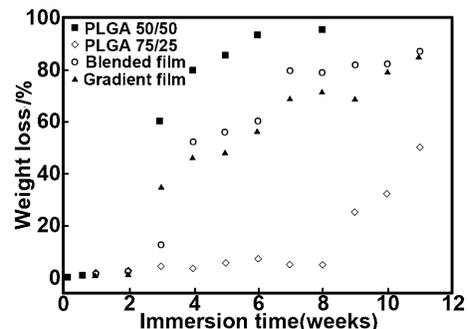


图 3 不同 PLGA 膜降解过程中质量损失变化

Fig 3 Changes of mass loss of different PLGA films during degradation

3.1.3 吸水率

4 种 PLGA 样品在降解过程中的吸水率变化情况如图 4 所示,其变化规律与质量损失相似。在降解初期吸水率变化比较平缓,而在质量损失的高峰期吸水率也随之提高,但比质量损失增加了一个降解后期迅速下降的过程。PLGA 在降解过程中,水会渗入到 PLGA 内部,引发降解的同时基体内部的孔洞也逐渐增多,吸收水分的能力更强,因此吸水率间接反映了 PLGA 样品在降解过程中内部孔隙率的变化情况。后期基体崩解的时候,内部孔隙被压缩,从而使吸水率也下降。而与共混膜相比,梯度膜的吸水率变化过程较为平稳。这表明梯度膜的降解与溶蚀过程要比共混膜更加平稳。

3.1.4 pH 值变化

图 5 为 4 种不同类型的 PLGA 样品在降解过程中浸出液 pH 值的变化情况。

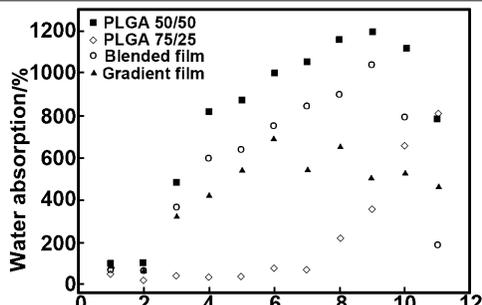


图 4 不同 PLGA 膜降解过程中吸水率的变化

Fig 4 Changes of water absorption of different PLGA films during degradation

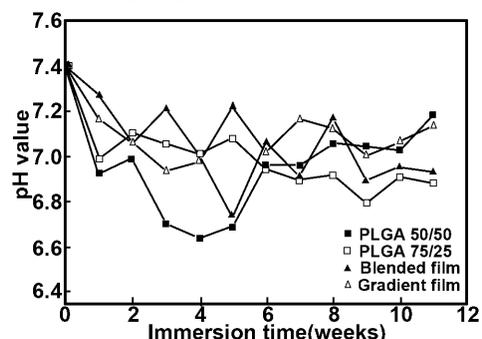


图 5 不同 PLGA 膜降解过程中磷酸盐缓冲液中 pH 值的变化情况

Fig 5 Changes of pH values of different PLGA films in PBS during degradation

由图 5 可知,整体的趋势是随着降解时间的延长, pH 值先下降,再缓慢上升,最后逐渐平稳。在降解前期随着降解产物被不断排放至外部环境中,浸出液的

pH 值也在不断下降,随着溶液更换以及降解产物排放量的不断下降,其 pH 值又逐渐恢复正常。因此 pH 值的最低点表明此时降解产物的排放量达到高峰。而在 4 种样品中,梯度膜具有最小的 pH 值波动,这也表明由于降解过程的平稳化,梯度分布的成分缓解了降解产物集中排放的状况,对外部环境的影响最小。

3.2 表面形貌

图 6 为在体外降解过程中 4 种 PLGA 样品的表面形貌。各样品的初始形貌均为致密无孔。随着降解的不断进行,样品表面开始出现孔洞,但是孔洞出现的时间及大小均有所不同。经过 1 周浸泡之后,除了 PLGA75/25 仍然为致密之外(图 6, (b1)),其它 3 种样品的表面均产生微孔。其中 PLGA 50/50 与梯度膜的表面孔洞 $< 5 \mu\text{m}$,且大小不一(图 6, (a1)和(d1)),而共混膜的表面孔洞的数量与孔径明显高于其它样品,而且外形规则,分布均匀(图 6, (c1))。4 周之后两种单成分膜的表面仍然有孔洞存在(图 6, (a2)和(b2)),而共混膜与梯度膜的表面孔洞几乎消失(图 6, (c2)和(d2)),此外共混膜表面产生了大量褶皱。由形貌对比可知,共混膜的表面比多层膜更加有规律,形成的孔洞更加均匀,这与基体表面 PLGA 50/50 和 PLGA 75/25 等比例共混关系很大。而梯度膜的表面成分大部分为 PLGA 50/50 (80% (质量分数)),所以它的表面状态与 PLGA 50/50 单成分膜相差不大,但受少量的 PLGA75/25 影响,成孔不是很均匀。

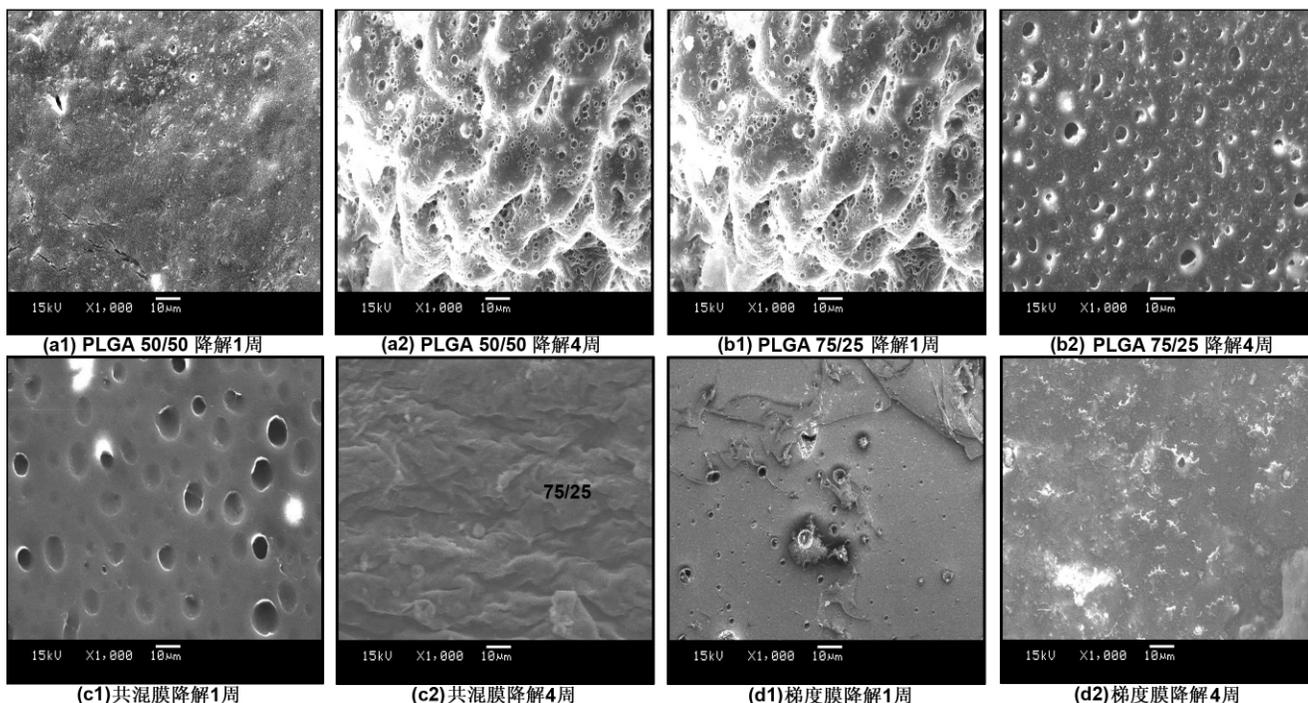


图 6 PLGA 薄膜在降解过程中的形貌变化

Fig 6 Morphology changes of PLGA films during degradation

4 结论

采用流延法制备 PLGA 50/50, PLGA 75/25 单成

分膜,两种 PLGA 的共混膜及梯度膜,通过体外降解实验表征其降解特性。实验结果表明:

- (1) 共混膜的分子量衰减速率处于两种成分之

间,而梯度膜的分子量衰减要快于共混膜。

(2) 梯度膜具有比单成分膜及共混膜更加平稳的质量损失过程及吸水率,同时对外部溶液的 pH 值影响更小。

(3) 在体外降解初期,共混膜表面比单成分膜及梯度膜更容易成孔,而且孔洞大小及分布密度均高于其余样品,4 周后共混膜与梯度膜表面的孔洞消失。

参考文献:

[1] Loo J S C, Ooi C P, Boey F Y C. [J]. *Biomaterials*, 2005, 26(12):1359-1367.

[2] 李孝红,袁明龙,熊成东,等. [J]. *高分子通报*, 1999, 3(8): 24-32.

[3] Athanasiou K A, Niederauer G G, Agrawal C M. [J]. *Biomaterials*, 1996, 17(2):93-102.

[4] 刘洪泽,齐 民,魏志勇,等. [J]. *中国组织工程研究与临*

床康复, 2009, 13(52):10340-10344.

[5] Zolnik B S, Burgess D J. [J]. *Journal of Controlled Release*, 2007, 122(3):338-344.

[6] Nie H, Lee L Y, Tong H, et al. [J]. *Journal of Controlled Release*, 2008, 129(3):207-214.

[7] Lao L L, Venkatraman S S, Peppas N A. [J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2008, 70: 796-803.

[8] 齐 民,刘洪泽,魏志勇,等. [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008, 12(6):1153-1156.

[9] Joachim L S C, Jason Tan W L, Khoa S M, et al. [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2008, 360(1-2):228-230.

[10] Zolnik B S, Leary P E, Burgess D J. [J]. *Journal of Controlled Release*, 2006, 112(3):293-300.

Investigation of In-vitro degradation properties of poly (lactide-co-glycolide) blended and gradient films

LIU Hong-ze, QI Min, ZHU Xing-hua, GUO Bo

(School of Materials Science and Engineering, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China)

Abstract: Poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) 50/50 and 75/25 were applied as materials, and films were prepared by casting method. The PLGA films included PLGA 50/50 single-component films, PLGA 75/25 single-component films, blended films of two kind of PLGAs, and gradient films with non-uniform component distribution. The four types of PLGA films were immersed in pH7. 4 phosphate buffered saline at 37°C. The properties of these PLGA films such as molecular weight, mass loss, water absorption, pH value, and morphology were analyzed during degradation process. The results showed that the PLGA gradient films had the stablest degradation properties.

Key words: poly(lactide-co-glycolide); blended film; gradient film; degradation



(上接第 42 页)

Preparation of La_{0.4}Sr_{0.6}TiO₃ films on seed layers/Ni-5%W with metal-organic deposition method

LUO Qing-wei, WANG Xue, LI Feng-hua, RAN A-qian, LI Ying-nan, FAN Zhan-guo

(School of Materials & Metallurgy, Northeastern University, Shenyang 110819, China)

Abstract: In this paper, SrTiO₃ seed layers were prepared on the biaxially textured Ni-5at%W alloy substrates with metal-organic deposition method (MOD). Then La_{0.4}Sr_{0.6}TiO₃ films were deposited on the seed layers. The SEM morphology showed the seed layers' grains distributed uniformly, size was consistently. The effects of different heat treatment temperature on the orientation and morphology of films were studied by XRD and SEM. The results showed that well-oriented, smooth, dense, crack-free and pinhole-free La_{0.4}Sr_{0.6}TiO₃ films could be deposited on Ni-5at%W alloy substrates under Ar-4% H₂ atmosphere and at 950°C.

Key words: SrTiO₃ seed layer; La_{0.4}Sr_{0.6}TiO₃ buffer; heat treatment; orientation