

ϵ -己内酯与DL-丙交酯共聚物的体内降解性能*

张巍, 杨丹, 王萍, 王玲, 甄珠

文章亮点: 随着 ϵ -己内酯投料比的增加, 聚(己内酯-co-DL-丙交酯)形状保持能力增强, 降解速度减慢; 相同共聚组成的试样, 尺寸越大, 降解速度越快。

关键词: 共聚物; ϵ -己内酯; DL-丙交酯; 生物降解材料; 体内

缩略语: 聚(己内酯-co-DL-丙交酯): ϵ -caprolactone and DL-lactide, PCDLA

摘要

背景: ϵ -己内酯与DL-丙交酯共聚后具有良好的生物相容性和可调控的降解速率, 它的应用与其体内降解性能有着重要关系。

目的: 观察聚(己内酯-co-DL-丙交酯)在大耳白兔体内的降解性能。

方法: 将不同配比DL-丙交酯和 ϵ -己内酯组成的聚(己内酯-co-DL-丙交酯)制备成不同尺寸的试样, 植入到日本大耳白兔背部皮下, 定期观察试样的形态、失重率、相对分子质量和热性能。

结果与结论: 随着 ϵ -己内酯投料比的增加, 聚(己内酯-co-DL-丙交酯)形状保持能力增强, 降解速度减慢; 相同共聚组成的试样, 尺寸越大, 降解速度越快。

Degradability of epsilon-caprolactone and DL-lactide copolymers *in vivo*

Zhang Wei, Yang Dan, Wang Ping, Wang Ling, Zhen Zhu

Abstract

BACKGROUND: Copolymers of ϵ -caprolactone and DL-lactide (PCDLA) have good biocompatibility and adjustable degradation rate. And there is an important relationship between the application of PCDLA and its degradation property *in vivo*.

OBJECTIVE: To investigate the degradation property of PCDLA *in vivo* of big ear rabbits.

METHODS: The PCDLA with different copolymer compositions were made into samples with different sizes, and the samples were implanted in the back of Japanese big ear rabbits subcutaneously. The morphology, weight loss rate, number-average molecular weight and thermal properties of the samples were observed regularly. The degradation property of PCDLA *in vivo* was evaluated.

RESULTS AND CONCLUSION: The results showed that the PCDLA shape retention was enhanced and degradation rate was slowed down with the feed ratio of ϵ -caprolactone increased. These suggest that for the same copolymer composition of samples, the larger size, and the faster degradation rate.

Zhang W, Yang D, Wang P, Wang L, Zhen Z. Degradability of epsilon-caprolactone and DL-lactide copolymers *in vivo*. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(38): 7131-7134.

辽宁省计划生育
科学研究院, 辽宁
省沈阳市
110031

张巍, 女, 1981
年生, 硕士, 助理
研究员, 主要从事
生物医学高分子
材料研究。
zhangweityny@
sohu.com

通讯作者: 杨丹,
研究员, 辽宁省计
划生育科学研究院,
辽宁省沈阳市
110031
yangdan0108@
126.com

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 2095-4344
(2012)38-07131-04

收稿日期: 2012-01-07
修回日期: 2012-02-01
(20111027007/M-T)

Liaoning Research
Institute of Family
Planning, Shenyang
110031, Liaoning
Province, China

Zhang Wei, Master,
Researcher, Liaoning
Research Institute of
Family Planning,
Shenyang 110031,
Liaoning Province,
China
zhangweityny@
sohu.com

Corresponding
author: Yang Dan,
Research fellow,
Liaoning Research
Institute of Family
Planning, Shenyang
110031, Liaoning
Province, China
yangdan0108@
126.com

Supported by:
Natural Science
Foundation of
Liaoning Province,
No. 20092017*

Received: 2012-01-07
Accepted: 2012-02-01

0 引言

聚 ϵ -己内酯是一种可生物降解的脂肪族聚酯材料, 以其良好的生物相容性和药物通透性而得到广泛的应用^[1-3], 但其结晶性强且生物降解速度慢, 在生物医学领域中应用受到一定限制^[4-6]。Sun等^[7]结果表明起始相对分子质量为 6.6×10^4 的聚己内酯胶囊在大鼠体内可完整存在2年, 所以该材料一般可用作长效药物的载体。最近研究表明将多种生物相容性单体与己内酯共聚, 可以改变生物降解聚合物的化学结构和形态结构^[8-9], 控制共聚物的降解速率和机械性能^[10-13], 从而适应不同药物载体在人体内的吸收。

本实验将亲水性强的非晶态DL-丙交酯与 ϵ -己内酯共聚, 研究不同配比共聚物——聚(己内酯-co-DL-丙交酯)(ϵ -caprolactone and DL-lactide, PCDLA)在大耳白兔体内的降解性能。

1 材料和方法

设计: 配对设计。

时间及地点: 实验于2010-07/12在辽宁省计划生育科学研究院药物研究室完成。

材料:

实验动物: 日本大耳白兔8只, 3月龄, 体质量1.8-2.2 kg, 雌雄各半, 由中国医科大学盛京医院实验动物中心提供。

主要材料: ϵ -己内酯购于美国Sigma-Aldrich公司; DL-丙交酯由山东济南岱罡生物科技有限公司提供。共聚物PCDLA 7030、PCDLA 8020和PCDLA 9010分别对应 ϵ -己内酯和DL-丙交酯的投料摩尔比为70:30, 80:20和90:10。

实验方法:

共聚物膜及棒的成型: 共聚物膜采用溶液浇铸法制备。将一定量的PCDLA 7030、PCDLA 8020和PCDLA 9010溶解在氯仿中, 浇铸在培养皿内, 待氯仿完全挥发后揭下, 裁成20 mm×5 mm×0.6 mm规格。共聚物棒由PCDLA 9010在130 °C模压成型, 规格为2 mm×3 mm×18 mm。该共聚物棒命名为PCDLA 90101, 与PCDLA 9010膜加以区分。所有试样用环氧乙烷消毒备用。

体内降解实验: 无菌条件下注射2 mg/kg盐酸利多卡因(购于上海禾丰制药有限公司)进行局部麻醉, 其中6只实验兔背部植入上述4种试样, 每种试样取3个平行

样, 对称分布在脊柱两侧皮下。于术后30, 60, 90 d分别处死2只兔子取材, 进行表征。其余2只实验兔每只背部植入6个共聚物棒(PCDLA 90101), 对称分布在脊柱两侧。术后120, 150 d各处死1只兔子取材, 进行表征。

测试表征: 降解试样按公式 $(m_0 - m_t)/m_0 \times 100\%$ 计算失重百分率(m_0 和 m_t 分别为降解前和降解后的质量); 相对分子质量及分布采用美国Waters公司1515凝胶渗透色谱仪测定, 四氢呋喃为流动相, 流速1.0 mL/min, 测试温度35 °C; 共聚物热性质采用德国Nietzsche公司DSC 200F3差示扫描热量仪测定, 升温速率10 °C/min; 表面形貌变化采用美国FEI公司Philips XL-30E扫描电子显微镜观察。

主要观察指标: 材料的质量损失、相对分子质量、热性能及表面形貌。

2 结果

2.1 共聚物失重率的变化: 术后30 d取材, PCDLA 7030已经发生卷曲, 但色泽未发生改变; 其他3种试样没有明显改变。60 d时, PCDLA 7030有泡胀现象, 表面粗糙, 呈白色; PCDLA 8020略有卷曲; PCDLA 9010和PCDLA 90101未发生明显变化。90 d时, PCDLA 7030已经碎裂, 很难完整取出; PCDLA 8020发生断裂; PCDLA 9010形状未发生变化, 有一定弹性; PCDLA 90101的表面已经出现裂纹, 且易于断裂。4种试样的失重率见图1。

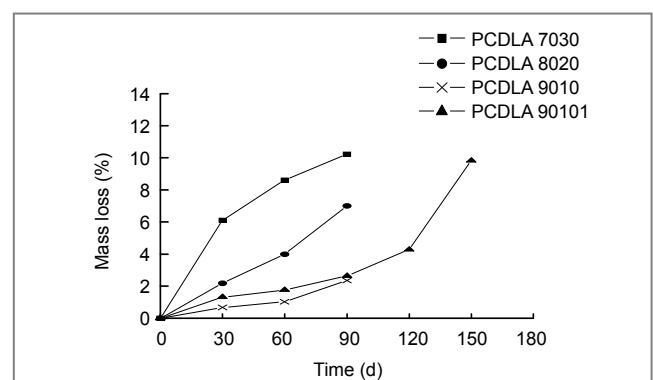
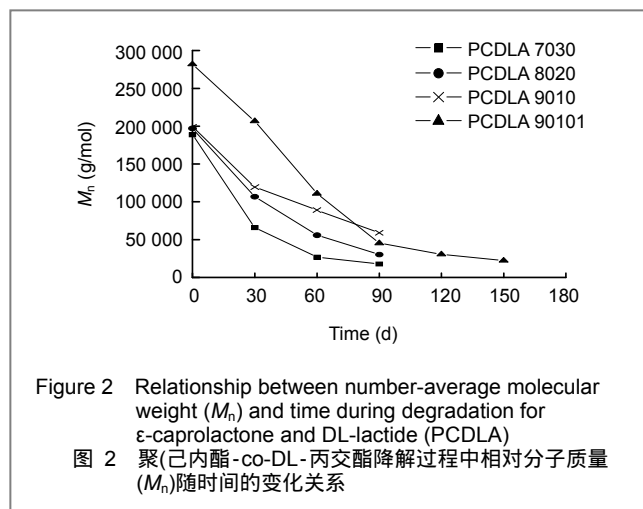


Figure 1 Relationship between mass and time during the degradation for ϵ -caprolactone and DL-lactide (PCDLA)

图1 聚(己内酯-co-DL-丙交酯)降解过程中质量随时间的变化关系

由图1可以看出, 在降解周期内, 质量损失率随着PCDLA中 ϵ -己内酯比例的增加而减小, 而且随降解时间的延长, 质量损失速度逐渐加快(PCDLA7030除外)。对于共聚组成相同的膜和棒, 同一降解时间, 棒的失重率大于膜。

2.2 共聚物相对分子质量的变化 4种试样在体内降解后的相对分子质量变化见图2。



由图2可见,所有的共聚物相对分子质量下降很快,90 d时基本都达到 5×10^4 g/mol及以下,随着降解时间的延长,相对分子质量下降速度逐渐趋于缓和。共聚物组成中, ϵ -己内酯单元所占比例越低,相对分子质量下降越快。对于共聚组成相同,形状不同的两组试样,PCDLA 90101的相对分子质量下降速率明显大于PCDLA 9010。

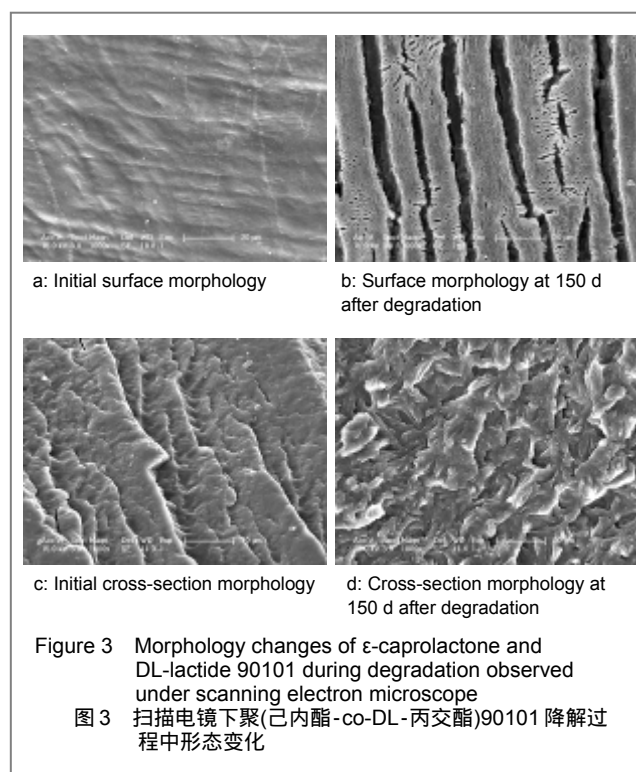
2.3 共聚物棒热性能的变化 对棒PCDLA 90101在体内降解过程中的热性能变化进行表征,见表1。

Property	0 d	30 d	60 d	90 d	120 d	150 d
Tg/	-42.3	-43.6	-45.4	-45.8	-46.6	-48.1
Tm/	54.6	58.2	59.7	60.3	61.5	59.5

埋植实验前,因为共聚物中DL-丙交酯的含量较少,材料主要体现 ϵ -己内酯的热学性质。随着体内植入时间的延长,玻璃化转变温度基本成降低趋势,熔点呈现了先升高后下降的趋势。因为PCDLA共聚链上DL-丙交酯单元水解速度比己内酯单元水解速度要快,而且吸收的水分起到增塑作用,使得玻璃化转变温度降低。熔点的升高是因为PCDLA在降解过程中,水渗透入非晶态区域使得酯键无规水解断裂和水分子的增塑效应加强了分子链的运动,引起晶体厚度的增加。而熔点的降低是因为晶体厚度的降低或者水解引发晶区表面结构的改变^[14]。

2.4 共聚物棒微观形态的变化 图3为PCDLA 90101降解前和降解150 d时表面和断面的扫描电镜照片。可以看出,降解前,PCDLA的表面除了一些在模压过程中由模腔表面形态造成的凹凸外,基本是平滑的。PCDLA的断面也是光滑的,呈阶梯状。降解到150 d时,试样表面遍

布条形裂隙,在裂隙的周边有一些细小的侵蚀性的孔洞。在降解过程中,细小孔洞的溶合会形成裂隙,而裂隙的加深加宽会引起材料力学强度的迅速下降和结构的碎裂。同时,在试样的表面和裂隙的内部有层叠的球形凹陷,表明了体内的酶也参与了材料的降解。断面与表面差异明显,致密度要好于表面,但也均匀分布着微小的孔洞。



3 讨论

聚己内酯和聚DL-丙交酯是目前应用较为广泛的一类医用生物可降解高分子材料,关于它们的降解机制,从国内外的研究情况来看^[15-18],人们普遍认为主要为化学降解,即聚合物主链水解断裂。但是降解后期,尤其是可溶性副产物释放时,酶会参与降解。由本降解实验结果可以看出,共聚物在体内的降解行为也符合此降解机制。PCDLA在体内降解的前期,质量损失不大,相对分子质量急速下降,此时主要生成还不能溶于水的寡聚体片段,只有少量溶于水的低聚物。从第60天开始,共聚物的相对分子质量下降速度放缓,质量损失速度逐渐加快,主要是寡聚体开始进一步水解成溶于水的低聚物。而且共聚物棒降解150 d的扫描电镜照片也显示了体内酶对共聚物进行了溶蚀。从热性能的变化可以看出,共聚物的降解首先发生在非晶区,随后晶区也会随着降解的进行而发生降解。

从共聚物膜的形状变化、质量损失和相对分子质量变化可知,随着 ϵ -己内酯投料比的增加,试样形状保持

能力增强, 降解速度减慢。

将 ϵ -己内酯和DL-丙交酯投料摩尔比同为90:10的膜和棒进行比较, 虽然棒的尺寸较大, 相对分子质量较高, 但是从失重率和相对分子质量损失两个指标来看, 降解速度快于膜。这可能是因为共聚物在降解过程中, 水分子很快扩散到试样内部, 使得能加速酯键水解端的-COOH增加。随着降解时间的延长, 试样内部的齐聚物无法溶出时, 会出现酸致自加速降解现象。Grizzi等^[19]研究了材料尺寸对PDLLA降解的影响, 发现大尺寸试样的降解速度快于薄膜和微球。当内部部分分子完全降解后产生CO₂和H₂O溶出时, 就会形成表面中空结构, 直到试样出现裂纹, 最后断裂。

综上所述, 聚(己内酯-co-DL-丙交酯)两种单体的共聚比例不同和样品的尺寸不同, 共聚物的降解速度不同; 共聚物棒降解过程中热性能及微观形态的变化表明在体内化学降解和酶解同时起作用。

4 参考文献

- [1] Kammerer M, Fabritius M, Carvalho C, et al. Valproate release from polycaprolactone implants prepared by 3D-bioplotting. *Pharmazie*. 2011;66(7):511-516.
- [2] Elomaa L, Teixeira S, Hakala R, et al. Preparation of poly(ϵ -caprolactone)-based tissue engineering scaffolds by stereolithography. *Acta Biomater*. 2011;7(11):3850-3856.
- [3] Valmikinathan CM, Defroda S, Yu X. Polycaprolactone and bovine serum albumin based nanofibers for controlled release of nerve growth factor. *Biomacromolecules*. 2009;10(5): 1084-1089.
- [4] Fernandez JM, Molinuevo MS, Cortizo AM, et al. Characterization of poly(ϵ -caprolactone)/polyfumarate blends as scaffolds for bone tissue engineering. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2010;21(10):1297-1312.
- [5] Cohn D, Salomon AH. Designing biodegradable multiblock PCL/PLA thermoplastic elastomers. *Biomaterials*. 2005; 26(15):2297-2305.
- [6] Casper ME, Fitzsimmons JS, Stone JJ, et al. Tissue engineering of cartilage using poly- ϵ -caprolactone nanofiber scaffolds seeded in vivo with periosteal cells. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(7):981-091.
- [7] Sun H, Mei L, Song C, et al. The in vivo degradation, absorption and excretion of PCL-based implant. *Biomaterials*. 2006;27(9):1735-1740.
- [8] Wei ZY, Liu L, Yu FY, et al. Gongneng Cailiao. 2009;40(1): 123-129.
魏志勇, 刘炼, 于风云, 等. 聚(DL-丙交酯-co- ϵ -己内酯)的合成、结构与性能研究[J]. 功能材料, 2009, 40(1):123-129.
- [9] Dai WF, Du ZZ, He YY, et al. Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao. 2009; 30(10):2076-2081.
戴伟枫, 杜征臻, 何月英, 等. 官能团化己内酯与丙交酯无规共聚物的合成与降解性能[J]. 高等学校化学学报, 2009, 30(10): 2076-2081.
- [10] Pêgo AP, Van Luyn MJ, Brouwer LA, et al. In vivo behavior of poly(1,3-trimethylene carbonate) and copolymers of 1,3-trimethylene carbonate with D,L-lactide or epsilon-caprolactone: Degradation and tissue response. *J Biomed Mater Res A*. 2003;67(3):1044-1054.
- [11] Lenglet S, Li SM, Vert M, et al. Lipase-catalysed degradation of copolymers prepared from ϵ -caprolactone and dl-lactide. *Polymer Degradation and Stability*. 2009;94(4):688-692.
- [12] Lu Y, Xiong ZC, Li Q, et al. Suliao Gongye. 2010;38(8):34-38.
鲁越, 熊左春, 李庆, 等. 聚(L-丙交酯-co- ϵ -己内酯)力学性能和降解性能研究[J]. 塑料工业, 2010, 38(8):34-38.
- [13] Chen HC, Zhang LF, Yang DJ, et al. Hecheng Huagong. 2008; 16(1):19-23.
陈和春, 张丽芳, 杨德娟, 等. DL-乳酸- ϵ -己内酯无规共聚物改性聚DL-乳酸[J]. 合成化学, 2008, 16(1):19-23.
- [14] Tsuji H, Ikarashi K. In vitro hydrolysis of poly(L-lactide) crystalline residues as extended-chain crystallites. Part I: long-term hydrolysis in phosphate-buffered solution at 37 degrees C. *Biomaterials*. 2004;25(24):5449-5455.
- [15] Woodward SC, Brewer PS, Moatamed F, et al. The intracellular degradation of poly(ϵ -caprolactone). *J Biomed Mater Res*. 1985;19(4):437-444.
- [16] Ali SA, Zhong SP, Doherty PJ, et al. Mechanisms of polymer degradation in implantable devices. I. Poly(caprolactone). *Biomaterials*. 1993;14(9):648-656.
- [17] Ali SA, Doherty PJ, Williams DF. Mechanisms of polymer degradation in implantable devices. 2. Poly(DL-lactic acid). *J Biomed Mater Res*. 1993;27(11):1409-1418.
- [18] Tang LN, Song CX, Sun HF, et al. Shengwu Yixue Gongcheng yu Linchuang. 2007;11(4):263-267.
唐丽娜, 宋存先, 孙洪范, 等. 医用聚己内酯埋植剂体内降解的研究[J]. 生物医学工程与临床, 2007, 11(4):263-267.
- [19] Grizzi I, Garreau H, Li S, et al. Hydrolytic degradation of devices based on poly(DL-lactic acid) size-dependence. *Biomaterials*. 1995;16(4):305-311.

来自本文课题的更多信息--

基金声明: 辽宁省自然科学基金资助项目(20092017)。

作者贡献: 实验设计为杨丹, 实验实施为张巍、王萍、王玲、甄珠, 实验评估为杨丹, 资料收集为张巍。张巍成文, 杨丹审校, 张巍对文章负责。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理要求: 实验过程中对动物的处置应符合 2009年《Ethical issues in animal experimentation》相关动物伦理学标准的条例。

作者声明: 文章为原创作品, 数据准确, 内容不涉及泄密, 无一稿两投, 无抄袭, 无内容剽窃, 无作者署名争议, 无与他人课题以及专利技术的争执, 内容真实, 文责自负。