

壳聚糖接枝聚乳酸共聚物性能及其体外释药行为研究^{*}

吴景梅^{1,2} 邵燕芳¹ 王传虎^{1,2}

(1. 蚌埠学院应用化学与环境工程系, 蚌埠 233030; 2. 蚌埠学院化工应用技术开发研究所, 蚌埠 233030)

摘要 采用原位聚合法合成了含聚乳酸链段的壳聚糖接枝共聚物。通过X射线衍射(XRD)和热重(TG)分析研究共聚物的结晶性能和热失重行为。结果表明,共聚物的结晶度和热分解温度降低,壳聚糖的高结晶性能得到改善。接触角测试表明,相对于聚乳酸,共聚物材料具有较好的亲水性。通过溶剂挥发法制备了5-氟尿嘧啶/共聚物载药微球,并用紫外分光光度法研究了载药微球的体外释药行为。实验表明,壳聚糖接枝聚乳酸共聚物具有较壳聚糖与聚乳酸更为优良的综合性能,拓展了该类型材料作为生物医学材料的应用领域。

关键词 原位聚合 壳聚糖 聚乳酸 接枝共聚物 药物释放

壳聚糖(CS)具有良好的生物相容性、生物可降解性、无毒性等优异性能,近年来已成为最有应用前景的一种生物材料,被广泛应用于生物医学和制药领域^[1-2]。但它同时具有结晶度高、易脆、难加工、缺乏亲脂性等缺点,限制了其在生物医药领域的应用。通过对CS进行改性提高其力学性能及其它物理、化学性质,将会扩展壳聚糖的应用范围。

生物可降解材料聚乳酸(PLA),凭借其优越的力学性能、生物相容性、生物可降解性、无毒性,广泛应用于诸如药物缓释载体、外科修复材料及组织工程等生物医药领域;然而PLA材料疏水,细胞亲和性差,降解产物偏酸性,易引发无菌性炎症反应^[3]。通过适当途径将PLA与CS置于同一分子链中,可有效集成两者的优点,实现二者性能互补,得到综合性能优异的复合材料。CS接枝PLA(PLA-g-CS)将是一种新型生物材料,有望应用于生物医药领域的各个方面。

目前关于CS接枝PLA的研究报道很多,Yao Fanglian等^[4]用溶液聚合法直接引发乳酸聚合制备了PLA-g-CS,具有细胞相容和pH敏感性。Wu Yan等^[5]以三乙胺为催化剂,外消旋PLA开环接枝到CS上制备了新型两亲性PLA-g-CS,用于药物载体控制药物的释放。袁华等^[6]将醛基化的PLA接枝到CS主链上,制备了PLA-g-CS。

笔者采用原位聚合法将PLA接枝到CS主链上,合成了含PLA链段的CS接枝共聚物,在对共聚物性能分析的基础上,以共聚物为载体材料,以5-氟尿嘧啶为药物模型,采用溶剂挥发法制得了共聚物载药微球,并用紫外分光光度法研究了载药微球的体外释药行为。

1 实验部分

1.1 主要原材料

CS:脱乙酰度 $\geq 90.0\%$,分子量1万,浙江金壳生物化学有限公司;

L-乳酸:质量分数85%,安徽丰原格拉特乳酸有限公司;

辛酸亚锡(化学纯)、丙酮(分析纯)、二氯甲烷(分析纯)、磷酸氢二钠(分析纯)、磷酸二氢钾(分析纯):中国医药集团上海化学试剂公司;

Tween-60:化学纯,上海化学试剂厂;

去离子水:市售。

1.2 主要仪器及设备

真空干燥箱:DZF6020型,上海索域试验设备有限公司;

X射线衍射(XRD)仪:D/MAX2200型,日本Rigaku公司;

热重(TG)分析仪:Diamond TG/DTA型,美国Perkin-Elmer公司;

接触角测定仪:JY-82型,承德实验机厂;

紫外分光光度仪:UV1102型,上海舜宇恒平公司。

1.3 试样制备

(1) 共聚物的制备

在带有搅拌装置的三口烧瓶中加入一定体积的L-乳酸和一定质量的CS,搅拌至CS完全溶解。将上述溶液于70℃下用循环水式真空泵减压脱水3h,加热到100℃继续脱水2h,然后加热到120℃用油泵脱水1h。加入一定量的辛酸亚锡,继续抽真空

^{*} 安徽省优秀人才基金项目(2008jqw1159)

收稿日期:2011-09-22

0.5 h,使之混合均匀,将上述混合液倒入聚合管中,抽真空,封管,于 130℃下继续反应 5 h。所得聚合粗产物用丙酮反复洗涤,除去 PLA 的均聚物,然后将产物于 40℃下真空干燥至恒重,得 PLA-g-CS (乳酸与 CS 的比例分别为 15:1,30:1,45:1)。相同条件下制备 PLA 的均聚物,以进行亲水性能比较。

(2) 载药微球的制备

采用溶剂挥发法制备载药微球:将一定质量的 5-氟尿嘧啶粉末和共聚物溶解在二氯甲烷和丙酮的混合溶剂中,超声充分混合至悬浮液,将油相以一定速度滴加到高速搅拌的 100 mL 含 0.15% Tween-60 的水相中,高速搅拌乳化 20 min,然后低速搅拌 6 h 使溶剂挥发,抽滤,收集微球,用蒸馏水冲洗 2~3 次,常温干燥得固体载药微球。

1.4 性能测试与表征

XRD 测试: Cu 靶, $K\alpha$ 射线,加速电压 40 kV,加速电流 30 mA;扫描范围 $2\theta=5^\circ\sim40^\circ$;扫描速率 $2^\circ/\text{min}$;

TG 分析: N_2 气氛 (40 mL/min),升温速度为 $10^\circ\text{C}/\text{min}$,试样质量 7~9 mg,温度范围为 40~600℃;

接触角测定: 采用接触角测定仪,溶液成膜,去离子水测定。

微球释药性能测定: 采用透析袋扩散-恒温振荡法,振荡频率 100 r/min,透析液用紫外分光光度计于 $\lambda_{\text{max}}=265\text{ nm}$ 处检测。

2 结果与讨论

2.1 XRD 分析

CS 和 PLA-g-CS 的 XRD 图如图 1 所示。从图 1 可看出,CS 在 2θ 为 11° 、 20° 、 29° 附近分别出现了强的和宽的衍射峰,表明 CS 具有一定的结晶能力,这是由于 CS 分子中含有大量的氨基和羟基,分子间强烈的氢键作用导致其具有较高的结晶度。而当引入 PLA 后,CS 在 2θ 为 12° 和 29° 附近的结晶峰消失,仅在 2θ 为 19.5° 附近出现一个很宽的衍射峰,

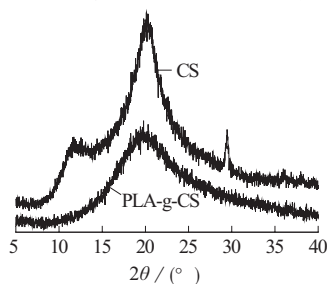


图 1 CS 和 PLA-g-CS 的 XRD 图

为典型的无定型结构特征峰,从而使 CS 的高结晶性能得到改善。这是因为 PLA 接枝到 CS 分子链后,将其分子间氢键破坏,造成规整性降低,结晶度下降^[7]。这也解释了接枝物可溶于水、二甲基亚砜 (DMSO) 等极性溶剂但不溶于丙酮等非极性溶剂的原因。

2.2 TG 分析

图 2 为不同 CS 含量的 PLA-g-CS 的 TG 曲线。从图 2 可以看出,CS 失去原质量 50% 的温度大约在 364℃,而 PLA-g-CS (质量比 15:1,下同) 共聚物失去原质量 50% 的温度大约在 300℃,随着乳酸对 CS 配比的增加,失去原质量 50% 的温度下降,PLA-g-CS (45:1) 的共聚物失去原质量 50% 的温度在 247℃左右。

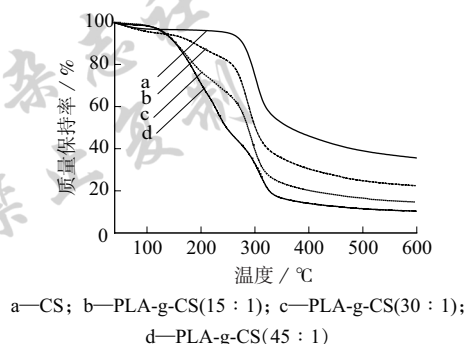


图 2 不同 CS 含量 PLA-g-CS 的 TG 曲线

将 CS 和三种不同反应配比的接枝共聚物的 TG 曲线进行了对比,还发现,随着乳酸对 CS 配比的增加,开始迅速失重的温度降低,接枝共聚物的热稳定性相应下降。这是由于随着乳酸对 CS 配比的增加,共聚物中 PLA 的成分增多,共聚物的热稳定性向着 PLA 变化,而 PLA 的热稳定性比 CS 差,因此共聚物整体的热稳定性下降。其次随着乳酸对 CS 配比的增加,引入的 PLA 支链越长,CS 的结晶结构遭到的破坏越严重,共聚物整体的热稳定性也会相应下降。

2.3 接触角测定

接触角的大小反映了材料亲水性的程度,接触角大,亲水性差;反之,则亲水性好。将 PLA 和乳酸与 CS 不同配比的接枝共聚物溶解在氯仿中,在无尘的环境中将溶液缓慢地滴到载玻片上,30℃下干燥 48 h 蒸发掉氯仿。测定其接触角见表 1。由表 1 可见,接枝共聚物比纯 PLA 具有更好的亲水性,不同配比制备的共聚物亲水性也有差别,随着共聚物中 CS 成分的增加,接触角变小,亲水性增强。

表1 PLA与不同反应配比接枝共聚物膜表面接触角测试结果

聚合物	纯 PLA	乳酸/CS 的比例		
		15/1	30/1	45/1
接触角/(°)	77	56	67	72

2.4 载药微球的体外释放

图3为不同反应配比的共聚物作为载体制得载药微球在磷酸盐缓冲溶液(pH=7.4)中的释药曲线。由图3可以看出,在药物释放初始阶段,PLA含量低,载药微球的药物释放速度快,而PLA含量越高,共聚物分子链相互作用越强,分子链结合得越紧密,同时PLA与药物分子的作用越强,药物分子扩散的阻力更大,因此PLA含量越高,载药微球释药速度越慢。

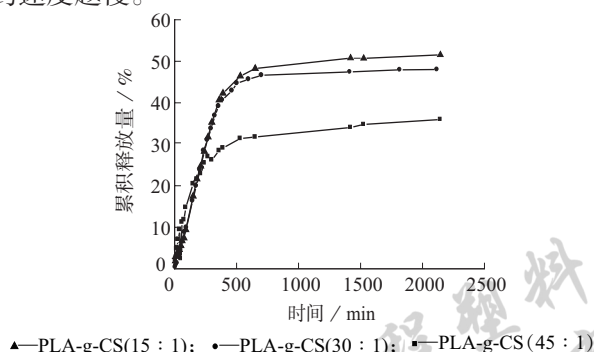


图3 不同反应配比接枝共聚物的释药曲线

载药微球在不同的pH值的缓冲溶液中的释药曲线如图4所示(PLA与CS的配比为30:1)。在pH值为6~8范围内,pH值越小,药物释放速度越慢。这是因为在酸性环境中,CS上存在很多自由

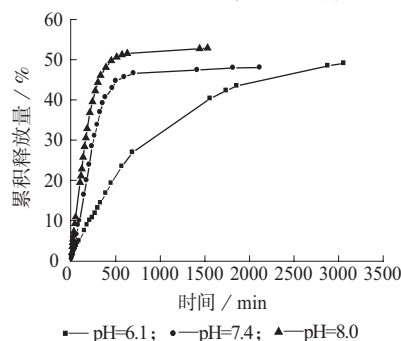


图4 不同酸度缓冲溶液中的释药曲线

氨基,氨基之间发生氢键作用;pH值越小,氢键作用越强,使得被包覆在微球内部的药物分子扩散更加困难,因此介质的pH值越小,释放速度越慢。

3 结论

(1) PLA-g-CS共聚物的结晶度和热分解温度较CS低,PLA支链的引入有效地削弱了CS分子的氢键作用,改善了CS的高结晶性能。通过对共聚物成膜后表面接触角的测定,表明共聚物相对PLA具有较好的亲水性,在PLA材料中引入壳聚糖组分,能有效改善PLA类材料的亲水性。

(2) 在对PLA-g-CS共聚物性能研究的基础上,以5-氟尿嘧啶为药物模型,采用溶剂挥发法制得了5-氟尿嘧啶/共聚物载药微球,并用紫外分光光度法研究了载药微球的体外释药行为。随共聚物载体材料中PLA含量的升高,释药介质pH值的减小,载药微球释药速度变慢。

(3) PLA-g-CS具有较CS与PLA更为优良的综合性能,拓展了该类型材料作为生物医学材料的应用领域。

参考文献

- [1] 来水利,王克玲.羟丙基壳聚糖微球的制备与性能[J].塑料,2010,39(1):16-19.
- [2] 谢玮玮,杜国平,章志斌,等.壳聚糖与聚乙烯醇磁性水凝胶的制备与性能研究[J].塑料,2009,38(1):47-50.
- [3] 李永刚,潘军,赵明媚,等.生物活性聚乳酸的研究[J].高分子材料科学与工程,2006,22(6):52-53.
- [4] Yao Fanglian, Chen Wei, Wang Hao, et al. A study on cytocompatible poly(chitosan-g-L-lactic acid)[J]. Polymer, 2003,44(21):6435-6441.
- [5] Wu Yan, Zheng Yongli, Yang Wuli, et al. Synthesis and characterization of a novel amphiphilic chitosan-poly(lactide) graft copolymer[J]. Carbohydrate Polymers, 2005,59:165-171.
- [6] 袁华,葛芳芳,乔馨乐,等.壳聚糖-聚乳酸接枝共聚物的制备与表征[J].高分子材料科学与工程,2009,25(12):1-4.
- [7] 何柱国,罗丙红,周长忍,等.微波辅助壳聚糖接枝聚乳酸共聚物的合成与表征[J].应用化学,2009,26(10):1134-1138.

PROPERTIES AND DRUG RELEASE IN VITRO BEHAVIOR OF POLY (LACTIC ACID) GRAFTING CHITOSAN COPOLYMER

Wu Jingmei^{1,2}, Tai Yanfang¹, Wang Chuanhu^{1,2}

(1. Department of Applied Chemistry and Environmental Engineering, Bengbu College, Bengbu 233030, China;

2. Institute of Chemical Application Technology Development, Bengbu College, Bengbu 233030, China)

ABSTRACT Poly (lactic acid) (PLA) grafting chitosan(CS) copolymers were synthesized by in-situ polymerization. The crystallization property and thermal stabilities were studied by X-ray diffraction (XRD) and thermogravimetry analysis (TG). The results showed that the copolymers exhibited low crystallinity and thermal degradation temperature due to the introduction of PLA

and the high crystallization property of chitosan was improved. The contact angle test results demonstrated that the copolymers were more hydrophilic than PLA. The 5-Fluorouracil / copolymer microspheres enveloped were prepared by emulsion-solvent evaporation method and the drug release in vitro behaviors were detected by UV spectrophotometry. According to the experiment the comprehensive properties of the copolymer were excellent than that of CS and PLA respectively. The copolymer could expand the application of the materials in the biomedical field.

KEYWORDS in-situ polymerization, chitosan, poly(lactic acid), graft copolymer, drug release

我国未来保温隔热材料的发展趋势

近年来,我国保温隔热行业的产品结构发生了明显的变化,泡沫塑料类保温隔热材料所占比例逐年增长,硬质类保温隔热产品的比例逐年下降。其中轻质化材料、憎水性材料、绿色环保材料和超效绝热材料将成为保温隔热材料的发展趋势。

(1)轻质化材料。在同种材质下,保温隔热材料的密度越小,隔热效果越好。此外,轻质化材料不会增加建筑围护结构的额外负担,降低了由于结构负荷过大而造成渗漏的可能性。

(2)憎水性材料。憎水性以制品抵抗环境中水分的能力为指标,反映材料耐水渗透的能力。它的衡量是以规定流量和方式喷淋后,试样中未透水部分的体积百分率来表示的。除少数有机泡沫塑料,大部分保温隔热材料的孔隙为半封闭型和连通型,这种结构通过本身吸水以及连通孔隙的毛细管渗透吸水,使整体吸水率提高。由于常温下,水的热导率远高于空气的热导率,因此吸水后材料的热导率大大提高,隔热效果降低。为避免材料吸水,需要利用高效憎水剂来改变硅酸盐材料的表面特性,目前使用广泛的是改性有机硅憎水剂。在今后保温隔热材料的研发中,开发具有高效憎水性能的材料,将是一大发展趋势。

(3)绿色环保材料。近年来,粉煤灰、废旧泡沫塑料等废弃物在保温隔热领域得到了广泛应用。随着对这些降解难度大、处理成本高的废弃物的大力开发,资源得到了有效的利用,环境也因而大幅度改善。对这些废弃物的处理处置上,国家加大了政策扶持力度,因此,以废旧泡沫塑料为代表保温隔热材料将会有较大的价格优势。同时在生产过程中,尽量减少生产能耗和污染物的排放,开发以植物纤维为主要原料的绿色环保材料,也将是保温隔热材料的发展趋势。

(4)超效绝热材料。目前,超效绝热材料主要分真空绝热材料和纳米孔材料两种。使用真空材料或者将材料固体部分的厚度降低,甚至将孔隙大小限制在纳米级,就可以消除空气的对流和透红外线性能,减小热传导和对流的发生,提高材料的隔热效果。

(中国保温网)

克劳斯玛菲展示高效加工技术满足高需求

克劳斯玛菲将在2012年瑞士塑料展上展示现代注塑机加工复合材料的高效率。

全电气化EX系列注定是用来制造复杂的模型产品并达到最高的精确度。液体硅橡胶超低粘度的特性就要求加工过程中排气口最小并且在流道区域进行特殊密封。为

防止产生毛边,注塑机卷轴必须高度平行。EX系列拥有良好的卷轴控制能力能确保卷轴平行。克劳斯玛菲总经理BrunoSchleiss指出,高精密全电气化塑化装置确保模具正好被填满而不会出现溢出。优化长度后的塑化设备能确保紧凑的加工方案。

克劳斯玛菲对清洁、高效和精密度的要求非常严格提供给客户拥有良好附加值的解决方案。通过把出坯脱模后的产品直接装入无菌包装等一系列措施,生产成本减少了25个百分点,因为省去了后续的消毒工作。封闭的润滑系统确保了枢轴点Z形肘接以及润滑油不会渗漏。

设备最重要的特性就是高效、快速和清洁。因此非常适合医药和包装行业的精细、高经济效益生产。独特的Z形肘接确保边夹快速运动而与此同时塑化和注射装置的直接工作原理能确保最大的准确率。因为EX的每个轴都有其自己的电子驱动单元,注射和喷射装置都可以并行操作。因此这就又节省了操作周期。鉴于EX配有很多的注射装置,它非常适合生产微小精细的产品和高性能、高注射重要和短生产周期的产品。

(中聚网)

10月我国注塑机进出口环比均下降

2011年10月,我国注塑机的进出口环比均有所下降。10月,我国注塑机贸易同上月一样,继续保持顺差。

中国海关最新统计数据显示,2011年10月,我国出口注塑机1692台,金额6317万美元(9月:7959万美元)。同期进口注塑机440台,金额5345万美元(9月:6747万美元)。与上个月相比,环比均有所下降。10月注塑机进出口实现971万美元的顺差。

2011年1~10月,我国累计出口注塑机21093台,金额6.7亿美元。同期,累计进口注塑机6356台,金额7.2亿美元,累计逆差达5896万美元。

(中聚网)

由聚碳酸酯制成的可任意伸缩的垃圾箱

日前,一款弹性垃圾箱面世,它的奇妙设计使其可以任意拉伸或收缩,从而更好地服务于厨房、办公室或者房间等各个角落的清洁卫生。可任意伸缩的垃圾箱的弹性肋是由聚碳酸酯做成,可根据垃圾袋的大小进行任意拉伸和收缩,此外,其独特的设计使其更易使用、维护和清理。

聚碳酸酯是分子链中含有碳酸酯基的高分子聚合物,由于聚碳酸酯结构上的特殊性,现已成为五大工程塑料中增长速度最快的通用工程塑料。而聚碳酸酯在这款垃圾箱上应用和巧妙设计将使其在不久的将来成为热门商品。

(工塑网)