

PDLLA-g-NVP 纤维膜材料的体外降解性能研究

王静霞 陈屿恒 倪茂君 陈竹平 刘思阳 彭朝荣*

(四川省原子能研究院,成都 610101)

摘 要 利用辐射接枝技术制得聚乳酸(消旋,PDLLA)接枝 *N*-乙烯基吡咯烷酮(NVP)(PDLLA-g-NVP)材料,并通过静电纺丝制备改性纤维膜,并对 PDLLA-g-NVP 进行了测试。研究表明:10%接枝率的 PDLLA-g-NVP 在降解 90d 时,纤维表面呈蜂窝状,纤维出现断裂,具有较好的亲水性,膜纤维平均直径为 1.270 μ m,失重率为 41.2%,在临床医疗领域具有较好的应用前景。

关键词 聚乳酸,降解,*N*-乙烯基吡咯烷酮,纳米纤维膜,复合材料

Study on the in vitro degradation of PDLLA-g-NVP fiber film

Wang Jingxia Chen Yuheng Ni Maojun Chen Zhuping Liu Siyang Peng Chaorong

(Sichuan Institute of Atomic Energy, Chengdu 610101)

Abstract Poly (lactic acid) grafting *N*-vinyl pyrrolidone (PDLLA-g-NVP) were prepared by gamma irradiation and electrospinning technology. The degradation behavior of PDLLA-g-NVP was studied in phosphate-buffered saline (PBS, pH 7.4 $\pm$ 0.1) at 37 $^{\circ}$ C. A series of analyses and characterizations (including morphologic changes, loss weight, DSC, FT-IR-ATR and 1 H-NMR) were conducted to the nanofibrous film after degradation and the results showed that the addition of NVP increased the degradation rate of PDLLA-g-NVP fiber film. SEM photos showed that the surface of grafting film with 10% and 15% grafting ratio were compact and no hole, and the fibers' surfaces appeared a large number of cellular structures and turned to break after 90 days degradation. The average diameter of fiber was 1.270 μ m, and the mass lose was 41.2%. This method broaden the application fields of material and showed the promising in clinical areas.

Key words polylactic acid, degradation, *N*-vinyl pyrrolidone, fiber film, composite

聚乳酸(PLA)是一种可以完全生物降解、对环境友好的脂肪族酯类高分子材料,在生物体内可以降解、无毒和生物相容性好^[1],在医疗领域被广泛关注,被应用为药物缓释材料^[2]、体内植入材料^[3]、手术缝合线、骨科固定材料和组织工程材料^[4-6]等。PLA 是疏水性高分子材料,降解速度较慢,与细胞亲和力较差,限制了它在生物医疗领域的应用。因此,可通过合成和改性等方法来提高 PLA 的亲水性,并控制其降解速度,使其适应实际需要。本课题组前期研究证明,利用辐射接枝的方法可以在聚乳酸(消旋,PDLLA)表面接枝亲水性的 *N*-乙烯基吡咯烷酮(NVP)^[7],制得聚乳酸接枝 *N*-乙烯基吡咯烷酮(PDLLA-g-NVP),NVP 的加入可以提高材料的亲水性、细胞相容性^[8]。PDLLA-g-NVP 溶液通过静电纺丝形成纤维膜,其孔隙率高、比表面积大、孔径小等特点,有利于细胞的粘附、增殖乃至分化。

PLA 的降解机理和降解速率对其应用起着至关重要的作用,简单水解是 PLA 最主要的降解机理^[9]。简单水解降解主要受水解环境的温度、湿度、酸度及聚合物本身的性质等因素的影响^[10-11]。研究 PDLLA-g-NVP 纤维膜材料的降解有利于材料最终在医疗临床上的应用。

1 实验部分

1.1 原料

PDLLA(消旋),山东省医疗器械研究所;NVP(分析纯),Sigmaaldrich 公司,使用前经重蒸纯化去除阻聚剂;无水乙醇、甲醇,均为分析纯,成都科龙化工试剂厂;三氯甲烷(分析纯),天津市化学试剂一厂;六氟异丙醇(HFIP),浙江蓝天环保氟材料有限公司。

1.2 PDLLA-g-NVP 聚合物的制备

将 PDLLA 粉料采用真空干燥箱(DZF-6210

基金项目:四川省应用基础项目(2015JY0135);四川省科技支撑项目(2015SZ0089,2017SZ0101)

作者简介:王静霞(1982-),女,硕士,助理研究员,主要从事生物医用材料改性研究。

联系人:彭朝荣,研究员,主要从事高分子材料辐射改性研究。

型,上海一恒科技有限公司)烘至恒重,放入装有浓度为30%的NVP甲醇溶液的安培瓶中,抽真空、充氮气反复操作3次,最后充氮气封管。封管样品送辐照场(^{60}Co - γ 辐射源,四川省原子能研究院)室温下辐照。将辐照后的PDLLA-g-NVP接枝共聚物用乙醇淋洗,再在乙醇中浸泡48h,以除去未反应的单体和均聚物,最后采用真空烘箱(DZF-6210型,上海一恒科技有限公司)37℃干燥至恒重。

1.3 PDLLA-g-NVP 纤维膜的制备

将1g上述PDLLA-g-NVP加到10mL四氢呋喃(THF)溶剂中,采用温度数显恒温磁力搅拌器(B11-3型,上海司乐仪器有限公司)搅拌直至完全溶解,得约10%(wt,质量分数,下同)的聚合物溶液。将所得溶液转移至10mL的塑料注射器中,固定喷头位置与接收器的距离为 $(15.0 \pm 0.2)\text{cm}$,溶液流量为2.5mL/h,电纺电压为13kV。接收器上垫铝箔纸,当达到预定厚度 $(0.1 \pm 0.02)\text{mm}$ 后,将接收器收集的薄膜放入真空干燥箱(DZF-6210型,上海一恒科技有限公司)中,室温真空干燥24h,即制得PDLLA-g-NVP。

1.4 样品测试

1.4.1 测试样品制备

将制得的PDLLA-g-NVP膜裁成 $2.5\text{cm} \times 2.5\text{cm}$ (厚0.1mm)的小片,准确称重后浸泡在装有 $\text{pH}=7.4$ 的磷酸盐缓冲溶液(PBS)的试管中,将试管放入37℃的水浴摇床,分别在降解时间为7、15、30、60、90d时取样,采用真空干燥箱(DZF-6210型,上海一恒科技有限公司)37℃至恒重。

1.4.2 失重率测试

采用电子天平(JY203型,精度0.0001g,上海浦春计量仪器有限公司)称量样品降解前、后的质量,计算样品的失重率,见式(1)。

$$(W_0 - W_t) / W_0 \times 100\% \quad (1)$$

式中, W_0 和 W_t 分别为降解前和降解后样品的质量,g。

1.4.3 相对分子量测试

采用凝胶渗透色谱仪(GPC, GPC-HR5E 220型,英国PL公司)对样品进行测试,以四氢呋喃为淋洗液,流速1.0mL/min,测试温度40℃,以聚苯乙烯为标样计算样品的相对分子量。

1.4.4 热性能测试

采用差示扫描量热分析仪(DSC, TA Q20型,美国TA仪器公司)对样品进行测试,通纯氮气30mL/min,升温速率10℃/min,温度范围-30~250℃。

1.4.5 形貌测试

采用扫描电子显微镜(SEM, S-3400型,日本日立公司)观察样品的形貌,样品真空喷金,测试电压10kV。

1.4.6 表面结构测试

采用傅里叶变换红外光谱仪(FT-IR, TENSOR 27型,德国布鲁克公司)测定样品降解过程中聚合物膜表面结构,扫描范围 $4000 \sim 500\text{cm}^{-1}$ 。采用核磁共振仪(^1H -NMR, DRX500型),德国布鲁克公司)对样品进行测试。

2 结果与讨论

2.1 失重率分析

材料失重反映样品降解宏观上的变化,见图1。从图可以看出,接枝率高的材料降解速度明显高于接枝率低和未接枝的材料;聚乙烯吡咯烷酮(PVP)接枝率相同(15%)的聚乳酸膜共混(PDLLA/NVP)膜的初期失重率大大高于接枝改性(PDLLA-g-NVP)膜,在降解3d时,前者的失重率为12.0%,后者仅为7.1%;在降解30d时,失重率分别为13.25%和9.38%,前者也明显高于后者;而在降解后期,PDLLA-g-NVP膜的降解速率增加明显,在降解90d时失重率达到41.2%,而PDLLA/PVP膜仅为23.03%。这说明PDLLA-g-NVP膜在降解前期比PDLLA/PVP膜稳定,降解速度慢,更易保持一定的形状,有利于维持材料整体形状,而在降解后期又能加快降解速度,有利于材料从人体内排出。

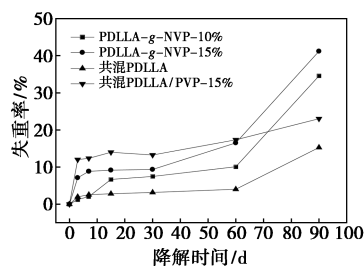


图1 PDLLA膜、PDLLA-g-NVP膜和PDLLA/PVP共混膜的失重率

2.2 材料分子量变化分析

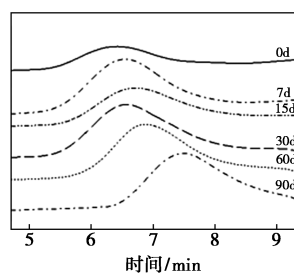


图2 15%接枝率的PDLLA-g-NVP不同时间降解后的GPC曲线

用凝胶渗透色谱(GPC)测定样品降解过程中分子量及分子量分布的变化。15%接枝率的 PDLLA-g-NVP 不同时间降解后的 GPC 曲线见图 2。从图可以看出,随着降解进行,PDLLA-g-NVP 的保留时间逐渐右移,即分子量逐渐减小。

15%接枝率的 PDLLA-g-NVP 不同降解时间的重均分子量、数均分子量和分布分数见表 1。从表 1 可知,随着降解时间增加,PDLLA-g-NVP 分布分数增大,分子量分布变宽。降解 90d 后,PDLLA-g-NVP 的重均分子量、数均分子量分别为 4.587×10^4 、 1.321×10^4 ,分别下降了 78.7% 和 88.0%,与之前其失重率为 41.2% 并不同步。这是由于降解过程中,大分子链由于没有完全断裂成小的碎片而不易扩散,故失重率的增加速率滞后于分子量的下降速率,而在降解后期,当分子量小到一定程度后,聚合物溶于降解介质,从而出现质量损失。

表 1 15%接枝率的 PDLLA-g-NVP 不同降解时间的重均分子量、数均分子量和分布分数

降解时间/d	重均分子量/ $\times 10^4$	数均分子量/ $\times 10^4$	聚合物 分布分数
0	21.51	11.01	1.953
7	18.02	8.509	2.118
15	13.53	5.935	2.279
30	11.50	4.321	2.661
60	7.627	2.229	3.422
90	4.587	1.321	3.471

2.3 SEM 分析

10%和 15%接枝率的 PDLLA-g-NVP 膜降解 90d 的 SEM 图见图 3。从图可以看出,PDLLA-g-NVP 纤维膜接枝率为 10%、15%降解 90d 时,纤维表面密布大量孔洞,形成蜂窝状,纤维出现断裂;接枝率为 10%的 PDLLA-g-NVP 纤维膜的纤维断裂程度比接枝率为 15%的 PDLLA-g-NVP 纤维膜的纤维断裂程度要高。

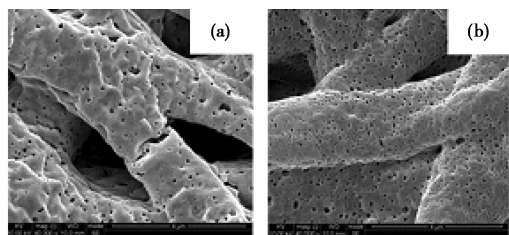


图 3 10%(a)和 15%(b)接枝率的 PDLLA-g-NVP 膜降解 90d 的 SEM 图

10%和 15%接枝率的 PDLLA-g-NVP 膜降解过程纤维尺寸见表 2。从表 2 可知,降解过程中,10%和 15%接枝率的 PDLLA-g-NVP 膜纤维的直

径都先减小,后增大。这是因为降解前期纤维表面降解引起直径减小,后期纤维出现断裂,较细的纤维崩解,孔径和孔密度随降解增加,降解介质进入纤维中,纤维的平均直径反而增加。

表 2 10%和 15%接枝率的 PDLLA-g-NVP 膜降解过程纤维尺寸

样品	参数	降解时间/d				
		7	15	30	60	90
接枝率 10% PDLLA-g-NVP	平均直径/ μm	1.130	0.970	0.950	0.813	1.270
	标准偏差/ μm	0.032	0.024	0.011	0.021	0.093
接枝率 15% PDLLA-g-NVP	平均直径/ μm	1.249	1.188	1.181	1.296	1.627
	标准偏差/ μm	0.022	0.014	0.054	0.022	0.085

2.4 热性能分析

10%接枝率的 PDLLA-g-NVP 膜在不同降解时间的 DSC 曲线见图 4。从图可以看出,降解时间为 0、7、15、30、60 和 90d 时,PDLLA-g-NVP 膜的结晶熔融温度(T_m)分别为 57.1、59.2、57.3、56.9、55.8 和 55.3℃;降解初期共聚物 T_m 逐渐升高,说明小分子的渗透促进了 PDLLA 分子链的重新排布,使得结晶更为完善;降解 15d 以后, T_m 下降,到 90d 时, T_m 下降到 55.3℃,这是由于聚合物降解导致晶格的破坏而引起的。

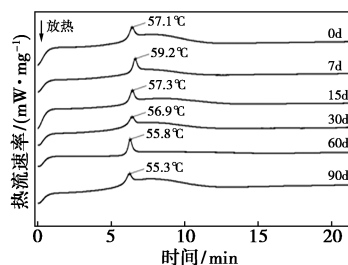


图 4 10%接枝率的 PDLLA-g-NVP 膜在不同降解时间的 DSC 曲线

2.5 FT-IR 分析

不同降解时间 PDLLA-g-NVP 膜的 FT-IR 谱图见图 5。从图可以看出,在 1755cm^{-1} 处为聚乳酸酯键的 $\text{C}=\text{O}$ 的伸缩振动峰,在 1452 、 1380cm^{-1} 为甲基的弯曲振动峰,在 1668cm^{-1} 和 1209cm^{-1} 的吸收峰为聚吡咯烷酮的 $\text{C}=\text{O}$ 的伸缩振动峰和 $\text{C}-\text{N}$ 的伸缩振动峰,通过计算不同降解时间 PDLLA-g-NVP 膜在 1668cm^{-1} 和 1755cm^{-1} 位置的峰面积比,可以得到接枝共聚物降解过程的结构变化,当降解时间为 7、15、30、60 和 90d 时, 1668cm^{-1} 和 1755cm^{-1} 位置的峰面积比分别为 0.20、0.21、0.20、0.19 和 0.23,可以看出接枝的 PVP 与 PDLLA 主链的比例未发生明显变化,说明聚合物的 PVP 支链

未明显断裂,聚合物的降解主要发生在 PDLLA 的主链上,并且化学链接枝 90d 后共聚物中的 PVP 含量仍然较高,从而可使材料长期保持亲水性。

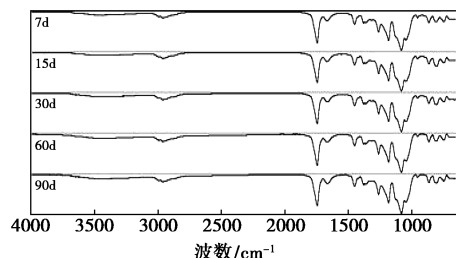


图5 不同降解时间 PDLLA-g-NVP 膜的 FT-IR 谱图

2.6 $^1\text{H-NMR}$ 分析

PDLLA-g-NVP 的 $^1\text{H-NMR}$ 谱图见图 6。从图可以看出, a 峰($\delta=1.58$)和 b 峰($\delta=5.18$)分别为 PDLLA 甲基和亚甲基的氢质子, c 峰($\delta=1.75$)和 d 峰($\delta=3.73$)为聚合后 NVP 的亚甲基与次甲基上的质子峰, 并且出现了吡咯烷酮环的亚甲基上的质子峰, e 峰($\delta=3.24$), f 峰($\delta=2.00$), g 峰($\delta=2.36$)^[12-13]; 随着降解的进行, 30d 后出现明显的新峰 a' 峰($\delta=1.37$)和 b' 峰($\delta=4.36$), 对应 PDLLA 的端甲基和亚甲基上的质子^[14]。说明 PDLLA-g-NVP 降解初期支链断链较为明显, 之后随着主链断链加剧, 接枝率反而增加。

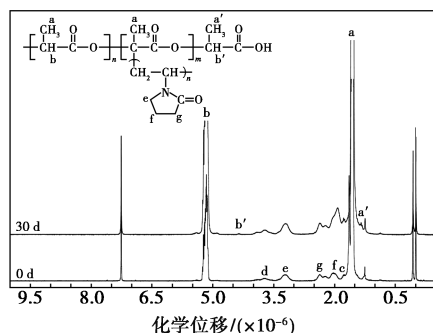


图6 PDLLA-g-NVP 的 $^1\text{H-NMR}$ 谱图

3 结论

(1) 亲水性的 NVP 可以加快 PDLLA-g-NVP 膜的降解速度, 15% 接枝率为 PDLLA-g-NVP 膜降解速度明显较 10% 接枝率的快, 但两者的降解速度都适合用于体内防粘连隔离膜。

(2) PDLLA-g-NVP 膜在降解 15d 后降解速度加快, 分子量下降速度明显, 膜表面也开始出现孔洞, 说明电纺膜可在 15d 内保持其自身表面形貌, 后期加速降解, 有利于控制其在生物体内的降解周期。

(3) 红外光谱分析结果说明 NVP 与 PLA 的比

例在降解 90d 后仍保持不变, 说明辐射接枝位点稳定, 可长期保持材料的亲水性。

参考文献

- [1] Urayama H, Kanamori T, Kimura Y, et al. Properties and biodegradability of polymer blends of poly(L-lactide)s with different optical purity of the lactate units[J]. *Macromolecular Materials and Engineering*, 2002, 287(2): 116-121.
- [2] Jeevitha D, Amarnath K. Chitosan/PLA nanoparticles as a novel carrier for the delivery of anthraquinone: synthesis, characterization and in vitro cytotoxicity evaluation[J]. *Colloids and Surfaces B, Biointerfaces*, 2013, 101: 126-134.
- [3] Novikova L N, Novikov L N, Kellerth J O. Biopolymers and biodegradable smart implants for tissue regeneration after spinal cord injury[J]. *Current Opinion in Neurology*, 2003, 16(6): 711-715.
- [4] Kao C T, Lin C C, Chen Y W, et al. Poly(dopamine) coating of 3D printed poly(lactic acid) scaffolds for bone tissue engineering[J]. *Materials Science and Engineering (C)*, 2015, 56: 165-173.
- [5] Serra T, Ortiz-Hernandez M, Engel E, et al. Relevance of PEG in PLA-based blends for tissue engineering 3D-printed scaffolds[J]. *Materials Science and Engineering (C)*, 2014, 38: 55-62.
- [6] Peng C, Chen H, Wang J, et al. Controlled degradation of polylactic acid grafting N-vinyl pyrrolidone induced by gamma ray radiation[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2013, 130(1): 704-709.
- [7] 陈屿恒, 彭朝荣, 陈竹平, 等. 聚乳酸膜辐照接枝 PVP 的表面性能及细胞毒性[J]. *精细化工*, 2014, 31(4): 418-421.
- [8] Armentano I, Bitinis N, Fortunati E, et al. Multifunctional nanostructured PLA materials for packaging and tissue engineering[J]. *Progress in Polymer Science*, 2013, 38(10/11): 1720-1747.
- [9] Peg oretti A, Fambri L. In vitro degradation of poly(L-lactic acid) fibers produced by melt spinning, migliaresi C[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 1997, 64: 213-223.
- [10] 刘磊, 吴若峰. 聚乳酸类材料的水解特征[J]. *合成材料老化与应用*, 2006, 35(1): 44-48.
- [11] Hakkarainen M, Albertsson A C, Karlsson S, et al. Weight losses and molecular weight changes correlated with the evolution of hydroxyacids in simulated in vivo degradation of homo and co polymers of PLA[J]. *Polymer Degradation and Stability*, 1996, 52(3): 283-291.
- [12] 彭朝荣, 陈浩, 王静霞, 等. 辐射法制备聚-L-乳酸/N-乙烯基吡咯烷酮接枝共聚物及其性能研究[J]. *中国核科学技术进展报告*, 2009, 1(8): 51-55.
- [13] Chen Hao, Peng Chaorong, Yao Yongyi, et al. Preparation and characterization of poly(L-lactide) membranes prepared by c-radiation-induced grafting of N-vinyl pyrrolidone[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2009, 114(5): 3152-3157.
- [14] Lei Xiong, Hong Weijiang, Di Zhenwang, et al. Synthesis, characterization and degradation of poly(DL-lactide)-block-polyvinylpyrrolidone-block-poly(DL-lactide) copolymers[J]. *Journal Polymer Research*, 2009, 16: 191-197.

收稿日期: 2016-11-15

修稿日期: 2017-12-26