

端羟基聚乳酸微球的制备与降解

石淑先,夏宇正,李斗,杨知微,陈晓农,焦书科

(北京化工大学材料科学与工程学院新型高分子材料制备与加工北京市重点实验室,北京100029)

摘要:以1,4-丁二醇和D,L-乳酸为原料,经缩合聚合法制备了端羟基聚乳酸,并用溶剂挥发法制备了端羟基聚乳酸微球。考察了乳化剂浓度、油水相比及聚乳酸浓度对微球平均粒径和形貌的影响,并在pH=7.4缓冲溶液中进行微球的降解。结果表明以二氯甲烷为溶剂,PVA作为乳化剂,室温和600 r/min搅拌速度下可制得平均粒径0.5~1.0 μm的较均匀的、表面平滑的端羟基聚乳酸微球。随着在pH=7.4下降解时间增加,微球表面变得粗糙。

关键词:端羟基聚乳酸;微球;溶剂挥发法;降解

中图分类号:TQ460.4

文献标识码:A

文章编号:0253-4320(2008)05-0054-03

Preparation and degradation of hydroxy-terminated polylactic acid microsphere

SHI Shu-xian, XIA Yu-zheng, LI Dou, YANG Zhi-wei, CHEN Xiao-nong, JIAO Shu-ke

(Key laboratory of Beijing Municipality for Preparation and Processing of Novel Polymer Materials, College of Materials Science and Engineering, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China)

Abstract: The hydroxy-terminated polylactic acid (HO-PDLLA-OH) is prepared with D, L-lactic acid and 1,4-butylene glycol through direct condensational polymerization. The microspheres based on HO-PDLLA-OH, which the average diameter ranges from 0.5 μm to 1.0 μm, are prepared by the solvent evaporation method at room temperature with stirring rate of 600 r/min, with methane dichloride as organic disperse phase and water solution of polyvinyl alcohol as continuous phase. The influences of different factors, such as concentration of polylactic acid and polyvinyl alcohol, the ratio of oil phase to water phase, on average diameter and morphology of microsphere are investigated in detail. The results show that the morphology of the title microsphere is smooth, however, its surface gets rough after degradation in phosphate buffer solution (pH 7.4).

Key words: double-hydroxyl terminated polylactide; microsphere; solvent evaporation; degradation

聚乳酸(PLA)是一种具有优良生物降解性和生物相容性的高分子材料,广泛用作药物控释载体材料^[1-3]。聚乳酸药物微球或微囊的粒径及分布对给药方式及疗效有很大影响,因此控制微球的粒径及其分布至关重要^[4]。针对聚乳酸因疏水性较强而只能制备包裹非水溶性药物的微球的现状,笔者在以1,4-丁二醇和D,L-乳酸为原料,经缩合聚合法制备端羟基聚乳酸(HO-PLA-OH)的基础上^[5],用溶剂挥发法^[6]制得了粒径较均一且分布较窄的适于注射用的端羟基聚乳酸微球,在改善聚乳酸亲水性的基础上^[7-9],有望将羟基作为反应活性点,以方便在其上引入抗体、多肽类药物等生物活性物质。

1 实验部分

1.1 主要原料和试剂

D,L-乳酸,分析纯,纯度≥80%,天津市化学试剂一厂;1,4-丁二醇(1,4-BD),化学纯,上海凌峰

化学试剂有限公司;氯化亚锡(SnCl₂·2H₂O),分析纯,江苏先烈化工厂;聚乙烯醇(PVA)0588,进口分装,美国Celanese公司。

1.2 端羟基聚乳酸的制备

将200 g质量分数为80%的D,L-乳酸加入500 mL三口瓶中,搅拌升温至80℃并减压至33.25 kPa(250 mmHg)2~3 h以除去乳酸中的游离水,之后按比例加入1,4-丁二醇、SnCl₂·2H₂O,搅拌并升温至180℃,通氮气1 h,减压至1 330 Pa(10 mmHg)反应10 h。反应结束后将产物溶于丙酮中,再倒入大量去离子水中沉淀,经多次洗涤后置于40℃真空烘箱中干燥24 h得产物HO-PLA-OH。再将一定量HO-PLA-OH溶于丙酮中形成饱和溶液,在不断搅拌下往溶液中缓慢滴加去离子水,直至生成大量沉淀,除去上层清液,下层沉淀取出经反复洗涤后干燥,得到纯化产物。

收稿日期:2008-02-01

作者简介:石淑先(1971-),女,博士,副教授,主要从事高分子材料合成与应用方面的研究,010-64442634,shisx@mail.buct.edu.cn;夏宇正(1962-),男,博士,副研究员,主要从事高分子材料合成与应用方面的研究,通讯联系人,010-64444904,xyz62@263.net。

1.3 端羟基聚乳酸微球的制备

用溶剂挥发法制备聚乳酸微球。在 100 mL 的三口瓶中按照比例加入一定量 HO—PLA—OH、二氯甲烷,搅拌 2 h 使其充分溶解。在 600 r/min 搅拌速度下将上述溶液通过恒压滴液漏斗以 1 滴/s 速度滴加到盛有一定浓度和体积的 PVA 水溶液中,滴加完毕后搅拌 2 h,然后打开瓶塞挥发溶剂。取部分乳液离心,用去离子水洗涤微球 2~3 次除去表面的 PVA,常温真空干燥 24 h。

1.4 端羟基聚乳酸微球的降解

采用滴定法考察微球的降解情况。将制备的端羟基聚乳酸微球投进装有 5 mL pH 为 7.4 的缓冲溶液(每升去离子水中加入 8 g NaCl、0.2 g KCl、0.2 g KH_2PO_4 、2.9 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$)中,并且将之置于 37℃ 恒温槽中进行降解实验。间隔一定时间从恒温槽中取一次样品,并用移液管取 2 mL 降解溶液,以酚酞作为指示剂,用氢氧化钠(NaOH)溶液滴定,以此表征溶液中 H^+ 浓度变化。将降解后微球常温真空干燥后用扫描电镜(SEM)观察其表面形貌。

1.5 测试与表征

端羟基聚乳酸的平均分子质量采用美国 Waters 150-C 凝胶渗透色谱仪测定(溶剂四氢呋喃)。微球的形貌用日本 Hitachi S-4700 SEM 观察。微球粒度用美国 BI 90plus zeta 激光粒度仪测定。

2 结果与讨论

2.1 溶剂选择

微球形成的基本要求是有机溶剂与连续相不混溶,且在外连续相中有一定的溶解度和挥发性,但要求溶解度 < 10%,正常沸点低于 100℃。常用挥发性溶剂有二氯甲烷、三氯甲烷、丙酮、氯乙烯、乙酸甲酯和乙醚等,由于丙酮与水互溶,乙醚难溶于水,苯的毒性和沸点较高,因此不适合作为制备聚乳酸微球的制剂。相比其他 4 种常用溶剂,二氯甲烷能溶解聚乳酸,且其水溶性(在水中溶解度约为 2%)和挥发温度均低,故被认为是溶剂挥发法制备聚乳酸微球最理想的溶剂。先用二氯甲烷将聚乳酸溶解,然后在微球制备过程中随着溶剂的挥发和萃取,聚合物相的黏度不断增加,聚合物发生沉积而使微球形成和硬化。故本研究选用二氯甲烷作为有机内分散相(油相)。

2.2 乳化剂浓度对微球粒径的影响

用 0.2 g 数均分子质量为 3 991 的 HO—PLA—OH、10 mL 二氯甲烷、40 mL PVA 溶液,在室温、600

r/min 搅拌条件下制备聚乳酸微球,考察不同 PVA 乳化剂浓度对微球平均粒径的影响(图 1)。图 1 显示,随着 PVA 溶液浓度的增加,微球的粒径逐渐减小,当 PVA 溶液质量分数大于 1.5%,微球粒径趋于平衡,平均粒径在 1 μm 左右。

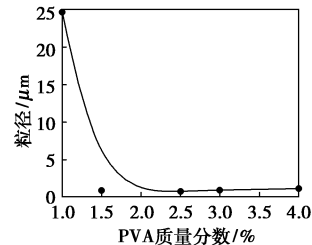
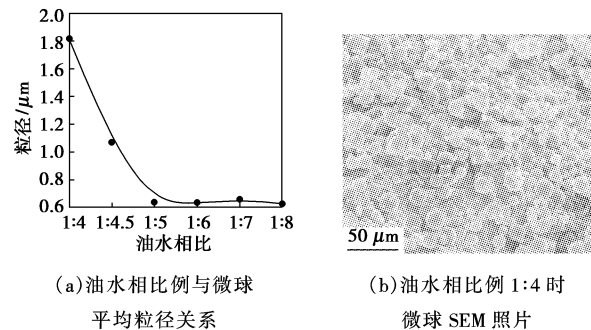


图 1 PVA 浓度与微球平均粒径关系

2.3 油水相比对微球粒径的影响

用 0.2 g 数均分子质量为 3 991 的 HO—PLA—OH 和 10 mL 二氯甲烷配成油相,2.5% 质量分数的 PVA 水溶液为水相,在室温、600 r/min 搅拌条件下制备聚乳酸微球,通过改变 PVA 溶液的用量,考察二氯甲烷(油相)与 PVA 溶液(水相)体积的比值对微球平均粒径的影响,结果如图 2 所示。油相用量一定的情况下,随着水相用量的增加,微球平均粒径减小,当水相用量大于油相用量 5 倍时,微球的平均粒径趋于平衡,平均粒径在 0.7 μm 左右。由于当油相用量一定的情况下,水相用量越大,油相在水相中的分散效果越好;而且水相用量增大,表明体系中乳化剂用量增加,乳化剂所起到的阻隔作用越明显,微球粒径趋于变小。再者由于 PVA 不仅具有很好的亲水性,还有增加生物黏合性的性质,能够在制备微球或微囊过程中与 PLA 分子相互渗透,其疏水片断可渗透至有机溶剂中,有助于 PLA 乳滴粒径的均一。



(a) 油水相比比例与微球平均粒径关系

(b) 油水相比比例 1:4 时微球 SEM 照片

图 2 油水相比比例对微球粒径的影响

图 2(b) 是油水相体积比为 1:4 时的微球 SEM 照片,观察到当水相用量小于油相用量 5 倍时,微球之间有不规则的凝聚和粘结现象,造成微球成球效果较差。

2.4 聚乳酸浓度对微球粒径的影响

用 40 mL 的 2.5% 质量分数的 PVA 溶液, 室温、600 r/min 搅拌条件下, 改变聚乳酸与二氯甲烷的比例(mg/mL), 考察聚乳酸质量浓度对微球粒径的影响, 结果如图 3 所示。微球的粒径随着聚乳酸浓度的增大而逐渐增大, 微球平均粒径在 0.6 ~ 1.0 μm 之间变化。这是由于聚乳酸浓度越大, 油相的黏度越大, 在相同搅拌速度的剪切力下更不容易分散, 因而不容易成球; 但是浓度过小, 微球在固化时由于溶剂的挥发使微球从内部塌陷, 也无法较好地成球。同时, 聚乳酸浓度大, 在表面活性剂的量一定的情况下, 分散难度也大, 表面活性剂的隔阻作用减小, 部分聚乳酸会突破隔阻而粘合在一起形成更大的微球, 聚乳酸微球的粒径也会相应地增大。

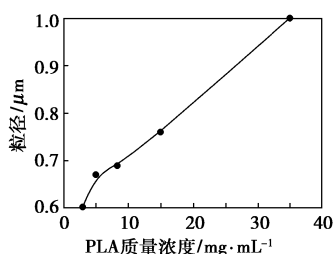
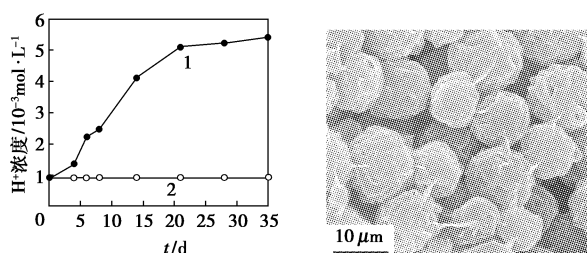


图 3 聚乳酸质量浓度(PLA/CH₂Cl₂)与微球粒径关系

2.5 端羟基聚乳酸微球的降解



1—微球降解曲线;
2—缓冲溶液空白样

(a) 降解曲线

(b) 微球降解后的 SEM 图

图 4 端羟基聚乳酸微球在缓冲液中的降解

在磷酸缓冲液中考察了聚乳酸微球的降解, 通过测定降解介质消耗 NaOH 的用量来观察聚乳酸微球的降解情况。用 0.2 g 数均相对分子质量为 3 991 的 HO-PLA-OH 和 10 mL 二氯甲烷配成油相, 50 mL

质量分数为 2.5% 的 PVA 水溶液作为水相, 在室温、600 r/min 搅拌条件下制备的聚乳酸微球, 在 pH = 7.4 缓冲溶液中进行微球的降解。图 4(a) 是降解液 H⁺ 的浓度随降解时间的变化曲线。随着时间的增加, 链段长度不断变小, 羧基数量不断增加, 使得缓冲液的 H⁺ 浓度不断增加。而作为空白样的缓冲溶液在图中表现为一条平直的直线。图 4(b) 是降解 21 天后从 SEM 上观察到的聚乳酸微球的形貌, 聚乳酸微球随着降解时间的增加粗糙程度增加。

3 结语

以二氯甲烷为溶剂, PVA0588 为乳化剂, 用溶剂挥发法制备了端羟基聚乳酸微球。随着 PVA 溶液浓度或水相用量的增加、聚乳酸浓度的减小, 微球的平均粒径逐渐减小并趋于平衡, 可制得平均粒径 0.5 ~ 1.0 μm 的较均匀的表面平滑的端羟基聚乳酸微球。随微球降解天数的增加, 降解溶液的 H⁺ 浓度不断增大, 聚乳酸微球表面粗糙程度增加。

参考文献

- [1] Kricheldorf H R. Syntheses and application of polylactides[J]. *Chemosphere*, 2001, 43(1): 49 - 54.
- [2] Kricheldorf H R, Kreiser-Saunders I. Polylactides-synthesis, characterization and medical application[J]. *Macromol Symp*, 1996, 103: 85 - 102.
- [3] Sinha V R, Trehan A. Biodegradable microspheres for protein delivery [J]. *Journal of Controlled Release*, 2003, 90: 261 - 280.
- [4] 郑朝晖, 刘莉, 薛晴, 等. 聚乳酸微球制备工艺优化的研究[J]. *高分子材料科学与工程*, 2001, 17(4): 138 - 141.
- [5] 周楨, 张勇, 周正发, 等. 端羟基聚乳酸预聚物的合成[J]. *塑料*, 2004, 33(5): 87 - 90.
- [6] McGinity J W, O'Donnell P B. Preparation of microspheres by the solvent evaporation technique[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1997, 28: 25 - 42.
- [7] Shi Shuxian, Xia Yuzheng, Ma Xiaoyan, *et al.* Synthesis and properties of biodegradable ABA triblock copolymers of polylactide (A) and polyethylene glycol (B)[J]. *Advanced Materials Research*, 2006(11/12): 469 - 472.
- [8] Shi Shuxian, Liu Jian, Xia Yuzheng, *et al.* Synthesis of a novel amphiphilic triblock copolymers of polylactide by atom transfer radical polymerization[J]. *China Synthetic Rubber Industry*, 2005, 28(6): 470.
- [9] 石淑先, 夏宇正, 刘健, 等. 原子转移自由基聚合合法制备聚乳酸三嵌段共聚物的研究[J]. *现代化工*, 2007, 27(6): 35 - 38. ■

您想了解粉体加工技术及相关行业信息吗?

请浏览 中国粉体工业信息网 www.chinapowder.cn

粉碎 分级 纳米颗粒制备 混合 分散 改性 造粒 干燥 烧结 散料输送 储存 粉体检测 粉尘爆炸控制等

010-62772725 62772135(Fax)

清华大学材料系逸夫技术科学楼 2713 室