

可降解聚合物溶胀性能对给药系统释药效果的影响

高扬, 王小鹏, 陈天宁

(西安交通大学机械工程学院, 710049, 西安)

摘要: 针对以乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)作为药物载体的新型贮库式微孔结构缓控释给药系统,为量化 PLGA 溶胀特性对释药效果的影响,在模拟体液环境下,以具有不同单体质量比的 PLGA 膜片上的微孔为研究对象,对 PLGA 在降解过程中的溶胀现象进行了实验研究,得到单体质量比为 50 : 50 的 PLGA 的微孔径向溶胀速率约为 2.7×10^{-10} m/s,质量比为 65 : 35 的 PLGA 的微孔径向溶胀速率约为 6.6×10^{-11} m/s. 以单体质量比为 50 : 50 的 PLGA 为例,将实验得到的微孔溶胀速率作为边界条件,对考虑 PLGA 溶胀作用前、后的微孔给药系统释药过程进行了有限元模拟,结果表明:聚合物溶胀使给药系统释药时间从无溶胀时的 16 d 延长到 33 d;不考虑溶胀时,PLGA 基体仅起承载药物的作用,而考虑溶胀后,微孔和 PLGA 基体共同承担药物释放功能,其中近 40% 的药物通过微孔释放,近 60% 的药物通过聚合物载体释放;给药系统在整个释药过程中累积释药比率线性度较好.

关键词: 药物释放系统;微孔;降解;溶胀;释药比率

中图分类号: TB324 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-987X(2012)01-0114-06

Effect of Degradable Polymer Swelling Property on Release Performance of Controlled Drug Delivery System

GAO Yang, WANG Xiaopeng, CHEN Tianning

(School of Mechanical Engineering, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China)

Abstract: To quantitate the effect of poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) swelling property on the drug release performance of the novel microholes controlled drug delivery system (MCDDS), swelling experiments were conducted with different monomer ratios of PLGA, and the results show that the changing rates of microholes caused by the PLGA swelling reach 2.7×10^{-10} m/s of 50 : 50 PLGA and 6.6×10^{-11} m/s of 65 : 35 PLGA. Taking 50 : 50 PLGA for example, the release processes of MCDDS were simulated by the finite element method with swelling rate as the boundary condition. Results show that the release period of MCDDS extends from 16 days without polymer swelling to 33 days as the PLGA swelling is considered; the matrix of PLGA only serves as a carrier without polymer swelling, whereas the polymer matrix and the microholes both play important roles in drug releasing when the swelling is considered, nearly 40% drug releases through microholes and 60% drug releases through polymer matrix. The cumulative released drug in the whole releasing process maintains approximate linearity.

Keywords: controlled drug delivery system; microhole; erosion; swelling; drug release ratio

收稿日期: 2011-05-31. 作者简介: 高扬(1983—),女,博士生;陈天宁(通信作者),男,教授,博士生导师. 基金项目: 国家高技术研究发展计划资助项目(2006AA04Z330);国家自然科学基金资助项目(50705074);中央高校基本科研业务费专项资金资助项目.

网络出版时间: 2011-10-13

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/61.1069.T.20111013.1743.001.html>

皮下埋植给药系统是目前缓控释给药系统研究的热点之一,具有释药周期长、释药浓度稳定、靶向性高等优点. 皮下埋植给药避开了消化系统和肝的首过效应,为活性易受胃酸及酶等破坏的蛋白类大分子药物长期高效给药提供了一种可行的途径. 尤其当药物载体为生物可降解材料时,载体可随释药过程逐步降解,无需二次手术取出,极大地提高了病人的顺应性. 基于以上特点,皮下埋植药物缓控释系统在慢性病的治疗、避孕及术后止痛等方面具有广阔的应用前景^[1-3]. 但是,目前研究较多的微颗粒^[4-5]、微胶囊^[6]给药系统常用化学方法制备,很难保证给药系统的一致性,且在释药时存在突释现象^[7]. 随着学科间的交叉融合,用微纳制造技术制备一致性良好的贮库式微型给药系统引起了研究者们越来越多的关注^[8-9]. 相同的制备工艺保证了给药系统的一致性,且可以方便地调整载药基体的结构,以满足不同的释药需求.

本课题组以乳酸-羟基乙酸共聚物(poly (lactic-co-glycolic acid), PLGA)为药物载体,在前期开发的全封装药物释放系统^[10]的基础上,基于微纳制造技术研制了一种新型植入式微孔结构给药系统^[11],其结构示意图如图 1 所示. 该系统为片状,由一系列微腔阵列及带微孔的封装膜封装而成,最大直径为 1 cm,药腔深度为 500 μm ,微孔直径为 50~150 μm ,可根据释药需求进行选择;封装的药物可在扩散和载体降解的作用下,通过微孔和载药基体同时释放;组成微腔可循序打开,避免了药物突释现象;具有载药量大、释药稳定及释药率易控制等优点.

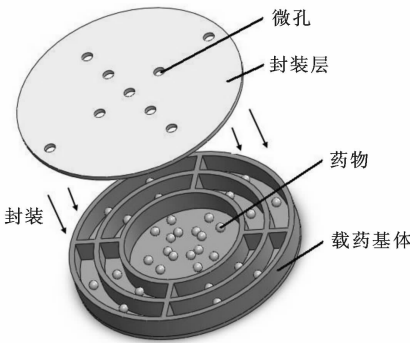


图 1 微孔给药系统结构示意图

稳定可控的释药率是缓控释给药系统的重要指标之一. 对于可降解给药系统来说,释药率的影响因素很多,如载体降解特性、药物浓度、释药环境等. 在释放药物和释药环境确定后,释药率主要受载体结构及其降解特性的影响. 为研究给药系统的释药机

理,更好地控制释药效果,学者们分别从质量、分子质量角度及微观结构的变化等方面对可降解材料的降解性能进行了研究^[12],并建立了各种模拟释药过程的数学模型^[13]. 然而,这些研究主要集中在材料的降解和扩散上,忽略了高分子材料溶胀性能对释药率的影响. 溶胀造成的给药系统结构尺寸增加会影响释药路径,对于本研究来说,溶胀更会造成封装膜上微孔形状的变化,直接影响到给药系统的释药率.

为量化 PLGA 材料溶胀性能对给药系统释药率的影响,本文对具有不同单体质量比的 PLGA 在体液环境中的溶胀性能进行了实验研究,并基于实验得到的微孔溶胀速率,对溶胀前、后给药系统的释药性能进行了有限元模拟.

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

实验使用的 PLGA 颗粒由美国 DURECT 公司生产,聚合单体 PLA 与 PGA 的质量比(简称单体比例)分别为 50 : 50、65 : 35 及 75 : 25,具体特性参数见表 1,其中重均相对分子质量及多分散指数由凝胶渗透色谱法(GPC)测量. PLGA 膜片由热压成型方法制备,热压设备为课题组自行研制的具有自主知识产权的热压成型机. 其余用到的仪器有: DH4000 AB 型电热恒温培养箱,奥林巴斯 SZX16 型显微镜, KH-250DE 型超声波清洗器,医用生理盐水.

表 1 PLGA 特性参数^[14]

单体比例	特性黏度/ $\text{dL} \cdot \text{g}^{-1}$	重均相对分子质量	多分散指数	组织形态
50 : 50	0.55~0.75	43 000	1.59	非晶态
65 : 35	0.55~0.75	60 000	1.69	非晶态
75 : 25	0.55~0.75	97 000	1.75	非晶态

1.2 实验方法

在热压机下压板上放置称量好的 PLGA 颗粒(如图 2 所示),将上、下压板温度设定为 80 $^{\circ}\text{C}$,待温度稳定后进行合模操作. 热压时压力为 20 N,保温保压时间为 60 s,热压板冷却至室温后开模得到 PLGA 膜片. 制备的 3 种不同单体比例 PLGA 膜片的平均厚度为 0.89 mm,平均质量为 61.4 mg. 在洁净室内制备膜片微孔,初次测量孔径为 0.815 mm,孔的径深比约为 1.0.

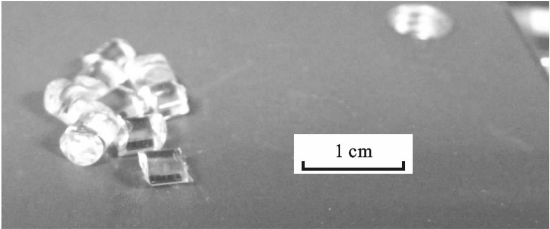


图 2 下压板上的 PLGA 颗粒

为模拟体液环境,微孔 PLGA 膜片的溶胀环境为 37 ℃ 的生理盐水. 首先用超声波清洗器依次使用无水乙醇及纯水对烧杯各清洗 5 min, 然后在清洗后的烧杯中注入 10 mL 生理盐水, 并将具有不同单体比例的 PLGA 微孔膜片分别放入不同的烧杯中, 置于设定温度为 37 ℃ 的培养箱内. 每隔 2 d 用镊子轻轻夹住 PLGA 膜片边缘将膜片取出, 置于滤纸上吸干水分后在显微镜下对微孔进行观测, 并对微孔面积进行多次测量求其平均值. 更换新的生理盐水后将膜片重新放入烧杯, 以避免 PLGA 降解过程中产生的弱酸对降解过程的影响.

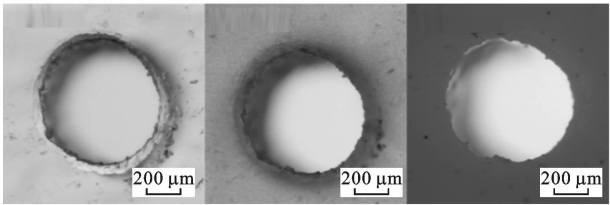
2 结果与讨论

2.1 孔径变化情况

为了减小溶胀实验的误差, 每种单体比例的 PLGA 微孔膜片均制备 3 个样品, 3 种单体比例共计 9 个样品, 进行重复性测量. 在单体比例为 50 : 50 及 75 : 25 的 PLGA 膜片上, 同一微孔在显微镜下不同时刻的状态如图 3、图 4 所示. 可以看出: 随着时间的推移, 单体比例为 50 : 50 的膜片上微孔尺寸变化较大, 微孔面积明显缩小; 单体比例为 75 : 25 的膜片上微孔尺寸并无太大变化. 每个微孔直径测量 5 次, 并计算微孔的平均横截面积, 可得到反映 PLGA 膜片溶胀特性的微孔横截面面积变化率

$$R = (S_0 - S) / S_0$$

式中: S_0 为初始微孔横截面面积; S 为每次测量的



(a)0 d (b)7 d (c)14 d

图 4 单体比例为 75 : 25 的 PLGA 膜片在实验过程中的微孔变化情况

微孔横截面面积. 本实验得到的微孔横截面面积变化率曲线如图 5 所示.

由图 5 可以看出: 单体比例为 50 : 50 的膜片上的微孔横截面面积变化较快, 且大致呈线性, 基本稳定后的微孔横截面面积与初始面积相比缩小了 70% 左右, 变化明显; 单体比例为 65 : 35 的膜片上的微孔横截面面积也有明显的变化, 但持续时间较长; 单体比例为 75 : 25 的膜片上的微孔在实验观测时间内无明显变化. 对微孔横截面面积的变化曲线进行拟合, 可得微孔的径向溶胀速率 v : 单体比例 50 : 50 膜片的值约为 2.7×10^{-10} m/s, 单体比例 65 : 35 膜片的值约为 6.6×10^{-11} m/s. 因为给药系统的设计释药周期为 1 个月, 在此时间段内, 单体比例 75 : 25 膜片上的微孔与 50 : 50 和 65 : 35 膜片上的微孔相比变化很小, 故其溶胀率可忽略不计.

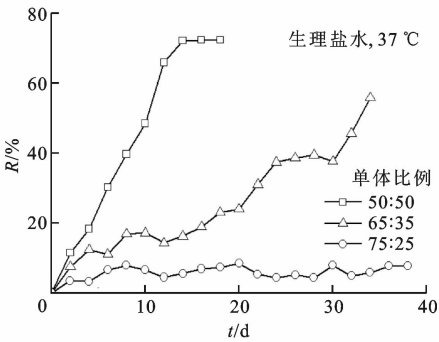
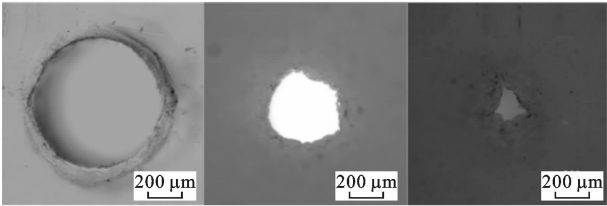


图 5 溶胀作用下微孔的横截面面积变化率曲线

2.2 孔径变化分析

聚合物的溶胀与温度、压力、聚合度及溶质、溶剂的性质有关. 在实验过程中, 温度、压力是恒定的, 溶剂也一致, 因此 PLGA 的溶胀性能及不同单体比例 PLGA 的溶胀性能差异应该是由材料本身的特性引起的.

首先, 对于 PLGA 降解过程中的溶胀现象, 考虑是由于溶剂小分子进入 PLGA 高分子链因相互



(a)0 d (b)7 d (c)14 d

图 3 单体比例为 50 : 50 的 PLGA 膜片在实验过程中的微孔变化情况

缠绕所形成的自由体积中、从而引起 PLGA 大分子链的滑移而产生的。聚合物分子与水分子的尺寸相差悬殊,造成两者的运动速度相差很大,水分子能较快地渗透进入聚合物,而 PLGA 高分子链由于熵弹性而处于无规线团缠绕状态,大分子链及链间的相互作用使高分子向溶剂的扩散非常慢。链缠结虽然可以限制高分子链的侧向运动,但不能限制其在轮廓方向的运动。因此,当水分子进入由于分子链缠结形成的自由体积时,就会引起高分子链的滑移,产生体积膨胀^[15],如图 6 所示。另外,因为 PLGA 的分子链并非处于交联状态,不具有自发恢复无规线团形状的能力,在分子链相对滑移后,材料不能恢复原有的尺寸和形状,所以微孔在溶胀作用下变小后,不会产生回弹变形。

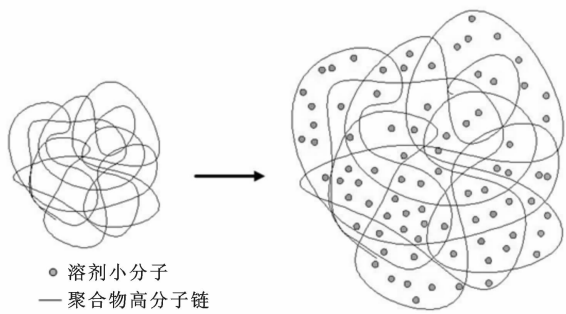


图 6 聚合物溶胀机理示意图

其次,对于具有不同单体比例的 PLGA 的溶胀差异,考虑是由于共聚物不同的吸水性能及分子结构所致。根据表 1 中不同单体比例的 PLGA 的特性参数,3 种共聚物均处于无定形状态,因此结晶度对溶胀差异贡献较小。由于乙交酯的相对亲水性,随着 PLGA 中乙交酯含量的减少,PLGA 的吸水性也随之降低。当共聚物中乙交酯的质量分数低于 50% 时,共聚物更多地表现出聚乳酸的特性,而聚乳酸为疏水性聚合物,其内部材料分子与水分子接触机会少,吸水量小;相反,亲水性聚合物材料内部分子与水分子充分接触,可吸收大量水分。因此,虽然 3 种材料均会因为吸水产生溶胀现象,但由于吸水性的不同,造成单体比例为 50 : 50 的 PLGA 的吸水量相对较大,而单体比例为 75 : 25 的 PLGA 的吸水量相对较小。另外,随着共聚物中聚乳酸含量的增加,PLGA 的相对分子质量增大(见表 1),分子链间相互作用力增强,同时由于聚乳酸中侧链甲基(见图 7)的存在,使材料吸水后分子链产生滑移时阻力增大。因此,在实验周期内,单体比例为 50 : 50 的 PL-

GA 的溶胀效果明显,单体比例为 65 : 35 的 PLGA 有一定的溶胀效果,单体比例为 75 : 25 的 PLGA 的溶胀效果不明显。

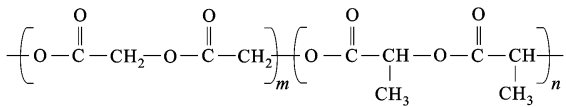
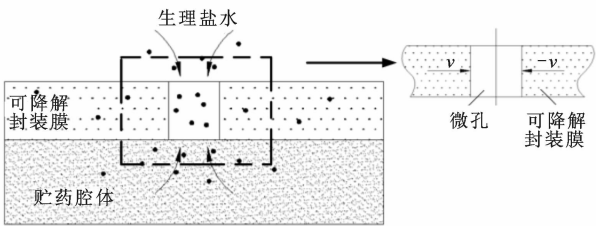


图 7 PLGA 的化学分子式

3 溶胀对释药效果的影响

为研究 PLGA 基体的溶胀性能对微孔结构给药系统释药效果的影响,根据费克扩散定律及质量连续方程,在 COMSOL 平台上利用有限元法分别对考虑溶胀效果前、后的释药过程进行了仿真研究。在建立微孔结构载体释药模型前,进行如下假设:在扩散过程中没有化学反应发生;扩散传质和降解传质只在微孔轴向进行;容腔内溶液为饱和或过饱和溶液,溶解速度远大于扩散速度;微孔为直通孔,位于载体封装膜中心位置;微孔口一端为饱和溶液,另一端浓度为 0,以模拟人体内体液循环的情况。释药机理示意图如图 8a 所示。

材料在生理盐水中的溶胀现象会促使微孔形状改变。根据费克扩散定律,与微孔轴向的变形相比,微孔沿径向的收缩是影响释药率的主要因素,因此本文主要考虑微孔沿径向的收缩。在有限元释药模型中,设定微孔壁的边界条件为以速度 v ($-v$) 向微孔中心收缩,如图 8b 所示(v 为上述溶胀实验得到的微孔径向溶胀速率)。



(a)释药机理 (b)边界条件

图 8 释药机理及边界条件示意图

定义释药函数

$$M_{\text{cumulative}} = 1 - \frac{MAh}{M_0}C(t)$$
 (1)

式中: $M_{\text{cumulative}}$ 为累积释药比率; M_0 为给药系统初始载药量; A 为扩散面积; h 为容腔高度; $C(t)$ 为 t 时刻容腔内的药物浓度; M 为药物的摩尔质量。

选择 5-氟尿嘧啶为封装药物,单体比例为 50 :

50 的 PLGA 为药物载体. 考虑与不考虑溶胀的给药系统的累积释药比率曲线如图 9 所示, 图 10 及图 11 进一步展示了这 2 种情况下药物分别通过给药系统基体和微孔的释放量对总释药效果的贡献量, 其中 d 为微孔直径. 由图 9 可以看出, 不考虑材料溶胀时, 给药系统释药速度较快, 且其累积释药比率完全呈线性, 总释药时间约为 16 d, 这是由于药物基本上全部由微孔释放出给药系统 (见图 10). 根据假设, 腔体内为药物饱和溶液, 因此微孔内保持了稳定的药物浓度梯度, 释药速度为一定值, 此时 PLGA 载体仅仅起到了承载药物的作用. 当考虑材料溶胀时, 给药系统的整体释药速度在释药前期较快, 后期有所减缓, 但累积释药比率整体上仍趋向线性, 且释药时间延长至 33 d (见图 9), 这是由于微孔面积在材料溶胀的作用下不断减小, 限制了药物通过微孔释放的通量. 当释药过程结束时, 约 40% 的封装药物通过微孔释放, 约 60% 的封装药物通过 PLGA 载体释放 (见图 11), 微孔和 PLGA 载体在整个给药系统的工作过程中都起到了重要作用.

因此, 合理利用 PLGA 材料的溶胀性能可以对给药系统的释药效果产生重要影响, 延长给药系统的释药时间, 提高释药速度的可控性和给药系统的使用性能.

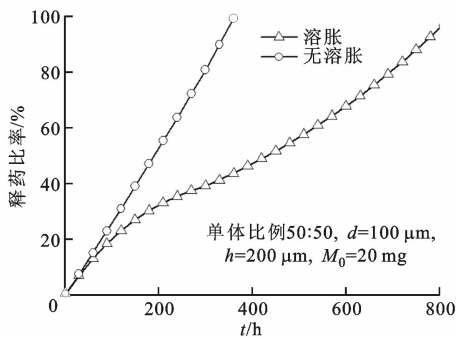


图 9 考虑与不考虑材料溶胀的释药效果对比

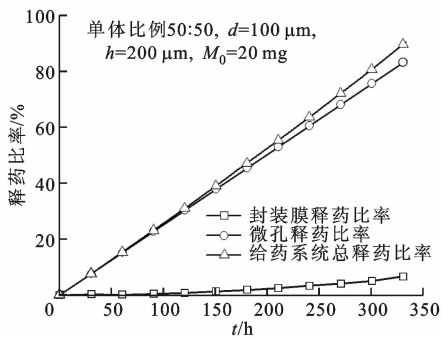


图 10 不考虑材料溶胀的释药效果

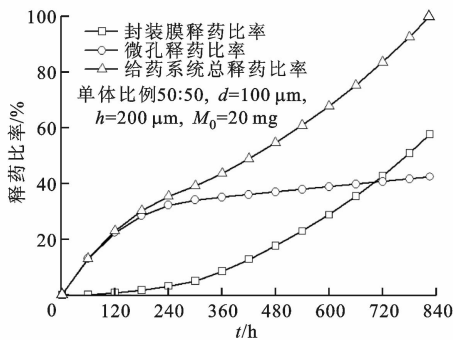


图 11 考虑材料溶胀的释药效果

4 结 论

本文对高分子聚合物 PLGA 在模拟体液环境中降解时的溶胀性能进行了实验研究, 以实验结果为基础, 利用有限元方法量化了溶胀特性对新型微孔结构给药系统释药效果的影响, 所得结果如下.

(1) PLGA 在降解时存在一定的溶胀现象, 且具有不同单体比例的 PLGA 的溶胀现象有差异. 根据实验结果, 对具有不同单体比例的 PLGA 的微孔面积在降解过程中的变化曲线进行了拟合, 得到单体比例为 50 : 50 的 PLGA 上微孔的径向溶胀速率约为 2.7×10^{-10} m/s, 单体比例为 65 : 35 的 PLGA 上微孔的径向溶胀速率约为 6.6×10^{-11} m/s. 由于在研究周期内, 单体比例为 75 : 25 的 PLGA 上微孔的溶胀效果不明显, 故其微孔溶胀速率可以忽略.

(2) 以单体比例为 50 : 50 的 PLGA 为例, 将溶胀因素引入以 PLGA 材料为载体的微孔结构可降解给药系统释药模型, 用有限元方法对释药过程进行了模拟. 在相同参数下, 聚合物溶胀使微孔结构给药系统的释药时间从无溶胀时的 16 d 延长至 33 d, 且累积释药比率整体上线性度良好. PLGA 载体在不考虑溶胀的条件下仅具承载药物的功能, 而考虑溶胀后, 约 60% 的药物会通过 PLGA 载体释放出给药系统, 微孔和 PLGA 基体在给药系统释药时同时发挥作用, 提高了释药速度的可控性及给药系统的使用性能.

参考文献:

- [1] DU Linna, CHENG Junping, CHI Qiang, et al. Bio-degradable PLGA microspheres as a sustained release system for a new luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) antagonist [J]. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 2006, 54(9): 1259-1265.
- [2] 孙佳丽, 林莹, 蒋国强, 等. 载有溶菌酶微球的凝胶埋植

- 剂的释药特性[J]. 清华大学学报:自然科学版, 2008, 48(3): 395-398.
- SUN Jiali, LIN Ying, JIANG Guoqiang, et al. Controlled release of lysozyme-loaded microspheres in hydrogel implants [J]. Journal of Tsinghua University: Science and Technology, 2008, 48(3): 395-398.
- [3] WANG Feng, LI Zhenqing, KHAN M, et al. Injectable, rapid gelling and highly flexible hydrogel composites as growth factor and cell carriers [J]. Acta Biomaterialia, 2010, 6(6): 1978-1991.
- [4] BERTRAM J P, RAUCH M F, CHANG K, et al. Using polymer chemistry to modulate the delivery of neurotrophic factors from degradable microspheres: delivery of BDNF [J]. Pharmaceutical Research, 2010, 27 (1): 82-91.
- [5] ZOLNIK B S, BURGESS D J. Effect of acidic pH on PLGA microsphere degradation and release [J]. Journal of Controlled Release, 2007, 122(3): 338-344.
- [6] PONGJANYAKUL T, PUTTIPIATKHACHORN S. Modulating drug release and matrix erosion of alginate matrix capsules by microenvironmental interaction with calcium ion [J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2007, 67 (1): 187-195.
- [7] 叶美娣,郑彩虹. 乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)微球控释系统的突释[J]. 中国现代应用药学杂志, 2005, 22 (5): 372-374.
- YE Meidi, ZHENG Caihong. The initial burst of PLGA microparticle systems [J]. The Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2005, 22 (5): 372-374.
- [8] RYU W H, VYAKARNAM M, GRECO R S, et al. Fabrication of multi-layered biodegradable drug delivery device based on micro-structuring of PLGA polymers [J]. Biomedical Microdevices, 2007, 9(6): 845-853.
- [9] LIU X H, PETTWAY G J, MCCAULEY L K, et al. Pulsatile release of parathyroid hormone from an implantable delivery system [J]. Biomaterials, 2007, 28 (28): 4124-4131.
- [10] WANG Xiaopeng, CHEN Tianning, YANG Zhanxiao. Modeling and simulation of drug delivery from a new type of biodegradable polymer micro-device [J]. Sensors and Actuators: A Physical, 2007, 133 (2): 363-367.
- [11] GAO Yang, CHEN Tianning, WANG Xiaopeng. Numerical modeling of a novel degradable drug delivery system with microholes [J]. Microsystem Technologies, 2011, 17(3): 387-394.
- [12] HUANG Yingying, QI Min, ZHANG Meng, et al. Degradation mechanisms of poly (lactic-co-glycolic acid) films in vitro under static and dynamic environment [J]. Transactions of Nonferrous Metals Society of China, 2006, 16(1): 293-297.
- [13] ARORA P, TANDON P N. Mathematical models for drug delivery to chronic patients [J]. Applied Mathematical Modeling, 2009, 33(2): 692-705.
- [14] LACTEL. Technical information [EB/OL]. [2011-02-07]. <http://www.absorbables.com/technical.htm>.
- [15] 何曼君,张红东,陈维孝,等. 高分子物理[M]. 上海:复旦大学出版社, 2010: 51-52.

(编辑 葛赵青)