



聚乳酸微孔支架材料热分解动力学特性

郭各朴^①, 马青玉^{①*}, 王昉^②, 赵波^③, 章东^④

① 南京师范大学物理科学与技术学院, 南京 210046;

② 南京师范大学分析测试中心, 南京 210046;

③ 南京师范大学化学和材料科学学院, 南京 210046;

④ 南京大学声学研究所, 南京 210093

* 联系人, E-mail: maqingyu@njdnu.edu.cn

2011-05-28 收稿, 2011-07-24 接受

国家重点基础研究发展计划(2011CB707900)、国家自然科学基金(10974098)、江苏省自然科学基金(BK2009407)和教育部博士点基金(20093207120003)资助项目

摘要 基于热重测量法提出了一种对组织工程 PLA 微孔支架材料进行泡孔孔径相关的热分解动力学特性评价和寿命估计的新方法. 实验研究中采用无溶剂 CO₂ 超临界固态发泡技术, 在 1~5 MPa 饱和压力下制备了泡孔孔径 550~20 μm 的聚乳酸(PLA)支架材料, 并进行热分解动力学研究, 获得了 PLA 支架材料的泡孔孔径所决定的热稳定性、降解时间以及寿命的估计. 实验结果证明, 高饱和压力条件下制备的 PLA 支架材料具有小泡孔孔径和大泡孔密度; PLA 原材料经过发泡后热稳定性下降, 降解时间缩短; 在较低温度下大泡孔孔径支架材料具有较低的活化能和较差的热稳定性, 其分解时间缩短到原材料的几十分之一. 研究结果可以针对组织器官对支架材料的泡孔孔径和降解时间的要求, 优化固态发泡制作参数, 为组织工程支架材料的精确设计及其降解特性的定量分析提供依据.

关键词

组织工程支架
PLA 支架材料
泡孔孔径
热重分析
分解动力学特性

组织工程是继细胞生物学和分子生物学之后, 生命科学发展史上又一新的里程碑, 它标志着医学将走出器官移植的范畴, 步入制造组织和器官^[1]的新时代. 组织工程支架是细胞生长的框架结构^[2,3], 并引导细胞朝特定的方向生长, 它必须有适度的生物降解速率, 良好的结构相容性, 一定的可塑性, 良好的表面相容性; 而且支架材料要有良好的孔洞结构, 适合细胞的附着和生长. 组织工程支架材料为细胞提供生存空间, 使细胞能够获得足够的营养物质, 进行气体交换, 并使细胞按预制形态的三维支架生长^[4].

作为一种可再生的生物可降解材料, 聚乳酸(PLA)可以通过水解作用分解成人体代谢可排除的产物^[5]. 近年来针对 PLA 共聚改性方面的研究较多, 通过将 PLA 与其他聚合物单体共聚, 或接枝含有活性

官能团的小分子等手段降低 PLA 分子链的规整度和结晶度, 以提高 PLA 的柔性和弹性, 同时改进 PLA 的降解性能、亲水性及力学性能, 获得较低成本产品, 从而更好地满足在医学领域或环保领域的需求^[6]. Mc Neill 和 Leiper^[7,8]研究了 PLA 材料在控制持续升温 and 等温升温条件下的分解情况, 指出 PLA 分解过程中的主要产物是低聚物(包括丙交酯), 另外含有一些低沸点产物, 例如二氧化碳、乙醛、乙烯酮等. Kopinke 等人^[9,10]提出了 PLLA 材料的多步高温分解过程, 发现 PLLA 材料在高温分解过程中主要是内部酯基转移作用, 纯净的 PLLA 材料和含锡 PLLA 材料具有不同的高温分解过程.

虽然 PLA 原材料的抗冲击性能较弱, 但可以通过微孔发泡技术来改善, 因此当前在生物降解医用材料领域中备受重视. 过去的研究主要集中在 PLA

英文版见: Guo G P, Ma Q Y, Wang F, et al. Kinetic evaluation of the size-dependent decomposition performance of solvent-free microcellular polylactic acid foams. Chinese Sci Bull, 2012, 57, doi: 10.1007/s11434-011-4873-5

原材料和各混合聚合物的热分解研究,以及 PLA 支架材料的亲水性和生物相容性研究,而对于不同物理微结构的 PLA 发泡材料的热分解动力学研究及其寿命估计仍很少研究.在微孔发泡技术中,为了获取高孔隙率的生物可降解的组织工程支架材料,主要采用纤维黏结方法^[11]、溶剂浇铸/粒子沥滤技术^[12]、相分离法和气体发泡技术^[13].但这些方法使用到的有机溶剂或沥滤粒子会导致组织再生的生物相容性降低.因此,我们采用物理无溶剂固态发泡技术来制备 PLA 微孔支架材料^[14,15].

实验证明,具有微孔结构组织工程支架材料的微结构形态、孔隙率、泡孔孔径以及比表面积等参数均对材料的形态和力学特性以及组织的可再生速度有重要影响.如果支架材料孔径太小,组织细胞再生速度较为缓慢;如果支架材料孔径太大,将会影响组织工程支架的机械性能,同时也会降低细胞再生的附着效果.因此,泡孔孔径和泡孔密度的精确控制在组织工程支架材料的研究中尤为重要.利用扫描电子显微镜虽然可以获得 PLA 支架材料的形态学特性,但不能用来分析组织再生以及 PLA 支架材料的降解特性^[16].热重分析技术(TGA)通过测量在程序控温条件下材料的质量变化来研究其热分解特性^[17],而热分解动力学^[18]可以为材料组成鉴定、氧化反应、脱水反应、动力学分析提供了一种快速测试的方法,进行材料热分解动力学特性和材料微结构的关系研究以及降解寿命的估计^[19].

本研究建立了 CO₂ 超临界 PLA 微孔发泡实验系统,在不同压力下对 PLA 原材料进行无溶剂固态发泡,制备了具有不同泡孔孔径和泡孔密度的 PLA 支架材料,分析了泡孔孔径和发泡压力的关系,并利用 TGA 技术进行热分解动力学特性研究,计算出不同 PLA 支架材料的活化能和热稳定性,获得了 PLA 支架材料的泡孔孔径所决定的热稳定性以及降解特性.结果表明 PLA 原材料经过发泡后热稳定性下降,降解时间缩短;不同泡孔孔径 PLA 支架材料具有不同的降解速度,在体温环境下,高饱和压力下制备的泡孔孔径较小的 PLA 支架材料具有较好的稳定性和较长的分解时间.本研究结果可以针对组织器官对支架材料的泡孔孔径和降解时间的要求,优化固态发泡制作参数,为组织工程支架材料的精确设计及其降解特性的定量分析提供了依据,促进组织工程支架材料的实际应用.

1 原理与方法

1.1 微孔发泡和孔径测量

无溶剂固态发泡组织工程支架材料的制作过程包括两个阶段^[20,21].第一阶段,将 PLA 原材料放置在 CO₂ 压力反应釜中,在 1~6 MPa 的范围内调节饱和压力.根据均相成核理论^[22],CO₂ 分子会在压力作用下渗透到 PLA 分子结构中直至饱和状态,每一个 CO₂ 分子可以看成是一个微核.然后将过饱和 PLA 样品从压力反应釜中取出,在室温环境下进行一段时间解吸附,过饱和的 CO₂ 分子从材料中溢出,达到一种动态平衡状态而形成稳定的饱和固态 PLA 样品.第二阶段,将饱和固态 PLA 样品放入到恒温水浴中进行发泡.当发泡温度高于 PLA 材料的玻璃化转变温度时,CO₂ 气泡核受热膨胀,直到 CO₂ 泡孔的内外压力达到平衡时气泡大小稳定,在温度降低后形成固态的 PLA 微孔支架材料.

为了准确观察 PLA 支架材料的显微结构,利用扫描电子显微镜(JSM-5610LV, JEOL, 日本)对 PLA 微孔支架材料进行扫描成像,并利用图像处理软件(ACT-2U)测量其泡孔孔径分布,取 Feret 直径平均作为泡孔孔径^[22].实验中,PLA 原材料采用的是深圳新生新型材料有限责任公司生产的聚乳酸材料,其中包括 99.5%的 PLLA 和 0.5%的 PLDA 材料. PLA 原材料厚度为 0.4 mm,密度为 1.25 g/cm³,熔点为 175℃,玻璃化转变温度为 63℃.医用高纯度 CO₂ 是由南京医用气体有限公司提供.

1.2 热重测量和热分解动力学分析

本研究采用热重分析仪(Pyris 1 TGA, Perkin-Elmer)对 PLA 样品的热分解稳定性、起始分解温度、分解速率以及材料寿命进行研究.选取不同饱和压力下制备的具有不同孔径分布的 PLA 支架材料和原材料进行热重分析,在室温到 500℃ 的温度范围内,程序控制以不同的线性升温速率进行 TG 测量,氮气吹扫的气流速率为 50 mL/min.最后通过 Perkin-Elmer Pyris 软件对 PLA 样品的热动力学特性进行分析.

活化能^[23]是指分子从稳定态转变为容易发生化学反应的活跃状态所需要的能量,即化学反应中使反应发生所需要的最小能量,能够有效反映物质的化学反应速度.材料活化能可以通过 Kissinger 方程^[24]:

$$\ln\left(\frac{\beta}{T_p^2}\right) = \ln\left(\frac{AR}{E}\right) - \frac{E}{RT_p}, \quad (1)$$

和 Ozawa-Doyle 方程^[25,26]来计算:

$$\log \beta = \log \left[\frac{AE}{RG(\alpha)} \right] - \frac{0.4567E}{RT} - 2.315, \quad (2)$$

其中 β 为线性升温速率 ($^{\circ}\text{C}/\text{min}$), R 为摩尔气体常数, T 为绝对温度, T_p 为某扫描速率下微商热重曲线的峰温, A 为指前因子, E 为反应表观活化能 (kJ/mol), α 为分解转化率 (%), $G(\alpha)$ 为描述分解反应的积分函数. 根据材料的活化能, 利用 Toop 方法可以进行材料寿命的估计, 在某一恒定温度 T_H 和分解转化率 α 条件下, 材料的分解时间满足

$$\lg t \cong \lg \left(\frac{E}{\beta R} \right) - 2.315 + \frac{E}{2.303RT_H} - 0.4567 \frac{E}{RT}. \quad (3)$$

2 结果与讨论

2.1 PLA 微孔支架材料泡孔特性

组织支架材料的形态特性(泡孔孔径、泡孔密度、相对密度等)对材料的热动力学特性及其降解特性起着重要的作用. 在固态发泡技术中, 饱和压力决定了成核数量, 发泡温度决定了泡孔膨胀率. 为了研究 PLA 支架材料的泡孔孔径分布与饱和压力的关系, 我们分别将 PLA 原材料放在压力为 1~5 MPa 的压力环境下直至饱和, 取出后经过 30 min 的解吸附, 在 90°C 的恒温水浴中加热发泡 20 s, 制备具有不同孔径分布的 PLA 微孔支架材料, 其显微结构的扫描电子显微镜图像如图 1 所示, 测量得到的 PLA 支架材料泡孔孔径与饱和压力的关系曲线如图 2 所示, 其中离散点代表实验数据, 平滑曲线是拟合曲线. 当压力由 1 MPa 增强到 5 MPa, 其孔径大小从 $550 \mu\text{m}$ 减小到 $20 \mu\text{m}$; 当饱和压力低于 3 MPa 时, 孔径大小下降较快; 而当饱和压力大于 4 MPa 时, 孔径不足 $30 \mu\text{m}$, 但下降速度变缓. 可见泡孔孔径和饱和压力呈现指数关系^[22], 通过函数拟合得到泡孔孔径 D (μm) 和饱和压力 p (MPa) 满足

$$D = 1500 \exp(-p). \quad (4)$$

根据公式(4), 计算得到不同饱和压力下的 PLA 支架材料的孔径大小、单位体积 (1 cm^3) PLA 支架材料中的泡孔密度及其比表面积(表 1), 同时也给出了实验测量的泡壁厚度. 可见饱和压力越大, PLA 支架材

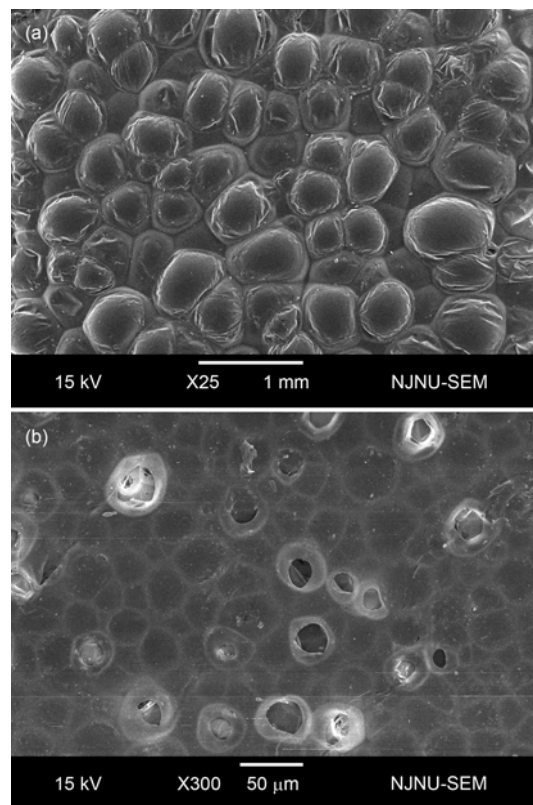


图 1 PLA 微孔支架材料的扫描电子显微镜图

(a) 饱和压力 2 MPa, 加压时间 48 h, 发泡温度 90°C ; (b) 饱和压力 4 MPa, 加压时间 24 h, 发泡温度 90°C

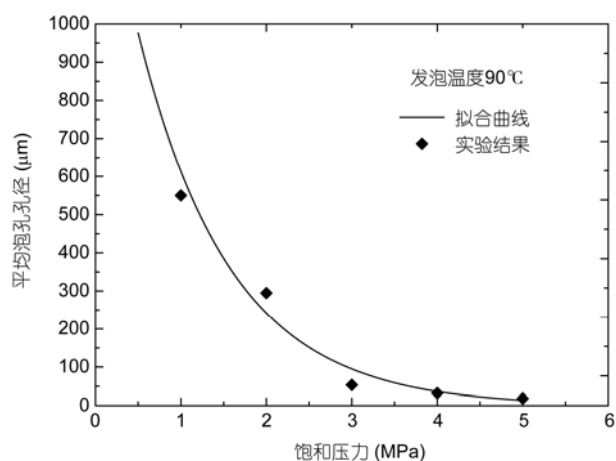


图 2 PLA 支架材料泡孔孔径随饱和压力变化关系

料泡孔孔径越小, 泡孔密度越大, 比表面积越大, 泡壁越薄. 例如, 5 MPa PLA 支架材料的泡孔密度和比表面积分别是 1 MPa PLA 支架材料的 20000 倍和 25 倍, 而它们的泡壁厚度却分别为 0.7 和 $8.4 \mu\text{m}$.

表 1 PLA 支架材料的结构形态特征参数

饱和压力 (MPa)	泡孔孔径 (μm)	泡孔密度 (个/ cm^3)	比表面积 (cm^2/cm^3)	泡壁厚度 (μm)
1	550	1.15×10^4	119	8.4
2	300	7.07×10^4	200	7.5
3	50	1.53×10^7	1200	1.3
4	30	7.07×10^7	2000	0.9
5	20	2.39×10^8	3000	0.7

2.2 热分解动力学特性分析

图 3 给出了不同饱和压力下几种 PLA 样品(原材料和支架材料)在 $20^\circ\text{C}/\text{min}$ 的升温速率下实验测量得到的 TG 曲线. 经过微分计算得到 2, 3 和 4.7 MPa 支架材料的起始分解温度分别为 349.6 , 341.9 和 326.5°C , 而 PLA 原材料的起始分解温度为 359.5°C , 说明 PLA 原材料经过发泡以后, 进入 PLA 分子间的成核气体膨胀减弱了分子间的连结状态, 导致其起始分解温度降低. 同时, 支架材料的泡孔孔径越小,

泡孔密度越大, 泡壁越薄, 起始分解温度越低.

在不同升温速率条件下(5, 10, 20, 30 和 $40^\circ\text{C}/\text{min}$), PLA 原材料和不同饱和压力下制备的支架材料的 TG 曲线如图 4 所示. 它们的起始分解温度如图 5 中的离散点所示, 直线是同一升温速率下不同起始分解温

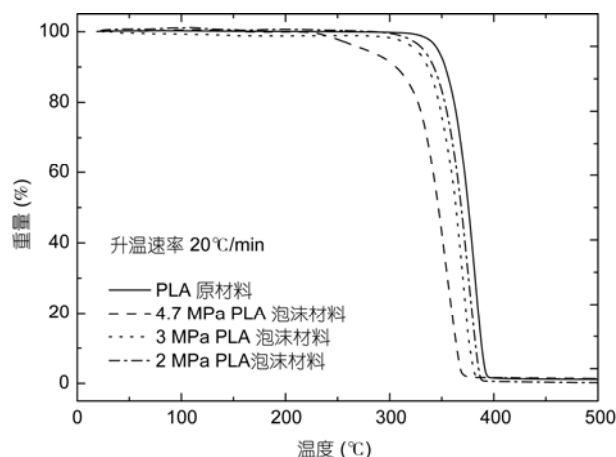


图 3 PLA 样品的 TG 曲线

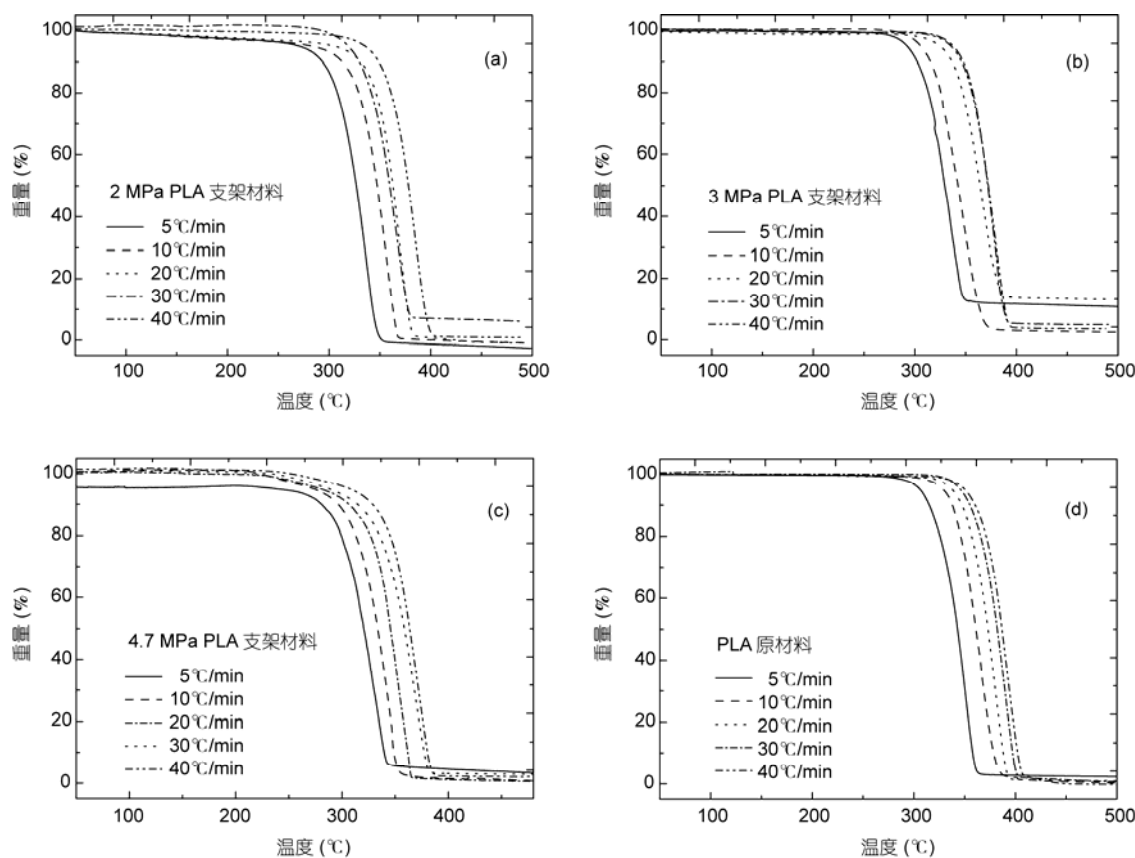


图 4 不同升温速率下 PLA 样品的 TG 曲线

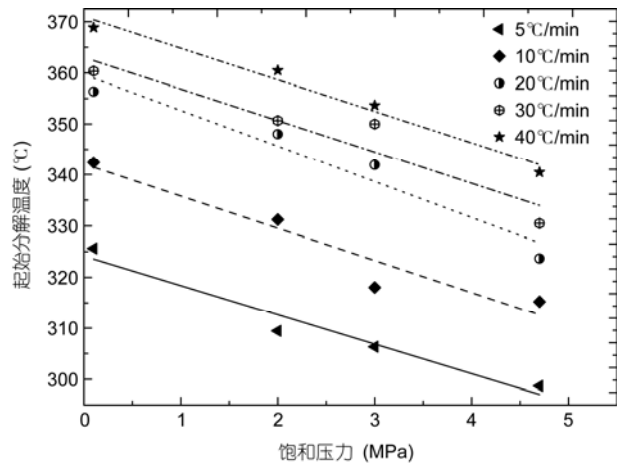


图 5 PLA 原材料和不同饱和压力下制备的支架材料的起始分解温度

度的线性拟合曲线。可见在相同的升温速率情况下，较高饱和压力下制备泡孔孔径较小的 PLA 支架材料的起始分解温度较低，同时线性拟合曲线近似相同的斜率说明在不同的升温速率情况下，不同 PLA 样品具有基本相同的热分解特性。

表 2 列出了不同 PLA 样品的活化能 E 和指前因子 A ，可以看出 Kissinger 和 Ozawa-Doyle 方法得到的活化基本相似，其变化趋势一致，较低饱和压力下制备的大泡孔孔径 PLA 支架材料具有较小的活化能和较快的分解速度，即比较容易被生物组织分解和吸收。相反高饱和压力下制备的 PLA 支架材料泡孔密度大，比表面积大，活化能较高，分解时间长。另外，4.7 MPa PLA 支架材料的活化能已基本接近 PLA 原材料的活化能，说明随着 PLA 支架材料的泡孔孔径减小，其热分解特性逐渐接近原材料。

图 6 给出了 PLA 原材料和不同泡孔孔径支架材料分解 5%所需时间随着温度的变化曲线，可见 PLA 样品在低温氮气环境下稳定性比较好，分解时间较长。与 PLA 支架材料相比，PLA 原材料最为稳定，分解速度最慢，如 0℃时 PLA 原材料的分解时间为 4.7 MPa 支架材料的 52 倍。由于泡孔孔径和泡孔密度的不同，0℃时 4.7 MPa 支架材料的分解时间是 2 MPa 支架材料的 16 倍；随着温度升高，大泡孔孔径的 PLA 支架材料分解时间的下降速率比较缓慢，在人体温度 37℃时 4.7 MPa PLA 支架材料的分解时间是 2 MPa PLA 支架材料的 4.5 倍。但随着温度的升高，分解时间迅速缩短，如 250℃时 4.7 MPa PLA 支架材料和 2 MPa PLA 支架材料的分解时间分别为 5.3×10^6 和 6.3×10^6 min；当温度接近支架材料的起始分解温度时，具有较低起始分解温度的 PLA 支架材料加速分解，因此在 300℃时 4.7 MPa PLA 支架材料的分解时间为 4 min，反而小于 2 MPa PLA 支架材料的分解时间 51 min。

虽然 PLA 支架材料在 37℃氮气环境下分解时间很长，但是在人体的酸、碱和酶的作用下，其分解过程将会加快，但不同泡孔孔径 PLA 支架材料的分解时间同样会存在很大的差异，因此通过优化固态发泡参数，可以获得具有几个月到几年降解时间的 PLA 微孔支架材料^[27]，实现泡孔大小和降解特性的精确控制，满足不同组织器官支架材料的应用要求。

3 结论

本研究利用 TGA 测量技术对无溶剂固态发泡技术制备的 PLA 支架材料进行了热分解动力特性研究，分析了泡孔孔径和热稳定性的关系，并进行了降解

表 2 PLA 样品的热分解动力学特性参数

参数	样品			
	PLA 原材料	4.7 MPa PLA 支架材料	3 MPa PLA 支架材料	2 MPa PLA 支架材料
lgA (1/min)	20.75	22.14	18.06	15.47
E (kJ/mol) Kissinger	151.57	151.33	133.83	124.73
E (kJ/mol) Ozawa-Doyle	153.75	153.72	137.24	128.68
平均 E (kJ/mol)	152.66	152.52	135.54	126.71
降解 5%所需的 时间(min)	0℃	1.429×10^{16}	2.7123×10^{14}	9.1005×10^{13}
	37℃	6.11×10^{12}	1.15×10^{11}	9.16×10^{10}
	100℃	2.85×10^8	5.30×10^6	1.28×10^7
	250℃	216.45	4.01	46.73

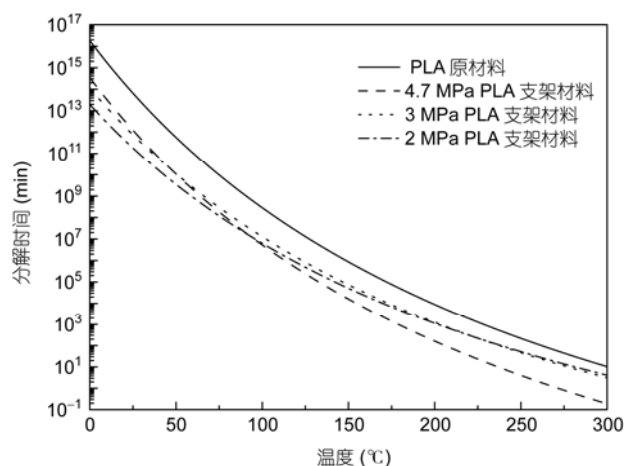


图 6 PLA 原材料和支架材料在不同温度下分解 5% 所需要的时间

时间和寿命的评估. 实验结果表明, PLA 原材料经过固态发泡后稳定性降低, 分解时间缩短; 制备过程中饱和和压力越大, PLA 支架材料的泡孔孔径越小, 泡孔密度越大, 活化能越大, 但其起始分解温度却越低. 在人体温度下具有不同泡孔孔径 PLA 支架材料的降解时间差别可以达到数十倍, 泡孔孔径越大, 材料的分解时间就越短. 本研究结果可以根据组织器官对泡孔孔径和降解时间的要求, 优化固态发泡制作参数, 为组织工程支架材料的精确设计及其降解特性的定量分析提供依据. 虽然本研究中固态发泡技术制作是闭孔泡沫材料, 但在后续研究中将采用声共振、声空化以及超声微射流技术来增强 PLA 泡沫材料泡孔的连通性^[21], 从而提高其通透性来促进细胞的附着和再生.

参考文献

- 1 Temenoff J S, Mikos A G. Review: Tissue engineering for regeneration of articular cartilage. *Biomaterials*, 2000, 21: 431–440
- 2 Yoon S N, Tae G P. Biodegradable polymeric microcellular foams by modified thermally induced phase separation method. *Biomaterials*, 1999, 20: 1783–1790
- 3 Kothapalli C R, Shaw M T, Wei M. Biodegradable HA-PLA 3-D porous scaffolds: Effect of nano-sized filler content on scaffold properties. *Acta Biomater*, 2005, 1: 653–662
- 4 Wang Z, Zhang Z, Zhang J C, et al. Distribution of bone marrow stem cells in large porous polyester scaffolds. *Chinese Sci Bull*, 2009, 54: 2968–2975
- 5 Yang Y F, Tang G W, Zhao Y H, et al. Effect of degradation of PLGA and PLGA/β-TCP scaffolds on the growth of osteoblasts. *Chinese Sci Bull*, 2010, 56: 982–986
- 6 Huang M S, Coudane J, Li S M, et al. Methylated and pegylated PLA-PCL-PLA block copolymers via the chemical modification of di-hydroxy PCL combined with the ring opening poly-merization of lactide. *J Polym Sci Pol Chem*, 2005, 43: 4196–4205
- 7 Mc Neill I C, Leiper H A. Degradation studies of some polyesters and polycarbonates-1. Polylactide: General features of the degradation under programmed heating conditions. *Polym Degrad Stab*, 1985, 11: 267–285
- 8 Lerper H A, Mc Neill I C. Degradation studies of some polyesters and polycarbonates-2. Polylactide: Degradation under isothermal conditions, thermal degradation mechanism and photolysis of the polymer. *Polym Degrad Stab*, 1985, 11: 309–326
- 9 Kopinke F D, Mackenzie K. Mechanism aspects of the thermal degradation of poly(lactic acid) and poly(β-hydroxybutyric acid). *J Anal Appl Pyrolysis*, 1997, 40-41: 43–53
- 10 Fan Y, Nishida H, Shirai Y, et al. Racemization on thermal degradation of poly(L-lactide) with calcium salt end structure. *Polym Degrad Stab*, 2003, 80: 503–511
- 11 Mikos A G, Bao Y, Cima L G, et al. Preparation of poly(glycolic acid) bonded fiber structures for cell attachment and transplantation. *J Biomed Mater Res*, 1993, 27: 183–189
- 12 Thevenot P, Nair A, Dey J, et al. Method to analyze three-dimensional cell distribution and infiltration in degradable scaffolds. *Tissue Eng*, 2008, 14: 1–13
- 13 Mooney D J, Baldwin D F, Suh N P, et al. Novel approach to fabricate porous sponges of poly(DL-lactic-co-glycolic acid) without the use of organic solvents. *Biomaterials*, 1996, 17: 1417–1422
- 14 Hsiao Y L, Maury E E, Desimone J M, et al. Dispersion polymerization of methyl methacrylate stabilized with poly(1,1-dihydroperfluorooctyl acrylate) in supercritical carbon dioxide. *Macromolecules*, 1995, 28: 8159–8166
- 15 Singh L, Kumar V, Ratner B D. Generation of porous microcellular 85/15 poly(DL-lactide-co-glycolide) foams for biomedical applications. *Biomaterials*, 2004, 25: 2611–2617

- 16 Grizzi L, Garreau H, Li S M, et al. Hydrolytic degradation of devices based on poly(DL-lactic acid) size-dependence. *Biomaterials*, 1995, 16: 305–311
- 17 Zou H T, Yi C H, Wang L X, et al. Thermal degradation of poly(lactic acid) measured by thermogravimetry coupled to Fourier transform infrared spectroscopy. *J Therm Anal Calorim*, 2009, 97: 929–935
- 18 Agrawal C M, McKinney J S, Lanctot D, et al. Effects of fluid flow on the in vitro degradation kinetics of biodegradable scaffolds for tissue engineering. *Biomaterials*, 2000, 21: 2443–2452
- 19 Zhang J, Feng S Y, Ma Q Y. Kinetics of the thermal degradation and thermal stability of conductive silicone rubber filled with conductive carbon black. *J Appl Polym Sci*, 2003, 89: 1548–1554
- 20 Wang X, Kumar V, Li W. Low density sub-critical CO₂-blown solid-state PLA foams. *Cell Polym*, 2007, 26: 11–35
- 21 Wang X, Li W, Kumar V. A method for solvent-free fabrication of porous polymer using solid-state foaming and ultrasound for tissue engineering applications. *Biomaterials*, 2006, 27: 1924–1929
- 22 Baldwin D F, Park C B, Suh N P. A microcellular processing study of poly(ethylene terephthalate) in the amorphous and semicrystalline states. Part I: Microcell nucleation. *Polym Eng Sci*, 1996, 36: 1437–1445
- 23 Vilar J M G, Rubi J M. Failure of the work-Hamiltonian connection for free-energy calculations. *Phys Rev Lett*, 2008, 100: 020601
- 24 Kissinger H E. Reaction kinetics in differential thermal analysis. *Anal Chem*, 1969, 41: 2060–2069
- 25 Ozawa T. A new method of analyzing thermogravimetric data. *Bull Chem Soc Jpn*, 1965, 38: 1881–1886
- 26 Doyle C D. Estimating thermal stability of experimental polymers by Empirical thermogravimetric analysis. *Anal Chem*, 1961, 33: 77–79
- 27 Lu L, Garcia C A, Mikos A G. *In vitro* degradation of thin poly(DL-lactic-co-glycolic acid) films. *J Biomed Mater Res*, 1999, 46: 236–244