

文章编号:2095-0411(2017)05-0035-11

低温光聚合制备可降解多孔支架及其性能

王克敏,朱奇凡,俞 强

(常州大学 材料科学与工程学院,江苏 常州 213164)

摘要:以聚己内酯二醇和聚乳酸二醇为原料,合成了端双键的聚己内酯二甲基丙烯酸酯(PCLDMA)和聚乳酸二丙甲基丙烯酸酯(PLADMA)。通过低温光聚合诱导相分离制备可降解多孔支架。结果表明:溶剂含量越高,孔隙率越高,孔径尺寸也越大;冷却温度对孔隙率的影响不大,但孔的尺寸随着冷却温度的降低逐渐减小,冷却速率越快,孔隙率和孔径尺寸越小;PCLDMA 的热稳定性高于 PLADMA,多孔支架孔隙率越大溶胀度越大;两种材料在 PBS 溶液中较为稳定,体外降解缓慢;PLADMA 支架抗压强度和弹性模量高,性脆;PCLDMA 支架抗压强度和弹性模量低,但韧性好。

关键词:聚乳酸;聚己内酯;低温光聚合;多孔支架

中图分类号:TQ 316

文献标志码:A

doi:10.3969/j.issn.2095-0411.2017.05.006

Preparation and Properties of Biodegradable Crosslinking Porous Scaffolds Materials via Low Temperature Phase Separation Photopolymerization

WANG Kemin, ZHU Qifan, YU Qiang

(School of Materials Science and Engineering, Changzhou University, Changzhou 213164, China)

Abstract: The double bond-terminated polycaprolactone dimethacrylate (PCLDMA) and the double-capped polylactic acid dipropyl methacrylate (PLADMA) were synthesized. The biodegradable porous scaffolds were prepared by low temperature photopolymerization induced phase separation. The results of scanning electron microscopy showed the higher the solvent content, the higher the porosity and the larger the pore size. The size of the pores decreases gradually as the cooling temperature decreases, the faster the cooling rate, the smaller the porosity and pore size. The thermal stability of PCLDMA porous scaffold was higher than that of PLADMA. Two kinds of materials in PBS solution were stable and slow degradation in vitro. The mechanical properties of PLADMA porous scaffold have high compressive strength and elastic modulus, and the brittleness of PCLDMA scaffold has low compressive strength and elastic modulus, but possessed good toughness and some deformation recovery.

收稿日期:2017-04-21。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(21304011)。

作者简介:王克敏(1979—),男,湖北天门人,博士,讲师,主要从事生物材料研究。E-mail:wangkemin@cczu.edu.cn

Key words: polylactic acid; polycaprolactone; low temperature photopolymerization; porous scaffold

组织工程的关键技术之一是将生物材料制成具有特定的形状和孔结构的三维多孔支架。植入的支架能为生物体内细胞和组织提供适宜的生长环境,随着细胞的生长,支架材料逐渐被机体吸收或降解,组织细胞则形成与植入的支架具有相同的几何外形的器官或组织,以达到修复或重建坏死的器官的目的。支架的作用是作为细胞生长、增殖及分化的底物并且为新组织的形成提供支撑,它必须具有良好的生物相容性、细胞粘附性以及生物降解性^[1]。

可降解的合成生物高分子作为组织工程支架材料被广泛研究。这类材料通常具有良好的机械性能,易于通过化学或物理修饰来控制其具备一定的生物活性,并且易于加工成为具有特定多孔形貌及结构的支架来支持组织生长^[2]。目前研究较多的可降解合成生物高分子主要是聚 α -羟基酸类聚酯,如聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)及其共聚物(PLGA)等,通过酯基的水解实现高分子的降解,最终降解产物为乳酸、乙醇酸等,经新陈代谢与呼吸循环排出体外。

支架的多孔性必须能够满足血管生成以及进一步的组织融合。目前已有的制备方法主要有熔融沉积成型^[3-6]、相分离/冷冻干燥法^[7-8]、选择性激光烧结^[9]、静电纺丝法^[10-11]、气体发泡法^[12-13]等多种方法,但是这些制备方法通常比较繁琐,制备的支架多数结构单一,并且需要使用一些有毒试剂,从而导致在体内应用时具有一定风险^[14]。光聚合诱导相分离(PIPS)是基于光聚合反应诱导相分离,制备规整结构形态聚合物的一种方法^[15],可以通过一步反应直接形成具有特定结构的多孔支架。Grunlan 等使用星形 PDMS-PEG 丙烯酸酯通过光聚合在二氯甲烷溶剂中制备了孔径小于 250 μm 的多孔凝胶,与以水为溶剂相比,二氯甲烷的使用能够促进聚合物链增长和交联网络形成过程中的相分离^[16]。Baker 等通过光聚合诱导相分离的方法在水溶液中制备了直径为几十微米的 P[HEMA-co-(MEO-PEGMA)] 多孔凝胶,并引入可聚合胺基交联剂,通过在聚合前体溶液中加入 NaCl 的方法可以很容易得到连通大孔的结构^[17]。

文章先以聚乳酸二元醇和聚己内酯二元醇为原料,合成了聚乳酸二甲基丙烯酸甲酯和聚己内酯二丙烯酸甲酯,并对其进行了红外核磁表征。然后将两种单体分别配成不同浓度的溶液,低温光聚合诱导相分离法制备多孔支架。研究了降温速率和冷冻温度对多孔支架的孔径与孔隙率影响,并对多孔支架的溶胀动力学、热失重、降解等性能进行了表征。

1 实验部分

1.1 原料试剂

聚己内酯二元醇,聚乳酸二元醇,甲基丙烯酸酐,光引发剂 2959(工业级),二氯甲烷,4-二甲氨基吡啶,三乙胺,1,4 二氧六环(分析纯)。

1.2 聚乳酸二丙烯酸酯(PLADMA)的合成

将 30g 聚乳酸二元醇溶于 100mL 的 CH_2Cl_2 。加入 0.34g 4-二甲氨基吡啶和 9.53g 三乙胺,搅拌 30min 使混合均匀。而后置于冰浴中,保持该环境滴加 9.85g 甲基丙烯酸酐和 25mL 的 CH_2Cl_2 混合物,4h 滴加完。滴加完毕后,撤去冰浴搅拌反应 48h。反应完抽滤除去盐,用 CH_2Cl_2 洗涤盐 3 次,得到有机相。该有机相用 1mol/L 的 HCl 溶液洗涤 3 次,再用饱和 NaCl 溶液洗涤 3 次,加入无水 CaCl_2 静置过夜,过滤除去固体,得到有机相。用旋转蒸发仪减压除去溶剂。得到透明液体产物。合成路线如图 1 所示。

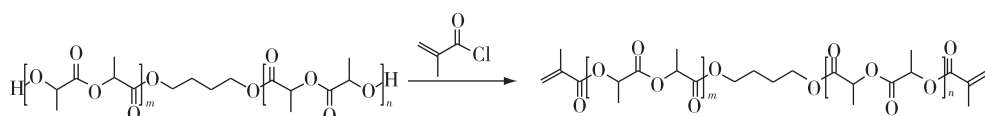


图 1 PLADMA 合成线路图

1.3 聚己内酯二丙烯酸酯(PCLDMA)的合成

将 30g 聚己内酯二元醇溶于 100mL 的 CH_2Cl_2 。加入 0.36g 4-二甲氨基吡啶和 13.63g 三乙胺,搅拌 30min 使混合均匀。而后置于冰浴中,保持该环境滴加 14.09g 甲基丙烯酸酐氯和 25mL 的 CH_2Cl_2 混合物,4h 滴加完。滴加完毕后,撤去冰浴,搅拌反应 48h。反应完抽滤除去盐,用 CH_2Cl_2 洗涤盐 3 次,得到有机相。该有机相用 1mol/L 的 HCl 溶液洗涤 3 次,再用饱和 NaCl 溶液洗涤 3 次,加入无水 CaCl_2 静置过夜,过滤除去固体,得到有机相。用旋转蒸发仪减压除去溶剂,得到透明液体产物。合成路线如图 2 所示。

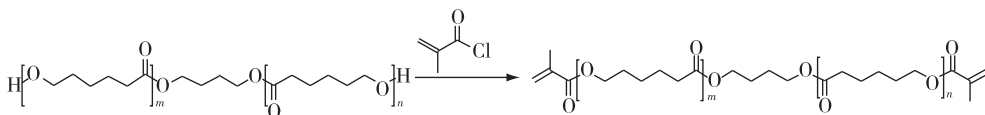


图 2 PCLDMA 合成线路图

1.4 交联网络多孔支架的制备

多孔支架的制备过程如图 3 所示。配制不同质量浓度(单体/溶剂质量比 1:5, 1:10, 1:15, 1:20)的 1,4-二氧六环溶液。配完后,超声 15min 使单体和溶剂混合均匀。将溶液置于 -15°C 的恒温槽中 2h,以使该体系相分离。然后在该低温条件下,紫外光照射 10min 以保证完全聚合。聚合完成后,在该低温条件下用乙醇萃取溶剂,每 4h 换 1 次乙醇,萃取 5 次。萃取完成后,将得到的产物置于真空环境中常温干燥 48h。

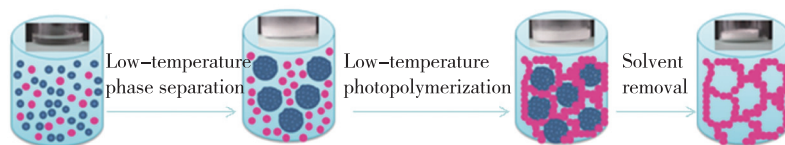


图 3 低温光聚合诱导相分离法制备多孔支架示意图

1.5 表征方法

红外测试通过 Nicolet is5 实时傅立叶变换红外光谱仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司),固体样品用 KBr 压片测试,液体样品用 KBr 压片涂膜测试,透射法的波长在 $4000\sim 400\text{cm}^{-1}$ 内扫描。

AV500 核磁共振仪,德国 Bruker 公司,以 CDCl_3 作为溶剂。

多孔材料的微观形貌是用 Hitachi S-4700 扫描电镜(SEM)测试的,测试加速电压 20kV。样品用导电双面胶粘附于金属基板上,测试前样品在液氮中脆断,对横截面进行真空喷金处理。

采用热重分析仪研究多孔生物材料的热失重变化(氮气氛围下,将待测样品放置于开放的铝盘内匀速

升温,以 10℃/min 的加热速率从 25℃升温到 700℃,记录热失重变化曲线。氮气流量为 20.0 mL/min。

将多孔支架制备成直径约 15 mm、高度 7 mm 的圆柱体,用万能电子测试仪,测定多孔支架的机械性能。压头的速度为 5 mm/min,电脑记录应力应变曲线。根据样品形变范围的应力,确定多孔支架的压缩模量。每个样品至少重复 2 次。

1.6 孔隙率分析

采用比重瓶法于 30℃恒温条件下测定支架的孔隙率。选用一个比重瓶装满乙醇称重为 m_1 (g);将质量为 m_s (g) 的样品浸入乙醇中,脱气,务必使乙醇充盈于多孔支架的孔中,然后再加满乙醇,称重为 m_2 (g);将浸满了乙醇的样品取出后,剩余的乙醇与比重瓶称重为 m_3 (g),乙醇密度为 ρ_e (g/mL),支架密度 ρ_s (g/mL),支架体积为 V_p (mL),支架骨架体积为 V_s (mL)。乙醇作为置换液体,代替量筒和天平测量支架的密度。

孔隙率 ϵ 计算公式为

$$\begin{cases} V_p = (m_2 - m_3 - m_s) / \rho_e \\ V_s = (m_1 - m_2 + m_s) / \rho_e \\ \rho_s = m_s / V_s = m_s \rho_e / (m_1 - m_2 + m_s) \\ \epsilon = V_p / (V_p + V_s) = (m_2 - m_3 - m_s) / (m_1 - m_3) \end{cases}$$

1.7 溶胀动力学

将干燥完质量为 m_0 的多孔 EHDAC 生物材料浸泡在室温(25℃)、pH=7.4 的磷酸缓冲溶液或去离子水中,每隔一定的时间取出,用滤纸轻轻吸去表面带出的溶液,称重为 m ,测其溶胀率 S 。再继续于溶液中溶胀,直至质量不再变化。 S 为支架材料溶胀后的质量与干支架材料的质量之差同支架材料初始质量比,计算公式为

$$S = \frac{m - m_0}{m_0} \times 100\%$$

式中: S 为支架材料的溶胀度; m 为溶胀后支架材料质量; m_0 为初始质量。

1.8 体外降解测试

将样品充分干燥后称取质量为 m_0 ,将样品放入装有 pH=7.4 的磷酸盐缓冲溶液(PBS 缓冲溶液)的 15 mL 样品瓶中,放入恒温摇床在 37℃恒温下振荡,每隔一定时间取出,滤纸吸去表面的水分,放入真空干燥箱中 90℃干燥 12 h,称重为 m ,测量其降解率 D 。 D 为一定时间后,初始的质量与降解后的支架材料的质量之差同初始质量的比值,计算公式为

$$D = \frac{m_0 - m}{m_0} \times 100\%$$

式中: D 为时间 t 时的降解率(%); m 为时间 t 时的支架材料的质量(g); m_0 为支架材料的初始质量(g)。

2 结果与讨论

单体 PCLDMA 和 PLADMA 的合成,都是甲基丙烯酰氯和羟基的亲核取代反应,在低聚物两端接上双键。4-二甲氨基吡啶作为催化剂,三乙胺为缚酸剂,它能与反应生成的 HCl 生成胺盐,从反应体系里析出来,使得反应进一步向正方向进行。反应前先将整个体系除水,由于酰氯活性较强,滴加时冰浴以降低反应活性,防止其自聚。

2.1 PCLDOH 和 PCLDMA 的红外表征

PCL 改性红外谱图如图 4 所示。图 4(a) $3\,445\text{cm}^{-1}$ 处是 $-\text{OH}$ 的伸缩振动吸收峰, $2\,940\text{cm}^{-1}$ 和 $2\,867\text{cm}^{-1}$ 是 $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2$ 的伸缩振动吸收峰, $1\,734\text{cm}^{-1}$ 处是羰基特征吸收峰, 图 4(b) 中 $3\,564\text{cm}^{-1}$ 为未除尽的水峰, $1\,637\text{cm}^{-1}$ 和 815cm^{-1} 端 $\text{C}=\text{C}$ 双键的伸缩振动吸收峰。

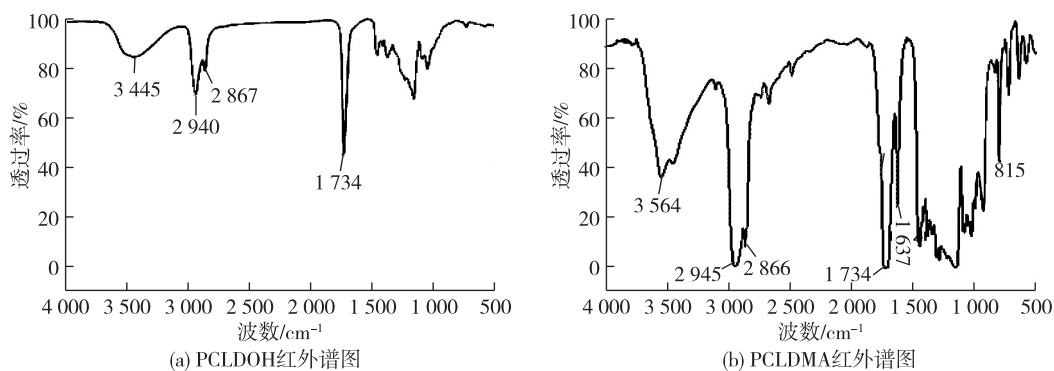


图 4 PCL 改性红外谱图

2.2 PLADOH 和 PLADMA 的红外表征

图 5(a) $3\,487\text{cm}^{-1}$ 处是 $-\text{OH}$ 的伸缩振动吸收峰, $2\,942\text{cm}^{-1}$ 附近是 $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2$ 的伸缩振动吸收峰, $1\,744\text{cm}^{-1}$ 处是羰基特征吸收峰, 图 4(b) 中 $3\,512\text{cm}^{-1}$ 为未除尽的水峰, $1\,637\text{cm}^{-1}$ 和 815cm^{-1} 端 $\text{C}=\text{C}$ 双键的伸缩振动吸收峰。

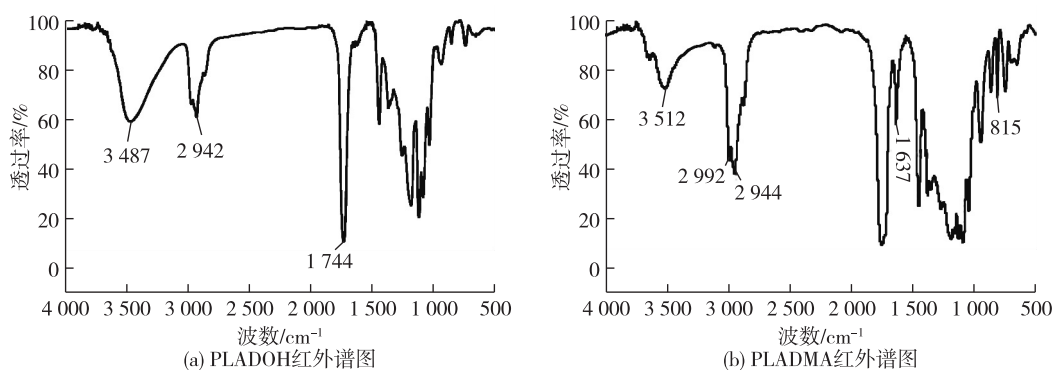


图 5 PLA 改性红外谱图

2.3 单体核磁表征

图 6 (a) 中 a δ 4.37 (4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}-$), b δ 1.75 (4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), c δ 5.18 (2H, $\text{CH}_3(\text{COO})_2-$), d δ 1.59 (6H, $(\text{COO})_2-$), e δ 4.35 (2H, $-\text{COOCOCH}_3$), f δ 1.41 (6H, $-\text{CH}_3\text{COOCO}$), g δ 2.40 (2H, $-\text{OH}$)。图 6 (2) 中 a δ 1.75 (4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), b δ 4.37 (4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}-$), c δ 5.18 (2H, $\text{CH}_3(\text{COO})_2-$), d δ 1.59 (6H, $(\text{COO})_2-$), e δ 4.35 (2H, $-\text{COOCOCH}_3$), f δ 6.20 (2H, $-\text{C}=\text{CCH}_3\text{COO}-$), f δ 6.23 (2H, $-\text{C}=\text{CCH}_3\text{COO}-$)。

图 7 (a) a δ 4.03 (4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}-$), b δ 1.62 (4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), c δ 2.27 (4H, $-\text{CH}_2(\text{COO})_2-$), d δ 1.67 (4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), e δ 1.35 (4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), f δ 1.54 (4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), g δ 3.64 (4H, $-\text{CH}_2\text{OH}$), h δ 3.6 (2H, $-\text{OH}$)。图 7 (2) a δ 4.10 (4H,

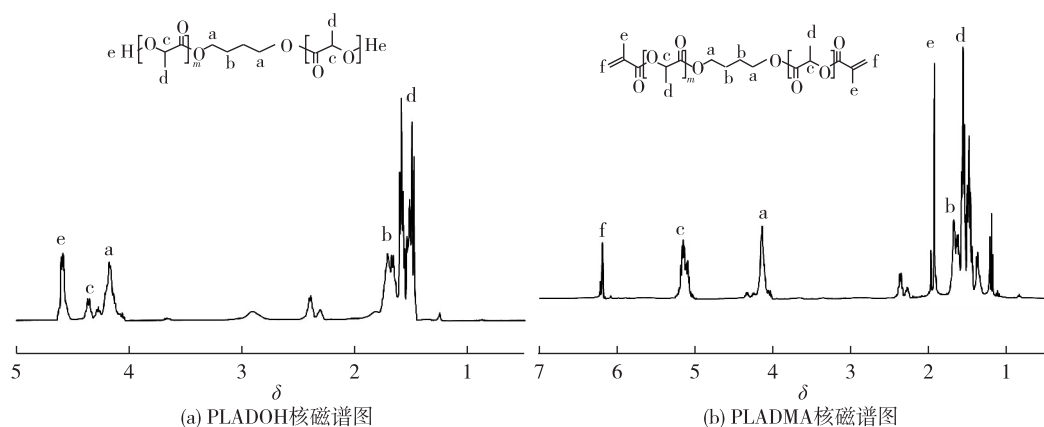


图6 PLA改性核磁谱图

—CH₂CH₂COO—), bδ1.60 (4H, —CH₂CH₂—), cδ2.26 (4H, —CH₂(COO)₂—), dδ1.68 (4H, —CH₂CH₂—), eδ1.33 (4H, —CH₂CH₂—), fδ1.64 (4H, —CH₂CH₂—), gδ4.01 (4H, —CH₂CH₂O—), hδ3.6 (6H, —COOCH₂CH₃), i1δ6.07 (2H, CH₂=CH—), i2δ6.32 (2H, CH₂=CH—)。

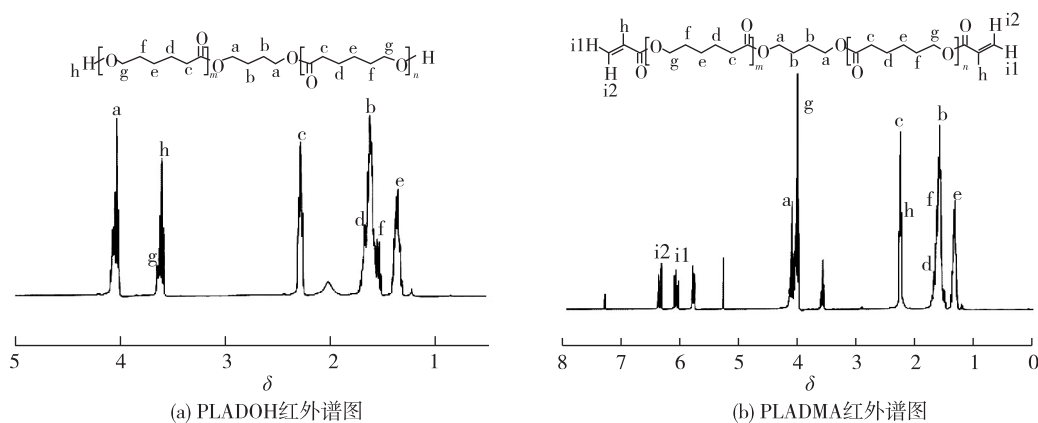


图7 PCL改性的核磁谱图

2.4 不同质量浓度的 PCLDMA 多孔材料对多孔支架的影响

图 8(a)是单体交联剂/溶剂质量比为 1:5,1:10,1:15,1:20 的 PCLDMA 多孔材料(命名为 PCL1:5,PCL1:10,PCL1:15,PCL1:20)的扫描电镜图像。由图可知,随着单体交联剂/溶剂质量比减小,溶剂作为致孔剂占有的空间也越来越大,所以孔径尺寸明显增加,孔隙也有变大的趋势。

图 8(b)是单体交联剂/溶剂质量比为 1:5,1:10,1:15,1:20 的 PLADMA 多孔材料(命名为 PLA1:5,PLA1:10,PLA1:15,PLA1:20)的扫描电镜图像。由图可知,随着单体/溶剂质量比减小,溶剂作为致孔剂占有的空间也越来越大,所以孔径尺寸明显增加,孔隙也有变大的趋势。

2.5 降温速率与冷冻温度对多孔支架的影响

图 9(a)是 PCLDMA 多孔支架不同降温速率与冷冻温度的扫描电镜图像。图 9(b)是 PLADMA 多孔支架不同降温速率与冷冻温度的扫描电镜图像。在相分离过程,PCLDMA/PLADMA 的均相溶液冷冻而导致溶剂凝固,淬火温度是控制多孔结构的形态的一个重要的因素在,因为溶剂的结晶形态依赖于结晶温度。通过 3 个低温(分别为-15,-30℃和-196℃)考察了冷却温度对多孔结构的影响。溶剂二氧六环的冰点是 11℃,当溶液冷却到-15℃或-30℃,低于溶剂的凝固点,由于溶剂的结晶导致溶液

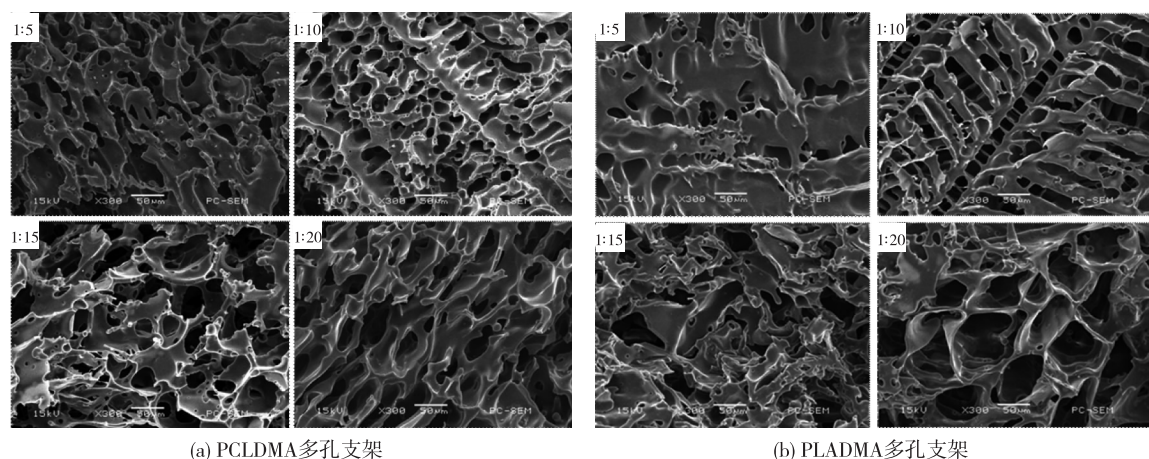


图 8 多孔支架的扫描电镜图像

的相分离。多孔支架的孔径随着冷却温度的降低而逐渐减少,这可能是由于较低的温度总是诱导更高的成核速率和更低晶体生长速率,从而导致在较低的温度下有更多的结晶区域和较小的晶粒大小。特别是一旦溶液浸入液氮(-196°C),溶剂与 PCLDMA/PLADMA 均产生结晶,成核和晶体生长非常缓慢导致产生最小的孔径。随着温度的降低,PLADMA 多孔支架的取向比 PCLDMA 多孔支架明显,这可能是 PLADMA 比 PCLDMA 有好的结晶性能引起的。

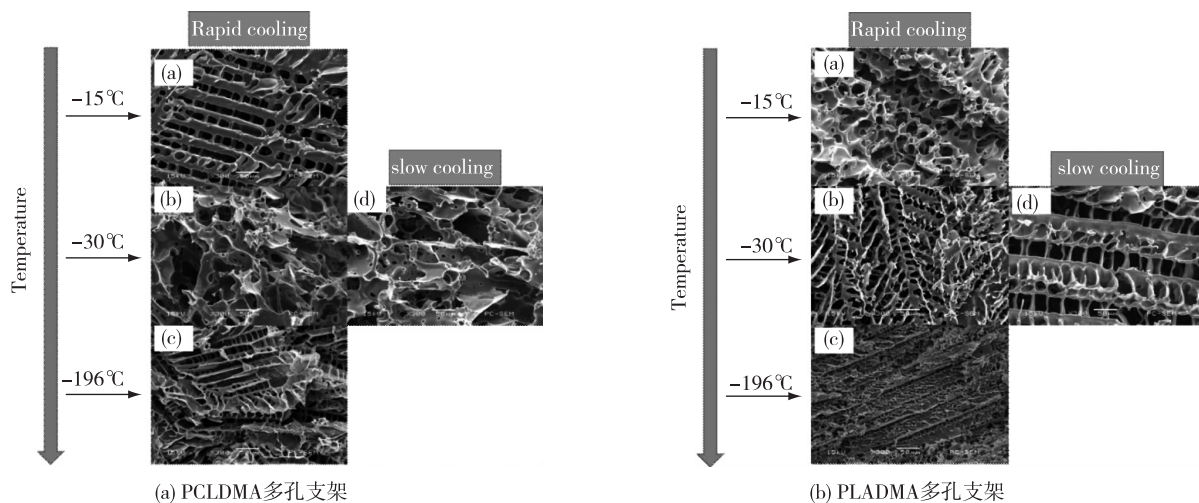


图 9 多孔支架不同降温速率与冷冻温度

同时考察了冷却模对多孔结构的影响,快速冷却是指把样品放置到一个预冷到一定温度的环境,慢速冷却是将样品与环境同步缓慢冷却到一定温度。选取 -30°C 不同冷却速率的样进行研究,发现相对于快速冷却,慢速冷却会导致更大的孔隙率和孔径尺寸。较慢的成核速率和较快的结晶速度导致了孔隙的增多和孔径的增大。

2.6 孔隙率分析

图 10 是不同单体溶剂比的 PCLDMA 和 PLADMA 的多孔支架的孔隙率。可以看出,随着单体溶剂比的减小,孔隙率有明显的变大的趋势。这是由于溶剂含量的增加,在支架中占据的空间也逐渐增加,形成更多的孔隙。PCLDMA 支架的孔隙率要高于 PLADMA 支架,这可能是由于 PLADMA 的具

有较高交联密度而形成的。

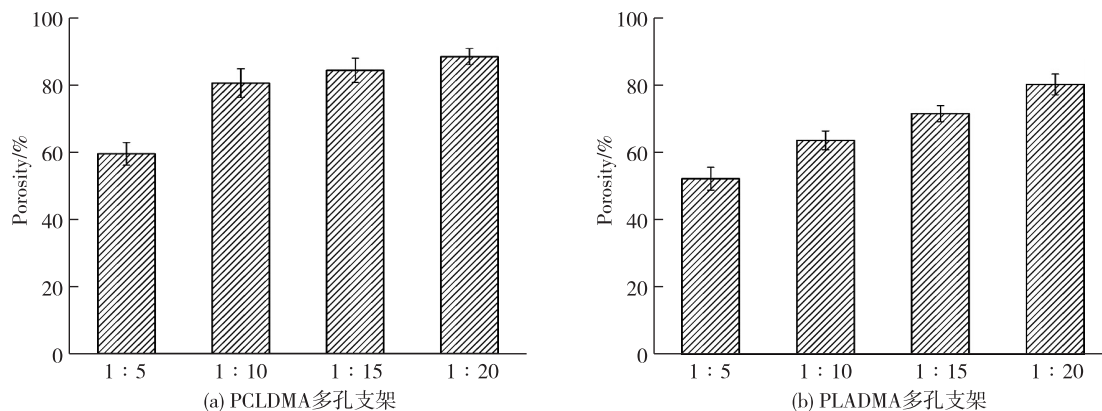


图 10 多孔支架的孔隙率

2.7 热失重分析

图 11 和图 12 分别是多孔支架的热失重和热失重微分曲线。以降解 5% d 的温度为起始分解温度, PCLDMA 起始分解温度为 377℃, 462℃ 时基本完全分解, 最终质量损失 97.27%; PLADMA 起始分解温度为 292℃, 446℃ 时基本完全分解, 最终质量损失 93.98%。热失重曲线基本重合, 说明溶剂含量对热分解温度并无影响。由图 11 和图 12 可知, PCLDMA 支架在 412℃ 达到最大分解速率, PLADMA 支架在 375℃ 时分解速率达到最大, 250℃ 的杂峰可能是由于存在未完全聚合的低聚物。总体而言, 2 种支架热稳定性足以使用于人体环境。

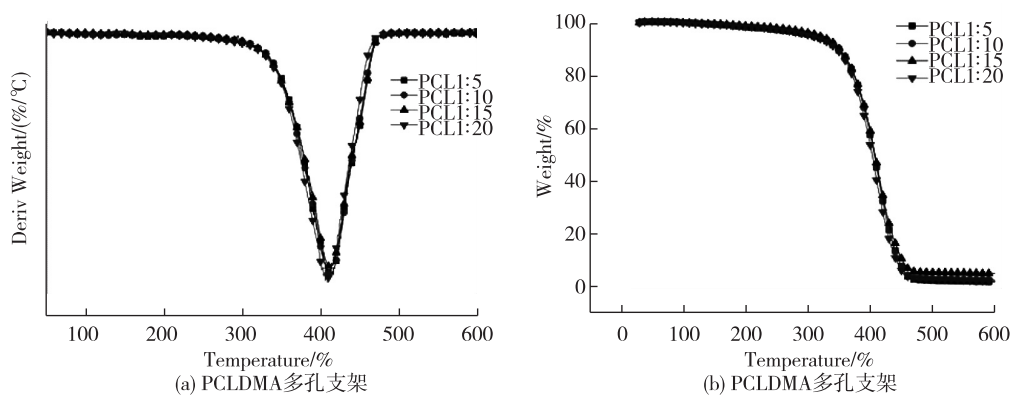


图 11 PCLDMA 多孔支架的热失重曲线

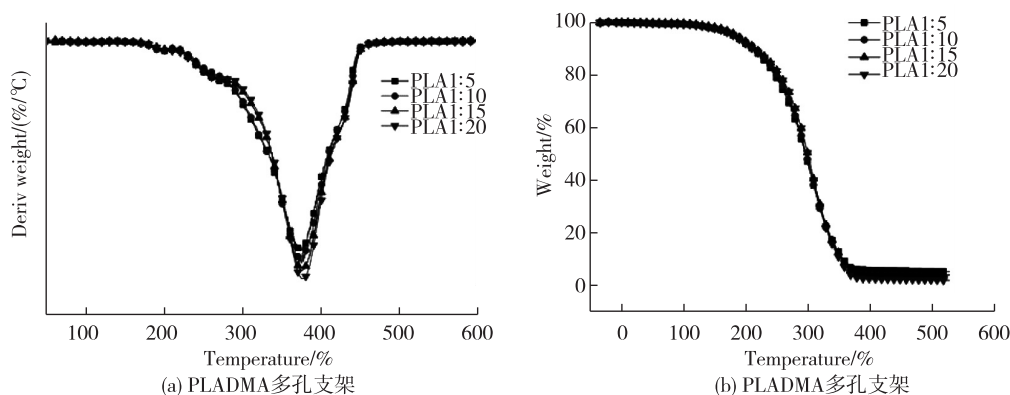


图 12 PLADMA 多孔支架的热失重微分曲线

2.8 溶胀分析

图13是PCLDMA和PLADMA是多孔支架在 $\text{pH}=7.4$ 的磷酸盐缓冲溶液中的溶胀动力学。PCLDMA支架(1:5,1:10,1:15,1:20)在70,70,50,50min时达到平衡,平衡溶胀比为111%,192%,307%,438%。图中可以看出,单体溶剂比1:5时溶胀速率最慢,随着溶剂含量的增加,溶胀速率逐渐增加,当单体溶剂比达到1:20时,溶胀速率最快。而平衡时的溶胀率则表现出了相似的规律,即单体浓度较高时,平衡溶胀率低(为111%),随着单体浓度的降低平衡溶胀率逐渐增加到1:20时的438%。PLADMA支架(1:5,1:10,1:15,1:20)的溶胀率可以看出与PCLDMA相似的变化规律,其达到平衡时间分别为60,60,30,50min(1:5,1:10,1:15,1:20),相应的平衡溶胀比为25%,50%,63%,113%。相同单体浓度条件下,与PCL相比,PLA的溶胀速率较慢,但达到溶胀平衡时间较短。最快的1:15浓度下PCLDMA为50min而PLADMA仅需30min,但是其平衡溶胀比要小很多。PCLDMA的平衡溶胀比可达到438%而PLADMA的最大溶胀比仅为113%。结合孔隙率的分析可以得出,当单体浓度低的时候,其孔隙率低孔径小且孔与孔之间不能联通,PBS溶液难以进入内部狭小的孔隙,因而溶胀速率较慢。而由于本实验中溶胀采用质量比计算溶胀率,所以制备时溶剂占有的体积越大,其所能吸收的缓冲溶液质量越大,故而PCLDMA表现出较高的溶胀比。

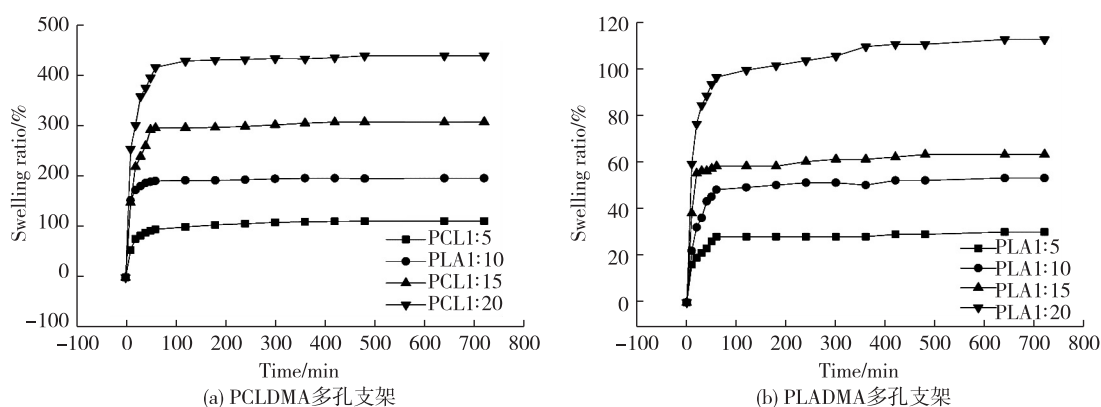


图13 多孔支架的溶胀动力学

2.9 降解性能分析

如图14(a)所示,PCLDMA支架16周后,PCL1:5,PCL1:10,PCL1:15,PCL1:20的多孔支架分别降解了5.93%,9.30%,4.34%,7.86%。这是由于PCL主链中有5个连续的 $-\text{CH}_2-$ 和一个 $-\text{COO}-$,具有较强的疏水性,所以降解极为缓慢。溶剂含量对PLADMA支架降解没有太大影响。

如图14(b)所示,PLADMA支架16周后,PLA1:5,PLA1:10,PLA1:15,PLA1:20的样分别降解了3.72%,6.56%,9.84%,10.51%。因为PLADMA疏水性强,结晶区的分子排列更加紧密,水分不易进入材料内部,降解过程十分缓慢。PLADMA支架降解速率随溶剂含量的增加而加快,可能由于随着溶剂的增加,孔隙率变大,导致水分与多孔材料的接触几率增大而导致降解增加。

组织工程的支架材料必须具有生物可降解性和一定的降解率,因此多孔支架的降解性能是评价其能否应用于组织工程的重要指标。对支架材料的降解性能有两种评价方法,体外降解实验和体内降解实验。体外实验主要考察材料的物理变化,包括外形、外观、力学性能、失重等,体内降解试验一般是针对某一特定使用目的而设计,将试样或制品植入动物体内的特定部位,以取得更接近临床的试验数据。本文通过体外降解试验来考察多孔支架的降解性能。对聚酯而言,其降解一般可分为2个阶段,第一阶

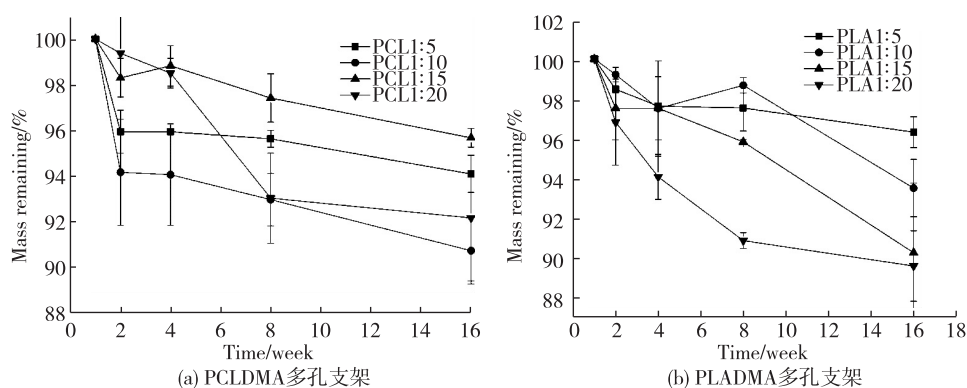


图 14 多孔支架的降解性能

段大分子主链中的酯键被水解断开,表现为分子量迅速下降,失去原有的力学强度。当分子量小到可溶于水的极限时,整体结构发生变形和失重,逐步变为微小的碎片并进入体液,上述过程是降解的第一阶段。第二阶段是吸收阶段,即进入体液的降解产物被细胞吞噬并被转化和代谢。从图中可以看出 PCLDMA 和 PLADMA 支架降解 16 周,仍处于第一阶段,降解速率较慢,这是两种支架材料亲水性较差、主链更难水解所致。

2.10 机械性能

图 15 是 PCLDMA 和 PLADMA 支架的机械性能图像。由图可知,PCLDMA 支架单体溶剂比 1:5,1:10,1:15 的样品形变为 60%时,最大抗压强度分别是 270,249,154kPa。溶剂含量越高,孔隙越大,支架内部可压缩空间也越大,所以最大抗压强度越低。PLADMA 支架单体溶剂比 1:5,1:10,1:15 的样品形变为 60%时,最大抗压强度分别是 1109,832,269kPa。PCLDMA 主链上亚甲基为柔性链段,且孔隙率高,孔径尺寸也比 PLADMA 支架大,可供压缩的空间相对更大,而 PLADMA 支架主链显刚性,且孔隙率较小,因此压缩比相同时,PLADMA 支架径向抗压强度和弹性模量明显大于 PCLDMA 支架。

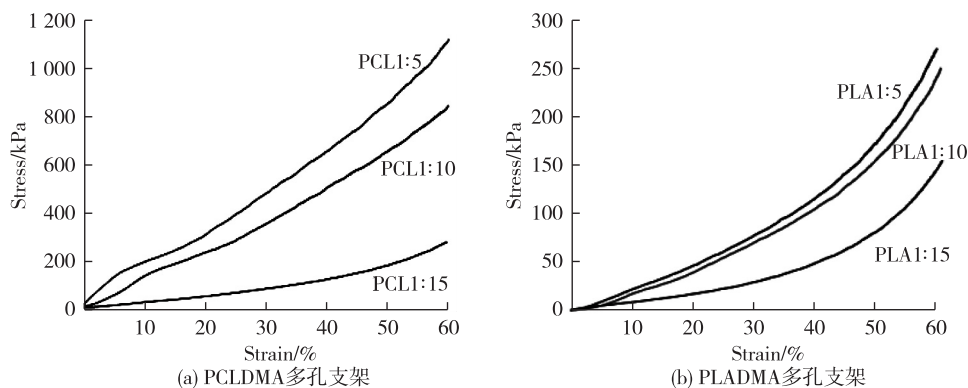


图 15 多孔支架的机械性能

3 结 论

以聚己内酯二醇和聚乳酸二醇为原料,合成了端双键的聚己内酯二甲基丙烯酸酯 PCLDMA 和聚乳酸二丙甲基丙烯酸酯 PLADMA。通过低温光聚合相分离法制备生物可降解多孔支架。红外 815cm^{-1} 和 1637cm^{-1} 处的双键特征峰,核磁 6.07~6.23 的峰说明产物已经接上了双键。扫描电镜图像结果表明显示溶剂含量越高,孔径尺寸越大,孔隙率也越高。冷却温度和冷却速率对支架的影响和晶体的成核速率,

结晶速率有关,冷却温度对孔隙率的影响不大,但孔的尺寸随着冷却温度的降低逐渐减小,冷却速率越快,孔隙率和孔径尺寸越小。热失重结果表明两种支架热稳定性良好,溶胀动力学结果显示支架孔隙率越大溶胀度越大,PCLDMA 支架溶胀平衡比高于 PLADMA 支架。两种材料在 PBS 溶液中较为稳定,体外降解缓慢。机械性能分析表明压缩比相同时,溶剂的含量越高,支架的抗压强度越小。PLADMA 支架抗压强度和弹性模量高,PCLDMA 支架抗压强度和弹性模量低,但韧性好,有一定形变恢复性。

参考文献:

- [1]TIAN H, TANG Z, ZHUANG X, et al. Biodegradable synthetic polymers: preparation, functionalization and biomedical application[J]. Progress in Polymer Science, 2012, 37: 237-280.
- [2]丁珊,李立华,周长忍. 新型组织工程支架材料[J]. 生物医学工程学杂志,2002,19(1):122-126.
- [3]ZEIN I, HUTMACHER D W, TAN K C, et al. Fused deposition modeling of novel scaffold architectures for tissue engineering applications[J]. Biomaterials, 2002, 23: 1169-1185.
- [4]SEYEDNEJAD H, GAWLITTA D, DHERT W J A, et al. Preparation and characterization of a three-dimensional printed scaffold based on a functionalized polyester for bone tissue engineering applications[J]. Acta Biomaterialia, 2011, 7: 1999-2006.
- [5]SEYEDNEJAD H, GAWLITTA D, KUIPER R V, et al. In vivo biocompatibility and biodegradation of 3D-printed porous scaffolds based on a hydroxyl-functionalized poly(ϵ -caprolactone)[J]. Biomaterials, 2012, 33: 4309-4318.
- [6]CAO T, HO K H, TEOH S H. Scaffold design and in vitro study of osteochondral coculture in a three-dimensional porous polycaprolactone scaffold fabricated by fused deposition modeling[J]. Tissue Engineering, 2003, 9: 103-112.
- [7]FAN H, TAO H, WU Y, et al. TGF- β 3 immobilized PLGA-gelatin/chondroitin sulfate/hyaluronic acid hybrid scaffold for cartilage regeneration[J]. Journal of Biomedical Materials Research: Part A, 2010, 95(4): 982-992.
- [8]邓天政,吕晶,杨捷绯,等. 体外构建组织工程骨-软骨复合组织[J]. 中国组织工程研究,2013,17(8):1354-1361.
- [9]WILLIAMS J M, ADEWUNMI A, SCHEK R M, et al. Bone tissue engineering using polycaprolactone scaffolds fabricated via selective laser sintering[J]. Biomaterials, 2005, 26: 4817-4827.
- [10]LI W J, TULI R, HUANG X, et al. Multilineage differentiation of human mesenchymal stem cells in a three-dimensional nanofibrous scaffold[J]. Biomaterials, 2005, 26(25):5158-5166.
- [11]JIANG H L, HU Y Q, ZHAO P C, et al. Modulation of protein release from biodegradable core-shell structured fibers prepared by coaxial electrospinning[J]. Journal of Biomedical Materials Research: Part A, 2006, 79(1): 50-57.
- [12]QUIRK R A, FRANCE R M, SHAKESHEFF K M, et al. Supercritical fluid technologies and tissue engineering scaffolds[J]. Current Opinion in Solid State and Materials Science, 2010, 8(4):425-434.
- [13]MOONEY D J, BALDWIN D F, SUH N P, et al. Novel approach to fabricate porous sponges of poly(D,L-lactic-co-glycolic acid) without the use of organic solvents[J]. Biomaterials, 1996, 17(14): 1417-1422.
- [14]MURPHY M B, MIKOS A G. Polymer scaffold fabrication[M]. Amsterdam: Elsevier, 2007: 309-321.
- [15]GUENTHNER A J, HESS D M, CASH J J. Morphology development in photopolymerization-induced phase separated mixtures of UV-curable thiol-ene adhesive and low molecular weight solvents[J]. Polymer, 2008, 49: 5533-5540.
- [16]BAILEY B M, FEI R, MUNOZ-PINTO D, et al. PDMS star-PEG hydrogels prepared via solvent-induced phase separation (SIPS) and their potential utility as tissue engineering scaffolds[J]. Acta Biomaterialia, 2012, 8: 4324-4333.
- [17]BAKER M V, BROWNA D H, CASADIO Y S, et al. The preparation of poly(2-hydroxyethyl methacrylate) and poly[(2-hydroxyethyl methacrylate)-co-[poly(ethylene glycol) methyl ether methacrylate]] by photoinitiated polymerisation-induced phase separation in water[J]. Polymer, 2009, 50: 5918-5927.

(责任编辑:李艳)