

可降解高聚物 PLGA 降解溶蚀的仿真模型

王小鹏, 陈天宁

(西安交通大学机械工程学院, 陕西 西安 710049)

摘要:针对可降解高聚物材料聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物(PLGA)降解溶蚀的计算机仿真问题,采用蒙特卡罗方法确定聚合物的随机降解寿命的计算表达式,依此建立了 PLGA 材料降解溶蚀过程的数学模型,并开展溶蚀模型的验证实验,数值仿真与验证实验结果表明,文中的聚合物随机计算寿命值表达式具有更明确的物理意义,所建立的降解溶蚀模型可以直观地反映材料的降解溶蚀过程,材料半衰期之前仿真结果与实验结果一致性较好。该仿真模型能为可降解高聚物材料的功能器件提供一种设计方法。

关键词:可降解;聚合物;溶蚀模型;仿真

中图分类号:TQ320.66+2

文献标识码:A

文章编号:1000-7555(2012)02-0174-05

作为一种可用于人体医疗的生物可降解高聚物 poly(lactide-co-glycolide) (PLGA, 聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物), 已经获得美国联邦食品与药品署(FDA)批准。其特点是结构规整、组成固定、降解性能稳定并且生物相容性好, 已经用于生物体吸收性缝合材料、骨科固定及组织修复材料以及药物缓控释系统。但 PLGA 在体内究竟如何逐步降解、新组织是如何生成并参与生物体内的新陈代谢等问题仍处在探索研究阶段。运用计算机仿真技术模拟 PLGA 材料在体内的降解过程, 不仅会缩短材料从开发研究到临床推广应用的周期, 还将降低新型功能材料的研究开发成本和费用, 为医学临床应用提供了便利。Zygourakis K、Göpferich A 等学者分析了聚合物降解溶蚀的机理, 对高聚物的溶蚀特性进行了研究并建立了相应的溶蚀数学模型^[1~4]。本文通过研究发现, 文献[4]中的 PLGA 降解寿命值表达式得出的结果与 PLGA 的实际寿命值相差较大, 参考该文献, 本文通过蒙特卡罗方法得到 PLGA 新型降解寿命值表达式, 据此建立了 PLGA 的降解溶蚀模型, 并经实验验证, 为以该材料设计功能器件提供依据。

1 PLGA 材料降解与溶蚀模型

1.1 PLGA 材料随机降解寿命值的确定

PLGA 材料的降解反应要经过两个阶段, 首先在

有水环境中, PLGA 材料表面在微生物或细胞释放的酶促进下, 酯键发生水解, 大分子链逐渐断裂, 转变成低分子聚合物; 接着按完全分解过程, 使一次分解产生的低分子量中间生成物, 逐渐脱落溶解, 转变成生物体自身所含并能代谢的乳酸, α -羟基乙酸, 最终生成二氧化碳及水等产物^[5,6]。由于材料降解过程具有一定的随机性, 本文采用蒙特卡罗方法确定聚合物降解寿命的计算表达式, 将聚合物截面中的一部分离散为二维 $n \times n$ 的网格, 每个网格有单独的一个寿命值, 如图 1 所示。

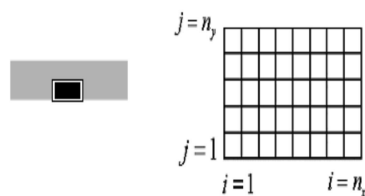


Fig. 1 Representation of a Polymer Matrix by a Rectangular Computational Grids

高聚物降解寿命值的计算是基于单个网格点 Poisson 过程的假设, 则该点的寿命按一级 Erlang 概率密度函数分布^[7]:

$$e(t) = \lambda \exp(-\lambda t) \quad (1)$$

式中: $e(t)$ —— t 时刻一个网格点降解的概率; λ ——

收稿日期: 2011-01-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(50705074); 国家高技术发展计划(2006AA04Z330); 陕西省自然科学基金资助项目(2006E16); 中央高校基本科研业务费专项资金资助

通信联系人: 王小鹏, 主要从事生物微纳器件设计与制备、结构动力学研究。E-mail: xpwang@xjtu.edu.cn

Copyright © 2012 China Academic Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

假设的降解率参数(s^{-1}); t ——实验开始和网格点已经降解之间的时间(s)。

参数 λ 与聚合物的分子量有关,分子量越大, λ 值越小。为避免网格大小 n 对 $e(t)$ 的影响,取 t 的期望值,即:

$$e(t)_{\text{exp}} = \frac{1}{\lambda} \quad (2)$$

$e(t)_{\text{exp}}$ 为一个网格点的寿命期望值。假设此处有 $n \times n$ 个网格点,则为了确定此时的期望,此处定义 T_{ij} 为第 i 个点寿命期满到第 j 个点寿命期满的随机变量,则 T_{01} 表示从 $t=0$ 时刻到第一个网格点寿命期满的变量,则全部网格点寿命期满的变量为:

$$T_{\text{on}} = T_{01} + T_{12} + T_{23} \cdots + T_{(n^2-1)n^2} \quad (3)$$

因此这种情况下的期望值为:

$$e(t)_{\text{exp}_n} = \frac{1}{\lambda} \ln(n^2) \quad (4)$$

将公式(1)中的 λ 用 $\lambda/\ln(n^2)$ 代替,则此问题的概率过程即概率分布密度函数为:

$$e(t)_n = (\lambda/\ln(n^2)) \exp(-t\lambda/\ln(n^2)) \quad (5)$$

对 $e(t)_n$ 在间隔 $[0, t_{i,j}]$ 积分得到网格点 $P_{i,j}$ 在这段时间降解的概率,其中 $t_{i,j}$ 为一个点 $P_{i,j}$ 降解的时间。

为了实现该概率分布的抽样,设该概率为 ϵ ,即

$$\int_0^{t_{i,j}} (\lambda/\ln(n^2)) \exp(-t\lambda/\ln(n^2)) dt = \epsilon \quad (6)$$

ϵ 是一个在 $[0, 1]$ 之间随机分布的随机数,在计算时由计算机随机产生。

由上式得到网格点 $P_{i,j}$ 的随机计算寿命值表达式如公式(7):

$$t_{i,j} = -\frac{1}{\lambda/\ln(n^2)} \ln(1-\epsilon) \quad (7)$$

对比参考文献[4]采用类似方法得到的高聚物 PLGA 材料的随机计算寿命值表达式:

$$t_{i,j} = \frac{1}{\lambda \ln(n^2)} \ln(1-\epsilon) \quad (8)$$

可以发现,本文得出的表达式不同于文献中的表达式。公式(8)具有明显的错误,即寿命值应该为正数,而文献中的结果为负数,本文得出的为正数,后文将对两者进行评价。

1.2 PLGA 材料降解溶蚀过程的数学建模

为了用数学模型表示 PLGA 材料的降解与溶蚀过程,做如下假设:材料整体被完全浸没于水中;材料横截面在理论上被表示为二维网格;每个网格被指定为单独的寿命值,于是在网格接触到水之后依据它们的寿命值开始降解;忽略 PLGA 材料的自催化作用;

水进入材料内部后不引起体积改变。

将材料横截面划分为二维 $n \times n$ 的网格,如图 1 所示, X 轴平行于表面的, y 轴垂直于表面。网格线 $j=1$ 表示外表面, $j=n$ 表示基体中心。由于对称性,只选择横截面的一半。水平方向沿着 $i=1$ 到 n 。每个网格点的状态用 $P_{i,j}$ 表示,则对于任意一个网格点的状态变量 $x_{i,j}$ 值可能的三种,如公式(9)所示。

$$\begin{cases} x_{i,j}=1 & \text{非降解态} \\ x_{i,j}=0 & \text{降解态} \\ x_{i,j}=-1 & \text{溶蚀态} \end{cases} \quad (9)$$

初始边界条件为与溶液(水)接触的网格为已溶蚀状态点,与已溶蚀网格接触的网格为已降解状态点,其余为未降解状态点,可表示为:

$$t=0 \begin{cases} x_{i,j}=1 & (3 \leq j \leq n_y; 1 \leq i \leq n_x) \\ x_{i,j}=0 & (j=2; 1 \leq i \leq n_x) \\ x_{i,j}=-1 & (j=1; 1 \leq i \leq n_x) \end{cases} \quad (10)$$

本文应用 Bernoulli 试验来确定高聚物中的结晶和不结晶网格的随机分布。 χ 表示高聚物的结晶度,则高聚物基体非降解状态 $x_{i,j}=1$ 时分为两种,即结晶聚合物状态和不结晶高聚物状态,则初始条件除了公式(10)之外,还有:

$$t=0, x_{i,j}=1 \begin{cases} c & (x_{i,j})=\chi \quad \text{结晶} \\ a & (x_{i,j})=1-\chi \quad \text{不结晶} \end{cases} \quad (11)$$

前文已经确定网格点的随机计算寿命值表达式,对于各个网格点 $P_{i,j}$,依据随机计算寿命值表达式预设不同的降解寿命值,已降解的网格预设溶蚀寿命常数,如公式(12)所示。

$$\begin{cases} t_{i,j} = -\frac{1}{\lambda_a/\ln(n^2)} \ln(1-\epsilon) & x_{i,j}=1 \text{ 且不结晶部分} \\ t_{i,j} = -\frac{1}{\lambda_c/\ln(n^2)} \ln(1-\epsilon) & x_{i,j}=1 \text{ 且结晶部分} \\ t_{i,j} = k_e & x_{i,j}=0 \end{cases} \quad (12)$$

式中: n ——计算高聚物寿命值的参数; λ_c ——结晶部分 PLGA 降解率参数(s^{-1}); λ_a ——不结晶部分 PLGA 降解率参数(s^{-1}); ϵ ——Monte Carlo 模型随机变量; k_e ——PLGA 溶蚀寿命值参数。

在 PLGA 接触溶液之后,网格点依据它们的寿命依次降解。一旦网格点 $P_{i,j}$ 的寿命期满,便假设它已经变为降解状态。然而由于非降解邻居网格点阻止质量损失,网格点的降解并不能直接导致网格点的溶蚀。

本文借鉴元胞自动机中的邻居概念并采用 Moore 型邻居确定网格点的邻居。仅当它的 Moore 型邻居点至少有一个已经溶蚀, 已经降解点达到设定的溶蚀寿命才能释放它的降解产物到溶蚀介质中, 并且最终当作已溶蚀。若用 $t_{\min}(i, j)$ 表示与网格 $P_{i,j}$ 相邻的网格被溶蚀的时刻, 则网格 $P_{i,j}$ 被溶蚀的时刻 $T_{i,j}$ 可用公式(13)来表示。

$$T_{i,j} = \begin{cases} \infty & \text{if } x_{i,j} = 1 \\ \infty & \text{if } x_{i,j} = 0 \cup x_{k,l} \neq -1, i-1 \leq k \leq i+1, j-1 \leq l \leq j+1 \\ t_{\min}(i,j) + t_{i,j} & \text{if } x_{i,j} = 0 \cup x_{k,l} = -1, i-1 \leq k \leq i+1, j-1 \leq l \leq j+1 \end{cases} \quad (13)$$

根据设定的降解溶蚀过程, PLGA 降解溶蚀过程中某一时刻 t 时的相对降解度可定义为此时未降解聚合物网格点的总和与总网格点的比值, 即公式(14):

$$d(t) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m x_{i,j} \quad x_{i,j} = 1 \quad (14)$$

某一时刻 t 时的相对溶蚀度可定义为此时未溶蚀网格点的总和与总网格点的比值, 即公式(15):

$$M(t) = 1 - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m x_{i,j} \quad x_{i,j} = -1 \quad (15)$$

2 PLGA 材料溶蚀模型的验证实验

为了验证 PLGA 材料降解溶蚀模型的可靠性, 本文实验选用两种 PLGA 材料, 单体比例均为 50:50, 重均分子量分别为 41000 和 63000。通过溶剂挥发法制备得两组厚度为 $1200 \mu\text{m} \sim 1500 \mu\text{m}$ 、长度为 $10000 \mu\text{m}$ 的 PLGA 方形薄膜试样, 每组 7 个, 进行编号, 称量每个试样的原始质量, 并将两组试样分别置于磷酸盐缓冲液中(PBS, 0.2 mol/L , $\text{pH}=7.4$, 放置于 37°C 恒温箱。每隔一周从缓冲液中取出一个试样, 放入真空干燥箱中干燥 24 h, 称量其质量, 并计算其质量损失, 然后更换剩余试样的缓冲液, 以减小材料降解所产生的弱酸对降解速率的影响, 质量损失率 η 计算公式如下:

$$\eta = \frac{W_0 - W_t}{W_0} \quad (16)$$

式中: W_0 ——膜片试样的原始质量; W_t ——不同时间段膜片试样降解后的质量。

3 结果与讨论

3.1 降解与溶蚀仿真结果

Fig. 2 中的图形是由公式(14)和(15)计算得来

的, 曲线说明在 PLGA 降解溶蚀过程中, 其降解和溶蚀过程服从不同的动力学原理。在模拟初期, 降解就开始发生, 曲线开始下降, 随着时间的增长, 降解过程服从指数函数。降解过程就是 PLGA 分子量减少的过程, 从仿真曲线可以看出此过程是连续的。这一结论也和文献[8]给出的 PLGA 降解结论的结果相同。

而溶蚀曲线与降解曲线不同, 从质量损失曲线上看, 溶蚀过程有一个明显的滞后期, 即在初期没有质量的显著减少, 在这段时间内, 质量的减少过程可以解释为是一个自然扩散的过程。在经过 20d 时, 已经有 60% 的网格点降解, 而此时质量减少变化明显, 溶蚀现象显著。从 20d 至 25d 质量呈直线状急剧减少, 这一阶段质量下降大约 40%。从 25d 开始, 溶蚀曲线与降解曲线基体相一致, 此时溶蚀与降解同步进行。此后, 溶蚀与降解过程趋缓, 这是由于 PLGA 中存在部分结晶体, 它们的降解是十分缓慢的。

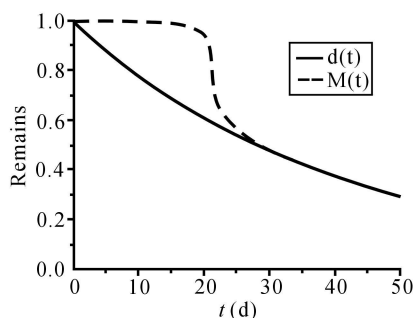


Fig. 2 Simulated the Degradation and Erosion of PLGA Matrix

$$n=175; \chi=0; \lambda_a=3.35 \times 10^{-6}$$

应用本文所建立的溶蚀模型可以直观地观察降解溶蚀过程, 如 Fig. 3 所示。图形上的每一点颜色表示这一点的现时状态, 黑色代表未降解, 灰色代表已降解, 白色代表已溶蚀, 图上的 d 表示降解溶蚀的仿真天数。在溶蚀的初期 $d=5$ 时, 已降解的点均匀分布在整材料中, 它们彼此是不相连的, 这形象地表达了 PLGA 的降解是发生在整个材料中, 即体降解。而溶蚀只出现在表面, 如图中 $j=1$ 行, 其它地方没有溶蚀。当 d 从 5 到 15 变化时, 溶蚀的部分由外向内依次发生, 但进程十分缓慢。当 $d=20$ 时, 溶蚀现象变得明显。从局部放大图(Fig. 4)可以看出, 只有当已降解的点开始连接在一起, 并组成串, 在一串当中有一个开始溶蚀, 这串的各点就开始同时溶蚀, 正如前面所定义的那样。当 d 从 20 到 25 变化时, 可以看到在很短的时间内大面积的材料开始溶蚀。当 $d=25$, 溶蚀的点已经几乎遍布整个材料内部, 但每处依然存在着没有降解的聚合物材料。此时, 若对整个材料而言, 已经呈多孔状态, 即此时材料的整体外观基本未变, 由表及里出

现了无数相互连通或半连通的孔,而此时对于材料的完全降解溶蚀来说只进行了一半不到,即半衰期之前形成多孔态。这对于本文研究来说是个重要结论,这是因为 PLGA 若作为药物释放系统的载体,当它经过一定时间的降解而产生通孔时药物就可以经过通孔中释放,因此对半衰期过程之前的仿真准确性是本文研究的重点。

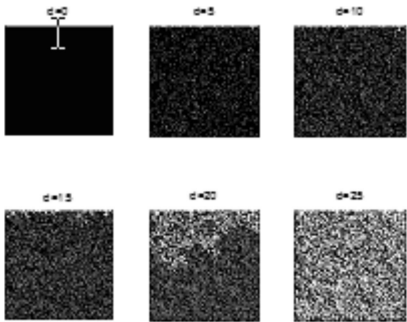


Fig.3 Time Series of Simulated of PLGA Matrix
 $n=175; \chi=0; \lambda_a=3.35 \times 10^{-6}$

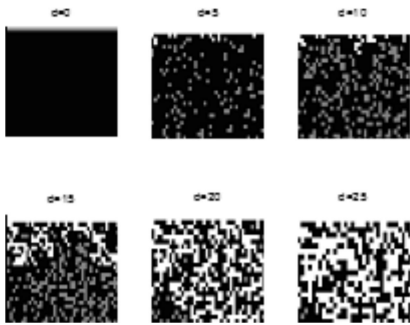


Fig.4 Local Enlargement of Fig.3
 $n=175; \chi=0; \lambda_a=3.35 \times 10^{-6}$

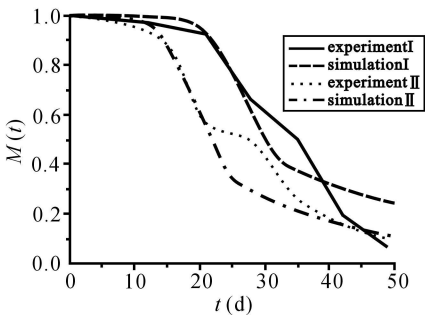


Fig.5 Simulated and Experimental Results of PLGA Matrix

3.2 实验结果

PLGA 试样的溶蚀实验曲线如 Fig. 5 所示,从溶蚀实验曲线可以看出,PLGA 材料的质量损失在半衰期前主要分成两个阶段:第一阶段质量损失缓慢,第二阶段质量损失较快,不同黏度和单体比例的 PLGA 材料的质量损失率有所不同。两种材料的半衰期基本上

在 20d~30d 左右,分子量大的 PLGA 材料整体质量损失曲线慢于分子量小的材料。本文的实验结果与已知的 PLGA 降解溶蚀性质相同,即 PLGA 的水解过程可分为两个阶段:第一阶段,水分子进入 PLGA 内部,大分子主链中的酯键被水解断开,形成低分子量聚合物或单体,分子量迅速下降,失去原来的力学强度,此阶段为溶蚀的第一阶段,质量没有明显损失;第二阶段,当分子量小到可溶于水的极限时,整体结构即发生变形和失重,逐渐变为微小的碎片并进入体液,此阶段为溶蚀的第二阶段。

3.3 分析与讨论

本文溶蚀模型考虑的重点是 PLGA 材料的半衰期之前特别是多孔态形成之前的仿真释放符合实际情况。从 Fig. 5 可以看出,在半衰期之前,仿真结果与实验结果一致性较好。对于其中实验与仿真结果对比,可以看出在形成多孔态即 21d 前实验与仿真最大相对误差不超过 3.5%,且仿真模拟的质量损失略偏慢于实验过程,但在 28d 和 35d 两个数据上,仿真模拟的质量损失又超过实验数据,对此现象的可能解释有三点:一是由于不同试样的差异性 & 测量误差造成的;二是溶蚀模型的简化忽略了一些影响因素造成的,而对其原因还有待进一步研究。但从上述实验结果与仿真模拟的总体趋势来看,本文提出的 PLGA 溶蚀模型在用于模拟计算 PLGA 半衰期前特别是形成多孔状态前的降解溶蚀特性还是可行的。

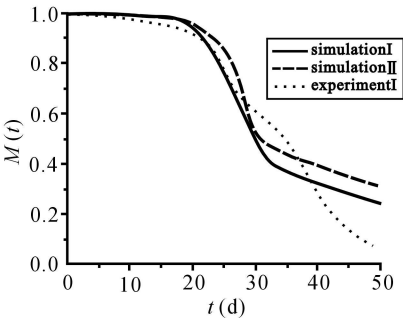


Fig.6 Simulated of Different Life Expression

根据上述实验结果,对本文得到的 PLGA 材料的随机计算寿命值表达式(7)与参考文献中的寿命值表达式(8)进行对比。若令公式(8)计算的值为正值,对应于分子量 63000 的降解参数 λ_a 为 3.00×10^{-8} 模拟出的溶蚀质量损失曲线如 Fig. 6 中仿真 II 曲线所示,本文得出的溶蚀质量损失曲线如 Fig. 6 中仿真 I 曲线所示。可以得到以下结论:(1)两个寿命值表达式都能用于 PLGA 基体的溶蚀模型中,但数值上彼此相差两个数量级,本文表达式(7)得到的值为 10^{-6} ,文献表达

式(8)得到的值为 10^{-8} ; (2)在选取降解参数得到模拟曲线接近实验曲线的情况下,在 PLGA 材料溶蚀半衰期之前,本文表达式(7)得到溶蚀曲线更接近实验结果; (3)公式(2)中为一个网格点的寿命期望值,根据文献[8]聚乳酸及其共聚物的降解时间,可知 50:50 的 PLGA 完全降解时间为 1 月~2 月,用表达式(7)得出的第一个网格点寿命期望值约为 11d,而用表达式(8)得出的第一个网格点寿命期望值约为 1100d,远长于 50:50 的 PLGA 完全降解时间。由此可知本文得到的随机计算寿命值表达式具有更明确的物理意义且符合常理。

4 结论

(1)采用蒙特卡罗方法得到 PLGA 材料的降解寿命表达式,与参考文献中的表达式相比,本文的聚合物随机计算寿命值表达式具有更明确的物理意义且符合常理; (2)PLGA 降解溶蚀模型仿真说明在 PLGA 降解溶蚀过程中,其降解和溶蚀过程服从不同的动力学原理,且仿真可以直观地观察降解溶蚀过程; (3)验证实验表明,PLGA 材料半衰期之前仿真结果与实验结果一致性较好,本文研究的 PLGA 降解溶蚀仿真模型为

以该类材料的功能器件设计提供一种可行的设计方法。

参考文献:

- [1] Zygorakis K. Computer-aided design of bioerodible devices with optimal release characteristics; a cellular automata approach[J]. *Biomater.*, 1996, 17: 125-135.
- [2] Göpferich A. Modeling of polymer erosion[J]. *Macromolecules*, 1993, 26: 4105-4112.
- [3] Göpferich A, Siepmann J. Mechanisms of polymer degradation and erosion[J]. *Biomater.*, 1996, 17: 103-114.
- [4] Göpferich A. Polymer bulk erosion[J]. *Macromolecules*, 1997, 30: 2598-2604.
- [5] Ding A G, Schwendeman S P. Determination of water-soluble acid distribution in poly (lactide-co-glycolide) [J]. *J. Pharm. Sci.*, 2004, 93(2): 322-331.
- [6] Lu L, Garcia C A, Mikos A G. In vitro degradation of thin poly (DL-lactic-co-glycolic acid) films[J]. *J Biomed. Mater. Res.*, 1999, 46: 236-244.
- [7] Drake A W. Fundamentals of applied probability theory[M]. New York: McGraw-Hill, 1988: 130-145.
- [8] 郭圣荣. 医药用生物降解性高分子材料[M]. 北京: 化学工业出版社, 2004: 10-11.

Degradation and Erosion Model of Biodegradable PLGA

Xiaopeng Wang, Tianning Chen

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

ABSTRACT: For the study on computer simulation of biodegradable polymer materials poly (DL-lactic-co-glycolic acid) (PLGA), the random degradation life expression of polymers was derived base on Monte Carlo method, and the model of PLGA material degradation and erosion was established, and the verifying experiment was also carried out. Numerical simulation and experiment results show that: the polymer random lifetime expression has more clear physical meaning; the degradation and erosion model of the polymer can be directly reflected in the degradation and corrosion processes; the simulation and experimental results are in good agreement before the half life of the material.

Keywords: biodegradation; polymer; erosion model; simulation