mPEG – b – PLGA 胶束薄膜的制备及其 摩擦学行为研究

马静毅^{1,3},宋仕永^{1,2,3*},徐慧平²,张平余^{1*}

(1. 河南大学 特种功能材料教育部重点实验室, 河南 开封 475004;

2. 河南大学 药物研究所,河南 开封 475004;

3. 中国科学院兰州化学物理研究所 固体润滑国家重点实验室, 甘肃 兰州 730000)

摘 要:采用层层组装(layer by layer,LBL)方法,以氢键结合方式,将聚乙二醇-b-聚乳酸聚乙醇酸(mPEG-b-PLGA)胶束与聚丙烯酸(PAA)层层交替沉积到硅基底上,分别用接触角测量仪,椭圆偏光测厚仪,X光电子能谱及原子力显微镜等对聚合物胶束自组装薄膜的结构进行了表征,用UMT-2对薄膜的摩擦学特性进行了表征.沉积到基底表面的胶束薄膜能够稳定附着,且具有良好的减摩效果,有望作为导尿管或体内植入器件表面的抗炎、润滑多功能涂层.

关键词:聚合物胶束;自组装薄膜;减摩 中图分类号:TH117.3 文献标志码:A

文章编号:1004-0595(2013)02-0149-06

Formation and Tribological Study of mPEG – b – PLGA Micelles Film

MA Jing – yi^{1, 3}, SONG Shi – yong^{1, 2, 3*}, XU Hui – ping², ZHANG Ping – yu^{1*}

 The Key Laboratory for Special Functional Materials , Ministry of Education , Henan University , Kaifeng 475004 , China

2. Pharmaceutical College of Henan University, Henan University, Kaifeng 475004, China

3. State Key Laboratory of Solid Lubrication, Lanzhou Institute of Chemical Physics, Lanzhou 730000, China)

Abstract: In this paper, methoxy poly(ethylene glycol) – block – poly(lactic – co – glycolic acid) (mPEG – b – PLGA) micelles and poly(acrylic acid) (PAA) layers were alternately deposited on the silicon substrate, linked by hydrogen bonds. The structure of the micelles films were characterized by contact angle measurements, ellipsometric thickness measurements and X – ray photoelectronic spectroscopy, atomic force microscopy. Anti – wear properties of the films were also evaluated on a ball – on – plate tribometer. It was found that the mPEG – b – of PLGA micelle films were uniformly deposited and offered excellent lubrication. There is a possibility of such thin films as anti – inflaming and lubricating coating used on catheter or device implanted in vivo.

Key words: polymeric micelles, self - assembled film, lubircating

随着医疗技术水平的不断进步,越来越多的人 人体^[1].这些手段在很大程度上缓解了病人痛苦, 工器件如药物洗脱支架、人工关节、导尿管等被植入 延长病人寿命.然而,仍存在许多亟待解决的问题,

Received 13 November 2012, revised 18 January 2013, accepted 26 February 2013, available online 28 March 2013.

^{*} Corresponding author . E – mail : sysong0827@ gmail. com , Tel : +86 – 15837885507

The project was supported by the National Natural Science Foundation of China (51005070) and opening project foundation of State Key Laboratory of Solid Lubrication(1107).

国家自然科学基金项目(51005070)和固体润滑国家重点实验室开放基金(1107)资助.

如人造器件表面的蛋白吸附引起的组织感染,植入 过程和使用过程中的组织损伤等^[2-4].显而易见,这 些问题的发生和发展与人工材料表面性质密切相 关.由于牵涉到人体组织与生物材料的静态和动态 接触,不仅要考虑材料的生物相容性,还应考虑材料 的摩擦润滑特性^[5].

过去,临床上导尿管在插拔过程中不可避免地 出现了对尿道的物理损伤及其导致的后续感染现 象.解决这一问题最有效的途径是在导尿管表面涂 覆水凝胶涂层,这种多功能的涂层既赋予了表面良 好的生物相容性,又提高了他们的润滑特性^[6-7].

为了进一步发展这类多功能涂层,本文选取常用的药物载体材料,聚乙二醇 – 聚乳酸/乙醇酸 (mPEG – PLGA)(如图1所示)胶束,采用层层组装 (layer by layer, LBL)的方法,将其和聚丙烯酸 (PAA)以氢键力作用结合沉积到单晶硅表面,制备



图 1 mPEG-b-PLGA 的化学结构示意图

兼具良好生物相容性和良好润滑特性,又能够持续 局部给药的多功能薄膜.考察聚合物胶束薄膜的摩 擦学性能,为其能够在生物医药上新的应用提供有 益的参考.

1 实验部分

1.1 材料与试剂

P(111)单晶硅片购于北京中镜科仪技术有限 公司;N-[3-(三甲氧基硅基)丙基]乙二胺,聚丙 烯酸(PAA,分子量为:100 000)为美国 sigma aldrich 公司试剂;聚乙二醇单甲醚 - 聚乳酸乙醇酸 (mPEG-b-PLGA,分子量为:50000)购自济南岱 罡生物科技有限公司;其他试剂均为分析纯购于天 津市科密欧化学试剂有限公司;蒸馏水为市售娃哈 哈饮用纯净水(杭州娃哈哈基团).

1.2 mPEG - b - PLGA 胶束制备

采用自组装溶剂蒸发法制备胶束^[8]:将1 ml 的 mPEG-b-PLGA 丙酮溶液(20 mg/mL)逐滴注入 20 mL 的去离子水中,室温搅拌3 h,待丙酮已完全 挥发,溶液呈淡蓝色乳光.用0.22 μm 孔径的滤膜 过滤后,室温下密闭保存备用.

1.3 基底处理

将单晶硅片切成1 cm ×2 cm 大小,用丙酮擦拭 后,放入 Piranha 溶液(浓硫酸和双氧水的体积比为 7:3)在90℃恒温30 min,进行表面羟基化处理^[9]. 然后把硅片放入三甲氧基硅烷的丙酮溶液中,常温 静置1h,取出用乙醇超声洗涤,氮气吹干.

1.4 胶束薄膜的制备

调节上述胶束溶液的 pH 值在 2.0~3.0 之间; 配置质量分数为 2.0% 的 PAA 水溶液并控制其 pH 值在 2.0~3.0. 首先将氨基化的硅片放入 PAA 溶液 中静置 2 h,形成化学键连接的 PAA 层,取出后用 pH 约 2.5 的蒸馏水充分淋洗. 然后将其放入胶束溶 液中静置 10 min,取出用 pH 值为 2.5 的蒸馏水淋 洗 3 次;再将其放入 PAA 液中静置 10 min,取出用 pH 值为 2.5 的蒸馏水淋洗 3 次. 这样一个循环过程 能够得到一个双层的胶束薄膜,依次交替沉积便可 得到相应层数的胶束薄膜.

1.5 表征手段

采用马尔文 ZS90 型(英国, Malvern Zetasizer Nano)动态激光散射(DLS)粒度分析仪表征胶束的 粒径分布;采用美国 Gaertner 公司 L116E 型椭圆偏 振光测量仪测量胶束薄膜厚度;采用 SPA400 型原 子力显微镜观察胶束薄膜表面形貌;采用日本 DM300 型固液界面分析仪测量蒸馏水在薄膜表面 的静态接触角;采用 AXIS ULTRA 型号 X 射线光电 子能谱仪(XPS)分析胶束薄膜的表面元素化学状 态;采用美国 UMT - 2 型微摩擦磨损试验机测试薄 膜的摩擦学性能. 摩擦副接触形式为往复滑动球 -块点接触,滑动速度为 300 mm/min,对偶是蓝宝石 (Al₂O₃)球,测试条件为大气,室温.

2 结果与讨论

2.1 mPEG - b - PLGA 胶束薄膜制备

作为一种双亲的嵌段聚合物,mPEG-b-PLGA 能够在水中自组装形成聚合物胶束.在水中形成的 胶束中以 PEG 为外层, PLGA 为疏水内核^[10-11].这 一点被用来包裹难溶于水的药物分子,实现药物的 有效传输和可控释放.采用传统的溶剂挥发法制备 了 mPEG-b-PLGA 胶束,所得的溶液呈明显的淡 蓝色乳光,这正是由于形成了纳米级的聚合物胶束 而发生了光的散射所致.通过粒径分析可知(见 图 2),所制备的聚合胶束的半径为 51.38 nm,其粒 径分布均一.

在酸性条件下,PAA 侧链上羧酸基团上的氢原

子(电子受体)和 mPEG 的氧原子(电子给体)形成氢 键作用^[12-13].采用 LBL 方法将 PAA 和 mPEG - b -PLGA 胶束层层组装到了硅片表面,如图 3 所示.经过 多次循环,得到了不同厚度的聚合物胶束薄膜.







Fig. 3 Schematic representation of hydrogen – bonding LBL assembly of micelles with PAA on silicon wafer
图 3 硅片表面胶束和 PAA 薄膜 LBL 沉积过程示意图

接触角测量是反应固体表面化学成分变化的有效方法^[14].图4中,整层表示表层沉积层是mPEG-b-PLGA胶束,半层表示表层沉积层是PAA.PAA单层薄膜覆盖的硅片表面接触角为34°左右,表明PAA分子覆盖在硅片表面;当表面沉积mPEG-b-PLGA胶束后,表面接触角为46°左右.mPEG-b-PLGA是两亲性嵌段聚合物,在水中形成胶束时亲水的PEG段向外,形成亲水的壳层,沉积形成薄膜之后,主要是PEG对接触角有影响.文献报道的纯聚乙二醇(PEG)薄膜接触角为29°^[15].而相对来说,

我们得到的胶束薄膜的接触角偏大,主要是受到基 底的较大粗糙度的影响.另外,从接触角的变化过程 我们能够推测出自组装薄膜在每个循环都完全覆盖 基底表面.通过测量组装 mPEG - b - PLGA 胶束后 薄膜的厚度(图4),发现第一个沉积循环后薄膜厚 度为167 nm,首层 PAA 层的厚度有31.8 nm,胶束 薄膜层的厚度跟溶液中胶束的平均粒径大致相当, 由此可以判断在此试验条件下胶束层为自组装单个 胶束颗粒排列的沉积膜.并且随着沉积循环的增加, 薄膜厚度呈现线性增长的趋势,这也说明我们的薄 膜沉积比较均匀.



Fig. 4 The change of the surface contact angle and the thickness in the thin film deposition process图 4 薄膜沉积过程中表面接触角和厚度的变化

为了进一步获得薄膜的表面形貌信息,我们用 AFM 测量了经过不同 LBL 沉积循环后薄膜表面为 胶束层时候的表面形貌,样品的原子力形貌图能够 得到样品表面的均一性、粗糙度、颗粒分布等信息. 如图 5 所示:在 3 μm×3 μm 的扫描范围内,一个沉 积循环过后硅片表面颗粒均一,且分布均匀,薄膜表 面的均方根粗糙度为 17.5 nm[图 5(a)].随着循环 沉积次数的增加,表面起伏越来越大,均方根粗糙度 随着沉积层数的增加而增大.剖面分析单个双层薄 膜表面形貌发现,表面颗粒的粒径大小在 100 nm 左 右,这与前面动态激光散射测量的粒径大小基本 一致.

图 6 为所制备胶束薄膜 PAA 层和 mPEG - b - PLGA 层的 XPS 高分辨谱图分析结果. 在图 5 (b)中 285.3 和 289.0 eV 位置的峰分别对应聚合物 PAA 中—CH₂—基团和—COOH 基团中的碳元素的信号^[16]. 而在 286.6 eV 位置出现的峰,对应的是首层 PAA 聚合物沉积到氨基化的硅片上,—NH₂ 基团和—COOH 基 团 脱 水 缩 合 形 成 的 酰 胺 基 团

[—C(O)N—]中碳元素的信号^[17-18].在 PAA 层中 N 的信号主要来源于经过氨基化的基底,图 6(a)中 N 有两种化学状态,一个是在 399.1 eV 位置的峰对 应的—NH—基团,这个是基底氨基化时使用的硅烷 中的 N 信号;另一个是在 400.9 eV 的峰对应的酰胺 基团[—C(O)N—]^[19],这也说明了首层的 PAA 通 过化学键结合的方式沉积到了基底表面.在图 6(c)

中, mPEG - b - PLGA 胶束中的—CH₂—基团和 —C(0)0—基团对应的峰位置在258.3 eV和 287.3 eV,这与文献[20]报道一致.在289.5 eV位 置的峰是—COOH 基团,来自于胶束下面的 PAA 层,比较图5(b)和(c)中的—COOH 基团的峰位置 有0.5 eV的偏差,这是因为经过 LBL 沉积, mPEG b - PLGA胶束和PAA层经过氢键的相互作用而连





图 5 不同沉积层数薄膜的原子力显微形貌



Fig. 6 X – ray photoelectron spectra measured on different component of films 图 6 薄膜不同表面组分的 XPS 图谱分析

接,由于氢键的存在增加了 O 原子的电负性,进而 使得与 O 相连的 C 的结合能增大.

2.2 mPEG-b-PLGA 胶束薄膜的摩擦学性能

在 UMT - 2 摩擦磨损试验机上,通过 Al₂O₃ 球 与薄膜对摩,考察了 mPEG - b - PLGA 胶束薄膜的 宏观摩擦学性能,并与 PEG/PAA 聚合物薄膜形成 对比,结果见图 7(a). 从图 7(a)中可以看出:纯的 聚合物薄膜在载荷 0.1 N、滑动速度 300 mm/min 的 摩擦条件下,摩擦系数约为0.15 左右,持续不到 5 min即出现磨穿现象,其耐磨性能较差.而随后在 相同条件下,mPEG-b-PLGA 胶束薄膜摩擦系数 在0.1~0.22 之间[见图7(b)],并且在持续近3 h 之后,摩擦系数依然维持在较低水平.这也说明胶束 薄膜在抗磨损方面优于聚合物薄膜.

另外,我们也考察了在不同摩擦条件下胶束薄 膜摩擦性能的变化,从图8中可以看出随着摩擦速



(a) PEG/PAA composite film

(b) Different layer micelles films

 Fig. 7 Coefficient of friction vs sliding time curves of PEG/PAA composite film and different layer micelles films

 图 7 聚合物 PEG/PAA 薄膜和不同层数胶束薄膜的摩擦曲线





度的提高,薄膜摩擦系数略有上升;随着负载的提高,摩擦系数上升很多.研究结果表明,聚合物胶束 薄膜作为植入人体器械如导尿管、内窥镜系统的表 面修饰涂层,能够为基底提供良好的润滑和防护 作用.

3 结论

a. 以层层组装(layer by layer,LBL)方法在基

底表面成功沉积了多层 mPEG - b - PLGA 胶束薄膜,且薄膜结构均一.

b. 在低载低速条件下,聚合物薄膜耐摩擦性 能较差,胶束薄膜具有更优异的减摩抗磨润滑特性.

参考文献:

- Tessmar J K, Göpferich A M. Matrices and scaffolds for protein delivery in tissue engineering [J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2007, 59 (4): 274-291.
- Place E S, Evans N D, Stevens M M. Complexity in biomaterials for tissue engineering [J]. Nature Materials, 2009, 8(6):457 -470.
- [3] Stevens M M, George J H. Exploring and engineering the cell surface interface [J]. Science, 2005, 310 (5751):1 135 1 138.
- [4] Saltzman W M, Olbricht W L. Building drug delivery into tissue engineering design[J]. Nature Reviews Drug Discovery,2002,1 (3):177-186.
- Chawla K, Lee S, Lee B P, et al. A novel low friction surface for biomedical applications: Modification of poly (dimethylsiloxane)(PDMS) with polyethylene glycol (PEG) -DOPA - lysine [J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A,2009,90(3):742 - 749.
- [6] Graiver D, Durall R, Okada T. Surface morphology and friction coefficient of various types of Foley catheter [J]. Biomaterials,

1993,14(6):465-469.

- [7] Zhao C R, Xia Y R, Liu W B, Wen Z P. The performance study about lubricious coating of super lubricath foley catheter [J]. Chinese Journal of biomedical Engineering, 2001,20(1):95 97(in Chinese)[赵成如,夏毅然,刘文冰,等. 超滑导尿管润 滑涂层性能研究[J].中国生物医学工程学报,2001,20(1):95-97].
- [8] Aliabadi H M, Mahmud A, Sharifabadi A D, et al. Micelles of methoxy poly (ethylene oxide) - b - poly (-caprolactone) as vehicles for the solubilization and controlled delivery of cyclosporine A[J]. Journal of Controlled Release, 2005, 104 (2): 301-311.
- [9] Chen L, Zhang J Y. Tribological properties of polymer layer grafted to epoxy - modified silicon surfaces [J]. Tribology, 2011, 31,(6):529-533(in Chinese)[陈丽,张俊彦.环氧改 性的单晶硅表面聚合物薄膜的摩擦学特性研究[J].摩擦学 学报,2011,31(6):529-533].
- [10] Cheng J, Teply B A, Sherifi I, et al. Formulation of functionalized PLGA PEG nanoparticles for in vivo targeted drug delivery [J]. Biomaterials, 2007, 28 (5): 869 876.
 [11] Li Y, Pei Y, Zhang X, et al. PEGylated PLGA nanoparticles as protein carriers: synthesis, preparation and biodistribution in rats[J]. Journal of Controlled Release, 2001, 71(2): 203 211.
- [12] Irmukhametova G S, Fraser B J, Keddie J L, et al. Hydrogen bonding – driven self – assembly of pegylated organosilica nanoparticles with poly(acrylic acid) in aqueous solutions and in layer – by – layer deposition at solid surfaces [J]. Langmuir, 2012,28(1):299 – 306.
- [13] Sung C, Vidyasagar A, Hearn K, et al. Effect of thickness on the thermal properties of hydrogen – bonded lbl assemblies [J]. Langmuir, 2012, 28 (21): 8 100 – 8 109.

- [14] Cui B F, Zhang J Y, Chen J M. Preparation and tribological properties of inserted PAMAM SAMs influence of chain length
 [J]. Tribology, 2011, 31(1):1-6(in Chinese)[崔宝凤,张俊 彦,陈建敏.聚酰胺氨类树枝形聚合物插入式自组装膜的制 备与摩擦学性能:小分子链长的影响[J].摩擦学学报, 2011, 31(1):1-6].
- [15] Jo S, Park K. Surface modification using silanated poly (ethylene glycol) s[J]. Biomaterials, 2000, 21(6):605 -616.
- [16] Alexander M, Beamson G, Blomfield C, et al. Interaction of carboxylic acids with the oxyhydroxide surface of aluminium: poly (acrylic acid), acetic acid and propionic acid on pseudoboehmite [J]. Journal of Electron Spectroscopy and Related Phenomena,2001,121(1): 19-32.
- [17] Brant P, H Enemark J, L Balch A. X ray photoelectron spectra of palladium and platinum complexes of carbenoid and related ligands[J]. Journal of Organometallic Chemistry, 1976, 114 (1):99 – 106.
- [18] Peeling J, Hruska F E, McKinnon D M, et al. ESCA studies of the uracil base. The effect of methylation, thionation, and ionization on charge distribution [J]. Canadian Journal of Chemistry, 1978, 56(18):2 405 -2 411.
- [19] Ren S L, Yang S R, Xue Q J. Perfluorodecanoic acid ultra thin film on single crystal silicon substrate coated with polyethyleneimine[J]. Acta Phys - Chim Sin, 2001, 17(2): 97-100(in Chinese)[任嗣利,杨生荣,薛群基.聚乙酰亚胺 涂敷单晶硅表面上全氟癸酸单层膜[J].物理化学学报, 2001,17(2):97-100].
- [20] Croll T I, Connor A J, Stevens G W, et al. Controllable surface modification of poly (lactic - co - glycolic acid) (PLGA) by hydrolysis or aminolysis I: Physical, chemical, and theoretical aspects[J]. Biomacromolecules, 2004, 5 (2):463-473.