

聚乳酸/羟基磷灰石复合材料的研究*

Ⅲ. 聚(D, L-乳酸)/羟基磷灰石复合材料的体外降解行为

廖凯荣, 赵剑豪, 罗丙红, 卢泽俭

(中山大学高分子研究所, 广东 广州 510275)

摘要: 将取向模压增强的聚(D, L-乳酸)/羟基磷灰石(PDLLA/HA)复合物圆棒($\phi = 3.2$ mm)在37℃的生理盐水中进行降解试验, 考察了PDLLA的相对分子质量、水解液的pH值和棒材的力学性能随降解时间的变化, 结果显示HA对PDLLA的降解有较大抑制作用, 圆棒的力学强度保持时间比纯PDLLA棒长. SEM观察表明, 纯PLA材料的“双态降解”(bimodel degradation)现象在PDLLA/HA复合材料中同样出现. 复合物中PDLLA的降解符合一级反应动力学, 但它们的降解速率常数明显小于纯PDLLA.

关键词: 聚(D, L-乳酸); 羟基磷灰石; 复合材料; 体外降解

中图分类号: O631.22 **文献标识码:** A **文章编号:** 0529-6579(2001)01-0044-04

聚(D, L-乳酸)(PDLLA)具有良好的生物相容性和可降解吸收性, 骨外科上可用作内固定材料. 但由于它的力学性能不足并且早期衰减太快, 目前仍局限于松质骨的固定. 羟基磷灰石(HA)是自然骨的结晶部分, 具有良好的生物相容性和骨传导性, 能为新骨的形成提供生理支架作用, 与骨组织形成直接的骨性结合. 但HA材料较脆, 不适合单独作为骨折内固定材料使用. HA呈碱性, 对抑制聚乳酸的酸催化降解有一法作用^[1,2], 并有可能减轻或消除聚乳酸降解产生过量的酸性产物可能引起的非感染性炎症. 因此, 将PDLLA和HA复合, 研究它们之间的相互作用和HA对PDLLA降解行为的影响, 有望开发性能优良的可降解吸收的骨折内固定材料^[3~6]. 为了提高PDLLA/HA复合材料的力学性能, 以超细微的HA(粒径0.04~0.08 μm)与PDLLA熔融共混制得PDLLA/HA复合物, 并以取向模压增强技术获得了弯曲强度最高可达178 MPa的PDLLA/HA棒材($\phi = 3.2$ mm)^[7]. 在此基础上, 进行了PDLLA/HA棒材的体外降解试验, 根据复合物中PDLLA的相对粘均分子质量(M_v), 水解液的pH值和试验材料的形态随降解时间的变化, 讨论了HA对PDLLA的降解行为影响.

1 实验部分

1.1 材料

PDLLA: 用DL-丙交酯开环聚合而得, 详见

文献[8]. 合成的PDLLA经丙酮溶解, 再用水沉淀, 脱水后于60℃真空干燥. 纯化后的 M_v (PDLLA)为 1.12×10^5 .

HA: 用水热法合成^[9], 平均粒径0.04~0.08 μm .

1.2 水解样品的制备

PDLLA/HA复合物用热熔法复合. 复合时先将PDLLA在不锈钢加热台上加热至粘流态(约130℃), 按设定配方加入所需的HA, 用不锈钢铲混炼10 min后取出, 趁热压成长1 cm, 厚0.4 cm的小块. 为作比较, 纯PDLLA也经同样处理制成小块. 然后在一特制的模具中用取向模压法^[6]将这些小块模压成 $\phi 3.2$ mm $\times$ 100 mm的圆棒, 模压温度95℃.

1.3 水解试验

将所制得的圆棒裁成20 mm长的样条. 在 $\phi 20$ mm $\times$ 180 mm的试管中加入10 mL生理盐水($\rho(\text{NaCl}) = 5$ g/L), 每支试管浸入相同组成的样条2支. 用胶塞密封试管, 置于 (37 ± 1) ℃水浴中进行水解试验. 在水解的第3、6、9、17周分别取出每一组成的试管各1支(样条2支), 分别测定水解液的pH值. 样条以蒸馏水洗净晾干, 再进行测试表征.

1.4 表征

M_v 测定: 粘度法, 溶剂氯仿, 温度25℃. 特性粘度 $[\eta]$ 与 M_v 的关系为^[10]

* 基金项目: 广东省自然科学基金资助项目(970160, 960020)

收稿日期: 2000-06-02; 作者简介: 廖凯荣(1946-), 男, 副教授.

$$[\eta] = 2.21 \times 10^{-4} M_v^{0.77}$$

弯曲强度测定: 三点法, 仪器为 SMD-10 材料试验机 (长春试验机研究所制造). 测量支架自制, 跨度 15 mm, 加载速度 5 mm/min, 温度 25 °C. 弯曲强度按如下公式计算

$$\sigma_b = 8PL/3\pi d^3$$

式中, P 为使试样达到规定形变的最大载荷, N; L 为跨度, mm; d 为样条直径, mm.

扫描电镜观察 (SEM): 日立 S-450 扫描电子显微镜, 试样观察前经喷金处理.

水解液的 pH 值测定: PHS-29A 型酸度计, 上海第二分析仪器厂生产.

2 结果与讨论

2.1 降解过程中 M_v (PDLLA) 的变化

如图 1a 所示, 复合物中 M_v (PDLLA) 下降速度与纯 PDLLA 一样, 均表现为先快后慢, 但复合物中的 M_v (PDLLA) 下降的速度明显低于纯 PDLLA, 并且以 $w(\text{HA}) = 15\%$ 的复合物的 M_v (PDLLA) 下降速度最慢. 显示出 HA 有减缓 PDLLA 降解的作用, 且与复合物中 $w(\text{HA})$ 有关. HA 对 PDLLA 降解的抑制作用, 是由于 HA 的碱性中和了 PDLLA 降解过程中产生的酸性产物的酸性, 减缓了酸对 PDLLA 的催化降解作用的结果^[1,2]. 但复合材料中 HA 增加到 $w(\text{HA}) = 20\%$ 时, 复合物的 M_v (PDLLA) 比同期 $w(\text{HA}) = 15\%$ 的复合物低. 这可能是 $w(\text{HA})$ 较高时, 由于 HA 粒子与 PDLLA 基质间结合缺陷增多, 水分子较容易扩散进入材料内部, 使 PDLLA 降解加快所致.

将 $\ln M_v$ 与降解时间作图, 不同组成的复合物均有良好的线性关系 (图 1b), 表明 PDLLA 的降解符合一级反应动力学, HA 的存在对降解反应级数没有影响, 但复合材料中的 PDLLA 的降解直线的斜率即降解速率常数均比纯 PDLLA 小, 从降解速率常数计算的半衰期即 M_v 下降一半所需的时间则比纯 PDLLA 的长, 见表 1.

2.2 降解过程中水解液的 pH 值的变化

图 2 显示, 水解的前 6 周, 水解液的 pH 值基本不变. 6 周后, 水解液的 pH 值开始下降, 但复合物的水解液的 pH 值下降速度显著低于纯 PDLLA 的水解液, 并随着 $w(\text{HA})$ 增加, 下降速度越慢. 这是由于 HA 的碱性性质和它对 PDLLA 降解的抑制作用的结果. 比较图 2 和图 1a, 不难

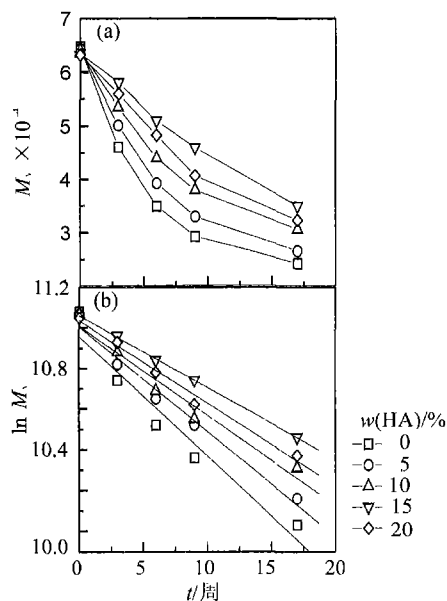


图 1 PDLLA 的 M_v (a) 和 $\ln M_v$ (b) 随体外降解时间的变化

Fig.1 The change in M_v (a) and $\ln M_v$ (b) of PDLLA with degradation time *in vitro*

表 1 不同 HA 质量分数的复合物的降解速率常数 k 和半衰期 $t_{1/2}$

Tab.1 The degradation rate constants k and $t_{1/2}$ of PDLLA in composites with different mass concentration of HA

项目	$w(\text{HA})/\%$				
	0	5	10	15	20
$k \times 10^2/\text{周}^{-1}$	7.13	5.80	5.20	3.40	4.07
$t_{1/2}/\text{周}$	9.70	12.0	13.3	20.4	17.0

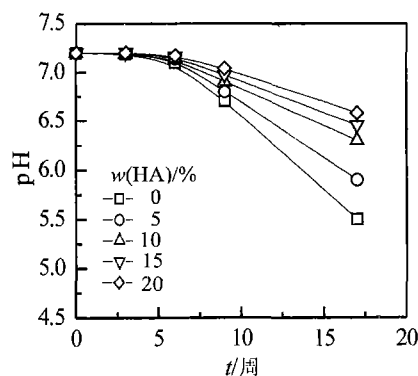


图 2 水解介质 pH 值随体外水解时间的变化
Fig.2 The pH change of physiological saline with degradation time *in vitro*

发现, 即使是纯 PDLLA, 水解液的 pH 值下降比 M_v (PDLLA) 的下降慢得多. 水解液的 pH 值降低, 是 PDLLA 降解过程中产生的可溶性酸性物

质所致. 因此, 上述结果说明 PDLLA 在降解过程中, 分子链的断裂是随机的, 并不是降解一开始就产生可溶于水的小分子的酸性物质. 这与文献 [11] 研究的结果一致.

2.3 降解过程中复合材料力学强度的变化

如图 3 所示, 复合材料弯曲强度的衰减与 M_n 的变化规律一致, 但衰减速度低于纯 PDLLA. 纯 PDLLA 降解 7 周后, 弯曲强度已下降一半, 而 $w(\text{HA}) = 15\%$ 的复合材料弯曲强度仅下降 25%.

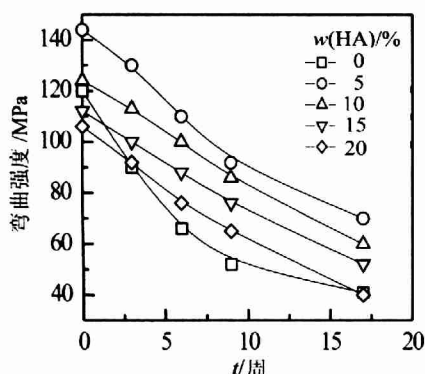


图 3 PDLLA 和 PDLLA/HA 圆棒的弯曲强度随体外降解时间的变化

Fig.3 The changes in bending strength with degradation time *in vitro* for PDLLA and PDLLA/HA rods

$w(\text{HA}) = 5\%$ 的复合材料由于有较高的初始弯曲强度, 降解 9 周后弯曲强度仍有 97 MPa, 这对保证骨折部位的愈合是有利的. 由此可见, PDLLA/HA 复合物经取向模压增强后, 不单有较高的初始力学强度, 并且由于有较好的力学保持性能, 是值得进一步深入研究的材料.

2.4 降解过程中复合材料形态的变化

PDLLA 及其复合材料棒的侧面初期表面光滑, 降解 6 周变得粗糙, 棒呈乳白色. 降解 17 周后, PDLLA 棒略为膨胀变形, 而复合棒形态保持完好. 图 4 是降解不同时间的复合棒的横断面的 SEM 照片. 照片显示: 降解 9 周后, 棒的内部出现大量微孔. 降解 17 周后, 微孔增多并扩大, 但材料外形还保持完好. 这说明聚乳酸材料的表层降解速度慢、中心部位降解速度快的现象, 即所谓“双态降解” (bimodel degradation)^[12] 现象同样在 PDLLA/HA 复合材料降解过程中发生. 当复合材料中心部位降解产生的酸性产物未能被 HA 完全中和而又不能及时排出时, 双态降解现象就会出现并随着时间增长而加剧. 上述结果表明 HA 对 PDLLA 降解后期的抑制作用还是有限的.

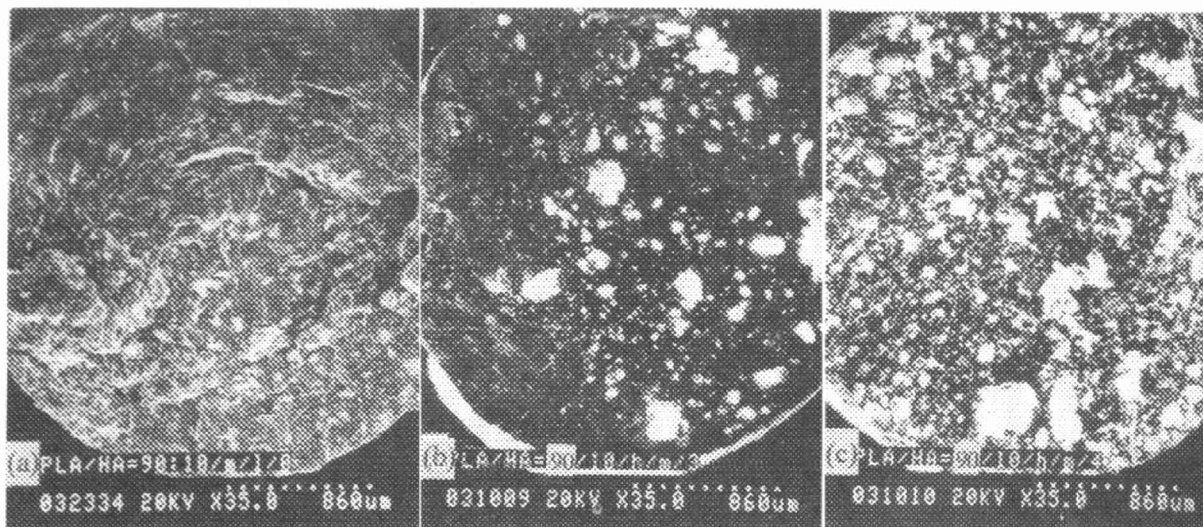


图 4 PDLLA/HA ($w(\text{PDLLA})/w(\text{HA}) = 90/10$) 复合物圆棒在生理盐水中降解不同时间后断裂面的 SEM 照片

Fig.4 The SEM micrographs of the fracture surfaces of PDLLA/HA ($w(\text{PDLLA})/w(\text{HA}) = 90/10$) composite rods after aging in physiological saline for different times

(a) 水解前; (b) 水解 7 周; (c) 水解 17 周

参考文献:

- [1] VAN Der MEER S A T, De WIJN J R, WOLKE J G C. The influence of basic filler material on the degradation of amorphous *D*- and *L*-lactide copolymer[J]. *J Mater Sci, Mater Med*, 1996(7):351-361.
- [2] VERHEYEN C C P M, KLEIN C P A T, De BLIECK-HOGERVORST J M A, et al. Evaluation of hydroxylapatite/poly(*L*-lactide) composites: physico-chemical properties[J]. *J Mater Sci, Mater Med*, 1993(4):58-65.
- [3] SHIKINAMI Y, HATA K, OKUNO M. Ultra-high-strength resorbable implants made from bioactive ceramic particles/poly(lactide) composites[J]. *Bioceram Proc Int Symp, Ceram Med*, 1996(9):391-394.
- [4] VERHEYEN C C P M, DHERT W J A, PETIT P L C, et al. *In vitro* study on the integrity of a hydroxylapatite coating when challenged with staphylococci[J]. *J Biomed Mater Res*, 1993, 23:775-781.
- [5] 郑启新, 郭晓东, 杜靖远, 等. 羟基磷灰石/聚 *DL*-乳酸复合材料骨内植入界面观察[J]. *中国生物医学工程学报*, 2000, 19(2):217-222.
- [6] 郭晓东, 郑启新, 杜靖远, 等. 可吸收羟基磷灰石/聚 *DL*-乳酸复合骨折内固定材料的生物相容性研究[J]. *生物医学工程学杂志*, 2000, 16(2):135-139.
- [7] 廖凯荣, 卢泽俭, 薄颖慧. 聚乳酸/羟基磷灰石复合材料的研究 II. 聚乳酸/羟基磷灰石复合材料的取向模压增强[J]. *中山大学学报(自然科学版)*, 2000, 39(6):59-63.
- [8] 卢泽俭, 廖凯荣, 李洪权, 等. 高强度聚(*L*-乳酸)骨折内固定器件研制 I. 高分子量聚左旋乳酸的合成[J]. *中山大学学报(自然科学版)*, 1999, 38(5):36-39.
- [9] 薄颖慧, 廖凯荣, 卢泽俭, 等. 聚乳酸/羟基磷灰石复合材料的研究 I. 超细微羟基磷灰石的制备及表面改性[J]. *中山大学学报(自然科学版)*, 1999, 38(3):47-47.
- [10] SCHINDLER A, HARPER D. Polylactide II. viscosity-molecular weight relationships and unperturbed chain dimensions[J]. *J Polym Sci, Polym Chem Ed*, 1979, 17:2593-2599.
- [11] MAINIL-VARLET P, CURTIS R, GOGOLEWSKI S. Effect of *in vivo* and *in vitro* degradation on molecular and mechanical properties of various low-molecular-weight polylactides[J]. *J Biomed Mater Res*, 1997, 36:360-380.
- [12] VERT M, LI S M, SPENLEHAUER G, et al. Biore-sorbability and biocompatibility of aliphatic polyesters[J]. *J Mater Sci, Mater Med*, 1992(3):432-446.

Studies of Polylactide/Hydroxylapatite Composites

III. The *in vitro* Degradation Behavior of Poly(*D*, *L*-lactide)/Hydroxylapatite Composites

LIAO Kai-rong, ZHAO Jian-hao, LUO Bing-hong, LU Ze-jian

(Institute of Polymer Science, Zhongshan University, Guangzhou 510275, China)

Abstract: The *in vitro* degradation behavior of poly(*D*, *L*-lactide)/hydroxylapatite (PDLLA/HA) composite rods with ϕ 3.2 mm, prepared by oriented compression molding, was tested in physiological saline at 37 °C. The changes in relative molecular mass of PDLLA, pH value of the physiological saline and mechanical properties of the composite rods with degradation time were observed. Results showed that HA has significant inhibition on the degradation of PDLLA and thus the composite rods have longer strength-maintaining periods than the pure PDLLA material. SEM observations revealed that bimodal degradation occurred in pure PDLLA also appeared in PDLLA/HA composites. The *in vitro* degradation kinetics of PDLLA in composites was in agreement with the first-order reaction, but the rate constants of degradation were obviously less than that of the pure PDLLA.

Keywords: poly(*D*, *L*-lactide); hydroxylapatite; composite; *in vitro* degradation