

文章编号: 0529-6579 (1999) 05-0036-04

高强度聚(*L*-乳酸)骨折内固定器件研制^{*}

I. 高相对分子质量聚(*L*-乳酸)的合成

卢泽俭¹, 廖凯荣¹, 李洪权¹, 黄会刚²

(1. 中山大学高分子研究所, 广州 510275; 2. 广东省石油化工研究院)

摘 要: 以异辛酸亚锡为引发剂进行丙交酯本体聚合制备聚(*L*-乳酸)(PLLA)。详细地研究了装置形式、引发剂用量、反应温度、反应时间对 PLLA 相对分子质量的影响。以封管聚合反应形式获得的 PLLA 的相对分子质量较高。当单体与引发剂的摩尔比为 8 000、130 °C、反应 48 h, 获得最高相对分子质量的产物, GPC 法测定的 M_w 达到 1.98×10^6 ; 粗产物经溶剂溶解和再沉淀处理, M_w 可提高到 2.28×10^6 。

关键词: 聚(*L*-乳酸); 合成; 骨折; 内固定

中图分类号: O 631.22 文献标识码: A

聚(*L*-乳酸)(PLLA)被认为是用于骨折内固定最有应用前景的可降解吸收材料, 是国际上研究的热门课题之一^[1~3]。实用的骨折内固定器件, 如骨棒、骨螺钉等, 要求具有与骨相匹配的力学强度。PLLA 的力学强度与相对分子质量有关, 相对分子质量越高, PLLA 的力学性能越好^[4]。因此, 制备高相对分子质量的 PLLA, 成为能否用作接骨器件的前提条件。文献上虽然有许多关于 PLLA 的合成报道^[5,6], 但由于实验条件不同, 所得结果差异较大, 也较少深入讨论制备条件对 PLLA 相对分子质量的影响。为此, 本文采用不同形式的本体聚合方法, 分析讨论对相对分子质量的各种影响因素, 制备出 GPC 法测定的 M_w 达 198×10^4 的 PLLA。

1 实验部分

1.1 原材料

L-乳酸: 85% 水溶液, Aldrich 试剂; 丙交酯: 由 *L*-乳酸自己合成; 异辛酸亚锡: 工业品, 使用前新蒸馏; 乙酸乙酯: AR 试剂, 用前分子筛干燥; 氯仿: AR 试剂, 分子筛干燥后使用; 甲醇: CP 试剂。

1.2 聚合方法

聚合前, 丙交酯用乙酸乙酯重结晶 5 次。采用本体聚合方法分别在三角瓶及安瓿瓶中

^{*} 基金项目: 广东省自然科学基金(960020, 970160)资助项目

收稿日期: 1998-10-19 作者简介: 卢泽俭, 男, 1940 年生, 教授。

进行. 反应瓶经 200 ℃抽真空加热 12 h, 通氮气处理后, 加入新重结晶丙交酯单体及引发剂异辛酸亚锡, 再在室温下抽真空 24 h, 密封反应瓶, 在设定温度下反应一定时间. 三角瓶的聚合, 放入油浴中加热, 用电磁搅拌; 安瓿瓶的聚合, 先在油浴中加热熔化单体, 摇动均匀后放入恒温烘箱中. 开始时, 不定时摇动至物料粘稠, 然后静止聚合至规定时间.

1.3 聚合物溶解沉淀处理及相对分子质量测定

如需后处理时, 将聚合物原样(粗品)用氯仿溶解(必要时过滤), 然后边搅拌边加入甲醇直至沉淀完全. 过滤, 用甲醇洗 3 次, 60 ℃真空烘干, 得精 PLLA 产品.

相对分子质量 (M_r) 测定: 分别用 GPC 法及粘度法测定. GPC 法以氯仿为溶剂, 单分散聚苯乙烯标样标定, 温度 25 ℃. 粘度法以氯仿为溶剂在 25 ℃下用乌氏粘度计测定, 按 $[\eta] = 4.41 \times 10^{-4} M_v^{0.72}$ 计算相对粘均分子质量⁷⁾.

2 结果与讨论

2.1 在三角瓶中的本体聚合结果

表 1 为在三角瓶中聚合时, 单体(M)丙交酯与引发剂(I)异辛酸亚锡摩尔比 $n(M)/n(I)$ 、反应温度 θ 、反应时间 t 对 M_r (PLLA)的影响.

表 1 三角瓶中聚合时 $n(M)/n(I)$ 、聚合温度和聚合时间对 M_v (PLLA)的影响¹⁾

Tah 1 Effects of the ratio of $n(M)/n(I)$, θ and t on M_v (PLLA) polymerized in Erlenmeyer flasks

a		b		c	
$n(M)/n(I)$	$M_v \times 10^{-4}$	$\theta/^\circ\text{C}$	$M_v \times 10^{-4}$	t/h	$M_v \times 10^{-4}$
2 000	15	110	18	24	14
4 000	20	130	20	48	20
8 000	16	140	20	72	18
16 000	12	160	14	96	16
		180	4		

1) 聚合条件: a 130 ℃, 48 h; b $n(M)/n(D) = 4\,000$, 48 h; c $n(M)/n(D) = 4\,000$, 130 ℃

2.2 封管聚合的结果

表 2 为在安瓿瓶中聚合时, $n(M)/n(I)$ 、反应温度 θ 、反应时间 t 对 M_v (PLIA)的影响.

表 2 封管聚合时 $n(M)/n(I)$ 、聚合温度和聚合时间对 M_v (PLLA)的影响¹⁾

Tah 2 Effects of the ratio of $n(M)/n(I)$, θ and t on M_v (PLLA) polymerized in glass ampoules

a			b		c	
$n(M)/n(I)$	$M_v \times 10^{-4}$	$M_w(\text{GPC}) \times 10^{-4}$	$\theta/^\circ\text{C}$	$M_v \times 10^{-4}$	t/h	$M_v \times 10^{-4}$
2 000	23	53	110	81	24	85
4 000	65	135	130	87	48	87
8 000	87	198	140	85	72	87
16 000	50	115	160	45	96	84
			180	15		

1) 聚合条件: a 130 ℃, 48 h; b $n(M)/n(D) = 8\,000$, 48 h; c $n(M)/n(D) = 8\,000$, 130 ℃

2.3 溶解、沉淀处理

将聚合所得 PLLA 原样(粗品), 经氯仿溶解, 然后再用甲醇沉淀, 沉淀物经甲醇洗

涤, 烘干后得精 PLLA. 表 2 中 a, b, c 的聚合产物在处理前后的 $M_v \times 10^{-4}$ 分别为 87 和 92, 81 和 89, 85 和 90; 表 2 中 a 的聚合产物在处理前后的 $M_w \times 10^{-4}$ (GPC) 为 198 和 228.

2.4 讨 论

2.4.1 引发剂用量对 M_r (PLLA) 的影响 从表 1a 和表 2a 结果看到, 引发剂用量对 M_r (PLLA) 的影响有 1 个最佳值. 在三角瓶中聚合, $n(M)/n(I)=4\ 000$ 时, M_v (PLLA) 达最大值, 为 20×10^4 ; 封管聚合时, 在 $n(M)/n(I)=8\ 000$ 时, M_v (PLLA) 最高, 为 87×10^4 , M_w (GPC) = 198×10^4 . 引发剂用量过多 ($n(M)/n(I)$ 小), 活性点太多, 自然每个活性点所能增长的单体数目减少, 聚合物的 M_r 不高; 引发剂用量过少 ($n(M)/n(I)$ 大), 活性点的数目少, 不足以引发全部单体的聚合, 产物的 M_r 也低. 这与文献报道的规律是一致的. 聚合装置不同, 得到最高 M_r (PLLA) 的引发剂用量有区别, 是由于聚合体系杂质含量影响所致. 理论上, 体系的纯度越高, 得到最高 M_r (PLLA) 时的引发剂用量则会越小. 在三角瓶聚合过程中, 透过密封塞渗入了微量空气易导致体系的纯度降低. 这将进一步讨论.

2.4.2 反应温度对 M_r (PLLA) 的影响 表 1b 和表 2b 结果均表明, 聚合在较低温度下进行, 得到的 M_r (PLLA) 较高, $110 \sim 140\ ^\circ\text{C}$ 都是较合适的聚合温度, $130\ ^\circ\text{C}$ 更好一些. 温度再高, 达到 $160\ ^\circ\text{C}$ 以上, 产物 M_r 明显下降, $180\ ^\circ\text{C}$ 时更严重. 这是由于高温时 PLLA 受热降解引起, 温度越高, 降解越甚. 这种现象在 PLLA 加工制样时也观察到, 在 $200\ ^\circ\text{C}$ 时制样, M_r 可下降 60% 以上.

2.4.3 反应时间对 M_r (PLLA) 的影响 从表 1c 和表 2c 结果看到, 反应时间对 M_r (PLLA) 虽有些影响, 但不是太严重. 体系纯度高些 (封管聚合), 影响小些; 体系纯度低些 (三角瓶聚合), 影响大些. 反应 24 h, 时间太短了些, 聚合还未完全, M_r (PLLA) 低些. 反应 96 h, M_r (PLLA) 也低些, 时间太长了, 即使在 $130\ ^\circ\text{C}$ 还是有点降解. 在本实验条件下, 反应 48 h, 可获得最高 M_r (PLLA) 的 PLLA.

2.4.4 溶解沉淀处理对 M_r (PLLA) 的影响 试验数据表明, 聚合出来的原始 PLLA (粗品) 经过氯仿溶解, 再用甲醇沉淀处理, 所得精 PLLA 的 M_r (PLLA) 都有不同程度提高. 原因是除去了未反应部分单体及低 M_r 聚合物. 实际上, 3 个不同条件制备的样品, 经处理后, 质量损失 4%~7%. 值得注意的是, 在处理过程中, 必须避免水解的发生, 否则精 PLLA 的 M_r 不仅不会提高, 反而还会下降.

2.4.5 聚合装置对 M_r (PLLA) 的影响 比较在三角瓶和安瓿瓶中对应条件下的聚合结果很容易发现, 封管聚合所得 PLLA 的 M_r (PLLA) 远高于在三角瓶中聚合结果. 其实, 两种聚合方式聚合前的各种条件, 包括单体、引发剂、聚合瓶处理、真空度等, 都是一致的, 只是三角瓶用橡胶塞 (包聚四氟乙烯) 密封, 安瓿瓶是封管. 看来, 橡胶塞密封不可避免地会慢慢渗入空气, 带入的微量水、氧等杂质严重地影响聚合的进行, 即使将三角瓶放入 $19.6\ \text{Pa}$ ($2\ \text{mmHg}$) 的真空烘箱中加热聚合也是如此, 可见极微量的杂质就会使 PLLA 的 M_r 明显下降.

考虑到将来扩大生产的需要, 我们曾试图用装有机机械搅拌的三口烧瓶进行聚合, 即使是在聚合期间一直保持真空, 也只能得到低 M_r (PLLA) 的 PLLA. 同时还发现, 搅拌对聚合更不利.

通过以上比较, 要想得到高 M_r (PLLA) 的 PLLA, 封管聚合形式最为理想, 即使扩大至 kg 级以上规模生产也合适. 因为机械装置达到高真空 (1.3×10^{-5} MPa) 后数十小时保持真空度不变, 在普通实验室不太容易实现.

极少量的杂质(水、酸、醇、氧等)对聚合的影响十分严重, 因此高纯度(包括单体、引发剂、聚合系统)是获得高 M_r (PLLA) 的关键. 这些在文献中都分别有过论述. 为了消除玻璃瓶上羟基的影响, 许多文献强调需用硅烷处理. 在 200°C 真空烘箱中处理 12 h, 可满足制备高 M_r (PLLA) 的 PLLA 的要求.

参考文献:

- [1] MANNINEN M J. Self-reinforced poly-*L*-lactide screws in the fixation of cortical bone osteotomies in rabbits [J]. J Mater Sci: Mater in Med, 1993, 4: 179.
- [2] LEENSLAG J W, PENNINGS A J. High-strength poly (*L*-lactide) fibres by a dry-spinning/hot-drawing process [J]. Polymer, 1987, 28: 1695.
- [3] SUURONEN R, POHJONEN T, TAURIO R, et al. Strength retention of self-reinforced poly-*L*-lactide screws and plates: an *in vivo* and *in vitro* study [J]. J Mater Sci: Mater in Med, 1992, 3: 426.
- [4] 王立, 金大地, 林献章, 等. 生物降解聚丙交酯棒的体内实验研究 [J]. 中华骨科杂志, 1996, 16 (10): 656.
- [5] KRICHENDORF H R, LEES R. Polylactones. 32 High-molecular-weight polylactides by ring-opening polymerization with dibutylmagnesium or butylmagnesium chloride [J]. Polymer, 1996, 36 (15): 2995.
- [6] LEENSLAG J W, PENNINGS A J. Synthesis of high-molecular-weight poly (*L*-lactide) initiated with tin 2-ethylhexanoate [J]. Makromol Chem, 1987, 188: 1809.
- [7] KIM S H, HAN Y K, KIM Y H, et al. Multifunctional initiation of lactide polymerization by stannous octoate/pentaerythritol [J]. Makromol Chem, 1992, 193: 1623.

Preparation of High Strength Devices for Internal Fixation of Bone Fracture by Poly (*L*-lactide)

I. Synthesis of Poly (*L*-lactide) with High Molecular Weight

LU Ze-jian^{*}, LIAO Kai-rong, LI Hong-quan, HUANG Hui-gang

Abstract: Poly (*L*-lactide) (PLLA) was synthesized by bulk polymerization of *L*-lactide using stannous 2-ethylhexanoate (stannous octoate) as initiator. Influences of polymerization apparatus (vessel), amount of initiator, reaction temperature, and reaction time on molecular weight of PLLA were investigated. PLLA with higher molecular weight was obtained by polymerization in glass ampoules, and a product with the highest weight—average molecular weight 198×10^4 by GPC was achieved by using monomer/initiator mole ratio of 8 000 and polymerization at 130°C for 48 h. The molecular weight of PLLA can be increased by dissolution—precipitation treatment of the as-products.

Keywords: poly (*L*-lactide); synthesis; bone fracture; internal fixation

^{*} Institute of Polymer Science, Zhongshan University, Guangzhou 510275, China