

# 体内可分解性高分子材料的研究

## Ⅲ 丙交酯乙交酯共聚反应条件的影响

中国康复研究中心康复医学研究所高分子室

张 颖\* 戚文淑 朴东旭

**摘要** 本文以辛酸亚锡为引发剂,十二烷醇为调节剂,进行丙交酯、乙交酯共聚。讨论了反应温度、反应时间、引发剂浓度、分子量调节剂、单体配比等反应条件对聚合转化率、分子量及其分布的影响。实验结果表明:引发剂含量 0.075%、反应温度 170°C、反应时间 6hr 为最佳反应条件,这时分子量、转化率都很高。

**关键词:** 丙交酯乙交酯共聚物;分子量;聚合转化率;反应条件

### 1 简述

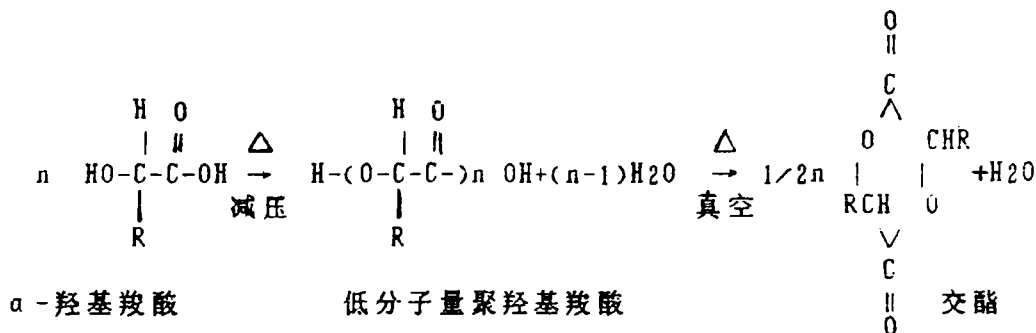
自本世纪六十年代第一根合成的吸收性缝合线问世以来,体内吸收性高分子材料越来越受到人们的重视,对其研究比较广泛。尤其是脂肪族聚脂近年来受到人们的普遍关注<sup>[1-3]</sup>。本文作者等曾对脂肪族聚酯的合成及其性能做过一些考察<sup>[4-6]</sup>。已得到应用的脂肪族聚酯主要是由  $\alpha$ -羟基羧酸出发的均聚物,诸如聚乙醇酸 (PGA)、聚-L-乳酸 (P-L-LA) 和聚-dl-乳酸 (P-dl-LA)。PGA 强度虽大,降解速率较快,尚可作为缝合线使用;P-L-LA 强度大,降解速率慢,常用来作为骨螺钉、骨夹板等使用;P-dl-LA 强度较底,降解速率较慢,可作为药物释放载体、防黏连膜等使用。鉴于这些均聚

物尽管尚可用于某些体内植入材料,但往往不能满足一些更高的应用要求,近年来人们积极研究它们的共聚物并开发出一些性能优异的材料<sup>[7-8]</sup>。本文考察了 P-dl-LA 以及 dl-乳酸和乙醇酸共聚 (P-dl-LGA) 的反应条件。

### 2 实验部分

#### 2.1 丙交酯乙交酯的制备

本实验所用共聚单体是 dl-丙交酯 (dl-LT) 和乙交酯 (GL),二者均按相应的  $\alpha$ -羟基羧酸脱水制取。即先将  $\alpha$ -羟基羧酸在减压下进行分子脱水得低分子量聚  $\alpha$ -羟基羧酸,然后将所得低聚合物在真空 (3.33KPa) 条件下进行热分解成环,得到单体交酯,其反应如下式所示:



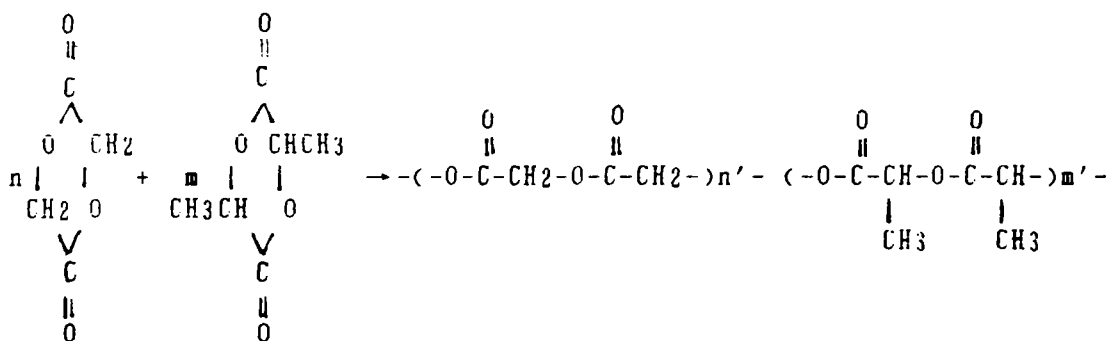
式中: R 为 H 时,产物是 GL; R 为  $-\text{CH}_3$ , 产物是 dl-LT。所得交酯单体用醋酸

乙酯反复重结晶,得纯交酯结晶体。dl-LT 的熔点为 127°C, GL 熔点为 81.5°C。

## 2.2 聚 dl-乳酸、dl-乳酸和乙醇酸共聚合成

采用交酯单体以辛酸亚锡为引发剂、十二烷醇为分子量调节剂。具体方法是:单体

和引发剂置于  $\Phi 20\text{mm}$  的硬质玻璃试管中,试料大约 10g,抽真空 (2.67KPa),密封,把此管放入所需温度的硅油浴中加热,不断摇动振荡,直到试料完全熔融,开始计时间,开环共聚合反应如下式所示:



## 2.3 表征方法

**2.3.1 聚合转化率:**本实验的聚合转化率用热失重分析法 (TGA) 测试,所用仪器是 shimadzu THERMAL ANALYZER DT-40 型,升温速率 5°C/min,通纯 N<sub>2</sub>。

**2.3.2 分子量及其分布:**应用 GPC 法,以四氢呋喃为流动相,串联一根 shimadzu GPC-804 柱和一根 shodex GPC KF-803 柱,流速 1ml/min,在室温下分析,所用仪器是 shimadzu LC-6A 型高压液相色谱。

**2.3.3 单体熔点:**用示差热分析法 (DSC),升温速率 10°C/min,通纯 N<sub>2</sub>。

## 3 结果和讨论

### 3.1 引发剂浓度的影响

在不同浓度 (重量比) 下进行聚合,聚合温度 170°C,反应时间 6hr,聚合结果如图 1 所示,引发剂含量从低到高,分子量逐渐增加,当引发剂含量超过一定浓度时,分子量反而下降。这可能是引发剂含量太低,反应活性点少,参加聚合的单体少,而

分子量很低,转化率也很低;引发剂含量太高时,反应活性点极多,能快速反应聚合,但不易生成大分子,造成分子量低;当引发剂含量大于 0.03% 时,单体几乎全部参加反应,使转化率升高,稳定在 96% 左右。

### 3.2 聚合时间的影响

图 2、图 3 说明单体转化率和分子量与反应时间的关系。两幅图中清楚地表明:在初始反应阶段,随时间增加分子量增加,随后开始下降最后呈平稳趋势。这可能因为存在聚合和解聚的问题,反应开始主要是聚合,分子量增加,当时间不断增加,已聚物质发生解聚使分子量下降,最后聚合和解聚达到平衡使分子量基本不变。在此反应条件下,转化率基本稳定在 96%。

### 3.3 聚合温度的影响

图 4 说明分子量与转化率和反应温度的关系。图 4 表明:相同条件下,在较低温度时分子量随聚合温度的升高而增加,当聚合温度超过某个范围,分子量开始下

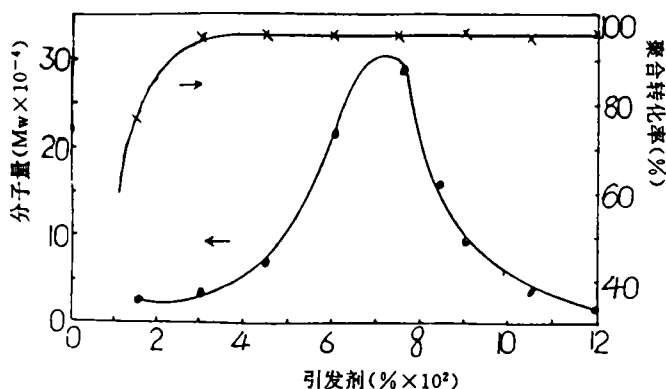


图 1 分子量和聚合转化率与引发剂含量的关系

反应时间 6hr、聚合温度 1°C

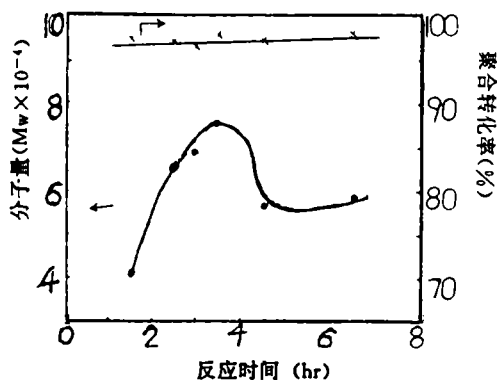


图 2 80%dl-LT+20%GL 分子量和聚合转化率反应时间的关系

引发剂 0.035%、调节剂 0.06%、聚合温度 180°C

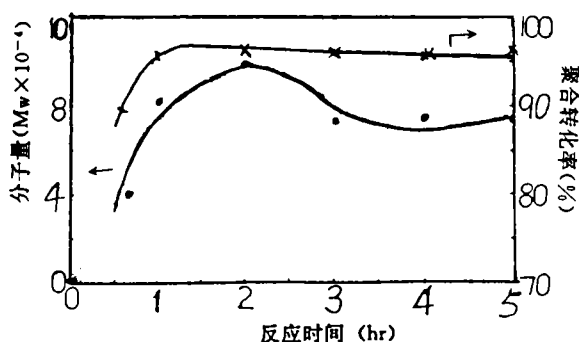


图 3 P-dl-LA 分子量和聚合转化率与反应时间的关系

引发剂 0.035%、聚合温度 180°C

降。这可能是因为聚合温度与聚合速率和解聚速率有关，当聚合温度较低时，聚合速率大于解聚速率，但因为时间限制，分子量不会太大，聚合温度升高，分子量会

不断增大；当聚合温度很高时，解聚速率大于聚合速率，使分子量下降，在本实验聚合条件下，转化率基本在 95%—96% 范围内。

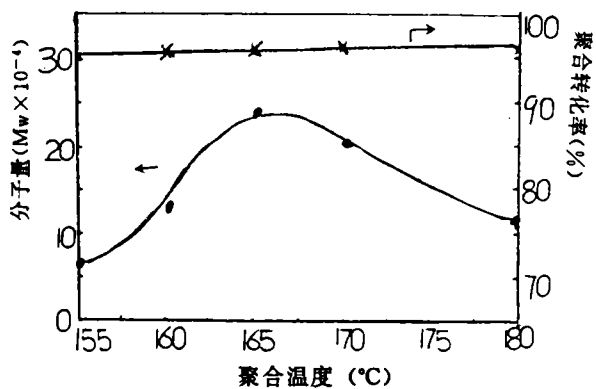


图 4 P-dl-LA 分子量和聚合转化率与聚合温度的关系  
反应时间 6hr、引发剂 0.06%

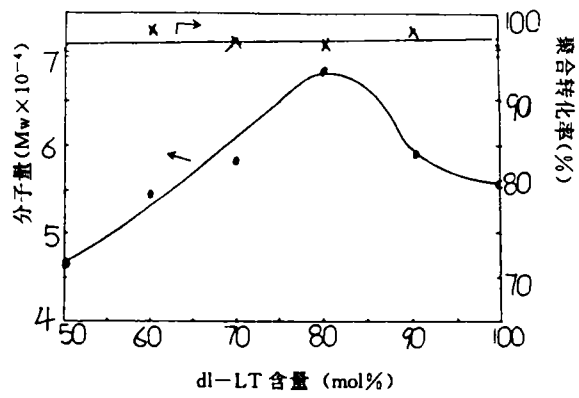


图 5 分子量和聚合转化率与 dl-LT 含量的关系  
反应时间 3hr、聚合温度 180°C、调节剂 0.06%、引发剂 0.035%

表 1 调节剂的影响

反 应 条 件	分子量 ( $M_w \times 10^{-4}$ )	分散指数 $M_w/M_n$	转化率 (%)
80%dl-LT+20%GL, 引发剂 0.035%, 180°C, 3hr, 调节剂 (×)	6.6(7.1)	1.1(1.6)	98(98)
80%dl-LT+20%GL, 引发剂 0.035%, 180°C, 5hr, 调节剂 (×)	5.8(6.7)	1.2(1.6)	98(98)
100%dl-LT, 引发剂 0.035%, 180°C, 5hr, 调节剂 (×)	6.1(6.9)	1.04(1.5)	97(97)
80%dl-LT+20%GL, 引发剂 0.035%, 180°C, 1hr, 调节剂 (×)	3.5(6.1)	1.2(1.6)	93(94)

注：1. 表中的调节剂含量均为 0.06%（重量比）；  
2. (×) 表示不加调节剂，() 内数字表示不加调节剂时的聚合变化情况。

3.4 共聚单体的影响

从图 5 看出：dl-LT 含量越大，分子量越高。当大于 80%mol 比后，分子量开始有所下降。这可能是因为 dl-LT 与 GL 发生共聚时，有各自的特点。dl-LT 因比 GL 多两个甲基，就等量克分子而言，除了单体

反应性的差异之处,对分子量增加的贡献更大,但因多两个侧基,空间阻碍大,发生缩聚困难。在配比小于 80%mol 比时,空间阻碍表现不明显,聚合较易,dl-LT 含量越高,分子量越大。大于 80%mol 比时,空间阻碍表现明显,不易聚合,使分子量下降。同时还可看出,在此条件下聚合,转化率基本稳定在 96%左右。

### 3.5 调节剂的影响

表 1 表示:在其它条件相同时,加调节剂和不加调节剂聚合结果的变化情况。表 1 清楚地说明:加入调节剂使分子量稍微下降,分散指数变小。这可能是因为调节剂含有羟基,能与开环后的聚酯进行缩聚反

应,使聚合终止,分子量降低,分子分布比较均匀。

## 4 结论

4.1 引发剂含量、聚合温度对聚合影响很大。本实验认为引发剂含量在 0.06—0.075%,温度在 165—175°C 为最佳,这时分子量较高,并且转化率也很高。

4.2 聚合时间对聚合影响波动较大。在 4—6hr 之前,对分子量、转化率等影响明显。在 4—6hr 之后,对分子量、转化率影响不明显,一般反应时间在 6hr 为最佳。

4.3 调节剂能很好地调节分子量及其分布,使分子量略微下降,分布变窄。dl-LT 和 GL 配比对分子量有显著的作用。

## 5 参考文献

- 1 Y Matsue, T Yamamuro, M Oka, et al. In vitro and in vivo studies on bioabsorbable ultra-high-strength poly (L-lactide) rod. J Bio Mater Res, 1992, 26: 1533~1557
- 2 Kirk P Andriano, Timo Pohjonen and Pertti Tormala. Processing and use in surgical implants. J Appl Biomater, 1994, 5: 133~140
- 3 S A M All, P J Doherty, D F Williams. Mechanisms of polymer degradation in implantable devices. I Poly (dl-lactic acid). J Bio Mater Res, 1993, 27: 1409~1481
- 4 Piao Dongxu, Xian Wenshu. Synthesis and applications of biodegradable polyesters, Korea—China Bilateral Symposium on Polymer Materials, Pyong Yang, Korea, April 15, 1985. General Transactions: 22~26.
- 5 Piao Dongxu, Xian Wenshu, Qiu Mingxin, et al. Studies on biodegradable polymers I in vitro hydrolysis of polyglycolide. Xian International Symposium on Functional and Fine Polymers October 1988, 21—24.
- 6 邱明新, 咸文淑, 朴东旭. 黏度法测定聚乙醇酸分子量方法的研究. 中国康复研究中心院刊, 1990, 1(2): 14~20
- 7 Jia Huei Zhu, Zheng Rong Shen, Lan Ting Wu, et al. In vitro degradation of polylactide and poly (lactide-co-glycolide) microspheres. J Appl Polymer Science, 1991, 43: 2099~2106
- 8 Histoshi Kobayashi, Kaneto Shiraki and Yoshito Ikada. Toxicity test of biodegradable polymers by implantation in rabbit cornea. J Biomed Res, 1992, 26: 1463—1476

**Studies on Biodegradable Polymers III Effect of Lactide—Glycolide Copolymerization Reaction Condition/Zhang Ying, Xian Wenshu, Piao Dongxu//Chinese Journal of Rehabilitation Theory & Practice. —1996, 2 (1): 12~17**

**Abstract** Lactide—glycolide copolymerization with stannous octanoate as an initiator and dodecanol as regulator was carried out. The effect of reaction condition such as reaction time, temperature, initiator

concentration, regulator and monomer ratio on polymerization conversion, molecular weight and its distribution were investigated. The obtained results show that the finest reaction condition are initiator 0.075%, temperature 170°C and reaction time 6hr. At this reaction condition, both molecular weight and polymerization conversion obtained are very high.

**Key words:** Lactide—glycolide copolymer; molecular weight; conversion; reaction condition