DOI:10.16016/j.1000-5404.1996.03.018

聚乳酸的合成及其毒性实验研究*

赵建华 蒋祖言 (第三军医大学附属大坪医院骨科) 重庆,630042
王远亮 (重庆大学化工学院) 重庆,630044

提 要 对聚乳酸的合成进行初步探讨并通过红外光谱确证了聚乳酸,分析讨论了丙交酯的纯度、合成反应的温度、时间及催化剂用量等因素对聚乳酸合成的影响,同时观察了合成的聚乳酸对家兔心、肝、肾形态及功能的影响。结果表明,本实验合成的聚乳酸对机体无毒性作用。为进一步实验研究及应用提供了基础。

关键词 聚乳酸;合成;毒性试验
中图法分类号 Q631.5

聚乳酸是一种可生物降解且有良好生物相容性的高分子材料[1,2]。由于它在体内可先降解为乳酸,再进入生物代谢过程,故一般无毒副作用,已用于可吸收缝合线、药物缓释材料、人工血管、止血剂、外科粘合剂等方面。近来出现了可吸收自增强聚乳酸复合棒材,用于骨折内固定[3]。对于聚乳酸作为生物可降解材料的研究,国内已有报道[4],但尚未见达到实用阶段的报道。本文尝试探讨了聚乳酸的合成过程,对如何提高合成转化及聚乳酸分子量的方法进行了讨论,并对合成的聚乳酸材料进行了毒性试验观察,为今后进一步的研究工作打下了基础。

1 材料与方法

1.1 聚乳酸的合成

在100 ml三颈瓶中加入一定量的丙交酯[5],用前经乙酸乙酯重结晶2~3次,50℃下真空干燥5 h以上,纯度大于99.5%,含水率及杂质含量低于0.15%。再加入适量的催化剂(分析纯氯化亚锡,用量为丙交酯重量的0.001%~0.01%),边减压边加热,至丙交酯完全熔化,封闭体系,此时真空为约0.27 kPa,在170℃下保温6~8 h。反应后倒出,骤冷,得块状产物。

用乙酸乙酯溶解产物,以水为沉淀剂,沉淀、过滤。重复操作3次,以除去聚合物中的残留单体及催化剂。产物经红外光谱确证为聚乳酸,经真空干燥(50℃,24 h),置干燥器中保存备用。

合成过程中观察丙交酯纯度、聚合温度、聚合时间及催化剂用量对聚乳酸合成的影响。

1.2 聚乳酸材料的毒性试验

1.2.1 材料加工 将合成的聚乳酸材料制成2 cm×1 cm×0.3 cm薄板,用3层聚乙烯薄膜封装,环氧乙烷消毒后备用。

1.2.2 动物与分组 家兔60只,体重2.5~3.0 kg。随机分为聚乳酸治疗组和明胶海绵对照组。

1.2.3 手术方法 2%巴比妥钠1 ml/kg静注麻醉,严格无菌操作,后路腰椎板切除术。治疗组安放聚乳酸板以防硬脊膜外纤维瘢痕粘连,对照组安放明胶海绵。

1.2.4 观察指标与方法

1.2.4.1 取术前0.5月,术后0.5、1、3和6月的兔耳静脉血及活杀前的心血为测定标本。采用上海长征试剂厂生产的试剂,在贝克曼全自动生化分析仪CX-4上进行测试。测定肌酐(Cr),谷丙转氨酶(ALT),谷草转氨酸(AST)。

1.2.4.2 取术后3月和6月的心、肝、肾及椎板减压节段标本做病理检查。

2 结果

2.1 聚乳酸的确证(见图1)

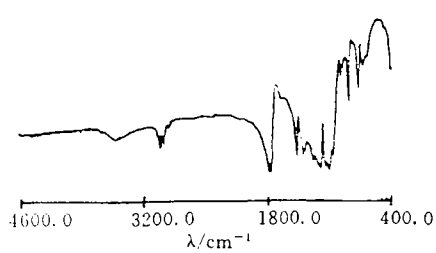


图1 合成的聚乳酸的红外光谱图

Fig 1 The infrared ray spectrum of the polylactic acid

2.2 影响聚乳酸合成的因素

2.2.1 实验结果显示,丙交酯微量杂质如水、酯、有机酸的存在,对产物分子量有明显的影响。微量水存在可起助催化作用,但含量超过要求,则起阻聚作用。由实验得知,要得到分子量大于一万的聚乳酸,要求丙交酯熔点大于125℃,水份含量不得超过0.15%。

* 全军"八五"青年基金资助项目

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net



?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

标准图谱比较证明为聚乳酸,且为D、L-混合型乳酸聚合物。

3.2 影响聚乳酸合成的因素

由本实验结果可知,丙交酯纯度、聚合温度、聚合时间及催化剂用量对聚乳酸合成有明显的影响。

从图2可见,在170℃下,聚合转化率和分子量都达到应有的水平;大于170℃,转化率略有升高,但分子量反而下降,这是由于高温降解所致。本实验结果表明,较优化聚合时间在实验条件下为5～7 h之间。这是因为时间太短,丙交酯尚未聚合成较大分子量的聚合物;时间太长部分已聚合分子将降解。本实验结果显示,催化剂用量在0.01%以下时,聚合物分子量随催化剂用量增加而升高,且转化率也增大;但催化剂用量大于0.01%时,分子量和转化率无显著变化;根据催化剂用量尽可能小的原则,应选用催化剂用量为0.01%。

聚乳酸材料的毒性试验表明,本实验合成的聚乳酸不仅对家兔的心、肝、肾的形态及功能无明显影响;而且局部组织学观察证明,本实验合成的聚乳酸材料6周时分别成大的碎片,3月后仅残存部分小碎片,与硬脊膜及椎旁肌无粘连,与椎板骨及新生骨紧密相连。这与Nielsen等[6]观察结果相似。说明本实验合成聚乳酸材料对机体无明显毒副作用,且具防粘连、诱导骨生成及逐步降解、吸引等特性,为进一步研究应用提供了参考依据。

4 结论

本实验合成聚乳酸为D、L-混合型乳酸聚合物,可生物降解、吸收,对机体无毒副作用;聚合因素的影响由大到小的顺序为:丙交酯水份含量、聚合温度、聚合时间、催化剂用量。

参考文献

1 Bostman OM. Absorbable implants for the fixation of fractures. J Bone Joint Surg,1991;73(A):148

2 王远亮,赵建华.生物可降解聚乳酸骨科材料研究进展.功能材料,1995;26(6):567

3 Majola A, Vainiopaa S, Rokkanen P *et al*. Absorbable self-reinforced polylactide composite rods for fracture fixation: strength and strength retention in the bone and subcutaneous tissue of rabbits. JMS Mater Med,1992;3:43

4 何永吉,夏淑贞,吴 蒙等.医用聚乳酸的合成及其管型材料性能的测定.高分子材料科学与工程,1993;2:24

5 王远亮,赵建华.高纯丙交酯的合成研究.重庆大学学报(自然科学版),1996;19(1):115

6 Nielsen FF, Karring T, Gogolewki S. Biodegradable guide for bone regeneration. Acta Orthop Scand,1992;63(1):66

(收稿:1995-09-17;修回:1996-04-20)

(编辑 张大春)

Synthesis of polylactic acid and test of its toxicity

Zhao Jianhua, Jiang Zuyan (Department of Orthopedics, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 630042)

Wang Yuanliang (Institute of Chemical Technology and Bioengineering Research Institute, Chongqing University, Chongqing, 630044)

Abstract Polylactic acid was synthesized and identified with infrared ray spectrum. The effects of the purity of lactide, the reaction temperature and duration and the dosage of the catalyst on the synthesis of polylactic acid were discussed. In addition the toxicity of the synthesized polylactic acid to the morphology and functions of the heart, liver and kidneys of rabbits were studied. It was found that the synthesized polylactic acid was not toxic to the rabbit organs, which will be helpful to study this synthesized material further.

Key words polylactic acid; synthesis; toxicity; rabbit

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net