

高分子量聚对二氧环己酮体外降解研究*

白 威^{1,2} 陈栋梁¹ 李 庆¹ 张志萍¹ 熊左春^{1,2} 陈和春¹ 熊成东^{1**}

(¹中国科学院成都有机化学研究所 成都 610041)

(²中国科学院研究生院 北京 100039)

摘 要 对高分子量($M_v = 2.8 \times 10^5$)的聚对二氧环己酮条状样品在 37℃ 磷酸缓冲溶液(PBS)中的降解行为进行了研究,通过定期观察其吸水率与质量损失, pH, 特性黏数,降解过程中样品形态与晶体结构,热力学性能与机械性能的改变,发现此高分子量的聚对二氧环己酮在体外降解过程中质量损失与吸水率变化不大,但分子量下降明显,同时样品表面缺陷逐渐增加. 结晶度与玻璃化温度随之改变,但其晶体结构基本保持不变;到第 6 周时,其力学强度基本消失. 证明高分子量 PPDO 具有较慢的降解速度,显示出很好的稳定性.

关键词 聚对二氧环己酮, 体外降解, 分子量, 条状样品

聚对二氧环己酮(PPDO),属于脂肪族聚醚酯,是一种典型的生物可降解材料,具有优良的可水解性和优异的生物降解性、生物相容性、生物可吸收性以及优异的柔韧性、抗张强度,已经被美国 FDA 批准为医用可吸收手术缝合线材料. 它在骨科固定材料、药物缓释材料、组织工程材料等领域亦有巨大发展潜力^[1-5]. 通常高分子聚合物的降解与其分子量,尺寸和形状,温度,降解环境都有着密切关系^[6,7].

以往有关 PPDO 体外降解的实验数据,大多来源于一种手术缝线 PPDO 的降解实验结果,这种手术缝线不仅分子量不高(一般在 1.0×10^5 左右),同时受其形状的限制,导致降解实验结果有很大的局限性^[8-11]. PPDO 缝线由于具有较小的表面积和较高的取向程度,尽管分子量不高,仍然表现出了较慢的体外降解速度. 但是将 PPDO 制成条状或是片状样品后,由于改变了样品形状,其降解行为会发生相应改变,此时分子量成为影响降解的最主要因素之一.

本文通过对分子量为 2.8×10^5 PPDO 条状样品在磷酸缓冲溶液(PBS)中进行的体外降解试验,定期观察试样的形态,质量损失,吸水率,分子量,拉伸强度、断裂伸长率以及晶体结构和热力学性质,初步评价了自制高分子量 PPDO 条状样品的降解性能. 如此高分子量 PPDO 的体外降解性能在国内外尚鲜见公开报道过,同时详细描述非

PPDO 缝线的体外降解实验报道也很有限^[12],因此本研究为进一步探索 PPDO 的降解机理和提高 PPDO 的性能提供了实验基础.

1 实验部分

1.1 样品制备

PPDO 实验室合成, $[\eta] = 4.5$ dL/g, 通过 Mark-Houwink 方程 $\eta = KM_v^\alpha$, $\alpha = 0.69$, $K = 7.9 \times 10^{-2}$ cm³ g⁻¹^[13], 计算 PPDO $M_v = 2.8 \times 10^5$; 采用平板硫化床(XLB 型,上海第一橡胶机械厂),在 140℃,压力 5.5 MPa 条件下利用不锈钢模热压 5 min 制成 0.5 mm 厚板材,制备完成的 PPDO 板外观呈半透明状,将板加工成尺寸为 50 mm × 5 mm × 0.5 mm 的条状样条.

1.2 体外降解实验

将 PPDO 样品条分为 9 组,每组 3 个平行样,除去第 0 周外的 8 组样品完全浸没于以 Na₂HPO₄ 和 KH₂PO₄ 配制成的 PBS 中(pH = 7.44),置 37℃ 恒温水浴箱(GHP-9080,上海齐欣科学仪器有限公司)内进行体外降解实验,每周定时取样测试.

1.3 吸水率与质量损失

降解前样品的质量为 W_0 ,于不同时间点将降解后的样品取出,放入去离子水中洗涤 3 次后,用滤纸吸干表面水分,称重 W_1 ,然后再真空干燥至恒重,称重 W_2 ,试样的吸水率采用下面的公式进

* 2008-05-30 收稿,2008-07-08 修稿 中国科学院“西部之光”人才培养计划资助项目; ** 通讯联系人, E-mail: xiongcd@yahoo.com.cn

行计算：

$$\text{吸水率}\% = (W_1 - W_2) / W_0 \times 100\%$$

试样的质量损失采用下面的公式进行计算：

$$\text{质量损失率}\% = (W_0 - W_2) / W_0 \times 100\%$$

1.4 pH 变化

在考察样品降解过程中对降解液 pH 的影响时,降解液不更换,直到预定的降解时间时,直接检测其 pH 值,pH 值采用酸度计(PHS-25C,北京康仪仪器有限公司)进行测定.

1.5 特性黏数测定

因本文合成的高分子量 PPDO 样品无法溶解于 GPC 测试常用的有机溶剂(如四氢呋喃,甲苯,氯仿等),所以无法使用 GPC 来表征降解样品的分子量变化情况,因而使用苯酚/1,1,2,2-四氯乙烷(2:3, W/W)为溶剂,浓度 0.1 dL/g,采用乌式黏度计在 25℃恒温水浴中测定.

1.6 样品结构形态表征

采用 SEM(JSM-6300 型,日本 JEOL 公司)观察降解后样品表面的微观形态结构,放大扫描倍数 2000 倍.

1.7 差热分析

使用 DSC(Q20,美国 TA instruments 公司)考察第 0 周、2 周、4 周、6 周、8 周降解样品热力学性质.在氮气保护下(流速为 40 cm³/min),样品由室温快速升温至 140℃,维持 5 min 以除去热历史;再降温至 -30℃进行一次扫描,降温速度为 10 K/min;随后以 10 K/min 升温至 140℃进行二次扫描.

1.8 广角 X 衍射分析

使用 WAXD(DX-10000,中国丹东)对第 0 周、4 周、8 周降解样品进行 X 射线衍射分析,Ni 过滤 CuKα 靶,扫描速度 3 (°)/min.

1.9 力学性能分析

力学性能的测试采用电子万能测试机(SANSCMT4503,中国深圳)进行测试,测试内容包括样条(每组 3 个平行样)的拉伸强度和断裂伸长率.测试温度为 25℃,加载速度为 10.00 mm/min.

2 结果与讨论

2.1 PPDO 样品的体外降解

在整个体外降解过程中,样品的质量损失与吸水率均随降解时间延长而逐渐增大,pH 值逐渐变小,与前人报道的 PPDO 缝线体外降解趋势相一致^[14,15],但由于分子量的提高及样品形状的改变,

其降解行为发生了显著变化.本文中的 PPDO 样品尽管较 PPDO 具有较大的表面积,是其表面积的 4 倍^[15],但由于具有很高的特性黏数,致使其体外降解速度减缓,降解实验进行到最后一周时,质量损失为 3.94%,吸水率也只有 7.47%,质量损失与吸水率的变化都不很明显,显示出较缓的降解速度,同时 pH 值在降解过程中的变化很小^[9,15],直至降解进行到最后阶段,pH 值只下降了 0.1,这是由于缓冲溶液具有一定的缓冲能力,在降解初期,pH 值的变化并不明显,然而随着酯键水解所产生的羧基越来越多,pH 值就发生了相应的降低.在 PPDO 样品形状类似的情况下,分子量的变化对降解速度有明显影响,王玉忠等选用分子量为 8.54 × 10⁴ 的 PPDO,进行了同为 8 周的体外降解实验,结果显示该分子量的 PPDO 样品在第 1 周时质量损失为 7.05%,降解实验进行到第 8 周时,质量损失超过了 50%,显示了很好的降解性能^[6].

同时我们发现降解过程分为两个明显阶段,第一阶段(1 ~ 5 周),在这个阶段质量损失与吸水率以及 pH 变化并不明显,这可能是由于 PPDO 主链上的酯键在水解作用下,发生随机断裂,但断裂后的降解产物分子量还不足够小到可以溶解到降解液中,致使其质量损失与吸水率及 pH 变化都不明显.在第二阶段(6 ~ 8 周)中,PPDO 的降解速度明显加快.这是由于,一方面降解产物已经降解成足够小的碎片,从而可以溶解到降解液中;另一方面,随着酸性降解物质的增加,其自催化作用也明显加强,加速了酯键的水解断裂,二者在这个阶段的协同作用对促进 PPDO 降解起了积极作用^[16].这种变化趋势同样也存在于低分子量 PPDO 样品的体外降解过程中,但由于分子量的不

Table 1 *In vitro* degradation date of PPDO bars

Time (week)	Weight loss (%)	Water absorption (%)	Intrinsic viscosity (dL/g)	pH
0	0	0	4.51	7.44
1	1.13 ± 0.06	4.31 ± 0.08	4.26	7.44
2	1.17 ± 0.21	4.44 ± 0.25	2.93	7.44
3	1.30 ± 0.09	5.00 ± 0.61	2.84	7.43
4	1.53 ± 0.17	5.47 ± 0.61	2.52	7.43
5	1.61 ± 0.19	5.51 ± 0.03	1.03	7.43
6	1.90 ± 0.19	6.07 ± 0.68	0.99	7.43
7	2.62 ± 0.10	6.80 ± 0.18	0.80	7.42
8	3.94 ± 0.42	7.47 ± 0.69	0.70	7.34

尽相同,其降解的速度也有明显的变化^[8,9].

由表 1 中可以看出,试样的特性黏数随着降解时间延长,一直处于下降的趋势,且这种趋势非常明显.在开始的 1 周时间内,PPDO 分子量下降很慢,特性黏数只下降了 0.26 dL/g;但从第 2 周到第 5 周的这段时间内下降幅度明显增大,是分子量下降最快的一段时期,特性黏数下降 77.12%;到第 6 周时特性黏数为 0.99 dL/g,以后分子量下降幅度又明显减缓,直到第 8 周特性黏数为 0.70 dL/g,此时较未降解样品特性黏数降幅已达 84%.这种变化过程主要是由于在 PPDO 降解初期,水分子首先要向 PPDO 内部渗透,特别是无定形区渗透,这一过程需要一定时间,因此,在降解第 1 周内,特性黏数变化不大.但当水份吸收到一定程度后,PPDO 内部无定形区内的酯键便开始大量断裂,分子量迅速降低.从第 6 周开始,无定形区内降解基本完成,较难降解的结晶部分开始降解,由于水分子进入规整度很高的结晶部分难度很大,分子内酯键的水解变得困难,故而这个阶段的特性黏数降幅不大,与于建明等报道的结果相吻合^[17].

在降解过程中我们采用扫描电镜观察样品的微观形态变化,图 1 为 PPDO 样品在模拟体液里降解过程中不同时间点的表面形貌变化的电镜照片.从图上可以清晰的反映出未降解的样品表面比较光滑,没有明显的缺陷,非常平整;但随着降解的深入,在降解进行到第 2 周的时候,样条表面逐渐出现了极少的小孔洞,但表面整体上仍保持原来的形貌.在第 4 周的样品表面发生了显著的变化,先前的小空洞扩大成了明显的裂纹(1~2 μm),同时降解的碎片单体,以白色小颗粒形式逐渐均匀的裸露在基体表面,这是在水分子不断的侵袭下,降解程度不断加深的结果.在降解实验的最后一周,裂纹逐渐加深变大至 5 μm 左右,样品表面降解的碎片也明显增多.

2.2 PPDO 差热分析

在降解过程中不同时间点样品的 DSC(图 2,图 3)相关数据见表 2.从以下图表中可以看出随着降解时间的延长,样品的熔融热(ΔH_m),结晶焓(ΔH_c),结晶度(D_c)都逐渐增加.这是由于在体外降解过程中,水分子首先进入到密度较低的无定形区,那里的分子链首先水解断裂而发生降解,由于无定形区内的大分子降解成小分子并不断流失,使得无定形区的比例减小.还可能由于无定形

区内分子链的水解断裂同时将少了无定形区内长链分子的缠结度,使其获得了更大的自由空间,从而导致了熔融热及结晶度的增加^[18].

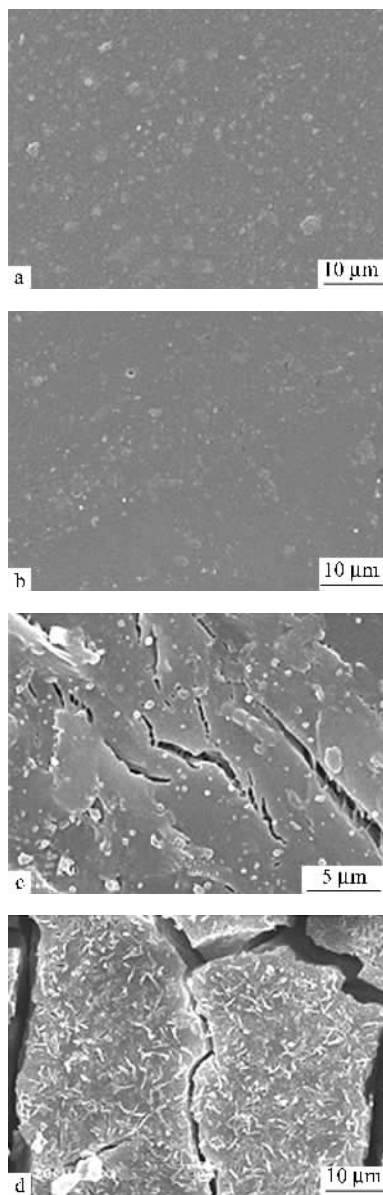


Fig. 1 SEM micrographs of PPDO bars after degradation
a) 0 week; b) 2 weeks; c) 4 weeks; d) 8 weeks

随着降解的进行, T_g 逐渐降低.这种现象在降解过程中一直存在,这是由于无定形区中分子链水解断裂为更小的链段,断裂后的链段由于分子量减小所以具有更强的运动能力,降解时间越长,断裂后的链段越多,分子量越小,分子链也就越容易运动,所以在降解过程中, T_g 一直在减小.但 T_g 在降解前期的降幅小于降解后期.前期无定形区内分子链较完整,其分子量较大,对 T_g 变化影响较小.后期随着分子链的不断减小,分子

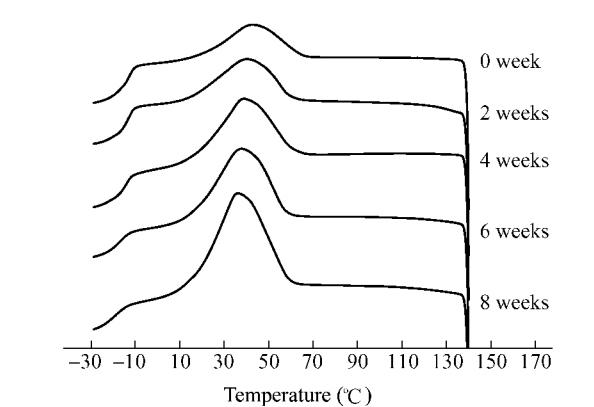


图 2 DSC 冷却曲线 of PPDO 棒在不同 *in vitro* 水解时间

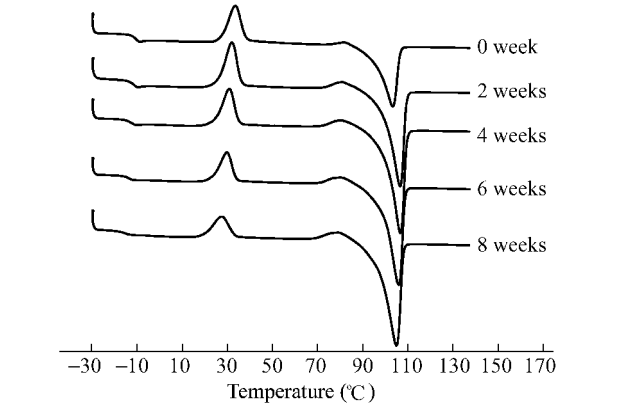


图 3 DSC 加热曲线 of PPDO 棒在不同 *in vitro* 水解时间

Table 2 Thermal property of PPDO bars with degradation time						
Time (week)	T_g (°C)	T_c (°C)	T_m (°C)	ΔH_c (J/g)	ΔH_m (J/g)	D_c (%)
0 week	- 9.99	42.52	103.48	13.56	48.57	34.40
2 week	- 10.92	40.18	106.69	17.84	67.81	48.03
4 week	- 12.08	38.65	106.80	26.11	73.81	52.28
6 week	- 12.98	37.59	106.09	28.71	70.92	50.23
8 week	- 15.14	35.99	105.05	40.01	80.48	57.01

Degrees of crystallization (D_c) is calculated from the enthalpy of melting ΔH_m^0 for 100% crystalline PPDO determined by Wunderlich as 14.4 kJ/mol^[19].

量也逐渐减小,对 T_g 变化影响增大.与此同时在降解过程中 T_c 也有逐渐减小的趋势,这是由于随着分子量的降低,低分子量的 PPDO 具有更强的成核效率,更易形成晶核,有利于结晶,从而使得结晶温度成下降趋势.

2.3 PPDO 广角 X 衍射分析

X 射线衍射常用来研究聚合物的晶体结构.图 4 为 PPDO 样品条在不同降解时间的 WAXD 图.由 WAXD 分析得到的相关数据列于表 3,从所得图表可以看出 PPDO 在整个降解过程中,在 2θ 为 22° 和 24° 的两个衍射峰的峰形与强度基本保持不变,其半峰宽也无明显改变,说明在整个降解过程中 PPDO 晶体结构没有发生大的变化.

2.4 PPDO 力学性能分析

PPDO 样品的拉伸强度与断裂伸长率的变化见表 4.从中可以发现,未降解的 PPDO 具有很高的拉伸强度 (29 MPa) 与断裂伸长率 (401%).但随着降解的进行,其断裂伸长率显著降低,到第 6 周时,已经减小至 1.54%.同时其断裂方式也由典型的韧性断裂变成了脆性断裂.这是由于分子量降低与结晶度升高以及样品自身缺陷增加共同作用的结果.

试样的拉伸强度却表现出了不同的结果,在

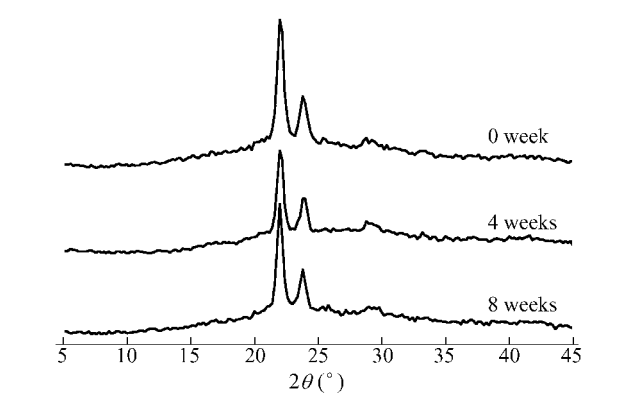


图 4 WAXD 曲线 of PPDO 棒在降解 0 周, 4 周和 8 周

Table 3 WAXD data of PPDO bars with degradation time		
Time (week)	2θ (°)	d (nm)
0	22.000	0.403
	23.836	0.373
4	22.038	0.403
	23.881	0.372
8	22.024	0.403
	23.938	0.371

开始降解的前 2 周,拉伸强度表现出了小幅提升,这主要是结晶度增加的原因,在前面的 DSC 分析中,已经得到了证实,而在这个阶段结晶度的增加是影响拉伸强度的主要原因;从第 3 周开始拉伸

强度开始下降,至第 6 周时样品变得较脆易碎,其拉伸强度已骤降至第 0 周所测值的 5%,只有 1.63 MPa. 这主要是样品自身缺陷所造成的结果^[20],同时在这个阶段分子量降低的影响也不能忽视.

Table 4 Mechanical property of PPDO bars with degradation time

Time (week)	Tensile strength (MPa)	Breaking elongation (%)
0	29.47 ± 3.43	401.36 ± 30.14
1	29.63 ± 1.67	244.39 ± 98.91
2	30.09 ± 2.39	82.60 ± 10.08
3	28.70 ± 2.76	89.55 ± 50.97
4	26.36 ± 6.14	82.44 ± 10.42
5	16.24 ± 4.24	17.51 ± 10.63
6	1.66 ± 0.09	1.57 ± 0.23

3 结 论

从以上研究结果得知,相比于低分子量 PPDO 所表现出的快速水解性能,高分子量 PPDO 条形样品尽管增大了与缓冲液接触的面积,仍然减缓了其体外降解速度,在体外降解中显示出了很好的稳定性,这是分子量提高所带来的直接结果.由于国内外对 PPDO 的报道多基于 PPDO 缝线,对自制 PPDO 样品的体外降解行为报道非常有限,同时如此高分子量的 PPDO 的体外降解研究还鲜见报道,因而本文对于获得具有不同用途的 PPDO 生物降解材料,拓展其应用领域,使其具有更广泛的应用前景都具有积极意义.

REFERENCES

1 Ya ng K K,Wang X L,Wang Y Z.J Macromol Sci Polym Rev,2002,42 373 ~ 398

2 Gertzman A,Thompson D R. US patent,4591630. 1986-05-27

3 Mattei F V,Doddi N. US patent,4440789. 1984-04-03

4 Cachia V V,June M S. US patent,5893850. 1999-04-13

5 Forschner T C. WO patent,9721753 A1. 1997-06-19

6 Yang K K,Wang X L,Wang Y Z,Huang H X. Mater Chem Phys,2004,87 218 ~ 221

7 Grizzi I,Garreau H,Li S M,Vert M. Biomaterials,1995,16 305 ~ 311

8 Sabino M A,Feijoo J L. Polym Degrad Stab,2001,73 541 ~ 547

9 Sabino M A,González S,Márquez L,Feijoo J L. Polym Degrad Stab,2000,69 209 ~ 216

10 Andjelić S,Jamiolkowski D,Medivitt J,Fisher J,Zhou J,Vetrecin R. J Appl Polym Sci,2001,79 742 ~ 759

11 Tomihate K,Suzuki M,Oka T,Ikada Y. Polym Degrad Stab,1998,59 13 ~ 18

12 Im J N,Kim J K,Kim H K,In C H,Lee K Y,Park W H. Polym Degrad Stab,2007,92 667 ~ 674

13 Lin H L,Chu C C,Grubb D. J Biomed Mater Res,1993,27 153 ~ 166

14 Sabino M A,Feijoo J L,Müller A J. Macromol Chem Phys,2000,201 2687 ~ 2698

15 Sabino M A,Albuerno J,Müller A J,Brisson J,Prud 'homme R E. Biomacromolecules,2004,5 358 ~ 370

16 Chen S C,Zhou Z X,Wang X L,Wang Y Z,Yang K K. Polymer,2006,47 32 ~ 36

17 Yu Jianmin(于建民),Fu Guorui(付国瑞),Bian Dongcai(边栋材),Zhou Xiaofeng(周晓峰),Liu Chongyuan(刘崇源),Yu Junlin(于俊林). Acta Polymerica Sinica(高分子学报),1996,(6) 675 ~ 682

18 Pezzin A P T,Duek E A R. Polym Degrad Stab,2002,78 405 ~ 411

19 Ishikiriya K,Pyda M,Zhang G,Forschner T,Grebowicz J,Wunderlich B. J Macromol Sci Phys B,1998,B37 27 ~ 44

20 Ooi C P,Cameron R E. J Biomed Mater Res B Appl Biomater,2002,63 280 ~ 290

STUDY ON HYDROLYTIC DEGRADATION OF POLY(*p*-DIOXANONE) WITH HIGH MOLECULAR WEIGHT *IN VITRO*

BAI Wei^{1,2}, CHEN Dongliang¹, LI Qing¹, ZHANG Zhiping¹, XIONG Zuochun^{1,2},
CHEN Hechun¹, XIONG Chengdong¹

(¹ Chengdu Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610041)

(² Graduated School of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100039)

Abstract As there was no report on the degradation properties of poly(*p*-dioxanone) (PPDO) with molecular weight above 2.0×10^5 , and most studies on PPDO were carried out using monofilament suture of poly(*p*-dioxanone) as model in previous reports, so it was interesting to study the behavior of PPDO with higher molecular weight in other solid form, such as plates and bars. The *in vitro* hydrolytic degradation of high molecular weight poly(*p*-dioxanone), ($M_v = 2.8 \times 10^5$) was studied by the changes of weight retention, water absorption, pH value, intrinsic viscosity, tensile strength, break elongation, thermal properties, crystalline structure and the morphology of PPDO bars in phosphate buffered saline (PBS) (pH 7.44) at 37°C for 8 weeks. During 8 weeks degradation in PBS, the PPDO samples exhibit obvious changes in their morphology, thermal properties, mechanical properties and degradation behaviors. It was found that the weight loss and water absorption increased slightly, at the same time pH almost maintained original value while the significant decrease of molecular weight was observed. The surface micrographs of PPDO samples showed that microcracks grew with the hydrolytic degradation. The glass transition temperature (T_g) of samples decreased notably, while the degree of crystallinity (D_c) increased and the original crystalline structure substantially remained. The samples lost their tensile strengths and breaking elongation almost completely after 6 weeks of degradation. The results suggested that the PPDO bars with high molecular weight exhibited much smaller degradation rate *in vitro* hydrolytic degradation.

Keywords Poly(*p*-dioxanone), Degradation *in vitro*, Molecular weight, Bars