

聚二氧杂环己酮合成可吸收缝合线 体外降解研究*

于建明 付国瑞 边栋材 周晓峰 刘崇源 于俊林

(天津纺织工学院 材料系 天津 300160)

摘 要 通过检测缝线的力学性能、分子量、失重、大分子取向和结晶度变化研究了聚二氧杂环己酮可吸收缝合线(PDS)在体外的初期(4星期)降解过程。研究结果表明,本文工艺条件下研制的PDS缝线在体外降解过程中随着分子量和大分子取向程度下降,力学性能明显下降,4星期时强度基本消失。分子量明显下降而失重变化很小的结果,证明PDS缝线的酯水解在链中和链端等活性,水解的几率只与水分子的可及程度相关。WAXD和DSC测试结果表明,随着体外降解进行,缝线原晶区基本保持不变,无定形区产生新的有序区,并且含量不断增加和完善。采用结晶高聚物微原纤结构模型解释PDS缝线无定形区在水中的降解机理与研究结果相吻合。PDS缝线的体外降解机理与聚羟基乙酸(PGA)缝线基本相同。

关键词 聚二氧杂环己酮,可吸收缝合线,体外降解

聚二氧杂环己酮(polydioxan-2-one)可吸收缝合线(国外简称PDS)是继Polyglactin 910 Vicryl缝线和聚羟基乙酸(PGA)Dexon缝线之后新开发出来的一种单丝型可吸收缝线。有关该缝线研究的专利^[1]报道于1977年,之后, Ray等人^[2]研究了该缝线生物医学性能和降解性能。研究结果表明, PDS缝线在体内组织反应极小、无毒、无致畸变性、自身强度大而且在组织内保持时间长。它在体内借水解作用分解而被组织吸收,吸收期约为182天。

Ray^[2]对PDS体内和体外降解研究的结果表明, PDS在体内和体外强度下降的速率完全相同,而且相应由水解造成的分子量下降也完全相同,此结果说明PDS缝线体内降解完全为水解性,它在体内的强度下降与分子量降低直接相关,也说明可用体外降解来研究其在体内的降解机理。

考虑到作为纤维的高聚物材料,其力学性能与聚集态结构尤其是分子链段的取向状态密切相关,本文作者认为PDS缝线在体内强度下降不仅与分子量下降有关,而且同时与其聚集态结构变化有关。到目前为止,有关PDS缝线降解过程中强度与其聚集态结构变化关系的研究报道很少。为此,我们研究了自制的PDS缝线在体外(pH=7.2磷酸盐缓冲溶液)降解过程中强度和聚集态结构变化情况,以期进一步解释PDS缝线在体内的降解机理。

*1994-08-01 收稿

1 实验部分

1.1 PDS 缝线的制作

经多次重结晶的二氧杂环己酮作为单体,按文献[1]中的聚合方法和工艺条件,合成聚二氧杂环己酮。除去聚合物中未反应的单体,经熔融挤出纺制无定形初生丝,再通过 20℃ 温度下的 6.0 倍牵伸,最后在 50℃ 真空条件下定长热定型 12h,得到 PDS 缝线样品。

1.2 体外降解实验

选用文献[1]中所采用的磷酸盐缓冲溶液为体外降解用溶液,缓冲溶液 pH=7.2,接近于人体内部电解质溶液 pH 值。缝线样品平均直径 0.277 ± 0.020 mm (3 ~ 0 线),分成数批分别浸于恒温 37.0℃ 缓冲溶液中,并于下列时间点取样测试性能:1 周、2 周、3 周、4 周、0 周样为未降解样,作为参比。

1.3 缝线直拉强度与打结强度测试

测试仪器为 Y361-3 型单纱强力仪,测试条件:25℃,夹具长度 50 mm,拉伸速度 100 mm/min。其中,打结强度为将缝线打一个结后测试,以打结处断为有效数据。缝线直径在西德 OPTON 显微镜观察下测量。所有强度值由断裂强力和初始截面之比求出。每样测试 10 次,取平均值。

1.4 取向度测试

采用声速法测量声波在原样和体外降解各时间点样品的声速值 C ,以无规取向的未牵伸丝的声速值代替无规取向样品的声速值 C_u ,声速取向因子 $f_s = 1 - (C_u / C)^2$ 。

1.5 特性粘度测试

采用乌氏粘度计稀释法测试缝线样品的分子量表征参数特性粘度。测试条件:溶剂四氯乙烷,25℃ 恒温。

1.6 差热分析 (DSC)

选用 PERKIN-ELMER DSC-2C 型差示扫描量热仪,测试条件: -30 ~ 150℃,升温速率 20℃/min,分别测试原样和各体外降解时间点的 DSC 升温谱图,由谱图中热焓的变化分析体外降解过程中缝线样品晶区和无定形区的变化情况。

1.7 宽角 X-ray 衍射分析 (WAXD)

将 PDS 样品平行排列在样品架上,降解后在 Rigaku D/max-rA 衍射仪上进行赤道衍射扫描,并在出现衍射峰的位置进行方位角扫描。

1.8 样品表面和内部显微镜观察

使用西德 OPTON 万能光学显微镜,观察原样和不同降解时间点样品表面和内部情况,并进行显微照相记录结果。

2 结果与讨论

2.1 体外降解过程中强度与分子量关系

PDS 缝线体外降解过程中强度和特性粘度数据列于表 1 中,相应的强度和分子量随体外降解时间变化见图 1。结果表明,在体外降解过程中缝线下降(直强和结强)

Tab.1 In vitro degradation data of PDS samples

No.	Degradation time (weeks)	Suture diameter (mm)	Straight tensile strength		Knot tensile strength		[η] (dl/g)	f _s	Weight loss (wt %)
			N / mm ²	Retention (%)	N / mm ²	Retention (%)			
1	0	0.277±0.022	350.6	100	289.0	100	0.57	0.7985	0
2	1	0.278±0.021	200.1	57.1	143.4	49.6	0.41	0.7875	0.60
3	2	0.283±0.018	90.6	25.8	58.3	20.2	0.37	0.7613	0.69
4	3	0.290±0.015	59.0	16.8	18.3	6.3	0.34	0.7589	2.18
5	4	0.293±0.017	21.5	6.0	/	/	0.31	0.7557	3.14

与构成缝线的聚合物的特性粘度下降有相同的变化趋势。根据组成缝线聚合物的化学结构 $\text{-(COCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{)}_n$ ，其在水中降解的机理属于酯键的水解断链，水解从结构疏松的无定性区开始。初期，随着决定缝线强度的无定性区缚结分子链（连接晶区间的分子链段）的水解断链，缝线的强度和分子量都明显下降；之后，断开的缚结分子链段本身成为自由状态柔性分子链段，在体外降解温度（37℃，高于聚合物 T_g ）易形成新的折叠链

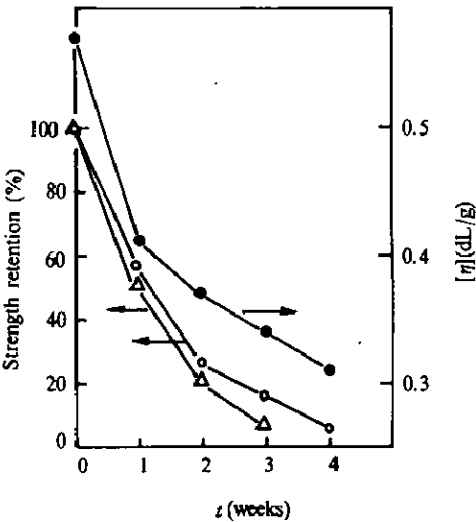


Fig.1 The effect of degradation time on tensile strength retention and specific viscosity of PDS samples

- △ — knot tensile strength
- — straight tensile strength
- — specific viscosity

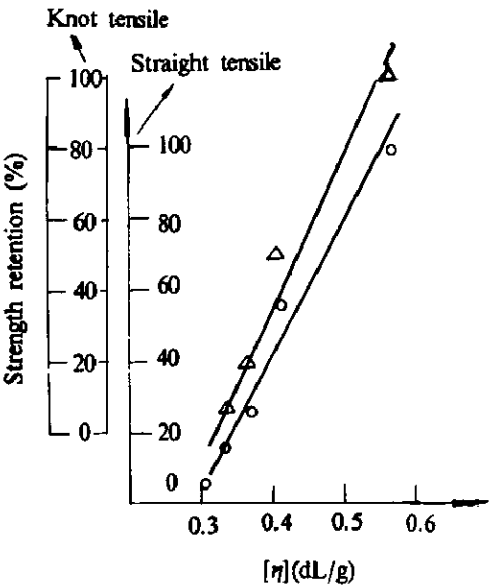


Fig.2 Strength retention versus specific viscosity

- — straight tensile strength
- △ — knot tensile strength

有序区, 限制水分子的渗入, 使水解仍主要集中在其他缚结分子链上, 造成缝线随着体外降解强度仍明显下降, 而分子量下降变得略显平缓。

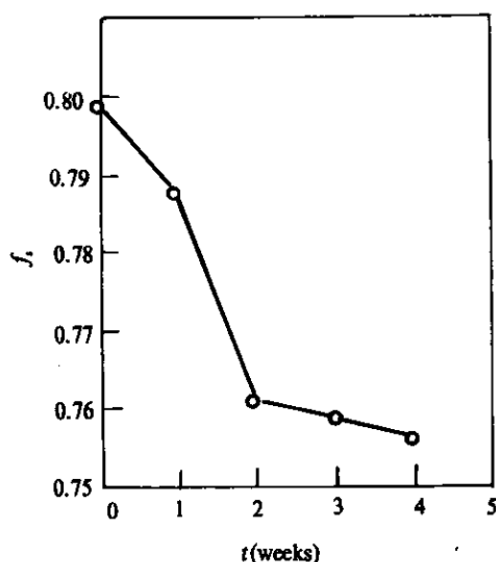


Fig.3 Orientation versus degradation time

2.3 显微观察结果分析

未水解原丝的观察结果表明, 缝线表面光滑无缺陷, 内部均一透明, 没有可观察到的缺陷。体外降解后, 可观察到在缝线表面出现小凹坑, 内部出现裂孔 (见图 4)。随着体外降解进行, 表面和内部缺陷的数目和尺寸都有增加趋势。表面缺陷产生于酯水解并形成小分子溶于缓冲溶液中, 产生宏观凹坑。内部的裂孔来自于渗入缝线内部无定形

图 2 为强度保留率与特性粘度关系曲线, 结果表明, 随着体外降解进行, 缝线强度下降与分子量降低基本上线性相关, 该结果表明, PDS 缝线水解断链主要集中在决定强度的缚结分子链上。

2.2 体外降解过程中缝线取向度变化

降解过程中取向度变化见表 1 和图 3 所示。结果表明, 缝线取向度随着降解进行不断下降。由于水分子很难进入排列紧密的晶区, 取向度下降主要来自非晶区取向结构的破坏。由于牵伸工艺的作用, 无定形区连接晶区间的缚结分子链主要沿着平行于纤维轴方向取向排列, 随着这些取向的缚结分子链水解断链, 非晶区明显破坏, 造成非晶区取向程度降低。这是缝线强度下降的主要原因。

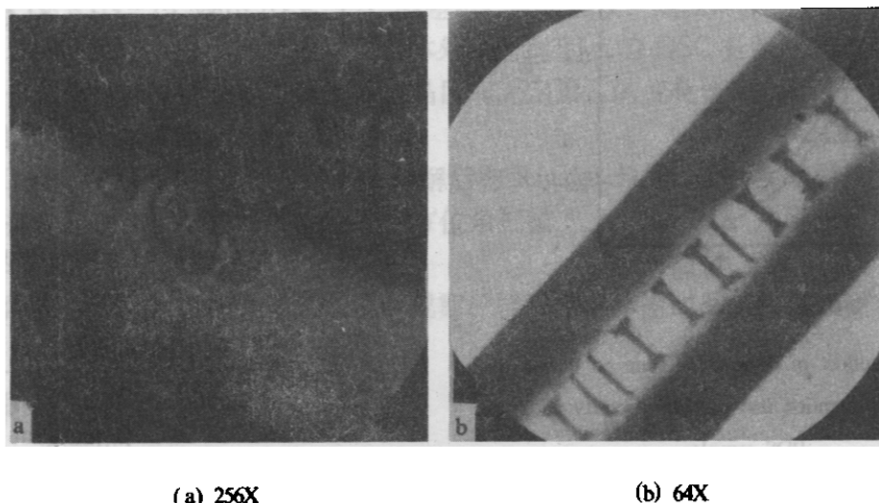


Fig.4 Microphotographs of PDS samples after 4 weeks degradation

(a) surface defect; (b) inner defect

区水分子引起分子链段水解断裂。原来有内应力的链段断裂后应力松弛，形成可自由运动的链段彼此向相反的方向自由卷曲，并有可能形成排列相对紧密的折叠链有序区，造成在断链处形成裂孔。由于无定形区分子链段沿纤维轴取向排列，断链后彼此沿纤维轴向相反方向卷曲，将形成与纤维轴垂直的裂孔。这于显微镜观察到的结果相一致。缝线内部裂孔的存在是造成其强度下降另一个因素。

2.4 WAXD和DSC谱图分析

PDS缝线WAXD谱图见图5，有关的解析数据见表2。在 $2\Theta=22.0^\circ$ PDS缝线出现一个强衍射峰，未降解前和水解4周后该峰的峰形和强度基本保持不变。表2中列出 $2\Theta=22.0^\circ$ 衍射峰的半高宽和该峰方位角扫描图的半高宽。随着降解进行两者都基本保持不变，说明在最初4周降解过程中晶粒尺寸和晶区取向都没有变化。

Tab.2 WAXD data of PDS samples

No.	Degradation time (weeks)	Half-Height Width of $2\Theta=22.0^\circ$ diffraction pattern ($^\circ$)	Half-height width of azimuth angle (φ) scanning pattern ($^\circ$)
1	0	1.45	12.6
2	1	1.40	12.4
3	2	1.40	12.3
4	3	1.45	12.2
5	4	1.42	12.5

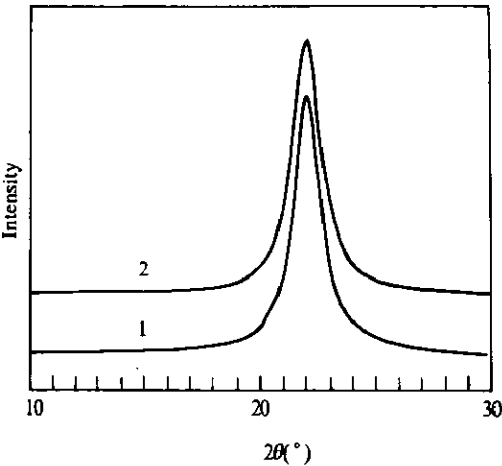


Fig.5 WAXD pattern of PDS samples
degradation time (weeks): 1—0; 2—4

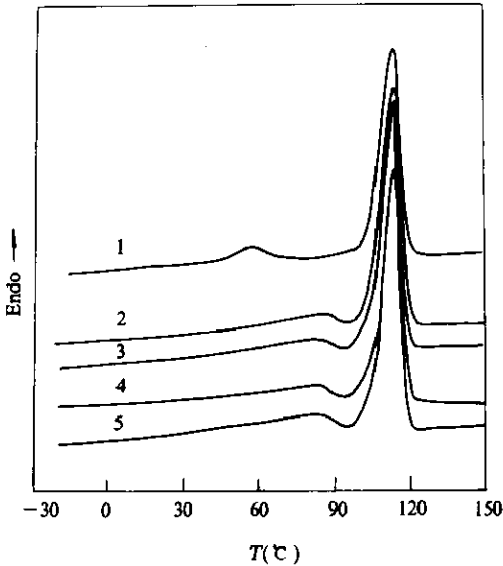


Fig.6 DSC thermograms for PDS samples
degradation time (weeks):
1—0; 2—1; 3—2; 4—3; 5—4

PDS 缝线 DSC 谱图见图 6, 有关的解析数据见表 3. 在原丝的 DSC 谱图上出现两个吸热峰, 第一个小峰对应 50 °C 定长热定型中无定形区在热定型条件下形成的微晶区熔融. 由于这部分微晶具有很大的表面能, 在远低于熔点而高于热定型温度的 57 °C 就被破坏, 该熔融峰的温度称作热定型有效温度 (T_{eff}). 其他合成纤维如涤纶和尼龙在高于其热定型温度 10 °C 左右也都出现有效温度峰, 它反映热定型的效果. 第二个吸热峰对应于在牵伸和热定型中形成的比较完善晶区的熔融, 该峰位对应聚合物结晶的熔点, 其熔融热焓反映缝线原始结晶度的大小. 经体外降解后, PDS 缝线 DSC 谱图出现了新的变化. 表现为热定型有效温度吸热峰的消失, 而在接近于熔点附近出现了一个平缓的吸热峰, 该峰起始于 50 °C 以下, 峰顶位于 82 °C 左右. 该峰面积随着降解进行不断增加. 在该峰之后对应完善晶区的熔融峰面积也随着降解进行略有增大趋势.

Tab.3 Analytical data of DSC curves for PDS samples at different degradation time

No.	Degradation time (weeks)	Endothermal peak of micro ordered region formed in amorphous area			Molten peak of crystalline area		Total ΔH (cal /g)
		Onset (°C)	Peak (°C)	ΔH (cal /g)	Peak (°C)	ΔH (cal /g)	
1	0		57 (T_{eff})	1.46	112.7	18.51	19.97
2	1	46.2	82.4	2.31	113.7	19.44	21.75
3	2	38.4	82.1	3.16	113.4	19.75	22.91
4	3	30.7	81.7	4.21	114.6	20.18	24.39
5	4	30.0	82.2	4.78	113.8	20.26	25.04

原缝线 DSC 谱图中有效温度吸热峰的消失和体外降解后 DSC 谱图中较高温度吸热峰的出现, 实际上是无定形区微晶熔融峰向高温方向的迁移. 在体外降解过程中, 由于无定形区缚结分子链的水解断裂, 产生了可自由运动的分子链段, 同时降低了无定形区大分子的缠结程度, 在水的溶胀和增塑作用下, 无定形区链段的有序排列能继续进行, 形成了新的微晶有序区, 并使得热定型条件下形成的微晶尺寸有所增加. 因此, 在降解后样品的 DSC 谱图上表现为一个峰顶在较高的温度 (82 °C 左右) 而起始温度低于 50 °C 的很平缓的无定形区微晶被破坏的吸热峰.

WAXD 结果表明, 在初期降解过程中 PDS 缝线原晶区基本保持不变, 而 DSC 结果表明主晶区熔融热焓有所增加, 这可归因于降解过程中无定形区重量损失使样品晶区含量相对增加, 以及无定形区新产生的有序区熔点接近主晶区熔点并对其有所贡献.

WAXD 和 DSC 谱图的分析结果表明, PDS 缝线在体外降解的初期过程中无定形区出现新的有序区并不断增加, 使 DSC 结晶度有所增加, 这与 CHU (3) 研究 PGA 缝线的体外降解结果相一致.

2.5 体外降解机理分析

CHU^[3]在解释PGA缝线体外降解机理时提出结晶高聚物PGA缝线结晶形态模型属于结晶高聚物的缨状微束模型。牵伸后的PGA缝线其微原纤沿轴向排列,微原纤由很多沿纤维轴折叠排列的折叠链小晶区组成,晶区间由连接晶区的缚结分子链和缠结分子链组成,而在微原纤之间也存在着很多缚结分子链。这些缚结分子链沿纤维轴取向,起着晶区和微原纤间传递负荷的作用。在体外降解过程中,水分子首先进入结构疏松的非晶区,缚结分子链首先水解断裂,使缝线强度下降。同时,由于缚结分子链断开,减少了无定形区长链分子的缠结程度,使其获得更大的运动能力,并在体外降解的温度下通过运动和重排形成新的有序区。PDS与PGA一样也是结晶性聚酯,只是在其主链上增加了醚键,分子链柔性更大。PDS缝线在水解过程中随着分子量和强度的下降也伴随在无定形区形成新的有序区并且含量不断增加,表明其结晶结构模型和降解机理与PGA缝线基本相同。纤维素^[4]和PET^[5]水解过程也存在着类似的现象。

在4周的体外降解过程中,PDS缝线的晶区没有破坏,表明水解首先从结构疏松的无定形区开始,PDS缝线强度的下降主要来自于无定形区结构的破坏。另外,在4周的降解过程中PDS缝线失重很少(见表1)而分子量下降明显,表明大分子链中酯键的水解和链端酯键等活性,水解的几率只与水分子的可及程度有关。

综上所述,通过提高分子量和增大结晶度来提高PDS缝线非晶区紧密程度和增加缚结分子链数目,降低水分子在无定形区的可及程度,则有望减缓其在水中的强度下降速率。

参 考 文 献

- [1] Doddi N, Versfelt C C. U. S. Pat. 4052988, 1976-01-12
- [2] Ray J A. Surg Gynecol and Obstet, 1981, 153: 497
- [3] CHU C C. *J Appl Polym Sci*, 1981, 26: 1727
- [4] Brenner F C, Frilette V, Mark H. *J Am Chem Soc*, 1948, 70: 877
- [5] Farrow G, Ravens D A S, Ward I M. *Polymer*, 1962, 3: 17

STUDIES ON IN VITRO DEGRADATION OF ABSORBABLE POLYDIOXANONE SUTURE

YU Jianming, FU Guorui, BIAN Dongcai, ZHOU Xiaofeng,
LIU Chongyuan, YU Junlin

(Department of Materials Science, Tianjin Institute of Textile Science and Technology Tianjin 300160)

Abstract The hydrolytic degradation in vitro of polydioxanone suture (PDS) was studied by examining the change of tensile strength, weight loss, molecular weight, macromolecular orientation, and the level of crystallinity of the suture samples. It was found that the breaking stress decreased with decrease of molecular weight and degree of macromolecular orientation. The significant decrease of molecular weight while the weight loss changing a little for the PDS suture in the period of four weeks in vitro degradation proved that the reactivity for hydrolysis of ester linkages is the same, whether in the middle of the chain or in the chain end, and only depends upon the accessibility of water molecule. The result of WAXD and DSC showed that the original crystalline region substantially remained unchanged during the initial four weeks in vitro degradation, and the new ordered regions appeared in the amorphous area. These results could be explained by the change of macromolecular structure of sutures. The whole process of hydrolytic degradation in vitro for PDS samples is similar to that for PGA suture.

Key words Polydioxanone suture, Absorbable suture, Hydrolytic degradation in vitro