

一种新型骨内固定聚合物不饱和聚酯酰胺树脂的合成与性能评价*

肖晟¹, 艾永平², 谢世坤², 易容喜², 郑小秋², 刘小飞³, 曾广旭⁴

A new type of bone internal fixation polymer: Synthesis and property evaluation of unsaturated polyester amide resin

Xiao Sheng¹, Ai Yong-ping², Xie Shi-kun², Yi Rong-xi², Zheng Xiao-qiu², Liu Xiao-fei³, Zeng Guang-xu⁴

Abstract

BACKGROUND: High strength, high modulus controllable degradable and absorbable internal fixation bone substitutes the metal implant which is currently clinically used and present with biological stability, thus avoiding the metal implant from inflammation, too high elastic modulus, and requirement to perform secondary operation.

OBJECTIVE: To synthesize unsaturated polyester amide resin and to observe the influence of various initiator-accelerants on its initial setting time at room temperature, as well as polymer mechanics and degradation properties after cross-linking.

METHODS: Using maleic anhydride, phthalic anhydride, ethylene glycol, 1,2-propanediol, neopentyl glycol, caprolactam, unsaturated polyester amide resin prepolymer was synthesized with melt polycondensation method, and was then characterized. Using vinyl acetate as the cross-linking agent, adding a certain amount of initiator-accelerants for pre-crosslinking agent at room temperature, followed by heat treatment, the high-strength, fully degradable polyester amide polymer was deeply cross-linked. The influence of various initiator-accelerants on initial setting time of unsaturated polyester amide resin at room temperature, as well as polymer mechanics and degradation properties after cross-linking, were observed.

RESULTS AND CONCLUSION: The synthesized, unsaturated polyester amide resin oligomer has a good performance, which can meet the requirement of cross-linking; different types of initiator-accelerants exhibited various impacts on the gel time of unsaturated polyester amide resin pre-crosslinking at room temperature. The mechanism underlying crosslinking was different; Following the heat treatment of the deep cross-linking, resin ionomer degraded in simulated body fluid, indicating good mechanical strength retention capacity. Preliminary results show that this material can be developed into a fully degradable bone internal fixation material.

Xiao S, Ai YP, Xie SK, Yi RX, Zheng XQ, Liu XF, Zeng GX. A new type of bone internal fixation polymer: Synthesis and property evaluation of unsaturated polyester amide resin. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(29):5375-5378. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 采用高强度、高模量可控降解吸收性骨内固定物代替目前临床使用的生物稳定性金属内固定物, 可避免金属内固定物弹性模量过高、引起炎症反应、需二次手术去除等弊端。

目的: 合成不饱和聚酯酰胺树脂, 观察不同引发-促进剂对其室温初凝时间影响及深度交联后的高聚物力学及降解性能。

方法: 以顺丁烯二酸酐、邻苯二甲酸酐、乙二醇、1,2-丙二醇、新戊二醇、己内酰胺等为原料, 利用熔融缩聚法, 合成出一类不饱和聚酯酰胺树脂预聚物, 并对其进行了表征, 然后以乙酸乙烯酯为交联剂, 加入一定量的引发-促进剂室温预交联, 后热处理深度交联出高强度, 可完全降解的聚酯酰胺高聚物, 观察不同引发-促进剂对不饱和聚酯酰胺树脂室温初凝时间影响及深度交联后的高聚物力学及降解性能。

结果与结论: 合成的不饱和聚酯酰胺树脂低聚物具有很好的性能, 满足交联需要; 不同类的引发-促进剂对室温预交联的不饱和聚酯酰胺树脂凝胶时间影响不同, 交联的机制也不同; 对热处理深度交联后的树脂高聚物在模拟体液中降解发现它们具有很好的力学强度保持率, 初步结果证明此材料可以开发成一种可完全降解骨内固定材料。

关键词: 不饱和聚酯酰胺树脂; 骨内固定; 交联; 降解; 骨科内植物材料

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.29.014

肖晟, 艾永平, 谢世坤, 易容喜, 郑小秋, 刘小飞, 曾广旭. 一种新型骨内固定聚合物不饱和聚酯酰胺树脂的合成与性能评价[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(29):5375-5378. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

骨内固定技术是医学临床最常用的治疗手段之一。高强度、高模量可控降解吸收性骨内固定物由于具有生物降解吸收性和力学性能的衰减性而使其可能代替目前临床使用的生物稳定性金属内固定物, 从而避免金属内固定物弹性模量过高、引起炎症反应、需二次手术去除等弊端。

自1985年Rokkamen等报道应用自增强L-

聚丙交酯(SR-PLLA)及自增强聚乙交酯(SR-PGA)可吸收性骨折内固定棒治疗踝部骨折取得满意疗效后^[1], 人们对此进行了大量的研究^[2-3], 由于这些可降解吸收性固定物的强度和弹性模量低尚不能用于发病率高的人体负重骨的骨折固定, 目前处于研究阶段的羟基磷灰石(n-HA)微粒增强PLLA骨内固定复合材料^[4-5], 虽然其强度较高, 但仍未达到人体负重骨对骨折内固定材料的要求。其他可降解生物材料如天然可降解高分子壳素和壳聚糖胶原^[6-7]、聚磷腈^[8-10]、

¹Traditional Chinese Medicine Hospital of Yongfeng County, Ji'an 331500, Jiangxi Province, China; ²Department of New Low-carbon Green Building Materials, Jingtangshan University Institute of Technology, Ji'an 343009, Jiangxi Province, China; ³Ji'an County Water Supply Company, Ji'an 343009, Jiangxi Province, China; ⁴Ji'an Meteorological Bureau, Ji'an 343009, Jiangxi Province, China

Xiao Sheng, Pharmacist in charge, Traditional Chinese Medicine Hospital of Yongfeng County, Ji'an 331500, Jiangxi Province, China. aiyongping2006@126.com

Correspondence to: Ai Yong-ping, Ph.D., Associate professor, Department of New Low-carbon Green Building Materials, Jingtangshan University Institute of Technology, Ji'an 343009, Jiangxi Province, China. aiyongping2006@126.com

Supported by: Youth Science Fund of Education Department of Jiangxi Province, No. GJJ10206*

Received: 2010-04-27
Accepted: 2010-06-03

¹ 吉安市永丰县中医院, 江西省吉安市 331500; ² 井冈山大学工学院新型低碳环保建材研究所, 江西省吉安市 343009; ³ 吉安自来水公司, 江西省吉安市 343009; ⁴ 吉安市气象局, 江西省吉安市 343009

肖晟, 男, 1973年生, 江西省永丰县人, 汉族, 1996年江西中医学院大学毕业, 主管药师, 主要从事药剂研究。
Aiyongping2006@126.com

通讯作者: 艾永平, 博士, 副教授, 主要从事可降解材料研究。
aiyongping2006@126.com

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225(2010)29-05375-05

收稿日期: 2010-04-27
修回日期: 2010-06-03
(20091214003/W · Y)

聚二氧杂环己烷^[11-15]、氨基酸类聚合物、聚β-羟基丁酸酯-羟基戊酸酯^[16]、聚碳酸酯、聚丙烯富马酸酯与N-乙烯吡咯烷酮的共聚物、聚-羟基酸、聚(亚胺-碳酸酯)等都因各种缺陷基本停留在实验阶段, 还不能完全做为皮质骨内固定材料广泛应用。

1 材料和方法

设计: 单一样本观察。

时间及地点: 实验于2008-05/2009-10在井冈山大学完成。

材料:

实验原料及仪器	来源
顺丁烯二酸酐、邻苯二甲酸酐、乙二醇	天津市科密欧化学试剂开发中心
1,2-丙二醇、新戊二醇、己内酰胺	天津市博迪化工有限公司 国药集团化学试剂有限公司
苯甲醇	广东省化学试剂技术研究中心
过氧化甲乙酮、异辛酸钴、环烷酸钴、过氧化苯甲酰	湖南湘中精细化学品厂
N, N-二甲基苯胺、无水乙醇	上海凌峰化学试剂有限公司
微控电子拉力试验机	广州实验仪器总厂
滴注器	自制

实验方法:

不饱和聚酯酰胺树脂合成: 在氮气保护下将邻苯二甲酸酐0.098 mol、乙二醇0.178 mol、新戊二醇0.202 mol加入带磁力搅拌器和油水分流器的三口烧瓶中, 在强磁力搅拌下将体系温度升到160 ℃反应1 h, 冷却到120 ℃后加入顺丁烯二酸酐0.302 mol和己内酰胺0.05 mol反应1 h, 再把温度升到180 ℃反应1 h, 然后在195 ℃下缩聚反应4.5 h再把反应温度降到120 ℃加入10%苯甲醇反应1 h, 升温到160 ℃反应1 h后再升到180 ℃反应1 h。等温度降到100 ℃后取出真空干燥后放在干燥器中备用。

不饱和聚酯酰胺树脂表征:

FT-IR表征: 不饱和聚酯酰胺树脂材料直接涂于模具上, 用Bruker EQUINOX55 FT-IR红外光谱仪测定不饱和聚酯酰胺膜在600~4 000 cm⁻¹的吸收。

相对分子质量测定: 不饱和聚酯酰胺树脂的相对分子质量用Waters凝胶渗透色谱系统测定。

黏度测定: 乌氏黏度计(Ubbelohde

viscometer)测定聚合物的黏度, 测定条件: 三氯甲烷为溶剂, 测定温度为23 ℃。

力学性能测试:

弯曲性能: 微控电子拉力试验机上测定其弯曲强度、弯曲模量, 采用3点弯曲加载, 加载速率1 mm/min。方杆试样: 5×5×45 mm。

$$\sigma_b = \frac{3FL}{2BH^2} \quad (1)$$

(1)式中σ_b为弯曲强度 MPa; F为试样的断裂载荷N; L试样支承跨距mm。

压缩性能:

压缩强度: 压缩强度的测试按照国标GB1041-79进行。压缩强度按下式计算:

$$X_c = \frac{P_{max}}{A} \quad (2)$$

(2)式P_{max}为压缩最大负荷, N; F为试样横截面积mm。

降解性能测试: 降解试样真空干燥后, 放入盛有pH7.4 SBF降解液的试管中在恒温(37±1) ℃下降解, 经一定时间后取出, 蒸馏水清洗干燥至恒重, 然后测试试样的弯曲强度、压缩强度和质量损失率d、降解速率d按下式计算:

$$d = \frac{m_0 - m_t}{m_0} \times 100 \quad (3)$$

(3)式中, d为复合材料降解速率, m₀为初始复合材料质量, m_t为降解时间t后烘干试样的质量。

主要观察指标: 合成的不饱和聚酯酰胺树脂红外光谱、相对分子质量、黏度、力学性能和降解性能。

设计、实施、评估者: 设计者为第一作者、实施者为第二作者、评估者为第三至七作者, 均受过培训。

2 结果

2.1 不饱和聚酯酰胺树脂合成树脂表征 所合成的不饱和聚酯酰胺树脂的FT-IR谱图(图1)显示在1 710~1 735 cm⁻¹有强的不饱和聚酯酰胺中酯键C=O伸缩振动特征吸收峰, 在1 647 cm⁻¹处有C=C伸缩振动特征吸收峰, 在1 150~1 160 cm⁻¹

有C-O伸缩振动吸收峰, 同时在 $1\,296\text{ cm}^{-1}$ 有酰胺键C-N的伸缩振动吸收峰。合成的不饱和聚酯酰胺树脂相对分子质量 m_w 为2 920, m_n 为2 380, 黏度为0.65 (dL/g)及密度为 $1.37\text{ (g/cm}^3\text{)}$ 。合成的不饱和聚酯酰胺树脂的重均相对分子质量(m_w)均在2 300以上。

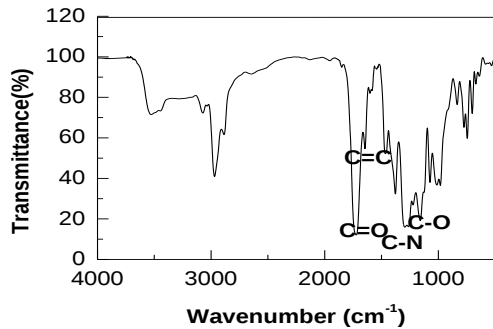


Figure 1 Fourier transform infrared spectrum of unsaturated poly(ester-amide) resin
图1 不饱和聚酯酰胺树脂的 FT-IR 光谱图

2.2 引发-促进剂对不饱和聚酯酰胺树脂室温凝胶时间影响 不饱和聚酯酰胺树脂的交联根据工艺要求分热交联和冷交联两个体系, 冷交联体系即室温交联体系必须要用促进剂。因为钴盐只与过氧化氢物起作用, 不与过氧化物起作用, 而叔胺只与过氧化物起作用而不能与过氧化氢物起作用, 所以常用的是酮过氧化物——环烷酸钴体系及过氧化苯甲酰—叔胺体系。由于绝大多数促进剂具有还原剂的性质, 所以引发-促进剂体系也称为氧化-还原体系。

氢过氧化物和变价金属盐体系: 过氧化环己酮与钴盐反应机制为二价钴(Co^{2+})首先氧化为三价钴(Co^{3+}), 随后三价钴与过氧化氢类(如过氧化环己酮, 过氧化甲乙酮)反应, 再还原成二价钴。重复上述过程直到过氧化氢物完全分解成自由基, 这些自由基引发了线性不饱和树脂和乙酸乙烯酯交联。

但由于不同钴盐的促进效果不同, 因此使用相同量的不同钴盐达到同样的交联率的时间会不同。由表1和2显示不同钴盐对不饱和聚酯酰胺树脂的室温凝胶时间有一定差距, 在同样条件下异辛酸钴比环烷酸钴具有更大的促进效率。

表1 过氧化甲乙酮-异辛酸钴作引发-促进剂时对不饱和聚酯酰胺树脂室温凝胶时间的影响
Table 1 Altered gel time of unsaturated poly(ester-amide) resin at room temperature with methyl ethyl ketone peroxide-Co-ethylhexanoate as initiator-accelerant

Methyl ethyl ketone peroxide (%)	4	3.0	2.0	1.0	0.5
Ethylhexanoate (%)	2	1.5	1.0	0.5	0.2
Gel time (h)	1	1.6	1.8	2.0	3.0

表2 过氧化甲乙酮-环烷酸钴作引发-促进剂时对不饱和聚酯酰胺树脂室温凝胶时间的影响

Table 2 Altered gel time of unsaturated poly(ester-amide) resin at room temperature with methyl ethyl ketone peroxide-Co-Cobalt naphthenate as initiator-accelerant

Methyl ethyl ketone peroxide (%)	4.0	3.0	2.0	1.0	0.5
Cobalt naphthenate (%)	2.0	1.5	1.0	0.5	0.2
Gel time (h)	1.2	1.3	1.5	1.7	4.0

过氧化物与叔胺类体系: N,N-二甲基苯胺与过氧化苯甲酰(BPO)反应机制为: 一个电子从氮原子上转移到过氧化物, 引起过氧键的断裂, 并且释放出自由基, 这个反应热效应很高, 放出的热用来使过氧化苯甲酰分解转变为自由基。

因此当引发剂的量一定时, 由加入促进剂的量来控制放出热, 从而控制凝胶时间。促进剂的浓度对树脂室温凝胶时间的影响见表3, 但当促进剂的量超过一定限度时, 由于较多的促进剂存在热量过多, 使生成的活性自由基转变成离子。因此, 亦可以固定促进剂的量, 以加入引发剂的量的变化来控制凝胶时间, 效果更佳。引发剂的浓度变化对树脂的影响见表3。

表3 过氧化苯甲酰-N,N-二甲基苯胺作引发-促进剂时对不饱和聚酯酰胺树脂室温凝胶时间的影响

Table 3 Altered gel time of unsaturated poly(ester-amide) resin at room temperature with benzoyl peroxide acid-Co-N, N-dimethyl saddle as initiator-accelerant

Benzoyl peroxide acid (%)	0.6	0.6	0.6	0.6	1.0	0.8	0.6	0.4
N, N-dimethyl saddle (%)	0.2	0.1	0.05	0.02	0.1	0.1	0.1	0.1
Gel time (h)	0.1	0.19	0.5	0.8	0.15	0.18	0.19	0.2

2.3 热处理条件对不饱和聚酯酰胺树脂力学性能影响 见图2, 3。

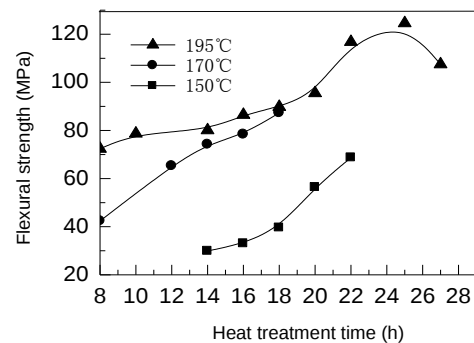


Figure 2 Flexural strength changes of unsaturated poly(ester-amide) resin containing 20% crosslinker with different heat treatment conditions

图2 热处理条件对含20%交联剂的不饱和聚酯酰胺树脂弯曲强度的影响

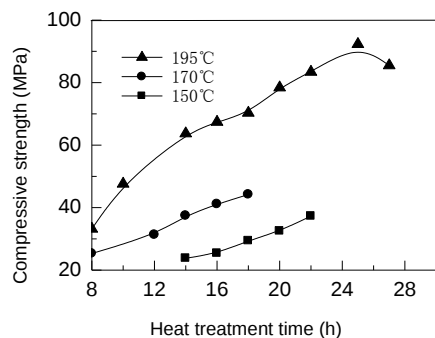


Figure 3 Compressive strength changes of unsaturated poly(ester-amide) containing 20% crosslinker with different heat treatment conditions

图3 热处理条件对含20%交联剂的不饱和聚酯酰胺树脂压缩强度的影响

由于室温交联后的不饱和聚酯酰胺树脂只是一个预交联, 交联率很低, 此时强度很小, 因此必须对其热处理使之深度交联以提高树脂的力学性能。从图2和3可以看出相对压缩强度, 增强热处理时间可以快速的提高不饱和聚酯酰胺树脂的弯曲强度。但有个极限, 达到这个极限时, 树脂的力学强度达到最大, 表明此时树脂已经完全交联。此后再提高热处理时间或热处理温度都会使树脂过度交联从而减少它的力学强度。

2.4 不饱和聚酯酰胺树脂用于骨内固定材料降解性能初步研究 由于此类树脂具有无毒可完全降解且力学强度高特点, 因此把它开发成一种高强度的可完全降解骨内固定材料成为可能。而骨内固定材料最重要的是在体液中前3个月的力学强度保持率, 因此把不同热处理时间和交联剂含量的试样放在模拟体液环境中降解, 测量了它在前3个月中的弯曲强度和压缩强度变化, 结果见图4。

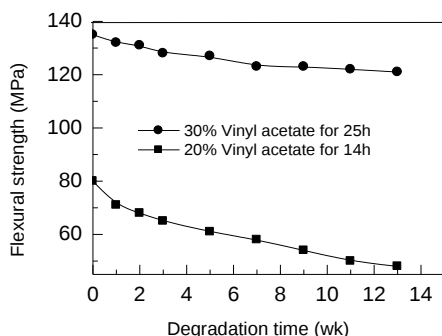


Figure 4 Flexural strength changes of unsaturated poly(ester-amide) at different degradation time in simulated body fluid

图4 热处理后的不饱和聚酯酰胺树脂在模拟体液溶液中的弯曲强度变化

从图4可以看出, 在前2周的降解过程中, 试样的弯曲强度损失都很大, 这可能是因为是在试样刚放入模拟体液中由于吸水而发生溶胀引起的强度损失。同时图4中

也显示适当增加交联剂含量或热处理时间可以极大地降低试样的弯曲强度的损失率。

3 结论

①合成的不饱和聚酯酰胺树脂低聚物具有很好的性能, 满足交联需要。②不同类的引发-促进剂对室温预交联的不饱和聚酯酰胺树脂凝胶时间影响不同, 交联的机制也不同。③对热处理深度交联后的树脂高聚物在模拟体液中降解发现它们具有很好的力学强度保持率, 初步结果证明此材料可以开发成一种可完全降解骨内固定材料。

4 参考文献

- [1] Rokkanen P, Boatsman D, Vainionpää, et al. Absorbable device in the fixation of fractures. *J Trauma*.1996; 4:123-129.
- [2] Ishii D, Ying TH, Mahara A, et al. In vivo tissue response and degradation behavior of PLLA and stereocomplexed PLA nanofibers. *Biomacromolecules*. 2009;10(2):237-246.
- [3] Jung HJ, Park K, Kim JJ, et al. Effect of RGD-immobilized dual-pore poly(L-lactic acid) scaffolds on chondrocyte proliferation and extracellular matrix production. *Artif Organs*.2008;32(12):981-989.
- [4] Pyhälä T, Lapinsuo M, Päätilä H, et al. Fixation of distal femoral osteotomies with self-reinforced polymer/bioactive glass rods: an experimental study on rabbits. *Biomaterials*.2005;26: 645-652.
- [5] Prokop A, Hofl A, Hellmick, et al. Degradation of poly-L/DL-Lactide versus TCP composite pins: a three-year animal study. *J Biomed Mater Res*. 2005;75B(2):304-312.
- [6] Xu Y, Gallert C, Winter J. Chitin purification from shrimp wastes by microbial deproteinization and decalcification. *Appl Microbiol Biotechnol*.2008;79:687-697.
- [7] Mikihiro N, Akira W, Yasuhiko A. Isolation, characterization, and expression analysis of a class IV chitin synthase gene from the edible basidiomycetous mushroom. *Pleurotus ostreatus*. *Mycoscience*. 2007; 48:176-181.
- [8] Watanabe K, Saiki I, Uraki Y. 6-O-Carboxymethyl-Chitin(CM-Citin) as a Drug Carrier. *Chem Pharm Bull*.1990;38(2):506-511.
- [9] Eric SP, Thomas A, Luther MK, et al. On the Contributions to the Materials Science Aspects of Phosphazene Chemistry by Professor Christopher W. Allen: The One-Pot Synthesis of Linear Polyphosphazenes. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*.2007;17(2): 361-366.
- [10] Qiu LY, Wu XL, and Yi J. Doxorubicin-Loaded Polymeric Micelles Based on Amphiphilic Polyphosphazenes with Poly(N-isopropylacrylamide-co-N, N-dimethylacrylamide) and Ethyl Glycinate as Side Groups: Synthesis, Preparation and In Vitro Evaluation. *Pharmaceutical Research*.2009;26 (4): 946-957.
- [11] Allcock HR, Kown SR. Bioerodible Polymers with a Phosphorus-Nitrogen Backbone. *Polym Prepr* 1990;31(2):180-188.
- [12] Michelle D, Cecilia MA, Arnaldo R, et al. Blends of poly(3-hydroxybutyrate) and poly(p-dioxanone): miscibility, thermal stability and biocompatibility. *J Mater Sci: Mater Med* 2008;19: 3535-3544.
- [13] Schultz HS. Polymers of 2-p-dioxanone and Method for Making Same. USA Pat. 3063967, 1962.
- [14] Mayer MH, Hollinger JO. Biodegradable Bone Fixation Devices, Biomedical Applications of Synthetic Biodegradable Polymers. New York: CRC Press.1995; 2:63-298.
- [15] Iizuka T, Mikkonen P, Paukku P, et al. Reconstruction of Orbital Floor with Polydioxanone Plate. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg* 1991;20: 83-85.
- [16] Denis P M, Mauricio M. Characterization of PHB storage in activated sludge extended filamentous bacteria by automated colour image analysis. *Biotechnol Lett* 2007;29: 1263-1269.

来自本文课题的更多信息——

基金资助: 江西省教育厅青年科学基金项目(GJJ10206)。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。