

乳酸、羟基乙酸共聚物的制备

张 灿 吉 民 黄文龙 郭 岩¹

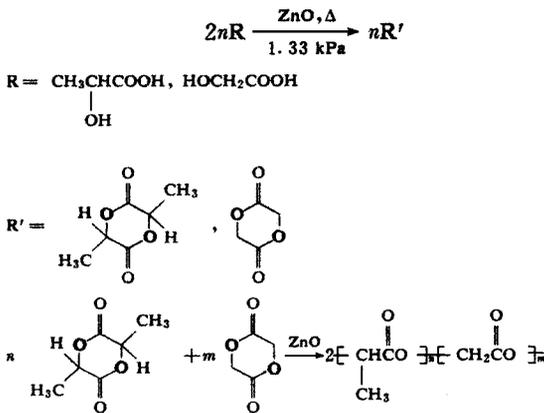
(中国药科大学药物化学研究室,南京 210009; ¹大庆油田总医院,大庆 163000)

摘 要 乳酸、羟基乙酸共聚物(PGLA)为新型的生物降解型材料。本文以价廉无毒的催化剂氧化锌取代了辛酸亚锡,且去除了原来的封管反应,制备了不同规格的PGLA,并测定了它们的一些理化性质。

关键词 生物降解型; 乳酸; 羟基乙酸; 共聚物

乳酸、羟基乙酸共聚物为新型生物降解型材料。它可在体内通过降解,代谢成CO₂排出体外。广泛用于制备体内埋植型的缓释药物系统、埋植型修复器械、生物吸收外科缝合线等^[1-4]。不同规格的共聚物有不同的降解速率。

乳酸、羟基乙酸共聚物的制备方法很多^[5,6]。我们以乳酸、羟基乙酸为原料,分别制得丙交酯和乙交酯,然后进行共聚而得。在上述反应中,由于共聚反应中使用的催化剂辛酸亚锡对皮肤有刺激性且价格昂贵,采用的封管反应操作繁琐。我们对其进行了改进,采用无毒价廉的氧化锌为催化剂,且去除了封管反应,操作简单易行。所制得样品的理化性质与文献值基本一致。中间体收率较文献值略有提高。



实验部分

温度计未经校正。红外光谱仪为 PERKIN-ELMER

983;核磁共振仪为 JEOL FX-90Q, TMS为内标。差热扫描仪为 PERKIN ELMERDSC-20,升温速率 10°C/min,温度范围 25~100°C。

dl-2,5-二甲基-3,6-二氧代-1,4-二恶烷的制备(I)

将乳酸 600 g(浓度 83%~95%, 5.7 mol)投入三颈瓶中,通 N₂,机械搅拌下加入氧化锌 12 g(0.15 mol),硅油浴加热至 150°C左右,蒸去乳酸中所含的水。然后升温至 200°C左右,每反应 3 h减压将反应中生成的水蒸去。反复多次,直至无水蒸出。再升温至 250°C左右(外温),140~150°C/1.33 kPa收集馏分,用乙酸乙酯重结晶两次,得白色片状结晶 295.5 g, mp 122~124°C,收率 72%(文献^[7] mp 125°C,收率 70%) IR(KBr)ν cm⁻¹: 2952, 3005, 1760, 1260, 1450, 1366, 1352, 930 ¹H-NMR(CD₃Cl, δ ppm): 1.57(d, 3H), 5.03(q, 2H)

3,6-二氧代-1,4-二恶烷的制备(II)

方法同上。羟基乙酸 50 g(0.66 mol),氧化锌 1 g(0.01 mol) 120~140°C/1.33 kPa收集馏分, mp 78~80°C,收率 80%(文献值^[6] mp 80°C,收率 73%) IR(KBr)ν cm⁻¹: 1770, 1260, 794 ¹H-NMR(CD₃Cl, δ ppm): 4.92(s, 2H)。

乳酸-羟基乙酸共聚物的制备

将I按表1所示的量投入四颈瓶中,通干燥 N₂,机械搅拌下,加入 0.05%的氧化锌,加热至反应温度 155~160°C,减压 34.55 kPa,反应 8 h。然后升温至 175°C,在剧烈搅拌下加入II(按表1所示的量),温度升至 180°C,减缓搅拌速度,并于 180°C反应 1 h。然后将共聚物移出反应瓶,研碎。用无水乙醚提取 50 h。将乙醚蒸去,便可得到表1所示的各种规格的共聚物。IR(KBr)ν cm⁻¹: PGA 3090, 3014, 1759, 1426; PLA 3000~2880, 1800, 1458, 1390, 1400 ¹H-NMR(CF₃COOD, δ ppm) PGA 4.95(m, 2H); PLA 1.61(m, 3H), 5.20(m, 2H); PGLA 1.61(m,

* 收稿日期 1997-11-10

3H), 4.95(m, 2H), 5.20(m, 2H) PLA及 PGLA在 1.61 ppm和 5.20 ppm处出现不只一个甲基峰(二重峰)和次甲基峰(四重峰),可能是由于在分子链端和离分子链端较远处各基团所处的化学环境有不同的缘故。

Tab 1. Monomer ratios, \bar{M} and T_g of PGA PLA PGLA

Sample	Monomer ratio(mol%)		\bar{M}	T_g (°C)
	GA(I)	LA(II)		
PGA	100	0	7.5×10^4	44
PGLA(90/10)	90	10	1.45×10^4	45.0
PGLA(70/30)	70	30	1.70×10^4	45.8
PGLA(50/50)	50	50	1.62×10^5	46.0
PGLA(40/60)	40	60		46.5
PGLA(30/70)	30	70		46.8
PGLA(10/90)	10	90		47.0
PLA	0	100	4.5×10^4	47.7

平均分子量、玻璃化转变温度 T_g 见表 1 分子量测定条件: 温度 $37 \pm 1^\circ\text{C}$, 四氢呋喃为溶剂, 用粘

度法测定 $[\eta]$, $[\eta] = K\bar{M}^\alpha$ 计算 \bar{M} , $K = 1.04 \times 10^4$, $\alpha = 0.75$

参考文献

- 1 Jalil RU. Biodegradable poly(lactic acid) and poly(lactide-co-glycolide) polymers in sustained drug delivery. *Drug Deve Ind Pharm*, 1990, **16**(16): 2352
- 2 Chu CC. Degradation phenomena of two linear aliphatic polyester fibres used in medicine and surgery. *Polymer*, 1985, **26**(4): 591
- 3 Bostman O, Hirvensalo E, Makinen J, et al. *J Bone and Joint Surg*, 1990, **72-B**(4): 592
- 4 *US Pat* 3297033(1967)
- 5 Gilding DK, Reed AM. Biodegradable polymers for use in surgery-polyglycolic/poly(lactic acid) homo-and copolymers. *Polymer*, 1979, **12**(20): 1459
- 6 *US Pat* 4,744,365(1988)
- 7 Kulkarni RK, Pani KC, Neuman C. Polylactic acid for surgical implants. *Arch Surg*, 1966, **11**(93): 839

Synthesis of Poly (lactide-co-glycolide)

Zhang Can, Ji Min, Huang Wenlong, Guo Yan¹

Division of Medicinal Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009;
General Hospital of Daqing Oil Field, Daqing 163000

Abstract Poly(lactide-co-glycolide) was used as a biodegradable material. The catalyst was improved by ZnO. The synthetic method was averted from close reaction. Different kinds of copolymers were synthesized and their physicochemical characteristics were measured.

Key words Biodegradable; Lactic acid; Hydroxyacetic acid; Copolymer