

Thesis Title	Synthesis and Characterisation of Crosslinked Poly(L-lactic acid) for Use as a Bone Fixation Device in Orthopaedic Surgery	
Author	Miss Preeyaporn Sukunthanon	
M.S.	Chemistry	
Examining Committee		
	Lecturer Dr. Robert Molloy	Chairman
	Lecturer Dr. Nipapan Molloy	Member
	Lecturer Dr. Winita Punyodom	Member

ABSTRACT

In this research project, the synthesis and characterisation of crosslinked poly(L-lactic acid) or poly(L-lactide) have been studied. Poly(L-lactic acid) (PLLA) was synthesized via the acid-catalysed polycondensation of L-lactic acid in bulk at 140°C and the kinetics of the reaction followed. Poly(L-lactide) (PLL) was synthesized via the stannous octoate-initiated ring-opening bulk polymerisation of L-lactide at 130°C for 72 hours. Crosslinking was studied by 4 different methods. In the first method, DL-malic acid (1-10 mol %) was used as a trifunctional comonomer in the polycondensation of L-lactic acid, resulting in the formation of branched rather than crosslinked poly(L-lactic acid-co-DL-malic acid) (P(LL-co-DL-MA)). As the amount of DL-malic acid increased, the molecular weight decreased. In the second method, poly(L-lactide-co-maleic anhydride) (P(LL-co-MAH)) was synthesized via the stannous octoate-initiated ring-opening bulk copolymerisation of L-lactide and maleic anhydride at 130°C for 72 hours. A 70:30 LL : MAH mol

% comonomer feed resulted in a 93.8 : 6.2 LL : MAH copolymer composition which was subsequently reacted by free radical polymerisation with N-vinylpyrrolidone (NVP). From the results obtained, NVP-branched P(LL-co-MAH) resulted when the P(LL-co-MAH) was reacted with 35% NVP for 48 and 96 hours. In the third method, hydroxyl-terminated PLL was synthesized via the diethylene glycol (DEG)-initiated ring-opening polymerisation of L-lactide at 130°C for 72 hours followed by chain extension with fumaric acid leading to poly(L-lactide fumarate) (PLL-F). The PLL-F was then reacted with 10% w/w NVP via free radical polymerisation in an attempt to crosslink the C=C double bonds in the fumaric acid moieties. However, no property changes were observed, indicating that crosslinking had not occurred. Finally, a fourth method involved the use of gamma (γ) radiation to crosslink linear PLL that had been melt-extruded as rods. The γ -irradiation dosages of 200 and 500 Grays were applied in air. Again, no significant property changes were observed, possibly due to insufficient irradiation. In each of these experiments, the polymers obtained were characterised by a range of analytical techniques combining together spectroscopy (IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$), thermal analysis (DSC, TG) and other methods (GPC, dilute-solution viscometry, solubility). Finally, PLL, P(LL-co-MAH) 70:30 and P(LL-co-MAH) (35% NVP, 48 and 96 hours) were chosen for biodegradation studies. Accelerated *in vitro* testing in a phosphate buffer saline solution of physiological pH 7.40 but at an elevated temperature of $50.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ showed them to be potentially biodegradable by simple hydrolysis. Their property changes were measured in terms of weight loss, melting point and heat of fusion.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ การสังเคราะห์และการหาลักษณะเฉพาะของพอลิ(แอล-แลคติกแอซิด) แบบร่างแหสำหรับใช้เป็นวัสดุยึดกระดูกในศัลยกรรมกระดูกและข้อ

ชื่อผู้เขียน นางสาวปรียาภรณ์ สุคันธานนท์

วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชาเคมี

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

อ. ดร. โรเบิร์ต มอลลอย	ประธานกรรมการ
อ. ดร. นิภาพันท์ มอลลอย	กรรมการ
อ. ดร. วีนิตา บุญโยดม	กรรมการ

บทคัดย่อ

ในงานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาการสังเคราะห์และหาลักษณะเฉพาะของพอลิ(แอล-แลคติกแอซิด) หรือ พอลิ(แอล-แลคไทด์)แบบร่างแห ได้สังเคราะห์ และ ศึกษาจลนศาสตร์ของบัลท์พอลิเมอไรเซชันของแอล-แลคติกแอซิดที่ถูกเร่งโดยกรด ที่ 140 องศาเซลเซียส การสังเคราะห์พอลิ(แอล-แลคไทด์) (พีแอลแอล) ทำโดยบัลท์พอลิเมอไรเซชันแบบเปิดวงของแอล-แลคไทด์มีสแตนนัสออกโทเอทเป็นตัวเริ่มปฏิกิริยา ที่ 130 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 72 ชั่วโมง การต่อร่างแหศึกษาโดยวิธีแตกต่างกัน 4 วิธี วิธีที่หนึ่งใช้ดีแอล-มาลิก แอซิด (1-10 โมลเปอร์เซ็นต์) เป็นคอมอนอเมอร์ที่มีหมู่ฟังก์ชัน 3 หมู่ มาพอลิเมอไรซ์แบบควบแน่นกับแอล-แลคติก แอซิด ทำให้ได้พอลิ(แอล-แลคติก แอซิด-โค-ดีแอล-มาลิก แอซิด) (พี(แอลแอล-โค-ดีแอล-เอ็มเอ)) ซึ่งพบว่า เป็นแบบกึ่งก้านแทนที่จะเป็นแบบร่างแห เมื่อปริมาณของดีแอล-มาลิก แอซิดเพิ่มขึ้นน้ำหนักโมเลกุลจะลดลง ในวิธีที่สองพอลิ(แอล-แลคไทด์-โค-มาลิกแอซิด แอนไฮไดรด์) (พี(แอลแอล-โค-เอ็มเอเอช))ถูกสังเคราะห์ผ่านบัลท์โคพอลิเมอไรเซชันแบบเปิดวงของแอล-แลคไทด์และมาลิกแอซิดแอนไฮไดรด์มีสแตนนัสออกโทเอทเป็นตัวเริ่มปฏิกิริยา ที่ 130 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 72 ชั่วโมง จากมอนอเมอร์ผสมเริ่มต้น แอลแอล : เอ็มเอเอช เป็น 70 : 30 โมลเปอร์เซ็นต์ ทำให้ได้โคพอลิเมอเมอร์ที่มี แอลแอล : เอ็มเอเอช เป็น 93.8 : 6.2 โมลเปอร์เซ็นต์ ซึ่งจะถูกทำปฏิกิริยาต่อโดยการ

พอลิเมโรไลเซชันแบบฟรีแรดดิเคิลกับเอิน-ไวนิลโพลีไดโนน (เอินวีพี) เมื่อพี(แอลแอล-โค-เอ็มเอเอช)ทำปฏิกิริยากับ 35% เอินวีพี เป็นเวลา 48 และ 96 ชั่วโมง จะให้พี(แอลแอล-โค-เอ็มเอเอช)ที่มีเอินวีพีเป็นกิ่งก้านเกิดขึ้น ในวิธีที่สาม ได้สังเคราะห์พีแอลแอลที่มีปลายสายไซเป็นหมู่ไฮดรอกซิลโดยการพอลิเมโรไลเซชันแบบเปิดวงของแอล-แลคไทด์โดยใช้ไดเอทิลีน ไกลคอล (ดีอีจี) เป็นตัวเริ่มปฏิกิริยา ที่ 130 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 72 ชั่วโมง ตามด้วยการต่อสายไซกับฟิวมาริก แอซิดจะให้พอลิ(แอล-แลคไทด์ ฟิวมาเรท) (พีแอลแอลเอฟ) จากนั้นให้พีแอลแอลเอฟทำปฏิกิริยากับ 10% โดยน้ำหนักเอินวีพีโดยฟรีแรดดิเคิลพอลิเมโรไลเซชันเพื่อพยายามต่อร่างเข้ากับพันธะคู่ C=C ของฟิวมาริก แอซิด อย่างไรก็ตามไม่พบการเปลี่ยนแปลงของสมบัติต่างๆซึ่งชี้ให้เห็นว่าไม่มีการเกิดของโครงร่างแห สุดท้าย วิธีที่ได้ใช้รังสีแกมมา (γ) ในการต่อร่างแหพีแอลแอลสายไซตรงที่ถูกอัดหลอมเป็นแท่ง ได้ทำการฉายรังสีแกมมาปริมาณ 200 และ 500 เกรย์ ในอากาศ ยังคงไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญของสมบัติซึ่งน่าจะเป็นเพราะการให้ปริมาณรังสีไม่เพียงพอ พอลิเมอร์ทั้งหมดถูกนำไปหาลักษณะเฉพาะโดยใช้เทคนิคการวิเคราะห์หลายวิธีร่วมกัน สเปคโทรสโคปี (ไออาร์ โปรตอน-เอ็มเอ็มอาร์ คาร์บอน-13-เอ็มเอ็มอาร์) การวิเคราะห์ทางความร้อน (ดีเอสซี ทีจี) และวิธีอื่นๆ (จีพีซี การหาความหนืดของสารละลายเจือจาง ความสามารถในการละลาย) ท้ายที่สุด พีแอลแอล พี(แอลแอล-โค-เอ็มเอเอช) 70 : 30 และ พี(แอลแอล-โค-เอ็มเอเอช) (35% เอินวีพี 48 และ 96 ชั่วโมง) ถูกเลือกสำหรับนำไปศึกษาการสลายตัวทางชีวภาพ จากการทดสอบ "อิน วิโทร" แบบแรงในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์เซไลน์พีเอช 7.40 ที่อุณหภูมิ 50.0 ± 0.5 องศาเซลเซียส แสดงให้เห็นว่าพอลิเมอร์ทั้งหมดนี้มีศักยภาพในการสลายตัวทางชีวภาพโดยการไฮโดรไลซิสแบบง่าย การเปลี่ยนแปลงสมบัติจะวัดในรูปของน้ำหนักที่หายไป จุดหลอมเหลว และ ความร้อนของการหลอมเหลว