

Особенности синтеза биodeградируемых полигликолидлактидов

© Бабкина^{1*} Ольга Владимировна, Алексеенко¹⁺ Кира Викторовна,
Новиков² Виктор Тимофеевич и Кучина¹ Ольга Константиновна

¹ Томский региональный центр коллективного пользования; ² Лаборатория каталитических исследований химического факультета. Томский государственный университет.

¹ Тел.: (3822) 53-48-45, ² (3822) 53-48-45. E-mail: ¹ ckp@mail.tsu.ru; ² lcr@mail.tsu.ru

*Ведущий направление; +Поддерживающий переписку

Ключевые слова: биоразлагаемые полимеры, гликолид, лактид, полигликолидлактид.

Аннотация

В работе представлено анализ мономеров гликолида и лактида по следующим параметрам: массовые доли изомеров в растворе лактида, температура плавления мономеров гликолида и лактида, массовой доли влаги в мономерах, массовых долей примесей, содержащих карбоксильную группу в мономерах, наличия/отсутствия олигомеров в гликолиде и лактиде, описан метод очистки мономеров методом рекристаллизации из горячего раствора этилацетата и методика синтеза полигликолидлактида в лабораторном вакуумном реакторе.

Введение

Изделия на основе полигликолидлактидов применяются как конструкционные материалы, пленки – в сельском хозяйстве; в качестве различных видов тары и упаковки, в том числе для пищевых продуктов; медицинских и гигиенических изделий; в пищевой промышленности и другие.

Создание материалов из биodeградируемых полимеров необходимо, прежде всего, для решения глобальной экологической проблемы утилизации отходов, в частности переработки пластика, который является основным упаковочным материалом. Продуктами распада биodeградируемых полимеров является углекислый газ и вода. В мировой науке интенсивно ведутся работы по созданию и исследованию биodeградируемых полимеров, в развитых странах большая часть одноразового упаковочного материала уже производится из них.

Варьируя соотношение гликолида и лактида в сополимере можно в широком диапазоне регулировать его свойства, а чистота мономеров и условия проведения процесса полимеризации значительно влияет на молекулярную массу и структуру получаемого сополимера, что сказывается в итоге на процессинге и потребительских свойствах полигликолидлактидных материалов и изделий на их основе.

Поэтому установление закономерности изменения свойств полигликолидлактидных систем в зависимости от условий проведения процесса является актуальной как с научной, так и с практической точки зрения.

Экспериментальная часть

Мономеры. Синтез мономеров (гликолида и лактида) из раствора кислоты (гликолевой/DL-молочной соответственно) проведен путем обезвоживания водного раствора кислоты в тонкопленочном ротационном испарителе *Laborota 4003 Control (Heidolph, Германия)*.

Деполимеризацию олигомера и отгонка образующегося мономера-сырца проводится при повышенной температуре (170-280 °C) и в вакууме (< 20 мм. рт. ст.) в присутствии катализатора (Sb_2O_3) и газообразного азота. Для получения чистого гликолида/лактида полученный мономер-сырец перекристаллизовался из этилацетата с добавками адсорбентов для лучшего удаления остаточного олигомера и осушен при температуре 60 °C в течение 3 часов под вакуумом.

Анализ мономеров. Свойства гликолида и лактида исследованы с использованием следующих методик:

Полная исследовательская публикация Бабкина О.В., Алексеенко К.В., Новиков В.Т. и Кучина О.К.

- «Методика измерений массовых долей изомеров в растворе лактида поляризметрическим методом» (СТО ТГУ 107-2012, Свидетельство об аттестации методики измерений № 88-16374-190-01.00076-2012). Метод основан на явлении вращения плоскости поляризации света. Направление и угол поворота исходного линейно-поляризованного излучения зависит от природы и концентрации активного компонента (*L* или *D* лактид) в среде. Исследования проведены с использованием Сахариметр универсальный СУ-5.
- «Методика измерений температуры плавления мономеров гликолида и лактида капиллярным методом с применением прибора *Buchi* (СТО ТГУ 108-2012, Свидетельство об аттестации методики измерений № 88-16374-191-01.00076-2012). Метод измерений основан на визуальном фиксировании температуры плавления мономеров лактида и гликолида в стеклянном капилляре, в процессе нагрева с заданной скоростью в специальном устройстве. Исследования проведены с использованием анализатора температуры плавления *Buchi Melting Point M-560*.
- «Методика измерений массовой доли влаги в мономерах лактида и гликолида гравиметрическим методом» (СТО ТГУ 110-2012, Свидетельство об аттестации методики измерений № 88-16374-193-01.00076-2012). Метод основан на термогравиметрическом анализе, при котором происходит высушивание образца с известной исходной массой, взвешивание остатка и вычисление относительного изменения массы. Исследования проведены с помощью влагомера весового *MS-70*, фирмы *A&D Company Ltd. (Япония)*.
- «Методика измерений массовых долей примесей, содержащих карбоксильную группу, в мономерах лактида и гликолида титриметрическим методом с потенциометрическим окончанием» (СТО ТГУ 111-2012, Свидетельство об аттестации методики измерений № 88-16374-194-01.00076-2012). Метод измерений основан на потенциометрическом измерении pH раствора гликолида или лактида после растворения в метаноле и пересчете полученного значения в массовую долю примесей, содержащих карбоксильную группу в гликолиде/лактиде. Исследования проведены с использованием автоматического титратора *Mettler Toledo DL 15* со стеклянным электродом, фирмы *Mettler-Toledo AG (Швейцария)*.
- «Методика оценки наличия/отсутствия олигомеров в гликолиде и лактиде» (СТО ТГУ 114-2012, протокол валидации методики 01-М/2012 от 28.08.2012, АНО «Центр независимых экспертиз»). Метод измерений основан на визуальном наблюдении опалесценции раствора гликолида/лактида в этилацетате либо на сравнении спектров пропускания лактида в этилацетате до и после центрифугирования раствора. Исследования проведены с использованием спектрофотометра *Evolution 600* фирмы *Thermo Scientific Corp. (США)*.

Сополимер PLGA. Сополимер PLGA был синтезирован открытием цикла гликолида и *DL*-лактида и полимеризацией в массе. Полимеризация гликолида и *DL*-лактида (95/5) проведена в лабораторном вакуумном реакторе с якорной мешалкой *Juchheim* (объемом 2 л) под давлением газообразного азота. В качестве катализатора использован октоата олова (0,02 % от общей массы мономера), в качестве инициатора – лауриловый спирт (0,01 % от общей массы мономера). Температура начала полимеризации 195 °С, температура конца полимеризации – 220 °С. Готовый сополимер выгружают давлением азота через специальный клапан в ледяную воду. Полученная полимерная жилка осушена и переработана в гранулы.

Анализ сополимеров. Свойства сополимеров PLGA исследованы с использованием следующих методик:

- «Методика измерений массовых долей примесей (бария, меди, свинца, олова, хрома, кадмия, железа, цинка) в биоразлагаемых сополимерах атомно-адсорбционным методом» (СТО ТГУ 109-2012, Свидетельство об аттестации методики измерений № 88-16374-192-01.00076-2012). Исследования проведены с использованием Комплекса атомно-эмиссионного спектрального анализа с анализатором *МАЭС Гранд* (ООО «ВМК-Оптоэлектроника», г. Новосибирск);
- «Методика измерений молекулярной массы сополимеров гликолевой и молочной кислот в гликолевой и молочных кислот методом гель-хроматографии» (СТО ТГУ 112-2012, Свидетельство об аттестации методики измерений № 88-16374-195-01.00076-2012). Жидкостной хроматограф *Agilent 1200* с гель-хроматографическим модулем, рефрактометрическим детектором (1200 series), программным обеспечением *Agilent ChemStation GPC Data Analysis*.

Результаты и их обсуждение

Схема сополимеризации лактида и гликолида с раскрытием цикла происходит по механизму, приведенному на рис. 1 (на примере раскрытия цикла лактида) и на рис. 2. На выход и трансэтерификацию влияют, в порядке убывания: температура полимеризации, соотношение мономер/катализатор, время полимеризации, тип катализатора, время дегазации мономера.

Влияние времени и температуры наиболее значительно. От этих параметров зависит скорость реакции деградации, которая ограничивает предельную молекулярную массу полимера и влияет на скорость реакции.

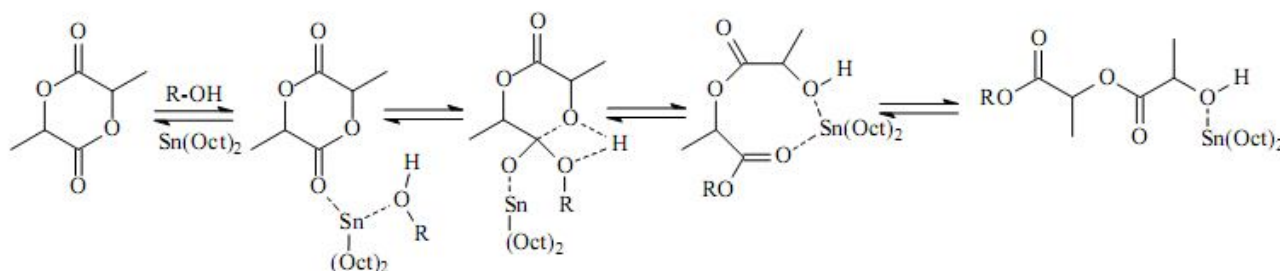


Рис. 1. Механизм полимеризации лактида с участием октоата олова

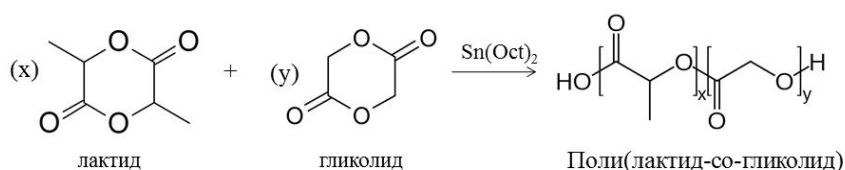


Рис. 2. Механизм сополимеризации лактида с гликолидом

Скорость роста цепи при использовании октоата олова сильно зависит от концентрации примесей и от кристаллизации PGLA в процессе синтеза. При кристаллизации полимера происходит его удаление из сферы реакции.

На скорость полимеризации влияют примеси, содержащие гидроксильные и карбоксильные группы. Такие примеси, как вода и молочная кислота влияют на конечную молекулярную массу полимера. Карбоновые кислоты ингибируют скорость реакции и не влияют на молекулярную массу продукта. Примеси, содержащие гидроксильную группу, увеличивают скорость реакции пропорционально их концентрации и влияют на конечную молекулярную массу.

Исследования проведены для мольного соотношения гликолид/DL-лактид = 95/5. Данное соотношение выбрана для постановки методик синтеза из-за потребности в данном сополимере при производстве хирургического шовного материала. При отработке методики синтеза были разработаны и стандартизованы методики измерений параметров мономеров и биоразлагаемых сополимеров.

Исследования показали [1, 2], что для получения полигликолидлактида с высокой молекулярной массой и использования его в экструзионных процессах необходимо жестко контролировать содержание таких примесей в системе как вода, ионы металлов, примеси молочной и других кислот.

С целью уменьшения влияния примесей на процесс полимеризации мономеры (лактид и гликолид) необходимо подвергать очистке. Для очистки мономеров применяют метод рекристаллизации из горячего раствора, обычно этилацетата [3]. При правильно подобранных условиях чистота мономера после однократной рекристаллизации улучшается на порядок, но для качественной очистки полученного мономера проводится трижды перекристаллизация из этилацетата.

Первая перекристаллизация мономера-сырца проводится в стандартной установке, состоящей из круглодонной колбы, обратного холодильника и колбонагревателя ES-4100. Для этого полученный мономер-сырец переносится в круглодонную колбу и к нему добавляется маточник третьей перекристаллизации. Проводится кипячение массы и при наличии твердых остатков в растворе проводится горячее фильтрование. Вторая и третья перекристаллизация проводится аналогично, но со свежим этилацетатом.

Для контроля чистоты мономеров (лактиде и гликолиде) разработаны методики измерений параметров веществ. Анализ показывает, что для получения сополимера PLGA с высокой молекулярной массой, мономеры должны соответствовать следующим требованиям:

Полная исследовательская публикация Бабкина О.В., Алексеенко К.В., Новиков В.Т. и Кучина О.К.

- остаточная концентрация карбоксильных групп не более 10-6 моль/г,
- содержание молочной кислоты в мономере не более 1 мЭкв/кг,
- содержание воды менее 0.01 ppm,
- содержание мезо-формы в DL-лактиде менее 1%,
- содержание тяжелых металлов не более 100 ppm.

Синтез полигликолидлактида проведен в лабораторном вакуумном реакторе с якорной мешалкой *Juchheim* (объемом 2 л) под давлением газообразного азота. Синтеза полимера состоит из ряда операций:

- Смесь мономеров, катализатора (в растворителе), инициатора загружают в реактор и перемешивают. Реактор сначала нагревают до 60 °С для отгонки растворителя под вакуумом 1 ата и токе газообразного азота (0.7 ати) и при постоянном перемешивании увеличивают нагрев до 120±5 °С. Сбор конденсата происходит в приёмник, охлаждаемый жидким азотом ловушки;
- При увеличении давления газообразного азота до 3 ати и температуры до 195-200 °С. начинается полимеризация гликолида и лактида. Предварительные исследования кинетики сополимеризации смеси гликолид/DL-лактид = 95/5 показали, что при концентрации катализатора октоата олова 500 ppm оптимальной температурой проведения процесса полимеризации является 200-220 °С. При этом процесс сополимеризации завершается в течение 15 минут с конверсией 95%.
- Выгрузка сополимера PGLA из реактора происходит путем увеличения давления газообразного азота (до 3-6 ати) при температуре реактора – 215-220 °С. Полученную полимерную жилку сушат и гранулируют.

Для дальнейшей переработки полимера в изделия требуется провести ацилирование. Для этого гранулированный сополимер PGLA промывают ацилирующим агентом в кругло-донной колбе с обратным холодильником при температуре масляной бани ~200 °С и подаче газообразного азота 60 мл/мин в течение 3 ч. Фильтруют гранулы от ацилирующего агента, очищают промыванием в экстракторе Сокслетта этилацетатом при нагревании до 80 °С.

Сушка гранул сополимера PGLA проводится путем нагрева до температуры 130-165 °С в токе газообразного азота 60 мл/мин в течение 10 часов, постепенно вакуумируя до 0.1 кПа (3 мм рт. ст.). Гранулы сополимера PGLA хранят под вакуумом и используют для дальнейшего получения из гранул сополимера PGLA полимерных изделий.

Методом гель-хроматографии установлено, что молекулярная масса полимера, синтезируемого согласно указанной методике, составила 80 000-85 000 Да и полимер пригоден для формирования из него медицинских изделий экструзионным методом.

Выводы

Отработана методика очистки мономеров – гликолида и лактида. Установлено, что для получения сополимера PLGA с высокой молекулярной массой необходимо контролировать содержание примесей, содержащих карбоксильные группы, воды, ионов металлов. Очищенные мономеры использованы для отработки оптимальных режимов синтеза биоразлагаемого сополимера в лабораторном вакуумном реакторе с якорной мешалкой *Juchheim* (объемом 2 л). Получаемый полигликолидалактид имеет молекулярную массу 80 000-85 000 Да и пригоден для формирования из него медицинских изделий экструзионным методом.

Благодарности

Исследования проведены при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (Госзадание 3.4026.2011).

Литература

- [1] A. Kowalski, A. Duda, S. Penczek. *Macromolecules*. **1998**. Vol.31. P.2114.
- [2] Pat. US 5310599. Method for making polymers of alpha-hydroxy acids. Th. M. Ford. 10.05.1994. Du Pont de Nemours and Company.
- [3] Бабкина О.В., Косова Н.И., Алексеенко К.В. Исследования и метрология функциональных материалов: Сборник материалов V Школы-семинара сети центров коллективного пользования научным оборудованием. Томск: Изд-во Том. ун-та. **2012**. С.9-11.