

Исследование условий регулируемого синтеза полимолочной кислоты, используемой в биосовместимых имплантатах

Investigation of the conditions of the controlled synthesis of polylactic acid used in biocompatible implants

Бакибаев А.А.¹, Троян А.А.¹, Мананкова А.А.¹, Медведев Д.М.¹, Шибаетова А.К.²

¹Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Россия (E-mail: aatroyan@yandex.ru);

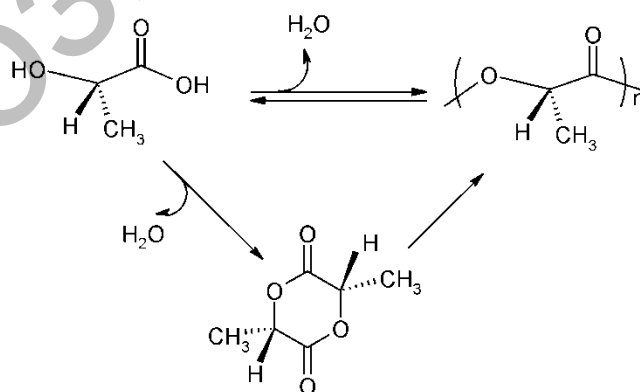
²Карагандинский государственный университет им. Е.А.Букетова

Соңғы он жылдықта хирургия, трансплантология және фармакологияда полимерлік биоматериалдарды қолдану аймағын әзірлеу өте қарқынды түрде жүргізілді. Биополимерлер биоыдырауға және биологиялық үйлесімді қабілетке ие болады, сондықтан, жасанды полимерлерге қарағанда, оларды қолдану артықшылығы бар, ал кейбір жағдайлар қатарында тіпті алмастырылмайтын болып табылады. Мақалада биоүйлесімді имплантаттар үшін қолайлы компонент алу мақсатымен полисүт қышқылының лактидка сүйене немесе тікелей сүт қышқылынан синтездеу шарттары зерттелді.

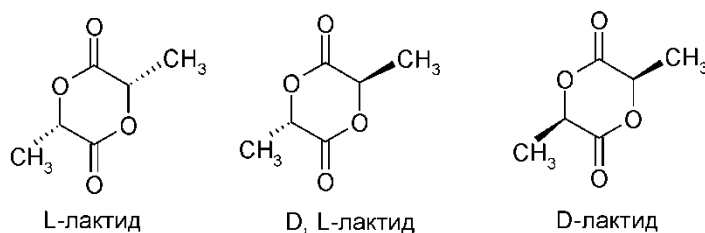
In recent decades workings out in the field of polymeric biomaterials in surgery, transplantation and pharmacology are being developed very intensively. Biopolymers have the potential for biodegradation and biocompatibility, therefore, their use is preferable, and in some cases even it is indispensable with respect to synthetic polymers. In this paper we studied the conditions of polylactic acid synthesis, based on lactide, or directly from the lactic acid in order to obtain a suitable component for biocompatible implants.

Одним из наиболее распространенных и перспективных синтетических биоразлагаемых полимеров является полимолочная кислота (ПМК, PLA, полилактид), синтезируемая из мономеров путем микробиологической переработки растительного сырья (ферментативным брожением декстрозы сахара или мальтозы, суслу зерна или картофеля) [1]. ПМК представляет собой бесцветный термопластичный полимер, характеризующийся прозрачностью и высоким глянецом, что позволяет использовать ее при изготовлении жесткой упаковки для пищевых продуктов, подносов, тарелок, имплантатов для медицины. Полилактид опробован также в качестве полимера для получения волокон, пленок, связующего полимера для целлюлозных нетканых материалов [2, 3]. Кроме того, он достаточно легко разлагается в компосте и под действием морских микроорганизмов, что делает перспективным его использование для улучшения экологической составляющей.

В настоящее время для получения полилактида используют следующие способы: поликонденсация молочной кислоты и полимеризация лактида — циклического димера молочной кислоты [4]:



Лактид существует в виде оптически активных L- и D-форм и неактивного рацемата и может полимеризоваться с образованием высокомолекулярных полимеров:



Однако высокомолекулярные полилактиды, полученные из оптически неактивных или оптически малоактивных лактидов, вследствие случайной ориентации заместителей в цепи не обнаруживают кристалличности. Они отличаются высокой растворимостью в различных органических растворителях, низкой температурой плавления, хорошей термопластичностью и не используются для получения волокон. Изготовление высокомолекулярных волокнообразующих полилактидов возможно лишь из оптически активных мономеров.

Поликонденсацией молочной кислоты можно синтезировать только низкомолекулярный полилактид, так как в процессе выделяется побочный продукт — вода, поэтому растущая полимерная цепь разрушается. Полученный низкомолекулярный полилактид возможно деполимеризовать до лактида. Для получения высокомолекулярного полилактида в качестве сырья используют изомеры лактида, которые подвергают высокотемпературной полимеризации с использованием различных катализаторов.

В основе второго способа лежит получение дилактида, а затем его полимеризация. Первичная стадия синтеза включает получение предконденсата, который затем термически деполимеризуется до дилактида. Полимеризация дилактида происходит с раскрытием цикла, и образующийся линейный полилактид содержит примерно 5 % непрореагировавшего мономера.

Экспериментальная часть

Для определения среднечисловой молекулярной массы криоскопическим методом использовали термометр лабораторный ЛТ-300, состоящий из пластикового корпуса электронного блока термометра, разъема датчика температуры, датчика температуры, жидкокристаллического индикатора, разъема для подключения к компьютеру посредством кабеля связи. Работа термометра основана на измерении электрического сопротивления щупа датчика и последующего преобразования его в значение температуры. В качестве растворителя использовали нафталин.

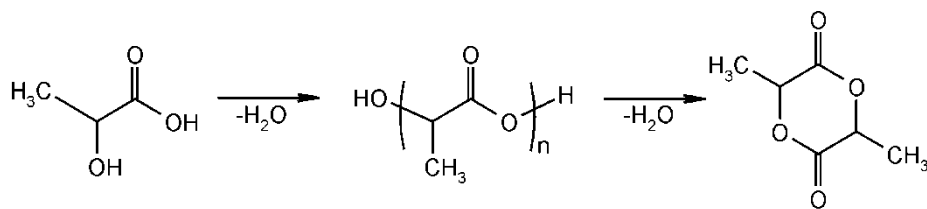
ЯМР ^1H -спектры регистрировали на спектрофотометре «AVANCE AV 300» фирмы «Bruker» при рабочей частоте 300 МГц и температуре 25 °С. В качестве внутреннего стандарта использовали гексаметилдисилоксан.

Синтез полимолочной кислоты прямой поликонденсацией молочной кислоты проводили в среде азеотропирующего растворителя, в качестве которого использовали толуол. В стеклянный реактор, снабженный мешалкой, насадкой Дина-Страка, термометром, загружали 80 %-ный раствор молочной кислоты (плотность 1,185 г/см³ при 20 °С) и первоначально удаляли присутствующую воду. Далее загружали 1 % хлорида олова или октоата олова и при температуре 130...150 °С осуществляли поликонденсацию до прекращения выделения реакционной воды. После отделения легколетучих компонентов получили стеклообразный продукт светло-желтого цвета, в результате перекристаллизации которого выделили светло-бежевый порошок. Молекулярные массы образцов полилактида, полученного в присутствии различных катализаторов, составили:

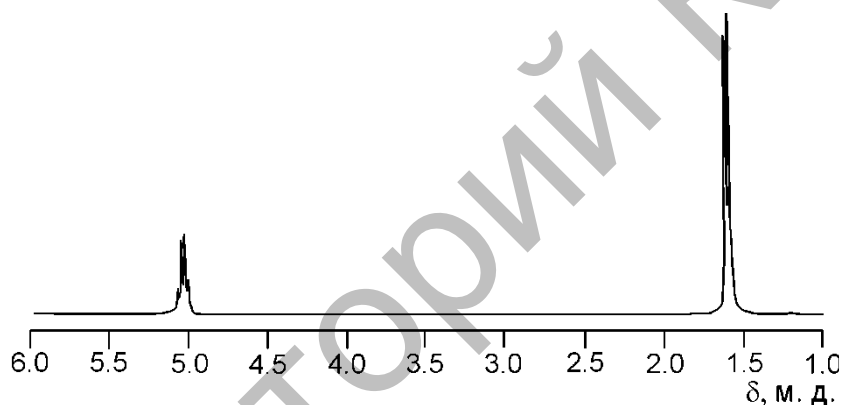
Катализатор	ММ, у.е.
Хлорид олова	690
Октоат олова	500

Поликонденсация молочной кислоты с использованием таких катализаторов, как хлорид и октоат олова позволяет получить только низкомолекулярную полимолочную кислоту.

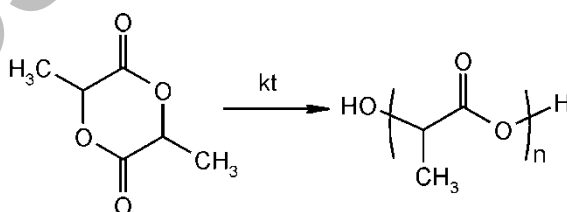
Одним из способов получения высокомолекулярной полимолочной кислоты является полимеризация с использованием в качестве исходного сырья циклического эфира молочной кислоты — лактида [5].



Получение лактида осуществляли в две стадии. На первой стадии производили отгонку воды из раствора молочной кислоты при нагреве смеси до температуры 110–125 °С при нормальном давлении. При этом вода легко отгоняется, до получения 90–95 %-ного раствора молочной кислоты. Дальнейшая отгонка растворной воды затруднена, поэтому для ее удаления применяли вакуум 30 мм рт. ст. При этом в приемнике конденсируется светло-желтый продукт. С целью очистки полученного лактида-сырца его перекристаллизовывали из толуола и получали белые кристаллы с температурой плавления 94,5 °С. Оценку чистоты полученного лактида осуществляли с помощью ЯМР ^1H -спектроскопии. На рисунке 1 представлен ЯМР ^1H -спектр лактида, на котором присутствуют две группы сигналов: дублет 1,60 и 1,62 м.д. (CH_3), квартет 5,02–5,09 м.д. (CH), что свидетельствует об отсутствии посторонних примесей. Полученный таким образом перекристаллизованный и высушенный лактид в дальнейшем использовали в качестве исходного продукта при получении полимолочной кислоты.

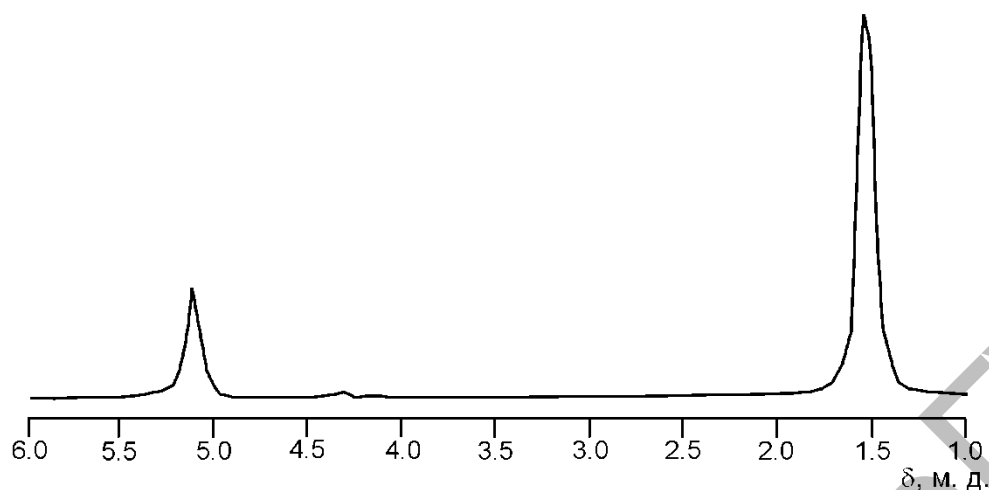
Рис. 1. ЯМР ^1H -спектр лактида

На второй стадии осуществляли полимеризацию лактида в присутствии октоата олова при температуре 150–170 °С в течение 3–6 ч.



После проведения полимеризации полученную смесь растворяли в хлороформе и подвергали очистке от низкомолекулярных примесей переосаждением в метанол. В результате фильтрования и сушки при 80 °С получали белый порошок без запаха, молекулярная масса которого составила 3000 у.е.

В ЯМР ^1H -спектре полимолочной кислоты наблюдаются интенсивные сигналы протонов CH_3 и CH групп в области 1,52 и 5,13 м.д. соответственно (рис. 2).

Рис. 2. ЯМР ^1H -спектр полимолочной кислоты*Вывод*

Найдены условия синтеза полимолочной кислоты с молекулярной массой, удовлетворяющие требованиям разработчиков биосовместимых имплантатов.

Исследования были выполнены в рамках гранта РФФИ 11-08-98032-р_сибирь_a и ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007–2012 годы» (ГК 6.512.11.2179).

References

1. Phomin V.A., Guzeyev V.V. Biodegradable polymers // Chemistry and Life. — 2005. — № 7. — P. 8–11.
2. Borisov Y. In the center of attention — biodegradable polymers // The chemical Journal. — № 5. — P. 68–71.
3. Rafael Auras, Loong-Tak Lim et al. Poly(lactic acid): Synthesis, structures, properties, processing, and application. — John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved, 2010. — 487 p.
4. Farrington D.W., Lunt J. et al. Poly(lactic acid) fibers // www.jimluntllc.com. — 2006. URL: <http://www.jimluntllc.com/publications/index.html> 25.09.2011).
5. Phomin V.A., Korovin L.P. et al. Investigation of the process of obtaining polylactic acid — base polymer biodegradable plastics // Plastics. — 2009. — № 12. — P. 11–17.