

JOANNA PAGACZ^{*)}, JOLANTA POLACZEK, JAN PIELICHOWSKI, MAGDALENA MIGDAŁ,
AGNIESZKA TOKARSKA

Politechnika Krakowska
Wydział Inżynierii i Technologii Chemicznej
Katedra Chemii i Technologii Tworzyw Sztucznych
ul. Warszawska 24, 31-155 Kraków

Zastosowanie promieniowania mikrofalowego w syntezie biodegradowalnego kopolimeru kwasu asparaginowego z kwasem mlekowym^{**)}

Streszczenie — Przedstawiono wyniki badań nad nową, polegającą na zastosowaniu promieniowania mikrofalowego metodą otrzymywania biodegradowalnego kopolimeru (PAL): kwasu asparaginowego (KA)-kwasu mlekowego (KM). Syntezę prowadzono w warunkach różnego stosunku molowego reagentów, temperatury i mocy promieniowania, w roztworze lub w stopie, bez użycia katalizatora oraz — dla porównania — w jego obecności (H_3PO_4). Oceniono również przebieg degradacji w roztworze soli fizjologicznej kopolimerów PAL otrzymywanych w stopie. Budowę chemiczną produktów scharakteryzowano za pomocą spektroskopii w podczerwieni (FT-IR) oraz protonowego magnetycznego rezonansu jądrowego (1H NMR). Metodą chromatografii żelowej (GPC) oznaczono ciężar cząsteczkowy tych produktów, a także określono ich właściwości termiczne wykorzystując do tego celu termogravimetrię (TG) oraz różnicową kalorymetrię skaningową (DSC). W zależności od doboru badanych, wyżej wymienionych warunków kopolimeryzacji, jak również metody jej prowadzenia uzyskano materiały różniące się ciężarem cząsteczkowym, krystalicznością, rozpuszczalnością oraz odpornością termiczną.

Słowa kluczowe: kwas mlekowy, kwas asparaginowy, kopolimery, promieniowanie mikrofalowe, budowa chemiczna, właściwości termiczne, degradacja.

APPLICATION OF MICROWAVE RADIATION IN THE SYNTHESIS OF ASPARTIC ACID/LACTIC ACID BIODEGRADABLE COPOLYMER

Summary — The results of investigations on the new method, based on microwave radiation use, of preparation of aspartic acid (KA)/lactic acid (KM) biodegradable copolymer (PAL) are presented. The syntheses were carried out at various molar ratios of reagents, different temperature and radiation dose, in the solution or bulk, without catalyst (H_3PO_4) or — for comparison — with it (Table 1—4). The course of degradation of PAL copolymers prepared in bulk, in physiological solutions was also evaluated (Fig. 1). Chemical structure of the products were characterized by infrared spectroscopy (FT-IR) (Fig. 2 and 3) and nuclear magnetic resonance (1H NMR) (Fig. 4). Molecular weights of the products (Table 5) were determined by gel permeation chromatography (GPC). Thermal properties were investigated by thermogravimetry (TG) (Fig. 5, Table 6) and differential scanning calorimetry (DSC) (Fig. 6 and 7, Table 7). Dependently on the method of copolymerization and its conditions the resulted materials varied in molecular weights, crystallinity, solubility and thermal stability.

Key words: lactic acid, aspartic acid, copolymers, microwave radiation, chemical structure, thermal properties, degradation.

Biodegradowalne materiały polimerowe stanowią obecnie przedmiot badań licznych ośrodków naukowych, głównie ze względu na konieczność ograniczania coraz wyższego stopnia zanieczyszczenia środowiska naturalnego. Rozwój ich technologii nie wynika jedynie

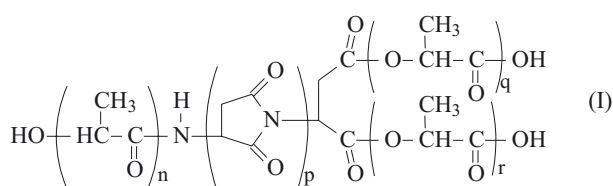
ze zdolności takich materiałów do biodegradacji, ale również ze specyficznych właściwości umożliwiających nowe zastosowania w dziedzinie medycyny, farmakologii bądź inżynierii biomedycznej [1—7]. Polimerom biodegradowalnym stawia się szczególne wymagania, wśród których można wymienić nietoksyczność, biokompatybilność, trombogenność oraz odporność chemiczną. Nietoksyczne muszą być zarówno same polimery, jak i produkty powstające wskutek ich rozpadu w or-

^{*)} Autor do korespondencji; e-mail: jpagacz@chemia.pk.edu.pl

^{**)} Artykuł zawiera treść wystąpienia przedstawionego w ramach Sekcji Polimerowej na 51. Zjeździe PTChem i SITPChem, który odbył się w Opolu w dniach 7—11 września 2008 r.

ganizmie, nie mogą też wywoływać stanów zapalnych bądź innych reakcji immunologicznych, a także zmian w płynach ustrojowych. Obecnie powszechnie wykorzystuje się pochodne kwasu mlekowego, czyli polilaktydy, oraz glikole poli(etylenowe) [8—12]. Coraz częściej też, ze względu na swoje specyficzne właściwości, zastosowanie znajdują poliaminokwasy, m.in. poli(kwas asparaginowy) (PKA) i jego pochodne [2, 8].

Wymienione biopolimery zazwyczaj poddaje się modyfikacji chemicznej albo fizycznej — w wyniku kopolimeryzacji bądź tworzenia fizycznych mieszanin następuje zmiana stopnia degradacji oraz zmniejszenie hydrofobowości lub krystaliczności polimeru [13—16]. W ostatnich latach rosnące zainteresowanie wzbudza kopolimer kwasu asparaginowego (KA) z kwasem mlekowym (KM) [wzór (I)].



Kopolimer ten, o symbolu PAL, można otrzymać bądź w wyniku bezpośredniej kopolimeryzacji obydwu komonomerów, bądź też kopolimeryzacji KA z cyklicznym laktydem przebiegającej z otwarciem pierścienia. Pierwsze doniesienia na temat syntezy PAL pochodzą z 1981 r. i dotyczą katalitycznej kopolimeryzacji termicznej KA z KM [17]. Syntezy prowadzono z zachowaniem stosunku molowego kwas asparaginowy:kwas mlekowy wynoszącego 1:(0,5—2), w obecności 0,2—0,35 % mas. katalizatora. Wydajność reakcji osiągała wartość ok. 40 %. Huang wraz ze współpracownikami [18] zrealizowali syntezę PAL z udziałem kwasów asparaginowego i mlekowego, poprzez produkty pośrednie wykazujące większą reaktywność niż monomery. Uzyskana struktura kopolimeru znacznie różniła się od struktury związku otrzymanego z zastosowaniem laktydu [19].

Podobne prace wykonywano również na Uniwersytecie w Lublinie. Syntetyzowane z udziałem KA oraz KM i laktydu kopolimery poddawano hydrolizie oraz badaniom dotyczącym zmiany właściwości w roztworach wodnych. Wytworzono też kompleksy kopolimeru z metalem (Zn^{+2}), wykorzystane następnie jako nośniki leku [20].

Budowa i właściwości PAL zależą od sposobu prowadzenia procesu jego wytwarzania i od rodzaju użytych monomerów, a to ze względu na różny osiągnięty stopień rozgałęzienia produktu i tendencję do blokowania grup końcowych. Otrzymany związek zawiera w swej strukturze zarówno fragmenty bezwodnej postaci poli(kwasu asparaginowego) (czyli polisukcynimidu), jak i segmenty poli(kwasu mlekowego) (PKM). Kopolimer powstający z udziałem laktydu ma większy ciężar cząsteczkowy i węższy jego rozkład niż kopolimer uzyskany w wyniku dehydrokondensacji KM.

PAL jest kopolimerem amorficznym o temperaturze zeszklenia $T_g = 50\text{—}60\text{ }^\circ\text{C}$. Jest rozpuszczalny w wielu rozpuszczalnikach organicznych, zwłaszcza węglowodorowych, natomiast nie rozpuszcza się w wodzie i metanolu. Stopień degradacji PAL jest mniejszy w porównaniu ze stopniem degradacji kopolimeru kwas mlekowy/kwas glikolowy (PLGA), ze względu na bardzo hydrofilowy charakter kwasu glikolowego [21, 22]. PAL łatwo ulega hydrolizie w środowisku zasadowym — powstaje sól rozpuszczalna w wodzie, np. sól sodowa. Sól ta (PALNa), a także sam kopolimer wykazują dobrą mieszalność z poli(kwasem mlekowym). Utworzone w ten sposób jednorodne mieszaniny zachowują przejrzystość poli(kwasu mlekowego) i jego inne korzystne właściwości, a ponadto łatwiej ulegają degradacji. Wykazano, że PAL może spełniać rolę środka antystatycznego oraz dodatku poprawiającego stabilność termiczną PKM. Układy PKM/PAL są odporne na hydrolizę w środowisku wodnym, co znacznie poszerza zakres ich zastosowań [23]. Kopolimer PAL wykorzystano również w mieszaninach z poli(bursztynianem butylenu) oraz poli(ϵ -kapolaktonem), w których pełnił rolę dodatku zwiększającego stopień degradacji nieenzymatycznej [9].

W Katedrze Chemii i Technologii Tworzyw Sztucznych Politechniki Krakowskiej opracowano nową, bezciśnieniową metodę syntezy kopolimeru kwasu asparaginowego z kwasem mlekowym z zastosowaniem promieniowania mikrofalowego i dzięki temu prowadzoną bez udziału katalizatora. Wyeliminowanie z procesu katalizatora pozwoliło na uzyskanie kopolimerów o wysokim stopniu czystości, które mogą być wykorzystane w inżynierii biomateriałów [24, 25].

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Materiały

- Kwas *D,L*-asparaginowy, producent S.P.Ch. Xenon ($T_f = 270\text{ }^\circ\text{C}$);
- kwas mlekowy, producent POCh Gliwice ($T_f = 18\text{ }^\circ\text{C}$, $d = 1,21\text{ g/cm}^3$);
- węglan propylenu (rozpuszczalnik), producent Fluka ($T_f = 242\text{ }^\circ\text{C}$, $d = 1,20\text{ g/cm}^3$);
- aceton, producent POCh Gliwice ($T_{wrz} = 56\text{ }^\circ\text{C}$, $d = 0,79\text{ g/cm}^3$);
- wodorotlenek sodu, producent POCh Gliwice ($d = 1,26\text{ g/cm}^3$);
- kwas *o*-fosforowy (katalizator), producent POCh Gliwice ($T_f = 42\text{ }^\circ\text{C}$, $d = 1,685\text{ g/cm}^3$).

Wszystkie te substancje stosowano bez dodatkowego oczyszczania.

Aparatura

Reakcje polikondensacji kwasu asparaginowego z kwasem mlekowym prowadzono metodą bezciśnieniową w reaktorze mikrofalowym firmy Milestone

o maksymalnej mocy 1000 W, zaopatrzonym w mieszadło magnetyczne oraz nasadkę azeotropową służącą do odprowadzania produktów ubocznych reakcji. Do reaktora podłączono też mikrokomputer umożliwiający sterowanie parametrami procesu, takimi jak: temperatura, moc promieniowania, czas syntezy oraz liczba realizowanych w procesie cykli (poszczególnych etapów reakcji o ściśle określonej temperaturze oraz mocy promieniowania mikrofalowego).

Ogólny sposób postępowania

Przy użyciu techniki mikrofalowej syntetyzowano kopolimery PAL prowadząc reakcję w stanie stopionym lub w roztworze, bez udziału katalizatora lub z jego udziałem.

Zbadano wpływ poszczególnych parametrów, tj. temperatury reakcji, stosunku molowego reagentów, czasu trwania procesu oraz mocy promieniowania mikrofalowego na budowę i właściwości powstających produktów. Określono ponadto zależność wydajności reakcji kopolimeryzacji od obecności katalizatora. Niektóre kopolimery poddano degradacji w roztworze soli fizjologicznej (0,9 % NaCl) oraz hydrolizie za pomocą roztworu NaOH.

Synteza PAL w roztworze

Wykonano szereg reakcji kopolimeryzacji kwasu asparaginowego z kwasem mlekowym w reaktorze mikrofalowym, pod ciśnieniem atmosferycznym, stosując jako rozpuszczalnik węglan propylenu (por. tabele 1 i 2) [26, 27]. Początkowo proces prowadzono w przedziale temperatury 110—180 °C, w ciągu 25—56 min i pod działaniem promieniowania o mocy z zakresu 150—325 W, ale — ze względu na niewielkie wydajności — w dalszych badaniach zmieniano wartość tych parametrów. W zależności od stosunku molowego reagentów (np. próbki PAL A i PAL B w tabeli 1) oraz obecności katalizatora (PAL E), stosowano różną moc promieniowania mikrofalowego wystarczającą do tego, aby doprowadzić mieszaninę do zadanej w danym cyklu temperatury. Reakcję prowadzono do chwili zakończenia wydzielania się produktu ubocznego (przede wszystkim wody) o pH w przedziale 2—3, którego ilość zależała od ilości użytych substratów. Barwa mieszaniny reakcyjnej zmieniała się w toku procesu z beżowej na ciemnobrązową. Uzyskany produkt wytrącano metanolem bądź mieszaniną metanolu i wody (stosunek obj. MeOH:H₂O = 7:3).

Synteza PAL w stanie stopionym

Synteza kopolimeru PAL prowadzona w stanie stopionym jest najczęściej stosowaną metodą jego otrzymywania. W ramach badań opisywanych w niniejszej publikacji zrealizowano tego typu reakcje kopolimeryzacji KA z KM w reaktorze mikrofalowym, pod ciśnieniem

atmosferycznym (por. tabele 3 i 4) określając wpływ temperatury (I zakres 110—145 °C, II zakres 160—200 °C), czasu reakcji, mocy promieniowania oraz dodatku katalizatora (3 lub 20 % H₃PO₄) na wydajność procesu.

Dla porównania wpływu promieniowania mikrofalowego na syntezę kopolimeru PAL realizowano ją również w warunkach ogrzewania konwencjonalnego, wg metody opracowanej przez Jain'a [17] (próbki PAL 6). Kwas mlekowy i kwas asparaginowy, w stosunku molowym 1:3 ogrzewano przy tym przez 5 h w obecności 3 % mas. katalizatora (kwasu *o*-fosforowego) w temp. 150 °C.

Degradacja PAL

Badania degradacji kopolimerów PAL (wyłącznie otrzymanych w stanie stopionym) wykonano zgodnie z normą PN-EN ISO 10993-13. Do wybranych próbek, każdej o masie 2 g, dodawano po 20 ml wodnego roztworu NaCl o stężeniu 0,9 % (tzw. soli fizjologicznej). Następnie utrzymywano je w ciągu 30 dni w temp. 37 °C. Badano zmiany pH roztworów po 1, 2, 3, 7, 15 i 30 dniach, za pomocą pehametru CP-411 firmy Elmetron, z elektrodą typu ERH-111 firmy Hydromet. O postępie degradacji świadczył spadek wartości pH.

Metody analizy kopolimerów

Spektroskopia FT-IR

Widma kopolimerów rejestrowano za pomocą spektrofotometru IR firmy Biorad WIN-IR typu FS 165. Probki do analizy otrzymywano w wyniku tabletkowania z KBr.

Spektroskopia ¹H NMR

Próbki kopolimerów o masie ok. 10 mg badano aparatem Merkury-300 typu Varian. Rozpuszczalnikiem był sulfotlenek dimetylowy (DMSO).

Analiza termiczna

Próbki o masie ok. 2,6 mg analizowano termogravimetrycznie (TG) przy użyciu instrumentu Netzsch TG-209 z szybkością 10 deg/min, w atmosferze argonu, w zakresie temp. 20—650 °C.

Analizę DSC wykonano stosując urządzenie Netzsch DSC-200. Probki kopolimerów o masie ok. 3 mg ogrzewano jednokrotnie w zamkniętych naczynkach aluminiowych, w przedziale temp. 20—300 °C, z szybkością ogrzewania 10 deg/min, w atmosferze argonu.

Chromatografia żelowa (GPC)

Ciężary cząsteczkowe kopolimerów PAL oznaczano metodą GPC przy użyciu aparatu Knauer wyposażonego w detektor reflektometryczny oraz kolumnę Polysep GFC-P4000 (Shimadzu). Do analizy pobierano próbki o objętości 20 µl, następnie poddawano je hydrolizie w środowisku zasadowym w celu przeprowadzenia

w sól rozpuszczalną w wodzie. Pomiar prowadzono w ciągu 40 min, w temp. 35 °C; przepływ fazy wyniósł 0,5 ml/min.

WYNIKI I ICH OMÓWIENIE

Synteza PAL

W wyniku reakcji prowadzonej w roztworze węgla-
nu propylenu otrzymano kopolimery w postaci beżo-
wych lub kremowych proszków, rozpuszczalne w aceto-
nie, DMSO i THF (beżowy osad), a nierozpuszczalne w
wodzie, metanolu i chlorku metylenu.

T a b e l a 1. Parametry syntezy w roztworze i wydajności kopolimerów PAL

T a b l e 1. Parameters of syntheses and yields of PAL copolymers prepared in solution

Symbol próbki	Stosunek molowy KA:KM	Warunki reakcji			Wydajność, %	Objętość produktu ubocznego, ml
		temperatura, °C	czas min	moc, W		
PAL A	1:1,0	158—187	40	480—510	58	5,38
PAL B	1:1,4	160—200	52	440—490	26	2,10
PAL C	1:1,5	170—220	52	460—497	27	2,15
PAL D	1,9:1	160—190	40	480—510	78	7,62
PAL E ⁾	1:1,5	170—220	32	460—490	42	1,60

⁾ PAL E — PAL otrzymany w obecności 3 % mas. *o*-H₃PO₄.

T a b e l a 2. Warunki syntezy w roztworze wybranych kopolimerów PAL w kolejnych cyklach procesu

T a b l e 2. Conditions of syntheses of selected PAL copolymers prepared in solution, in the subsequent cycles of the process

KA:KM = 1:1,5 (PAL C)				KA:KM = 1,9:1 (PAL D)			
cykl	czas min	temp. °C	moc W	cykl	czas min	temp. °C	moc W
1	5	170	460	1	5	160	480
2	2	180	465	2	4	160	485
3	2	190	470	3	7	170	490
4	2	220	485	4	10	180	500
5	8	200	490	5	14	190	510
6	3	200	485				
7	10	190	470				
8	20	180	460				

Reakcje prowadzone we wstępnej fazie badań (nie-
ujęte w tabeli 1) charakteryzowały się niewielką wydaj-
nością. Wzrost wydajności spowodowała zwłaszcza
zmiana stosunku molowego reagentów; w przypadku
dodatku katalizatora wydajność wzrosła z 27 % do 42 %
(por. PAL C i PAL E, tabele 1 i 2). Jak widać, wyraźny
wpływ na wydajność procesu ma stosunek molowy rea-
gentów, a także temperatura procesu. W przypadku
zwiększenia udziału kwasu asparaginowego (PAL D)
wydajność reakcji wzrosła do 78 %. Z kolei, prowadze-
nie reakcji w zbyt wysokiej temperaturze (PAL C) praw-

dopodobnie powoduje degradację powstającego kopoly-
meru, a tym samym zmniejsza wydajność procesu.

T a b e l a 3. Parametry syntezy w stanie stopionym i wydajności kopolimerów PAL

T a b l e 3. Parameters of syntheses and yields of PAL copolymers prepared in bulk

Symbol próbki	Warunki reakcji			Wydajność, %	Objętość produktu ubocznego, ml
	temp., °C	czas min	moc, W		
I zakres temperatury (KA:KM = 1:3)					
PAL 1	110—140	68	450—525	58	3,80
PAL 2	130—145	45	510—540	55	4,01
PAL 3	120—140	40	470—530	57	3,67
PAL 4	130—145	35	510—540	64	4,32
PAL 5	130—140	35	510—530	54	3,55
PAL 6 ⁾	150	300	—	15	9,38
II zakres temperatury (KA:KM = 1:5)					
PAL 7	160—200	44	480—530	56	7,62
PAL 8	160—200	34	460—500	46	6,70
PAL 9	160—190	24	460—500	38	5,38
PAL 10	160—180	29	470—500	47	5,09
PAL 11	160—190	31	480—510	40	6,34

⁾ PAL 6 — PAL otrzymany z ogrzewaniem konwencjonalnym i wobec 3 % mas. katalizatora H₃PO₄.

T a b e l a 4. Warunki syntezy w stanie stopionym wybranych kopolimerów PAL w kolejnych cyklach procesu

T a b l e 4. Conditions of syntheses of selected PAL copolymers prepared in bulk, in the subsequent cycles of the process

KA:KM = 1:3 (PAL 4)				KA:KM = 1:5 (PAL 10)			
cykl	czas min	temp. °C	moc W	cykl	czas min	temp. °C	moc W
1	3	130	510	1	5	160	470
2	5	135	520	2	5	165	480
3	10	140	530	3	5	170	490
4	10	145	540	4	5	180	500
5	7	140	530	5	9	170	490

W wyniku reakcji kopolimeryzacji realizowanych
w stanie stopionym uzyskano PAL o zróżnicowanych
właściwościach. Kopolimery otrzymywane w niższej
temperaturze, z zachowaniem stosunku molowego
KA:KM = 1:3 (PAL 1—5, tabele 3 i 4) mają postać niehi-
groskopijnego proszku o barwie od jasnobrązowej, aż po
ciemnobrązową, natomiast produkty syntetyzowane w
wyższej temperaturze (II zakres) i w stosunku molo-
wym KA:KM = 1:5 (PAL 7—11, tabele 3 i 4) zmieniają
barwę od jasnopomarańczowej po ciemnobrązową. Zau-
ważono ponadto, że w przypadku zastosowania krótszego
czasu syntezy oraz mniejszej mocy promieniowa-
nia mikrofalowego powstają związki o właściwościach
higroskopijnych. Można to tłumaczyć faktem, że w ta-
kich warunkach zachodziła głównie polimeryzacja kwa-

su mlekowego, a więc wytworzony kopolimer charakteryzował się dużym udziałem fragmentów liniowych higroskopijnego PKM. W wyższej temperaturze następowała również polimeryzacja kwasu asparaginowego, powstający kopolimer zawierał zatem cykliczne fragmenty (niehigroskopijnego) polisukcynimidu.

Wszystkie otrzymane tą metodą produkty, podobnie jak próbki PAL uzyskiwane w roztworze, charakteryzują się dobrą rozpuszczalnością w acetonie, THF i DMSO, są natomiast nierozpuszczalne w wodzie. Niewielkie różnice w stosowanej podczas reakcji mocy promieniowania mikrofalowego wynikają z pojawiających się w toku kopolimeryzacji trudności związanych z osiągnięciem zadanej programem temperatury.

Jak wynika z tabeli 3, dużą wydajność reakcji prowadzonej w fazie stopionej można uzyskać już w I zakresie temperatury, po upływie 35 minut. Największy wpływ na wydajność procesu ma temperatura i moc promieniowania mikrofalowego — najlepszą wydajność uzyskano bowiem podnosząc maksymalną temperaturę procesu, z zachowaniem mocy promieniowania na poziomie 530—540 W. Okazało się, że większa moc promieniowania (nieuwzględniona w tabelach) powodowała spadek wydajności reakcji.

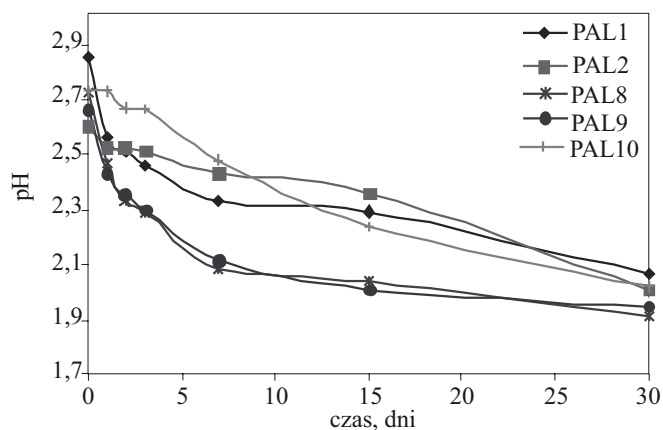
W przypadku syntez prowadzonych w II zakresie temperatury można zaobserwować, że czas reakcji w warunkach większej mocy promieniowania, nie wpływa w decydujący sposób na wydajność reakcji kopolimeryzacji.

W celu określenia wpływu katalizatora, przeprowadzono reakcje z ogrzewaniem mikrofalowym w połączeniu z obecnością kwasu ortofosforowego(V) w ilościach 3 % i 20 % mas. w stosunku do mieszaniny reakcyjnej (próbki nieuwzględnione w tabeli 4). Zastosowanie w syntezie kopolimeru 3 % mas. H_3PO_4 jako katalizatora spowodowało skrócenie czasu reakcji z 35 min do 20 min, ale nie wpłynęło na poprawę wydajności, natomiast zwiększenie tej ilości do 20 % mas. zmniejszyło wydajność procesu.

Uogólniając przedstawione wyniki dotyczące obu wariantów syntezy PAL, można stwierdzić, że optymalne warunki prowadzenia kopolimeryzacji w roztworze to: stosunek molowy KA:KM = 1:1 lub 1,9:1, zakres temp. 158—189 °C, czas 40 min, moc 480—510 W, w stanie stopionym natomiast — stosunek molowy KA:KM = 1:3, zakres temp. 130—145 °C, czas 35 min, moc 510—540 W.

Degradacja PAL

Podczas degradacji kopolimerów otrzymanych w fazie stopionej zaobserwowano zmianę barwy próbek z ciemnożółtej na ciemnobrązową. Na rysunku 1 pokazano zmiany pH roztworów kopolimerów zachodzące podczas degradacji w roztworze soli fizjologicznej — wynika z nich, że najintensywniej degradacja PAL zachodzi w ciągu pierwszych 24 h. Na podstawie zmiany



Rys. 1. Zmiana pH roztworu soli fizjologicznej podczas degradacji kopolimerów PAL otrzymanych w fazie stopionej
Fig. 1. pH change of physiological solution during degradation of PAL copolymers prepared in bulk

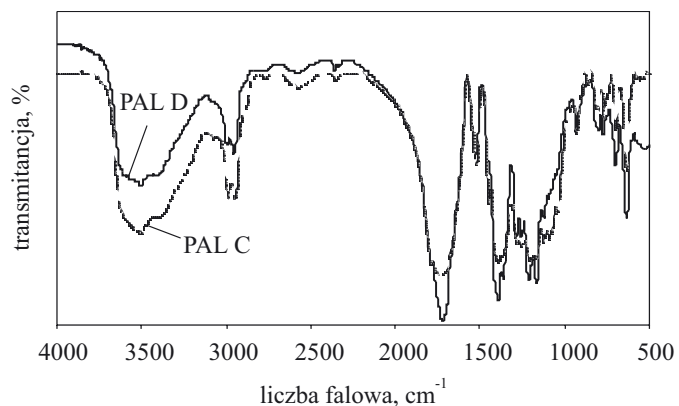
pH można też sądzić, że intensywność i stopień degradacji zależą od warunków otrzymywania kopolimeru.

Analiza PAL

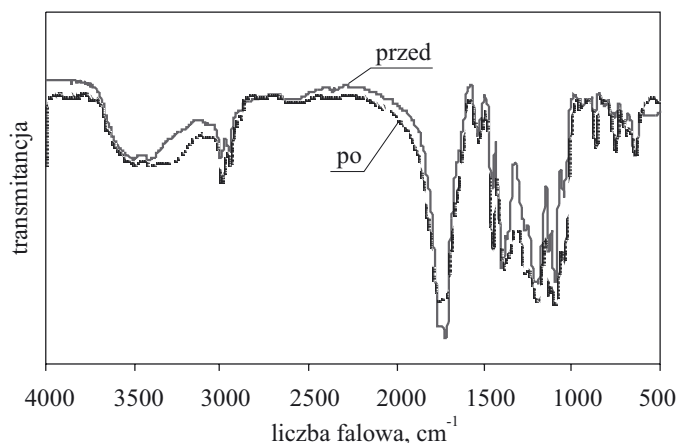
FT-IR

Widma FT-IR otrzymanych przez nas kopolimerów PAL są do siebie podobne, bez względu na warunki reakcji kopolimeryzacji. W widmie produktów otrzymanych zarówno w roztworze, jak i w stopie jest widoczne pasmo przy ok. 1719 cm^{-1} świadczące o obecności w strukturze PAL pierścienia imidowego lub ugrupowania kwasowego ($1718\text{—}1725\text{ cm}^{-1}$) (rys. 2). Charakterystyczne jest również wyraźne pasmo przy ok. 1530 cm^{-1} , tzw. II pasmo amidowe, odpowiadające drganiom deformacyjnym wolnej grupy NH. Dublet w zakresie $3409\text{—}3500\text{ cm}^{-1}$ potwierdza obecność wolnej grupy NH_2 .

W widmach FT-IR kopolimeru przed i po degradacji nie obserwuje się istotnych różnic (rys. 3). Niewielkie



Rys. 2. Widmo FT-IR kopolimerów PAL C i PAL D (por. tabela 1) otrzymanych w roztworze
Fig. 2. FT-IR spectra of PAL C and PAL D copolymers (see Table 1), prepared in solution



Rys. 3. Widmo FT-IR kopolimerów PAL otrzymanych w stopie, przed (PAL 2) i po degradacji (PAL 2d)

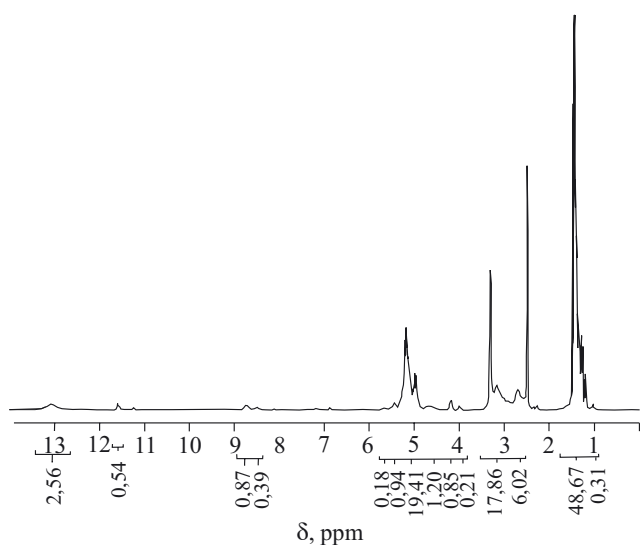
Fig. 3. FT-IR spectra of PAL copolymers prepared in bulk, before PAL 2 and after degradation (PAL 2d)

przesunięcia w obszarze 3415—3550 cm^{-1} mogą świadczyć o degradacji amidowych fragmentów łańcucha kopolimeru, natomiast deformacja pasma w obszarze 1401—1200 cm^{-1} , pozwala przypuszczać, że rozkładowi ulegają również fragmenty estrowe.

^1H NMR

W widmach ^1H NMR kopolimerów PAL otrzymanych w odmiennych warunkach istotne różnice występują jedynie w intensywności pików, a nie w obecności i położeniu sygnałów. Typowe widmo PAL przedstawia rys. 4.

Sygnały przy ok. 1,3 i 5,2 ppm pochodzą, odpowiednio, od protonów grupy metylowej i metinowej segmentów poli(kwasu mlekowego), a sygnały przy ok. 5,4 ppm oraz 4,2 ppm świadczą o obecności w PAL końcowych grup hydroksylowej i metylowej również z PKM. Multi-



Rys. 4. Przykład widma ^1H NMR kopolimeru PAL uzyskane-go w stopie, stosunek molowy KA:KM = 1:3

Fig. 4. Example of ^1H NMR spectrum of PAL copolymer, prepared in bulk. Molar ratio KA:KM = 1:3

plet w obszarze 2,7—3,2 ppm odpowiada protonom grupy metylenowej jednostek sukcyimidowych (SI), natomiast wspomniany już sygnał przy $\delta = 5,2$ ppm pochodzi od protonów grupy CH z segmentu SI. Można również zidentyfikować sygnały grupy amidowej przy ok. 8,7 ppm oraz grupy karboksylowej przy $\delta = 11,6$ ppm. W widmach uzyskanych kopolimerów są więc obecne opisane w literaturze pasma absorpcji oraz piki charakterystyczne dla struktury PAL [19].

GPC

Tabela 5 przedstawia uzyskane metodą GPC wartości ciężarów cząsteczkowych PAL. Jak widać, w zależności od parametrów reakcji kopolimeryzacji, można otrzymać produkty o \overline{M}_w z przedziału 18 000—196 000. Kopolimery o mniejszych ciężarach cząsteczkowych powstają podczas reakcji w roztworze, wytwarzanie natomiast kopolimerów o dużej wartości \overline{M}_w wymaga zastosowania większej mocy promieniowania mikrofalowego oraz prowadzenia reakcji w stanie stopionym.

T a b e l a 5. Ciężary cząsteczkowe kopolimerów PAL^{*)}

T a b l e 5. Molecular weights of PAL copolymers

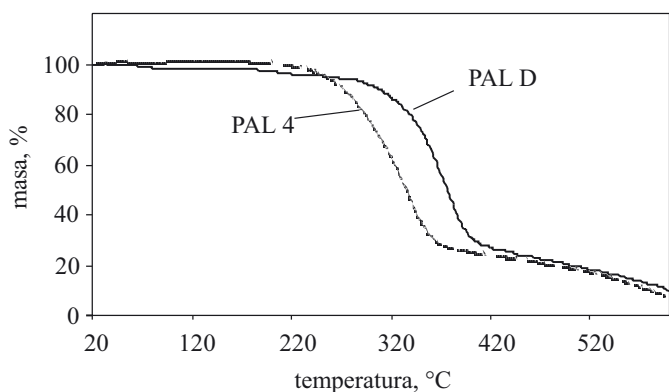
	Próbka	\overline{M}_w , g · mol ⁻¹	\overline{M}_n , g · mol ⁻¹	$\overline{M}_w/\overline{M}_n$
W stopie	PAL 1	196 000 (920)	157 000 (910)	1,25 1,02
	PAL 2	93 700 (4420) (740)	77 400 (4100) (730)	1,21 1,08 1,01
	PAL 3	159 000 (2600)	128 000 (2400)	1,24 1,06
	PAL 4	146 600 (2610)	119 000 (2500)	1,23 1,06
W roz- tworze	PAL A	12 000 (3600) (700)	10 800 (3400) (700)	1,12 1,07 1,01
	PAL C	18 600 (3100)	16 300 (2900)	1,14 1,06
	PAL D	18 000 (3700) (890)	15 900 (3500) (870)	1,14 1,07 1,01

^{*)} Wartości w nawiasie dotyczą frakcji oligomerowych.

Analiza GPC wykazała, że w procesie kopolimeryzacji powstają też frakcje oligomerowe o stosunkowo niewielkich ciężarach cząsteczkowych, oznaczanie zaś ciężaru próbki PAL 2 po 30 dniach degradacji (wyniki nieuwzględnione w tabeli 5) dowiodło, że pod wpływem hydrolizy w roztworze soli fizjologicznej również tworzą się oligomery o \overline{M}_w ok. 400.

Właściwości termiczne

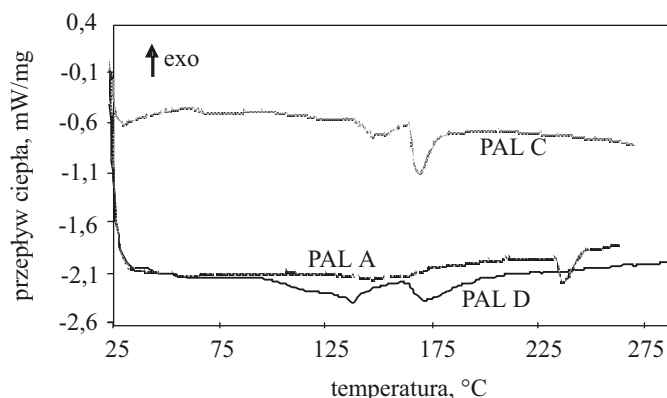
Na podstawie badań TG stwierdzono, że proces degradacji zachodzi, praktycznie biorąc, jednoetapowo, co



Rys. 5. Krzywe termograwimetryczne kopolimerów PAL D i PAL 4

Fig. 5. Thermogravimetric curves of PAL D and PAL 4 copolymers

wskazuje na jednolitą strukturę produktu. Kopolimery otrzymywane w roztworze wykazują większą stabilność termiczną (temperatura początku rozkładu badanych próbek T_p wynosi 318 °C) niż uzyskane w stopie (T_p mieści się w przedziale 266—283 °C). Jak wynika z tabeli 6, największy ubytek masy obserwowany jest na I etapie w przedziale temperatury 137—425 °C w odniesieniu do próbki PAL 3 otrzymanej w fazie stopionej i w przedzia-



Rys. 6. Krzywe DSC kopolimerów PAL A, PAL C i PAL D otrzymanych w roztworze

Fig. 6. DSC curves of PAL A, PAL C, and PAL D copolymers, prepared in solution

produkt ten zawierał głównie segmenty poli(kwasu asparaginowego) o wyższej temperaturze topnienia niż poli(kwas mlekowy).

Odmienne właściwości wykazują kopolimery otrzymane w fazie stopionej, charakteryzują się bowiem dwiema wartościami temperatury zeszklenia i rozmytym pikiem topnienia, co dowodzi obecności w nich głównie fazy amorficznej (rys. 7, tabela 7).

T a b e l a 6. Charakterystyka termostabilności kopolimerów PAL (metodą TGA)

T a b l e 6. Thermal stability characteristics of PAL copolymers

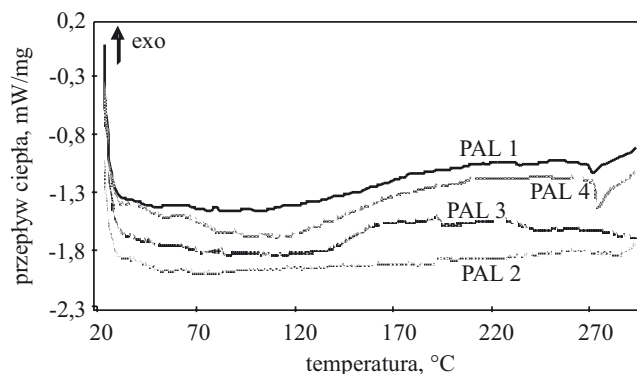
Próbka	I etap				II etap		
	badany zakres temp., °C	$T_{pocz.}$, °C	$T_{maks.}$, °C	ubytek masy, %	badany zakres temp., °C	$T_{maks.}$, °C	ubytek masy, %
PAL 1	157—429	283	339	75,16	429—647	—	23,09
PAL 2	151—410	266	333	80,13	410—629	573	18,02
PAL 3	137—425	269	348	82,40	427—648	—	15,66
PAL 4	143—420	275	336	76,88	421—597	—	17,13
PAL A	226—453	318	369	71,92	453—646	—	18,80
PAL D	263—443	334 ^{a)}	376	70,67	443—646 ^{b)}	—	20,80

^{a)} Drugi etap degradacji (pierwszy związany jest z odparowaniem wody, rozpuszczalnika lub nieprzereagowanego monomeru).

^{b)} Trzeci etap degradacji.

le 226—453 °C w przypadku kopolimeru PAL A wytworzonego w rozpuszczalniku. W zakresie wyższych wartości temperatury (II etap) zachodzi powolny rozkład aż do ok. 640 °C, praktycznie biorąc, bez stałej pozostałości (rys. 5, tabela 6). Prawdopodobnie jako pierwsze rozpadają się wiązania amidowe i estrowe charakteryzujące się najmniejszą energią.

Analiza DSC wykazała, że otrzymane kopolimery różnią się strukturą krystaliczną w zależności od warunków syntezy. Produkty otrzymywane w rozpuszczalniku charakteryzowały się obecnością dwóch rodzajów kryształów, przy czym kopolimer uzyskany w reakcji w stosunku molowym KA:KM = 1:1 (PAL A) uległ stopieniu jednoetapowo i w wyższej temperaturze niż pozostałe próbki (rys. 6). Można zatem przypuszczać, że



Rys. 7. Krzywe DSC kopolimerów PAL 1, PAL 2, PAL 3 i PAL 4 otrzymanych w stopie

Fig. 7. DSC curves of PAL 1, PAL 2, PAL 3, and PAL 4 copolymers, prepared in bulk

T a b e l a 7. Wyniki badania kopolimerów PAL metodą DSC
T a b l e 7. DSC results of PAL copolymers investigations

Próbka	T_g , °C	T_m , °C	Ciepło topnienia, H_m , J · g ⁻¹
PAL A	55	237	-12,96
PAL C	72	153 172	-11,80 -25,71
PAL D	55	138 172	-24,85 -19,97
PAL 1	43 68	268	—
PAL 2	48	pik rozmyty	—
PAL 3	49 72	pik rozmyty	—
PAL 4	46 73	272	-9,51

PODSUMOWANIE

Opracowano nową, niewymagającą użycia katalizatora, metodę syntezy biodegradowalnego wielkocząsteczkowego kopolimeru kwasu asparaginowego z kwasem mlekowym wykorzystującą technikę mikrofalową. W zależności od parametrów syntezy otrzymano produkty o rozmaitych średnich ciężarach cząsteczkowych (zawierające frakcje oligomeryczne), różniące się też odpornością termiczną i zawartością fazy krystalicznej. Stwierdzono, że kopolimery PAL ulegają degradacji w roztworze soli fizjologicznej, nie zmieniając przy tym swojej budowy chemicznej. Wykazano, że proces degradacji prowadzi do powstania małocząsteczkowych oligomerów. Analiza FT-IR i ¹H NMR potwierdziła obecność w widmach produktów pasm absorpcji oraz pików charakterystycznych dla struktury kopolimerów PAL opisanych w literaturze.

Kopolimery PAL wytwarzane w warunkach promieniowania mikrofalowego — ze względu na interesujące właściwości — mogą znaleźć zastosowanie w inżynierii biomateriałów.

LITERATURA

1. Kohn J., Welsh W. J., Knight D.: *Biomaterials* 2007, **28**, 4171.

2. Conrad U.: *Trends Plant Sci.* 2005, **10**, 511.
3. Furth M. E., Atala A., Van Dyke M. E.: *Biomaterials* 2007, **28**, 5068.
4. Karp J. M., Langer R.: *Curr. Opin. Biotech.* 2007, **18**, 454.
5. Mohanty A. K., Misra M., Hinrichsen G.: *Macromol. Mater. Eng.* 2000, **276/277**, 1.
6. Vert M.: *Prog. Polym. Sci.* 2007, **32**, 755.
7. Bajer K., Kaczmarek H.: *Polimery* 2007, **52**, 13.
8. Nair L. S., Laurencin C. T.: *Prog. Polym. Sci.* 2007, **32**, 762.
9. Yu L., Dean K., Li L.: *Prog. Polym. Sci.* 2006, **31**, 576.
10. Olędzka E., Sobczak M., Kołodziejski W. L.: *Polimery* 2007, **52**, 795.
11. Foltynowicz Z., Jakubiak P.: *Polimery* 2002, **47**, 769.
12. Duda A., Penczek S.: *Polimery* 2003, **48**, 16.
13. Won C.-Y., Chu C.-C., Lee J. D.: *Polymer* 1998, **39**, 6677.
14. Stachurek L., Pielichowski K.: „3rd International Seminar on Modern Polymeric Materials for Environmental Applications”, Kraków, 14—16 maja 2008.
15. Stachurek L., Pielichowski K.: *Czasopismo Techniczne Środowisko* 2006, **103**, 61.
16. Wang P., Ando L.: *J. Mol. Str.* 1999, **508**, 97.
17. Jain G. L., Ray A. R.: *Makromol. Chem.* 1981, **182**, 2557.
18. Huang Y. S., Cui F. Z.: *Curr. Appl. Phys.* 2005, **5**, 546.
19. Shinoda H., Assou Y., Suetsugu A., Tanaka K.: *Macromol. Biosci.* 2003, **3**, 34.
20. Gricar M., Žagar E., Kržan A., Žigon M.: *Materiali in Tehnologije* 2006, **40**, nr 4, 161.
21. *Pat. USA* 6 372 880 B1 (2002).
22. *Pat. USA* 5 478 919 (1995).
23. Shinoda H., Asou Y., Kashima T., Kato T., Tseng Y., Yagi T.: *Polym. Degrad. Stab.* 2003, **80**, 241.
24. Pagacz J., Pielichowski J., Polaczek J.: „A new method of synthesis of aspartic acid/lactic acid copolymers under microwave field” w przygotowaniu do druku.
25. Pagacz J., Pielichowski J., Polaczek J.: „IXth International Conferences on Frontiers of Polymers and Advanced Materials”, 8—12 lipca 2007, Kraków, Book of abstracts 2007, str. 325.