

KATARZYNA JASZCZ^{*)}, JAN ŁUKASZCZYK, MONIKA ŚMIGA-MATUSZOWICZ

Politechnika Śląska

Katedra Fizykochemii i Technologii Polimerów

ul. M. Strzody 9, 44-100 Gliwice

Nowe biodegradowalne polimery biomedyczne na bazie kwasu bursztynowego

Streszczenie — W niniejszym przeglądzie literaturowym (41 poz. lit.), przedstawiono nowe funkcjonalne poliestry i poli(estro-bezwodniki) otrzymywane na bazie kwasu bursztynowego. Opisano właściwości poli(bursztynianu 3-alliloksy-1,2-propylenu), możliwości jego wykorzystania jako składnika biodegradowalnych cementów kostnych oraz metody utleniania grup allilowych w łańcuchach bocznych do innych grup funkcyjnych, w tym epoksydowych, umożliwiających wykorzystanie uzyskanych żywic poliestrowo-epoksydowych do formowania biodegradowalnych implantów kości. Przedstawiono rozwiązania dotyczące syntezy poli(estro-bezwodników) opartych na oligo(bursztynianie 3-alliloksy-1,2-propylenu). W celu wytworzenia polimerów o zróżnicowanych właściwościach stosowano różne alifatyczne kwasy dikarboksylowe. Omówiono również możliwości konstruowania z wybranych poli(estro-bezwodników), układów polimer-lek w postaci mikrosfer. Otrzymane mikrosfery o strukturze porowatej mogą być wykorzystane w systemach kontrolowanego uwalniania leków dostarczanych do organizmu na drodze inhalacji.

Słowa kluczowe: kwas bursztynowy, funkcjonalne poliestry, poli(estro-bezwodniki), biodegradowalne cementy kostne, mikrosfery.

NEW BIODEGRADABLE BIOMEDICAL POLYMERS BASED ON SUCCINIC ACID

Summary — A short review with 41 references on new functional polyesters and poly(ester-anhydride)s based on succinic acid is presented. The properties of poly(3-allyloxy-1,2-propylene succinate) and its possible use as a component of biodegradable bone cements are discussed. The methods for the oxidation of pendant allyl groups to other functional groups, including epoxy, with formation of polyester-epoxy resins potentially used in the preparation of biodegradable bone implants, are described. The second part of the article concerns various synthetic methods available for the preparation of poly(ester-anhydride)s based on oligo(3-allyloxy-1,2-propylene succinate). In order to obtain poly(ester-anhydride)s with different properties, various aliphatic dicarboxylic acids were employed in the syntheses. Also, the possibility of using selected poly(ester-anhydride)s for the construction of microsphere polymer-drug systems is discussed. The microspheres with porous structure can be used in controlled pulmonary drug delivery.

Keywords: succinic acid, functional polyesters, poly(ester-anhydride)s, biodegradable bone cements, microspheres.

Od wielu lat obserwuje się stale rosnące zainteresowanie polimerami biodegradowalnymi, głównie ze względu na ich nieszkodliwość dla środowiska naturalnego. Zakres wykorzystywania takich polimerów jest coraz szerszy, ale bardzo ważnym obszarem są zastosowania biomedyczne, w których znaczenie mają unikatowe właściwości takich materiałów, zwłaszcza zdolność do bioresorpcji w tkankach organizmu w pożądanym okresie. Biodegradowalnymi polimerami, najczęściej używanymi obecnie w medycynie i farmacji, są termoplastyczne poliestry otrzymywane z laktydu, glikolidu i ϵ -kapro-

laktonu [1]. Ważne są też inne poliestry alifatyczne, zawierające specyficzne boczne grupy funkcyjne umożliwiające chemiczne połączenie ich łańcuchów z substancjami bioaktywnymi. Ze względu jednak na obecność bocznych grup funkcyjnych w łańcuchu polimeru, ich synteza jest bardziej złożona i trudna. Rozwiązanie stanowi użycie monomerów z udziałem grup funkcyjnych nieaktywnych podczas polireakcji.

Od wielu lat nasz zespół prowadzi badania nad syntezą i właściwościami biodegradowalnych polimerów funkcjonalnych, zawierających grupy allilowe [2–4]. Zastosowanie do syntezy takich polimerów nietoksycznego kwasu bursztynowego pozwala mieć nadzieję, że

^{*)} Autor do korespondencji; e-mail: Katarzyna.Jaszcz@polsl.pl

będą one mogły być wykorzystywane w medycynie. Używany jako substrat kwas bursztynowy będący również produktem degradacji hydrolitycznej wytwarzanych polimerów, zaliczany jest do związków biorących udział w cyklu Krebsa w organizmie człowieka. Istnieje więc szansa, że kwas bursztynowy powstający w wyniku degradacji włączy się w naturalny cykl przemiany materii. Kwas bursztynowy produkowany do tej pory na skalę przemysłową, tradycyjną metodą katalitycznego uwodornienia bezwodnika maleinowego, może być też otrzymywany metodami mikrobiologicznej fermentacji surowców odnawialnych z wykorzystaniem szczepów bakterii *Actinobacillus succinogenes*. Obecnie trwają zaawansowane prace nad komercjalizacją wspomnianych metod [5–7]. Kwas bursztynowy pochodzenia biotechnologicznego będzie wykorzystywany głównie do produkcji biodegradowalnych (ko)poliesterów alifatycznych, syntetyzowanych obecnie przez wiele firm na świecie [8]. Przykładem poliesterów dostępnych w handlu pod nazwą Bionolle są: poli(bursztynian 1,4-butyleny) i podobne kopolimery, np. poli(bursztynian butyleny-*ko*-adypinian butyleny), używane przede wszystkim do produkcji opakowań do żywności [9–11].

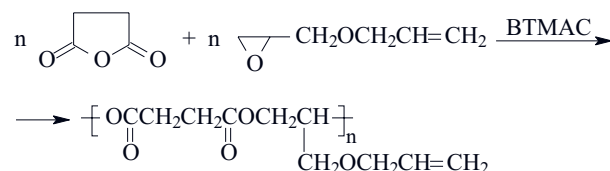
Obecność wiązań podwójnych w łańcuchach bocznych takich polimerów, wprowadzanych na etapie syntezy w wyniku zastosowania eteru allilowo-glicydylowego, pozwala oczekiwać, że ugrupowania te po modyfikacji (np. utlenieniu do grup epoksydowych) będzie można wykorzystać do wiązania leków lub innych związków biologicznie czynnych lub też, w reakcji polimeryzacji rodnikowej, do otrzymywania polimerów usieciowanych. To z kolei stwarza możliwość konstruowania na bazie opisanych polimerów układów polimer-lek w postaci implantów, lub mikro- bądź nanosfer, w których to układach lek może być wiązany zarówno fizycznie, jak i chemicznie, pozwala także mieć nadzieję na wykorzystanie takich polimerów w charakterze składnika spoiw biodegradowalnych cementów kostnych itp. biomateriałów utwardzanych *in situ* w miejscu przeznaczenia.

W niniejszym artykule opisano otrzymywanie poliesterów i poli(estro-bezwodników) funkcjonalnych na bazie kwasu bursztynowego oraz możliwości ich wykorzystania do celów biomedycznych jako biomateriały lub systemy kontrolowanego uwalniania leków.

POLI(BURSZTYNIAN 3-ALLILOKSY-1,2-PROPYLENU)

Synteza i właściwości

Poli(bursztynian 3-alliloksy-1,2-propyleny) (PSAGE) otrzymywano w wyniku poliaddycji bezwodnika bursztynowego (SA) i eteru allilowo-glicydylowego (AGE) (schemat A), w obecności chlorku benzylotrimetyloamoniowego (BTMAC) oraz niewielkiej ilości wody [2]. Uzyskany polibursztynian ma postać żywicy koloru brązowego, o ciężarze cząsteczkowym rzędu kilku tysięcy i rozrzucie ciężarów cząsteczkowych w zakresie



Schemat A. Schemat reakcji otrzymywania poli(bursztynianu 3-alliloksy-1,2-propyleny)

Scheme A. Reaction scheme for the synthesis of poly(3-allyloxy-1,2-propylene succinate)

1,4–1,7. Na podstawie analizy DSC stwierdzono, że jego temperatura zeszklenia (T_g) wynosi -37°C , a spontaniczna polimeryzacja allilowych grup znajdujących się w łańcuchach bocznych zachodzi dopiero powyżej 150°C . Poliaddycja SA i AGE w obecności BTMAC prowadzi do uzyskania naprzemiennych kopolimerów, których strukturę potwierdzono metodą spektroskopii ^1H NMR oraz spektrometrii masowej MALDI-TOF [12].

Badania degradacji hydrolitycznej PSAGE w temp. 37°C ($\text{pH} = 7,41$) wykazały, że przebiega ona relatywnie powoli, prawdopodobnie ze względu na hydrofobowy charakter tego poliestru. W ciągu pierwszych 12 tygodni obserwuje się liniową zależność ubytku masy od czasu przebywania próbki w buforze, co mogłoby świadczyć o tym, że początkowo degradacja ogranicza się tylko do powierzchni próbki. Istotne zmniejszenie ciężaru cząsteczkowego następuje po 18 tygodniach prowadzenia degradacji, co prawdopodobnie wiąże się ze zmianą charakteru degradacji z powierzchniowej na objętościową. Na podstawie analizy spektroskopowej ^1H NMR liofilizatów podegradacyjnych roztworów buforowych stwierdzono, że produktami degradacji po 26 tygodniach są: 3-alliloksy-1,2-propanodiol (AGIE), kwas bursztynowy (SAC) oraz monoestry, diestry i oligoestry kwasu bursztynowego [12]. Przy założeniu, że każde wiązanie estrowe łańcucha głównego może ulec hydrolizie z takim samym prawdopodobieństwem, od początku procesu degradacji następuje uwalnianie małych cząsteczek produktów degradacji, takich jak: SAC i AGIE. Szybkość uwalniania tych związków będzie jednak niewielka, ze względu na powolną degradację hydrolityczną PSAGE.

W celu oceny biokompatybilności PSAGE ($\overline{M}_n = 3600$, $\overline{M}_w/\overline{M}_n = 1,66$) przeprowadzono badania biologiczne obejmujące ocenę cytotoksyczności oraz oznaczenie stopnia hemolizy. Cytotoksyczność PSAGE wyznaczano na podstawie analizy MTT realizowanej z udziałem linii komórkowej makrofagów pęcherzykowych z pęcherzyków płucnych szczura (NR8383). Na podstawie wyników można uznać, że PSAGE nie wykazuje cytotoksyczności, gdyż przeżywalność komórek makrofagów jest wysoka i wynosi 86–100 %. Biokompatybilność PSAGE potwierdzono badaniem stopnia hemolizy ludzkich erytrocytów poddanych inkubacji w roztworach polibursztynianu o stężeniach 0,015–2,0 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$. Stwierdzono, że PSAGE nie powoduje hemolizy erytrocytów w podanym zakresie stężeń [12].

Możliwości wykorzystania polibursztynianów do celów biomedycznych

Jak już wspomniano PSAGE nie wykazuje właściwości cytotoksycznych. Dzięki zawartości w łańcuchach bocznych polibursztynianu grup allilowych, zdolnych do kopolimeryzacji rodnikowej z monomerami metakrylanowymi, wykorzystano go w charakterze polimerowego składnika biodegradowalnych cementów kostnych [13–17]. Jedną z cech klasycznych, metakrylanowych cementów kostnych stanowiącą, w zależności od przeznaczenia, ich zaletę lub wadę, jest stosunkowo duża trwałość polimerów typu polimetakrylanowego w warunkach fizjologicznych. Właściwość ta jest zaletą wówczas, gdy cement wykorzystuje się do trwałego unieruchomienia endoprotezy stawowej w kości. W przypadku zaś, gdy cement stosuje się do wypełniania ubytków tkanki kostnej, np. w kompresyjnym złamaniu kręgu, trwałość wypełnienia wyklucza odtworzenie tej tkanki, co byłoby możliwe i, z różnych względów korzystne, u młodszych pacjentów. Różnica sztywności i wytrzymałości mechanicznej implantu i otaczającej go kości powoduje niekorzystne zmiany wytrzymałości tkanki kostnej opisane, tzw. prawem Wolffa, według którego im większe są naprężenia przenoszone przez kość, tym większa jest jej gęstość, a tym samym wytrzymałość i odwrotnie [18]. Mocniejszy i sztywniejszy implant powoduje zatem osłabienie otaczającej go tkanki kostnej i zwiększa ryzyko ponownego jej uszkodzenia. Z tego względu byłoby korzystne, aby implant w postaci cementu kostnego nie wykluczał odtworzenia tkanki kostnej, ale wspomagał taki proces. W 1996 r. pojawiła się koncepcja, tzw. cementów biodegradowalnych, badania nad nimi rozpoczął A.

Domb [19], a w ciągu następnych lat prace były kontynuowane przez kilka zespołów badawczych [20–24].

Prowadzone przez nasz zespół badania nad biodegradowalnymi cementami kostnymi, obejmowały wykorzystanie PSAGE w charakterze polimerowego, biodegradowalnego komponentu sporządzanych kompozycji cementowych, sieciowanych z udziałem monomerów metakrylanowych, takich jak: metakrylan metylu (MMA) [13], (di)metakrylany glikoli oligoetylenowych [np. hydrofilowy dimetakrylan glikolu oligoetylenowego o masie molowej 875 g/mol (OEGDMA875)] [14, 15], bezwodnik metakrylowy (MAAH) i/lub metakrylan 2-etyloheksylu (EHMA) [16, 17]. Rodzaj i udział masowy zastosowanego monomeru wpływał na właściwości użytkowe utwardzonych materiałów, a zwłaszcza właściwości mechaniczne (tabela 1). W toku badań potwierdzono, że w wyborze monomeru należy uwzględnić umiarkowaną podatność wytwarzanego poliestru na degradację hydrolityczną, jak również rozpuszczalność w środowisku wodnym przewidywanych małowczątkowych i polimerowych produktów degradacji. Spośród wszystkich badanych kompozycji cementowych jedynie materiały, w skład których wprowadzono bezwodnik metakrylowy wykazywały zdolność całkowitej degradacji do związków rozpuszczalnych w wodzie [16]. Niezależnie od rodzaju użytego monomeru utwardzone materiały zawierały znaczną ilość niezwiązanego PSAGE, co było spowodowane stosunkowo małą reaktywnością grup allilowych w kopolimeryzacji z metakrylanami, wynikającą ze stabilizacji rezonansowej rodników allilowych [25]. Podjęto więc próby wykorzystania oligoestrów z udziałem w łańcuchu głównym nienasyconych wiązań pochodzących od kwasu fumarowego, jako

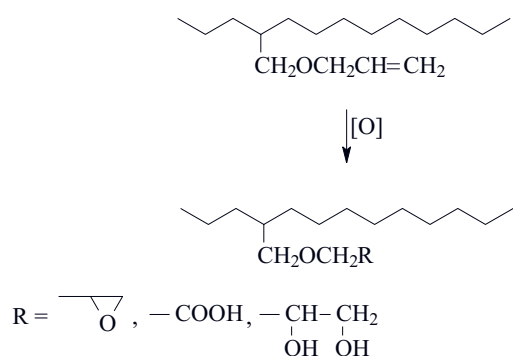
T a b e l a 1. Właściwości wybranych kompozycji cementowych na bazie PSAGE

T a b l e 1. Properties of selected cement compositions based on PSAGE

Skład/charakterystyka	I	II	III	IV
PSAGE, g, $\bar{M}_n = 4800$, MWD = 1,59	1	1	1	1
MMA, g	1	0,5	0,5	—
OEGDMA875, g	—	0,5	—	—
MAAH, g	—	—	0,5	0,7
EHMA, g	—	—	—	0,3
Czas utwardzania, min ^{a)}	13,0 ± 0,5	3,5 ± 0,5	3,0 ± 0,5	3,0 ± 0,5
Maksymalna temperatura utwardzania, °C ^{a)}	43,9 ± 0,8	53,9 ± 1,6	54,7 ± 0,5	43,7 ± 1,7
Skurcz polimeryzacyjny, %	15,2 ± 1,7	—	—	16,25 ± 1,44
Zawartość frakcji rozpuszczalnej, %	12,4 ± 0,3	21,4 ± 1,5	8,9 ± 1,3	27,75 ± 0,50
Zawartość wody, % ^{b)}	2,14 ± 0,36	9,3 ± 0,5	2,75 ± 0,35	1,43 ± 0,31
Kąt zwilżania, deg	73,50 ± 0,58	55,8 ± 0,8	76,9 ± 5,5	84,76 ± 1,96
Wytrzymałość na ściskanie, MPa	17,7 ± 0,6	0,9 ± 0,5	177,4 ± 9,5	62,1 ± 1,3
Moduł sprężystości przy ściskaniu, MPa	87 ± 10	5,0 ± 1,1	655 ± 8	212 ± 19
Ubytek masy, %, degradacja hydrolityczna pH = 7,4, temp. = 37 °C, t = 26 tygodni	8,3	13,5	59,2	47,7

^{a)} Wyznaczone w temperaturze łaźni wodnej 37 °C.

^{b)} Po 7 dobach zanurzenia w wodzie, 23 °C, układ inicjujący: BPO (2 % mas.)/DMPT (0,23 % mas.).



Schemat B. Schemat modyfikacji grup allilowych w łańcuchach bocznych polibursztynianu

Scheme B. Scheme for the modification of allyl groups in poly-succinate side chains

składników sieciujących spoiwa kompozycji cementowych na bazie PSAGE [26].

Obecne w łańcuchach bocznych PSAGE grupy allilowe można utlenić do grup karboksylowych, hydroksylowych lub epoksydowych (schemat B), uzyskując produkty do wykorzystania w charakterze biomateriałów lub nośników leków [27, 28]. Funkcyjność takich poliestrów może być regulowana na drodze zastąpienia części AGE (20–80 %) nasyconym eterem glicydylowym, np. eterem butyloowo-glicydylowym lub izopropylowo-glicydylowym (IGE).

Utlenienie grup allilowych do hydroksylowych można osiągnąć używając tlenku *N*-metylmorfoliny i OsO_4 jako utleniacza, natomiast utlenianie do grup karboksylowych zachodzi z udziałem KMnO_4 w środowisku kwasu octowego, w reakcji prowadzonej w układzie dwu-

fazowym w obecności eteru koronowego [27]. Zastosowanie takich utleniaczy pozwala na całkowite utlenienie grup allilowych we wszystkich poliestrach typu PSAGE, niezależnie od ich funkcyjności. Poliestry zawierające w łańcuchach bocznych grupy karboksylowe lub hydroksylowe są bardziej hydrofilowe niż ich formy nieutlenione. Hydrofilowość ta zależy od udziału jednostek powtarzalnych z grupami -OH lub -COOH. Poliestry, w których znajduje się ponad 60 % jednostek powtarzalnych z grupami -OH oraz 80 % z grupami -COOH są całkowicie rozpuszczalne w wodzie.

Utlenianie grup allilowych do epoksydowych następuje pod wpływem działania kwasu *m*-chloronadbenzoesowego (MCPBA). Reakcję prowadzi się w środowisku chlorku metylenu, w temperaturze pokojowej, stosując 30-proc. nadmiar MCPBA w stosunku do grup allilowych [28, 29]. Czas utleniania (24–120 h) potrzebny do osiągnięcia 100 % konwersji grup allilowych do epoksydowych zależy od funkcyjności wyjściowego poliestru i jest tym dłuższy im mniejsza jest jego funkcyjność. Utlenione polimery można traktować jak żywice poliestrowo-epoksydowe o różnej zawartości grup epoksydowych ($LE = 0,09\text{--}0,47$), które z powodzeniem można utwardzać z wykorzystaniem bioakceptowalnych związków, takich jak: bezwodnik bursztynowy (SA), bezwodnik glutarowy (GA) [28] lub aminy biogenne: spermina (SMP) lub spermidyna (SPD) [30]. Utwardzanie bezwodnikami zachodzi w temperaturze podwyższonej (120 °C dla SA lub 55 °C dla GA), natomiast utwardzanie aminami można prowadzić zarówno w temperaturze pokojowej, jak i w warunkach fizjologicznych (37 °C). W czasie utwardzania żywic poliestrowo-epoksydowych aminami, w temp. 37 °C, nie obserwuje się egzotermiczności

Tabela 2. Charakterystyka wybranych żywic poliestrowo-epoksydowych utwardzonych GA, SMP lub SPD, o różnej funkcyjności
Table 2. Characteristics of selected epoxy-polyester resins with various functionalities, cured with GA, SMP or SPD

Skład utwardzanej kompozycji			Chłonność wody, %	T_g , °C	Twardość °Sh ^{a)}	E_S ^{b)} , MPa	Ubytek masy w czasie degradacji ^{c)} , %	
żywica		utwardzacz					2 tygodnie	6 tygodni
AGE/GE ^{d)}	LE							
1,0	0,48	GA	2,1	46,7	79 D	63,4	—	<5 ^{e)}
		SMP	17,0	33,0	48 D	58,1	26	100
		SPD	15,0	33,5	46 D	84,5	19	100
0,6	0,27	GA	3,0	17,6	86 A	14,6	—	<5 ^{e)}
		SMP	23,0	11,5	85 A	7,5	34	100
		SPD	22,0	13,1	82 A	15,6	36	100
0,4	0,18	GA	7,1	4,7	75 A	—	—	5 ^{e)}
		SMP	27,6	0,0	77 A	7,0	14	60
		SPD	24,3	-2,0	75 A	9,3	16	56
0,2	0,10	GA	7,3	4,3	58 A	—	—	—
		SMP	36,1	-2,5	55 A	—	13	20
		SPD	33,1	-3,5	54 A	—	13	21

^{a)} D — °Sh D, A — °Sh A. ^{b)} Moduł sprężystości przy ściskaniu. ^{c)} Degradacja hydrolityczna w buforze o pH = 7,4, w temp. 37 °C.

^{d)} Stosunek molowy AGE do masy eterów glicydylowych. ^{e)} Po 12 miesiącach degradacji hydrolitycznej ubytek masy ok. 50 %.

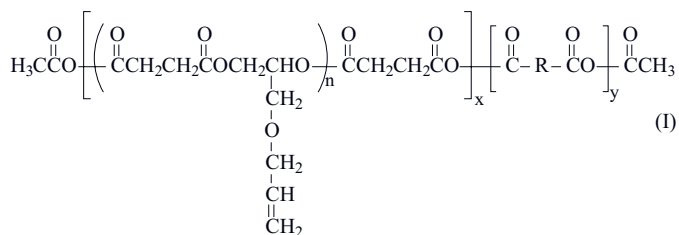
reakcji, a czas żelowania jest uzależniony od funkcyjności żywicy i wynosi od 35 min (w przypadku żywicy o największej funkcyjności, otrzymanej bez udziału nasycanych eterów glicydylowych) do ponad 3 h (w przypadku żywicy uzyskanej z 80-proc. udziałem IGE) [30]. Żywice usieciowane z udziałem wymienionych reagentów ulegają degradacji hydrolitycznej do produktów, które nie powinny być szkodliwe dla żywego organizmu. Na właściwości utwardzonych materiałów (chłonność wody, temperatura zeszklenia, twardość, wytrzymałość mechaniczna), a także na szybkość ich degradacji hydrolitycznej, największy wpływ ma gęstość usieciowania (uzależniona od funkcyjności żywicy) i rodzaj utwardzacza (tabela 2). Żywice utwardzone przy użyciu bezwodników wykazują mniejszą chłonność wody, wyższe wartości temperatury zeszklenia, są nieco twardsze i sztywniejsze niż żywice o takiej samej funkcyjności ale utwardzane aminami. Żywice utwardzane aminami ulegają natomiast znacznie szybciej degradacji hydrolitycznej niż utwardzane z udziałem bezwodników [29–31].

Wieloeпокsydowe żywice, pochodne PSAGE, mogą być wykorzystane jako materiał resorbowalnych implantów w chirurgii rekonstrukcyjnej, do formowania implantów kostnych (często o skomplikowanym kształcie) lub jako matryce połączeń fizycznych polimer-lek.

POLI(ESTRO-BEZWODNIKI) NA BAZIE OLIGO(BURSZTYNIANU 3-ALLILOKSY-1,2-PROPYLENU)

Synteza i właściwości

Polibezwodniki alifatyczne są grupą polimerów łatwo ulegających degradacji hydrolitycznej do odpowiednich kwasów dikarboksylowych. Ze względu na swoje właściwości znajdują zastosowanie głównie w medycynie zarówno jako nośniki leków, jak i biomateriały [1]. Obecność w łańcuchu głównym polimeru ugrupowań bezwodnikowych i estrowych sprawia, że jego degradacja hydrolityczna jest wypadkową szybkiej degradacji powierzchniowej charakteryzującej polibezwodniki i degradacji w masie o nieco bardziej skomplikowanym mechanizmie, trwającej dłużej i charakterystycznej dla poliestrów. Zaletą poli(estro-bezwodników) w porównaniu z odpowiednimi poliestrami jest: szybsza hydroliza oraz zauważalny, dwuetapowy charakter degradacji. Umożliwia to, w wyniku zmiany stosunku ugrupowań estrowych do bezwodnikowych oraz użycia oligoestrów o odpowiedniej masie molowej i składzie, konstruowanie systemów uwalniania o profilu degradacji dobranym indywidualnie do konkretnego zastosowania i postaci leku. Obecność w łańcuchach bocznych poli(estro-bezwodników) wiązań podwójnych pozwala przypuszczać, że grupy te będzie można wykorzystać po modyfikacji do wiązania leków lub innych związków biologicznie czynnych lub też w reakcji polimeryzacji rodnikowej prowadzącej do otrzymania polimerów usieciowanych. To z kolei stwarza możliwość konstruowania układów poli-



PSAGEADP otrzymany z OSAGE i ADP

PSAGESBA otrzymany z OSAGE i SBA

PSAGEDDC otrzymany z OSAGE i DDC

PSAGECPH otrzymany z OSAGE i CPH

mer-lek w postaci implantów, mikro- lub nanosfer, w których to układach lek może być wiązany zarówno fizycznie, jak i chemicznie.

Funkcjonalne poli(estro-bezwodniki) otrzymywano w reakcji polikondensacji oligo(bursztynianu 3-alliloksy-1,2-propyleny) zakończonego grupami karboksylowymi (OSAGE) i jednego z czterech kwasów dikarboksylowych (DA): adypinowego (ADP), sebacynowego (SBA), dodekanodikarboksylowego (DDC) lub 1,6-(*p*-karboksyfenoksy)heksanowego (CPH) [wzór (I)].

T a b e l a 3. Właściwości termiczne poli(estro-bezwodników) otrzymanych z OSAGE i DA*

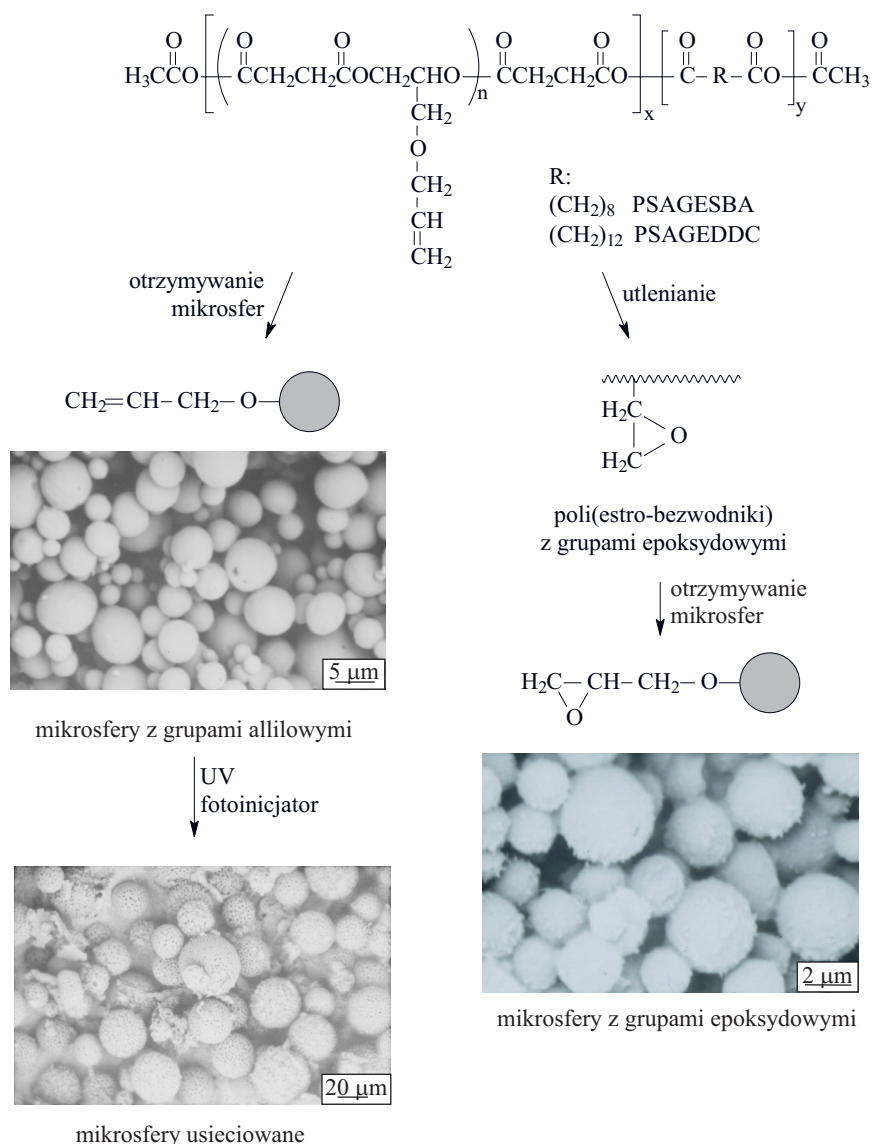
T a b l e 3. Thermal properties of poly(ester-anhydride)s obtained from OSAGE and DA

Symbol	Stosunek masowy, %		T_g , °C	T_m , °C	ΔH_m J/g
	OSAGE	DA			
Poli(OSAGE)	100	0	-21,3	—	—
PSAGEADP20	80	20	-31,7	—	—
PSAGEADP40	60	40	-36,6	49,3	-14,4
PSAGEADP60	40	60	-33,8	62,9	-24,0
PSAGEADP80	20	80	-33,2	72,6	-62,9
PSAGESBA20	80	20	-37,2	43,7	—
PSAGESBA40	60	40	-37,1	56,1	-32,0
PSAGESBA60	40	60	-38,0	72,5	-61,2
PSAGESBA80	20	80	-42,2	79,1	-67,0
PSAGEDDC40	60	40	-31,8	76,7	-49,5
PSAGEDDC60	40	60	-35,5	91,0	-82,9
PSAGEDDC80	20	80	-37,0	95,1	-106,4
PSAGECPH20	80	20	-24,4/47,0	—	—
PSAGECPH40	60	40	-18,1/48,4	—	—
PSAGECPH60	40	60	-7,4	—	—
PSAGECPH80	20	80	54,9	135,2	-24,87

*) Oznaczone metodą DSC: T_g — temperatura zeszklenia, T_m — temperatura topnienia, ΔH_m — ciepło topnienia.

OSAGE otrzymywano na drodze polikondensacji SAC z AGE. Reakcję prowadzono w stanie stopionym, stosując 2- lub 3-krotny nadmiar SAC. Metodą tą otrzymuje się oligoestry o łańcuchach zbudowanych z 2–5 powtarza-

poli(estro-bezwodniki) z grupami allilowymi w łańcuchach bocznych



Schemat C. Możliwości wykorzystania funkcjonalnych poli(estro-bezwodników) do otrzymywania mikrosfer usieciowanych oraz mikrosfer epoksyfunkcyjnych

Scheme C. Possible use of functional poly(ester-anhydride)s in the preparation of crosslinked microspheres and epoxyfunctional microspheres

ich w systemach kontrolowanego uwalniania leków, dostarczanych do organizmu na drodze inhalacji [39, 40].

Z poli(estro-bezwodników), w których udział SBA lub DDC wynosił 80 % wytworzono także mikrosfery polimerowe z grupami epoksydowymi na powierzchni (schemat C). W tym celu odpowiednie poli(estro-bezwodniki) poddano najpierw reakcji z kwasem *m*-chloronadbenzoesowym (MCPBA), w jej wyniku otrzymano polimery zawierające grupy epoksydowe w łańcuchach bocznych. Utlenianie prowadzono w sposób podobny do opisanego wyżej dla PSAGE. Z epoksydowanych poli(estro-bezwodników), metodą odparowania rozpuszczalnika z dyspersji wodnej, uzyskano następnie mikrosfery posiadające grupy epoksydowe na powierzchni sfer [41]. Obecność grup epoksydowych stwarza możliwość che-

micznego wiązania substancji aktywnych z polimerowym nośnikiem. Pozytywne próby wiązania modelowych związków zawierających pierwszo- lub drugorzędowe grupy aminowe, dają nadzieję na wykorzystanie epoksydowanych poli(estro-bezwodników) w systemach kontrolowanego uwalniania leków, w których lek będzie wiązany chemicznie lub/i możliwe będzie połączenie z nośnikiem związków rozpoznawanych przez konkretne komórki w organizmie człowieka (tzw. naprowadzaczy).

PODSUMOWANIE

Kwas bursztynowy jest jednym z najprostszych di-kwasów alifatycznych wykorzystywanych do syntezy

polimerów. Na skalę przemysłową jest otrzymywany metodą katalitycznego uwodornienia bezwodnika maleinowego, ale może być także produkowany metodami mikrobiologicznej fermentacji surowców odnawialnych. Jednocześnie, jest to związek występujący w organizmie człowieka w naturalnym cyklu przemiany materii. Zastosowanie kwasu bursztynowego do syntezy polimerów biodegradowalnych pozwala więc przypuszczać, że będą one mogły być wykorzystywane w medycynie.

Na drodze prostej syntezy chemicznej, na bazie kwasu bursztynowego można otrzymać funkcjonalne poliestry i poli(estro-bezwodniki) zawierające w łańcuchach bocznych grupy allilowe. Grupy te można następnie wykorzystać w rodnikowej polimeryzacji do wytworzenia usieciowanych biomateriałów lub można je przekształcić w inne grupy funkcyjne (hydroksylowe, karboksylowe lub epoksydowe), przydatne do wiązania leków bądź innych związków biologicznie czynnych. Oligomeryczne bursztyniany mogą być użyte w syntezie poli(estro-bezwodników), których szybkość degradacji może być regulowana w wyniku odpowiednio dobranego składu.

Poli(bursztynian 3-alliloksy-1,2-propyleny) może stanowić polimerowy składnik biodegradowalnych cementów kostnych, utwardzanych przez kopolimeryzację grup allilowych poliestru z różnymi monomerami metakrylowymi. Właściwości fizykochemiczne i szybkość bioresorpcji otrzymywanych cementów zależą od rodzaju i udziału stosowanych monomerów metakrylowych. Modyfikowany poliestr z grupami karboksylowymi lub hydroksylowymi może być wykorzystany jako hydrofiliowy nośnik leków, natomiast posiadający grupy epoksydowe jako biodegradowalna żywica wieloepoksydowa, wykorzystywana do różnych celów biomedycznych po utwardzeniu związkami bioakceptowalnymi.

Funkcjonalne poli(estro-bezwodniki) można z powodzeniem stosować do konstruowania układów polimer-lek w postaci mikrosfer. Mikrosfery te mogą posiadać na powierzchni grupy allilowe lub epoksydowe (zdolne do chemicznego przyłączania związków biologicznie czynnych) lub mogą zostać usieciowane na drodze fotopolimeryzacji grup allilowych.

LITERATURA

1. Domb A. J., Kumar N., Ezra A.: „Biodegradable Polymers In Clinical Use and Clinical Development”, Wiley, New Jersey, 2011.
2. Łukaszczyk J., Jaszcz K.: *React. Funct. Polym.* 2000, **43**, 25.
3. Łukaszczyk J., Jaszcz K., Kuran W., Listoś T.: *Macromol. Biosci.* 2001, **1**, 282.
4. Jaszcz K., Łukaszczyk J., Śmiga-Matuszowicz M.: *React. Funct. Polym.* 2008, **68**, 351.
5. Zheng L. J., Fang X. J., Liu S. W., Chen K. Q., Jiang M., Wei P., Ouyang P. K.: *Biores. Technol.* 2011, **102**, 6147.
6. Chen G.-Q., Patel M. K.: *Chem. Rev.* 2012, **112**, 2082.
7. Cheng K.-K., Zhao X.-B., Zeng J., Hang J.-A.: *Biofuels, Bioproducts and Biorefining* 2012, **6**, 302.
8. Xu J., Guo B.-H.: *Biotech. J.* 2010, **5**, 1149.
9. Beauprez J. J., De Mey M., Soetaert W. K.: *Proc. Biochem.* 2010, **45**, 1103.
10. Łabuźek S., Pająk J., Nowak B., Solga M.: *Polimery* 2008, **53**, 384.
11. Nowak B., Pająk J., Łabuźek S., Rymarz G., Talik E.: *Polimery* 2011, **56**, 35.
12. Łukaszczyk J., Śmiga-Matuszowicz M., Jaszcz K., Srichana T.: *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 2010, **21**, 691.
13. Łukaszczyk J., Benecki P., Jaszcz K., Śmiga M.: *Macromol. Symp.* 2004, **210**, 465.
14. Łukaszczyk J., Śmiga M., Jaszcz K., Adler H.-J. P., Jähne E., Kaczmarek M.: *Macromol. Biosci.* 2005, **5**, 64.
15. Śmiga-Matuszowicz M., Jaszcz K., Łukaszczyk J., Kaczmarek M.: *Chemik* 2005, **58**, 382.
16. Łukaszczyk J., Śmiga-Matuszowicz M., Jaszcz K., Kaczmarek M.: *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 2007, **18**, 825.
17. Łukaszczyk J., Śmiga-Matuszowicz M., Jaszcz K., Kaczmarek M.: *Polimery* 2008, **53**, 213.
18. Ramakrishna S., Mayer J., Wintermantel E., Leong K. W.: *Compos. Sci. Technol.* 2001, **61**, 1189.
19. Domb A. J., Manor N., Elmalak O.: *Biomaterials* 1996, **17**, 411.
20. Hile D. D., Kirker-Head C., Doherty S. A., Kowaleski M. P.: *J. Biomed. Mater. Res.* 2003, **66B**, 311.
21. Timmer M. D., Ambrose C. G., Mikos A. G.: *Biomaterials* 2003, **24**, 571.
22. Lee K.-W., Wang S., Yaszemski M. J., Lu L.: *Biomaterials* 2008, **29**, 2839.
23. Mitha M. K., Jayabalan M.: *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2009, **20**, S203.
24. Łukaszczyk J., Śmiga-Matuszowicz M.: *Polimery* 2010, **55**, 83.
25. Bevington J. C., Huckerby T. N., Hunt B. J., Jenkins A. D.: *J. Macromol. Sci. — Pure Appl. Chem.* 2001, **A38**, 981.
26. Zgłosz. pat. P-399 328 (2012).
27. Jaszcz K., Łukaszczyk J.: *Polimery* 2008, **53**, 176.
28. Łukaszczyk J., Jaszcz K.: *Polimery* 1999, **44**, 51.
29. Łukaszczyk J., Jaszcz K.: *Macromol. Chem. Phys.* 2002, **203**, 291.
30. Jaszcz K., Łukaszczyk J.: *Czasopismo Techniczne. Mechanika* 2006, **103**, 247.
31. Łukaszczyk J., Jaszcz K.: *Polym. Adv. Tech.* 2002, **13**, 871.
32. Edlung U., Albertsson A. C.: *Adv. Drug Delivery Rev.* 2003, **55**, 585.
33. Krasko M. Y., Golenser J., Nyska A., Nyska M., Brin Y. S., Domb A. J.: *J. Control. Release* 2007, **117**, 90.
34. Rich J., Korhonen H., Hakala R., Korventausta J., Elomaa L., Seppala J.: *Macromol. Biosci.* 2009, **9**, 654.
35. Jaszcz K.: *Macromol. Symp.* 2007, **54**, 109.
36. Jaszcz K., Łukaszczyk J.: *React. Funct. Polym.* 2010, **70**, 630.
37. Jaszcz K., Łukaszczyk J.: *Polym. Degrad. Stab.* 2011, **96**, 1973.
38. Jaszcz K., Łukaszczyk J.: *Polish J. Appl. Chem.* 2009, **53**, 1.
39. Lee J., Oh Y. J., Lee S. K., Lee K. Y.: *J. Control. Release* 2010, **146**, 61.
40. Pilcer G., Amigi K.: *Int. J. Pharm.* 2010, **392**, 1.
41. Jaszcz K., Łukaszczyk J.: *React. Funct. Polym.* 2012, **72**, 650.

Otrzymano 21 I 2013 r.