
УДК 541.64.542.06.544.526

ОСОБЕННОСТИ МЕТАКРИЛИРОВАНИЯ ПОЛИЛАКТИДА В СРЕДЕ СВЕРХКРИТИЧЕСКОГО CO₂

© 2019 г. А. С. Копылов*, В. С. Каплин, Н. Н. Глаголев, А. Б. Соловьёва

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный
исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семёнова РАН, Москва, Россия*

*via_cetra@mail.ru

Поступила в редакцию 20.03.2019 г. Прошла рецензирование 10.04.2019 г.

Принята к публикации 10.04.2019 г.

В среде сверхкритического диоксида углерода с использованием реакции уретанообразования осуществлена модификация полилактида с получением его метакрилатных производных. Фотополимеризацией модифицированных полилактидов получены материалы с пространственно-сшитой структурой, пригодные для формирования имплантатов в регенеративной медицине и тканевой инженерии.

Ключевые слова: полилактиды, сверхкритический диоксид углерода, уретанообразование, фотополимеризация.

ВВЕДЕНИЕ

Полилактиды (ПЛА) — биоразлагаемые алифатические полизэфиры, находят широкое применение в биомедицине. Это обусловлено рядом их специфических особенностей: прежде всего возможностью получения из возобновляемых источников, управляемому синтезу и исходной биосовместимости с тканями человека. ПЛА используют при изготовлении материалов для хирургических применений (хирургические нити, шовные материалы, пленочные покрытия на раны, штифты для искусственных суставов), а также в регенеративной медицине и тканевой инженерии для восстановления твердых и мягких тканей, что требует использования трехмерных матриц на основе биорезорбируемых полимеров [1]. Однако при применении ПЛА в качестве материала для изготовления имплантатов, возникает необходимость улучшения ряда физико-механических характеристик полимеров (исходной хрупкости, малой газопроницаемости, низкой температуры стеклования [2]), а также высокой гидрофобности и связанной с этим недостаточной адгезии к липидным мембранам [2—7].

Одним из перспективных и простых путей направленного изменения свойств ПЛА является модификация его концевых групп — гидроксильной или карбоксильной, однако их малая реакционная способность ограничивает работы в этом направлении [8—10].

Ранее нами было впервые показано, что в толуоле и хлористом метилене можно осуществить реакцию этерификации концевых гидроксильных и карбоксильных групп полимера или реакцию уретанообразования с введением в молекулу ПЛА акрилатных группировок, содержащих двойные связи, активные в реакциях полимеризации [11, 12]. Недостатком обоих указанных процессов является получение акрилатных производных ПЛА в виде малорастворимых высоковязких жидкостей, плохо поддающихся очистке. Это приводит к снижению выхода и качества фотовтврждённого продукта, а также повышает его токсичность, обусловленную нали-

чием в нем непрореагировавших олигомеров, содержащих акрилатные группы, и сшивавшего агента.

В данной работе осуществлено одностадийное введение в молекулу ПЛА метакрилатных группировок через промежуточное образование дизоцианатных производных ПЛА. Реакция модификации полилактида монометакриловым эфиром этиленгликоля может быть представлена следующей схемой:



где ПЛА — полилактиды; ИФ — изофорондиизоцианат; МЭГ — монометакрилат этиленгликоля.

Процесс вели в среде сверхкритического диоксида углерода (СК- CO_2), отличительной особенностью которого является высокая растворяющая способность по отношению к неполярным веществам и соединениям, имеющим донорно-акцепторные группировки [13]. Кроме того, благодаря наличию небольшого квадрупольного момента, поляризуемости и отсутствию постоянного дипольного момента CO_2 может обладать сродством как к полярным, так и неполярным полимерным матрицам [14].

Все использованные в работе компоненты и продукты реакции хорошо растворимы в СК- CO_2 , что делает его подходящей средой для проведения синтеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для получения метакрилатных производных ПЛА по реакции уретанообразования использовали полилактид с молекулярной массой $5 \cdot 10^3$ Да (Purac, Нидерланды), циклоалифатический дизоцианат — изофорондиизоцианат (ИФ, 3-изоцианатометил-3,5,5-триметилциклогексилизоцианат) производства Aldrich и монометакрилат этиленгликоля (МЭГ) производства Aldrich. Все компоненты использовали без дополнительной очистки.

Синтез осуществляли следующим образом: в стальной реактор объемом 60 см³, снабженный мешалкой, загружали, не смешивая между собой, 0,001 моль полимера (ПЛА), 0,0011—0,003 моль ИФ, 0,0011—0,005 моль МЭГ и 3—4 капли дикарбоновокислого дигидро- α -олова в качестве катализатора. Затем в реактор напускали газообразный CO_2 до давления около 6 МПа при комнатной температуре. Для перевода СК-состояние реактор нагревали до 40 °C, при этом давление в реакторе поднималось до 9 МПа (процесс нагрева занимал около 10 мин). Реакцию вели в течение 10—30 ч при постоянном перемешивании. Для увеличения выхода модифицированного ПЛА реакцию проводили при 10—500 %-ном избытке МЭГ и при 10—300 %-ном избытке ИФ. Полноту протекания реакции контролировали по методике, описанной в [12].

Особенности метакрилирования полилактида в среде сверхкритического CO₂

Длительность реакции модификации определяли на основании данных ИК-спектроскопии. Для получения ИК-спектров был использован ИК-Фурье спектрометр Varian 800 FT-IR.

Анализ исходных реагентов, реакционной смеси и образующихся продуктов проводили методом гель-проникающей хроматографии (ГПХ) на хроматографе Waters (система Бриз) с использованием в качестве детекторов рефрактометра и УФ-модуля с переменной длиной волны, а также стандартных колонок «Ультрасилика-гель» 100A, 500A и 1000A; скорость потока элюента (тетрагидрофуран) 1 мл/мин.

Для изучения реакционной способности введенных в ПЛА непредельных групп использовалось фотоотверждение светом ртутной лампы ДРТ-1000 в течение 3 мин [12]. Для этого полученную реакционную смесь, содержащую модифицированный полилактид, растворяли в дихлорметан и добавляли фотоинициатор (кетон Михлера) в количестве 5 % от массы полимера. Сшитые образцы представляли собой пленки диаметром около 8–10 мм и толщиной менее 1 мм. После фотоотверждения для удаления не вступившего в реакцию фотополимеризации полиме-ра, непрореагировавших реагентов и побочных продуктов реакции модификации, полученные образцы выдерживали в тетрагидрофуране (ТГФ) в течение суток, промывали водой, затем сушили на воздухе при комнатной температуре. В полу-ченном при выдержке в ТГФ-экстракте методом ГПХ определяли количество ПЛА, не вступившего в реакцию. Степень модификации полилактида определяли по разности между его исходным количеством и количеством немодифицированного ПЛА, определенным по данным ГПХ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Время, достаточное для образования метакрилатного производного ПЛА, определяли по появлению полосы поглощения двойной связи (1638 cm^{-1}) в ИК-спектре реакционной смеси, очищенной от побочных продуктов — олигоуретандиметакрилатов (ОУМ) и непрореагировавшего МЭГ — переосаждением смеси из раствора в дихлорметане в десятикратный избыток *n*-гексана. О полноте протекания реакции модификации также свидетельствовало исчезновение полосы поглощения изоцианатных групп (2268 cm^{-1}) из ИК-спектра неочищенного продукта (т. е. до пере-осаждения реакционной смеси). Показано, что за время реакции (около 10 ч) ИФ в выбранных условиях прореагировал практически полностью (для исходного состава реагентов с 10 %-ным по отношению к полилактиду избытком как ИФ, так и МЭГ).

На рис. 1 приведена гель-хроматограмма неочищенной реакционной смеси, проанализированной по окончании процесса модификации. Сигнал продукта с молекулярной массой (ММ), равной 5111 Да, обусловлен наличием в смеси как ПЛА с введенными в него метакрилатными группами, так и непрореагировавшего ПЛА, поскольку введение метакрилатных группировок мало влияет на его молекулярную массу. Как известно, из-за малой реакционной способности гидроксильных групп ПЛА возможно протекание побочной реакции без участия полилактида (между ИФ и МЭГ). Ранее было показано [12], что сигнал продукта с ММ = 593 Да совпадает с сигналом олигоуретандиметакрилата — продуктом взаимодействия ИФ с МЭГ в соотношении 1 : 2, в то же время продукт с ММ = 868 Да — результат взаимодействия ИФ с МЭГ в соотношении 2 : 2. Продукт с ММ = 172 Да — непрореагировавший МЭГ.

Конечный продукт реакции модификации ПЛА после удаления из него CO₂ представлял собой сухой белый порошок, хорошо растворимый в хлорзамещен-

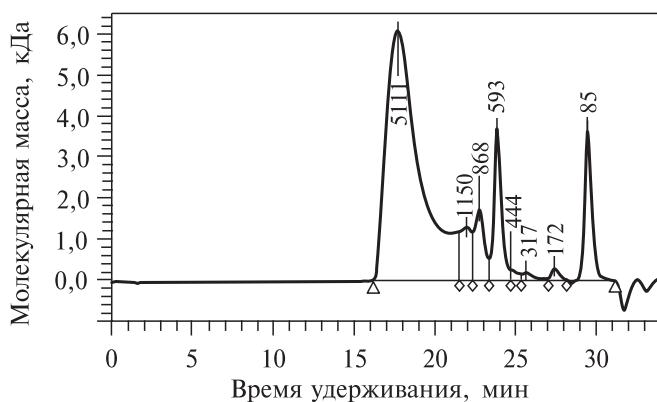


Рис. 1. Гель-хроматограмма реакционной смеси, содержащей полилактид, модифицированный монометакриловым эфиром этиленгликоля в среде СК-СО₂

ных углеводородах; по данным ГПХ он содержал около 1 % непрореагировавших реагентов и до 20 % побочных продуктов, основную часть которых составляли ОУМ, описанные выше.

Для ИК-анализа целевого продукта модифицированный полилактид очищали и выделяли переосаждением из реакционной смеси, разбавленной дихлорметаном, в 10-кратном избытке н-гексана. Однако было обнаружено, что примеси не препятствуют дальнейшему процессу фотополимеризации, а ОУМ, образующийся в виде побочного продукта, играет роль сшивающего агента. В связи с этим отпадает необходимость в переосаждении продукта, поэтому реакционную смесь использовали для приготовления фотоактивных композиций без предварительной очистки. При этом примеси — немодифицированный ПЛА, не вступившие в реакцию ИФ и МЭГ, побочные продукты, а также несшитый полилактид — удаляются при обработке уже фотоотверженной структуры тетрагидрофураном и водой.

Данные по эффективности модификации ПЛА в зависимости от соотношения реагентов сведены в таблицу. На рис. 2 приведены ИК-спектры исходной (до фотовоздействия) и фотоотверженной пленок модифицированного в СК-СО₂ полилактида. Данные образцы получены из неочищенной реакционной смеси, содержащей по данным ГПХ модифицированный ПЛА с примесью 6,5 мас. % ОУМ (см. таблицу, № 3) (в смесь для фотоотверждения также добавляли фотоинициатор); при этом формирование сшитой структуры модифицированного

Таблица

**Состав продуктов реакции модификации полилактида в среде СК—СО₂
(40 °С, 9,0 МПа) при разных соотношениях реагентов**

№	Мольное соотношение ПЛА : ИФ : МЭГ	Время реакции, ч	Содержание продуктов, мас. %	
			ОУМ	модифицированный полилактид
1	1 : 1,1 : 1,1	10	8,7	10,0
2	1 : 1,3 : 1,3	15	4,4	42,0
3	1 : 2 : 3	20	6,5	50,0
4	1 : 3 : 5	30	2,0	67,0

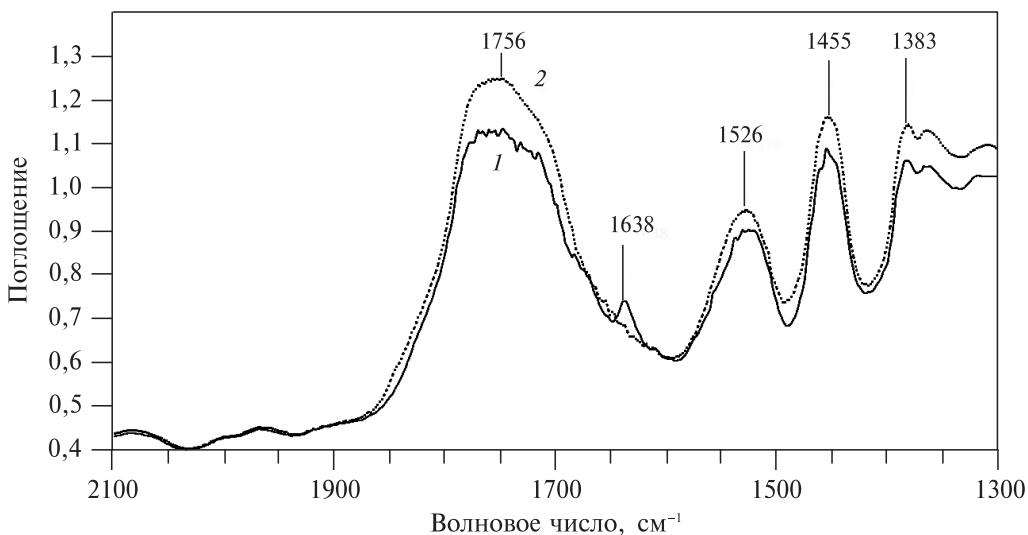


Рис. 2. Фрагмент ИК-спектра пленок модифицированного в СК- CO_2 полилактида, содержащего метакрилатные группы:

1 — исходный образец, 2 — образец после фотоотверждения

полилактида приводит к ухудшению разрешения его ИК-спектра. В спектре 2 на рис. 2 (пленка модифицированного полилактида после фотовоздействия, обработанная тетрагидрофураном и водой) отсутствует полоса поглощения двойной связи (1638 cm^{-1}), что говорит о полностью прошедшей реакции сшивки.

В случае близких к эквимолярному соотношениях реагентов (см., например, таблицу, № 1) при модификации полилактида по реакции уретанообразования возрастает вероятность протекания побочной реакции без участия ПЛА, что приводит к уменьшению выхода метакрилатсодержащего полимера. Для определения влияния избытка ИФ и МЭГ на полноту протекания целевой реакции — получения метакрилатных производных ПЛА, была проведена модификация полилактида с 0,1-, 0,3-, 2,0- и 3,0-кратным избытком ИФ. Время проведения реакции определяли по исчезновению в ИК-спектре реакционной смеси полосы поглощения изоцианатной группы (2268 cm^{-1}). При этом повышение количества используемого ИФ потребовало увеличения времени процесса модификации до 30 ч, чтобы обеспечить полное расходование изоцианатных групп. Следует отметить, что количество МЭГ при двухкратном избытке ИФ было увеличено в три раза, а при трехкратном избытке ИФ было увеличено в пять раз в связи с необходимостью «нейтрализовать» избыток изоцианатных групп в реакционной смеси, что сопровождается образованием диметакрилатов. ОУМ, указанные диметакрилаты играют роль сивающих агентов при фотополимеризации модифицированного ПЛА, что позволяет получать трехмерно-сшитый полимер. В итоге увеличение содержания реагентов (ИФ и МЭГ) в реакции в 3–5 раз приводит к увеличению степени модификации полилактида с 10 до 67 %.

Таким образом, одностадийная реакция уретанообразования по концевым гидроксильным группам полилактида в среде СК- CO_2 приводит к получению его метакрилатных производных. Проведение реакции в среде СК- CO_2 позволило исключить стадию удаления растворителя из реакционной смеси, сопровождающуюся частичным осмолением продуктов. Полученный полимер со степенью

модификации 67 % в виде сухого порошка способен при дальнейшей фотополимеризации формировать трехмерно-сшитые структуры, перспективные для разработки на их основе материалов для регенеративной медицины.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ грант № 18-29-06019 мк (в части получения синтетических полимерных матриц-носителей, модифицированных производными метакриловой кислоты, для иммобилизации на них биоактивных соединений) и грант № 18-33-00968 мол_а (в части получения фотоотверженных биосовместимых материалов, пригодных для регенеративной медицины), а также в рамках госзадания (тема V. 46.14, № 0082-2014-0006, № АААА-А17-117032750202-6) (в части синтеза метакрилатных производных полилактидов).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pang X, Zhuang X, Tang Z, Chen X. // Biotech. J. 2010. Vol. 5. P. 1125.
 2. Auras R, Harte B, Selke S. // Macromol. Biosci. 2004. Vol. 4. P. 835.
 3. Круль Л.П., Белов Д.А., Бутовская Г.В. // Вестник БГУ. 2011. Сер. 2. № 3. С. 5.
 4. Anderson K.S., Schreck K.M., Hillmyer M.A. // Polym. Rev. 2008. Vol. 48. P. 85.
 5. Raquez J.M., Habibi Y., Murariu M., Dubois P. // Progr. Polym. Sci. 2013. Vol. 38. P. 1504.
 6. Alexandre M., Dubois P. // Mat. Sci. Eng. 2000. Vol. 28. P. 1.
 7. Bordes P., Pollet E., Averous L. // Prog. Polym. Sci. 2009. Vol. 34. P. 125.
 8. Qu X., Wirsén A., Albertsson A.-C. // J. Appl. Polym. Sci. 1999. Vol. 74. P. 3193.
 9. Luckachan G.E., Pillai C.K.S. // Carbohydr. Polym. 2006. Vol. 64. P. 254.
 10. Li G., Zhuang Y., Mu Q., Wang M., Fang Y. // Carbohydr. Polym. 2008. Vol. 72. P. 60.
 11. Shashkova V.T., Matveeva I.A., Glagolev N.N., Zarkhina T.S., Cherkasova A.V., Kotova S.L., Timashev P.S., Solovieva A.B. // Mendeleev Commun. 2016. Vol. 26. P. 418.
 12. Shashkova V.T., Matveeva I.A., Glagolev N.N., Zarkhina T.S., Timashev P.S., Bagrata-shvili V.N., Solov'eva A.B. // Russ. J. Phys. Chem. A. 2016. Vol. 90. No 10. P. 1925.
 13. Никтин Л.Н., Галиянов М.О., Саид-Галиев Э.Е., Хохлов А.Р., Бузник В.М. // РОСС. Хим. Журн. Об-ва им. Д.И. Менделеева. 2008. Т. LII. №3. С. 56.
 14. Tomasko D.L., Li H., Liu D., Han X., Wingert M.J., Lee L.J., Koelling K.W. // Ind. Eng. Chem. 2003. Vol. 42. P. 6431.
-

PECULIARITIES OF POLYLACTIDE METHACRYLATION IN THE SUPERCRITICAL CARBON DIOXIDE MEDIUM

A.S. Kopylov, V.S. Kaplin, N.N. Glagolev, A.B. Solovieva

*N.N. Semenov Federal Research Center of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences,
Moscow, Russia*

Polylactide was modified in the medium of supercritical carbon dioxide via the reaction of urethane formation to obtain methacrylate derivatives. Photopolymerization of modified polylactides leads to the formation of spatially cross-linked materials that can be used for the production of implants in the regenerative medicine and tissue engineering.

Keywords: polylactides, supercritical carbon dioxide, urethane formation, photopolymerization.