

ХИМИЯ

УДК 676;615.1/4

К.В. Алексеенко, О.В. Бабкина, В.А. Светличный, Т.И. Изаак, Д.В. Новиков, В.Т. Новиков

РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ХАРАКТЕРИСТИК ПОЛУПРОДУКТОВ И КОНЕЧНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ СИНТЕЗЕ ЛАКТИДОВ И ГЛИКОЛИДОВ

Разработанные методики прошли метрологическую экспертизу в УрО РАН Центр метрологии и сертификации «Сертимет», получены свидетельства об аттестации методик измерений с приложениями.

Настоящая методика разработана для применения в ТРЦКП ТГУ при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ.

Исследования проведены при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (ГК 16.522.11.2006).

Полилактид-лактидные сополимеры широко используются в медицине: хирургии, ортопедии, онкологии и т.д. Из этих полимеров можно получать хирургические нити, пленочные материалы как покрытия на раны и ожоги. Нетканые материалы, ортопедические термопластичные импланты, пластины, винты, штифты и т.д. Известно, что на скорость процесса полимеризации лактидов и гликолидов влияет наличие примесей, поэтому для дальнейшего получения полимера с высокой молекулярной массой принципиально важным является процесс очистки мономеров от примесей, которые всегда сопровождают их получение: остатки непрореагировавшей кислоты, олигомера, воды и т.д. Приведены результаты разработки методов исследования и экспериментальных качественных и количественных методик измерения и контроля наиболее важных характеристик гликолида и лактида, обеспечивающих качество получаемых в дальнейшем сополимеров на их основе.

Ключевые слова: биоразлагаемые полимеры; лактид; гликолид; мономеры; методика измерений.

Разработка методов анализа состава и свойств полупродуктов и материалов в процессе их получения, выбор наиболее эффективных методик и аналитического оборудования для их реализации – важная научная и технологическая задача. Решение этой задачи, во-первых, позволяет точно определить параметры технологических процессов при синтезе материалов, во-вторых, добиться максимальной эффективности синтеза и высокой чистоты конечных продуктов при минимальных затратах.

Особую актуальность методики измерения имеют при разработке продукции, входящей в область технического регулирования, например, связанной с безопасностью жизнедеятельности человека. К такой продукции относятся материалы для медицинского применения, в частности шовные материалы для хирургии.

В настоящей работе приведены результаты разработки методик измерений для синтеза гликолидов и лактидов – исходных продуктов для синтеза биоразлагаемых сополимеров на их основе, которые в настоящее время являются одними из наиболее перспективных и безопасных материалов для получения шовных нитей для хирургии.

Методика измерений массовых долей примесей, содержащих карбоксильную группу, в мономерах лактида и гликолида титриметрическим методом с потенциометрическим окончанием

Установлено, что присутствие карбоксильных групп в мономерах отрицательно влияет на процесс полимеризации лактида и гликолида, а именно приводит к смещению равновесия переэтерификации в сторону $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ (катализатор), т.е. дезактивирует катализатор, кроме того, наблюдается снижение скорости полимеризации. Однако определено, что присутствие молочной кислоты не снижает скорость полимеризации, а наоборот, в лактиде выступает в роли инициатора.

В любом случае, для получения высокомолекулярного полимера остаточная концентрация карбоксильных групп не должна превышать 10^{-6} моль/г. В случае если мономер не отвечает этому требованию, для его очистки применяют метод рекристаллизации из горячего раствора, обычно этилацетата. При правильно подобранных условиях чистота мономера после однократной рекристаллизации улучшается на порядок.

Из литературных источников известно, что для контроля остаточной концентрации кислотных групп применяют метод спектрофотометрии с использованием красителей, чувствительных к наличию карбоксильных групп.

Разработанная нами методика измерений основана на потенциометрическом методе измерения pH раствора гликолида или лактида после растворения в метаноле и пересчете полученного значения в массовую долю примесей, содержащих карбоксильную группу в гликолиде / лактиде.

При подготовке к выполнению измерений проводят отбор проб, приготовление градуированных растворов по зависимости pH от концентрации исследуемого вещества.

Далее проводят измерения, выполняя следующие операции:

В стеклянный стаканчик объемом 50 см^3 наливают чистый метанол от 15 до 40 см^3 , следя за тем, чтобы раствор полностью покрывал электроды. Стаканчик с раствором устанавливают на столик титратора и включают магнитную мешалку. Перемешивание проводят в течение 30 с. В стаканчик опускают электроды титратора DL 15 и в режиме измерения pH, при перемешивании магнитной мешалкой, определяют pH чистого метанола (pH_{solv}). После установления фиксированного значения pH численное значение записывают, электроды вынимают, промывают дистиллированной водой и просушивают фильтровальной бумагой. На аналитических весах взвешивают навеску образца (гликолида или

лактида) массой 0,2–0,5 г с точностью до 0,0002 г. Навеску помещают в известный объем метанола (15–40 см³) (V, л) и растворяют его при перемешивании магнитной мешалкой, встроенной в титратор. После полного растворения в стаканчик помещают электроды, выжидают 60 с и проводят измерение pH раствора лактида (гликолида) в метаноле (pH_{смп}). После уста-

новления фиксированного значения pH числовое значение записывают. Далее, сравнивая значение с калибровочной кривой, определяют концентрацию исследуемого вещества.

При реализации данной методики установлены метрологические характеристики (массовая доля в млн⁻¹), представленные в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

Диапазон измерений	Показатели прецизионности		Показатели точности (границы погрешности при P = 0,95), ± Δ I(TO)	
	Стандартное отклонение повторяемости, σг	Стандартное отклонение промежуточной прецизионности, σI(TO)	при n = 1	при n = 2
От 0,010 до 0,050 включ.	0,0007	0,0010	0,002	0,002
Св. 0,050 до 0,100 включ.	0,0013	0,0015	0,003	0,002
Св. 0,100 до 0,200 включ.	0,0017	0,002	0,004	0,003

Примечание. n – количество результатов определений, необходимых для получения результата измерений.

При выполнении измерений по методике необходимо проводить контроль стабильности градуировочной характеристики не реже одного раза в месяц. Градуировочную зависимость считают стабильной при выполнении для каждого образца для градуировки следующего условия:

$$|X - C| \leq K_{гр}, \quad (1)$$

где X – результат контрольного единичного измерения pH в образце для градуировки; C – значение pH в образце для градуировки; K_{гр} – норматив контроля стабильности градуировочной зависимости, pH.

$$K_{гр} = 0,01 \cdot \delta_{гр} \cdot C, \quad (2)$$

где δ_{гр} – характеристика относительной погрешности построения градуировочного графика, %.

Результаты единичных измерений на идентичных образцах сополимеров, полученные в условиях промежуточной прецизионности, будут различаться с превышением предела промежуточной прецизионности (RI(TO)) в среднем не чаще одного раза на 20 случаев при нормальном и правильном использовании методики измерений.

По данной методике предусмотрен контроль точности результатов измерений, предусматривающий контроль процедуры измерений и контроль стабильности результатов измерений. Контроль промежуточной прецизионности осуществляли путем сравнения результатов единичных измерений массовой доли определяемого компонента в пробе, полученных в условиях промежуточной прецизионности.

Методика измерений молекулярной массы сополимеров гликолевой и молочной кислот в гликолевой и молочной кислотах методом гель-хроматографии

Молекулярно-массовые характеристики полимера напрямую влияют на его механические свойства и сроки разложения. Если молекулярная масса сополимера меньше 60 000 а.е.м., то он будет не пригоден для формирования мононити, так как хрупок и непластичен. Также при низком значении молекулярной массы срок рассасывания сополимера значительно сокращается.

В связи с этим встала необходимость для контроля качества технологического процесса получения шовного материала из сополимера ПГЛА контролировать молекулярную массу сополимера. Для постановки методики Томским региональным центром коллективного пользования был приобретен рефрактометрический детектор серии 1200 Agilent Technologies к жидкостному хроматографу «Agilent 1200» с программным обеспечением Agilent ChemStation GPC Data Analysis. В Государственном реестре средств измерений, допущенных к применению в РФ, № 37960-08.

Разработанная методика основана на различии во времени элюирования полимеров с различной молекулярной массой из хроматографической колонки с последующим расчетом ММП по методу абсолютной калибровки. В качестве элюента используется смесь ацетонитрил/вода. Скорость потока смеси ацетонитрил/вода 0,9 мл/мин.

Т а б л и ц а 2

Характеристики градиентного режима анализа

Время анализа, мин	Содержание ацетонитрила в смеси, % об.	Изменение состава смеси во времени, Δ % об. АЦН/мин
0	5	Линейно от 0 до 20 мин. Скорость увеличения концентрации ацетонитрила в смеси (100–5/20) Δ % об. АЦН/мин
20	100	

Анализ проводится в градиентном режиме: состав жидкости-носителя меняется со временем линейно (с 0 до 20 мин) согласно табл. 2.

Градуировку хроматографа проводили по серии узкодисперсионных стандартов (полистирол). В методи-

ке предусмотрены мероприятия по контролю стабильности градуировочной характеристики.

Подготовка к выполнению измерений заключается в проведении отбора пробы, ее подготовке путем растворения в смеси фенол/толуол (65/35 масс. %), подготовке

жидкостного хроматографа и его градуировке. Градуировка хроматографа проводится по серии узкодисперсионных стандартов (полистирол). Для каждого стандарта проводится измерение молекулярно-массового распределения и определяется объем удерживания.

Затем проводятся измерения. Для измерений используется рефрактометрический детектор. В качестве элюента используется смесь ацетонитрил/вода. Скорость потока смеси ацетонитрил/вода 0,9 мл/мин. Ана-

лиз проводится в градиентном режиме: состав жидкости-носителя меняется со временем линейно (с 0 до 20 мин концентрация ацетонитрила изменяется от 5 до 100%).

Молекулярная масса исследуемых полимеров определяется в соответствии с градуированной кривой.

По результатам набранных экспериментальных данных были оценены метрологические характеристики, представленные в табл. 3.

Таблица 3

Диапазон измерений, значения пределов повторяемости, промежуточной прецизионности (при вариации факторов «оператор» и «время») при доверительной вероятности $P = 0,95$

Диапазон измерений, а.е.м.	Пределы		Критический диапазон (относительное значение) $CR_{0,95}$ (3), %
	повторяемости, г	промежуточной прецизионности, $RI(TO)$	
От 50000,0 до 150000,0 включ.	0,2	0,3	0,2

Методика измерений массовых долей изомеров в растворе лактида поляриметрическим методом

Соотношение L и D изомеров в лактиде также оказывает значительное влияние на свойства полимера. Установлено, что полимеризация идет хорошо, если соотношение изомеров составляет 50/50. При значительном превышении L изомера полимер становится с сильно выраженной кристаллической структурой, при большем проценте D изомера полимер обладает аморфными свойствами.

Поэтому коллективом Томского регионального центра коллективного пользования разработана методика контроля соотношения массовых долей изомеров в лактиде.

Метод основан на явлении вращения плоскости поляризации света. Направление и угол поворота исходного линейно-поляризованного излучения зависят от природы и концентрации активного компонента (L или D лактид) в среде. Как показывают исследования, L и D лактид имеют противоположное направление вращения плоскости поляризации.

Для проведения измерений готовят две серии градуировочных растворов для L или D изомера молочной кислоты со значением массовой доли: от 1,0 до 85,0%. Далее проводят измерения на сахариметре универсальном СУ-5 (в Государственном реестре средств измерений, допущенных к применению в РФ, № 25199-03) и строят градуировочную зависимость массовой доли изомера (L или D) от угла вращения. Градуировочную зависимость описывают уравнением прямой $C = a \cdot \alpha + b$.

Далее анализируют раствор с неизвестной концентрацией L или D изомера и, с использованием градуировочной кривой определяют концентрацию.

По результатам экспериментальных измерений оценены метрологические характеристики: пределы повторяемости (0,3%) и промежуточной прецизионности (0,4%).

Методика измерений олигомеров в мономерах лактида и гликолида

В процессе отработки процесса синтеза гликолида выявлено, что получаемый гликолид содержит остатки

гликолевой кислоты и олигомеры, которые значительно в дальнейшем синтезе ухудшают свойства получаемых полимеров и сополимеров.

Установлено, что перекристаллизация гликолида два – три раза из этилацетата с добавками адсорбентов позволяет удалить остаточное содержание олигомера и получить гликолид требуемого качества.

Методика разработана с целью проведения оценки наличия / отсутствия олигомеров в мономерах и основана на измерении изменения рассеяния раствора: визуальном наблюдении опалесценции раствора гликолида / лактида в этилацетате либо на инструментальном сравнении спектров пропускания лактида в этилацетате до и после центрифугирования раствора.

Пробоподготовка в данной методике заключается в следующем: в колбу на 50 дм³ помещают навеску образца лактида с 4-кратным по объему количеством этилацетата (хч) и выдерживают до его полного растворения.

После растворения необходимо провести удаление олигомера центрифугированием. Раствор лактида в этилацетате целиком помещается в закрывающиеся центрифужные пробирки и центрифугируется с использованием центрифуги (15 000 об./мин) в течение 30 мин при 20°C. Не вынимая пробирку из гнезда центрифуги дозатором объемом 1–10 мл из пробирки осторожно собирается жидкость так, чтобы не допустить взмучивания и помещается в кювету для исследования.

Далее кювету помещают в кюветное отделение спектрофотометра и регистрируют спектр поглощения в единицах оптической плотности $D(\lambda)$ в диапазоне 400–800 нм, следуя инструкции к прибору.

В качестве образца сравнения используют этилацетат в кварцевой кювете.

Признаком наличия олигомеров в лактиде является пониженное, по сравнению с центрифугированным раствором, пропускание исходного раствора лактида в этилацетате в спектральной области 400–800 нм.

При визуальном определении наличия олигомеров в гликолиде/лактиде образующийся раствор гликолида/лактида рассматривают в отраженном свете и на просвет. Мутность или легкая опалесценция раствора означают присутствие олигомеров.

Совместно с автономной некоммерческой организацией «Институт независимых экспертиз» при УрО РАН была проведена валидация методики в соответствии с руководством ЕВРАХИМ/СИТАК «Прослеживаемость в химических измерениях. Руководство по достижению сопоставимых результатов». Были оценены показатель повторяемости и показатель промежуточной прецизионности.

В ходе проделанной работы выбраны перспективные методы для оценки качества полупродуктов и конечных материалов при синтезе гликолидов и лактидов.

На основе выбранных физических и химических методов разработаны следующие методики измерения:

1. Методика измерений олигомеров в мономерах лактиде и гликолиде.

2. Методика измерений массовых долей примесей, содержащих карбоксильную группу, в мономерах лактида и гликолида титриметрическим методом с потенциометрическим окончанием.

3. Методика измерений молекулярной массы сополимеров гликолевой и молочной кислот в гликолевой и молочной кислотах методом гель-хроматографии.

4. Методика измерений массовых долей изомеров в растворе лактида поляриметрическим методом.

Статья представлена научной редакцией «Химия» 14 января 2013 г.