

*А.А. Шкарин, А.В. Яркова, Ю.Е. Похарукова, В.Т. Новиков*

## ВЫБОР УСЛОВИЙ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ОЛИГОМЕРОВ МОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ

Исследована реакция получения олигомеров молочной кислоты (МК), используемых для синтеза лактида, являющегося сырьем для производства биорезорбируемых полимеров, на основе которых изготавливают различные медицинские изделия. Найдены оптимальные условия осуществления стадии олигомеризации МК в присутствии катализатора с целью получения максимального выхода и чистоты лактида-сырца. Выявлено, что на выход лактида-сырца влияет температурный режим процесса олигомеризации МК, время процесса, но не влияют скорость вращения колбы на роторно-вакуумном испарителе.

**Ключевые слова:** биорезорбируемые полимеры; молочная кислота; олигомер молочной кислоты; лактид; синтез; поликонденсация; полимеризация.

В настоящее время различные полимерные материалы широко используются для изготовления медицинских изделий. Такие изделия должны отвечать ряду требований: биосовместимость с организмом, контролируемая биодеструкция, возможность стерилизации и т.д. Для изготовления многих таких изделий используют особый класс биорезорбируемых полимеров, поскольку они отличаются от остальных пластиков способностью расщепляться в организме человека без образования токсичных соединений, а конечными продуктами их распада являются углекислый газ и вода [1].

Одним из таких полимеров является полилактид (ПЛА), иногда называемый полимолочной кислотой. Из ПЛА и его сополимеров получают рассасывающиеся (абсорбируемые) шовные материалы, эндопротезы в хирургии; различные шурупы, стержни и шины в травматологии и ортопедии; в черепно-лицевой хирургии – изделия для реконструкции костей лица и черепа. В фармакологии ПЛА используются как основа для обеспечения пролонгированного усвоения медикаментов [2, 3].

Существуют различные методы [4] получения ПЛА:

- 1) поликонденсация МК;
- 2) полимеризация лактида с применением различных катализаторов;
- 3) азеотропная отгонка воды из растворов МК [5];
- 4) прямой микробиологический синтез [6, 7].

Наиболее перспективным направлением синтеза ПЛА и его сополимеров в промышленности является полимеризация лактида с применением различных катализаторов. Простой поликонденсацией молочной кислоты можно получать только низкомолекулярный полилактид, так как в процессе выделяется побочный продукт – вода, отвести которую из реакционной смеси достаточно сложно, поэтому растущая полимерная цепь в этом случае разрушается. В связи с этим получившийся низкомолекулярный по-

лилактид обычно деполимеризуют до димера МК-лактида. Полученный и тщательно очищенный лактид полимеризуют с раскрытием цикла в присутствии катализатора при высокой температуре в инертной среде, получая высокомолекулярный полилактид [8].

Одной из стадий получения ПЛА является процесс олигомеризации МК, от которого полностью зависят выход и степень чистоты лактида-сырца. Поэтому представляло интерес подобрать оптимальные параметры для процесса олигомеризации МК с целью увеличения выхода лактида.

В работе использовали 80%-ный водный раствор L-молочной кислоты фирмы PURAC (Нидерланды). Концентрирование МК объемом 30 мл и получение олигомеров молочной кислоты проводились на роторно-вакуумном испарителе Heidolph Hei-VAP (Германия) при температуре 140–180°C, скорости вращения колбы на роторно-вакуумном испарителе 40–100 об./мин, разрежении 30–50 мбар, вакуум создается сразу [9]. Через 1,5 ч в полученный олигомер добавлялся катализатор окись цинка в количестве 1,5% от массы концентрированной МК. В течение этого процесса проводился контроль количества отгоняемой воды. Время процесса 4–5 ч.

Синтез лактида-сырца осуществляли на стандартной лабораторной установке для вакуумной перегонки с использованием электромагнитной мешалки ИКА С-MAG HS 7 (Германия) при температуре 190–220°C и разрежении 8–16 мбар [10].

Контроль реакции и идентификация продуктов осуществлялись с помощью ИК-спектроскопии (ИК-Фурье спектрометр Nicolet 5700 (США)), дифференциально-термического анализа (2ТГ/ДСК/ДТА), гель-проникающей хроматографии (AGILENT TECHN. 1200, калиброванный по полистиролу) и температуры плавления (Melting Point M-560) [11].

Реакция получения лактида описывается следующей схемой (рис. 1).

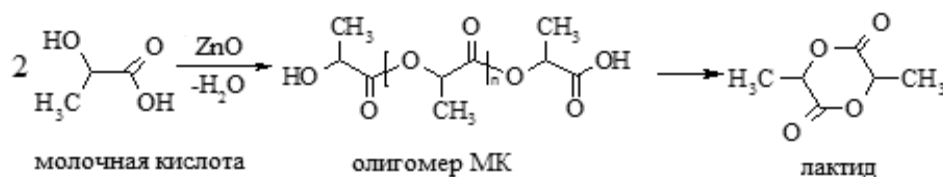


Рис. 1. Схема получения лактида

При использовании в качестве сырья водного раствора МК синтез лактида обычно включает следующие стадии:

1. Концентрирование раствора МК.
2. Поликонденсация МК.
3. Синтез лактида-сырца.
4. Очистка лактида.

Концентрирование товарного водного раствора молочной кислоты и ее поликонденсацию можно осуществить следующими способами: перегонкой при атмосферном давлении, под вакуумом и азеотропной дистилляцией. Обычно эти две стадии объединяют и проводят в одной установке, используя вакуум или азеотропную отгонку растворной и реакционной воды.

В ходе этих процессов в реакционной колбе образуется вязкий расплав олигомера МК с плохой массо- и

теплопроводностью, что может приводить к местным перегревам, осмолению продукта и, соответственно, малому выходу лактида-сырца. Поэтому в работе для осуществления этих стадий использовался роторно-вакуумный испаритель, который существенно улучшает массо- и теплообмен в реакционной среде.

В таблице приведены полученные экспериментальные данные и условия процесса стадий концентрирования и поликонденсации МК и соответствующий им выход лактида-сырца.

Из приведенных результатов видно, что на процесс олигомеризации МК, а соответственно, выход лактида существенное влияние оказывают температура и скорость вращения колбы роторно-вакуумного испарителя.

Условия синтеза олигомера МК и выход лактида-сырца

| № опыта | Число оборотов колбы, об./мин | Температура реакции получения олигомера, °С | Выход лактида-сырца, % |
|---------|-------------------------------|---------------------------------------------|------------------------|
| 1       | 40                            | 150                                         | 65                     |
| 2       |                               | 160                                         | 63                     |
| 3       |                               | 180                                         | 60                     |
| 4       | 60                            | 140                                         | 44                     |
| 5       |                               | 150                                         | 65                     |
| 6       |                               | 160                                         | 50                     |
| 7       | 80                            | 180                                         | 58                     |
| 8       |                               | 150                                         | 58                     |
| 9       |                               | 160                                         | 50                     |
| 10      | 100                           | 180                                         | 48                     |
| 11      |                               | 150                                         | 58                     |
| 12      |                               | 160                                         | 51                     |
| 13      |                               | 180                                         | 31                     |

Скорость вращения реакционной колбы роторно-вакуумного испарителя оказывает влияние на процесс олигомеризации МК и выход лактида. Даже при 40 об./мин достигаются приемлемые условия массо- и теплообмена в реакционной среде по сравнению с лабораторной установкой. При большой скорости вращения колбы испарителя при существенном увеличении вязкости олигомера уменьшается степень перемешивания реакционной массы, что приводит к уменьшению молекулярной массы олигомера и к ощутимому снижению выхода лактида.

Поэтому, например, при наработке лактида концентрирование раствора МК ведут сначала при скорости вращения колбы порядка 100 об./мин, а затем, по мере увеличения вязкости реакционной массы, постепенно уменьшают скорость до минимальной. Такой прием позволяет сократить время реакции получения олигомера и расход энергоносителей.

Было выявлено, что оптимальная температура процесса олигомеризации МК, при которой наблюдался высокий выход лактида-сырца, – 150–160°С. При этом надо учитывать, что данные реакции проводились без использования защитной атмосферы инертного газа.

Необходимо отметить, что при приведенных условиях получения олигомера МК и лактида не наблюдалось заметного вклада реакции рацемации L-молочной кислоты и получаемых из неё продуктов.

Свойства олигомера определялись по температуре его размягчения, молекулярной массе и количеству отогнанной воды.

Из рис. 2 видно, что за время концентрирования молочной кислоты и реакции конденсации МК молекулярная масса олигомера возрастает до 1 600 г/моль.

Необходимо отметить, что эта зависимость относится к нестационарному процессу, так как за время реакции меняются объем реакционной массы (отгонка растворной и реакционной воды), вязкость, а также накладываются процессы гидролиза олигомера МК. Оптимальная молекулярная масса олигомера с точки зрения получения лактида – 1 100–1 300 г/моль. Поэтому нет необходимости тратить время и энергию для получения более высокомолекулярного олигомера.

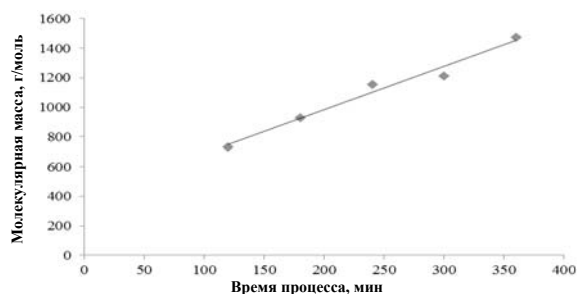


Рис. 2. Зависимость молекулярной массы олигомера от времени реакции

Идентификация продуктов (лактидов) была проведена с помощью ИК-спектроскопии, дифференциально-термического анализа и температуры плавления.

Учитывая вышеизложенное, можно сделать следующие выводы:

1. Использование роторно-вакуумного испарителя сокращает время получения олигомера в 1,5–2 раза по сравнению со стандартной лабораторной установкой для перегонки.

2. Определены режимы для синтеза олигомера МК, при которых в дальнейшем наблюдается наибольший выход лактида-сырца.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Полимеры в биологии и медицине* / под ред. М. Дженкинса. М.: Научный мир, 2011. 256 с.
2. Глотова В.Н., Новиков В.Т., Яркова А.В., Иженбина Т.Н., Гордеева О.С. Концентрирование растворов молочной кислоты для получения лактида // *Фундаментальные исследования*. 2013. Ч. 3. № 8. С. 580–584.
3. Reis R.L., Román J.S. *Biodegradable systems in tissue engineering and regenerative medicine*. Crc Press, 2005.
4. Lendlein A., Sisson A. *Handbook of Biodegradable Polymers*. Wiley-VCH, 2011. P. 405.
5. Gupta A.P., Vimal Kumar. New emerging trends in synthetic biodegradable polymers – Polylactide: A critique // *European Polymer Journal*. 2007. V. 43. P. 4053–4074.
6. *Биополимеры* / В.П. Кушнер. М.: Наука, 1965. 148 с.
7. Jung Y.K., Lee S.Y. Efficient production of polylactic acid and its copolymers by metabolically engineered *Escherichia coli* // *Journal of Biotechnology*. 2011. V. 151. P. 94–101.
8. Фомин В.А., Гузев В.В. Биоразлагаемые полимеры, состояние и перспективы использования // *Пластические массы*. 2001. № 2. С. 42.
9. Шкарин А.А., Яркова А.В., Иженбина Т.Н., Лукьянов А.Е., Новиков В.Т. Синтез олигомеров молочной кислоты // *Материалы III Всероссийской конференции с международным участием*. Новочебоксарск, 2013. С. 264.
10. Новиков В.Т., Фитерер Е.П., Глотова В.Н., Яркова А.В., Иженбина Т.Н., Гордеева О.С. Синтез лактида // *Химия и химическая технология: достижения и перспективы*: тез. докл. Всерос. конф. Кемерово, 2012. С. 170–172.
11. Глотова В.Н., Мирошниченко А.Н., Храмова А.Л., Новиков В.Т. Получение олигомеров молочной кислоты // *Труды XI Международной конференции по химии и физикохимии олигомеров*. Черноголовка, 2013. Т. 2. С. 256.

Статья представлена научной редакцией «Химия» 9 июня 2014 г.

### DEFINITION OF THE CONDITIONS FOR OBTAINING LACTIC ACID OLIGOMERS

*Tomsk State University Journal*. No. 385 (2014), 224–226. DOI: 10.17223/15617793/385/37

Shkarin Alexander A., Yarkova Anna V., Poharukova Yulia E., Novikov Viktor T. Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: sanya.sh.nu@yandex.ru; yarkovanna@yandex.ru; belka221290@mail.ru; vikt46@yandex.ru

**Keywords:** biodegradable polymer; lactic acid; lactic acid oligomer; lactide; synthesis; polymerization; polycondensation.

The given work shows studying the process of obtaining oligomers of lactic acid (LA) from PURAC (Spain) which is used for the synthesis of lactide with subsequent polymerization for the manufacture of medical devices. Lactide synthesis includes the following steps: concentration of lactic acid solution; LA polycondensation in the presence of a catalyst ZnO; raw lactide synthesis; lactide purification. Concentration of 30 ml of LA and oligomers obtaining were combined and carried on a rotary vacuum evaporator Heidolph-VAP. The process was carried out at a temperature of 140...180 °C, the speed of the flask rotation on a vacuum rotary evaporator was 40... 100 revolutions per minute (depending on the viscosity of the reaction mass), at a negative pressure of 30... 50 mbar. The process time was from 4.0 to 5.0 hours. The molecular weight of the LA oligomer was determined in chloroform solution using gel-permeation chromatography (AGILENT TECHN. 1,200 calibrated against standard polystyrene samples). Synthesis of raw lactide was carried on a laboratory setup for vacuum distillation using an electromagnetic stirrer IKA C-MAG HS 7, at a temperature of 180... 210 °C and a pressure of 4...16 mbar. Raw lactide obtained from lactic acid in different yields was purified three times by recrystallisation from dried ethyl acetate in the ratio 1:3 (lactide:ethyl acetate) and dried at 55 °C using a shallow vacuum of 300... 400 mbar in a vacuum drying oven. Analysis of raw materials and product identification was carried out using differential thermal analysis (2TG/DSK/DTA), infrared spectroscopy (IR-FT spectrometer Nicolet 5700) and melting temperature definition (MeltingPointM-560). Infrared spectra were recorded in the range from 400 to 4000 cm<sup>-1</sup> in KBr tablets. The data showed that the process of oligomerization of lactic acid in the presence of zinc oxide is significantly under effect of temperature and vacuum. Under these reaction conditions the molecular weight of the oligomer is increased to 1500 g/mol. Softening temperature of the LA oligomers acid is in the range of 40... 70 °C and the decomposition temperature is 280...295 °C. The optimum temperature of the LA oligomerization (150... 160 °C) and appropriate LA oligomers molecular weight (~1200 g/mol), in which there is a high yield of raw lactide, were identified. The speed of the reaction flask rotation has minimal impact influence on the LA oligomerization and lactide yield, as under the flask rotation speed of the 40 revolutions per minute acceptable conditions for mass and heat transfer in the reaction medium is achieved, compared to the conventional laboratory set for distillation.

### REFERENCES

1. Jenkins M. (ed.) *Polimery v biologii i meditsine* [Polymers in Biology and Medicine]. Moscow: Nauchnyy mir Publ., 2011. 256 p.
2. Glotova V.N., Novikov V.T., Yarkova A.V., Izhenbina T.N., Gordeeva O.S. Concentration process of lactic acid solution for lactide obtaining. *Fundamental'nye issledovaniya – Fundamental research*, 2013, no. 8, part 3, pp. 580–584. (In Russian).
3. Reis R.L., Román J.S. (eds.) *Biodegradable systems in tissue engineering and regenerative medicine*. CRC Press. 2005. 592 p.
4. Lendlein A., Sisson A. (eds.) *Handbook of Biodegradable Polymers*. Wiley-VCH, 2011. 405 p.
5. Gupta A.P., Kumar V. New emerging trends in synthetic biodegradable polymers – Polylactide: A critique. *European Polymer Journal*, 2007, vol. 43, pp. 4053–4074. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2007.06.045
6. Kushner V.P. *Biopolimery* [Biopolymers]. Moscow: Nauka Publ., 1965. 148 p.
7. Jung Y.K., Lee S.Y. Efficient production of polylactic acid and its copolymers by metabolically engineered *Escherichia coli*. *Journal of Biotechnology*, 2011, vol. 151, pp. 94–101. DOI: 10.1016/j.jbiotec.2010.11.009
8. Fomin V.A., Guzev V.V. Biorazlagayemye polimery, sostoyaniye i perspektivy ispol'zovaniya [Biodegradable polymers, the state and prospects of use]. *Plasticheskie massy*, 2001, no. 2, p. 42.
9. Shkarin A.A., Yarkova A.V., Izhenbina T.N., Luk'yanov A.E., Novikov V.T. [Synthesis of oligomers of lactic acid]. *Materialy III Vserossiyskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem* [Proc. of the III All-Russian conference with international participation]. Novocheboksarsk, 2013, p. 264. (In Russian).
10. Novikov V.T., Fiterer E.P., Glotova V.N., Yarkova A.V., Izhenbina T.N., Gordeeva O.S. [Synthesis of lactide]. *Khimiya i khimicheskaya tekhnologiya: dostizheniya i perspektivy: tezisy dokl. Vseros. konf.* [Chemistry and Chemical Technology: Achievements and Prospects. Proc. of the All-Russian conference]. Kemerovo, 2012, pp. 170–172. (In Russian).
11. Glotova V.N., Miroshnichenko A.N., Khramtsova A.L., Novikov V.T. [Preparation of lactic acid oligomers]. *Trudy XI Mezhdunarodnoy konferentsii po khimii i fizikokhimii oligomerov* [Proc. of the XI International Conference on chemistry and physical chemistry of oligomers]. Chernogolovka, 2013, vol. 2, p. 256. (In Russian).

Received: 09 June 2014