

MARCIN SOB CZAK<sup>\*)</sup>, KAROLINA ŻÓŁTOWSKA, ANDRZEJ JAKLEWICZ, WACŁAW KOŁODZIEJSKI  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Wydział Farmaceutyczny  
Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej  
ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

## Oznaczanie pozostałości cyny w syntetyzowanych biomedycznych poliestrach alifatycznych metodą elektrotermicznej absorpcyjnej spektrometrii atomowej

**Streszczenie** — Metodą polimeryzacji z otwarciem pierścienia, katalizowanej 2-etyloheksanianem cyny ( $\text{SnOct}_2$ ) otrzymano cykliczne poliestry: polilaktyd (PLA) i poli( $\epsilon$ -kaprolakton) (PCL). Uzyskane produkty poddawano procesowi kilkakrotnego oczyszczania z pozostałości cynoorganicznego katalizatora. Zawartość Sn w polimerach, po każdym kolejnym oczyszczaniu, oznaczano za pomocą elektrotermicznej absorpcyjnej spektrometrii atomowej (ET-AAS). Wyniki analiz dyskutowano uwzględniając wymagania Farmakopei Europejskiej dotyczące dopuszczalnej zawartości cyny w biomedycznych poliestrach alifatycznych. Stwierdzono, że czterokrotne oczyszczanie produktu polireakcji pozwala na obniżenie poziomu stężenia Sn o 3 rzędy wielkości, do wartości mniejszych niż określone przez Farmakopeę dla materiałów mających kontakt z krwią, ponadto operacje te nie powodują degradacji polimeru.

**Słowa kluczowe:** poliestry alifatyczne, polilaktyd, poli( $\epsilon$ -kaprolakton), polimery biomedyczne, elektrotermiczna absorpcyjna spektrometria atomowa.

### DETERMINATION OF RESIDUAL TIN IN SYNTHESIZED ALIPHATIC BIOMEDICAL POLYESTERS BY ELECTROTHERMAL ATOMIC ABSORPTION SPECTROSCOPY

**Summary** — The synthesis of the aliphatic polyesters — polylactide (PLA) and poly ( $\epsilon$ -caprolactanes) (PCL) in the ring-opening polymerization of cyclic esters in the presence tin(II) 2-ethylhexanoate ( $\text{SnOct}_2$ ) has been presented. The obtained products were subjected to multiple purification procedures to remove residual organo-tin catalyst (Tables 2 and 3). The tin content in the polyesters was then determined by Electrothermal Atomic Absorption Spectroscopy (ET-AAS) (Tables 3 and 4) after each purification process. The results of the analysis were discussed taking into consideration the requirements placed by the European Pharmacopoeia regarding the amount of tin allowed in aliphatic biomedical polyesters. It was confirmed, that a four-stage purification of the polyreaction product led to a three-fold decrease in the concentration of tin to a level less than the value required by Pharmacopoeia for materials designated for contact with blood. Moreover, the purification process did not generate any degradation of the polymer.

**Key words:** aliphatic polyesters, polylactide, poly( $\epsilon$ -caprolactan), biomedical polymers, electrothermal atomic absorption spectroscopy.

Polimery syntetyczne, naturalne oraz ich modyfikowane pochodne są powszechnie stosowane w medycynie i farmacji. Wśród polimerów biomedycznych można wyróżnić materiały używane zewnętrznie, mające kontakt pośredni bądź bezpośredni z tkankami lub krwią, materiały pozostające w kontakcie z błoną śluzową i uszkodzoną tkanką zewnętrzną oraz nie mające kontaktu z tkankami. W medycynie polimery wykorzystuje się głównie w technologii protez wewnętrznych i zewnętrz-

nych, nici chirurgicznych, klejów oraz pomocniczego sprzętu medycznego. Liczną grupę polimerów stosuje się jako protezy stomatologiczne, sztuczne zęby, wypełnienia ubytków oraz lakiery ochronne. Związki wielkocząsteczkowe mogą być również używane, m.in. jako substancje farmakologiczne, środki krwiozastępcze, nośniki leków, substancje pomocnicze oraz materiały opakowaniowe substancji leczniczych [1–15].

Szczególnie przydatne w medycynie i farmacji są biodegradowalne i bioresorbowalne związki wielkocząsteczkowe. Polimery te, wprowadzone wraz z substancją aktywną do organizmu ludzkiego, ulegają rozkładowi

<sup>\*)</sup> Autor do korespondencji; e-mail: marcin.sobczak@wp.pl

w wyniku procesów metabolicznych do produktów całkowicie usuwalnych i nietoksycznych. W ostatnich latach obserwuje się intensyfikację prac w zakresie syntezy biodegradowalnych i bioresorbowalnych poliestrów alifatycznych, np. poli( $\epsilon$ -kaprolaktonu) (PCL), poli(D,L-laktydu) (PLA) i poli(L-laktydu) (PLLA). Poliestry te otrzymuje się w wyniku polimeryzacji z otwarciem pierścienia (ROP – *ring opening-polymerization*) cyklicznych estrów, prowadzonej w obecności inicjatorów kationowych i anionowych oraz katalizatorów koordynacyjnych i enzymatycznych [16–32]. Jako katalizatory koordynacyjne ROP cyklicznych estrów stosuje się głównie organiczne związki cyny, cynku i glinu. Metaloorganiczne układy katalityczne pozwalają bowiem na uzyskanie z dużą wydajnością poliestrów o regularnej strukturze, ściśle założonym średnim ciężarze cząsteczkowym oraz o niewielkiej dyspersyjności. Jednym z najczęściej wykorzystywanych katalizatorów polimeryzacji cyklicznych estrów jest 2-etyloheksanian cyny(II) (oktanian cyny,  $\text{SnOct}_2$ ). Mechanizm polimeryzacji wspomnianych monomerów w obecności  $\text{SnOct}_2$  jest wciąż tematem licznych dyskusji. Obecnie proponuje się dwa mechanizmy wspomnianej polimeryzacji: aktywowanego monomeru lub końca łańcucha [33–39]. W mechanizmie aktywowanego monomeru przyjmuje się, że  $\text{SnOct}_2$  tworzy kompleks z monomerem, a zaktywowany w ten sposób monomer ulega reakcji podstawienia nukleofilowego grupą hydroksylową koinicjatora (alkoholu, hydroksykwasu, wody) lub rosnącej makrocząsteczki. Z kolei, w mechanizmie aktywnego końca łańcucha zakłada się, że rzeczywisty inicjator (alkoholan cyny) powstaje w wyniku reakcji cząsteczki alkoholu i  $\text{SnOct}_2$ . Propagacja łańcucha polega na wbudowywaniu kolejnych cząsteczek monomeru między wiązanie cyna – tlen [39].

Polimerom biomedycznym stawia się bardzo wysokie wymagania pod względem właściwości fizykochemicznych i biogodności. Pomimo, że  $\text{SnOct}_2$  jest katalizatorem dopuszczonym w USA i wielu krajach europejskich do stosowania w syntezie związków wielkocząsteczkowych do aplikacji medycznych, to brakuje jasnych uregulowań normatywnych w tym zakresie. Jednocześnie, prowadzone przez nas we współpracy z Zakładem Badania Środowiska Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego testy toksykologiczne wskazują, że pewien poziom stężeń Sn (kilkadziesiąt ppm) może być niebezpieczny dla organizmów żywych. Wiele opracowań naukowych dotyczących otrzymywania poliestrów alifatycznych nie zawiera danych na temat zawartości Sn (i innych metali) w produktach końcowych. Nieliczni autorzy przeprowadzają wyczerpującą dyskusję na temat metodyki oczyszczania polimerów z pozostałości katalizatorów oraz oznaczania ich poziomów w produktach finalnych. Stosowanie natomiast, w procesie polimeryzacji cyklicznych estrów  $\text{SnOct}_2$  w ilości, w przypadku której nie jest konieczna operacja oczyszczania produktu, nie umożliwia uzyskania, z zadowalającą wydajnością, poliestru o odpowiednim ciężarze cząsteczkowym [40].

W publikacji [41] zaprezentowaliśmy wstępne wyniki badań nad metodyką oznaczania różnych metali w biomedycznych poliestrach i poliwęglanach (otrzymanych w Katedrze i Zakładzie Chemii i Technologii Polimerów Politechniki Warszawskiej) oraz kilku materiałach komercyjnych.

W niniejszej pracy dokonaliśmy wstępnej oceny efektywności usuwania pozostałości katalizatora cynowego z syntetyzowanego poli( $\epsilon$ -kaprolaktonu) i poli(D,L-laktydu), oznaczyliśmy także zawartości Sn, w przygotowanych uprzednio próbkach PCL i PLA metodą elektrotermicznej absorpcyjnej spektrometrii atomowej. Zbadaliśmy również stopień degradacji alifatycznych poliestrów podczas operacji ich oczyszczania z pozostałości katalitycznych.

## CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

### Materiały

– Racemiczny 3,6-dimetylo-1,4-dioksan-2,5-dion (rac-laktyd, LA, 98 %, Aldrich) suszono pod zmniejszonym ciśnieniem przez 1 dzień.

– 2-oksepanon ( $\epsilon$ -kaprolakton, CL, 99 %, Aldrich) przed użyciem suszono i destylowano z nad  $\text{CaH}_2$  pod zmniejszonym ciśnieniem. CL i LA przechowywano w temp. +4 °C w atmosferze argonu.

– Chlorek metylenu (cz., POCh), kwas solny (POCh), kwas azotowy(V) suprapur (65 % m/m,  $d = 1,4$  g/ml, J.T. Baker), standard cyny 1000 mg/l w 2-proc.  $\text{HNO}_3$  i 1-proc. HF (J.T. Baker), roboczy standard cyny 100  $\mu\text{g/l}$  w 20-proc.  $\text{HNO}_3$  (V/V), roztworowy wielopierwiastkowy certyfikowany materiał referencyjny TMDA-62, modyfikator fosforanowo-magnezowo-amonowy w postaci wodnego roztworu diwodorofosforanu(V) amonu (1 % m/m) i azotanu(V) magnezu (0,06 % m/m, Merck).

### Synteza polimerów

Do uprzednio zaargonowanych szklanych ampulek ze szlifem o pojemności 10 ml wprowadzano odpowiednią ilość monomeru i katalizatora.  $\text{SnOct}_2$  i CL przenoszono za pomocą strzykawek szklanych, natomiast LA przesypanyo używając nasadek argonowych. Następnie ampulki zamykano korkami ze szlifem i termostatowano w łaźni olejowej. Polimeryzację prowadzono metodą w masie, w atmosferze argonu, w temp. 140 °C, w ciągu 24 h. Po upływie czasu reakcji układ schładzano do temperatury pokojowej i otwierano ampulki. Polimeryzację z otwarciem pierścienia CL i LA realizowano w obecności  $\text{SnOct}_2$ , w różnych stosunkach molowych (tabela 1).

Prowadząc reakcję w temp. 140 °C poliestry otrzymywano z dużą wydajnością, wynoszącą 90–100 % w przypadku PCL i ok. 100 % w odniesieniu do PLA. Średni wagowy ciężar cząsteczkowy  $M_w$  zsyntetyzowanych polimerów (wyznaczony metodą GPC) wahał się w granicach 24 000–36 000.

**T a b e l a 1.** Polimeryzacja CL i LA w obecności SnOct<sub>2</sub>  
**T a b l e 1.** Polymerization of CL and LA in the presence of SnOct<sub>2</sub>

Symbol próbki	Mono-mer	Stosunek molowy monomer/katalizator	$M_w^*)$	$D^*)$	Wydajność <sup>(**)</sup> % mas.
PCL1	CL	500:1	33 700	1,8	ok. 100
PCL2	CL	200:1	36 100	1,9	90
PCL3	CL	50:1	24 100	2,1	ok. 100
PLA	LA	200:1	25 700	1,9	ok. 100

\*) Oznaczane metodą GPC.

\*\*) Oznaczana metodą wagową.

### Oczyszczanie polimerów

Otrzymane produkty polimeryzacji poddawano procesowi oczyszczania w celu odmycia cyny, polegającym na rozpuszczeniu polimeru w chlorku metylenu, a następnie wytrąceniu go z wody destylowanej zakwaszonej stężonym HCl (roztwór 5 %). Roztwór polimeru w chlorku metylenu wkraplano powoli do 5-proc. kwasu solnego. Następnie całość intensywnie wytrząsano przez ok. 30 min. Wydzielony polimer suszono około tygodnia w temperaturze pokojowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Procedurę oczyszczania polimeru powtarzano kilkakrotnie, monitorując za każdym razem poziom Sn.

### Metodyka badań

#### Badania strukturalne i oznaczanie wagowo średniego ciężaru cząsteczkowego

– Widma <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR rejestrowano spektrometrem Varian 300 MHz, w deuterowanym CDCl<sub>3</sub>, w temperaturze pokojowej, zaś widma absorpcyjne w podczerwieni rejestrowano przy użyciu spektrometru z transformacją Fouriera firmy Perkin-Elmer. Próbkę analizowaną były w postaci pastylek w KBr.

– Wagowo średnie ciężary cząsteczkowe oraz dyspersyjność polimerów oznaczano w temperaturze pokojowej metodą chromatografii żelowej z detekcją współczynnika załamania światła na podstawie kalibracji polistyrenowej, stosując jako eluenty chloroform lub tetrahydrofuran. Posłużono się chromatografem wyposażonym w kolumnę żelową Jordi z wypełnieniem DVB, pompę izokratyczną Lab Alliance (1 mL · min<sup>-1</sup>), odgazowywacz Degasys DG-2410 oraz detektor SFD RI-2000F.

– Wagowo średni ciężar cząsteczkowy, dyspersyjność oraz grupy końcowe polimerów badano także wykorzystując spektrometr mas Kompact MALDI 4 firmy Kratos Analytical z jonizacją laserem wspomaganą matrycą z detekcją czasu przelotu, w trybie liniowym, wyposażony w gazowy laser azotowy ( $\lambda = 337$  nm). W charakterze matrycy stosowano DHB (kwas 2,5-dihydroksybenzoesowy) lub HABA {kwas 2-[(4-hydroksyfenylo)diazonylo]benzoesowy}.

### Oznaczanie zawartości cyny w polimerach metodą AAS

– Zawartość Sn w otrzymanych polimerach oznaczano za pomocą spektrometru absorpcji atomowej Avanta Ultraz firmy GBC. Zastosowano trzypunktową kalibrację w odniesieniu do stężeń: 20, 60 i 100 µg/l, uzyskując wartości absorbancji, odpowiednio, 0,1; 0,299 i 0,485. Roztwór roboczy o stężeniu 100 µg Sn/l służący do rejestracji krzywej wzorcowej przygotowano rozcieńczając sekwencyjnie handlowy standard cyny ( $c = 1000$  mg/l) 20-proc. (V/V) kwasem azotowym(V). Próbkę otrzymanych polimerów poddawano mineralizacji na mokro przy użyciu stężonego HNO<sub>3</sub>.

### WYNIKI I DYSKUSJA

#### Struktura produktów

Strukturę otrzymanych produktów homopolimeryzacji CL i LA potwierdzono metodami spektroskopowymi: <sup>1</sup>H NMR i <sup>13</sup>C NMR oraz IR. Uzyskane widma były zgodne z danymi literaturowymi [33–39].

PCL:

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm): 4,20 (2H, CL-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 4,01 (2H, t, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)-), 3,70 (2H, t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 3,66 (2H, t, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 2,24 (2H, t, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COO-), 1,58 (4H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COO-), 1,33 (2H, m, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm): 173,1 (-C(O)O-), 70,1 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 64,1 (CL-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 63,7 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)-), 33,6 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COO-), 27,9 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)-), 25,1 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COO-), 24,1 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-).

FT-IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2943 ( $\nu_{as}$ CH<sub>2</sub>), 2862 ( $\nu_s$ CH<sub>2</sub>), 1721 ( $\nu$ C=O), 1291 (C-O i C-C) 1240 ( $\nu_{as}$ COC), 1190 ( $\nu$ OC-O), 1170 ( $\nu_s$ COC), 1157 (C-O i C-C)

PLA:

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm): 5,17 (1H, q, -CH(CH<sub>3</sub>)-), 4,36 (1H, q, -CH(CH<sub>3</sub>)OH, grupa końcowa), 4,25 (2H, LA-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 3,61 (2H, t, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 1,58 (3H, d, -CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm): 169,8 (-C(O)O-), 69,2 (-CH(CH<sub>3</sub>)-), 16,8 (-CH<sub>3</sub>).

FT-IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2997 ( $\nu_{as}$ CH<sub>3</sub>), 2947 ( $\nu_s$ CH<sub>3</sub>), 2882 ( $\nu$ CH), 1760 ( $\nu$ C=O), 1452 ( $\delta_{as}$ CH<sub>3</sub>), 1348–1388 ( $\delta_s$ CH<sub>3</sub>), 1368–1360 ( $\delta_1$ CH +  $\delta_s$ CH<sub>3</sub>), 1315–1300 ( $\delta_2$ CH), 1270 ( $\delta$ CH +  $\nu$ COC), 1215–1185 ( $\nu_{as}$ COC +  $\nu_{as}$ CH<sub>3</sub>), 1130 ( $\nu_{as}$ CH<sub>3</sub>), 1100–1090 ( $\nu_s$ COC), 1045 ( $\nu$ C-CH<sub>3</sub>), 960–950 ( $\nu$ CH<sub>3</sub> +  $\nu$ CC), 875–860 ( $\nu$ C-COO), 760–740 ( $\delta$ C=O), 715–695 ( $\nu$ C=O), 515 ( $\delta_1$ C-CH<sub>3</sub> +  $\delta$ CCO), 415 ( $\delta$ CCO), 350 ( $\delta_2$ C-CH<sub>3</sub> +  $\delta$ COC), 300–295 ( $\delta$ COC +  $\delta_2$ C-CH<sub>3</sub>), 240 ( $\nu$ CC).

Na widmie MALDI-TOF-MS produktu homopolimeryzacji CL w obecności SnOct<sub>2</sub>, po czterokrotnej operacji oczyszczania polimeru, zaobserwowano trzy serie pików. Piki w każdej serii oddalone są od siebie o masę pojedynczego meru równą 114, która odpowiadała ciężarowi

wi cząsteczkowemu monomeru. Seria pików o najwyższej intensywności, o masie rezydualnej 43 (addukt z jonem  $\text{Na}^+$ ) odpowiadała liniowym makrocząsteczkom, których łańcuchy zakończone są grupą hydroksylową i atomem wodoru. Druga seria pików o masie rezydualnej 59 (addukt z jonami  $\text{K}^+$ ) również odpowiadała makrocząsteczkom, których łańcuchy zakończone były z jednej

na metoda oczyszczania produktów polireakcji nie powoduje degradacji polimeru.

Otrzymane próbki PCL i PLA (por. tabela 1) wielokrotnie poddawano operacji wytrącania z 5-proc. kwasu solnego, każdorazowo monitorując poziom stężenia cyny w produkcie oraz średni ciężar cząsteczkowy i dyspersyjność polimeru.

**T a b e l a 2. Program temperaturowy pieca grafitowego**

**T a b l e 2. Temperature program of graphite furnace**

Etapy cyklu	Temperatura pieca, °C	Czas narastania temperatury, s	Czas utrzymywania temperatury, s	Przepływ gazu	
				gaz obojętny	gaz dodatkowy
Dozowanie próbki	50	1,0	0,0	wyłączony	wyłączony
Suszenie wstępne	100	10,0	10,0	wyłączony	włączony
Suszenie właściwe	130	25,0	10,0	wyłączony	włączony
	130	0,0	5,0	włączony	wyłączony
Piroliza	800	5,0	20,0	włączony	wyłączony
	800	0,0	2,0	wyłączony	wyłączony
Atomizacja	2500	0,6	1,4	wyłączony	wyłączony
Oczyszczanie	2700	0,2	0,3	włączony	wyłączony

strony atomem wodoru, a z drugiej grupą OH. Z kolei seria o najmniejszej intensywności i masie rezydualnej 24, prawdopodobnie odpowiadała makrocząsteczkom, których łańcuchy zakończone są z jednej strony fragmentem katalizatora, lub cyklicznym makrocząsteczkom tworzącym się na skutek tzw. *back-biting*.

Na widmie MALDI-TOF-MS produktu homopolimeryzacji LA, po czterokrotnej operacji oczyszczania z pozostałości katalizatora obserwowano 2 serie pików oddalonych od siebie o masę połowy pojedynczego meru, tj. ok. 72. Świadczyło to o transestryfikacji charakterystycznej dla polimeryzacji z otwarciem pierścienia laktydu [42, 43]. Seria pików o masie rezydualnej 40 odpowiadała liniowej frakcji PLA (addukt z jonem  $\text{Na}^+$ ), której łańcuchy zakończone były grupą hydroksylową i atomem wodoru. Natomiast druga seria o masie rezydualnej 23 (addukt z jonami  $\text{Na}^+$ ) odpowiadała liniowym makrocząsteczkom, których łańcuchy zakończone są z jednej strony fragmentem katalizatora, lub też ewentualnie makrocząsteczkom cyklicznym.

Ilość frakcji o masie rezydualnej około 23 w produktach homopolimeryzacji CL i LA nie przekraczała 5 %.

### Zawartość cyny w syntetyzowanych polimerach

Głównym celem niniejszej pracy była ocena efektywności usuwania Sn z poliestrów alifatycznych, otrzymanych na drodze polimeryzacji z otwarciem pierścienia CL i LA katalizowanej powszechnie stosowanym  $\text{SnOct}_2$ . Jak już wspomniano istnieje bardzo niewiele doniesień literaturowych dotyczących metody oznaczania cyny jako katalitycznych pozostałości w produktach polimeryzacji cyklicznych estrów. Istotną jest również odpowiedź na pytanie czy zastosowa-

W celu zoptymalizowania warunków oznaczania Sn metodą AAS, przeprowadzono pomiary intensywności sygnałów w temperaturze pirolizy z zakresu 400–1300 °C i atomizacji w przedziale 1500–2650 °C. Analizie poddawano roztwór cyny o stężeniu 100 µg/l (objętość próbki do kuwety grafitowej wynosiła 20 µl). Jako modyfikator matrycy stosowano wodny roztwór 1 % (m/m) względem  $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$  i 0,06 % (m/m) względem  $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$  o objętości 5 µl.

**T a b e l a 3. Zawartość cyny w otrzymanych poliestrach**

**T a b l e 3. Tin content in the obtained polymers**

Symbol próbki	Operacja oczyszczania	Stężenie Sn w badanym roztworze, µg/l	Zawartość Sn w polimerze (Z) ppm
PCL1	1	31	960
	2	23	105
	3	31	8
	4	15	4
PCL2	1	40	99
	2	60	28
	3	41	10
	4	15	4
PCL3	1	68	2460
	2	30	145
	3	34	82
	4	54	14
PLA	1	71	340
	2	66	155
	3	78	38
	4	52	12

Tabela 4. Charakterystyka otrzymanych poliestrów po operacjach oczyszczania

Table 4. Characteristics of the obtained polyesters after purification

Polimer	Operacja oczyszczania							
	1		2		3		4	
	$M_w^{*)}$	$D^{*)}$	$M_w^{*)}$	$D^{*)}$	$M_w^{*)}$	$D^{*)}$	$M_w^{*)}$	$D^{*)}$
PCL1	33 700	1,85	33 000	1,83	32 100	1,85	32 700	1,86
PCL2	36 100	1,90	35 000	1,88	34 300	1,87	35 100	1,91
PCL3	24 100	2,12	24 500	2,08	23 400	2,16	23 100	2,10
PLA	25 700	1,90	24 400	1,88	23 300	1,84	21 800	1,91

\*) Oznaczane metodą GPC.

Optymalną temperaturę pirolizy ustalono na 800 °C (w tej temperaturze nie zaobserwowano strat analitu), zaś za optymalną temperaturę atomizacji cyny uznano 2500 °C (przy tej wartości zależność absorbancji od temperatury była już ustabilizowana). W tabeli 2 przedstawiono szczegółowy program temperaturowy pieca grafitowego.

Po optymalizacji warunków pomiarowych dokonano oznaczeń zawartości cyny w syntetyzowanych polimerach, rezultaty zestawiono w tabeli 3.

Zawartość Sn w polimerach obliczano wg wzoru:

$$Z = 0,001 C \cdot R \quad (1)$$

gdzie:  $C$  — stężenie cyny w roztworze roboczym ( $\mu\text{g/l}$ ),  $R$  — współczynnik rozcieńczenia ( $\text{g/ml}$ ), wyrażający stosunek objętości roztworu roboczego do znajdującej się w nim odważki roztworzonego materiału badanego, wynosi on:

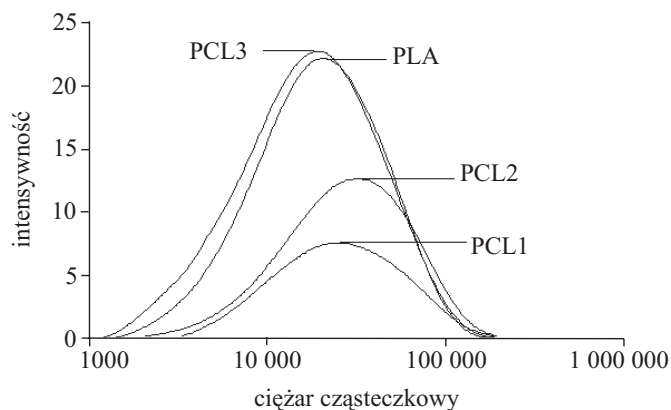
$$R_1 = 25/m_p \text{ (dla roztworów podstawowych),}$$

$$R_2 = 10 \cdot M_r/m_r \cdot m_p \text{ (dla roztworów rozcieńczonych)}$$

$m_p$  — masa polimeru wzięta do badań (g),  $M_r$  — całkowita masa roztworu podstawowego (g),  $m_r$  — masa roztworu podstawowego użyta do sporządzenia rozcieńczonego roztworu roboczego (g).

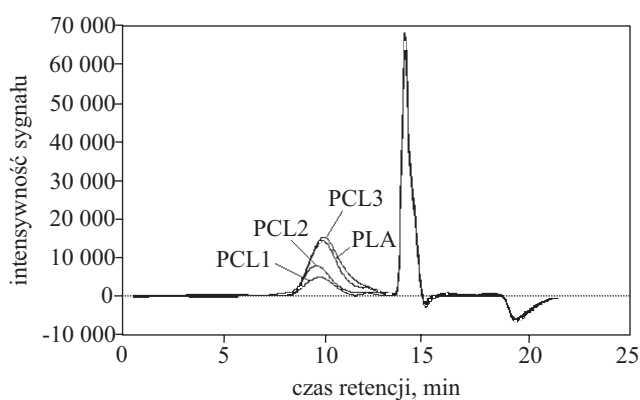
Jak widać (por. tabela 3), zawartość cyny w próbkach PCL1, PCL2, PCL3 zmniejszyła się po 4 operacjach oczyszczania odpowiednio z 960 do 4, z 99 do 4 i z 2460 do 14 ppm, czyli średnio o dwa rzędy wielkości. W przypadku PLA, w takich samych warunkach oczyszczania, nastąpił spadek stężenia Sn w polimerze z 340 do 12 ppm. Osiągnięte w wyniku wielokrotnego oczyszczania poziomy stężenie Sn w produkcie są bardzo niskie i zadowalające ze względu na wymagania toksykologiczne. W pracy [41] oznaczyliśmy udział Sn w kilku materiałach komercyjnych: w niciach chirurgicznych Dexon (poliglikolid) i Vicryl (kopolimer glikolidu i L-laktydu) oraz w granulacie Commercial NatureWorks (PLA,  $M_n = 180\,000$ ) otrzymywanych prawdopodobnie z wykorzystaniem katalizatorów cynoorganicznych. Uzyskaliśmy wówczas, odpowiednio, wyniki: 2,2, 15,5 i 7,5 ppm [41]. W związku z tym można uznać, że 3–4-krotne powtórzenie operacji odmycia katalizatora jest wystarczające. Ostateczna weryfikacja tej tezy będzie możliwa po zakończeniu badań toksykologicznych wykonywanych obecnie w Zakładzie Badań Środowiska Warszawskiego

Uniwersytetu Medycznego. Należy tu również zaznaczyć, że w polskim prawie farmaceutycznym brak konkretnych uregulowań normatywnych dotyczących dopuszczalnej zawartości cyny w polimerowych produktach medycznych. Zgodnie z Farmakopeą Europejską za-



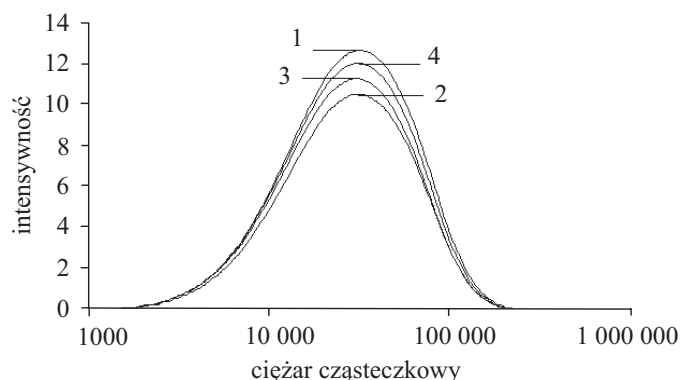
Rys. 1. Krzywa różniczkowa rozkładu ciężarów cząsteczkowych syntetyzowanych PCL i PLA

Fig. 1. Differential curve of molecular weight distribution of the obtained PCL and PLA



Rys. 2. Eluogramy otrzymanych PCL i PLA (przy ok. 14 ml — pik pochodzący od etanolu, 12,5 ml — pik pochodzący od wosku z formy wtryskowej)

Fig. 2. Eluograms of the obtained PCL and PLA (peaks at 14 ml and 12,5 ml represent ethanol and wax from injection mould, respectively)



Rys. 3. Krzywa różniczkowa rozkładu ciężarów cząsteczkowych otrzymanych PCL2 po kolejnych operacjach oczyszczania

Fig. 3. The differential curve of molecular weight distribution of PCL2 after successive purification processes



Rys. 4. Krzywa różniczkowa rozkładu ciężarów cząsteczkowych otrzymanych PLA po kolejnych operacjach oczyszczania

Fig. 4. The differential curve of molecular weight distribution of PLA after successive purification processes

wartość Sn w materiałach mających kontakt z krwią lub jej składnikami nie może być większa niż 20 ppm [44].

Po kolejnych operacjach oczyszczania produktów polimeryzacji cyklicznych estrów oznaczano ich średni ciężar cząsteczkowy (tabela 4, rys. 1–4).

Jak widać, zarówno w przypadku PCL, jak i PLA po kolejnych operacjach oczyszczania produktu nie obserwuje się istotnych zmian średniego ciężaru cząsteczkowego oraz dyspersyjności. Różnica oznaczonych wartości  $M_w$  nieprzekraczająca kilku procent jest związana raczej z błędem statystycznym niż z rzeczywistą zmianą. Na eluogramach produktów polireakcji oraz polimerów po kolejnych operacjach oczyszczania (rys. 2) nie obserwuje się dodatkowych pików świadczących o pojawieniu się frakcji o wyraźnie mniejszym ciężarze cząsteczkowym.

Możemy zatem stwierdzić, że podczas kolejnych operacji oczyszczania otrzymanych poliestrów alifatycznych w opisanych warunkach proces degradacji nie zachodzi.

## WNIOSKI

Proces oczyszczania otrzymanych poliestrów PLA i PCL z pozostałości katalizatora cynowego zaproponowaną metodą jest bardzo efektywny. W celu uzyskania zadowalających wyników, proces ten należy jednak powtórzyć 3–4-krotnie. Uzyskany produkt końcowy charakteryzuje się stosunkowo niewielką zawartością cyny (na poziomie od kilku do kilkunastu ppm). Ponadto, powtarzany wielokrotnie, proponowany sposób oczyszczania poliestrów alifatycznych z resztek cyny nie powoduje degradacji polimeru.

Opracowana metodyka przygotowywania próbek oraz pomiaru zawartości Sn metodą AAS może być zatem cennym narzędziem w monitoringu przemysłowym procesu wytwarzania biomedycznych poliestrów alifatycznych.

## LITERATURA

1. Ueda H., Tabata Y.: *Adv. Drug Deliver. Rev.* 2003, **55**, 501.
2. Uhrich K. E., Cannizzaro S. M., Langer R. S., Shakesheff K. M.: *Chem. Rev.* 1999, **99**, 3181.
3. Jagur-Grodzinski J.: *React. Funct. Polym.* 1999, **39**, 99.
4. Ouchi T., Ohya Y.: *Prog. Polym. Sci.* 1995, **20**, 211.
5. Garnett M. C.: *Adv. Drug Del. Rev.* 2001, **53**, 171.
6. Matthews S. E., Pouton C. W., Threadgill M. D.: *Advan. Drug Delivery Rev.* 1996, **18**, 219.
7. Ouchi T., Hagihara Y., Takahashi K., Takano Y., Igarashi I.: *Drug Design Disc.* 1992, **9**, 93.
8. Merkli A., Tabatabay C., Gurny R., Heller J.: *Prog. Polym. Sci.* 1998, **23**, 563.
9. Florjańczyk Z., Penczek S.: „Chemia polimerów”, Wydawnictwo Politechniki Warszawskiej, Warszawa 1998, tom III, wyd. I.
10. Marciniak J.: „Biomateriały”, Wydawnictwo Politechniki Śląskiej, Gliwice 2002.
11. Zejca A., Gorczyca M.: „Chemia leków”, Wydawnictwo Lekarskie, PZWL, Warszawa 2002, wyd. II zmienione.
12. Janicki S., Fiebig A., Szmitowska M.: „Farmacja stosowana”, Wydawnictwo Lekarskie, PZWL, Warszawa 2002, wyd. IV popr. i uzupełnione.
13. Graham P. L.: „Chemia medyczna”, WNT, Warszawa 2003.
14. Sobczak M., Olędzka E., Kołodziejski W., Kuźmich R.: *Polimery* 2007, **52**, 411.
15. Olędzka E., Sobczak M., Kołodziejski W.: *Polimery* 2007, **52**, 795.
16. Sobczak M., Witkowska E., Olędzka E., Kołodziejski W. L.: *Molecules* 2008, **13**, 96.
17. Albertsson A. C., Varma I. K.: *Biomacromolecules* 2003, **4**, nr 6, 1466.
18. Florjańczyk Z., Plichta A., Sobczak M.: *Polymer* 2006, **47**, 1081.
19. He F., Li S., Garreau H., Vert M., Zhuo R.: *Polymer* 2005, **46**, 1215.
20. Duda A., Biela T., Kowalski A., Libiszowski J.: *Polimery* 2004, **50**, 501.

21. Cai Q., Zhao Y., Bei J., Xi F., Wang S.: *Biomacromolecules* 2003, **4**, 828.
22. Martin E., Dubois P., Jerome R.: *Macromolecules* 2003, **36**, 5934.
23. Storey R. F., Sherman J. W.: *Macromolecules* 2002, **35**, 1504.
24. Sanda F., Sanada H., Shibasaki Y., Endo T.: *Macromolecules* 2002, **35**, 680.
25. Connor E. F., Nyce G. W., Myers M., Moeck A., Hedrick J. L.: *J. Am. Chem. Soc.* 2002, **124**, 914.
26. Okada M.: *Prog. Polym. Sci.* 2002, **27**, 87.
27. Kobayashi S., Uyama H., Kiura S.: *Chem. Rev.* 2001, **101**, 3793.
28. Kowalski A., Duda A., Penczek S.: *Macromolecules* 2000, **33**, 7359.
29. Wang Ch., Li H., Zhao X.: *Biomaterials* 2004, **25**, 5797.
30. Sobczak M., Olędzka E., Kołodziejski W. L.: *J. Macromol. Sci. Pure Appl.* 2008, **10**, 872.
31. Marcilla R., de Geus M., Mecerreyes D., Duxbury Ch. J., Koning C. E., Heise A.: *Eur. Polym. J.* 2006, **42**, 1215.
32. Sobczak M., Kołodziejski W. L.: *Molecules* 2009, **14**, 621.
33. Story R. F., Taylor A. E.: *Macromol. Sci. Pure Appl.* 1998, **A33**, 77.
34. Penczek S., Duda A., Kowalski A., Libiszowski J.: *Polym. Mater. Sci. Eng.* 1999, **80**, 95.
35. Kowalski A., Duda A., Penczek S.: *Macromol. Rapid Commun.* 1998, **19**, 567.
36. Kowalski A., Duda A., Penczek S.: *Macromolecules* 2000, **33**, 689.
37. Nijenhuis A. J., Grijpma D. W., Pennings A. J.: *Macromolecules* 1992, **25**, 6419.
38. Kricheldorf H. R., Kreiser-Saunders I., Boettcher C.: *Polymer* 1995, **36**, 1253.
39. Duda A., Kowalski A., Libiszowski J.: *Polimery* 2000, **45**, 465.
40. Stjernedahl A., Finne-Wistrand A., Albertsson A.-C., Bäckesjö C. M., Lindgren U.: *J. Biomed. Mater. Res., Part A* 2008, **87**, 1086.
41. Sobczak M., Plichta A., Olędzka E., Jaklewicz A., Kuras M., Ćwil A., Kołodziejski W. L., Florjańczyk Z., Szatan K., Udzielak I.: *Polimery* 2009, **54**, 114.
42. Kasperczyk J., Bero M.: *Mikromol. Chem.* 1993, **194**, 913.
43. Bero M., Kasperczyk J.: *Macromol. Chem. Phys.* 1996, **197**, 3251.
44. European Pharmacopoeia 5th Edition, 15 June 2004.

Otrzymano 17 II 2010 r.

