RZECZPOSPOLITA POLSKA

Urząd Patentowy Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **165848**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **290337**

(51) IntCl[5]: **C08G 63/08**

(22) Data zgłoszenia: **21.05.1991**

(54) **Sposób wytwarzania biodegradowalnych i bioresorbowalnych materiałów poliestrowych**

(43) **Zgłoszenie ogłoszono:**
30.11.1992 BUP 24/92

(45) **O udzieleniu patentu ogłoszono:**
28.02.1995 WUP 02/95

(73) **Uprawniony z patentu:**
Centrum Chemii Polimerów Polskiej Akademii Nauk, Zabrze, PL

(72) **Twórcy wynalazku:**
Zbigniew Jedliński, Gliwice, PL
Piotr Kurcok, Gliwice, PL
Wojciech Wałach, Ruda Śląska, PL
Jan Penczek, Mysłowice, PL

(74) **Pełnomocnik:**
Brodowska Iwona, "Lex-Pat" Biuro Prawno-Patentowe Sp. z o.o.

(57) 1. Sposób wytwarzania biodegradowalnych i bioresorbowalnych materiałów poliestrowych na drodze homopolimeryzacji monomerów laktydowych lub ich kopolimeryzacji, w tym polimeryzacji blokowej z monomerami laktonowymi, **znamienny tym**, że polimeryzację lub polimeryzację blokową monomerów laktydowych wybranych z grupy obejmującej glikolid oraz L- i L,D-laktyd, lub ich kopolimeryzację z monomerami laktonowymi wybranymi z grupy obejmującej δ-walerolakton i ε-kaprolakton, prowadzi się w roztworze, w obecności inicjato- rów anionowych wybranych z grupy obejmującej alkoholanów metali alkalicznych, związków metali alkalicznych z węglowodorami aromatycznymi lub roztworów tych metali w rozpuszczalnikach eterowych zawierających czynniki kompleksujące kation metalu.

PL 165848 B1

SPOSÓB WYTWARZANIA BIODEGRADOWALNYCH I BIORESORBOWALNYCH MATERIAŁÓW POLIESTROWYCH

Z a s t r z e ż e n i a p a t e n t o w e

1. Sposób wytwarzania biodegradowalnych i bioresorbowalnych materiałów poliestrowych na drodze homopolimeryzacji monomerów laktydowych lub ich kopolimeryzacji, w tym polimeryzacji blokowej z monomerami laktonowymi, z n a m i e n n y t y m, że polimeryzację lub polimeryzację blokową monomerów laktydowych wybranych z grupy obejmującej glikolid oraz $_{L}$-laktyd i $_{L,D}$-laktyd, lub ich kopolimeryzację z monomerami laktonowymi wybranymi z grupy obejmującej δ-walerolakton i ε-kaprolakton, prowadzi się w roztworze, w obecności inicjatorów anionowych wybranych z grupy obejmującej alkoholanów metali alkalicznych, związków metali alkalicznych z węglowodorami aromatycznymi lub roztworów tych metali w rozpuszczalnikach eterowych zawierających czynniki kompleksujące kation metalu.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że homopolimeryzację, kopolimeryzację blokową prowadzi się w roztworze rozpuszczalnika organicznego, w temperaturze od -10°C do 40°C.

BRP/2677/CH5/91

* * *

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania biodegradowalnych, bioresorbowalnych materiałów poliestrowych na drodze polimeryzacji monomerów laktydowych lub ich kopolimeryzacji bądź polimeryzacji blokowej z monomerami laktonowymi.

Z opisów patentowych RP nr nr 159 690, 159 691 i 159 692 znany jest sposób otrzymywania biodegradowalnych poliestrów na drodze polimeryzacji monomerów laktydowych oraz ich kopolimeryzacji z ε-kaprolaktonem prowadzonej w masie, w wysokiej temperaturze, w obecności inicjatorów koordynacyjnych zawierających metale ciężkie takie jak ołów, cyna, cynk lub glin. Jednakże tak otrzymane poliestry przed zastosowaniem w medycynie lub w farmacji, wymagają dokładnego oczyszczenia i usunięcia z nich metali pochodzących z katalizatorów.

Równocześnie z opisów patentowych RP nr nr 140 289 i 160 092 znana jest homo- i kopolimeryzacja β-laktonów cyklicznych monoestrów w obecności inicjatorów anionowych.

Sposób wytwarzania biodegradowalnych materiałów poliestrowych polega według wynalazku na tym, że reakcję homopolimeryzacji laktydów lub kopolimeryzację bądź polimeryzację blokową tych monomerów z - δ lub ε-laktonami prowadzi się w roztworze rozpuszczalników organicznych, w obecności inicjatorów anionowych jak alkoholany metali alkalicznych np. sód lub potas, roztwory metali alkalicznych w rozpuszczalnikach eterowych zawierających czynniki kompleksujące kation metalu takie jak etery koronowe 18-crown-6, 15-crown-5 czy kryptandy jak cryptand /222/, lub związki tych metali z węglowodorami aromatycznymi, jak naftalenopotas, naftalenosód, antracenopotas.

W sposobie według wynalazku jako monomery laktydowe stosuje się glikolid, $_{L}$-laktyd oraz $_{L,D}$-laktyd /mieszanina racemiczna $_{L}$- i $_{D}$-laktydu/ a jako monomery laktonowe δ-walerolakton i ε-kaprolakton. Sposób według wynalazku pozwala na otrzymywanie biodegradowalnych materiałów poliestrowych, których masę cząsteczkową mozna kontrolować regulując stosunek stężeń inicjatora i monomeru.

Polimeryzację monomerów laktydowych lub ich kopolimeryzację bądź polimeryzację blokową z monomerami laktonowymi prowadzi się w środowisku bezwodnym, w rozpuszczalniku organicznym korzystnie w czterowodorofuranie, dimetoksyetanie, diglimie, tetraglimie i innych, w umiarkowanej temperaturze, korzystnie w temperaturze od -10°C do +40°C. Czas prowadzenia polimeryzacji zależy od pożądanej masy cząsteczkowej produktu i wyjściowego stężenia mono-

meru. Polimeryzację przerywa się przez dodanie wody, kwasu lub innych związków reagujących z anionem alkoholanowym a polimery wyodrębnia się z mieszaniny reakcyjnej przez wytrącenie w metanolu, mieszaninie metanolu z heksanem lub w heksanie. Otrzymane produkty w zależności od rodzaju monomerów oraz sposobu prowadzenia reakcji są krystalicznymi lub plastycznymi substancjami stałymi.

Sposobem według wynalazku możliwe jest otrzymanie poliestrów oraz kopolimerów laktydów i δ- oraz ε-laktonów o zadanych masach cząsteczkowych w procesie anionowej polimeryzacji, w roztworze, w temperaturach bliskich pokojowej. Zastosowanie w reakcji polimeryzacji inicjatorów anionowych zawierających w cząsteczce kationy potasu lub sodu tj. pierwiastki tolerowane przez żywe organizmy pozwala na uniknięcie bardzo uciążliwego procesu oczyszczania otrzymanych produktów stosowanych np. w farmacji do konfekcjonowania leków lub w chirurgii.

Stwierdzono, że prowadząc reakcję polimeryzacji monomerów laktydowych lub ich kopolimeryzację czy polimeryzację blokową z odpowiednimi monomerami laktonowymi, w roztworze rozpuszczalników organicznych i stosując jako inicjatory polimeryzacji alkoholany metali alkalicznych, kompleksy metali alkalicznych z węglowodorami aromatycznymi względnie roztwory metali alkalicznych w rozpuszczalnikach eterowych otrzymuje się biodegradowalne poliestry o ściśle zdefiniowanej strukturze, tolerowane przez żywe komórki.

Wytwarzane sposobem według wynalazku produkty ulegają biodegradacji i z tych względów mogą znaleźć zastosowanie w farmacji i medycynie np. jako polimerowe nośniki leków, biodegradowalne implanty, nici chirurgiczne, materiały opatrunkowe itp.

Przykłady podane poniżej ilustrują sposób według wynalazku nie ograniczając jego zakresu.

P r z y k ł a d I. Do reaktora zawierającego 180 g $_L$-laktydu w roztworze 800 ml czterowodorofuranu wprowadza się w atmosferze suchego argonu, przy intensywnym mieszaniu roztwór 2,32 g naftalenopotasu w 70 ml czterowodorofuranu. Reakcję prowadzi się w temperaturze 20°C, w atmosferze suchego argonu. Po 10 godz. do reaktora wprowadza się 30 ml 0,5 N roztworu kwasu octowego a produkt wyodrębnia się z mieszaniny reakcyjnej przez wytrącenie w metanolu. Otrzymuje się 173 g produktu /wydajność 96%/ o konsystencji białego proszku i ciężarze cząsteczkowym wyznaczonym metodą chromatografii żelowej równym 12500.

P r z y k ł a d II. Do reaktora zawierającego 36 g $_{L,D}$-laktydu w 105 ml czterowodorofuranu wprowadza się w atmosferze suchego argonu 16,4 ml roztworu potasu w czterowodorofuranie, zawierającym eter koronowy 18-crown-6, o stężeniu czynnika aktywnego 0,2 mol/l. Po 18 godz. reakcji prowadzonej w temperaturze 25°C do reaktora wprowadza się 7 ml 0,5 N, eterowego, roztworu HCl a produkt wyodrębnia się przez wytrącenie w heksanie. Otrzymuje się 35 g produktu /wydajność 97%/, o ciężarze cząsteczkowym wyznaczonym metodą chromatografii żelowej równym 10500.

P r z y k ł a d III. Do reaktora zawierającego roztwór 0,5 g metanolanu potasu w formie suspensji w 30 ml dimetoksyetanu wprowadza się w atmosferze suchego argonu przy intensywnym mieszaniu roztwór 100 g δ-walerolaktonu w 300 ml dwumetoksyetanu. Reakcję prowadzi się w temperaturze 20°C i po czasie 10 minut do reaktora wprowadza się roztwór 144 g drugiego monomeru, $_L$-laktydu, w 400 ml dwumetoksyetanu. Reakcję prowadzi się dalej w tej samej temperaturze przy intensywnym mieszaniu przez 20 minut i następnie wprowadza się do reaktora 14 ml eterowego, 0,5 N roztworu kwasu octowego. Produkt wytrąca się w mieszaninie metanolu z heksanem otrzymując 242 g /wydajność 99%/ polimeru o konsystencji białego nieco włóknistego proszku. Ciężar cząsteczkowy oznaczony metodą chromatografii żelowej wynosi 33800 a stosunek molowy laktydu do δ-walerolaktonu w otrzymanym polimerze blokowym wynosił 1:1.

P r z y k ł a d IV. Do reaktora zawierającego roztwór mieszaniny 79 g $_L$-laktydu i 45 g δ-walerolaktonu w 300 ml czterowodorofuranu wprowadza się w atmosferze suchego argonu, przy intensywnym mieszaniu 2 g naftalenosodu w 60 ml czterowodorofuranu. Reakcję prowadzi się w ciągu 45 minut w temperaturze 20°C i zakańcza się przez wprowadzenie do mieszaniny reakcyjnej 7,5 ml roztworu kwasu octowego. Produkt wytrąca się w zimnym heksanie. Otrzymuje się 100 g /wydajność 81%/ bardzo plastycznego polimeru o ciężarze cząsteczkowym wyznaczonym metodą chromatografii żelowej wynoszącym 8000 i stosunku molowym δ-walerolaktonu do $_L$-laktonu jak 3:7.

P r z y k ł a d V. Do reaktora zawierającego 0,13 g metanolanu potasu w formie suspensji w 15 ml czterowodorofuranu wprowadza się w atmosferze suchego argonu, przy intensywnym mieszaniu roztwór 72 g L-laktydu w 200 ml czterowodorofuranu. Po 3 godzinach reakcji prowadzonej w temperaturze 25°C do mieszaniny reakcyjnej wprowadza się 5 ml 0,5 N roztworu HCl w eterze etylowym. Produkt wytrąca w metanolu i otrzymuje się 69 g produktu /wydajność 96 %/ o włóknistej konsystencji. Ciężar cząsteczkowy produktu wyznaczony metodą chromatografii żelowej wynosi 37500.

Departament Wydawnictw UP RP. Nakład 90 egz.
Cena 1,00 zł.