

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

⑫ OPIS PATENTOWY ⑲ PL ⑪ 170144

⑬ B1

⑳ Numer zgłoszenia: 297006

⑤① IntCl⁶:
C08G 63/08
C08G 63/664

㉑ Data zgłoszenia: 14.12.1992

CZYTELNIA
OGÓLNA

⑤④

Sposób wytwarzania biodegradowalnych polieteroestrów

④③ Zgłoszenie ogłoszono:
27.06.1994 BUP 13/94

④⑤ O udzieleniu patentu ogłoszono:
31.10.1996 WUP 10/96

⑦③ Uprawniony z patentu:
Centrum Chemii Polimerów Polskiej Akade-
mii Nauk, Zabrze, PL

⑦② Twórcy wynalazku:
Zbigniew Jedliński, Gliwice, PL
Piotr Kurcok, Gliwice, PL
Wojciech Wałach, Ruda Śląska, PL
Henryk Janeczka, Ruda Śląska, PL

⑦④ Pełnomocnik:
Brodowska Iwona, "LEX-PAT" Biuro Praw-
no-Patentowe Sp.z o.o.

⑤⑦ 1. Sposób wytwarzania biodegradowalnych polieteroestrów na drodze polimeryzacji monomerów laktydowych, **znamienny tym**, że polimeryzację prowadzi się w homogenicznym środowisku rozpuszczalnika organicznego, korzystnie w tetrahydrofuranie, dimetoksyetanie, diglimie lub tetraglimie, w obecności jako inicjatorów polietylenoglikolanów metali alkalicznych takich jak lit, sód lub potas, w temperaturze bliskiej pokojowej, korzystnie w temperaturze 273 do 303 K.

PL 170144 B1

Sposób wytwarzania biodegradowalnych polieteroestrów

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania biodegradowalnych polieteroestrów na drodze polimeryzacji monomerów laktydowych, **znamienny tym**, że polimeryzację prowadzi się w homogenicznym środowisku rozpuszczalnika organicznego, korzystnie w tetrahydrofuranie, dimetoksyetanie, diglimie lub tetraglimie, w obecności jako inicjatorów polietylenoglikolanów metali alkalicznych takich jak lit, sód lub potas, w temperaturze bliskiej pokojowej, korzystnie w temperaturze 273 do 303 K.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako monomery laktydowe stosuje się glikolid oraz L - i L,D -laktyd.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako inicjatory polietylenoglikolanowe stosuje się jedno i/lub dwufunkcyjne polietylenoglikolany litowców o masach cząsteczkowych od 1000 do 8000.

* * *

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania biodegradowalnych, bioresorbowalnych polieteroestrów na drodze polimeryzacji anionowej monomerów laktydowych w obecności inicjatora polietylenoglikolanowego.

Znane są sposoby otrzymywania biodegradowalnych polieteroestrów na drodze polikondensacji poliglikolu etylenowego z kwasem mlekowym (patent USA nr 4 438 253; patent JP 63 69,825; D. Cohn, H. Younes, J. Biomed. Mater. Res., 1988, 22, 993) lub na drodze reakcji laktydu z poliglikolem etylenowym w obecności katalizatorów transestryfikacji (X. M. Deng, C. D. Xiong, L. M. Cheng, R. P. Xu, J. Polym. Sci., Part C, Polym. Lett., 1990, 28, 411; K. J. Zhu, Song Bihai, Y. Shilin, J. Polym. Sci., Part A. Polym. Chem., 1989, 27, 215). W powyższych metodach reakcja prowadzona jest w masie, w wysokiej temperaturze, wobec związków metali ciężkich takich jak ołów, cyna, cynk lub glin. Masy cząsteczkowe otrzymywanych w ten sposób polimerów są jednakże stosunkowo niskie. Ponadto, aby tak otrzymane polieteroestry mogły być zastosowane w medycynie lub w farmacji, polimery te muszą być poddane procesowi dokładnego oczyszczania od toksycznych metali pochodzących z katalizatorów.

Nieoczekiwanie okazało się, że możliwe jest otrzymanie polieteroestrów zawierających bloki poliglikolowe i poliestrowe (poliglikolidowe i polilaktydowe) o zadanych masach cząsteczkowych w procesie anionowej polimeryzacji, w homogenicznym roztworze, w temperaturach bliskich pokojowej, nie wymagających następnie żmudnych procesów oczyszczania od metali toksycznych.

Sposób wytwarzania biodegradowalnych i bioresorbowalnych polieteroestrów na drodze polimeryzacji monomerów laktydowych, polega według wynalazku na tym, że polimeryzację prowadzi się w homogenicznym środowisku rozpuszczalnika organicznego, korzystnie w tetrahydrofuranie, dimetoksyetanie, diglimie lub tetraglimie, w obecności jako inicjatorów polietylenoglikolanów metali alkalicznych takich jak lit, sód lub potas, w temperaturze bliskiej pokojowej, korzystnie w temperaturze 273 do 303 K.

W sposobie według wynalazku jako monomery laktydowe korzystnie stosuje się glikolid, L -laktyd oraz L,D -laktyd (mieszanina racemiczna L -laktydu i D -laktydu), a jako inicjatory polietylenoglikolanowe metali alkalicznych stosuje się jedno lub dwufunkcyjne polietylenoglikolany o masach cząsteczkowych od 1000 do 8000.

Czas prowadzenia polimeryzacji zależy od pożądanej masy cząsteczkowej produktu i wyjściowego stężenia monomeru. Polimeryzację przerywa się przez dodanie wody, kwasu lub innych związków reagujących z anionem alkoholowym, a polimery wyodrębnia się z mieszaniny reakcyjnej przez wytrącenie w metanolu, mieszaninie metanolu z heksanem lub w heksanie. Otrzymane produkty w zależności od rodzajów monomerów, ich wzajemnego udziału oraz sposobu prowadzenia reakcji są krystalicznymi lub plastycznymi substancjami stałymi.

Sposób według wynalazku pozwala na otrzymanie biodegradowalnych, blokowych polieteroestrów, których masę cząsteczkową można kontrolować regulując stosunek stężeń inicjatora i monomeru.

Stwierdzono, że prowadząc reakcję anionowej polimeryzacji monomerów laktydowych w roztworze rozpuszczalników organicznych, w obecności polimerycznych inicjatorów takich jak polietylenoglikolany metali alkalicznych można otrzymać biodegradowalne, blokowe polieteroesstry o ściśle zdefiniowanej strukturze i zadanych własnościach.

Zastosowanie w reakcji polimeryzacji inicjatora zawierającego w cząsteczce kationy potasu lub sodu, to znaczy pierwiastki biorące udział w metabolizmie komórkowym organizmów żywych pozwala na uniknięcie bardzo uciążliwego procesu oczyszczania otrzymanych produktów.

Wytwarzane sposobem według wynalazku produkty w zależności od składu ulegają degradacji z różną szybkością i z tych względów mogą znaleźć zastosowanie w farmacji i w medycynie jako polimerowe nośniki leków, czasowe implanty czy nici chirurgiczne.

Poniżej podano przykłady wykonania wynalazku.

Przykład I. Do reaktora zawierającego 0,22 g wodoru sodu wprowadza się w atmosferze suchego argonu, roztwór 26,4 g dwufunkcyjnego poliglikolu etylenowego 6000 w 90 ml tetrahydrofuranu. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 338 K i utrzymuje ją w tej temperaturze przez 10 godzin intensywnie mieszając. Po ochłodzeniu do temperatury 298 K, do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 202 g L-laktydu w 640 ml tetrahydrofuranu. Reakcję prowadzi się w temperaturze 293 K w atmosferze suchego argonu. Po 5 minutach do reaktora wprowadza się 18 ml 0,5 N roztworu kwasu octowego, a produkt wyodrębnia się z mieszaniny reakcyjnej przez wytrącenie w metanolu. Otrzymuje się 219 g produktu (wydajność 96%) o włóknistej konsystencji i ciężarze cząsteczkowym 50000. Stosunek molowy L-laktydu do glikolu etylenowego w otrzymanym produkcie wynosi 3:7.

Przykład II. Do reaktora zawierającego 23,8 g makroinicjatora otrzymanego w sposób podany w przykładzie I z dwufunkcyjnego poliglikolu etylenowego 4000 w 85 ml tetrahydrofuranu wprowadza się w atmosferze suchego argonu 76,5 g L,D-laktydu w 300 ml tetrahydrofuranu. Po 5 minutach reakcji prowadzonej w temperaturze 298 K do reaktora wprowadza się 25 ml 0,5 N eterowego roztworu HCl a produkt wyodrębnia się przez wytrącenie w heksanie. Otrzymuje się 96 g produktu (wydajność 97%), o konsystencji twardej żywicy i ciężarze cząsteczkowym 16300. Stosunek molowy L,D-laktydu do glikolu etylenowego w otrzymanym produkcie wynosi 1:1.

Przykład III. Do reaktora zawierającego roztwór poliglikolanu etylenowego otrzymanego w reakcji 30 g monodwufunkcyjnego poliglikolu etylenowego 5000 z 0,15 g wodoru sodu w 90 ml dimetoksyetanu wprowadza się w atmosferze suchego argonu przy intensywnym mieszaniu roztwór 147,5 g L-laktydu w 200 ml dimetoksyetanu. Reakcję prowadzi się w temperaturze 293 K i po czasie 10 minut do reaktora wprowadza się 12,5 ml eterowego, 0,5 N roztworu HCl. Produkt wytrąca się w mieszaninie metanolu z heksanem otrzymując 173 g (wydajność 98%) polimeru o konsystencji białego, nieco włóknistego proszku. Ciężar cząsteczkowy otrzymanego polimeru wynosi 24000, a stosunek molowy laktydu do glikolu etylenowego równa się 6:4.

Przykład IV. Do reaktora zawierającego 30,5 g makroinicjatora otrzymanego w sposób podany w przykładzie I z dwufunkcyjnego poliglikolu etylenowego 3400 w 100 ml tetrahydrofuranu wprowadza się w atmosferze suchego argonu 98,3 g L-laktydu w 310 ml tetrahydrofuranu. Po 5 minutach reakcji prowadzonej w temperaturze 298 K do reaktora wprowadza się 36 ml 0,5 N eterowego roztworu HCl, a produkt wyodrębnia się przez wytrącenie w heksanie. Otrzymuje się 121,8 g produktu (wydajność 95%), o ciężarze cząsteczkowym 14000 i stosunku molowym L-laktydu do glikolu etylenowego równym 1:1.

Przykład V. Do reaktora zawierającego roztwór 40,5 g poliglikolanu sodowego otrzymanego z dwufunkcyjnego poliglikolu etylenowego 4000 w 110 ml tetrahydrofuranu wprowadzono przy intensywnym mieszaniu roztwór 240 g L-laktydu w 770 ml tetrahydrofuranu. Po 10 minutach reakcji prowadzonej w temperaturze 298 K do reaktora wprowadza się 42 ml 0,5 N roztworu kwasu octowego, a produkt wyodrębnia się przez wytrącenie w metanolu. Otrzymuje się 274,5 g produktu (wydajność 98%) o włóknistej konsystencji, ciężarze cząsteczkowym równym 27500 i stosunku glikolu etylenowego do L-laktydu 3,5:6,5.

Przykład VI. Do reaktora zawierającego homogeniczny roztwór 23,8 g poliglikolanu sodowego otrzymanego z dwufunkcyjnego poliglikolu etylenowego 4000 w sposób jak w przykładzie I w 100 ml diglimu wprowadzono przy intensywnym mieszaniu roztwór 61,6 glikolidu w 200 ml diglimu. Po 5 minutach reakcji prowadzonej w temperaturze 302 K do reaktora wprowadza się 25 ml 0,5 N roztworu kwasu octowego, a produkt wyodrębnia się przez wytrącenie w metanolu. Otrzymuje się 82,1 g produktu (wydajność 98%) o konsystencji proszku, średnim ciężarze cząsteczkowym 14 000 i stosunku molowym glikolu etylenowego do glikolidu równym 1:1.