

Streszczenie

Polihydroksyalkaniiany to alifatyczne poliestry produkowane przez mikroorganizmy, które ze względu na swoje właściwości, przede wszystkim biokompatybilność, degradowalność i niską toksyczność są stosowane w medycynie i farmacji między innymi jako biodegradowalne implanty czy systemy kontrolowanego uwalniania leku, gdzie decydującym czynnikiem jest degradacja matrycy polimerowej.

Najbardziej poznanym w tej grupie poliestrów jest poli(3-hydroksymaślan) (PHB). Produkowany przez bakterie PHB jest zbudowany z jednostek o konfiguracji R, co decyduje o obecności znacznej ilości fazy krystalicznej w tym polimerze. PHB jest poliestrem hydrofobowym i trudno degradowalnym. Syntetycznym analogiem bakteryjnego PHB jest amorficzny poli(β -butyrolakton), który tak jak PHB jest polimerem hydrofobowym. Degraduje on stosunkowo wolno, a dodatkowo brak reaktywnych grup funkcyjnych ogranicza jego modyfikację. Jedną z dróg poprawy kontroli degradacji jest polepszenie zwilżalności poprzez wprowadzenie elementów hydrofilowych i reaktywnych grup funkcyjnych do łańcucha poli(β -butyrolaktonu).

W niniejszej pracy postanowiono połączyć właściwości hydrofobowego i degradowalnego poli(β -butyrolaktonu) z hydrofilowym poli(glikolem etylenowym) i poliglicydolem.

Głównym celem prowadzonych prac było określenie warunków prowadzenia anionowej kopolimeryzacji tak aby była możliwa kontrola składu kopolimerów, długości i rozłożenia poszczególnych bloków w makrocząsteczce.

Wymagało to opracowania metody ilościowego przekształcenia alkoholowych centrów aktywnych w centra karboksylanowe, niezbędne do kontrolowanej polimeryzacji anionowej β -butyrolaktonu. Karboksylanowe centra aktywne otrzymano w wyniku reakcji grup alkoholowych znajdujących się na końcu łańcucha polioksyranu z bezwodnikiem bursztynowym. Potwierdzono, że reakcja transformacji jest reakcją ilościową zarówno dla pierwszo- jak i drugorzędowych alkoholów. Stwierdzono, że użyty nadmiar bezwodnika bursztynowego pozostaje w mieszaninie reakcyjnej w niezmienionej formie i nie bierze udziału w etapie polimeryzacji β -butyrolaktonu. Wykazano, że grupy alkoholowe, inaczej jak alkohole, które są obecne w układzie po reakcji transformacji nie wpływają na inicjowanie i propagację w polimeryzacji β -butyrolaktonu.

Wyniki tych badań pozwoliły na kontrolowaną syntezę kopolimerów blokowych β -butyrolaktonu i oksiranów. W tym celu zastosowano metodę z użyciem makroinicjatora oraz

metodę kolejnego dodawania monomerów połączoną z transformacją centrów aktywnych. Otrzymano kopolimery blokowe typu BC, ABC oraz symetryczne CAC i CBABC, gdzie odpowiednie bloki to A - poli(glikol etylenowy), B - poliglicydol, C - poli(β -butyrolakton).

Struktury otrzymanych kopolimerów blokowych potwierdzono za pomocą spektroskopii NMR natomiast średnie masy molowe oraz dyspersje wyznaczono metodą chromatografii SEC z wielokątowym rozpraszaniem światła.

Do otrzymania liniowych bloków poliglicydolu zastosowano monomer z zabezpieczoną grupą hydroksylową – eter 1-etoksyetylowo-glicydylowy, dlatego opracowano warunki łagodnej hydrolizy acetalowych grup ochronnych. Hydroliza grup acetalowych zachodziła najefektywniej w układzie THF:H₂O z dodatkiem 10% mol kwasu trifluorooctowego jako katalizatora reakcji. Zastosowane warunki pozwoliły na odbezpieczenie grup hydroksylowych we wszystkich typach zsyntezowanych kopolimerów z blokiem poliglicydylowym, jednocześnie nie zaobserwowano hydrolizy wiązań estrowych w łańcuchu poli(β -butyrolaktonu).

W pracy podjęto także próby syntezy kopolimeru zbudowanego z rozgałęzionego poliglicydolu i szczepionych łańcuchów poli(β -butyrolaktonu). Synteza takich kopolimerów nie wymaga zabezpieczenia grup hydroksylowych a pozostałe po szczepieniu grupy hydroksylowe w poliglicydolu mogą zostać wykorzystane do ewentualnych reakcji modyfikacji.

Ostatnia część pracy obejmowała badania nad wpływem budowy otrzymanych kopolimerów na ich właściwości oraz korelację szybkości degradacji bloku poli(β -butyrolaktonu) z budową i składem kopolimeru. Przeprowadzone badania pozwalają na stwierdzenie, że włączenie do hydrofobowego bloku poli(β -butyrolaktonu) hydrofilowych bloków poli(glikolu etylenowego) i poliglicydolu zmienia charakter kopolimeru z hydrofobowego na hydrofilowy. Wykazano także, że poprzez wprowadzenie do łańcucha poli(β -butyrolaktonu) hydrofilowych bloków polieterowych można wpłynąć na szybkość degradacji bloku poli(β -butyrolaktonu). Zaobserwowano, że degradacja bloku poliesterowego w kopolimerach blokowych przebiegała szybciej niż degradacja homopolimeru β -butyrolaktonu.

Właściwości termiczne otrzymanych kopolimerów badane metodą DSC zależą od składu i rozmieszczenia poszczególnych bloków w makrocząsteczce. Zsyntezowane kopolimery w większości miały charakter amorficzny.

Badania morfologii próbek filmów wykonanych z otrzymanych kopolimerów, przeprowadzone metodą SEM i mikroskopią optyczną także wykazały różnice w obrazach powierzchni

w zależności od budowy i składu kopolimeru. Na zdjęciach wykonanych dla powierzchni pokrytych kopolimerami zawierającymi bloki poli(glikolu etylenowego) widoczne były krystality, natomiast dla kopolimerów blokowych glicydołu i β -butyrolaktonu nie zaobserwowano uporządkowanych struktur krystalicznych.

Przeprowadzone w ramach pracy doktorskiej badania nad kontrolowaną syntezą kopolimerów blokowych hydrofobowego poli(β -butyrolaktonu) z hydrofilowymi polieterami oraz wpływem budowy tych kopolimerów na ich właściwości i szybkość degradacji poli(β -butyrolaktonu), mogą przyczynić się w przyszłości do opracowania degradowalnych materiałów o właściwościach dobrze dopasowanych do konkretnego zastosowania.