



## اصلاح روش خالص سازی دایمر حلقوی لاکتید

محمد طیب عزیزی، فریبا گنجی\*، ابراهیم واشقانی فراهانی

تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده فنی و مهندسی، بخش مهندسی شیمی، صندوق پستی ۱۴۱۱۵/۱۴۳

دریافت: ۸۶/۱۲/۲۲، پذیرش: ۸۷/۳/۱۱

### چکیده

دایمر حلقوی لاکتید از پلیمر شدن معکوس پلی لاکتیک اسید با وزن‌های مولکولی متوسط ۱۵۰۰ و ۲۵۰۰ تهیه شد. دو روش مختلف خالص سازی، یکی تبلور مجدد به کمک اتیل استات و دیگری شست و شو با اتر پیش از تبلور مجدد به وسیله اتیل استات، برای تهیه لاکتید خالص مورد استفاده قرار گرفت. مشخص شد که افزایش وزن مولکولی پلی لاکتیک اسید اثری بر مقدار تولید، دمای ذوب و چرخش نوری لاکتید ندارد. روش شست و شو با اتر و تبلور مجدد در اتیل استات با بازده بیشتر (۳۵٪)، در مدت زمان کمتر (۱ روز) و نیز حجم کمتر حلال مصرفی در مقایسه با روش اول با بازده کمتر (۱۱٪)، زمان بیشتر (۴ روز) و حجم زیاد حلال مصرفی، مناسب تشخیص داده شد. روش‌های خالص سازی در خواص لاکتید به دست آمده بی اثر بودند.

### واژه‌های کلیدی

لاکتید، پلی لاکتیک اسید،  
خالص سازی، تبلور،  
دمای ذوب

\* مسئول مکاتبات، پیام نگار:

[f.ganji@gmail.com](mailto:f.ganji@gmail.com)

## Improvement in Purification Method of a Synthesized Cyclic Dimeric Lactide

M.T. Azizi, F. Ganji\*, and E. Vasheghani Farahani

Faculty of Engineering, Tarbiat Modares University, P.O. Box: 14115/143, Tehran, Iran

Received 12 March 2008; accepted 31 May 2008

### Abstract

Lactide was synthesized by reverse polymerization of low molecular weight poly(lactic acid) with two different molecular weights: 1500 and 2500. Two different lactide purification processes such as: recrystallization in ethyl acetate and washing the crude lactide with ether before recrystallization in ethyl acetate were evaluated. It has been demonstrated that increasing the molecular weight of poly(lactic acid) does not influence the production yield, melting point and optical rotation of lactide. The washing of crude lactide with ether and recrystallization in ethyl acetate can be carried out in a short period of time (within 1 day) at a high yield (35%) using less solvent. In contrast, the first purification method gives lower (11%) production yield by using higher amount of solvent at longer time. It is also found that the purification methods do not have any specific effect on the properties of lactide.

### Key Words

lactide, poly(lactic acid),  
purification, crystallization,  
melting point

(\* ) To whom correspondence should be addressed.

E-mail: [f.ganji@gmail.com](mailto:f.ganji@gmail.com)

## مقدمه

طی دو دهه گذشته، استفاده از پلیمرهای زیست تخریب پذیر برای مصارف پزشکی رشد سریعی داشته است. مواردی همچون نخ های بخیه قابل جذب، پروتزهای جذب شونده مورد استفاده در جراحی ارتوپدی، سامانه های جذب شونده رهایش تدریجی دارو در بدن، رگ های خونی و پوست های مصنوعی زیست تخریب پذیر، نمایان گر بخش کوچکی از کاربردهای متعدد پلیمرهای زیست تخریب پذیر هستند [۱-۴]. بیشترین پژوهش های انجام شده و پیشرفت های حاصل در ارتباط با پلیمرهای زیست تخریب پذیر به دسته بزرگی از این خانواده به نام پلی استرها تعلق دارد. نخستین پلی استری که در مصارف پزشکی استفاده شد، پلی لاکتیک اسید (PLA) بود [۵]. این ماده در سال ۱۹۳۰ سنتز شد. از آن زمان تا به امروز، هوموپلیمرها، کوپلیمرها و کامپوزیت های مختلفی از PLA تهیه و در زمینه های متعددی همچون سامانه های رهایش کنترل شده دارو، پروتزهای ارتوپدی، تثبیت کننده های شکستگی استخوان، ترمیم دندان، جای گزینی نای، درمان فتق، تجدید و نوسازی رباط ها و نیز تهیه زخم پوش های زیست تخریب پذیر با موفقیت استفاده شده اند [۶-۱۰].

از نظر وزن مولکولی پلیمرهای PLA به دو گروه با وزن مولکولی کم و زیاد دسته بندی می شوند [۱۱]. وزن مولکولی پلیمرهای PLA تحت تأثیر خلوص مونومرها، غلظت کاتالیزور، دما و زمان پلیمر شدن قرار می گیرد. وزن مولکولی در مشخص کردن پایداری و استحکام مکانیکی پلیمرهای لاکتیک اسید و نیز در تعیین ظرفیت آنها برای شکل گیری و قالب گیری بسیار مهم است. ساده ترین راه تهیه این پلیمر استفاده از پلیمر شدن تراکمی لاکتیک اسید است. در این واکنش تعادلی، آب به عنوان محصول فرعی به وجود می آید. در مراحل پایانی پلیمر شدن، هنگامی که گرانیروی افزایش می یابد، خارج کردن آب سخت می شود، زیرا مطابق قانون هنری به سختی می توان مقادیر جزئی آب را که در تعادل با یک پلیمر است، خارج کرد. بنابراین، عدم خارج شدن آب سرعت واکنش را محدود می کند و به طور معمول با این روش نمی توان پلیمرهایی با وزن مولکولی زیاد به دست آورد. از آن جا که پلیمرهای با وزن مولکولی کم خواص فیزیکی - مکانیکی ضعیفی دارند و سرعت تخریب آنها زیاد است، از آنها برای تهیه نخ بخیه استفاده نمی شود. کاربرد عمده این پلیمرها در سامانه های رهش داروست که نقش ماتریس را برای دارو ایفا می کنند و نیازی به مقاومت مکانیکی زیاد ندارند [۱۱].

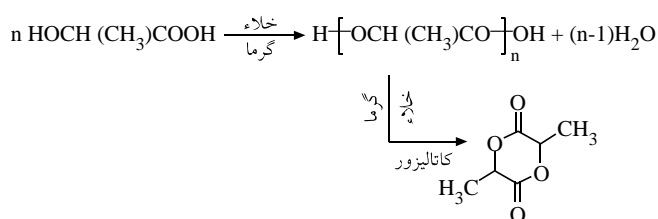
راه دیگر تهیه این پلیمر، تبدیل لاکتیک اسید به دیمر حلقوی لاکتید و سپس انجام پلیمر شدن حلقه گشاست که بدین ترتیب PLA با وزن مولکولی زیاد (پلی لاکتید) به دست می آید [۶]. باز شدن حلقه های

لاکتید و سنتز PLA در فشار کم، دمای بالا و در حضور کاتالیزور مناسب انجام می شود. در این روش، هیچ آب اضافی در سامانه وجود ندارد و به روش های حذف آب نیازی نیست. دیمرهای حلقوی لاکتید و پلیمرهای خطی حاصل، خواص کاملاً متفاوتی دارند. بنابراین، جداسازی محصول و خالص سازی آن آسان است.

دیمر حلقوی لاکتید از روش پلیمر شدن معکوس در دمای  $180^{\circ}\text{C}$  و با استفاده از کاتالیزور مناسب تولید می شود. ابتدا از لاکتیک اسید به روش پلیمر شدن تراکمی، اولیگومر لاکتیک اسید با وزن مولکولی کم به دست می آید. سپس، با گرما دادن این اولیگومر در مجاورت کاتالیزور و اعمال خلاء زیاد، دیمر لاکتید تهیه می شود [۱۲]. کاتالیزورهای مورد استفاده شامل نمک هایی از فلز روی، روی اکسید و آنتیموان اکسید هستند [۱۲، ۱۱]. مراحل این سنتز در طرح ۱ نشان داده شده است.

لاکتید حاصل نظیر لاکتیک اسید از نظر نوری فعال است، ولی چرخش نوری آن عکس لاکتیک اسید است [۱۳]. بدین ترتیب L (+) لاکتیک اسید به L (-) لاکتید و D (-) لاکتیک اسید به D (+) لاکتید تبدیل می شود. مزو لاکتید، محصولی است که از ترکیب D- لاکتیک اسید و L- لاکتیک اسید به وجود می آید. DL- لاکتید نیز مخلوط هم مولار از D- لاکتید و L- لاکتید است. ساختار و دمای ذوب این ایزومرها در جدول ۱ آورده شده است.

لاکتید سنتز شده ممکن است، حاوی مقادیر قابل توجهی از باقی مانده های ناخالص نظیر مونومرهای عمل نکرده، کاتالیزورها و سایر ناخالصی های فرار هم چون اولیگومرهای خطی با وزن مولکولی کم باشند که در طول پلیمر شدن تشکیل می شوند. وجود هر ناخالصی در دیمر لاکتید می تواند موجب تغییر در ترکیب PLA شده، وزن مولکولی و زیست تخریب پذیری پلیمر را تغییر دهد. بر مبنای مطالعات انجام شده، کوچک ترین تغییر به مقدار ۱٪ در ترکیب پلیمر ممکن است، موجب تغییرات قابل توجهی به مقدار ۲۰٪ در نفوذپذیری پلیمر شود [۱۳]. این امر اهمیت استفاده از روش های خالص سازی مونومرها را در سنتز پلیمر نشان می دهد. یکی از روش های خالص سازی، شست و شوی مونومر با حلال مناسب و تبلور مجدد است. Zhang و همکاران



طرح ۱- مراحل سنتز لاکتید [۱۳].

خالص سازی، شامل تبلور مجدد با اتیل استات و هم چنین شست و شو با اتر قبل از تبلور مجدد به کمک اتیل استات، بر مقدار تولید و خواص لاکتید به دست آمده مطالعه شده است. هم زمان اثر وزن مولکولی اولیگومر لاکتیک اسید مورد استفاده در سنتز لاکتید نیز بر خواص دیمر حاصل بررسی شده است.

## تجربی

### مواد

محلول لاکتیک اسید (DL-Lactic acid, ۹۰٪) و حلال های دیوکسان (Dioxan) و تتراهیدروفوران (THF) از شرکت Merck خریداری شده و بدون خالص سازی استفاده شدند. کاتالیزور آنتیموان اکسید ساخت Merck ( $M_w=2975$ ) ابتدا خرد و سپس در خلاء (۱۰-۲ mmHg) کاملاً خشک شد. حلال های اتر و اتیل استات (Merck) به ترتیب برای شست و شو و تبلور مورد استفاده قرار گرفتند. یاد آور می شود، حذف رطوبت این حلال ها به طور کامل پیش از استفاده لازم است.

### دستگاه ها

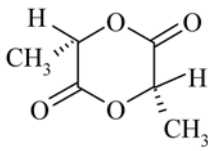
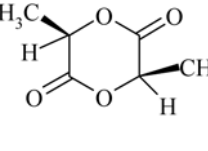
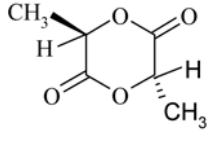
برای اندازه گیری وزن مولکولی از روش گرانیوی سنجی و معادله مارک - هوینک استفاده شد، که برای حلال کلروفرم و پلی L- لاکتید به شکل  $\eta = 5/45 M_v^{0.73}$  و برای پلی DL- لاکتید به شکل  $\eta = 2/21 M_v^{0.77}$  معین شده بود. دمای ذوب لاکتیدهای حاصل با استفاده از گرماسنج پویسی تفاضلی (DSC) مدل Series 7 ساخت Perkin-Elmer معین شد. چرخش نوری لاکتید با استفاده از محلول ۰/۰۸۲ g/mL لاکتید در حلال دیوکسان و در دمای ۲۵°C به کمک دستگاه قطبش سنج در طول موج ۵۷۸ nm معین شد.

### روش ها

#### تهیه پلی لاکتیک اسید

پلیمر شدن لاکتیک اسید از روش پلیمر شدن تراکمی و بدون استفاده از کاتالیزور، از محلول آبی DL- لاکتیک اسید، در دمای بالا و خلاء نسبی با خارج کردن آب از مخلوط انجام شد. ابتدا ۱۰۰ g از محلول آبی لاکتیک اسید درون بالنی دو دهانه مجهز به هم زن ریخته شد. برای اندازه گیری دمای نمونه، دماسنج از یک دهانه بالن وارد محلول شد و چگالنده از نوع خنک شونده با آب به سر دیگر بالن وصل شد تا آب حاصل از پلیمر شدن خارج شود. سپس، بالن درون حمام روغن

جدول ۱ - دمای ذوب و ساختار ایزومرهای نوری لاکتید [۱۳].

ساختار فضایی	دمای ذوب (°C)	ایزومر
	۹۲-۹۴	L
	۹۵	D
	۴۱-۴۲	مزو
—	۱۲۰-۱۲۸	راسمیک

نشان داده اند که تبلور مجدد DL- لاکتید با تولوئن وزن مولکولی PLA را از  $28/6 \times 10^4$  به  $35/7 \times 10^4$  افزایش می دهد [۱۴]. هم چنین، با خالص کردن مواد اولیه فرایند پلیمر شدن قابل کنترل است. به عنوان مثال، وزن مولکولی PLA تهیه شده از مونومرهایی که متبلور نشده اند، با فاکتور کمتر از ۹ از  $4/2 \times 10^4$  تا  $36/2 \times 10^4$  متغیر است. در حالی که برای مونومرهای متبلور شده با فاکتور کمتر از ۲ از  $38/4 \times 10^4$  تا  $54/6 \times 10^4$  متغیر است [۱۴]. یاماگوچی و همکاران در روشی منحصر به فرد برای خالص سازی مخلوط L- یا D- لاکتید از مزو لاکتید و دست یابی به محصولی با خلوص نوری بسیار زیاد، ترکیب مورد نظر را در تماس با آب قرار دادند [۱۵]. طی این عمل، مزو لاکتید آبکافت شده به همراه سایر ناخالصی ها حذف می شود. در نهایت L- یا D- لاکتید با خلوص نوری بسیار زیاد به دست می آید [۱۵].

در این پژوهش، برای نخستین بار استفاده از دو روش خالص سازی برای تهیه لاکتید خالص و مقایسه این دو روش مورد توجه قرار گرفته است. ابتدا دیمر حلقوی لاکتید از پلیمر شدن معکوس پلی لاکتیک اسید در دو وزن مولکولی مختلف تهیه شد. سپس، اثر هر یک از این دو روش

حلقه لاکتید باز شده و دو مولکول لاکتیک اسید ایجاد می شود. به منظور جلوگیری از جذب آب، بلورهای لاکتید خالص شده در کنار حلال اتیل استات و در ظروف دربسته در فریزر نگه داری شدند و برای اطمینان بیشتر درب ظروف با پارا فیلم محکم شد. بلورهای لاکتید را پس از خشک کردن باید در خشکانه حاوی  $P_2O_5$  در خلاء نگه داری کرد.

بازده تولید لاکتید از معادله (۱) معین شد:

$$(1) \quad \text{بازده} = (W_1 - W_2) / W_1$$

که  $W_1$  وزن لاکتیک اسید اولیه و  $W_2$  وزن لاکتید خالص به دست آمده است.

تمام آزمایش ها ۳ مرتبه تکرار شد و نتایج ارائه شده میانگین آماری سه مرتبه تکرار با انحراف استاندارد  $\pm 5\%$  درصد است.

## نتایج و بحث

در این پژوهش، برای تهیه دیمر لاکتید از پلی لاکتیک اسید با دو وزن مولکولی متفاوت و برای خالص سازی لاکتید از دو روش خالص سازی مختلف استفاده شد و اثر هر یک از این عوامل بر مقدار بازده و خواص لاکتید به دست آمده مورد مطالعه قرار گرفت.

در اولین آزمایش از روش متداول خالص سازی، یعنی انجام تبلور مجدد به تعداد لازم استفاده شد. برای این کار ابتدا لاکتید ناخالص، حاصل از پلیمر شدن معکوس پلی لاکتیک اسید با وزن مولکولی ۱۵۰۰ به کمک کاتالیزور آنتیموان اکسید در حلال اتیل استات با دمای  $60^\circ\text{C}$  حل شد. سپس، محلول حاصل در دمای محیط به مدت ۲۴ h سرد شد، تا بلورهای لاکتید تشکیل شود. به منظور اطمینان از خلوص لاکتید به دست آمده، لازم است بعد از هر مرتبه تبلور مجدد، دمای ذوب بلورها معین شود. در نهایت، با جدا شدن تمام ناخالصی ها دمای ذوب لاکتید خالص ثابت ماند. در این روش برای خالص سازی ۵۰ g از بلورهای لاکتید ۲۰۰ mL حلال در ۴ مرحله تبلور مصرف شد. زمان مورد نیاز ۴ شبانه روز بود. دمای ذوب لاکتید به دست آمده با توجه به شکل ۱ معادل  $98.3^\circ\text{C}$  و بازده تولید ۱۱ درصد بود. با استفاده از محلول  $0.82\text{g/dL}$  لاکتید خالص در حلال دیوکسان، چرخش نوری لاکتید خالص در این مرحله معادل  $26.0/59^\circ$  اندازه گیری شد.

در آزمایش دوم از روش جدید خالص سازی، یعنی شست و شو با اتر و یک مرتبه تبلور مجدد استفاده شد. ابتدا لاکتید ناخالص از پلیمر شدن

گلیسرین قرار گرفت و دمای آن تا  $120^\circ\text{C}$  افزایش یافت، تا آب موجود در لاکتیک اسید زیر فشار جو خارج شود. با کند شدن تقطیر آب، نمونه به آرامی تا  $180^\circ\text{C}$  گرم شد. سپس، سامانه به پمپ خلاء متصل و در مدت ۵h، فشار از ۷۶۰ به ۲۵ mmHg کاهش داده شد. در این مرحله آب دوباره شروع به خارج شدن کرد و واکنش تراکمی لاکتیک اسید آغاز شد. در دمای  $180^\circ\text{C}$  و فشار ۲۵ mmHg، واکنش تراکمی لاکتیک اسید به مدت ۴h ادامه یافت. در انتهای واکنش تمام ماده باقی مانده در بالن، اولیگومر لاکتیک اسید بود. دو وزن مولکولی ۱۵۰۰ و ۲۵۰۰ به منظور بررسی اثر وزن مولکولی اولیگومر بر خواص لاکتید انتخاب شدند.

## تهیه لاکتید

دیمر لاکتید با استفاده از روش متداول تولید ترکیبات حلقوی طی پلیمر شدن معکوس و با استفاده از کاتالیزور مناسب تهیه می شود. مقدار خلاء در واکنش پلیمر شدن معکوس، باید بیشتر از مقدار خلاء مربوط به مرحله سنتز اولیگومر باشد. به جای سامانه خنک کننده آبی نیز از چگالنده هوایی استفاده می شود. بدین منظور، ابتدا به بالن حاوی اولیگومر مرحله قبل، ۰/۱ درصد وزنی آنتیموان اکسید (نسبت به وزن پلیمر) به عنوان کاتالیزور اضافه شد. بالن داخل منتل قرار گرفت و دمای آن به  $150^\circ\text{C}$  رسانده شد. دیمر لاکتید، حین افزایش دما از  $150^\circ\text{C}$  به  $180^\circ\text{C}$  و اعمال خلاء ۲ mmHg در فاز گاز تشکیل شد و در چگالنده رسوب کرد. برای جلوگیری از تشکیل رسوب جامد لاکتید در چگالنده، از گرم کن الکتریکی برای گرم کردن آن استفاده شد. لاکتید ناخالص در تله های موجود در مسیر پمپ خلاء جمع آوری شد.

## خالص سازی دیمر لاکتید

خالص سازی لاکتید به دو روش زیر انجام شد:

روش معمول تبلور مجدد با اتیل استات: ابتدا ۵۰ mL اتیل استات خشک را گرم کرده تا به دمای  $40^\circ\text{C}$  برسد. سپس، لاکتید را به تدریج به آن اضافه کرده، با سرعت ثابت هم زده می شود تا محلول یک نواختی به دست آید. محلول حاصل در دمای محیط قرار می گیرد تا بلورها تشکیل شوند. فرایند انحلال لاکتید و تبلور آن تا رسیدن به لاکتیدی با دمای ذوب ثابت تکرار می شود.

روش جدید شست و شو با اتر و تبلور مجدد در اتیل استات: ابتدا لاکتید ناخالص با ۵۰ mL اتر شسته می شود تا ناخالصی های آن در اتر حل شوند. سپس، محصول به دست آمده از شست و شو در ۵۰ mL اتیل استات خشک در دمای  $40^\circ\text{C}$  حل می شود. در مرحله بعد، محصول در دمای محیط قرار می گیرد تا بلورها تشکیل شود.

لاکتید نسبت به رطوبت بسیار حساس است. در حالت جذب آب،

جدول ۲ - مقایسه نتایج حاصل از دو روش خالص سازی.

روش خالص سازی	حجم حلال مصرفی (mL)	دمای ذوب لاکتید (°C)	چرخش نوری (°)	بازده تولید (%)	زمان لازم (day)
۱	۲۰۰	۹۸۳	-۲۶۰/۶	۱۱۷/۶	۴
۲	۱۰۰	۹۷/۷	-۲۶/۰	۳۵/۳۰	۱

می شوند. بنابراین، تبلور لاکتید در حضور ناخالصی ها انجام می شود. در نتیجه لازم است، برای تهیه لاکتید خالص چند مرحله تبلور انجام شود تا در هر مرحله مقداری از ناخالصی ها حذف شوند. افزایش تعداد مراحل جداسازی باعث مصرف زیاد حلال، بازده کم و زمان بیشتر برای خالص سازی می شود.

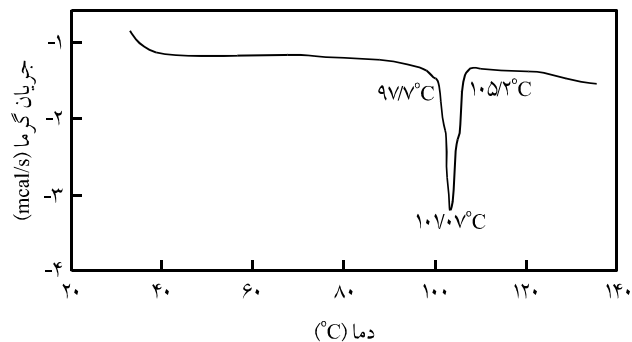
به منظور بررسی اثر وزن مولکولی پلی لاکتیک اسید بر خواص لاکتید تهیه شده، از پلی لاکتیک اسید با وزن مولکولی ۲۵۰۰ نیز برای سنتز دیمر لاکتید استفاده شد. لاکتید حاصل به روش شست و شو با اتر و تبلور مجدد با اتیل استات، خالص شد. نتایج حاصل از این آزمایش با نتایج مربوط به وزن مولکولی ۱۵۰۰ مشابه بود.

جدول ۳ نشان می دهد که استفاده از پلی لاکتیک اسید با وزن های مولکولی متفاوت ۱۵۰۰ و ۲۵۰۰، اثری بر بازده تولید، چرخش نوری و دمای ذوب لاکتید خالص ندارد. این نتایج با نتایج به دست آمده از مطالعات جمشیدی و ایکادا [۱۶]، که در آن از وزن مولکولی ۱۲۵۰۰ نیز استفاده شده بود، مطابقت دارد.

ایکادا و جمشیدی که از لاکتیک اسید نوع چپ گردان (L) برای تهیه لاکتید استفاده کردند، لاکتیدی با دمای ذوب  $97/5^{\circ}\text{C}$  شامل  $97/5\%$  نوع چپ گردان (L) و  $2/5\%$  نوع راسمیک (DL) به دست آوردند [۱۶]. لاکتید به دست آمده در این پژوهش که از لاکتیک اسید (نوع راسمیک DL) و با استفاده از آنتیموان اکسید بوده است، شامل  $96\%$  درصد از نوع چپ گردان (L) و  $4\%$  درصد از نوع راسمیک (DL) است. در توجیه این نتیجه لازم است مراحل سنتز لاکتید از دیدگاه شیمی واکنش مطالعه شود. با توجه به مراحل سنتز لاکتید، ابتدا اولیگومر لاکتیک اسید سنتز

جدول ۳ - اثر وزن مولکولی پلی لاکتیک اسید بر لاکتید تولید شده.

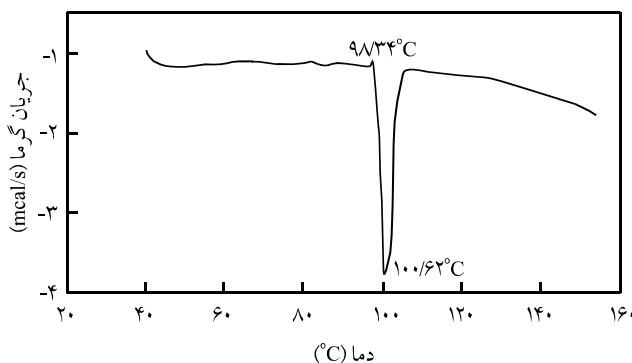
وزن مولکولی پلی لاکتیک اسید	بازده تولید (%)	دمای ذوب لاکتید (°C)	چرخش نوری (°)
۱۵۰۰	۳۵/۳	۹۷/۷	-۲۶۰
۲۵۰۰	۳۵/۳	۹۷/۷	-۲۶۰



شکل ۱- نمودار DSC لاکتید حاصل از روش اول خالص سازی.

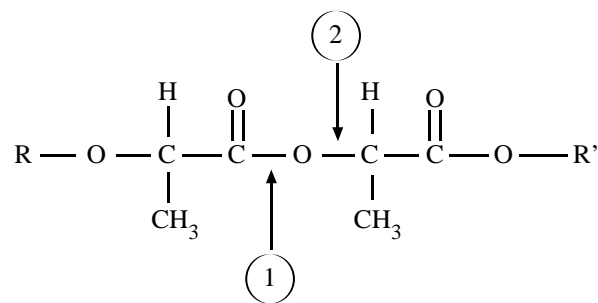
معکوس پلی لاکتیک اسید با وزن مولکولی ۱۵۰۰ تهیه و سپس، بخش زیادی از ناخالصی ها در مرحله شست و شو با اتر جدا شد. در نهایت با یک مرتبه تبلور مجدد، لاکتید خالص به دست آمد. دمای ذوب لاکتید با توجه به شکل ۲ معادل  $97/8^{\circ}\text{C}$  و بازده تولید  $35\%$  محاسبه شد. در این روش، حلال مصرفی به ازای  $50\text{g}$  لاکتید،  $100\text{mL}$  و زمان مورد نیاز  $24\text{h}$  بود. چرخش نوری لاکتید خالص به کمک دستگاه قطبش سنج در محدوده  $261^{\circ}$ - معین شد.

نتایج حاصل از هر دو روش خالص سازی از نظر مقدار حلال مصرفی، بازده، خواص پلی لاکتید و زمان خالص سازی در جدول ۲ مقایسه شده است. واضح است، روش های خالص سازی در خواص PLA به دست آمده بی اثر بوده اند. در هر دو روش، لاکتید خالص با بلورهای سوزنی شکل و شفاف به دست آمد. بنابراین، هر دو روش برای تهیه لاکتید خالص مناسب اند. اما از نظر بازده و حجم حلال مصرفی و زمان مورد نیاز برای خالص سازی، روش دوم ارجحیت دارد. زیرا، در روش دوم بخش زیادی از ناخالصی ها در اتر حل می شود، در حالی که لاکتید در اتر نامحلول باقی می ماند. اما، در روش اول که بر مبنای تکرار تبلور مجدد است، تمام ناخالصی ها (لاکتیک اسید، پلی لاکتیک اسید و آنتیموان اکسید) همراه با لاکتید در اتیل استات حل



شکل ۲- نمودار DSC لاکتید حاصل از روش دوم خالص سازی.

نیز وجود دارد [۱۷]. در این پژوهش، از آن جا که واکنش سنتز لاکتید در دمای بالا و با استفاده از کاتالیزور  $Sb_2O_3$  انجام شده است، بنابراین اولیگومر لاکتیک اسید از پیوند آلکیل اکسیژن (نقطه ۲) شکسته شده و در نتیجه محصول به دست آمده نیز بیشتر لاکتید نوع L است. این نتیجه با نتایج به دست آمده توسط سعادت‌مند و همکاران [۱۸] نیز کاملاً تطبیق می‌کند. این افراد نیز با استفاده از DL-لاکتیک اسید در دمای بالا و به کمک کاتالیزور  $Sb_2O_3$ ، L-لاکتید تولید کرده‌اند.



ساختار ۱- دو موضع ممکن برای شکستن پیوند استری در ساختار لاکتیک اسید [۱۶].

## نتیجه گیری

اثر دو روش مختلف خالص سازی شامل تبلور مجدد با اتیل استات و شست و شو با اتر پیش از تبلور با اتیل استات روی مقدار حلال مصرفی، مقدار بازده، خواص لاکتید و زمان مورد نیاز برای خالص سازی مطالعه شده است. بر مبنای نتایج حاصل مشخص شد که شست و شوی لاکتید با اتر پیش از تبلور مجدد موجب کاهش قابل توجه زمان و مقدار حلال مصرفی و نیز افزایش بازده می‌شود. هم‌چنین، در بررسی اثر وزن مولکولی اولیگومر مورد استفاده در سنتز لاکتید بر خواص محصول نهایی مشخص شد که افزایش وزن مولکولی پلی لاکتیک اسید از ۱۵۰۰ به ۲۵۰۰ اثری بر مقدار تولید، دمای ذوب و چرخش نوری لاکتید ندارد.

## مراجع

- Hoffmann B., Volkmer E., Kokott A., Weber E., Hamisch S., Schieker M., Mutschler W., and Ziegler G., A New Biodegradable Bone Wax Substitute with the Potential to be Used as a Bone Filling Material, *J. Mater. Chem.*, **17**, 4028-4033, 2007.
- Yoo H.S., Lee E.A., Yoon J.J. and Park T.G., Hyaluronic Acid Modified Biodegradable Scaffolds for Cartilage Tissue Engineering, *Biomaterials*, **26**, 1925-1933, 2005.
- Jiao Y.P. and Cui F.Z., Surface Modification of Polyester Biomaterials for Tissue Engineering, *Biomed. Mater.*, **2**, 24-37, 2007.
- Hasirci V., Lewandrowski K., Gresser J.D., Wise D.L., and Trantolo D.J., Versatility of Biodegradable Biopolymers: Degradability and an *In Vivo* Application, *J. Biotech.*, **86**, 135-150, 2001.
- Sarbolouki M.N. and Mohamadi-Roshandeh J., Application of Polymers in Medicine and Treatment, *IJCCE*, **22**, 1-27, 2003.
- Wang N., Shenwu X., Li C., and Feng M., Synthesis, Characterization, Biodegradation, and Drug Delivery Application of Biodegradable Lactic/Glycolic Acid Polymers: I. Synthesis and Characterization, *J. Biomat. Sci., Polym. Ed.*, **11**, 301-318, 2000.
- Madigan L., Vaccaro A.R., Lim M.R., and Lee J.Y., Bioabsorbable Interbody Spacers, *J. Am. Acad. Orthop. Surg.*, **15**, 274-280, 2007.
- Huang Y.X., Ren J., Chen C., Ren T.B., and Zhou X.Y., Preparation and Properties of Poly(lactide-co-glycolide) (PLGA)/Nano-Hydroxyapatite (NHA) Scaffolds by Thermally Induced Phase Separation and Rabbit MSCs Culture on Scaffolds, *J. Biomat. Appl.*, **22**, 409-432, 2008.
- Laughlin R.M., Block M.S., Wilk R., Malloy R.B. and Kent J.N., Resorbable Plates for the Fixation of Mandibular Fractures: A Prospective Study, *J. Oral Maxillofac Surg.*, **65**, 89-96, 2007.
- Ranne T., Tirri T., Yli-Urpo A., Närhi T.O., Laine V.J.O., Rich J., Seppälä J., and Aho A., *In Vivo* Behavior of Poly( $\epsilon$ -Capro-

- lactone-co-DL-Lactide)/Bioactive Glass Composites in Rat Subcutaneous Tissue, *J. Bioactive Compatible Polym.*, **22**, 249-264, 2007.
11. Darestani-Farahani T., Entezami A.K., Moobedi H., Abtahi M. and Pelashi M., Poly(L-lactide) Synthesis by Ring Opening Polymerization in Melt Solution, *J. Polym. Sci. Technol.*, **16**, 241-248, 2003.
  12. Wu X.S., Synthesis, Characterization, Biodegradation, and Drug Delivery Application of Biodegradable Lactic/Glycolic Acid Polymers: Part III. Drug Delivery Application, *Artif. Cells Blood Substit. Immobil. Biotechnol.*, **32**, 575-91, 2004.
  13. Moobedi H., Erfani H., and Nekoomanesh M., *Implantable Naloxane for Treatment of Addiction*, MSc Thesis, Mashhad University, Faculty of Pharmacy, 2001.
  14. Zhang X., Wyss U.P., Pichora D., and Goosen M.F., An Investigation of Synthesis and Thermal Stability of Poly(DL-Lactide), *Polym. Bul.*, **27**, 623-629, 1992.
  15. Yamaguchi Y. and Arimura T., Method for Purification of Lactide, *Us Pat. 5, 502, 215*, 1996.
  16. Ikada Y. and Jamshidi Kh., Synthesis of Poly lactides with Different Molecular Weight, *Biomaterials*, **18**, 1503-1508, 1997.
  17. Hiltunen K., Sepala J.V., and Harkonen M., Effect of Catalyst and Polymerization Conditions on the Preparation of Low Molecular Weight Lactic Acid Polymers, *Macromolecules*, **30**, 373-379, 1997.
  18. Saadatmand M., Abdekhodaie M.J., and Shojaie A., *Application of Biodegradable Injectable Polymers in Drug Delivery Systems*, MSc Thesis, Sharif University of Technology, Department of Chemical and Petroleum Engineering, May 2005.