

# سنتز پلی (L-لاکتید) به روش پلیمر شدن حلقه گشا در توده مذاب

## Ring-opening Bulk-melt Polymerization of Poly(L-lactide)

طاهره دارستانی فراهانی<sup>۱\*</sup>، علی اکبر انتظامی<sup>۱</sup>، حمید مؤبدی<sup>۱</sup>، مجتبی ابطحی<sup>۱</sup>، مریم پلاشی<sup>۱</sup>

۱ - تهران، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران، صندوق پستی ۱۴۹۶۵/۱۱۵

۲ - تبریز، دانشگاه تبریز، دانشکده شیمی، آزمایشگاه پلیمر، کدپستی ۵۱۶۶۴

دریافت: ۸۲/۴/۳، پذیرش: ۸۲/۶/۱۱

### چکیده

پلی (L-لاکتید) یک پلیمر زیست تخریب پذیر نیمه بلوری است که گونه‌های با وزن مولکولی زیاد آن در ساخت محصولات کاشتنی در بدن کاربرد دارد و معمولاً از پلیمر شدن حلقه‌گشای دی‌استر حلقوی L-لاکتیک اسید (L-لاکتید) در مجاورت کاتالیزور غیرسمی و تأیید شده قلع اکتوات بدست می‌آید. یکی از روشهای متداول برای سنتز این مواد پلیمر شدن توده مذاب است، اما دمای بالای واکنش در این روش باعث تخریب گرمایی پلیمر در حال سنتز می‌شود. بنابراین، انتخاب دما و زمان سنتز برای دستیابی به حداکثر وزن مولکولی اهمیت بسیار زیادی دارد. در این پژوهش، به مطالعه این موضوع پرداخته می‌شود. نتایج آزمایشها نشان می‌دهد که حداکثر وزن مولکولی پلیمر و زمان دستیابی به آن با دمای واکنش رابطه عکس دارد و با کاهش دمای سنتز هر چند زمان لازم برای دستیابی به حداکثر وزن مولکولی افزایش می‌یابد، اما مقدار وزن مولکولی بیشتر می‌شود. همچنین، در دماهای سنتز پایینتر از دمای ذوب پلیمر، حداکثر وزن مولکولی و سرعت تخریب تغییر زیادی با دما نمی‌کند، زیرا در دماهای بالاتر از دمای ذوب پلیمر امکان تخریب آن بیشتر است. دماهای انتقال شیشه‌ای و ذوب پلی (L-لاکتید) نیز به ترتیب در محدوده ۶۹-۶۵ و ۱۸۰-۱۶۰°C است و با وزن مولکولی پلیمر رابطه مستقیم دارد.

### واژه‌های کلیدی

پلی لاکتید، پلی لاکتیک اسید، پلیمر شدن توده مذاب، پلیمر شدن حلقه گشا، لاکتید

### مقدمه

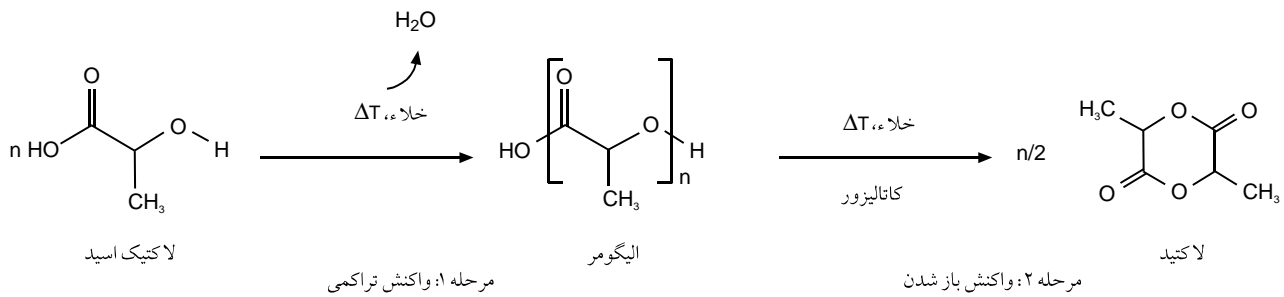
دی‌استرهای حلقوی لاکتیک اسید (لاکتید) استفاده می‌شود.

لاکتیک اسید دارای کربن نامتقارن بوده و از نظر نوری فعال است، بنابراین پلیمرهای لاکتیک اسید نیز از نظر نوری فعال بوده و ایزومرهای نوری با خواص متفاوت دارند.

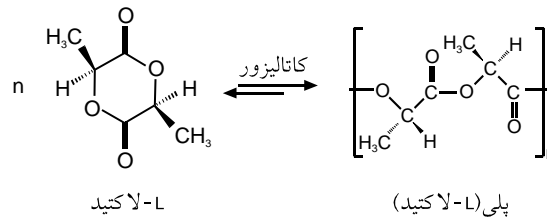
پلی‌استرهای آلیفاتیک یکی از پرمصرفترین پلیمرهای زیست تخریب پذیر در زمینه پزشکی اند [۱-۳] که با آبکافت (هیدرولیز) گروههای استری تخریب می‌شوند [۴]. پلی لاکتیک اسید یکی از این پلیمرهاست که گونه با وزن مولکولی زیاد آن را پلی لاکتید می‌نامند، زیرا برای سنتز آن از

### Key Words

polylactide, polylactic acid, bulk-melt polymerization, ring-opening polymerization, lactide.



(الف)



(ب)

طرح ۱ - مراحل تهیه پلی (L-لاکتید): (الف) تهیه دایمر حلقوی لاکتید و (ب) واکنش پلیمر شدن حلقه گشای لاکتید [۱۲].

اشاره می شود که دایمر حلقوی لاکتیک اسید با واکنش تراکمی دو مولکول لاکتیک اسید و خارج شدن آب از محیط واکنش به کمک خلاء تهیه می شود. طرح ۱ این واکنشها را برای سنتز پلی (L-لاکتید) با وزن مولکولی زیاد نشان می دهد.

انتخاب کاتالیزور در سنتز این پلیمرها اهمیت زیادی دارد، زیرا اغلب کاتالیزورها سمی اند یا سمی نبودن آنها اثبات نشده است و اگر نتوان کاتالیزور را کاملاً از پلیمر سنتز شده خارج کرد، ممکن است استفاده از محصول توسط مراکز قانونی و بهداشتی ممنوع و محدود شود. این موضوع باعث شده است که پژوهشگران به دنبال استفاده از کاتالیزورهای غیرسمی یا با سمیت کمتر باشند. قلع اکتوات در حال حاضر پرمصرفترین کاتالیزور است، زیرا استفاده از آن در کاربردهای دارویی تأیید شده است [۱۲، ۱۳].

مکانیسم پلیمر شدن این مواد را می توان بر اساس نوع کاتالیزور به آنیونی [۱۴]، کاتیونی [۱۵، ۱۶] یا کوئوردیناسیونی [۱۷-۱۹] دسته بندی کرد، که استفاده از مشتقات فلزات واسطه مانند قلع (Sn) مکانیسم پلیمر شدن کوئوردیناسیونی با جایگیری است [۲۰]. این روش متداولترین روش در تهیه پلی لاکتیک اسید (PLA)، پلی گلیکولیک اسید (PGA)، پلی کاپرولاکتون (PCL) و کوپلیمرهای آنهاست که در آن بازده واکنش و جرم مولکولی پلیمر زیاد است [۲۱]. پلی (L-لاکتید) و پلیمرهای مشابه آن را می توان با چهار فرایند مهم پلیمر شدن شامل توده، مذاب، در محلول و تعلیقی سنتز کرد [۶، ۲۲].

پلی (L-لاکتید) پلیمری نیمه بلوری است که مقاومت و پایداری خوبی دارد و در ساخت محصولات کاشتنی جراحی برای ثابت کردن آنها در داخل بدن بکار می رود. اما، پلی (DL-لاکتید) که از پلیمر شدن مخلوط راسمیک دو نوع L و D-لاکتید تهیه می شود از نظر نوری خنثی و کاملاً بی شکل است، استحکام مکانیکی آن کمتر از پلی (L-لاکتید) و سرعت تخریب آن بیشتر است. این پلیمر در ساخت وسایل جراحی، که مقاومت و استحکام کمتری لازم دارند و همچنین در زمینه رهایش کنترل شده دارو بکار می رود [۵].

همان طور که اشاره شد، می توان این پلیمرها را از نظر وزن مولکولی به دو دسته با وزن کم و زیاد تقسیم کرد [۶]. پلی لاکتیک اسید با وزن مولکولی کم را می توان از طریق پلی استری شدن لاکتیک اسید تهیه کرد [۷]، اما وزن مولکولی کم این پلیمرها استفاده از آنها را در کاربردهای پزشکی به سیستمهای کنترل رهایش دارو محدود کرده است که در نقش ماتریس مقاومت مکانیکی زیادی لازم ندارد [۷-۹].

پلیمرهای با وزن مولکولی زیاد از لاکتید به روش پلیمر شدن حلقه گشای تهیه می شوند. این روش مزایای زیادی دارد، از جمله هیچ گونه آب اضافی در سیستم موجود نیست و نیاز به روشهای حذف آب ندارد و مونومرهای حلقوی و پلیمرهای خطی حاصل خواص کاملاً متفاوتی دارند، بنابراین جداسازی محصول و خالص سازی آن آسان است. افزون بر این، فضاگزینی مونومرها حفظ می شود و مشخصات فضایی آنها تغییر نمی کند [۱۰-۱۲].

جدول ۱ - مشخصات مواد مصرف شده.

کشور	شرکت سازنده	وزن مولکولی	دمای جوش (°C)	دمای ذوب (°C)	ساختار	ماده
آلمان - فرانسه	Boehringer-Ingelheim	۱۴۴/۱۳	—	۱۲۴/۵	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	L - لاکتید
آلمان	Sigma	۴۰۵/۱	—	—	C <sub>16</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub> Sn	قلع اکتوات
آلمان	Merck	۱۱۹/۳۸	۶۱-۶۲	- ۶۳	CH <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub>	کلروفرم
آلمان	Merck	۳۲/۰۴	۶۴/۷	- ۹۸	CH <sub>3</sub> OH	متانول

### روش سنتز

سنتز در کپسولهای شیشه‌ای و تحت خلاء انجام شده است. بدین ترتیب که مواد اولیه درون لوله شیشه‌ای بلندی (مانند لوله آزمایش) به طول ۳۰ cm و قطر ۲/۵ cm ریخته شده و پس از اعمال خلاء با استفاده از گرما در کارگاه شیشه‌گری در لوله کاملاً بسته شده است.

جذب رطوبت مونومر لاکتید بسیار زیاد است و در صورت جذب آب حلقه لاکتید باز شده و دو مولکول لاکتیک اسید ایجاد می‌شود. بنابراین برای جلوگیری از کاهش بازده واکنش، این ماده در خلاء بسته‌بندی شده و برای انجام واکنش بسیار سریع توزین شده و سپس کاتالیزور به آن افزوده شده است. برای خروج کامل رطوبت جذب شده و حلال موجود در کاتالیزور، لوله واکنش درون حمام آب ۵۰-۶۰°C قرار داده شده و با یک رابط شیردار به خلاء وصل شده است. پس از ۱۵ تا ۲۰ min شیر رابط بسته و لوله شیشه‌ای از خلاء جدا گردید و به روش یاد شده کاملاً بسته شد.

برای اینکه همه مواد به شکل مذاب درآیند، کپسولهای خلاء دارای مواد اولیه به مدت حدود ۱۰ min در دمای ۱۲۵°C (بالتر از دمای ذوب تمام مواد) در آون قرار داده شد و پس از اختلاط توده مذاب (به روش همزدن بسیار شدید)، کپسولها برای شروع واکنش سنتز در دمای مورد نظر در حمام روغن قرار گرفتند. برای دستیابی به مخلوطی همگن در طول واکنش و شرایط یکسان سنتز یک همزن مغناطیسی کوچک (مخصوص لوله آزمایش) به همراه مواد درون لوله تعبیه شده است که علاوه بر اختلاط توده مذاب به انتقال گرما در لوله واکنش، که یکی از بزرگترین مسائل سنتز توده مذاب است، کمک می‌کند. پس از گذشت زمان معین (که علاوه بر دما پارامتر متغیر دیگر در این آزمایش است) کپسولها از حمام روغن خارج شده و برای جلوگیری از ادامه واکنش سریعاً در فریزر سرد می‌شود. پس از اینکه کپسول کاملاً سرد شد آن را شکسته و پلیمر خارج می‌گردد. محصول در حلال کلروفرم (حلالی مناسب برای پلی لاکتید) حل شده و با استفاده از غیرحلال متانول و با سه بار تکرار این مرحله، پلیمرها تخلیص می‌شوند. اندازه‌گیری وزن مولکولی در حلال THF با دستگاه GPC و

در سنتز پلی (L-لاکتید) و پلی استرهای آلیفاتیک مشابه با روش پلیمر شدن توده مذاب، مشکل اصلی واکنشهای تخریب گرمایی و افت وزن مولکولی در دمای بالای واکنش است [۲۳]. بنابراین، یافتن زمان و دمای بهینه سنتز اهمیت زیادی دارد. گزارشهای موجود در این زمینه متناقض است. در این پژوهش، علاوه بر تلاش برای دستیابی به فناوری سنتز این پلیمر به عنوان اولین پلیمر از این گروه، آزمایشهایی برای تعیین زمان و دمای بهینه برای سنتز پلی (L-لاکتید) در مجاورت کاتالیزور قلع اکتوات طراحی و نتایج آن در این مقاله ارائه می‌شود.

هدف از انجام این پژوهش، ارائه روشی ساده برای بررسی و کنترل واکنشهای تخریب گرمایی و افت وزن مولکولی در حین سنتز پلی (L-لاکتید) است. اشاره می‌شود که سنتز پلی (L-لاکتید) بخشی از یک پژوهش برای ساخت سامانه دارورسانی از کوپلیمر لاکتید- گلیکولید است و هدف از انجام این بخش دستیابی به فناوری سنتز این گروه از پلیمرها و تعیین مسائل کلیدی آن است.

### تجربی

#### مواد

مواد مصرفی در این پژوهش عبارتند از: مونومر L-لاکتید، کاتالیزور قلع اکتوات و حلالهای کلروفرم و متانول برای تخلیص پلیمرها که در جدول ۱ مشخصات این مواد آمده است.

#### دستگاهها

دستگاههای بکار گرفته شده در این پژوهش عبارتند از:

طیف سنج FTIR مدل ۴۸ HFS ساخت شرکت بروکر آلمان برای بررسی خلوص مونومرها و پلیمرها، کروماتوگرافی ژل تراویی (GPC) مدل ۱۵۰C ساخت شرکت واترز آمریکا برای تعیین وزن مولکولی پلیمرهای سنتز شده و گرماسنج پویشی تفاضلی (DSC) مدل ۱ Pyris ساخت شرکت پرکین المر انگلستان برای بررسی خواص نمونه‌ها.

جدول ۲- شرایط سنتز و مشخصات پلی (L-لاکتید) در دما و زمانهای مختلف.

دمای ذوب (°C)	T <sub>g</sub> دمای (°C)	شاخص چند توزیعی (PDI)	متوسط عددی وزن مولکولی (دالتون)	متوسط وزنی وزن مولکولی (دالتون)	زمان (h)	دما (°C)	نمونه
۱۶۴/۵۶	۶۶/۳۱	۳/۸	۴۱۹۴	۱۶۳۴۲	۲	۱۹۵	۱
۱۶۵/۹۲	۶۶/۴۲	۴/۷۵	۳۶۱۵	۱۷۱۵۶	۴	۱۹۵	۲
۱۶۵/۳۶	۶۶/۰۲	۳/۷	۲۸۵۰	۱۵۷۰۱	۶	۱۹۵	۳
۱۳۹/۵۲	۶۳/۶۸	۲/۵	۲۵۶۴	۶۴۵۱	۱۶	۱۹۵	۴
۱۶۶/۲۴	۶۶/۵۸	۲/۲۸	۷۵۲۳	۱۷۱۵۱	۶	۱۶۵	۵
۱۷۵/۳	۶۸/۱۴	۳/۳	۶۲۴۲	۲۰۶۱۵	۱۶	۱۶۵	۶
۱۶۴/۰۵	۶۶/۰۲	۲/۰۹	۶۴۲۵	۱۳۴۵۷	۲۴	۱۶۵	۷
۱۴۵/۱۲	۶۴/۲۳	۷/۸۹	۴۵۶۷	۸۶۵۲	۳۲	۱۶۵	۸
۱۳۷/۷۳	۵۹/۳۱	۱/۶	۲۳۴۶	۲۴۹۶	۴۰	۱۶۵	۹
۱۶۳/۰۴	۶۵/۸۴	۳/۴۴	۵۲۹۳	۱۸۲۰۹	۱۶	۱۲۵	۱۰
۱۷۴/۱۶	۶۷/۱۷	۴/۵	۴۶۹۹	۲۱۱۴۵	۲۴	۱۲۵	۱۱
۱۶۶/۲۴	۶۶/۶۸	۳/۸۷	۴۵۲۳	۱۷۵۲۴	۳۲	۱۲۵	۱۲
۱۴۴/۷۳	۶۴/۲۳	۲/۲۶	۳۷۶۷	۸۵۲۳	۴۰	۱۲۵	۱۳

اندازه گیری دماهای ذوب (T<sub>m</sub>) و انتقال شیشه ای (T<sub>g</sub>) با دستگاه DSC انجام شده است.

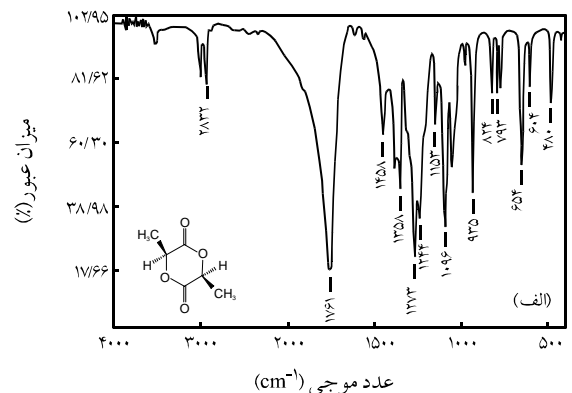
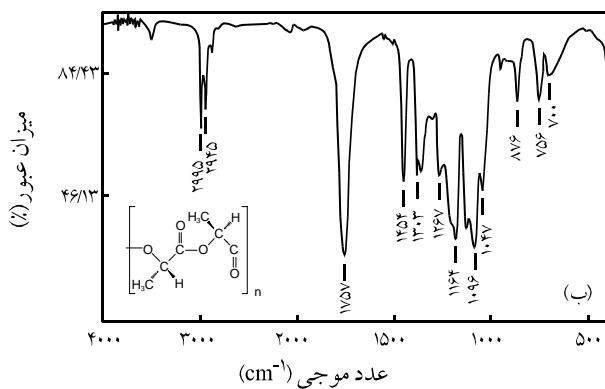
گرفته شده است.

حداقل دما برای پلیمر شدن توده مذاب در ۱۲۵°C در نظر گرفته شده، زیرا دمای ذوب مونومر L-لاکتید، ۱۲۴/۵°C است و در این روش مونومرها و سایر مواد باید به حالت مایع باشند. یادآور می شود که قلع اکتوات در دمای محیط مایع است. بالاترین دمای سنتز ۱۹۵°C در نظر گرفته شده است، زیرا در دمای بالاتر از آن امکان واکنش تخریب و تجزیه گرمایی بسیار بالا خواهد بود.

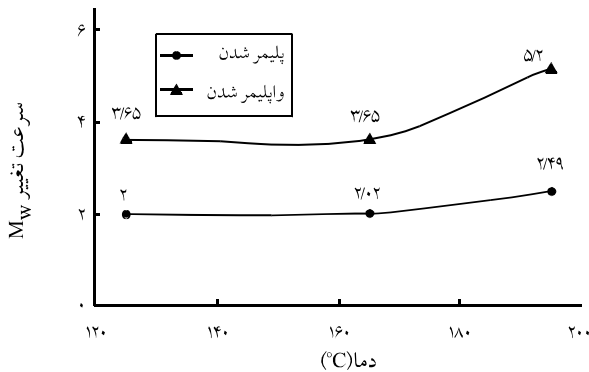
شکل ۱ طیفهای FTIR مونومر L-لاکتید و پلی (L-لاکتید) سنتز شده را نشان می دهد. همان طور که مشاهده می شود، از آنجا که مونومر

## نتایج و بحث

برای بررسی اثر زمان و دمای واکنش بطور همزمان و تعیین شرایط بهینه سنتز، پلیمرها با شرایط آمده در جدول ۲ سنتز و مشخصات آنها اندازه گیری شده است. در این پژوهش، غلظت کاتالیزور ثابت در نظر



شکل ۱- طیفهای FTIR: (الف) مونومر L-لاکتید و (ب) پلی (L-لاکتید).



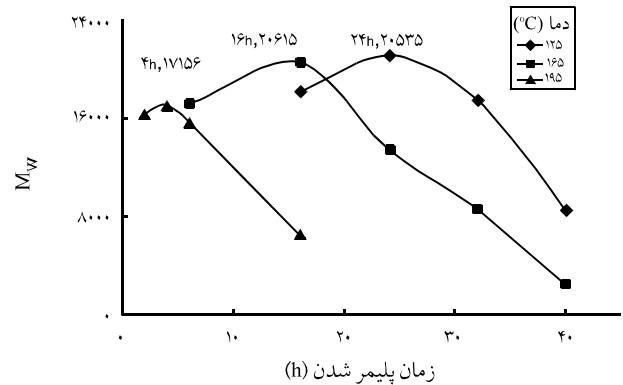
شکل ۴- متوسط سرعت افزایش وزن مولکولی قبل از دستیابی به حداکثر وزن مولکولی پلیمر شدن و متوسط سرعت کاهش وزن مولکولی پس از دستیابی به وزن مولکولی واپلیمر شدن در دماهای مختلف.

سنتز کاهش می‌یابد. نکته جالب توجه این است که تغییرات زمان دستیابی به حداکثر وزن مولکولی با دمای واکنش تقریباً خطی است و به عنوان مثال می‌توان پیش بینی کرد، در دمای ۱۵۰°C و زمان حدود ۱۸/۱۱ h و در دمای ۱۸۰°C و زمان حدود ۹/۷۱ h حداکثر وزن مولکولی بدست می‌آید.

متوسط سرعت افزایش وزن مولکولی پلیمر قبل از دستیابی به حداکثر وزن مولکولی با عنوان سرعت پلیمر شدن و متوسط سرعت کاهش وزن مولکولی پس از دستیابی به این وزن مولکولی به عنوان سرعت واپلیمر شدن از اطلاعات بدست آمده استخراج شده و در شکل ۴ نشان داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، با بالا رفتن دمای واکنش سرعت هر دو مرحله افزایش می‌یابد، اما، این افزایش در دمای ۱۹۵°C نسبت به دو دمای دیگر محسوس‌تر است. در ضمن، میزان افزایش در سرعت واپلیمر شدن نیز بیشتر است. این موضوع احتمالاً به این دلیل است که در دمای ۱۹۵°C برعکس دو دمای دیگر، پلیمر حاصل به حالت کاملاً مذاب قرار دارد، زیرا دمای واکنش از دمای ذوب پلیمر بالاتر است. بنابراین، منطقی است که سرعت هر دو واکنش سنتز و تخریب در این دما بیشتر از دو دمای دیگر باشد.

نکته جالب توجه این است که در همه دماها سرعت افت وزن مولکولی بیشتر از سرعت افزایش آن است و در دمای ۱۹۵°C این تفاوت مشهودتر است. بطوری که نسبت سرعت افزایش وزن مولکولی به سرعت افت آن یا به عبارتی واکنش پلیمر شدن به واکنش تخریب در دماهای ۱۲۵ و ۱۶۵°C حدود ۱/۸ است، اما در دمای ۱۹۵°C این نسبت به ۲ می‌رسد.

بنابراین، در محدوده دمایی ۱۲۵ تا ۱۶۵°C که دمای واکنش زیر دمای ذوب پلیمر است، سرعت واکنشهای پلیمر شدن و تخریب تقریباً ثابت

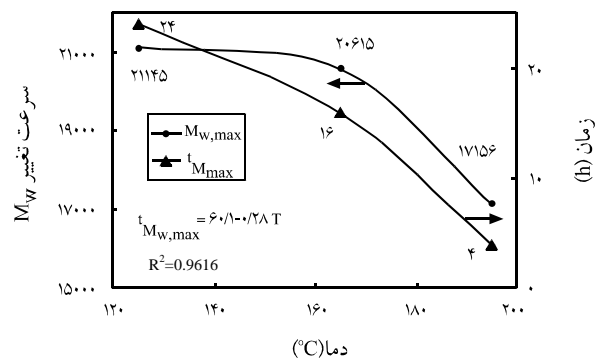


شکل ۲- اثر دما و زمان واکنش بر متوسط وزنی وزن مولکولی پلی (L-لاکتید).

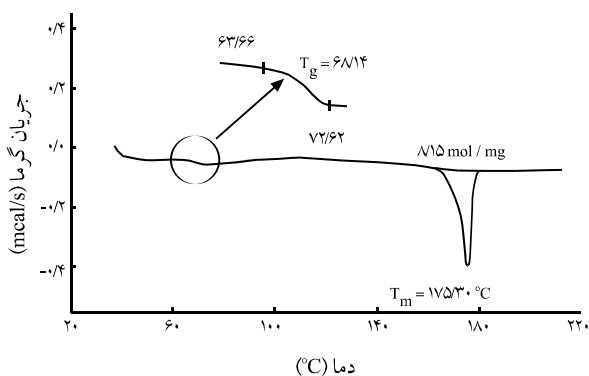
L-لاکتید و پلی (L-لاکتید) گروههای عاملی یکسانی دارند، طیف FTIR آنها کاملاً مشابه است و تنها در مورد پلی (L-لاکتید) جذبه کمی به طول موجهای بیشتر منتقل شده است که با توجه به مکانیسم واکنش در پلیمر شدن حلقه گشا این امر کاملاً طبیعی است.

همان‌طور که در شکل ۲ مشاهده می‌شود، در هر سه دما با گذشت زمان ابتدا وزن مولکولی (متوسط وزنی) پلیمر حاصل افزایش می‌یابد و پس از رسیدن به یک حداکثر افت می‌کند. دلیل این رفتار را می‌توان به غالب بودن واکنشهای تخریب پس از مدت زمانی خاص در هر دما نسبت داد.

همان‌طور که پیش بینی می‌شد، پلیمر شدن در دماهای کمتر نیاز به زمان طولانیتری دارد و نکته جالب این است که پلیمرهای سنتز شده در دماهای کمتر (وزمان طولانیتر) وزن مولکولی بیشتری دارند. شکل ۳ حداکثر وزن مولکولی بدست آمده در هر دما و مدت زمان لازم برای سنتز پلی (L-لاکتید) را نشان می‌دهد. همان‌طور که مشاهده می‌شود، مدت زمان واکنش و حداکثر وزن مولکولی بدست آمده با افزایش دمای

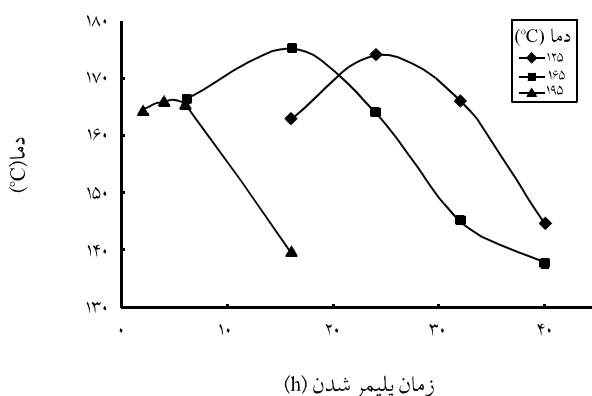


شکل ۳- حداکثر وزن مولکولی بدست آمده در هر دما و مدت زمان لازم برای سنتز پلی (L-لاکتید).

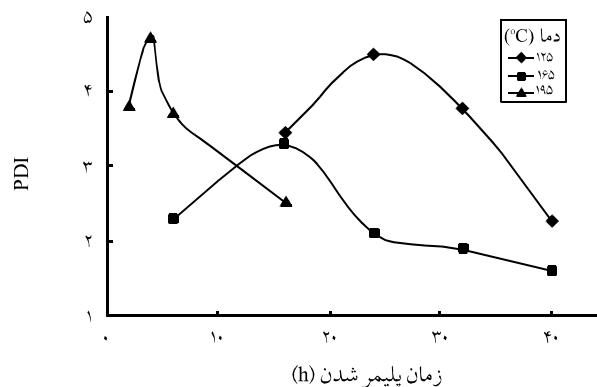


شکل ۷- گرمانگاشت DSC پلی (L-لاکتید) سنتز شده در دمای ۱۶۵°C و زمان ۱۶h.

دیگر عدد کوچکتری است. به عبارت دیگر، پلیمرهای سنتز شده در دمای ۱۶۵°C توزیع وزن مولکولی باریکتری دارند. احتمالاً دلیل این موضوع نزدیک بودن دمای سنتز به دمای ذوب این پلیمرهاست که در نتیجه آن سرعت واکنش پلیمر شدن در این دما بیشتر از دمای ۱۲۵°C است، در حالی که دمای واکنش آن قدر بالا نیست که احتمال شکست زنجیرها بیش از پلیمر شدن باشد. در اثر این پدیده متوسط عددی وزن مولکولی پلیمر در دمای ۱۶۵°C و مدت زمان ۶ تا ۳۲ h بیشتر از پلیمرهای سنتز شده در دو دمای دیگر است. تغییرات دمای ذوب و دمای انتقال شیشه ای این پلیمرها نیز با استفاده از دستگاه DSC اندازه گیری شده است، شکل ۷ گرمانگاشت DSC یکی از این پلیمرها را نشان می دهد. دمای ذوب پلی (L-لاکتید) در مراجع مختلف از دمای ۱۶۰°C تا ۱۸۰°C گزارش شده است که دلیل این تفاوتها، وزن مولکولی پلیمر است. همان طور که در شکل ۹ مشاهده می شود، با گذشت زمان واکنش و زیاد شدن وزن مولکولی، دمای ذوب پلیمر افزایش می یابد و با شروع واکنشهای تخریب و افت وزن مولکولی دمای ذوب آن نیز کاهش



شکل ۸- اثر دما و زمان سنتز بر دمای ذوب پلی (L-لاکتید).

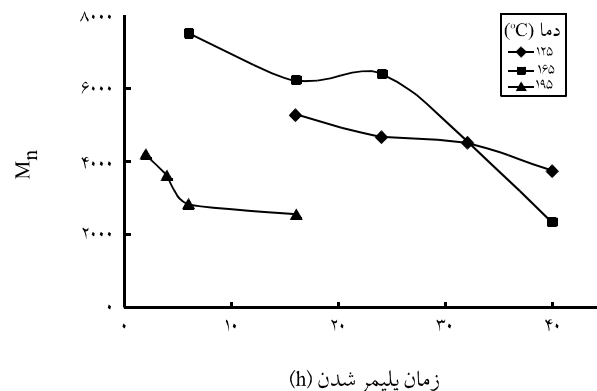


شکل ۵- اثر دما و زمان واکنش بر توزیع وزن مولکولی پلی (L-لاکتید).

است، اما با افزایش دما احتمال واکنشهای تخریب بیش از پلیمر شدن است.

در مجموع، مدت زمان ۴h در دمای ۱۹۵°C، ۱۶h در دمای ۱۶۵°C و ۲۴h در دمای ۱۲۵°C برای دستیابی به حداکثر وزن مولکولی مناسب بنظر می رسد. در این زمانها سرعت واکنش پلیمر شدن در بیشترین مقدار خود قرار دارد، در نتیجه زنجیرهایی با طولهای متفاوت تشکیل می شود که با گذشت زمان و غلبه کردن واکنشهای تخریب گرمایی مقدار آنها افزایش می یابد. همان طور که در شکل ۵ دیده می شود، در همه دماها شاخص چند توزیعی (PDI) یا توزیع وزن مولکولی یعنی نسبت  $M_w/M_n$  ماکسیممی را نشان می دهد. بنابراین، منطقی است که در متوسط عددی وزن مولکولی تغییر زیادی وجود نداشته باشد و حتی یک روند کاهشی دیده می شود که در صورت عدم اطلاع از توزیع وزن مولکولی غیر منطقی بنظر می رسد (شکل ۶).

نکته جالب توجه این که در دمای ۱۶۵°C هرچند توزیع وزن مولکولی از روند یاد شده پیروی می کند، اما PDI نسبت به دو دمای



شکل ۶- اثر دما و زمان واکنش بر متوسط عددی وزن مولکولی پلی (L-لاکتید).

وزن مولکولی افزایش می‌یابد و پس از مدت زمان خاصی واکنشهای تخریب گرمایی منجر به افت وزن مولکولی می‌شوند که در این زمان توزیع وزن مولکولی بیشترین مقدار خود را داراست.

حداکثر وزن مولکولی پلیمر با افزایش دمای واکنش، کاهش می‌یابد. البته زمانی که دمای واکنش پایینتر از دمای ذوب پلیمر است، حداکثر وزن مولکولی تغییرات زیادی با دمای واکنش ندارد.

زمان رسیدن به حداکثر وزن مولکولی با افزایش دمای واکنش کم می‌شود و از روند خطی مناسبی برخوردار است که امکان تخمین زمان لازم برای واکنش در دماهای دیگر را فراهم می‌آورد.

دماهای انتقال شیشه‌ای و ذوب این پلیمرها با وزن مولکولی آنها رابطه مستقیم داشته و به ترتیب در محدوده ۶۵-۶۹ و ۱۸۰-۱۶۰°C قرار دارند. البته، علاوه بر اینکه تغییرات  $T_g$  کمتر از  $T_m$  است، توزیع وزن مولکولی نیز بر آن اثر دارد.

در دماهای پایینتر از دمای ذوب، دمای واکنش اثر چندانی بر تخریب پلیمرها و همچنین بر حداکثر وزن مولکولی آنها ندارد، در حالی که مدت زمان لازم برای دستیابی به حداکثر وزن مولکولی بسیار زیاد است. از آنجا که معمولاً امکان انجام واکنش در مدت زمان طولانی وجود ندارد، دماهای واکنش بیش از دمای ذوب پلیمرها پیشنهاد می‌شود. مدت زمان ۴h در دمای ۱۹۵°C مناسبترین شرایط بررسی شده در این پژوهش است. البته، در این دما و دماهای بالاتر از دمای ذوب پلیمر واکنشهای تخریب شدت بیشتری دارند.

در صورتی که سنتز پلیمرهایی با توزیع وزن مولکولی باریک مد نظر باشد، دمای ۱۶۵°C و زمان ۱۶ h مناسب است.

می‌یابد. در نمونه‌هایی که وزن مولکولی پلیمر حاصل به دلیل واکنشهای تخریب کمتر از ۱۰۰۰۰ دالتون است، یعنی نمونه‌های ۴ (زمان ۱۶ h در ۱۹۵°C)، ۸ و ۹ (زمان ۳۲ و ۴۰h در دمای ۱۶۵°C) و نمونه ۱۳ (زمان ۴h در ۱۲۵°C) دمای ذوب افت بسیار شدیدی داشته و تا ۱۳۵°C نیز رسیده است که با توجه به وزن مولکولی بسیار کم این پلیمرها اطلاق واژه الیگومر به آنها صحیح‌تر است و همین موضوع دمای ذوب بسیار کمتر آنها را توجیه می‌کند.

در مورد تغییر دمای انتقال شیشه‌ای هم همین روند مشاهده می‌شود و با افزایش وزن مولکولی قدرت تحرک زنجیرهای پلیمری کم می‌شود و  $T_g$  افزایش می‌یابد، اما این تغییرات بسیار کمتر است. به علاوه، در نقاطی که وزن مولکولی ماکسیمم مقدار خود را دارد توزیع پهن وزن مولکولی باعث شده است که مولکولهای کوچکتر نقش نرم کننده را داشته باشند و افزایش زیادی در دمای انتقال شیشه‌ای مشاهده نشود.  $T_g$  پلیمرهای سنتز شده در محدوده ۶۵ تا ۶۹°C قرار دارد و  $T_g$  پایینتر مربوط به الیگومرهایی است که قبلاً به آنها اشاره شد.

## نتیجه‌گیری

در سنتز پلی (L-لاکتید اسید) یا به عبارت درست‌تر پلی (L-لاکتید) به روش پلیمر شدن توده مذاب انتخاب دما و زمان سنتز اهمیت بسیار زیادی دارد. زیرا، در دمای بالای واکنش تخریب گرمایی پلیمر منجر به افت وزن مولکولی می‌شود. در هر دمایی با گذشت زمان متوسط وزنی

## مراجع

- Vainio M.H., Karjalainen T. and Seppala J., Biodegradable Lactone Copolymers, I. Hydrolytic Study of  $\epsilon$ -Caprolactone and Lactide Copolymers, *J. Appl. Polym. Sci.*, **59**, 1289-1298, 1996.
- Kim S.H., Elastic Biodegradable Poly(glycolide-co-caprolactone) Scaffold for Tissue Engineering, *J. Biomed. Mater. Res.*, **66A**, 29-37, 2003.
- Rathbone M.J., Bunt C.R., Ogle C.R., Burggraaf Sh., Mc Millan K.L. and Pickering K., Development of an Injection Molded Poly( $\epsilon$ -caprolactone) Intervaginal Insert for Delivery of Progesterone to Cattle, *J. Controlled Release*, **85**, 61-73, 2002.
- Lee S.H., Kim B.S., Kim S.H. and Choi S.W., Synthesis and Degradation of End-group-functionalized Polylactide, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **39**, 973-985, 2001.
- Suming Li. and Vert M., Biodegradable Polymers: Polyesters, *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, Mathiowitz E.(Ed.), John Wiley and Sons, **1**, 71-94, 1999.
- Wu X.Sh., *Encyclopedic Handbook of Biomaterials and Bioengineering Part A: Materials*, Lwise D. and Trantolo D.T. (Eds.), Marcel Dekker, **2**, 1015-1054, 1995.
- Tabata Y., Takebayashi Y., Uedo T. and Ikada Y., A Formulation Method Using DL-Lactic Acid Oligomers for Protein Release with Reduced Initial Burst, *J. Controlled Release*, **23**, 55-64, 1993.
- Sakakura Ch., Takahashi T., Hagiwara A., Itoh M., Sasabe T., Lee M. and Shobayashi S., Controlled Release of Cisplatin from Lactic Acid Oligomer Microspheres in Incorporating Cisplatin: *In vitro* Studies, *J. Controlled Release*, **22**, 64-74, 1992.

9. Wada R., Kawai H. and Lio Y., Salt Formation of Lactic Acid Oligomers as Matrix for Sustained Release of Drugs, *J. Pharma. Pharmacol.*, **43**, 605-608, 1991.
10. Hile D.D. and Pishko M.V., Ring-opening Precipitation Polymerization of Poly(LD-lactide-co-glycolide) in Supercritical Carbon Dioxide, *Macromol. Rapid Commun.*, **20**, 511-514, 1999.
11. Hyon S.H., Jamshidi Kh. and Ikada Y., Synthesis of Poly lactides Different Molecular Weights, *Biomaterials*, **18**, 1503-1508, 1997.
12. Schwach G., Coudane J., Engel R. and Vert M., More About the Polymerization of Lactides in the Presence of Stannous Octoate, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **35**, 3431-3440, 1997.
13. Kricheldorf H.R., Saunders I.K. and Stricher A., Poly lactones 48: SnOct<sub>2</sub>-Initiated Polymerizations of Lactide : A Mechanistic Study, *Macromolecules*, **33**, 702-709, 2000.
14. Zbigniew J.S. and Wojciech W., Polymerization of Lactones, 12: Polymerization of L-Lactide and LD-Lactide in Presence of Potassium Methoxide, *Macromol. Chem.*, **192**, 2051-2057, 1991.
15. Penning A.J., Nijenhuis A.J. and Grupma D.W., Lewis Acid Catalysed Polymerization of L-Lactide, Kinetics and Mechanism of the Bulk Polymeization, *Macromolecules*, **25**, 6419-6424, 1992.
16. Eric J.G., Tailored Polymers by Cationic Ring-opening Polymerization: Scope and Limitations Based on Mechanistic Aspect, *Macromol. Chem., Macromol. Symp.*, **42/43**, 51-68, 1991.
17. Bero M., Kasperc Z.J. and Adamus G., Coordination Polymerization of Lactides, 3. Copolymerization of LD-Lactide and ε-Caprolactone in the Presence of Initiators Containing Zn and Al, *Macromol. Chem.*, **194**, 907-912, 1993.
18. Schwach G., Coudane J., Engel R. and Vert M., Ring -opening Polymerization of DL-Lactide in the Presence of Zinc Metal and Zinc Lactate, *Polym. Int.*, **46**, 177-182, 1998.
19. Ovitt T. and Coates G.W., Stereoselective Ring-opening Polymerization of Rac-Lactide with a Single-Site Racemic Aluminum Alkoide Catalyst: Synthesis of Stereoblock Poly(lactic acid), *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **38**, 4686-4692, 2000.
20. Zhang X., McDonald D.A., Gossen M.F.A. and Mc Auley K.O., Mechanism of Latide Polymerization in the Presence of Stannous Octoate: The Effect of Hydroxy and Caboxylic Acid Substances, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **32**, 2965-2970, 1994.
21. Schwach G., Coudane J., Engel R. and Vert M., Zn Lactate as Initiator of DL-Lactide Ring-opening Polymerization and Comparison with Sn-Octoate, *Polym. Bull.*, **37**, 771-776, 1996.
22. Jacobsen S., Degee P.H., Fritz H.G., Dubois P.H. and Jerome R., Polylactide (PLA)-A New Way of Production, *Polym. Eng. Sci.*, **39**, 1311-1319, 1999.
23. Vert M., Schwach G., Engel R. and Coudane J., Something New in the Field of LA/GA Bioresorbable Polymer, *J. Controlled Release*, **53**, 85-92, 1998.