Otrzymywanie i modyfikacja wybranych makrocząsteczek

Cel:

- zdobycie podstawowej wiedzy na temat związków wielkocząsteczkowych, metod ich otrzymywania oraz przybliżenie możliwości aplikacji w farmacji
- otrzymanie poli(octanu winylu) PVAC metodą polimeryzacji emulsyjnej octanu winylu
- hydroliza uzyskanego PVAC do poli(alkoholu winylowego) PVAL
- żelowanie PVAL na drodze sieciowania z wykorzystaniem boraksu

1. WSTĘP

Bogactwo właściwości fizykochemicznych jakie oferują polimery pozwala na otrzymanie zróżnicowanych materiałów, o różnej wytrzymałości, przeźroczystości, odporności fizycznej czy chemicznej, które determinują ich zastosowanie. Właściwości te można w sposób kontrolowany zmieniać w zależności od składu jakościowego, struktury wewnętrznej, poprzez odpowiednie modyfikacje strukturalne, łączenie kowalencyjne lub niekowalencyjne z innymi związkami. Bardzo istotna jest również długości łańcuchów polimerowych, masa cząsteczkowej i jej rozrzut a także sposób otrzymywania związku makrocząsteczkowego oraz wiele innych czynników.

Obecnie trudno jest wskazać dziedzinę, w której zupełnie nie korzysta się z dobrodziejstw tej grupy związków. Ponadto, cukry, białka czy kwasy nukleinowe, będące materiałami budulcowymi żywych organizmów, są również związkami o charakterze polimerowym. Aktualnie wiele uwagi poświęca się makrocząsteczkom biodegradowalnym i biokompatybilnym, czyli takim, które stosunkowo łatwo, pod wpływem czynników naturalnych, czy też działania mikroorganizmów, rozkładają się na substancje prostsze. Cechy te sprawiają, że biopolimery są bardzo chętnie stosowane w medycynie (chirurgia, protetyka, stomatologia). Jednak najbardziej interesujące chemików i farmaceutów koncepcje dotyczą zastosowań polimerów do kontrolowanego, powolnego dozowania leków oraz bezpośredniego ich dostarczania w miejsca zmienione chorobowo.

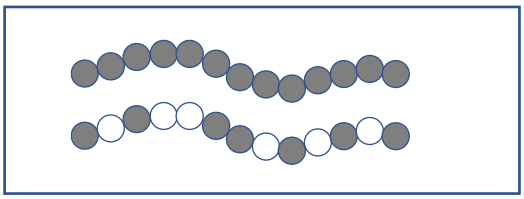
2. PODSTAWOWE POJĘCIA

A) Polimer - wielkocząsteczkowy związek chemiczny powstały z połączenia prostych cząsteczek (monomerów) o niskim ciężarze cząsteczkowym. Cechą charakterystyczną polimerów jest występowanie powtarzających się fragmentów cząsteczki, zwanych merami.

$nCH_2=CH_2$	$-[CH_2-CH_2]_n-$	$-CH_2CH_2-$
MONOMER	POLIMER	MER

B) Homopolimer - wielkocząsteczkowy związek chemiczny składający się z jednego rodzaju merów.

C) Kopolimer - wielkocząsteczkowy związek chemiczny składający się z dwóch rodzajów merów.



homopolimer

kopolimer

3. PODZIAŁ POLIMERÓW ZE WZGLĘDU NA POCHODZENIE

- **naturalne**
  - biopolimery (kwasy nukleinowe, polisacharydy, polipeptydy)
  - celuloza (bawełna, drzewo)
  - wełna, jedwab, PHB bakteryjne
- **półsyntetyczne** – modyfikowane polimery naturalne
- **syntetyczne** – poliolefiny, polimery winylowe, poliamidy, poliestry, polietery, poliuretany, tworzywa kondensacyjne itp.
- **nieorganiczne** - polikrzemiany

4. MASA CZĄSTECZKOWA POLIMERU

Charakterystyczną cechą polimerów jest brak ściśle zdefiniowanej masy cząsteczkowej, ponieważ stanowią one zawsze mieszaninę makromolekuł o różnej długości i podobnej, jakkolwiek nieidentycznej budowie. Dlatego dla danego polimeru stosuje się pojęcie średniej masy cząsteczkowej (M) i **stopnia polimeryzacji** (P), który wskazuje liczbę merów o masie M_m znajdujących się w jednej makrocząsteczce.

$$\mathbf{P=M/M_m}$$

średnia masa cząsteczkowa polimeru definiowana jest jako:

$$\mathbf{M_n=\sum M_i N_i / \sum N_i}$$

Wagowo średnia masa cząsteczkowa polimeru definiowana jest jako:

$$\mathbf{M_w=\sum M_i^2 N_i / \sum M_i N_i}$$

M_i - masa cząsteczek polimeru

N_i - liczba cząsteczek polimeru, która jest ilorazem całej masy polimeru przez liczbę zawartych w niej cząsteczek

M_w określa udział wagowy cząsteczek o masie M_i względem całej masy polimeru. W przypadku polimeru monodyspersyjnego $M_n=M_w$, dla polimeru polidyspersyjnego iloraz średniej liczbowej masy cząsteczkowej i średniej wagowej masy cząsteczkowej jest miarą stopnia polidyspersji polimeru. Wielkość tego ilorazu wskazuje jak szeroki jest rozrzut mas cząsteczkowych.

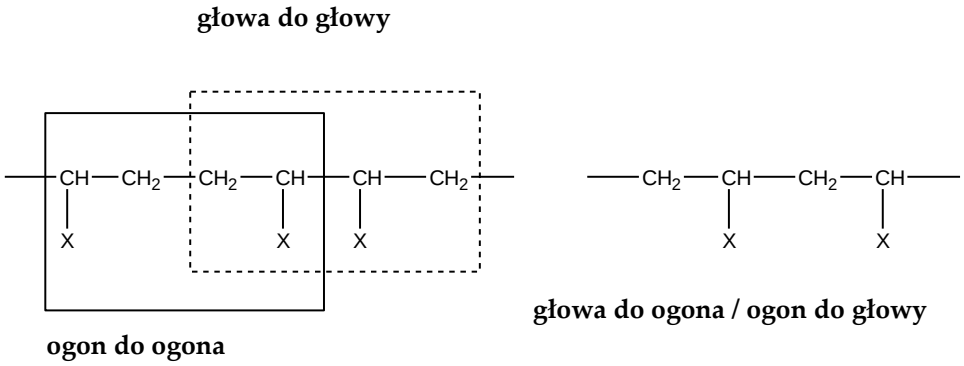
Polidypersyjność polimeru - rozkład makrocząsteczek o różnych masach molowych.
Stosunek $\mathbf{M_w/M_n}$ może być miarą niejednorodności mas molowych próbki polimeru. Wartość tego stosunku nazywamy polidyspersyjnością polimeru. Dla stosunku mas Mw/Mn= l, polimer nosi nazwę polimeru monodyspersyjnego.

5. TOPOLOGIA POLIMERÓW

Struktury topologiczne polimerów prezentują architekturę oraz systematykę, według której łączą się poszczególne mery, na przykad:

- liniowa
- rozgałęziona
- usieciowana
- blokowa
- szczepiona
- grzebieniowa
- dendrymery i in.

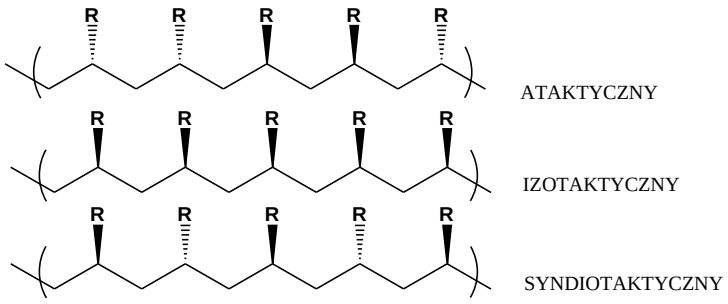
Izomeria pozycyjna (w przypadku monomerów niesymetrycznych) na skutek braku selektywności reakcji polimeryzacji przejawia się różnicami wynikającymi z ustawienia fragmentów łańcucha, względem poprzedzającego dany fragment i następującego po nim fragmentu łańcucha. W większości polimerów dominują jednak struktury G-O.



6. TAKTYCZNOŚĆ POLIMERÓW

Wszystkie polimery zawierające centra chiralności charakteryzują się pewną stereoregularnością (taktycznością). W zależności od regularność rozmieszczenia centrów chiralności o danej konfiguracji absolutnej bądź braku tej regularności wyróżnia się:

- **polimery ataktyczne** – poszczególne centra asymetrii posiadają konfigurację przypadkową
- **polimery izotaktyczne** – wszystkie centra asymetrii mają identyczną konfigurację
- **polimery syndiotaktyczne** – kolejne centra asymetrii charakteryzuje przemienna konfiguracja.



7. TYPY POLIREAKCJI:

a) polimeryzacja (polimeryzacja łańcuchowa)

- **rodnikowa**

Inicjatorami polimeryzacji są związki chemiczne zdolne do wytwarzania w wyniku rozpadu termicznego, kwantu światła lub reakcji redoks wysokoenergetycznych rodników o krótkim czasie życia i słabej stabilizacji rezonansowej. Najczęściej stosowanymi inicjatorami są dwualkilo- i dwuarylonadtlenki (np. nadtlenek benzoilu) wodoronadtlenki, związki azowe, nadsiarczany. Na proces polimeryzacji rodnikowej składają się następujące etapy:

I. INICJACJA (wytworzenie rodnika pierwotnego z inicjatora)
II. PROPAGACJA (rodnik pierwotny + monomer…. wielokrotne przyłączenie)
III. PRZENIESIENIE ŁAŃCUCHA (na monomer lub polimer)
IV. TERMINACJA (zakończenie i utworzenie makrocząsteczki)

- **jonowa (kationowa, anionowa, żyjąca)**

Wykorzystywana do otrzymywania polimerów (funkcjonalizowanych, blokowych, szczepionych, gwieździstych) o określonej masie cząsteczkowej i niskim stopniu polidyspersyjności (polimery tailor-made czyli „szyte na miarę")

Polimeryzacja anionowa

Inicjatory: CH_3O^-, K^- (aniony)

Inicjacja: $RO^- + CHR{=}CH_2 \Rightarrow ROCHR\text{-}CH_2^-$

Propagacja: $ROCHR\text{-}CH_2^- + CHR{=}CH_2 \Rightarrow ROCHR\text{-}CH_2CHR\text{-}CH_2^-$

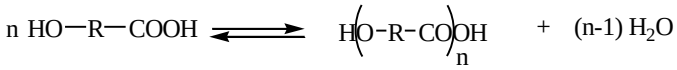
Terminacja: H^+

- **jonowo-koordynacyjna** (kationowa lub anionowa koordynacja cząsteczek monomeru na aktywnym katalitycznym kompleksie (sole Ti/V). Polega na wbudowywaniu monomeru w rosnący łańcuch, stereospecyficzna (synteza polimerów taktycznych).

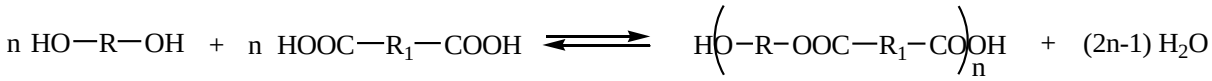
b) polikondensacja (polimeryzacja stopniowa, kondensacyjna)

Wielokrotna reakcja pomiędzy monomerami, przebiegająca stopniowo, z wydzieleniem niskocząsteczkowego produktu ubocznego np. wody. Ze względu na zastosowane substraty dzielona jest następująco:

- homopolikondensacja (monomer heterodifunkcyjny) np.

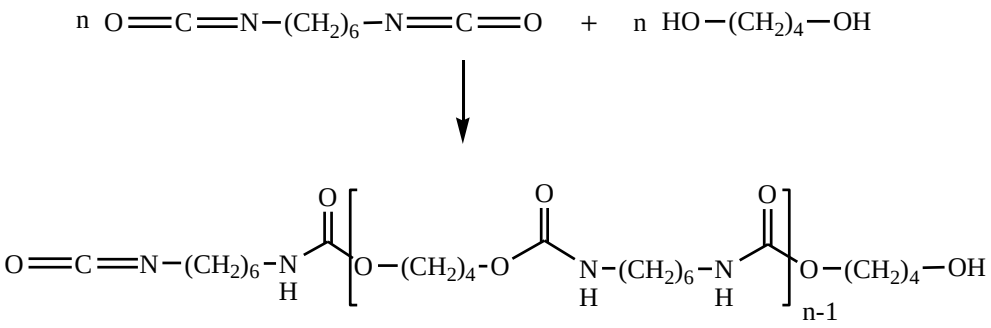


- heteropolikondensacja (dwa monomery homodifunkcyjne) np.



c) poliaddycja

polimeryzacja o charakterze stopniowym, nie łańcuchowym, w której nie występują produkty uboczne np. otrzymywanie poliuretanów z wielofunkcyjnych izocyjanianów z poliolami.



8. STANY FIZYCZNE POLIMERÓW I ICH PRZEMIANY

Polimerów zwykle występują w stanie stałym, w formie amorficznej i krystalicznej. Polimery amorficzne (bezpostaciowe) są wynikiem nieuporządkowania makrocząsteczek względem siebie, natomiast polimery krystaliczne wykazują pewne obszary dużego uporządkowania (stopień krystaliczności polimeru). Polimery mogą występować w jednym z trzech stanów fizycznych:

- **szklisty** - stan ten charakteryzuje nieuporządkowanie makrocząsteczek, ale jednocześnie twardość i kruchość wynikającą z tego, iż jest on w tym stanie przechłodzoną cieczą,
- **elastyczny** – w tym stanie polimer, pod wpływem przyłożonej siły, odkształca się, ale po pewnym czasie powraca do pierwotnego kształtu,
- **plastyczny –** w tym stanie polimer, w wyniku przyłożonej siły, trwale się odkształca. Temperatura, w której następuje przejście ze stanu szklistego do elastycznego lub odwrotnie nazywa się **temperaturą zeszklenia (T_g)**. Temperatura przejścia ze stanu elastycznego do plastycznego lub odwrotnie nosi nazwę **temperatury płynięcia (T_m)**.

9. SPOSOBY PROWADZENIA POLIREAKCJI

Dobór metody polimeryzacji zależy od mechanizmu reakcji. Rodnikowa polimeryzacja łańcuchowa może być prowadzona w:

- **bloku (masie)**
- **roztworze**
- **suspensji** wodnej (metoda perełkowa)
- **emulsji**.

Polimeryzacja w **bloku** może mieć charakter homogenny lub heterogenny. Przebiega ona głównie przy udziale monomeru oraz inicjatorów. W metodzie tej otrzymuje się polimery o wysokich ciężarach cząsteczkowych i dużych stopniach czystości. Pewnym ograniczeniem polimeryzacji w bloku mogą być problemy techniczne z odprowadzaniem ciepła podczas reakcji. Na skalę przemysłową metodą polimeryzacji w bloku otrzymuje się polistyren, polietylen, polioctan winylu, polimetakrylan metylu czy polichlorek winylu.

Polimeryzacja w **roztworze** może przebiegać w układzie homo- i heterogennym. Polimery rozpuszczalne w rozpuszczalnikach reakcyjnych stosowane są najczęściej jako lakiery, kleje i środki impregnacyjne lub też wytwarzane są z nich włókna (polioctan winylu, poliakrylany, poliakrylonitryl). Ich ciężary cząsteczkowe są niższe niż polimerów otrzymywanych metodą polimeryzacji w bloku. Heterogenna polimeryzacja w roztworze wymaga wprawdzie oddzielenia rozpuszczalnika od polimeru, ale jest to operacja prosta polegająca na filtracji i suszeniu. Przykładem takiej polimeryzacji jest np. kopolimer styrenu i bezwodnika maleinowego w benzenie.

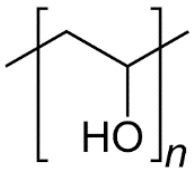
Polimeryzacja w **wodnej suspensji** (perełkowa) polega na tym, że nierozpuszczalny w wodzie monomer jest dyspergowany przez szybkie mieszanie do postaci małych kropelek zawierających rozpuszczony inicjator, który w wodzie nie jest rozpuszczalny. Występuje tutaj podobieństwo do polimeryzacji w bloku, gdyż polimeryzacja perełkowa jest polimeryzacją w dużej ilości mikrobloków. Aby zapobiec sklejaniu się perełek, których lepkość w miarę postępu reakcji rośnie, stosuje się dodatek tzw. koloidów ochronnych. Metodą tą otrzymuje się polichlorek winylu, polistyren, polimetakrylany czy teflony.

Polimeryzacja **emulsyjna** polega ona na emulgowaniu monomeru w wodnej emulsji. Do wodnego roztworu emulgatora wprowadza się nierozpuszczalny w wodzie monomer. Intensywne mieszanie powoduje powstanie wodnej emulsji monomeru. Następnie wprowadza się rozpuszczalny w wodzie inicjator polimeryzacji rodnikowej. Produktem jest polimerowa emulsja wodna. W polimeryzacji emulsyjnej otrzymuje się polimerowe emulsje przeznaczone do produkcji klejów, farb emulsyjnych i środków impregnujących.

Powyższe metody polimeryzacji stosowane są również przy rekcjach polimeryzacji przebiegających według mechanizmów nierodnikowych. Łańcuchowe polireakcje anionowe, kationowe i koordynacyjne prowadzone są zwykle w rozpuszczalniku zarówno w układzie homofazowym jak i heterofazowym. Polimeryzacje stopniowe przeprowadza się w rozpuszczalniku (otrzymywanie żywic, poliestrów) jak i w bloku (otrzymywanie włókien, pianek poliuretanowych).

10.PRZYKŁAD POLIMERÓW - POLI(ALKOHOL WINYLOWY)

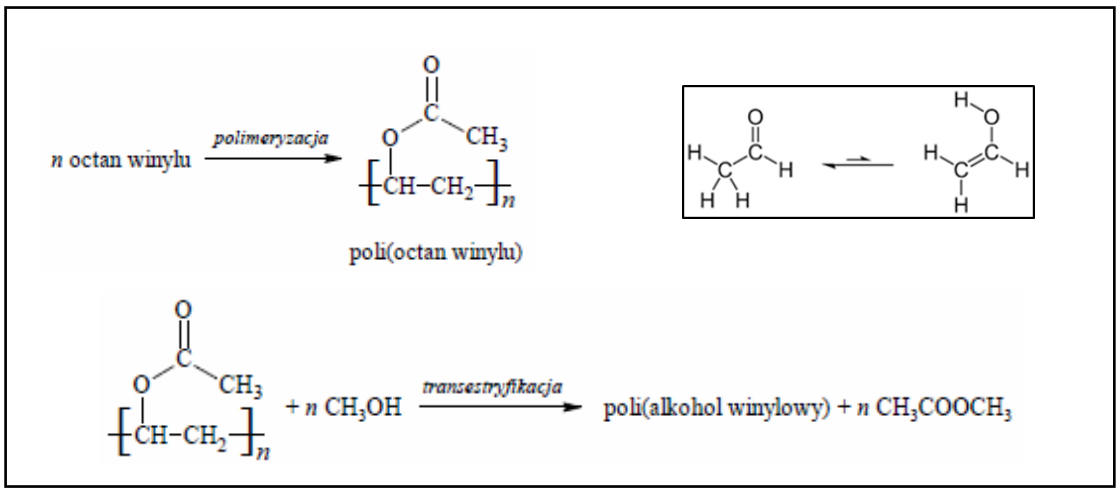
Poli(alkohol winylowy) w literaturze opisywany skrótami PVA lub PVAL to polimer winylowy o wzorze ogólnym$[-CH_2-CH(OH)-]_n$.



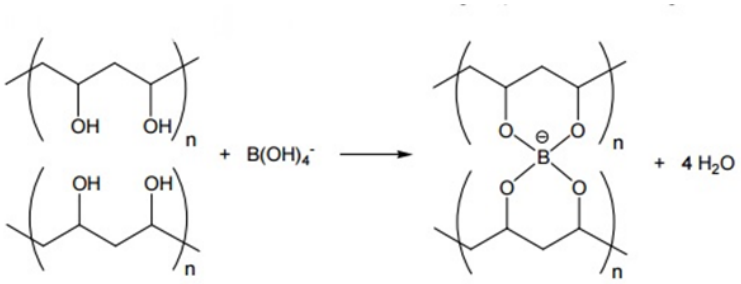


Poli(alkohol winylowy) to biały bezwonny proszek, nie posiadający zapachu oraz smaku. Polimer ten rozpuszcza się w wodzie, nieznacznie rozpuszcza się w alkoholu etylowym, natomiast zupełnie nie rozpuszcza się w innych rozpuszczalnikach organicznych. Dzięki obecności grup wodortlenowych PVAL wykazuje dużą reaktywność chemiczną. Dość łatwo może on ulegać reakcjom estryfikacji, halogenowania, odwodnienia, czy eteryfikacji.

PVAL otrzymuje się w wyniku hydrolizy poli(octanu winylu) PVAC, ponieważ alkohol winylowy jest związkiem nietrwałym, ulegającym tautomerii keto-enolowej do aldehydu octowego. Równowaga tautomeryzacji jest tak bardzo przesunięta w kierunku acetaldehydu, że alkohol ten jako monomer winylowy nie daje możliwości polimeryzacji.



Na skalę przemysłową PVAL otrzymuje się w procesie ciągłym z PVAC. Ze względu na metodę otrzymywania średnia masa molowa PVAL jest ściśle związana z masą wyjściowego PVAC, a hydroliza nigdy nie przebiega całkowicie do końca. Dostępny handlowo PVAL jest formalnie kopolimerem PVAL i PVAC, z niewielką zawartością tego drugiego. W obecności jonów boranowych dochodzi do sieciowania i gwałtownego wzrostu lepkości roztworu PVAL. Proces żelowania polega na łączeniu łańcuchów polimerowych jonami boranowymi poprzez wytworzenie wiązań wodorowych bądź kowalencyjnych. W wyniku procesu zmienia się konsystencja z płynnej w galaretowatą – powstaje hydrożel.



PVAL ze względu na swoją hydrofilność i rozpuszczalność w wodzie jako jeden z niewielu polimerów winylowych, ma szansę stać się polimerem biodegradowalnym. Może być również stosowany jako nośnik dla mikroorganizmów, ponieważ wykazuje zdolność pułapkowania mikroorganizmów (4mm kształtka z usieciowanego PVAL jest w stanie kapsułkować do miliarda komórek drobnoustrojów.

Ze względu na swoją nietoksyczność, biokompatybilność, niekancerogenność i doskonałe własności chemiczne polimer ten wykazuje potencjał do wykorzystania w obszarze medycyny i farmacji. Wytwarza się z niego systemy kontrolowanego uwalniania leków jako tabletki, soczewki czy aktywne opatrunki. Wykorzystywany jest do wytwarzania nici chirurgicznych, implantów, rusztowań do hodowli komórek oraz sztucznych narządów.

Systemy kontrolowanego uwalniania substancji aktywnej z polimeru:

- **kontrolowane pęcznienie** - polega na uwalnianiu leku pod wpływem pęcznienia usieciowanego polimeru pod wpływem wody. Poprzez rozmiar napęczniałego tworzywa kontroluje się ilość uwolnionej substancji aktywnej.
- **rozpuszczanie polimeru** – następuje uwalnianie określonych dawek leku dzięki stopniowemu rozpuszczaniu PVA. Tworzywo to jest następnie wydalane przez organizm bez potrzeby usuwania implantów.

- **rozpuszczanie kryształów** - opiera się na zmianie fazy polimeru z krystalicznej na amorficzną, a jego zaletą jest brak konieczności stosowania toksycznych związków sieciujących.
- **modulowane** - do uwolnienia substancji leczniczej dochodzi po zadziałaniu bodźca zewnętrznego, jakim może być przyłożone pole elektryczne.

Substancjami uwalnianymi z PVAL za pomocą powyższych systemów mogą być: leki przeciwbólowe, antybiotyki, hormony, leki przeciwnowotworowe, witaminy i inne.

Piśmiennictwo:

1. Chemia polimerów, t.1, Makrocząsteczki i metody ich otrzymywania, Praca zbiorowa: Z. Florjańczyk, S. Penczek, OWPW, 2001.
2. Chemia polimerów, t.2, Podstawowe polimery syntetyczne i ich zastosowanie, Praca zbiorowa: Z. Florjańczyk, S. Penczek, OWPW, 2002.
3. Współczesna wiedza o polimerach, J.F.Rabek, PWN Warszawa, 2008.

WYKONANIE ĆWICZENIA

ĆWICZENIE 1. Przeprowadzenie polimeryzacji octanu winylu VAC do poli(octanu winylu) PVAC

Odczynniki:

- octan winylu 15g
- nadtlenek benzoilu 0,03g
- metanol 30 ml

Do kolby kulistej (100 ml) wprowadzić 15 g przedestylowanego octanu winylu oraz 0,03 g nadtlenku benzoilu. Zawartość kolby ogrzewać na łaźni wodnej w temperaturze 70-75°C pod chłodnicą zwrotną do uzyskania polimeru w postaci półpłynnej masy (konsystencja gęstego syropu). Następnie, do ciepłej zawartości, dodać przez chłodnicę 30 ml metanolu i wymieszać w celu rozpuszczenia powstałego polimeru.

ĆWICZENIE 2. Hydroliza poli(octanu winylu) PVAC do poli(alkoholu winylowego) PVAL

Odczynniki:

PVAC z ćwiczenia nr 1 (roztwór w metanolu)
KOH 12g
Metanol 80g

W kolbie kulistej (250 ml) rozpuścić 12 g KOH w 80 g metanolu. Do wkraplacza wprowadzić roztwór poli(octanu winylu) PVAC i prowadzić reakcję zmydlania przez około 2h. Zebrany na dnie poli(alkohol winylowy) PVAL usunąć z kolby na drodze filtracji, przemyć metanolem do odczynu obojętnego i wysuszyć w temperaturze 40-50°C.

ĆWICZENIE 3. Sieciowanie poli(alkoholu winylowego) PVAL z wykorzystaniem związków boru

Odczynniki:

- poli(alkohol winylowy)
- tetraboran sodu $Na_2B_4O_7$
- woda desylowana
- opcjonalnie barwnik rozpuszczalny w wodzie np. fluoresceina

Wykonanie:

- Przygotować 200ml roztworu PVAL o stężeniu 4% (m/v):
  Obliczoną ilość PVAL wsypać do kolby zawierającej 180 ml gorącej wody. Zawartość kolby mieszać za pomocą mieszadła, utrzymując temperaturę 80°C, aż do całkowitego rozpuszczenia. Roztwór ochłodzić, przenieść do kolby miarowej, uzupełnić wodą do kreski i wymieszać.
- Przygotować 100 ml roztworu $Na_2B_4O_7$ o stężeniu 20% (m/v):
  Obliczoną ilość tetraboranu sodu dodać do zlewki zawierającej 90 ml gorącej wody. Zawartość mieszać do rozpuszczenia, otrzymany roztwór ochłodzić, przenieść do kolby miarowej, uzupełnić wodą do kreski i wymieszać.
- Przelać po 25 ml roztworu PVAL do 4 zlewek. Do każdej z nich dodać odpowiednio: 0,5ml; 1ml; 10ml roztworu Na_2B4O_7 oraz do ostatniej dużą szczyptę stałego $Na_2B_4O_7$. Zawartość zlewek należy energicznie mieszać w celu utworzenia żelu.
- Oszacować elastyczność poszczególnych próbek w funkcji stopnia usieciowania:
  - bezpośrednio po reakcji
  - po 15 min.

Sposób przedstawiania wyników (protokół)

Elementy sprawozdania:

1. Data
2. Tytuł ćwiczenia
3. Opis w punktach kolejnych etapów ćwiczenia (polimeryzacja, hydroliza, sieciowanie)
4. Wydajność PVAL (masa otrzymana)
5. Obserwacje, wnioski i komentarz
6. Trzy przykłady zastosowania wybranych polimerów w obszarze farmaceutycznym.