

POLITECHNIKA WARSZAWSKA

DYSCYPLINA NAUKOWA INŻYNIERIA CHEMICZNA
DZIEDZINA NAUK INŻYNIERYJNO-TECHNICZNYCH

Rozprawa doktorska

mgr inż. Michał Kacper Wrzecionek

**Biodegradowalne poliestry gliceryny i kwasów
dikarboksylowych – synteza, optymalizacja, powiększanie skali
i potencjalne zastosowania**

Promotor
dr hab. inż. Agnieszka Gadomska-Gajadhur, profesor PW

WARSZAWA 2023

*Pracę dedykuję żonie,
osobie która okazała mi największe
wsparcie, życzliwość i wyrozumiałość*

Chciałbym złożyć serdeczne podziękowania:

Pani Profesor A. Gadomskiej-Gajadhur
*za pełnienie funkcji promotora i mentora, umożliwienie mi współpracy
z wieloma zespołami badawczymi oraz okazaną pomoc edytorską*

Panu Profesorowi L. Synoradzkiemu
za umożliwienie rozpoczęcia studiów doktoranckich

Panu Doktorowi P. Ruśkowskiemu
*za wszelkie konsultacje i możliwość współpracy przy
realizacji wielu prac dyplomowych*

Pani R. Przedpełskiej
za okazaną pomoc i życzliwość

*Koleżankom i kolegom z naszej grupy badawczej
za okazane wsparcie, w szczególności:*
A. Bandzerewicz, M. Cieloch, E. Dutkowskiej i M. Więclawowi

B. Kryszakowi oraz K. Wierzchowskiemu
za okazane wsparcie i pomoc w pracach badawczych

Najbliższej Rodzinie
za ogromne wsparcie i pomoc

*Praca badawcza finansowana ze środków budżetowych na naukę w latach 2018–2022, jako projekt badawczy w ramach programu „Diamentowy Grant”
„Poliestry glicerolu do zastosowań medycznych” (DI 2017 000347 (ID 395680))*

*Praca badawcza finansowana w ramach projektu pozakonkursowego o charakterze koncepcyjnym pt. „Najlepsi z Najlepszych! 3.0 .” w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój współfinansowanego ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego (POWR.03.03.00-00-P011/18)
„Poliestry glicerolu i kwasów dikarboksylowych jako potencjalne biomateriały do zastosowań w inżynierii tkankowej” (MNiSW/2019/135/DIR/NN3)*

*Praca badawcza finansowana w ramach projektu Inkubator Innowacyjności 4.0
„Granulat poli(sebacynianu glicerolu) do wytwarzania elastycznych plastrów do leczenia stopy cukrzycowej” (501210300203)*

SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW	12
STRESZCZENIE	15
ABSTRACT	17
CZEŚĆ LITERATUROWA.....	19
1. Wstęp.....	19
2. Metody syntezy poliestrów gliceryny	21
2.1. Polikondensacja kwasu dikarboksylowego i gliceryny	22
2.2. Polikondensacja bezwodnika kwasowego i gliceryny	25
2.3. Polikondensacja enzymatyczna.....	26
2.4. Syntezy wobec innych katalizatorów	27
2.5. Syntezy z wykorzystaniem reaktorów mikrofalowych	28
2.6. Pozostałe syntezy	29
2.7. Sieciowanie chemiczne poliestrów gliceryny.....	31
2.8. Addycja Michaela do pochodnych kwasu butenodiowego	34
3. Teoria polimeryzacji w odniesieniu do poliestrów gliceryny i kwasów dikarboksylowych ..	35
4. Właściwości poliestrów gliceryny	38
4.1. Właściwości prepolimerów gliceryny.....	39
4.2. Właściwości usieciowanego polimeru	41
5. Zastosowania poliestrów gliceryny	46
5.1. Poli(sebacynian gliceryny).....	46
5.2. Poli(bursztynian gliceryny).....	51
5.3. Poli(butenodian gliceryny).....	53
6. Podsumowanie części literaturowej	53
CZEŚĆ EKSPERYMENTALNA	55
7. Wykaz odczynników chemicznych.....	55
8. Wykaz stosowanej aparatury.....	56
8.1. Zautomatyzowane reaktory MultiMax	56
8.2. Zautomatyzowany reaktor LabMax	57
9. Procedury laboratoryjne	58

9.1.	Wstępne syntezy poli(sebacynianu gliceryny) i poli(bursztynianu gliceryny) w skali laboratoryjnej	58
9.2.	Syntezy poli(sebacynianu gliceryny) katalizowane kwasem <i>p</i> -toluenosulfonowym	59
9.3.	Syntezy poli(sebacynianu gliceryny) w 10-krotnie powiększonej skali.....	60
9.4.	Eksperymentalna symulacja procesu przemysłowego	61
9.5.	Synteza poli(sebacynianu gliceryny) w 40-krotnie powiększonej skali	62
9.6.	Synteza poli(bursztynianu gliceryny) w 40-krotnie powiększonej skali	63
9.7.	Syntezy poli(butenodianu gliceryny) w skali laboratoryjnej.....	64
9.8.	Synteza poli(butenodianu gliceryny) w 40-krotnie powiększonej skali	65
9.9.	Sieciowanie termiczne prepolimerów	66
9.10.	Prasowanie tłoczne	66
9.11.	Sieciowanie chemiczne żywicy poli(butenodianu gliceryny)	66
10.	Metody analityczne	67
10.1.	Spektroskopia w podczerwieni z transformatą Fouriera	67
10.2.	Spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego.....	67
10.3.	Chromatografia wykluczenia	70
10.4.	Skaningowa kalorymetria różnicowa	70
10.5.	Analiza termograwimetryczna	70
10.6.	Analiza zawartości fazy usieciowanej.....	70
10.7.	Analiza równowagowego współczynnika pęcznienia.....	71
10.8.	Analiza zwilżalności oraz swobodnej energii powierzchniowej.....	71
10.9.	Statyczna próba rozciągania	72
10.10.	Analiza termiczna dynamicznych właściwości mechanicznych.....	72
10.11.	Analiza elementarna	73
10.12.	Analiza czasu degradacji.....	73
10.13.	Test cytotoksyczności.....	73
11.	Statystyczne metody obliczeniowe	75
CZĘŚĆ BADAWCZA.....		76
12.	Cele i hipotezy badawcze.....	76
13.	Syntezy wstępne poli(sebacynianu gliceryny) w skali laboratoryjnej	78
13.1.	Polikondensacja kwasu sebacynowego pod chłodnicą zwrotną	78
13.2.	Polikondensacja kwasu sebacynowego z wykorzystaniem aparatu Deana-Starka.....	86
13.3.	Politransestryfikacja sebacynianu dimetylu pod chłodnicą zwrotną.....	90

13.4.	Politransestryfikacja sebacynianu dimetylu z wykorzystaniem aparatu Deana-Starka..	95
14.	Syntezy wstępne poli(bursztynianu gliceryny) w skali laboratoryjnej	99
14.1.	Polikondensacja kwasu bursztynowego pod chłodnicą zwrotną.....	100
14.2.	Polikondensacja kwasu bursztynowego z wykorzystaniem aparatu Deana-Starka.....	105
14.3.	Politransestryfikacja bursztynianu dimetylu pod chłodnicą zwrotną.....	109
14.4.	Politransestryfikacja bursztynianu dimetylu z wykorzystaniem aparatu Deana-Starka ..	113
14.5.	Polikondensacja bezwodnika bursztynowego pod chłodnicą zwrotną.....	117
14.6.	Polikondensacja bezwodnika bursztynowego z wykorzystaniem aparatu Deana-Starka	121
15.	Sieciowanie termiczne wybranych prepolimerów nasyconych	125
16.	Powiększanie skali syntezy poliestrów gliceryny	131
16.1.	Opracowanie koncepcji chemicznej syntezy poli(sebacynianu gliceryny).....	132
16.2.	Optymalizacja syntezy poli(sebacynianu gliceryny)	133
16.3.	Symulacja procesu przemysłowego	139
16.4.	Synteza poli(sebacynianu gliceryny) w reaktorze 2 L	140
16.5.	Synteza poli(bursztynianu gliceryny) w reaktorze 2 L	141
17.	Analiza propagacji łańcucha nasyconych poliestrów gliceryny w czasie reakcji.....	141
18.	Prasowanie tłoczne nasyconych poliestrów gliceryny	144
18.1.	Opracowanie parametrów prasowania tłoczego	145
18.2.	Analiza właściwości wytworzonych folii	146
19.	Synteza poli(butenodianu gliceryny)	160
19.1.	Opracowanie koncepcji chemicznej syntezy żywicy poli(butenodianu gliceryny)	160
19.2.	Optymalizacja syntezy żywicy poli(butenodianu gliceryny).....	164
19.3.	Powiększanie skali syntezy poli(butenodianu gliceryny).....	169
20.	Propagacja łańcucha poli(butenodianu gliceryny)	170
21.	Sieciowanie chemiczne żywicy poli(butenodianu gliceryny).....	171
22.	Podsumowanie i wnioski.....	181
BIBLIOGRAFIA.....		184
SPIS TABEL		206
SPIS RYSUNKÓW		209
SPIS SCHEMATÓW		212
SPIS DOROBKU NAUKOWEGO		213

WYKAZ SKRÓTÓW

ANOVA – analiza wariancji (ang. <i>analysis of variance</i>)	ESI-MS – spektrometria mas z jonizacją przez rozpylanie (ang. <i>electrospray</i> <i>ionization – mass spectrometry</i>)
CA – <i>Candida antartica</i>	ESR – równowagowy współczynnik pęcznienia (ang. <i>Equilibrium Swelling Ratio</i>)
CALB – <i>Candida antartica B</i>	EtOH – alkohol etylowy
COSY – spektroskopia korelacyjna (ang. <i>CORrelation SpectroscopY</i>)	EWG – grupa elektronoakceptorowa (ang. <i>electron withdrawing group</i>)
DCC – N,N'-dicykloheksylokarbodiimid	F – wartość testu F
DDS – system dozowania leku (ang. <i>Drug Delivery System</i>)	FASCAT9100 – tlenek monobutyllocyny (FASCAT®)
DEPT – bezzakłóceńowe wzmocnienie sygnału (ang. <i>Distortionless Enhancement</i> <i>by Polarization Transfer</i>)	FBS – płodowa surowica bydlęca
df – stopnie swobody (ang. <i>degrees of freedom</i>)	FTIR – spektroskopia w podczerwieni z transformatą Fouriera (ang. <i>Fourier Transform Infrared</i>)
DMEM – pożywka, ang. <i>Dulbecco's</i> <i>Modified Eagle Medium</i>	GPC – chromatografia wykluczenia (ang. <i>Gel Permeation Chromatography</i>)
DMF – dimetyloformamid	GRG – metoda uogólnionego zredukowanego gradientu (ang. <i>Generalized Reduced Gradient</i>)
DMSO – dimetylosulfotlenek	HDI – diizocyjanian heksametylenu
DMTA – analiza termiczna dynamicznych właściwości mechanicznych (ang. <i>Dynamic</i> <i>Mechanical Thermal Analysis</i>)	HMBC – heterojądrowa korelacja dalekiego zasięgu (ang. <i>Heteronuclear</i> <i>Multiple Bond Coherence</i>)
DoE – matematyczne metody planowania eksperymentów (ang. <i>Design of Experiments</i>)	HSQC – heterojądrowa korelacja bliskiego zasięgu (ang. <i>Heteronuclear Single</i> <i>Quantum Correlation</i>)
DPBS – bufor fosforanowy z dodatkiem chlorku potasu	HUASMC – ludzkie komórki mięśni gładkich tętnicy pępowinowej (ang. <i>Human</i> <i>Umbilical Artery Smooth Muscle Cells</i>)
DPTS – 4-toluenosulfonian 4-(dimetyloamino)pirydyniowy	
DSC – skaningowa kalorymetria różnicowa (ang. <i>Differential Scanning Calorimetry</i>)	

HUVEC – ludzkie komórki śródbłónka żyły pępowinowej (ang. *Human Umbilical Vein Endothelial Cells*)

iPr₂NEt – N,N-diizopropylometyloamina

MDI – diizocyjanian difenylometyleny

MM – *Mucor miehei*

MRI – obrazowanie magnetyczno-rezonansowe

(ang. *Magnetic Resonance Imaging*)

MS – średni kwadrat (ang. *mean square*)

NMR – magnetyczny rezonans jądrowy (ang. *Nuclear Magnetic Resonance*)

NOE – jądrowy efekt Overhausera (ang. *Nuclear Overhauser Effect*)

p.p. – punkt procentowy

PBS – bufor fosforanowy (ang. *Phosphate Buffered Saline*)

PBSu – poli(bursztynian butan-1,4-diolu)

PC – *Pseudomonas cepacia*

PCL – polikaprolakton

PDI – dyspersyjność masy molowej polimeru

PEG – poli(tlenek etylenu)

Pen Strep – mieszanina penicyliny i streptomycyny

PGB – poli(butenodian gliceryny)

PGS – poli(sebacynian gliceryny)

PGSu – poli(bursztynian gliceryny)

PHB – polihydroksymaślan

PLA – polilaktyd

PLCL – poli(L-laktyd-co-ε-kaprolakton)

PLLA – poli(L-laktyd)

PMMA – poli(metakrylan metylu)

prePGS – prepolimer PGS

PTFE – politetrafluoroetylen

PTSA – kwas *p*-toluenosulfonowy

PW – Politechnika Warszawska

RI – współczynnik załamania (ang. *Refractive Index*)

RPCs – komórki progenitorowe siatkówki (ang. *Retinal Precursor Cells*)

RSM – metoda dopasowanej powierzchni odpowiedzi (ang. *Response Surface Methodology*)

SDF-1α – stromalny czynnik wzrostu 1α (ang. *stromal cell-derived factor 1α*)

SS - całkowita suma kwadratów (ang. *sums of squares*)

TEA – trietyloamina

TETA – trietylenotetraamina

THF – tetrahydrofuran

TOCSY – korelacyjna spektroskopia zupełna (ang. *Total Correlation Spectroscopy*)

UHFA – nienasycone kwasy tłuszczowe (ang. *unsaturated higher fatty acids*)

UV – ultrafiolet

XTT – sól sodowa 2,3-bis(2-metoksy-4-nitro-5-sulfofenylo)-2H-tetrazolo-5-karboksyanilidu

STRESZCZENIE

słowa kluczowe: poliestry gliceryny, optymalizacja, powiększanie skali, addycja Michaela

Poliestry gliceryny to grupa materiałów intensywnie badanych w pierwszych dwóch dekadach XXI wieku. Ze względu na swoją biogodność oraz biodegradowalność mają potencjał do zastosowania w medycynie, m.in. jako materiały budujące rusztowania tkankowe oraz systemy dostarczania leków (DDS). Niniejsza praca poświęcona jest poli(sebacynianowi gliceryny) (PGS), poli(bursztynianowi gliceryny) (PGSu) oraz poli(butenodianowi gliceryny) (PGB).

Pierwszy wątek badawczy niniejszej pracy dotyczy poliestrów nasyconych (PGS i PGSu). W oparciu o teorie polimeryzacji opracowano i zoptymalizowano metodę syntezy. Otrzymywano prepolimery o przereagowaniu możliwie bliskim punktowi żelowania. Proces powiększono 40-krotnie do skali reaktora o pojemności roboczej 2 L. Prepolimery sieciowano termicznie przez prasowanie tłoczne. Oba procesy zostały znacznie skrócone w stosunku do opublikowanych wcześniej badań. Wytworzone folie cechowały się litą strukturą pozbawioną defektów. Wykonano analizy właściwości mechanicznych, termicznych, cytotoksyczności, określono czas degradacji, równowagowy współczynnik pęcznienia oraz zwilżalność i swobodną energię powierzchniową.

Drugi wątek badawczy dotyczy sieciowania α,β -nienasyconego poliestru gliceryny (PGB) w addycji aza-Michaela. W tym celu opracowano i zoptymalizowano syntezę pozwalającą otrzymać krótkie łańcuchy poli(butenodanu gliceryny) o możliwie niskim stopniu rozgałęzienia i izomeryzacji. Skalę syntezy powiększono 40-krotnie. Określono parametry sieciowania chemicznego trietylenotetraaminą (TETA) w reakcji aza-Michaela. Otrzymano materiały hydrożelowe przez addycję TETA oraz amin pochodzenia naturalnego (spermidyna, spermina) do PGB. Wykonano analizy właściwości termicznych, cytotoksyczności, określono czas degradacji oraz równowagowy współczynnik pęcznienia wytworzonych materiałów.

W pracy otrzymano materiały o potencjalnych zastosowaniach w systemach dostarczania leków oraz inżynierii tkankowej. Otrzymane materiały cechują się nowością, ale wymagają dopracowania ze względu na ich cytotoksyczność i zbyt szybką degradację. Otrzymana folia z PGSu wykazywała właściwości samoregenerujące oraz relaksujące naprężenia, co nie było dotychczas opisane w literaturze. Wytworzone w addycji hydrożele posiadają zdolności buforujące środowisko kwaśne, co mogłoby przyczynić się do redukcji stanu zapalnego w trakcie degradacji implantu poliestrowego. Ich wrażliwość na pH i temperaturę może zostać wykorzystana w projektowaniu DDS. Opracowane metody syntezy posiadają duży potencjał wdrożeniowy ze względu na znaczne ograniczenie czasu trwania procesów i wykorzystanie prostej aparatury.

ABSTRACT

keywords: glycerol polyesters, optimization, scaling-up, Michael addition

Glycerol polyesters are materials intensively studied in the first two decades of the 21st century. Due to their biocompatibility and biodegradability, they could be potentially used in medicine applications, such as building materials for tissue scaffolds and drug delivery systems (DDS). This work focuses on poly(glycerol sebacate) (PGS), poly(glycerol succinate) (PGSu), and poly(glycerol butenedioate) (PGB).

The first research thread of this work concerned saturated polyesters (PGS and PGSu). Based on polymerization theories, a synthesis method was developed and then optimized. Prepolymers with a reaction extent close to the gel point were obtained. The process was scaled up 40 times to a reactor with a working volume of 2 L. The prepolymers were thermally crosslinked by compression molding. Both processes were significantly shortened compared to previously published studies. The produced films were solid structures without any defects. Mechanical and thermal properties, cytotoxicity, degradation time, equilibrium swelling coefficient, wettability and surface free energy were analyzed.

The second research thread concerned the cross-linking of α,β -unsaturated glycerol polyester (PGB) in the aza-Michael addition. For this purpose, a synthesis was developed and optimized to obtain short chains of poly(glycerol butenedate) with the lowest possible degree of branching and isomerization. The scale of the synthesis was then increased 40 times. The parameters of chemical crosslinking with triethylenetetramine (TETA) in the aza-Michael reaction were determined. Hydrogel materials were obtained by addition of TETA and natural amines (spermidine, spermine) to PGB. Analyzes of thermal properties, cytotoxicity, degradation time, and equilibrium swelling coefficient of the produced materials were determined.

In this work, materials with potential applications in drug delivery systems and tissue engineering were obtained. These materials are novel and require refinement due to their cytotoxicity and rapid degradation. The obtained PGSu film showed self-healing and stress-relaxing properties, which have not been described in the literature so far. The hydrogels produced in the addition can buffer the acidic environment, which could be used to reduce inflammation during the degradation of the polyester implant. Moreover, their sensitivity to pH and temperature can be useful in DDS designing. The developed synthesis methods have great potential for industrial implementation due to the significant reduction in the duration of the processes and the use of simple apparatus.

CZEŚĆ LITERATUROWA

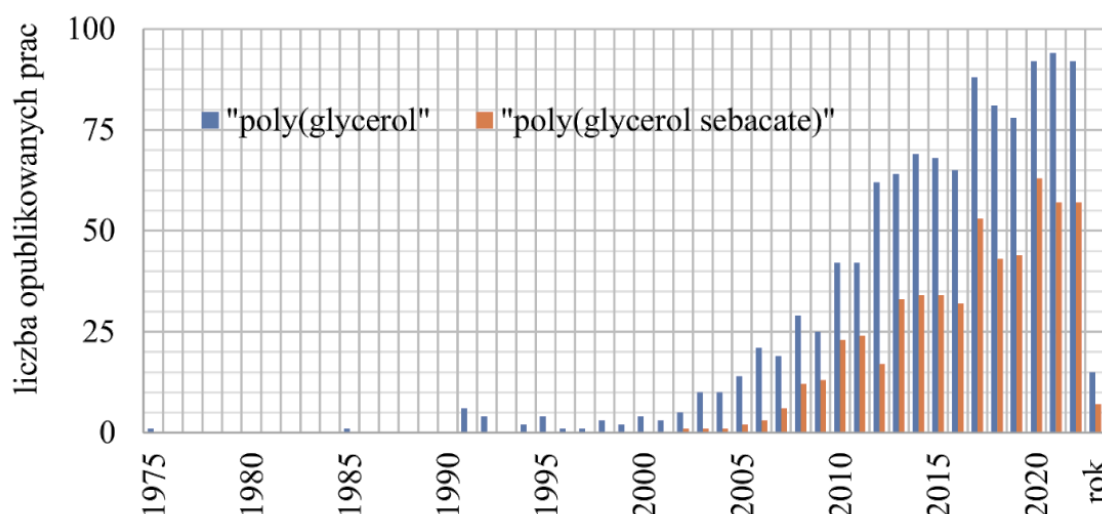
1. Wstęp

Intensywne prace nad poliestrami gliceryny nieprzerwanie trwają od 2002 roku, w którym Robert Langer zaproponował zasady tworzenia nowych biomateriałów. Stwierdził, że podczas projektowania struktury nowych polimerów należy, po pierwsze, wykorzystywać jako monomery substancje występujące naturalnie w organizmie, po drugie, projektować materiał czerpiąc z najlepszych właściwości znanych już biomateriałów, m.in. polilaktydu, poliglikolidu, ich kopolimerów, czy polimerów naturalnych takich jak kolagen. Wyróżnia się 5 zasad pozwalających na uzyskanie polimeru stosowanego jako biomateriał:[1]

- 1) mechanizmem degradacji powinna być hydroliza w celu zminimalizowania indywidualnych efektów powodowanych przez enzymy,
- 2) korzystnie jest budować biomateriały z poliestrów, ze względu na sprawdzone i wszechstronne metody syntezy estrów,
- 3) materiały o dużej gęstości usieciowania zwykle cechują się dużą sztywnością i kruchością, korzystnie jest więc projektować materiał o niskiej gęstości usieciowania,
- 4) zaleca się budowę łańcucha jak i jego sieciowanie za pomocą tych samych wiązań chemicznych, co wyklucza możliwość heterogenicznej degradacji,
- 5) wykorzystane monomery powinny być nietoksyczne, co najmniej jeden z nich powinien być trójfunkcyjny oraz co najmniej jeden powinien umożliwiać tworzenie wiązań wodorowych.

Na podstawie tych hipotez Langer zaproponował poli(sebacynian gliceryny). Gliceryna jest składnikiem lipidów budujących błony komórkowe. Bierze udział w szybkich szlakach metabolicznych: glikolizie i glikoneogenezie.[2] Kwas sebacynowy (dekanodiowy) jest naturalnym półproduktem ω -oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych zachodzących w cytozolu.[3,4] Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *The US Food and Drug Administration*) zatwierdziła glicerynę jako środek utrzymujący wilgotność żywności, oraz polimery zawierające kwas sebacynowy, np. polifeprosan do zastosowań medycznych, m.in. systemów dozowania leku.[1,5,6]. Przedstawiające prostą syntezę i potencjalne zastosowania medyczne prace Langer'a wzbudziły wielkie zainteresowanie wśród naukowców.[1,7] W pierwszych dwóch dekadach XXI wieku rośnie zainteresowanie zagospodarowaniem gliceryny, która jest odpadem przy produkcji biodiesla.[8] Obserwuje się dziesięciokrotny wzrost produkcji tego triolu przy jednoczesnym spadku

jego ceny.[9,10] Powstają prace przeglądowe, pokazujące możliwości zagospodarowania tego odpadu.[11] Początkowe zainteresowanie przekształceniem gliceryny w proste związki chemiczne takie jak epichlorohydryna, glikol propylenowy, czy metanol,[12] tracą na znaczeniu w porównaniu do znacznie cenniejszych poliestrów mogących znaleźć liczne zastosowania w medycynie.[8] Wszystko to sprawiło, że pomimo pierwszych doniesień o poli(sebacynianie gliceryny) i innych poliestrach gliceryny z kwasami dikarboksylowymi w latach 90-tych,[13–15] praca Langer'a często uważana jest za pierwszą i brana jako pierwowzór przez innych naukowców. Z tego powodu poli(sebacynian gliceryny) jest obecnie najczęściej badanym poliestrem z tej grupy (Rysunek 1).



Rysunek 1 Liczba prac w bazie Web of Science (dostęp z dnia 25.03.2023) na przestrzeni lat w tematyce poliestrów gliceryny i poli(sebacynianu gliceryny)

Od 2009 roku artykuły naukowe na temat PGS stanowią co najmniej 50% prac w tej tematyce, pomimo otrzymywania poliestrów gliceryny z wykorzystaniem wielu innych kwasów, takich jak:

- azelainowy (nonanodiowy),[8,16–18]
- dodekanodiowy,[19,20]
- adypinowy (heksanodiowy),[21–29]
- bursztynowy (butanodiowy),[30,31,40,32–39]
- cytrynowy (2-hydroksypropano-1,2,3-trikarboksylowy),[41–43]
- butenodiowy,[44–46]
- glutarowy (pentanodiowy),[8,47]
- ftalowy (1,2-benzenodikarboksylowy),[48–50]
- izoftalowy (1,3-benzenodikarboksylowy),[20]
- tereftalowy (1,4-benzenodikarboksylowy).[20]

Najstarsza praca dotycząca poliestru gliceryny według bazy *Web of Science* (dostęp z dnia 25.03.2023) została opublikowana w 1975 r. i dotyczy enzymatycznej syntezy poli(fosforanu gliceryny).[51]

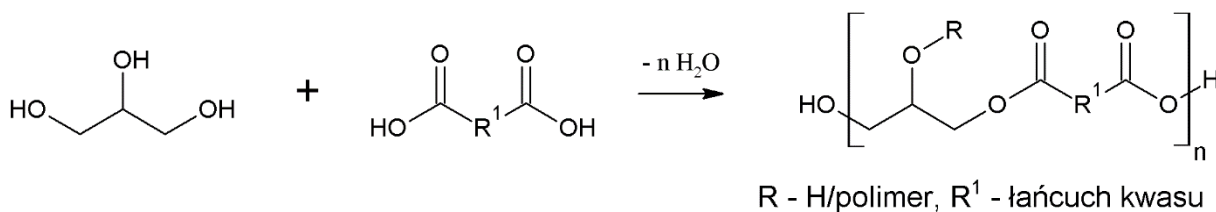
Możliwość prostej wymiany kwasu w polimerze w bardzo podobnych warunkach syntezy sprawia, że poliestry gliceryny to szeroka grupa materiałów o dużym spektrum aplikacyjnym. Spośród wielu polimerów wybrano trzy, którym poświęcono niniejszą pracę. Najbardziej znany poli(sebacynian gliceryny), poli(bursztynian gliceryny) i poli(butenodan gliceryny). W przypadku dwóch ostatnich materiałów wyboru dokonano kierując się występowaniem kwasu bursztynowego i fumarowego (kwas *E*-butenodiowy) w cyklu Krebsa. Jest to końcowy etap szlaku metabolicznego nazywanego oddychaniem komórkowym, który występuje u wszystkich aerobów.[52,53] W związku z tym materiały te powinny wykazywać potencjał aplikacyjny w medycynie.

2. Metody syntezy poliestrów gliceryny

Na przestrzeni ostatnich dwóch dekad testowano wiele różnych metod syntezy. W przypadku poli(sebacynianu gliceryny) (PGS) najczęściej monomery stanowią gliceryna i kwas sebacynowy, ale stosuje się też diester. Do syntezy poli(bursztynianu gliceryny) (PGSu) oraz poli(butenodanu gliceryny) (PGB) można zastosować w roli monomeru również bezwodnik, co pozwala w pierwszym akcie reakcyjnym na otrzymanie monoestru bez wytworzenia produktu małowcząsteczkowego. Metody syntezy PGS zostały zebrane i opisane w jednym z najnowszych artykułów przeglądowych przez zespół Artura Ferreira.[54] W kolejnych podrozdziałach zostaną przedstawione metody syntezy poliestrów gliceryny w odniesieniu do tych trzech materiałów. Wszystkie z nich cechują się wytworzeniem tzw. „prepolimeru” oraz późniejszym etapem sieciowania. Prepolimerem nazywa się całkowicie rozpuszczalną formę poliestrów gliceryny. Późniejsze sieciowanie prowadzi do otrzymania materiału w ostatecznej formie, jest on nierozpuszczalny oraz niemożliwy do dalszego przetwórstwa. Jest to charakterystyczna cecha polimerów termoutwardzalnych. Podział na dwa etapy jest szczególnie ważny ze względów technologicznych. Podczas syntezy w reaktorze chemicznym nie można dopuścić do żelowania mieszaniny reakcyjnej. Nagły wzrost lepkości mógłby uszkodzić reaktor, a ze względu na brak rozpuszczalności czyszczenie reaktora musi polegać na hydrolizie lub termicznym rozłożeniu polimeru. Z tego powodu niezwykle ważna jest dobra znajomość procesu syntezy i późniejszego sieciowania wytworzonego materiału.

2.1. Polikondensacja kwasu dikarboksylowego i gliceryny

Wykorzystanie kwasu i gliceryny w klasycznej polikondensacji jest najczęściej stosowaną metodą syntezy (Schemat 1). Proponowano ją zarówno w pracach z lat 90-tych jak i w pracy zespołu Langer.[1,13–15] W przypadku PGS, kwas sebacynowy jest najtańszym i najbardziej dostępnym z możliwych monomerów. Z tego powodu stosowanie diestrów oraz chlorków kwasowych jest znacznie mniej popularne. Jego długość łańcucha wyklucza stosowanie bezwodnika, który zwykle stosuje się w syntezie poliestrów gliceryny i krótkich kwasów dikarboksylowych. Ze względu na łatwość modyfikacji przez zmianę parametrów syntezy takich jak temperatura, czas, stosunek molowy monomerów czy ewentualne stosowanie katalizatora jest to obecnie najszerzej zbadana ścieżka syntetyczna prowadząca do otrzymania PGS. Zazwyczaj jest to metoda bezropuszczalnikowa i niekatalizowana, co pozwala na otrzymanie materiału bez konieczności jego dalszego oczyszczania oraz w sposób zgodny z zasadami Zielonej Chemii.



Schemat 1 Polikondensacja gliceryny i kwasu dikarboksylowego

Zwykle zarówno proces syntezy prepolimeru jak i jego sieciowania prowadzi się w temperaturze 120–150°C,[54] są jednak prace w których stosowano wyższe temperatury 200–235°C.[13,55] W czasie syntezy często stosuje się przedmuch gazu inertnego lub obniżone ciśnienie, w celu odbierania powstającej wody. Podobnie proces sieciowania często wspomaga się przez stosowanie suszarek próżniowych. Pomimo to większość z tych procesów łącznie synteza i sieciowanie trwa ponad dobę, a nawet do kilku dni.[54,56]

Ze względu na duże zainteresowanie tą metodą syntezy można odnaleźć prace badające jej kinetykę. Wnioskuje się, że energia aktywacji maleje wraz ze wzrostem udziału gliceryny w mieszaniu reakcyjnej, faworyzowany jest równomolowy stosunek reagentów. Reakcja przebiega zgodnie z równaniem Arrheniusa, szybkość reakcji rośnie wraz ze wzrostem temperatury.[54,57,58] Zaobserwowano, że początkowo reakcja przebiega z kinetyką pierwszego rzędu wobec monomeru, jednak po osiągnięciu pewnego stopnia przereagowania i wzroście lepkości układu dalszy proces jest kontrolowany dyfuzyjnie na skutek znacznego utrudnienia przenoszenia masy.[8]

Prezentowane metody wytwarzania PGS są czasochłonne. Pomimo częstego stosowania równomolowego stosunku grup funkcyjnych, trudno jest uzyskać powtarzalność procesu

CZĘŚĆ LITERATUROWA
Metody syntezy poliestrów gliceryny

syntezy czy sieciowania. Prace prowadzące do otrzymania tego samego materiału według tej samej metody znacząco różnią się od siebie (Tabela 1).

Tabela 1 Porównane warunków syntezy poliestrów gliceryny z kwasów dikarboksylowych i gliceryny

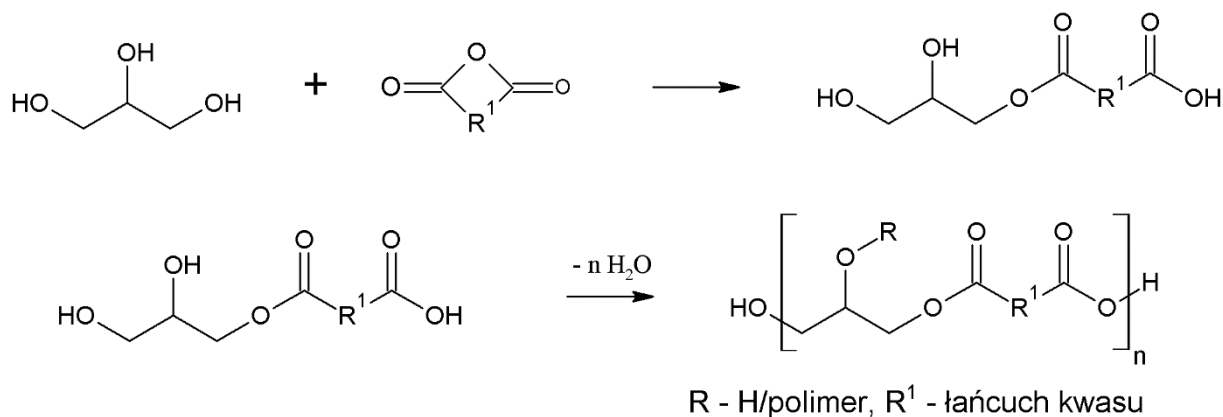
polimer	stosunek molowy gliceryna/dikwas	warunki syntezy	warunki sieciowania	źródło
PGS	2:3	200°C, 120 min, przepływ N ₂	1.) wylanie filmu z roztworu DMF na aluminiową płytkę, o temperaturze 80°C 2.) 230°C, 0,5–6 h, przepływ N ₂ 3.) wytrawienie aluminium HCl	[13]
PGS	1:1	1.) 120°C, 24 h, przepływ Ar 2.) 120°C, 5 h, 40 mTorr	120°C, 48 h, 40 mTorr	[1]
PGS	1:1	180°C, 3 h, przepływ N ₂	badania prowadzono na oligomerach	[59]
PGS	1:1	1.) 130°C, 36 h, przepływ N ₂ 2.) 130°C, 2 h, 50 mTorr	1.) kondensacja PGS z PHB: 120°C, 3 h, przepływ N ₂ 2.) kondensacja c.d.: 120°C, 24 h, 50 mTorr 3.) sieciowanie: 130°C, 48 h, 50 mTorr	[60]
PGS	1:1	1.) 120°C, 24 h, przepływ N ₂ 2.) 120°C, 48 h, 40 mTorr	1.) wylanie filmu z roztworu THF, temperatura pokojowa, 24 h 2.) 120°C, 24 h, 40 mTorr 3.) wymywanie fazy nieusieciowanej (EtOH) 4.) przemywanie buforem PBS, 24 h, 100 rpm 5.) nasączenie medium komórkowym, 2 h	[61]
PGS	1:1	130°C, 24 h	1.) sporządzenie mieszaniny do wytwarzania skafoldu 2.) liofilizacja, 24 h 3.) 185°C, 2,5 h 4.) trzykrotne przemywanie wodą, 24 h 5.) 40°C, 24 h	[62]
PGS	1:1	120°C–140°C, 24 h, przepływ N ₂	1.) wylanie filmu z roztworu THF 2.) 120°C lub 130°C lub 140°C, 1 mTorr, 6–66 h	[63]

CZĘŚĆ LITERATUROWA
Metody syntezy poliestrów gliceryny

polimer	stosunek molowy gliceryna/dikwas	warunki syntezy	warunki sieciowania	źródło
PGS	1:1	120°C, 24 h, przepływ N ₂	1.) dodatek bioszklą, 50°C 2.) 120°C, 48–72 h, obniżone ciśnienie	[64]
PGS	1:2, 1:1, 2:1, 2:3, 2:5	1.) 120°C, 24 h, przepływ Ar 2.) 120°C, 48 h, przepływ Ar, obniżone ciśnienie	120°C, 48 h, przepływ Ar, obniżone ciśnienie	[65]
PGS	1:1	130°C, 24 h	1.) 60°C, wylanie do form 2.) 130°C, 84 h lub 2*.) 130°C, 168 h, obniżone ciśnienie	[66]
PGSu	2:3	200°C, 90 min, przepływ N ₂	1.) wylanie filmu z roztworu (DMF) na aluminiową płytkę, o temperaturze 80°C 2.) 230°C, 4 h, przepływ N ₂ 3.) wytrawienie aluminium (HCl)	[13]
PGSu	3:5, 7:10, 4:5	1.) 150°C, 1,25 h, 2.) 150°C, 2,5 h, 4 kPa	150°C, 72 h, obniżone ciśnienie	[36]
PGSu	2:1, 17:5, 19:5	190°C, 24 h	badania prowadzono na oligomerach	[30]
PGSu	3:5, 9:10, 6:5	180°C, 1,57–5,27 h	wytłaczanie blendy z PLA 180°C, 100 rpm	[67]
PGB	1:1	1.) 160°C, 15 min, 2.) 160°C, 1,5 h, 10 ⁻⁴ atm	180°C, 8 h, 10 ⁻⁶ atm	[68]
PGB	1:1	1.) 130°C, 2 h, przepływ N ₂ 2.) 130°C, 2 h, obniżone ciśnienie	badania prowadzono na oligomerach	[69]
PGS -co- PGSu	2:3	200°C, 43–90 min, przepływ N ₂	1.) wylanie filmu z roztworu DMF na aluminiową płytkę, o temperaturze 80°C 2.) 230°C, 4 h, przepływ N ₂ 3.) wytrawienie aluminium HCl	[55]
PGSu -co- PGB	1:1	180°C, 2,5 h lub 150°C, 5 h	wytłaczanie blendy z PLA 180°C, 100 rpm	[67]

2.2. Polikondensacja bezwodnika kwasowego i gliceryny

Stosowanie bezwodnika jest korzystne ze względu na jego większą reaktywność niż analogicznego kwasu. W trakcie syntezy wytwarza się dwukrotnie mniejsza liczba cząsteczek wody (Schemat 2). Jest to efekt pierwszego aktu reakcyjnego, utworzenia monoestru przez otwarcie pierścienia bezwodnika. Bardzo szybko osiąga się przereagowanie grup karboksylowych równe 50%.[40] Proces jest bardziej efektywny. Łatwiej jest przesunąć równowagę chemiczną w stronę produktu przez odebranie znacznie mniejszej ilości wody. Bezwodniki są jednak droższe i mniej stabilne od dikwasów. Co więcej, zwykle ograniczają wybór do cząsteczek o pierścieniu pięcio- lub sześciocząłowym. Z tego powodu w tym rozdziale zostaną opisane syntezy jedynie poli(bursztynianu gliceryny) oraz poli(butenodianu gliceryny). W przypadku drugiego z wymienionych poliestrów stosuje się bezwodnik maleinowy (izomer *Z*), który w trakcie reakcji izomeryzuje co pozwala otrzymać PGB zawierający zarówno izomer *E* i *Z* kwasu butenodiowego. W skrajnych przypadkach możliwa jest jego 100% izomeryzacja.[70] Umożliwia to otrzymanie poli(fumaranu gliceryny). Niestety, często poliester zbudowany z obu izomerów nazywany jest poli(maleinianem gliceryny) z powodu stosowania bezwodnika maleinowego w roli monomeru. Zwykle nie można zatrzymać procesu izomeryzacji, w związku z tym w niniejszej pracy będzie stosowana nazwa poli(butenodian gliceryny).



Schemat 2 Polikondensacja gliceryny i bezwodnika kwasowego

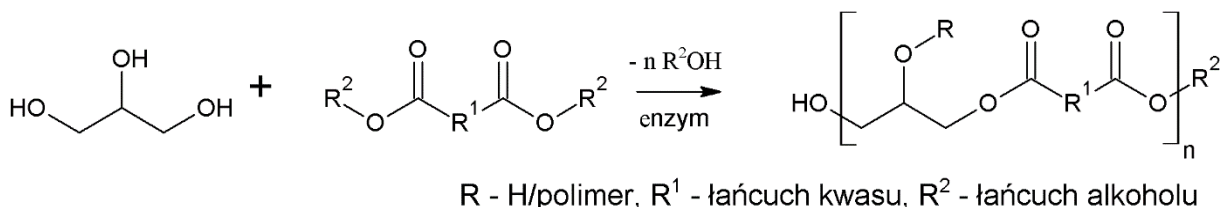
Pomimo zalet przedstawionych w pierwszym akapicie rozdziału niewiele publikacji dotyczy metod wykorzystujących glicerynę i bezwodniki dikwasów do syntezy poliestrów gliceryny. Na podstawie dostępnych prac można zauważyć duże podobieństwo do procesów z dikwasów (Tabela 1 i Tabela 2). Skróceniu ulega czas reakcji z powodu większej reaktywności bezwodników.

Tabela 2 Porównanie warunków syntezy poliestrów gliceryny z bezwodników kwasowych i gliceryny

polimer	stosunek molowy gliceryna/bezwodnik	warunki syntezy	warunki sieciowania	źródło
PGSu	1:2, 1:1, 2:1	120–150°C, 2–5 h	150°C, 72 h	[40]
PGSu	1:1	1.) 160°C, 24 h 2.) 130–150°C, 1,5–4,5 h, 500 mBar	badania prowadzono na oligomerach	[38]
PGSu	7:10	130°C, 15 min	103–160°C, 60 min, 1 MPa	[71]
PGSu -co- PGB	1:1	100°C, 2,8–8,5 h	1.) wytłaczanie blendy z PLA, 180°C, 100 rpm, 2 min 2.) wtrysk do formy, 30°C	[72]
PGSu -co- PGB	1:1	150°C, 5 h, przepływ N ₂	1.) wytłaczanie blendy z PLA i PBSu, 180°C, 100 rpm, 2 min 2.) wtrysk do formy, 30°C	[46]

2.3. Polikondensacja enzymatyczna

Kataliza enzymatyczna wymaga stosowania znacznie niższych temperatur reakcji z powodu niskiej odporności termicznej białek. W związku z tym korzystne jest używanie diestrów ze względu na znacznie łatwiejsze odbieranie małowcząsteczkowego alkoholu niż wody podczas syntezy (Schemat 3). W literaturze znajdują się jednak prace wykorzystujące dikwasy w polikondensacji enzymatycznej (Tabela 3). Stosowanie enzymów może być korzystne ze względu na ich regioselektywność. Niektóre prace skupiają się na ograniczeniu tworzenia się rozgałęzień w strukturze poliestru gliceryny.[73–75] W jednej z najnowszych prac ograniczono rozgałęzienia do zaledwie 14% przy 82% przereagowaniu grup karboksylowych. Udział 1,3-diacyloglicerydów pośród innych glicerydów wynosił aż 77%. Synteza jednak wymagała 122 h.[75]



Schemat 3 Enzymatyczna polikondensacja gliceryny i diestru

CZĘŚĆ LITERATUROWA
Metody syntezy poliestrów gliceryny

Tabela 3 Porównanie warunków syntezy poliestrów gliceryny katalizowanej enzymatycznie

polimer	stosunek molowy gliceryna/dikwas	warunki syntezy	warunki sieciowania	źródło
PGS	1:1 (sebacynian diwinylu)	lipaza (CA, MM, PC), 45 lub 60°C, 8 h, atmosfera N ₂	badania prowadzono na oligomerach	[73]
PGS	1:1	lipaza (CALB) immobilizowana (Novozym 435), 60°C, 24 h	badania prowadzono na oligomerach	[76]
PGS	1:1	lipaza (CALB) immobilizowana, 30–70°C, 2–24 h, sita molekularne (5 Å)	badania prowadzono na oligomerach	[74]
PGS	1:1	1.) 150°C, 1 h 2.) 120°C, 24 h 3.) lipaza (CALB) immobilizowana (Novozym 435), 90°C, 2 h, przepływ N ₂ 4.) 90°C, 4 h, 100 Torr 5.) 90°C, 12 h, 75 Torr 6.) 90°C, 12 h, 50 Torr 7.) 90°C, 67 h, 25 Torr	badania prowadzono na oligomerach	[75]
PGS- UHFA	1:1 (sebacynian diwinylu)	lipaza (CA), 45–75°C, 24 h, przepływ Ar lub 2,7 kPa	150°C, 2 h	[77]
PGSu	1:1 (bursztynian dimetylu)	lipaza (CALB) immobilizowana (metakrylan glicydylu- ter-diwinylbenzenu-ter- dimetakrylan glikolu etylenowego), 70°C, 6 h, obniżone ciśnienie	badania prowadzono na oligomerach	[78]

CA – *Candida antartica*, MM – *Mucor miehei*, PC – *Pseudomonas cepacia*, CALB – *Candida antartica* B, UHFA – nienasycone kwasy tłuszczowe (ang. *unsaturated higher fatty acids*)

2.4. Syntezy wobec innych katalizatorów

Obecnie znanych jest wiele metod katalizy reakcji estyfikacji,[79] pomimo to niewiele prac dotyczy ich wykorzystania w otrzymywaniu poliestrów gliceryny. Najciekawsze z przedstawionych prac (Tabela 4) dotyczą problemu ograniczenia tworzenia się rozgałęzień. Najlepsze rezultaty zapewnia stosowanie katalizatorów boroorganicznych. Pozwala otrzymać PGS o zawartości

CZĘŚĆ LITERATUROWA
Metody syntezy poliestrów gliceryny

triacyloglicerydów poniżej 1% i niewielkiej polidispersyjności 1,2.[20] W pracy brakuje jednak szczegółowego opisu syntezy. Innymi badanymi katalizatorami polikondensacji są katalizatory nadkwasowe[80] oraz tlenek monobutylocyny,[81] które pozwalają na znaczne skrócenie procesu syntezy. Niektóre prace mają niski potencjał wdrożeniowy ze względu na bardzo długie czasy syntezy.

Tabela 4 Porównanie warunków katalizowanej syntezy poliestrów gliceryny

polimer	stosunek molowy gliceryna/dikwas	warunki syntezy	warunki sieciowania	źródło
PGS	1:1	FASCAT9100, 1.) 135°C, 2 h 2.) 135°C, 4 h, 400 mBar	170°C, 8 h, 10 mBar	[81]
PGS	brak danych (chlorek kwasowy)	diarylowe pochodne kwasu borowego w obecności zasady (iPr ₂ NEt), THF, 70°C, czas - brak danych	sieciowanie chemiczne, diizocyjanian heksametylenu, chloroform, 50°C	[20]
PGS	2:1 lub więcej	nadkwasowe tlenki z jonami siarczanowymi*, 120–170°C, 1–2 h, 300–500 mTorr, jeśli >760 mTorr 10–12 h	patent dotyczy syntezy prepolimeru	[80]
PGSu	1:1, 1:2	tlenek dibutylocyny(IV), toluen, 110–155°C, 10–72 h, oczyszczanie przez destylację	badania prowadzono na oligomerach	[18,82]
PGSu	1:1	butanolan tytanu(IV), 1.) 60°C, 1 h, 150 Pa, 2.) 100°C, 2 h, 150 Pa 3.) 120°C, 2 h, 150 Pa 4.) 150°C, 11 h, 150 Pa	badania prowadzono na oligomerach	[17]
PGSu	1:3 (bezwodnik bursztynowy)	chlorek cyny(IV), 120°C, czas – brak danych	badania prowadzono na oligomerach	[83]

FASCAT9100 – tlenek monobutylocyny, iPr₂NEt – N,N-diizopropylloetyloamina, * ZrO₂/SO₄²⁻, TiO₂/SO₄²⁻, SnO₂/SO₄²⁻, HfO₂/SO₄²⁻, Fe₂O₃/SO₄²⁻, Al₂O₃/SO₄²⁻

2.5. Syntezy z wykorzystaniem reaktorów mikrofalowych

Wykorzystanie reaktorów mikrofalowych pozwala ograniczyć czas i energię potrzebną do przeprowadzenia polikondensacji. Mikrofałe pozwalają na rozgrzanie mieszaniny reakcyjnej w całej jej objętości w sposób homogeniczny. Wyklucza to przegrzanie mieszaniny reakcyjnej przy

ściance wymiennika ciepła (płaszcz lub węzownica) występujące w klasycznych reaktorach.[54] Problem dyfuzji ciepła w reaktorze mikrofalowym jest pomijalny. W przypadku PGS reaktory mikrofalowe wykorzystywane są zarówno do syntezy jak i termicznego sieciowania (Tabela 5). W obu etapach obserwuje się znaczne skrócenie czasu w porównaniu do klasycznych reaktorów. Mimo wszystko jest to dość nowe i intensywnie badane podejście. Brak jest doniesień o syntezie PGSu lub PGB z wykorzystaniem mikrofal. W syntezie PGS zwraca się uwagę na problem parowania gliceryny. Ubytek tego reagenta przekracza 50% po 20 min syntezy.[63]

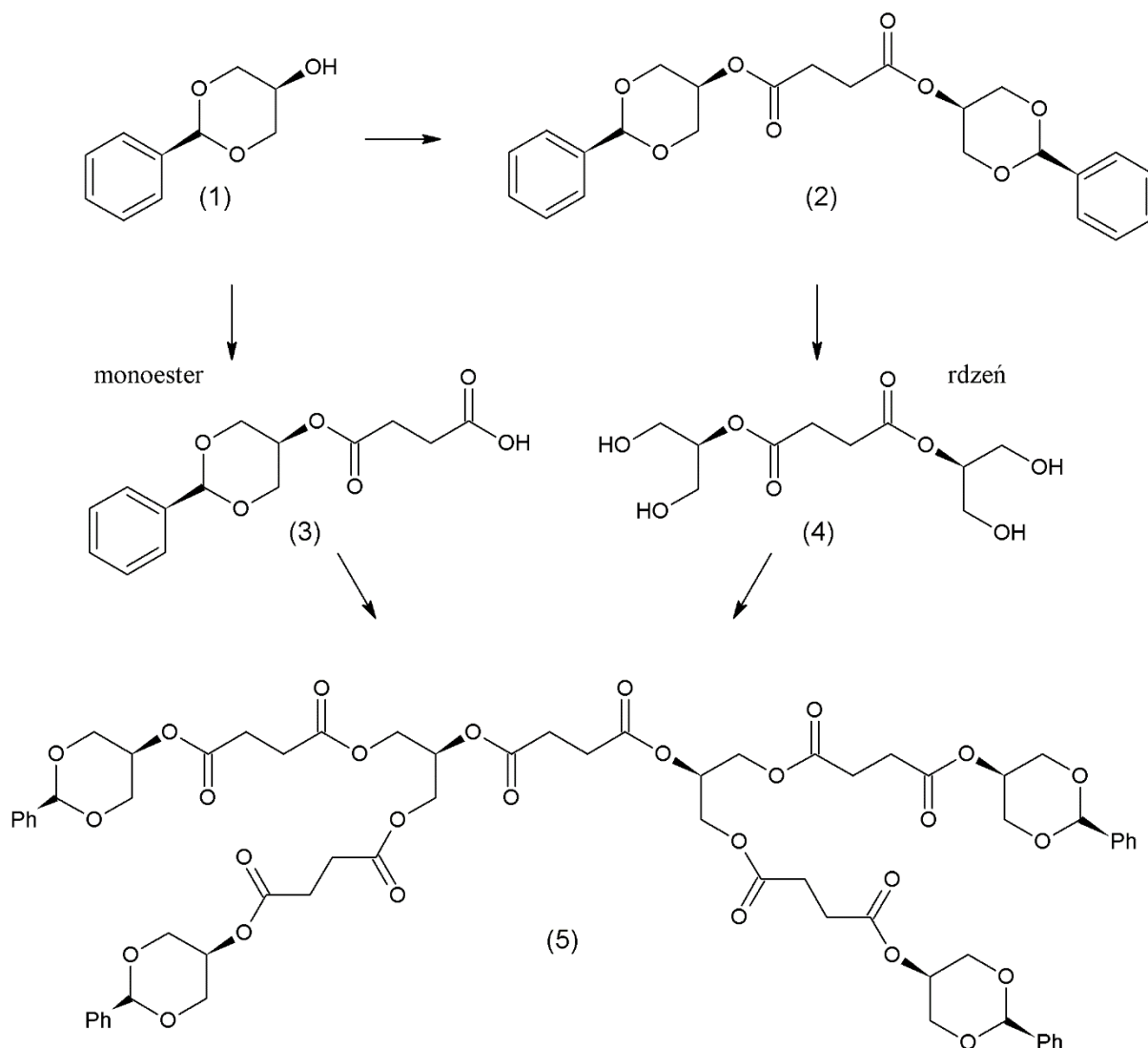
Tabela 5 Porównanie warunków syntezy z wykorzystaniem reaktorów mikrofalowych

polimer	stosunek molowy gliceryna/dikwas	warunki syntezy	warunki sieciowania	źródło
PGS	1:1	650 W, 3 razy 1 min z przerwą 10 sek	150°C, 4–24 h, 5 Torr	[84]
PGS	1:1	600 W, 30 razy 1 min	130°C, 6–66 h, obniżone ciśnienie	[63]
PGS	1:1	650 W, 3 razy 30 sek, 3 razy 1 min, 3 razy 2 min	fosforan wapnia, 150°C, 10,5 h, 10 mBar	[85]
PGS	1:1	1.) 120°C, 24 h, przepływ Ar 2.) 120°C, 5 h, 40 mTorr	reaktor mikrofalowy, 120–170°C, 3 h	[86]
PGS	1:1	650 W, 4 razy 1 min z przerwą 15 sek	150°C, 10–14 h, 10 mBar	[87]
PGS	1:1	H ₂ SO ₄ , toluen, 150 W, cykl 3 min z limitem temperatury 130°C, chłodzenie do temperatury pokojowej, wykonano 4–9 cykli	120°C, 2–45 h	[88]

2.6. Pozostałe syntezy

W niniejszym rozdziale zostaną przedstawione dwie ścieżki syntetyczne wykorzystujące pochodne gliceryny do wytworzenia poliestru gliceryny o strukturze dendrymeru bądź strukturze liniowej, w której drugorzędowa grupa hydroksylowa nie ulega estryfikacji. Należy zauważyć, że obie metody wymagają znacznie więcej operacji niż dotychczas przedstawione procesy (Rozdziały 2.1–2.5). Cechuje je jednak wysoki poziom kontroli struktury łańcucha polimerowego.

Dendrymery to struktury charakteryzujące się rozgałęzieniami rozchodzącymi się z rdzenia. Różnica pomiędzy dendrymerem a gwiazdą polimerową polega na tym, że gwiazda posiada liniowe ramiona szczepione w punkcie centralnym, dendrymer stale rozgałęzia się również poza punktem centralnym. Tak jak w przypadku gwiazd polimerowych, wszystkie „ramiona” dendrymeru powinny łączyć się jedynie w punkcie centralnym. Nie tworzą sieci pomiędzy sobą. Dzięki specyficznej strukturze dendrymery cechują się niską lepkością oraz dobrą rozpuszczalnością i mieszalnością.[89]



Schemat 4 Uproszczona synteza rdzenia, monoestru oraz pierwszej generacji dendrymeru PGSu

Poli(bursztynian gliceryny) o strukturze dendrymeru otrzymano z wykorzystaniem zabezpieczonej formy gliceryny tworząc acetal z wykorzystaniem aldehydu benzoowego. Synteza dendrymeru polegała na kilku etapach, co wynikało z konieczności odbezpieczenia grup hydroksylowych przy syntezie kolejnych generacji (Schemat 4).

Pierwszym etapem była reakcja dwóch ekwiwalentów kwasu bursztynowego z jednym ekwiwalentem acetalu (1) w obecności układu katalizującego *N,N'*-dicykloheksylokarbodiimidu

(DCC) i 4-toluenosulfonianu 4-(dimetyloamino)pirydynowego (DPTS), następnie odbezpieczano grupy hydroksylowe (2→4) uzyskując rdzeń dendrymeru (4). Osobno syntezowano segmenty budujące ramiona przez reakcję bezwodnika bursztynowego z acetalem (1) w celu uzyskania monoestru (3). Pierwszą generację (5) uzyskiwano przez reakcję monoestru (3) z odbezpieczonymi grupami hydroksylowymi rdzenia (4). Kolejne przez odbezpieczenie grup końcowych i analogiczną reakcję z monoestrem (3). Ze względu na wieloetapowość procesu jest możliwa jego kontrola. Otrzymanie dendrymeru o założonym ciężarze cząsteczkowym (liczbie generacji) polega na powtórzeniu etapów odbezpieczenia grup końcowych i reakcji monoestru określoną liczbę razy. Z tego samego powodu reakcja jest trudna i wymagająca skrupulatnej kontroli.

Synteza liniowych poliestrów gliceryny prowadzona jest w celu wytworzenia materiału łatwego w przetwórstwie (termoplastu) oraz łatwego do modyfikacji chemicznych (wolna grupa hydroksylowa w każdym merze). W tym celu podjęto prace z wykorzystaniem sebacynianu diglicydołu, który może zostać wykorzystany w kondensacji z kwasem sebacynowym do otrzymania liniowego PGS. Sebacynian diglicydołu otrzymuje się poprzez reakcję chlorku kwasowego z glicydołem w warunkach bezwodnych. Jako rozpuszczalnik stosuje się toluen, reakcję katalizuje się trietyloaminą. Proces prowadzi się w atmosferze gazu inertnego w łaźni chłodzącej. Polimeryzacja przebiega w warunkach bezwodnych w dimetyloformamidzie lub dioksanie, katalizowana bromkiem tetrabutylamoniumowym. Syntezę prowadzi się w niskiej temperaturze (80–100°C), wymagany jest długi czas (50–174 h).[90,91] Za pomocą tej metody można otrzymać PGS o ciężarze cząsteczkowym ok. 75,2 kDa i stosunkowo niskiej polidispersyjności 1,31.[91]

2.7. Sieciowanie chemiczne poliestrów gliceryny

Większość prac dotyczących sieciowania chemicznego skupia się na wykorzystaniu lub modyfikacji najbardziej znanego poli(sebacynianu gliceryny). W tym celu wyróżnić można dwie strategie (Tabela 6). Obie polegają na modyfikacji syntezy w celu uzyskania materiału zawierającego wolne grupy hydroksylowe, na których prowadzi się reakcję sieciowania bądź modyfikację umożliwiającą późniejsze sieciowanie. W pierwszym przypadku wykorzystuje się izocyjaniany, które w reakcji z grupami hydroksylowymi tworzą ugrupowania uretanowe. W drugim przypadku grupy hydroksylowe estryfikuje się kwasem akrylowym lub jego pochodnymi. Sieciowanie polega na polimeryzacji rodnikowej, często z wykorzystaniem fotoincystatorów UV. W obu przypadkach otrzymuje się struktury o mniejszej gęstości usieciowania w stosunku do PGS sieciowanego termicznie.

Tabela 6 Porównanie parametrów syntezy i sieciowania chemicznego PGS

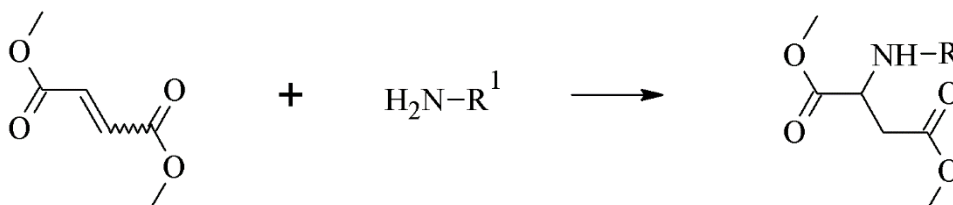
reagenty	synteza	sieciowanie	źródło
monomery: gliceryna kw. sebacynowy (1:1) czynnik sieciujący: diizocyjanian heksametylenu (HDI)	1.) 120°C, 8 h, przepływ N ₂	1.) 2-etyloheksanian cyny(II), DMF, 55°C, 5 h, przepływ N ₂ , wkraplano roztwór HDI (gliceryna/HDI 1:1, 2:1, 10:3)	[92]
	2.) 120°C, 16 h, obniżone ciśnienie	2.) roztwór wylano na formy PTFE, suszono 3 dni w temperaturze pokojowej, 2 dni w 30°C pod obniżonym ciśnieniem	
	130°C, 72 h, przepływ N ₂	1.) 2-etyloheksanian cyny(II), DMF, 55°C, 5 h, przepływ N ₂ , wkraplano roztwór HDI (gliceryna/HDI 1:0,4, 1:0,5, 1:0,6)	[93]
		2.) roztwór wylano na formy PTFE, suszono 2 dni w temperaturze pokojowej, 2 dni w 37°C pod obniżonym ciśnieniem	
	1.) 120°C, 8 h, przepływ N ₂	1.) 1,4-dikosan, rozpuszczanie 36 h,	[94]
	2.) 120°C, 24 h, 40 mTorr	2.) 2-etyloheksanian cyny(II), 55°C, 1 h, przepływ N ₂ , wkraplano roztwór HDI (gliceryna/HDI 1:0,4, 1:0,5, 1:0,6)	
		3.) roztwór wylano na formy PTFE, suszono 3 dni w temperaturze pokojowej, 1 dzień w 30°C pod obniżonym ciśnieniem	
monomery: gliceryna kw. sebacynowy (1:1) czynnik sieciujący: diizocyjanian difenylometylenu (MDI)	130°C, 24 h, przepływ N ₂	sporządzano roztwór polimeru w THF, dodawano roztwór MDI (gliceryna/MDI 1:0,05, 1:0,1), nie podano czasu i temperatury reakcji	[63]

reagenty	synteza	sieciowanie	źródło
monomery: gliceryna kw. sebacynowy (1:1) czynnik modyfikujący: chlorek kwasu akrylowego inicjator: 2,2-dimetoksy-2-fenylacetofenon	1.) 120°C, 24 h, przepływ N ₂ 2.) 120°C, 24 h, 40 mTorr 3.) warunki bezwodne, dichlorometan, (4-dimetyloamino)pirydyna (DMAP), 0°C, nadciśnienie N ₂ , wkraplano chlorek kwasu akrylowego (0,25–0,80 mol/mol grup OH PGS), równomolowo wkraplano trietyloaminę (TEA) 4.) temperatura pokojowa, 24 h	2,2-dimetoksy-2-fenylacetofenon mieszano z polimerem, naświetlano promieniowaniem UV przez 10 min	[95]
monomery: gliceryna kw. sebacynowy (1:1) czynnik modyfikujący: bezwodnik kwasu metakrylowego inicjator: tlenek difenyl(2,4,6-trimetylobenzoilo)fosfiny/2-hydroksy-2-metylopropiofenon (50/50)	1.) 120°C, 24 h, przepływ N ₂ 2.) 120°C, 24 h, obniżone ciśnienie 3.) dichlorometan, 0°C, wkraplano bezwodnik kwasu metakrylowego (0,3–0,8 mol/mol OH PGS), równomolowo wkraplano trietyloaminę (TEA) 4.) temperatura pokojowa, 34 h	1.) dichlorometan, tlenek difenyl(2,4,6-trimetylobenzoilo)fosfiny/2-hydroksy-2-metylopropiofenon, 2.) naświetlano promieniowaniem UV przez 10 min	[96]

2.8. Addycja Michaela do pochodnych kwasu butenodiowego

Reakcję addycji nukleofila do związków α,β -nienasyconych odkrył Arthur Michael w 1887 roku. W reakcji bierze udział elektrofil, który zwykle jest olefiną z grupą elektronoakceptorową (EWG, ang. *electron withdrawing group*) oraz nukleofil, zwykle zdeprotonowany C-H kwas. Ze względu na bardzo duże wydajności, łagodne warunki oraz 100% ekonomię atomową jest to jedna z najważniejszych reakcji w chemii organicznej. Addycja Michaela jest typem reakcji *click chemistry*, szybkich i samorzutnych procesów syntetycznych prowadzonych w łagodnych warunkach.[97] W 2022 roku C. R. Bertozzi, M. Meldal i K. B. Sharpless zostali nagrodzeni Nagrodą Nobla za badania poświęcone reakcjom tego typu.

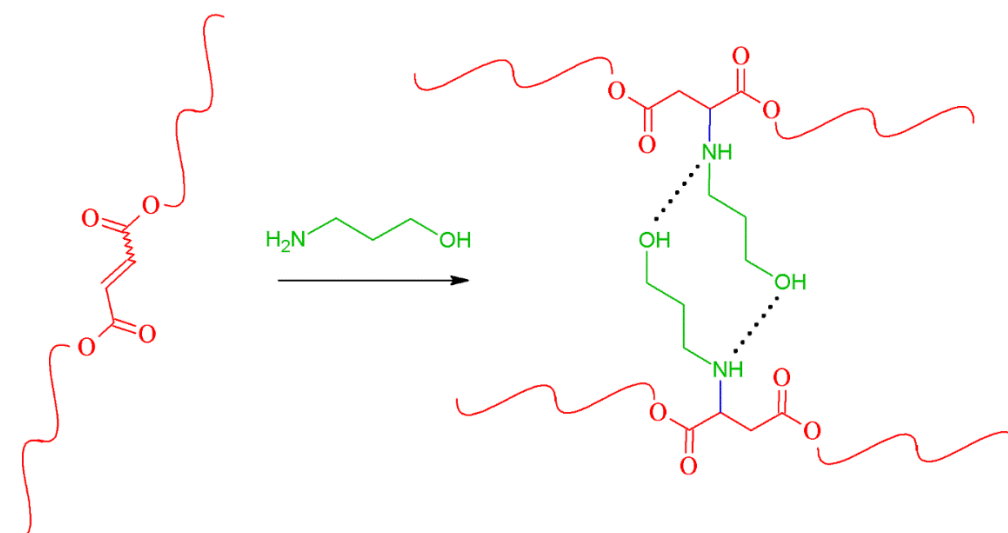
Aminy są związkami które mogą pełnić rolę nukleofila. Ten typ reakcji nazywa się addycją aza-Michaela, w której dochodzi do utworzenia wiązania węgiel-azot. Reakcja jest korzystniejsza, ponieważ w tym przypadku nie ma potrzeby wytwarzania karboanionu, w addycji bierze udział wolna para elektronowa azotu.[97] Wiele prac opisuje pochodne kwasu butenodiowego jako związki świetnie nadające się do pełnienia roli elektrofila w addycji aza-Michaela. Badano addycję różnych związków aminowych do diestrów oraz kwasu butenodiowego (Schemat 5).[98–101] W badaniach addycji do maleinianu dietylu stwierdzono, że po dodaniu aminy związek ulega izomeryzacji ($Z \rightarrow E$). Addycja przebiega również na fumaranie dimetylu, jednak znacznie wolniej niż w przypadku diestru maleinowego.[98] Duże znaczenie ma również struktura aminy, drugorzędowe są bardziej nukleofilowe niż pierwszorzędowe. Reakcja jest też zależna od zatłoczenia sterycznego.[97]



Schemat 5 Addycja aza-Michaela aminy do butenodianu dimetylu

Reakcji addycji aza-Michaela jak dotąd nie prowadzono na poli(butenodianie gliceryny), jednak badano poliestry kwasu butenodiowego i dioli, szczególnie 1,4-butanodiolu. W pracy z 2018 roku badano możliwość modyfikacji łańcucha tego poliestru. Addycję prowadzono bez katalizatora oraz bez ogrzewania w chloroformie przez 10 h. Stwierdzono, że addycja jest selektywna i reakcji ulegają jedynie izomery Z. Po dodaniu aminy następuje izomeryzacja i wzrost udziału izomerów E, które nie ulegają reakcji. Pomimo tego uzyskano wydajności dochodzące do 63% względem wszystkich wiązań podwójnych w łańcuchu polimeru.[102]

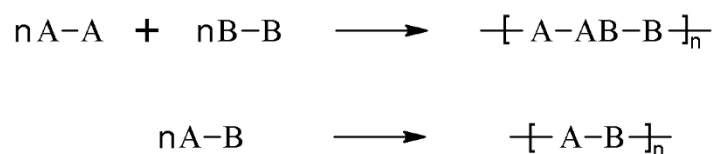
W pracy testowano wiele amin, mających w różny sposób zmodyfikować właściwości poliestru. Jedną z nich był 3-amino-1-propanol. Wprowadzenie takiej grupy bocznej miało pozwolić na wytworzenie się wiązań wodorowych pomiędzy grupą hydroksylową na końcu łańcucha bocznego i grupą aminową wiążącą go z głównym łańcuchem (Schemat 6).[102]



Schemat 6 Addycja 3-amino-1-propanolu (zielony) do poliestru kwasu butenodiowego (czerwony), utworzone wiązanie C-N (niebieski), wiązania wodorowe (linia kropkowana), opracowanie własne na podstawie [102]

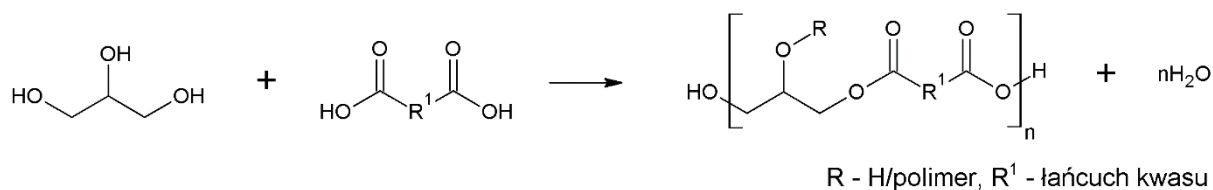
3. Teoria polimeryzacji w odniesieniu do poliestrów gliceryny i kwasów dikarboksylowych

Wszystkie reakcje polimeryzacji stopniowej można podzielić na dwa typy w zależności od budowy monomeru.[103] Pierwszy typ dotyczy dwóch monomerów zawierających po jednym typie grup funkcyjnych, np. otrzymywanie poliamidów w polikondensacji dikwasów i diamin. W pierwszym akcie reakcyjnym tworzy się jednostka powtarzalna (mer) zawierająca oba typy grup funkcyjnych. Można więc mówić o polikondensacji z wytworzeniem monomeru *in situ*. Drugi typ polimeryzacji stopniowej dotyczy monomeru polifunkcyjnego tzn. cząsteczki zawierającej oba typy grup funkcyjnych, np. otrzymanie poliamidów z aminokwasów. Te dwa typy mogą zostać zaprezentowane za pomocą następujących równań reakcji (Schemat 7):



Schemat 7 Dwa typy polireakcji stopniowych (pominięto produkt małocząsteczkowy), od góry: polireakcja dwóch monomerów o różnych grupach funkcyjnych; polireakcja jednego monomeru o różnych grupach funkcyjnych (opracowanie własne na podstawie [103])

W polikondensacji gliceryny i kwasów dikarboksylowych mówimy o drugim typie polimeryzacji stopniowej, ponieważ każdy z monomerów zawiera inny typ grupy funkcyjnej (Schemat 8). Gliceryna jest monomerem trójfunkcyjnym, co oznacza, że możliwe jest tworzenie rozgałęzień i trójwymiarowych sieci. Z tego względu stosunek molowy grup funkcyjnych wpływa na ciężar cząsteczkowy otrzymywanego produktu oraz ma znaczący wpływ na jego strukturę.



Schemat 8 Polikondensacja gliceryny i dikwasu

W celu zrozumienia natury polikondensacji gliceryny i kwasów dikarboksylowych należy zaznajomić się z modelami matematycznymi tego procesu. To konieczne do dalszego zaplanowania badań syntezy tych poliestrów. Matematyczne modele opisujące ten typ polikondensacji można stworzyć na bazie równań Carothersa oraz Teorii Flory'ego-Stockmayera.[104–107] Teorie te charakteryzują się uproszczeniami:

- rozważa się układy zamknięte, bez odbierania produktu małowcząsteczkowego,
- reaktywność wszystkich grup funkcyjnych jest taka sama i nie zależy od ciężaru cząsteczkowego molekuly,
- rozważa się tylko reakcję propagacji łańcucha oraz sieciowania, nie rozważa się reakcji ubocznych np. cyklizacji, degradacji.

Uproszczenia te należy mieć na uwadze rozważając polikondensację. Grupy funkcyjne gliceryny w praktyce nie są tak samo reaktywne, drugorzędowa grupa hydroksylowa jest mniej reaktywna od pierwszorzędowej. Z kolei odbieranie produktu małowcząsteczkowego przesuwą równowagę reakcji w stronę produktów umożliwiając większe przereagowanie grup funkcyjnych niż to wynikające z teorii. Mimo tego zobrazowanie graficzne wspomnianych teorii znacznie ułatwia planowanie eksperymentów, a także wnioskowanie na temat struktury łańcuchów poliestrowych.

W przypadku równań Carothersa obliczenie krytycznego przereagowania (p_c) po którym następuje żelowanie poliestru należy rozpocząć od obliczenia średniej funkcyjności (f_{avg}). Należy osobno rozważyć sytuację zachowania stechiometrii grup funkcyjnych oraz nierównowagi molowej grup funkcyjnych. W pierwszym przypadku obliczenia należy wykonać według wzoru:[103]

$$f_{avg} = \frac{\sum N_i f_i}{\sum N_i} \quad (1)$$

gdzie: N_i – liczba cząsteczek i o funkcyjności f_i ,

W przypadku mieszanin o niestechiometrycznym stosunku grup funkcyjnych średnią funkcyjność oblicza się według wzoru wyznaczonego przez S.H. Pinnera:[108]

$$f_{avg} = \frac{2f_A N_A}{\sum N_i} \quad (2)$$

gdzie: f_A – funkcyjność A, N_A – liczba cząsteczek A, A – cząsteczka z grupą funkcyjną w niedomiarze.

Znając średnią funkcyjność układu reakcyjnego można obliczyć krytyczne przereagowanie według wzoru:[103]

$$p_c = \frac{2}{f_{avg}} \quad (3)$$

gdzie: p_c – krytyczne przereagowanie, f_{avg} – średnia funkcyjność

Po wykonaniu obliczeń łatwo zauważyć, że przereagowanie krytyczne dla niedomiaru hydroksylowych grup funkcyjnych można opisać za pomocą równania:

$$p_c = 0,7597(n_{OH}/n_{COOH})^2 - 1,9907(n_{OH}/n_{COOH}) + 2,0649 \quad (4)$$

gdzie: n_{OH} – liczba moli grup OH w układzie, n_{COOH} – liczba moli grup COOH w układzie,

Z kolei dla nadmiaru grup hydroksylowych za pomocą równania:

$$p_c = 0,3333(n_{OH}/n_{COOH}) + 0,5 \quad (5)$$

Oczywiście punkt przecięcia obu równań to stan równowagi stechiometrycznej grup funkcyjnych.

Teoria Flory'ego-Stockmayera prowadzi do nieco innych równań. W przypadku poliestrów gliceryny przyjmuje się stałą funkcyjność mieszaniny $f = 3$. Gliceryna jest jedynym monomerem zawierającym grupy hydroksylowe, równanie można uprościć do postaci:

$$p_c = \frac{1}{\sqrt{2r}} \quad (6)$$

gdzie: r – nierównowaga grup funkcyjnych, $r < 1$.

Dokonując obliczeń przy niedomiarze grup hydroksylowych otrzymuje się zależność:

$$p_c = 0,7071(n_{OH}/n_{COOH})^{-0,5} \quad (7)$$

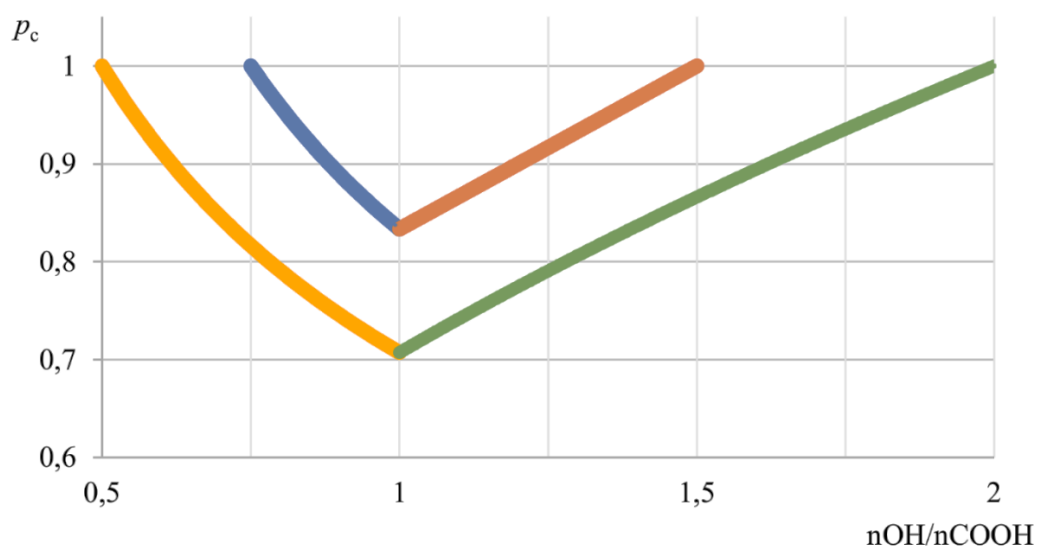
Z kolei przy nadmiarze grup hydroksylowych otrzymuje się zależność:

$$p_c = 0,7071(n_{OH}/n_{COOH})^{0,5} \quad (8)$$

Tak jak poprzednio punkt przecięcia obu równań to stan równowagi stechiometrycznej grup funkcyjnych.

Oba modele przedstawiono na wykresie (Rysunek 2). Najłatwiej żelowanie, a więc i sama polikondensacja przed żelowaniem, przebiegają według obu teorii przy równomolowym stosunku

grup funkcyjnych. Żelowanie następuje przy przereagowaniu równym 83% według Carothersa oraz 71% według Flory'ego i Stockmayera. Różnica rzędu 12 punktów procentowych (p.p.) jest bardzo duża co świadczy o dużej trudności w dopasowaniu modelu do wyników eksperymentów. Jeszcze większe różnice wynikają w kolejnych dwóch charakterystycznych punktach obu modeli. Są to punkty odpowiadające przereagowaniu krytycznemu równemu 100%. Takie przereagowanie jest praktycznie niemożliwe do zrealizowania, dlatego przyjmuje się, że te układy nigdy nie zżelują a ich produkty powinny być oligomerami zakończonymi grupami funkcyjnymi będącymi w nadmiarze. Z równań Carothersa te punkty występują przy stosunku grup hydroksylowych do karboksylowych równym 0,75 i 1,50 co odpowiada stosunkowi molowemu gliceryny do kwasu dikarboksylowego 1:2 i 1:1. Z kolei jeśli rozważymy teorię Flory'ego-Stockmayera otrzymamy analogiczne punkty przy stosunku grup funkcyjnych 0,5 i 2,0, co odpowiada stosunkom molowym 1:3 i 4:3. Porównanie obu modeli do wyników eksperymentalnych pozwala stwierdzić, że rzeczywisty punkt żelowania znajduje się w obszarze pomiędzy wyznaczonymi krzywymi.[103] Wynika to z przyjętych ograniczeń, które są konieczne aby w ogóle można było opracować modele.

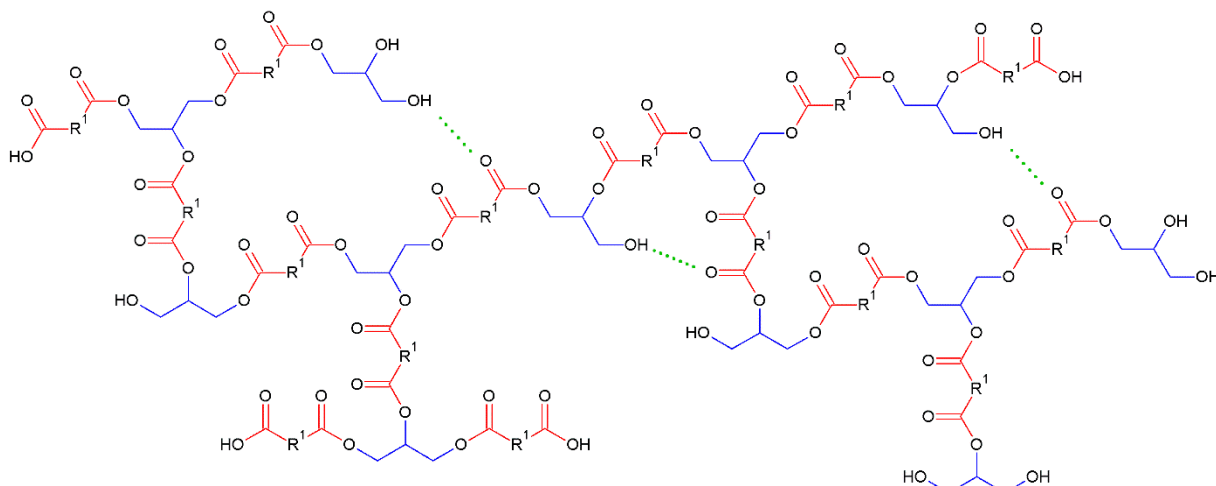


Rysunek 2 Przereagowanie krytyczne względem stosunku molowego grup hydroksylowych do grup karboksylowych w polikondensacji gliceryny i kwasów dikarboksylowych, linia niebieska i pomarańczowa modele według Teorii Carothersa, linia żółta i zielona modele według Teorii Flory'ego-Stockmayera

4. Właściwości poliestrów gliceryny

Poliestry gliceryny to duża grupa materiałów, których właściwości można łatwo kontrolować poprzez modyfikację ich syntezy.[5] To zjawisko należy bezpośrednio powiązać z trójfunkcyjnością gliceryny, która umożliwia tworzenie poliestrów o różnym stopniu rozgałęzienia. Podczas sieciowania możliwe jest otrzymanie sieci o różnej gęstości usieciowania. Wolne grupy hydroksylowe mogą tworzyć wiązania wodorowe z karbonyłowymi atomami tlenu grup estrowych.

Te same grupy korzystnie wpływają na zwilżalność wodą poliestrów gliceryny. Wolne grupy kwaśne powodują autokatalizowaną hydrolizę tych poliestrów przyspieszając degradację. Właściwości użytkowe tych polimerów są związane ze strukturą otrzymywanego polimeru (Schemat 9). Z tego powodu poliestry gliceryny mogą zostać dostosowywane do pełnienia różnych funkcji.[5,8,54]



Schemat 9 Uproszczona struktura poliestru gliceryny (niebieski) i kwasu dikarboksylowego (czerwony),
linie zielone obrazują wiązania wodorowe między wybranymi grupami

4.1. Właściwości prepolimerów gliceryny

W prepolimerze PGS (prePGS) jego postać silnie zależy od stopnia estryfikacji. W syntezie z równomolowej mieszaniny gliceryny i kwasu sebacynowego w zależności od temperatury i czasu otrzymuje się: kruchy воск, miękki воск, lepka żywicę, lepki elastomer i elastomer. Granice przejść pomiędzy tymi stanami można oznaczyć za pomocą stopni estryfikacji, odpowiednio: 46, 65, 76, 84%.[63] Do 76% prepolimer PGS rozpuszcza się całkowicie w mieszaninie etanol/toluen (1:3). W przypadku tego polimeru często stosuje się rozpuszczalniki organiczne takie jak alkohole, tetrahydrofuran, toluen, chloroform, 1,4-dioksan, dimetyloformamid.[8,54–56] Prepolimer można oczyścić poprzez wytrącenie w wodzie.[56] Krótsze poliestry gliceryny takie jak poli(bursztynian gliceryny), czy poli(butenodian gliceryny) w przeciwieństwie do PGS rozpuszczają się w wodzie i nie mieszają się z chlorowcopochodnymi takimi jak chloroform. Prepolimer PGSu można oczyścić za pomocą filtracji przez specjalistyczne membrany o odpowiednim punkcie odcięcia.[40] Prepolimery rzadko kiedy są wyodrębniane, zwykle od razu przekształca się je w docelowe materiały. Z tego powodu mało prac skupia się nad ich szczegółową charakteryzacją. Zwykle oznacza się stopień estryfikacji oraz grupy funkcyjne za pomocą spektroskopii w podczerwieni (Tabela 7).[1,5,36,38,40,72,109–111]

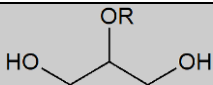
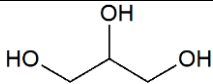
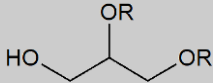
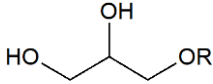
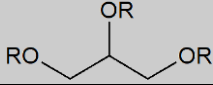
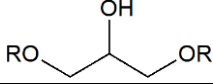
CZĘŚĆ LITERATUROWA
Właściwości poliestrów gliceryny

Tabela 7 Pasma w spektroskopii FTIR charakterystyczne w poliestrach gliceryny

pasmo, cm ⁻¹	grupa funkcyjna
3300–3450	grupa hydroksylowa
2920–2960 i 2850–2900	wiązanie C – H (sp ³)
1710–1730	grupa karboksylowa
1630–1650	wiązanie C = C (sp ²)
1140–1160	grupa acylowa
1020–1040	grupa alkoksylowa

Prepolimer często charakteryzuje się za pomocą spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego. Analiza widm ¹H NMR jest utrudniona ze względu na wzajemne nakładanie się sygnałów.[112] Na podstawie widma ¹³C NMR, analizując przesunięcia chemiczne węgli grup metinowych acyloglicerydów można wyciągać szczegółowe wnioski dotyczące struktury polimeru.[32,109,113,114] Możliwe jest oznaczenie procentowego udziału każdego acyloglicerydu w strukturze polimeru (Tabela 8). Niestety tak zaawansowane prace są zdecydowaną mniejszością z powodu trudności związanych zarówno z interpretacją jak i samym pomiarem dobrej jakości widma.

Tabela 8 Przesunięcia chemiczne węgli metinowych acyloglicerydów PGS (¹³C NMR, 75 MHz, DMSO-d₆)[113]

przesunięcie chemiczne, ppm	charakterystyczne ugrupowanie	skrót	wzór strukturalny
75,4	2-acylogliceryd	T2	
72,5	gliceryna	G	
71,9	1,2-diacylogliceryd	L1,2	
69,4	1-acylogliceryd	T1	
68,8	triacylogliceryd	D	
66,2	1,3-diacylogliceryd	L1,3	

Ciężar cząsteczkowy prepolimerów próbuje się oznaczyć za pomocą chromatografii wykluczenia. Niestety zazwyczaj wykorzystuje się pomiar względem wzorca, który posiada liniowy łańcuch. Z tego powodu pomiary mogą być obarczone dużym błędem.[42] Można przyjąć, że większość syntez trwających 24 h pozwala na otrzymanie prepolimeru o średnim liczbowo ciężarze cząsteczkowym ok. 1 kDa, obniżając ciśnienie można osiągnąć do kilku kDa. Polidispersyjność zawiera się w przedziale 1,4–1,8.[40,54,67,69,74] W przypadku prepolimeru PGS można odnaleźć prace, w których zsyntezowano znacznie cięższe frakcje,

średnio liczbowo ciężary cząsteczkowe dochodzą nawet do 64 kDa, jednak polidispersyjność takich materiałów jest bardzo duża ($PDI=16,9$).[115] W jednej z najnowszych prac wyodrębniono dwie frakcje prepolimeru o M_n i PDI odpowiednio równym 2,3 kDa i 1,4 oraz 25,2 kDa i 1,7. Analizę wykonano za pomocą spektrometru mas z jonizacją przez rozpylanie (ESI-MS, ang. *electrospray ionization – mass spectrometry*).[75] Można więc przyjąć, że duża polidispersyjność w poprzedniej pracy[115] bierze się z kontrolowanego przez dyfuzję procesu sieciowania i braku dobrego rozdzielenia frakcji. Tak duże ciężary cząsteczkowe oznaczono w pracach wykorzystujących enzymy. Dzięki porównaniu do syntezy bez użycia katalizatora można stwierdzić, że ich stosowanie nie jest konieczne lecz korzystne.[75] Prepolimer o największym średnio liczbowym ciężarze cząsteczkowym i niskiej polidispersyjności otrzymano w procesie z wykorzystaniem sebacynianu diglicydolu ($M_n=75,2$ kDa, $PDI=1,31$).[91] W przypadku prepolimeru poli(bursztynianu gliceryny) największy średnio liczbowo ciężar cząsteczkowy wynosił 113 kDa ($PDI=2,3$). Prepolimer otrzymano w reakcji katalizowanej tlenkiem dibutylocyny(IV) w toluenie.[82]

4.2. Właściwości usieciowanego polimeru

Usieciowane poliestry gliceryny cechują się bezwonnością, są bezbarwne lub transparentne o lekko żółtym kolorze.[36,54,68,116–118] Właściwości mechaniczne poliestrów gliceryny zależą od struktury prepolimeru oraz parametrów sieciowania.[5,40,66] Zjawisko żelowania występuje przy stosunku molowym gliceryna/dikwas 0,33–1,33, poza tym zakresem nie można wytworzyć elastomeru.[8,119,120] Niestety niewiele prac poświęconych jest badaniu litych folii w sposób znormalizowany. Z tego powodu właściwości mechaniczne ciężko jest porównywać między sobą, należy je rozpatrywać w możliwych do osiągnięcia zakresach. Na podstawie literatury można przyjąć, że wraz ze skróceniem łańcucha alifatycznego kwasu (sebacynowy > bursztynowy) oraz ze zwiększeniem jego sztywności (maleinowy > bursztynowy) rośnie sztywność poliestru, oraz jego wytrzymałość, a wydłużenie przy zerwaniu maleje.[8,55,68] W PGS zwykle moduł sprężystości wynosi 0,3–1,5 MPa, jednak zmieniając stechiometrię monomerów może się zmienić odpowiednio do 0,7–1,9 MPa, wytrzymałość materiału jest większa niż 0,5 MPa, a wydłużenie przy zerwaniu wynosi 40–500%.[5,6,111,121] Szczegółowo analizując literaturę można wywnioskować, że moduł sprężystości może wynosić 0,05–6,86 MPa.[55,122] W przypadku poli(bursztynianu gliceryny) i poli(butenodianu gliceryny) trudno jest wskazywać zakresy możliwych do osiągnięcia właściwości mechanicznych z powodu znacznie mniejszej liczby opublikowanych prac (Tabela 9). Zwykle poliestry gliceryny bada się w statycznej próbie rozciągania ze względu na ich elastyczność i duże wydłużenia przy zerwaniu.

CZĘŚĆ LITERATUROWA
Właściwości poliestrów gliceryny

W przypadku poliestrów o dużej gęstości usieciowania oraz o krótkim łańcuchu dikwasu, bada się również działanie sił zginających, np. w poli(bursztynianie gliceryny).[36]

Tabela 9 Właściwości mechaniczne poliestrów gliceryny

material	moduł sprężystości, MPa	wytrzymałość, MPa	wydłużenie przy zerwaniu, %	źródło
PGS	6,86	1,96	27	[55]
PGS-co-PGSu (70/30)	8,83	1,96	31	
PGS-co-PGSu (50/50)	11,8	2,94	26	
PGSu	1 870	38 300	4	
PGS	0,282	>0,5	>267	[1]
PGS	0,056	0,23	448	[122]
PGS	0,22	0,39	256	
PGS	1,20	0,47	41	[123]
PGS	2,39	0,69	40	
PGS	0,38	0,29	240	[85]
PGS	0,05–1,5	0,4–0,7	120–300	[115]
PGSu	nie badano	122,01 (zginanie) 31,41 (rozciąganie)	nie badano	[36]
PGB	2 500	60,6 MPa	5,6	[68]
PGSu-co-PGB	4 080	81,1 MPa	3,6	[72]

Analiza właściwości termicznych cechuje się podobnymi problemami jak właściwości mechanicznych. Szczególnie pomiary skaningowej kalorymetrii różnicowej są bardzo czułe na sposób prowadzenia eksperymentu. Brak normalizacji sprawia, że wyniki pomiarów trudno bezpośrednio do siebie porównywać. W najnowszych pracach zwraca się uwagę na występowanie tego problemu.[124] Na podstawie struktury poliestrów gliceryny można stwierdzić, że powinny to być materiały amorficzne ze względu na liczne rozgałęzienia. Pomimo tego, w przypadku PGS rejestruje się temperaturę topnienia fazy krystalicznej. Zwiększając czas trwania syntezy obserwuje się zmniejszenie efektu cieplnego związanego z przemianami fazy krystalicznej. Jest to spowodowane zwiększaniem gęstości sieci przez co „blokuje” się możliwość samoorganizacji łańcucha w fazę krystaliczną.[124] PGS jest zupełnie amorficzny powyżej 35°C.[54] Temperatura topnienia fazy krystalicznej PGS zwykle zawiera się w przedziale -20–40°C.[5,54] Należy jednak pamiętać, że piki w wyższych temperaturach mogą odpowiadać zanieczyszczeniom w postaci nieprzereagowanych monomerów.[124] Przejście szkliste obserwuje się w przedziale -40– -15°C. W przypadku poli(bursztynianu gliceryny) nie obserwuje się przemian charakterystycznych fazy krystalicznej (polimer

amorficzny). Przejście szkliste jest silnie uzależnione od struktury polimeru, w dendrymerach występuje w zakresie -20 – -14°C . [125] W PGSu o dużej gęstości usieciowania przejście szkliste występuje w temperaturze 46°C . [36] Z powodu braku doniesień literaturowych trudno jest lepiej scharakteryzować ten materiał. W przypadku PGB jak dotąd nie zarejestrowano temperatury zeszklenia, jednakże tylko w jednej pracy wykonano pomiary DSC folii wytworzonych z tego materiału. [68] Przejście szkliste mogło występować poza stosowanym zakresem pomiarowym (powyżej 30°C). Co może świadczyć o dużej sztywności tego materiału. Na podstawie pomiarów termogravimetrycznych można stwierdzić, że PGS i PGSu są stabilne do 250°C . [36,54] W przypadku PGB nie wykonywano takich analiz.

Hydrofilowość poliestrów gliceryny jest zależna od występowania wolnych grup funkcyjnych w sieci łańcucha polimerowego. PGS ma kąt zwilżania wodą zazwyczaj nie jest mniejszy niż 38° i nie większy niż 94° . [54] Można więc mówić o materiale dobrze zwilżalnym wodą. Zwiększając stosunek molowy gliceryny do kwasu sebacynowego można zmniejszyć kąt zwilżania. [118] Zwiększając czas sieciowania materiału, tym samym zwiększając przereagowanie grup funkcyjnych, zwilżalność maleje. [124] W jednej z najnowszych prac badano prepolimer oraz polimer sieciowany z i bez wykorzystania obniżonego ciśnienia otrzymując odpowiednio materiały o kątach zwilżania wodą $48,5^{\circ}$, $74,5^{\circ}$ i $102,7^{\circ}$. [66] Niestety brak jest doniesień o zwilżalności PGSu i PGB. Można przypuszczać, że ze względu na krótszy łańcuch alifatyczny dikwasu będzie ona lepsza od PGS. PGSu cechuje się lepszą absorpcją wody od PGS, co świadczy o jego większej hydrofilowości. [13]

Degradację poliestrów gliceryny można badać na trzy sposoby. [54] Analizuje się degradację hydrolityczną w roztworach wodnych, hydrolizę enzymatyczną oraz degradację *in vivo*, która bezpośrednio łączy się z badaniem biogodności na danym organizmie. PGS niezależnie od środowiska (*in vitro/in vivo*) degradowuje powierzchniowo. [63,111,126–128] Utrata masy ma przebieg liniowy, odpowiada jej zmniejszenie objętości przy zachowaniu kształtu, integralności powierzchni i właściwości mechanicznych. [5,54] Ze względu na budowę łańcucha można przyjąć, że mechanizm ten jest wspólny we wszystkich poliestrach gliceryny. Szybkość degradacji zależy od struktury materiału (lity/porowaty/popękany) oraz jego gęstości usieciowania. [129,130] Szybkość degradacji rośnie wraz ze zwiększeniem powierzchni kontaktu z medium w którym materiał jest degradowany, z tego powodu materiały posiadające pęknięcia czy otwarte pory degradowują szybciej. Degradacja podobnie do hydrofilowości maleje wraz ze wzrostem gęstości usieciowania materiału. [63,88,92] Możliwe jest więc osiągnięcie pożądanego czasu degradacji poprzez modyfikację parametrów syntezy. [5] Z tego też powodu trudno jest porównywać między sobą poszczególne prace, w których często spotyka się różnice i w metodzie wytwarzania, i w samym przeprowadzeniu procesu degradacji. W przypadku PGS degradacja

w buforze fosforanowym (PBS) może wynosić 15–30% w ciągu 28 dni lub jedynie 17% w ciągu 60 dni.[61,63] W jednej z najnowszych prac przeprowadzono porównanie degradacji w PBS oraz katalizowanej lipazą. W PGS sieciowanym przez 14, 12 i 10 h odnotowano ubytek masy odpowiednio 9,65, 13,79 i 24,82% w PBS oraz 12,75, 19,54 i 43,75% w obecności enzymu.[87] Hydroliza enzymatyczna wiązań estrowych jest znacznie szybsza. Należy pamiętać, że degradacja *in vitro* to proces zupełnie inny niż degradacja *in vivo*. Przykładowo, PGS wszczepiony podskórnie szczurom wchłonął się całkowicie w ciągu 60 dni, podczas gdy w buforze PBS w 37°C w tym samym czasie stracił jedynie 17,6% swojej masy początkowej.[1]

Poli(bursztynian gliceryny) znacznie szybciej degraduje w porównaniu do PGS. Jest to spowodowane większą hydrofilowością PGSu. W związku z tym im dłuższy łańcuch dikwasu, tym hydroliza przebiega wolniej.[13] Badania degradacji PGSu o bardzo dużej gęstości usieciowania wykazały, że po 28 dniach w buforze PBS w 37°C ubytek masy wynosił 1–4% w zależności od stosunku monomerów użytych do syntezy.[36] Prawdopodobnie jest to związane z uzyskaniem znacznie gęściejszej sieci niż w przypadku PGS, co związane jest z długością łańcucha użytego dikwasu. Degradację poli(butenodianu gliceryny) badano w różnych typach wody o pH 6–8. W wodzie z odwróconej osomozy (pH≈6) polimer degradował najwolniej zachowując 80% masy po 28 dniach. W wodzie wodociągowej i sztucznej wodzie morskiej (pH≈8) degradacja przebiegała znacznie szybciej. Po 28 dniach degradacji w wodzie wodociągowej pozostawało 50% pierwotnej masy kształtki. W sztucznej wodzie morskiej degradacja przebiegała całkowicie (0%). Badacze wykonali takie same próby degradacji PLA, który praktycznie nie degradował w badanych warunkach.[68] Niestety niewiele prac dotyczy badania degradacji PGSu i PGB. Trudno jest mówić o konkretnym czasie degradacji danego poliestru gliceryny, nawet w przypadku tak szeroko badanego jak PGS. Jest to spowodowane silną zależnością czasu degradacji od parametrów syntezy prepolimeru jak i jego dalszego sieciowania.

Postulaty dotyczące zastosowania PGS jako biomateriału Langer potwierdził prowadząc testy *in vitro* na fibroblastach linii 3T3 oraz *in vivo* na szczurach Sprague–Dawley.[1] Wyniki wskazywały na nie gorszy, a nawet lepszy potencjał aplikacyjny względem PLGA. Materiały sterylizowano przy pomocy autoklawu.[1] Jednak ze względu na brak wpływu sterylizacji radiacyjnej na biomateriał, to ona wydaje się być najlepszą metodą do poliestrów gliceryny.[131–134] Do dziś PGS badano na następujących liniach komórkowych:

- fibroblasty: 3T3,[131,135] L929,[118,136–139] SNL,[140–142] ludzkie skórne,[96]
- osteoblasty MC3T3,[136]
- chondrocyty,[136]

- ludzkie komórki mięśni gładkich tętnicy pępowinowej (HUASMC),[143–145]
- ludzkie komórki śródbłónka żyły pępowinowej (HUVEC),[87,146,147]
- ludzkie osteoblasty płodowe hFOB 1.19,[62]
- komórki Schwanna,[61,148]
- ludzkie mezenchymalne komórki macierzyste (hMSC).[92]

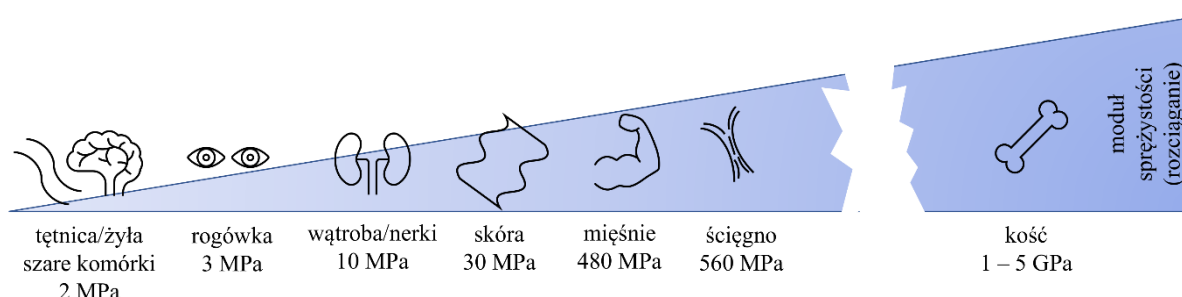
Prowadzono również testy *in vivo* z wykorzystaniem następujących organizmów:

- myszy (BALB/c,[62] YFP+[148])
- szczury (CD® (Sprague-Dawley) IGS,[149] Sprague-Dawley,[1,136,150,151], Wistar,[152,153] Fisher,[61], Lewisa[92,128])
- króliki.[154]

W badaniach nie odnotowano martwicy ani degradacji tkanki, jednak występowały łagodne i przejściowe stany zapalne.[128,136,149,150,153] Jest to typowe po implantacji polimerów biodegradowalnych. Cytotoksyczność PGS silnie zależy od stopnia usieciowania polimeru.[109] W przypadku zbyt krótko prowadzonego procesu sieciowania materiał jest toksyczny. Efekt ten spowodowany jest przez wolne grupy kwasu karboksylowego, które zakwaszają medium komórkowe oraz przyspieszają degradację polimeru. Przyspieszona degradacja pogłębia ten efekt. W przypadku poli(bursztynianu gliceryny) przeprowadzono znacznie mniej badań. Jedną z najważniejszych prac jest artykuł z 2019 roku, w którym potwierdzono potencjał biomedyczny tego materiału poprzez testy cytotoksyczności na mezenchymalnych komórkach macierzystych szczura. Badacze przeprowadzili także testy degradacji *in vivo* wszczepiając wkręt kostny w kłykieć kości udowej królika. Wyniki badań porównywano do PLA (*in vitro*) i PCL (*in vivo*). W przypadku hodowli komórkowych otrzymano podobne wyniki. W przypadku próby implantacji PGSu wykazywał lepszą biogodność niż PCL.[36] Dodatek prepolimeru PGSu do PLLA i PLCL znanych z biogodności również nie wpływa negatywnie na odpowiedź biologiczną. W długoterminowych (7 dni) hodowlach komórkowych z wykorzystaniem linii fibroblastów mysich L929 nie stwierdzono cytotoksyczności włókien, w których PGSu stosowano jako plastifikator.[39] Biorąc pod uwagę zastosowanie prepolimeru oraz nawet 40% wagowe stężenie w blendzie, prezentowane wyniki są bardzo pozytywne. Niestety w przypadku poli(butenodanu gliceryny) brak jest prac na temat jego biogodności.

5. Zastosowania poliestrów gliceryny

Poliestry gliceryny znajdują zastosowania głównie w chemii medycznej, a w szczególności w inżynierii tkankowej. Zgodnie z postulatami Langer, są to materiały biodegradowalne, dobrze zwilżalne wodą i biogodne, co czyni je dobrymi kandydatami do wytworzenia rusztowań komórkowych. Szeroki zakres właściwości mechanicznych sprawia, że materiały te mogą znaleźć zastosowanie zarówno w inżynierii tkanek miękkich jak i twardych. Łatwość modyfikacji syntezy sprawia, że sztywność materiału może być zoptymalizowana do rekonstrukcji konkretnej tkanki (Rysunek 3). Możliwość modyfikacji grup bocznych łańcucha poliestru oraz wytworzenia dendrymerów sprawia, że materiały te często pełnią rolę matrycy systemu dostarczania leków.



Rysunek 3 Moduł sprężystości ludzkich tkanek, opracowanie własne na podstawie źródeł[155,156]

5.1. Poli(sebacynian gliceryny)

Ze względu na możliwość szerokiego modyfikowania właściwości, PGS może być wykorzystany jako rusztowanie komórkowe w inżynierii tkankowej, matryca systemów dostarczania leków, a nawet w roli podłoża do hodowli mikroorganizmów.

Inżynieria tkanki mięśnia sercowego

Mięsień sercowy musi stale pracować, z tego powodu jego regeneracja jest utrudniona. Rusztowanie komórkowe nie tylko musi posiadać odpowiednią elastyczność, ale także zachowywać ją w czasie regeneracji. PGS spełnia ten warunek.[47] Co więcej rusztowanie powinno posiadać odpowiednią architekturę, która może znacząco wpływać na proliferację komórek.[157–159] Poli(sebacynian gliceryny) wspiera aktywność ludzkich embrionalnych komórek macierzystych, dlatego w wielu pracach opisywany jest jako materiał do opatrunku nasercowego.[122,160,169,161–168] Plaster miałby stanowić podłoże do hodowli komórek macierzystych, które po nałożeniu na uszkodzony mięsień sercowy miałyby różnicować się w celu jego odbudowy. Dotychczas testowano różne geometrie plastra, między innymi budowę harmonijkową ze wzorem plastra miodu,[162] anizotropowe rusztowania dwuwarstwowe,[165] struktury włókniste[5,166–169] oraz plastry z układem kanałów naśladujących sieci

kapilarne.[164] Opracowano nanowłókna PGS, które podano przez zastrzyk, co znacznie ogranicza inwazyjność zabiegu.[170] Zespół Uniwersytetu Oxfordzkiego wykazał za pomocą MRI (obrazowanie magnetyczno-rezonansowe, ang. *magnetic resonance imaging*), że PGS zapobiega pozawałowemu przerostowi serca. Opatrunki PGS wszczepiano szczurom i obrazowano w trakcie ich życia. Według autorów jest to pierwsze użycie technologii MRI w badaniach biogodności *in vivo*. [171] Jednym z opracowanych urządzeń jest wytworzenie implantu wspomagającego regenerację zastawki serca. Złożoność implantu z kilku elementów i kilku różnych polimerów pozwalała na dostosowywanie jego wielkości po implantacji do naturalnych potrzeb narządu. W tym celu wykorzystano możliwość dostosowania czasu degradacji PGS.[172]

Inżynieria naczyń krwionośnych

Zastosowanie PGS w inżynierii naczyniowej jest możliwe przez wytworzenie rusztowania o specyficznej rurowej budowie.[173,174] Przeprowadzono analizy oddziaływania tego materiału z komórkami,[175,176] symulację fizjologiczną *in vitro*, [177] oraz testy hemolizy.[178] W inżynierii naczyniowej proces rekonstrukcji jest bardzo złożony, implant musi wytrzymywać ciśnienie przepływającej cieczy, powinien możliwie szybko scalać i regenerować ubytki, a zarazem nie może zarastać tkanką co może prowadzić do niedrożności. Z tych powodów tak ważne jest przeprowadzenie możliwie dokładnych symulacji fizjologicznych *in vitro*.

Badania *in vivo* prowadzono na szczurach i myszach.[149,166,179,180] Pierwszą udaną implantację przeprowadzono w 2012 roku. Zaobserwowano pulsowanie implantu razem z aortą organizmu gospodarza wykorzystując efekt Dopplera.[180] W jednej z prac obserwowano regenerację tętnic i nerwów okołonaczyniowych.[179] Potwierdzono drożność naczynia po roku od wszczepienia.[166,179] Zastosowany implant wytworzono przez elektroprzędzenie.[166]

Inżynieria tkanki chrzęstnej

Moduł sprężystości PGS jest zbliżony do równowagowych właściwości sprężystych natywnej chrząstki.[6,181] Badania *in vitro* pozwoliły stwierdzić, że rusztowania z poli(sebacynianu gliceryny) wspomagają tworzenie macierzy chrzęstnej.[6,181] Rusztowanie komórkowe z kopolimeru PGS-block-PEG (PEG 20%) z sukcesem zastosowano w rekonstrukcji chrząstki na modelu zwierzęcym. Badania *in vivo* na królikach pozwoliły stwierdzić regenerację tkanki w ciągu 12 tygodni.[182]

Inżynieria tkanki kostnej

Sztywność PGS jest niższa niż wykształconej tkanki kostnej. Pomimo tego dzięki swojej elastyczności umożliwia przenoszenia obciążeń, a jego mniejsza sztywność jest podobna do dopiero rozwijającej się tkanki kostnej.[154] Z tego powodu implanty z PGS są częściej

stosowane do gojenia ubytków o krytycznym rozmiarze (nie gojących się samoistnie) niż do łączenia i gojenia złamań. Wykazano, że *in vivo* PGS zarówno z zaszczepionymi jak i bez komórek szpiku kostnego szczura, ułatwia mostkowanie ubytków kostnych.[151] Możliwość regeneracji tkanki kostnej za pomocą różnego typu rusztowań bazujących na PGS wielokrotnie potwierdzono testami *in vivo* na myszach, szczurach i królikach.[62,154,183–186] Zespół z Harvardu wytworzył implant do zastosowań pediatrycznych, gdzie jednym z wymagań był jego wzrost podczas dorastania i rozwoju pacjenta. Istotnym składnikiem złożonego urządzenia medycznego był PGS, który degradując pozwalał na wydłużenie implantu wraz ze wzrostem kości. Przeprowadzono z sukcesem badania *in vivo* na szczurach.[172]

Inżynieria tkanki nerwowej

Pierwsze badania *in vitro* z wykorzystaniem komórek Schwanna prowadzono na czystym PGS.[61,187,188] Opracowano biomimetyczne podłoże PGS o specjalnym kształcie, przystosowane do takich hodowli.[188] W badaniach *in vitro* stosowano również włókniny wytworzone w procesie elektroprzędzenia. W tym przypadku PGS modyfikowano kwasem metakrylowym, co pozwalało na łagodne sieciowanie materiału w polimeryzacji rodnikowej.[189] W jednej z najnowszych prac przedziano rusztowania z blend PGS/PCL z dodatkiem nanorurek węglowych w celu poprawienia odpowiedzi komórkowej.[190] Potencjał do rekonstrukcji neuronów potwierdzono badaniami *in vivo* na myszach. Wykazano, że implanty PGS wspierały regenerację i kierowały wzrostem aksonów i nie wykazywały zwiększonego bólu neuropatycznego w porównaniu z natywnymi przeszczepami nerwowymi.[148]

Inżynieria siatkówki oka

Poli(sebacynian gliceryny) można wykorzystać do dostarczenia komórek progenitorowych siatkówki (RPCs). Wytwarzanie rusztowania komórkowego może być realizowane poprzez prosty odlew w formie zapewniającej powtarzalną strukturę. Dzięki temu proces jest nie tylko powtarzalny, ale i łatwy w wykonaniu. Badania wykazały, że RPCs nie tylko wykazują dobrą adhezję do rusztowania, ale i ulegają namnażaniu.[191] Aplikacyjność rusztowań z PGS potwierdzono w badaniach *in vivo* z wykorzystaniem myszy, królików i świni.[192–194] Szczególnie ciekawa jest praca w której specjalną membranę PGS wykorzystano do selektywnego usuwania chorych fotoreceptorów z siatkówki oka. Takie receptory znacznie utrudniają regenerację nawet poprzez transplantację. Membrana pozwoliła na rozwarstwienie siatkówki i usunięcie chorych fotoreceptorów.[193]

Inżynieria błony bębenkowej

Większość perforacji błony bębenkowej spowodowanych ostrym urazem lub infekcją, goi się samoistnie w wyniku migracji nabłonka i proliferacji naczyń. W przewlekłych perforacjach te mechanizmy naprawcze zawodzą. Do takiego urazu często dochodzi podczas wprowadzenia rurki tympanosomijnej używanej do usuwania patologicznych wydzielin w jamie bębenkowej. W celu regeneracji błony bębenkowej opracowano specjalne opatrunki z PGS. Dobra sprężystość materiału umożliwiła łatwe wprowadzanie i osadzanie opatrunków po obu stronach błony przy użyciu minimalnie inwazyjnych procedur. PGS sprzyjał skutecznej migracji komórek. Tworzyły się dwie stabilne warstwy komórek na zewnętrznej i wewnętrznej powierzchni błony, co pozwoliło na zamknięcie perforacji. Niestety czas degradacji opatrunków wymaga dopracowania. Obecnie jest zbyt długi, co powoduje zarośnięcie się błony na opatrunku. W badaniach *in vivo* wykorzystano dość nietypowe zwierzę – szynszylę.[195,196]

Chirurgiczny film barierowy

Podczas gdy większość grup badawczych zabiega o jak najlepszą adhezję komórek i tkanek do różnego rodzaju folii PGS, w przypadku wytworzenia bariery przeciw tworzeniu się zrostów jest odwrotnie. Zrosty otrzewnowe występują w 95% operacji brzusznych. Ich efekt na funkcjonowanie organizmu jest niemożliwy do przewidzenia. Niestety mogą powodować poważne powikłania operacyjne. Autorzy pracy, w której wytworzono film barierowy z PGS, zauważyli, że aktualnie brakuje bioresorbowalnych, łatwych w użyciu środków działających barierowo przeciw zrostom. Potencjał aplikacyjny stwierdzono *in vivo* na szczurach i świni, pokazując odpowiednio statystycznie istotną skuteczność oraz łatwość użycia z wykorzystaniem standardowych narzędzi chirurgicznych.[197]

Systemy dostarczania leków

Jedne z pierwszych systemów dostarczania leków opartych na matrycy PGS miały dostarczać 5-fluorouracyl, lek przeciwnowotworowy. Początkowo systemy te opierały się na prostym zdyspergowaniu leku w prepolimerze, który następnie sieciowano. Sposób uwalniania leku można było kontrolować poprzez warunki sieciowania polimeru. Wyższe temperatury sieciowania skutkowały wolniejszym uwalnianiem 5-fluorouracylu.[153,198] Technologię rozwijano poprzez wytworzenie proleku. Kwasem 5-fluorouracylo-1-octowym estryfikowano wolne grupy hydroksylowe polimeru.[199] W związku z tym substancja aktywna uwalniała się przez hydrolizę, a sam proces warunkowany był przez degradację polimeru. W przypadku proleku w warunkach *in vitro* obserwowano stopniowe uwalnianie przez 78 dni. W poprzednich systemach był to zaledwie 1 tydzień, co związane było z wymywaniem się substancji aktywnej niezależnie od degradacji

matrycy polimerowej. W badaniach *in vivo* na szczurach degradacja i uwalnianie leku trwały 1 miesiąc. Potencjał zastosowania takiego proleku w celowanej terapii nowotworowej jest bardzo dobrze oceniany przez autorów badań.[199] Analogiczne badania wykonano dla kurkuminy, która wykazuje działanie hamujące komórki ludzkiego glejaka mózgu.[200] Podobny zabieg zastosowano w konstrukcji rusztowania komórkowego do zastosowań w inżynierii tkanki mięśnia sercowego. Tym razem estyfikowano wolne grupy karboksylowe PGS drobnocząsteczkowym mimetykiem neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (N,N',N''-tris(2-hydroksyetylo)-1,3,5-benzenotrikarboksamid). Ta substancja bierze udział w regulowaniu stanów przejściowych wapnia, siły skurczu oraz hamuje apoptozę kardiomiocytów, wspierając tym samym regenerację tkanki.[159]

Ze względu na nierozpuszczalność PGS w wodzie możliwe jest wytworzenie nanocząstek poprzez wytrącenie polimeru z roztworów alkoholowych. Za pomocą zmian stężenia oraz stosunku rozpuszczalnika do nierozpuszczalnika możliwa jest kontrola wielkości cząstek. W nanocząstkach PGS enkapsulowano leki przeciwnowotworowe (paklitaksel i flubendazol) oraz hydrofobowy barwnik fluorescencyjny (chlorowodorek cyprofloksacyny). W badaniach *in vitro* potwierdzono skuteczność podania tych substancji do komórek w środowiskach wodnych.[201] W przypadku testów uwalniania chlorowodorku cyprofloksacyny opracowano urządzenie wykonane z PGS o zerowej kinetyce uwalniania substancji aktywnej. Specjalną geometrię uzyskiwano poprzez sieciowanie prepolimeru w formie.[202]

Systemy wykorzystujące matrycę PGS jako rezerwuuar leku wykorzystywano w badaniach nad dostarczaniem antybiotyków (berberyny i chlorheksydyny),[203] lentiwirusów,[204] oraz czynników wzrostu (SDF-1 α).[205] Pozytywne wyniki badań sprawiają, że implanty PGS mogłyby zostać zastosowane miejscowo w terapiach celowanych. Badania z lentiwirusem przeprowadzono *in vivo* na szczurach, co pozwoliło stwierdzić potencjał wykorzystania systemu w terapiach genowych.

Podłoże do hodowli korzeni *Rindera graeca*

Jednym z najnowszych zastosowań poli(sebacynianu gliceryny) jest wykorzystanie go w formie podłoża do hodowli korzeni *Rindera graeca*. Podłoże pełniło funkcję nie tylko konstruktu zapewniającego oparcie korzeni, ale wspomagało produkcję i ekstrakcję deoksyszykoniny (lek przeciwzapalny i antybakteryjny).[206] To zastosowanie nietypowo łączy podejście rusztowania komórkowego oraz systemu dostarczania leku. W tym przypadku PGS pełnił funkcję rusztowania do wzrostu korzeni i jednocześnie magazynował cenny metabolit.

5.2. Poli(bursztynian gliceryny)

Podobnie do PGS bada się potencjał aplikacji medycznych poli(bursztynianu gliceryny). W porównaniu do poli(sebacyninu gliceryny), PGSu jest jeszcze materiałem mało poznanym. Jednak można uznać, że w przyszłości jego zastosowania znacznie się rozpowszechnią, podobnie jak innych poliestrów gliceryny.

Wkręty kostne

W jednej z najbardziej zaawansowanych prac PGSu poddano sieciowaniu, a następnie metodą skrawania wytworzono wkręty kostne.[36] Implanty testowano na szczurach, stwierdzono dobrą osteointegralność po 12 tygodniach od wszczepienia. Badania wskazują na dobrą wytrzymałość mechaniczną, biogodność, dobrą adhezję i proliferację komórek w kontakcie z materiałem. PGSu jest obiecującym materiałem do przyszłych aplikacji ortopedycznych.

Hydrofilowe pokrycie rusztowań komórkowych z innych materiałów

Kolejnym zastosowaniem PGSu jest wykonywanie hydrofilowych powłok. W jednej z prac pokrywano rusztowanie komórkowe wykonane z bioaktywnego szkła 1393 czystym poli(bursztynianem gliceryny) oraz zawierającym deoksymetazon (lek kortykosteroidowy) i ludzkie mezenchymalne komórki macierzyste tkanki tłuszczowej. Rusztowanie przeznaczone jest do regeneracji tkanki kości. Proces powlekania rusztowania warstwą PGSu był prosty i polegał na zanurzeniu rusztowania w roztworze polimeru i późniejszym wysuszeniu. Powłoka polimerowa z dodatkami, jak i bez dodatków poprawiła właściwości mechaniczne i zdolność tworzenia apatytu na powierzchni rusztowań. Zwiększyła szybkość degradacji, ujawniła osteogenną zdolność różnicowania mezenchymalnych komórek macierzystych pochodzących z tkanki tłuszczowej.[37]

System dostarczania leku

Dendrymeryczne struktury pozwalają na enkapsulację substancji aktywnych, przeniesienie ich i uwolnienie w organizmie. Dzięki dendrymerom PGSu jest możliwe przenoszenie substancji nierozpuszczalnych w wodzie i środowisku płynów fizjologicznych. Dendrymer wykorzystano do przeniesienia leku przeciwnowotworowego (10-hydroksykamptotecyny), słabo rozpuszczalnego w wodzie. Dzięki temu obserwowano znaczne zwiększenie jego aktywności wobec ludzkich komórek raka piersi. Stwierdzono również, że struktura dendrymeru może zostać dostosowana do substancji aktywnej.[207]

Uszczelniaacz chirurgiczny

Dendrymer PGSu wykorzystano jako zewnętrzne bloki budujące fotoutwardzalny uszczelniaacz chirurgiczny. Rdzeń kopolimeru stanowił poli(tlenek etylenu). Wolne grupy hydroksylowe PGSu reagowano z bezwodnikiem kwasu akrylowego w celu uzyskania kopolimeru fotoutwardzalnego. Uszczelniaacz testowano na wyizolowanym ludzkim oku (*North Carolina Eye Bank*). Wykonano 4 mm nacięcie, które zszyto lub zamykano za pomocą kopolimeru. Stwierdzono, że polimer lepiej uszczelnia ranę, oraz może wytrzymać większe naciski i naprężenia, niż tradycyjnie używane szwy. Ponadto nowa procedura jest 5 razy szybsza od konwencjonalnej. Elastyczność i przezroczystość spoiny mają korzystnie wpłynąć na komfort pacjenta.[208] Podobne badania wykonano na modelu zwierzęcym, wykorzystano oczy kury. Po 7 dniach rany leczone za pomocą kopolimeru miały bardziej jednolitą strukturę niż w przypadku konwencjonalnych szwów.[209] Zbudowany na tej samej zasadzie kopolimer stosowano również do odbudowy chrząstki. W hodowlach chondrocytów stwierdzono znaczną syntezę materiału neochrzęstnego, zawierającego proteoglikany i kolagen typu II. W dodatku zawartość wody i właściwości mechaniczne wytworzonego hydrożelu można łatwo kontrolować poprzez modyfikację syntezy.[210] W tych przypadkach istotną rolę pełni struktura dendrymerycznego bloku PGSu oraz jej łatwa modyfikacja za pomocą bezwodnika kwasu metakrylowego. Możliwe, że dostosowanie budowy kopolimeru pozwoli w przyszłości wytworzyć rusztowania komórkowe do regeneracji innych tkanek.

Biosurfaktant

Poli(bursztynian gliceryny) może zostać wykorzystany do syntezy biosurfaktantów. PGSu zczepia się z kwasami zawierającymi od 8–14 atomów węgla w łańcuchu.[30,35,211] Poliester pełni rolę hydrofilowej głowy, zaś długi alifatyczny łańcuch jest hydrofobowy. Możliwe jest uzyskanie substancji tworzących stabilne piany. W badaniach stwierdzono możliwość zwilżania powierzchni w różnym stopniu. Otrzymane z PGSu surfaktanty mają właściwości płynów micelarnych.[47]

Impregnat drewna

Jednym z zastosowań prepolimeru PGSu jest impregnacja drewna bukowego.[71] Kompozyt drewno-PGSu jest wolny od składników obcych naturze, a więc w pełni biodegradowalny i kompostowalny. Wytworzony impregnat jest tani i zbudowany z łatwo dostępnych monomerów. Wykazano, że dodatek PGSu zwiększa stabilność wymiarową oraz żywotność drewna (odporność na rozkład), również znacząco ogranicza pęcznienie drewna w wodzie. W zależności od syntezy prepolimeru można kontrolować jego wpływ na właściwości kompozytu.

5.3. Poli(butenodian gliceryny)

Z przedstawionych w pracy poliestrów gliceryny poli(butenodian gliceryny) jest najmniej znanym. W związku z tym brakuje prac potwierdzających jego potencjał aplikacyjny. Dobra wytrzymałość oraz szybka degradacja w środowisku wodnym przemawiają za zastosowaniem tego poliestru jako dodatku do wszelkich tworzyw sztucznych. Takie działanie miałyby się przyczynić do rozwiązywania problemu zanieczyszczenia oceanów powszechnymi tworzywami sztucznymi, znacznie dłużej degradującymi.[68]

W 2020 opracowano proces wytwarzania mikrokapsulek z PGB o promieniu $30 \pm 13 \mu\text{m}$. Analiza degradacji wykazała, że wytworzony materiał jest wrażliwy na zmiany pH. W roztworach zasadowych materiał szybko degradował, w roztworach kwaśnych znacznie wolniej.[69] W przyszłości materiał może zostać zastosowany w systemach dostarczania leków.

Kwas butenodiowy ze względu na nienasycone wiązanie w swojej strukturze często wykorzystywany jest w tworzeniu blend i kopolimerów umożliwiających sieciowanie w polimeryzacji rodnikowej. Kopolimer PGB-co-PGSu został wykorzystany do wytworzenia blendy z PLA. Do procesu wytwarzania używano wylączarki dwuślimakowej. Podczas procesu dodawano inicjator, co rozpoczynało proces sieciowania. Zastosowanie reaktywnego wylączania (ang. *Reactive Extrusion*, REX) pozwala otrzymywać materiał w sposób ciągły i znacznie skraca czas sieciowania względem klasycznej metody termicznej. W tej tematyce powstały trzy podobne do siebie prace, testowano wpływ składników blendy na właściwości wytworzonych materiałów.[46,67,72] Niestety w pracach brakuje badania degradacji.

6. Podsumowanie części literaturowej

Poliestry gliceryny to grupa materiałów posiadających duży potencjał aplikacyjny. Dzięki prostym metodom syntezy, tanim i dostępnym reagentom oraz możliwości wpływania na ich właściwości przez proces wytwarzania są często wybieranym obiektem badawczym. W ostatnich dwóch dekadach obserwuje się wzrost zainteresowania tymi materiałami przez naukowców. Poliestry gliceryny głównie stosowane są w inżynierii tkankowej oraz systemach dostarczania leków. Można jednak znaleźć inne zastosowania, które znacznie łatwiej wprowadzić do życia codziennego, są to m.in. surfaktanty i impregnaty.

Niniejsza praca skupia się na trzech poliestrach gliceryny. Najbardziej znanym z tej grupy jest poli(sebacynian gliceryny). Jest to materiał biogodny, o szerokim spektrum możliwości wykorzystania. Dotychczas niewielka liczba prac poświęcona jest poli(bursztynianowi gliceryny) i poli(butenodianowi gliceryny), jednak w przyszłości mogą być równie często stosowane co PGS.

Wymienione materiały otrzymywane są zwykle w reakcjach polikondensacji dikwasów i gliceryny. Wykorzystuje się również diestry i bezwodniki. W głównej mierze procesy syntezy i sieciowania termicznego są bardzo długie. Większość z nich przekracza 24 h. Brakuje prac odnoszących się do teorii polimeryzacji, bądź skupiających się na optymalizacji syntez. Niewielka liczba prac skupia się na korelacji warunków syntezy ze strukturą łańcucha polimerowego. W szczególności bada się możliwość kontroli tworzenia rozgałęzień oraz struktur dendrytycznych. Do osiągnięcia założonego celu badacze stosują różnego typu katalizatory lub modyfikują monomery.

Poliestry gliceryny to materiały biogodne, dobrze zwilżalne wodą, sprężyste, cechujące się powierzchniowym mechanizmem degradacji. Ich właściwości mogą zostać zmodyfikowane poprzez niewielkie zmiany w parametrach procesowych syntezy, takich jak temperatura czy czas reakcji. Możliwa jest modyfikacja modułu sprężystości, zwilżalności, temperatury zeszklenia, czasu degradacji itp. Niestety w wielu pracach analizy nie są prowadzone według norm. Trudno jest więc porównywać wyniki między sobą, ponieważ sposób pomiaru może wpłynąć na wynik. Pomimo powielania metody otrzymywania zaproponowanej przez Langerę,[1] materiały wytworzone w ten sam lub bardzo podobny sposób potrafią znacznie się od siebie różnić. Niewiele prac poświęconych jest czystem, litym foliom. Zwykle bada się struktury dostosowane do aplikacji, cechujące się porowatością, będące blendą, lub poddane innym modyfikacjom, które znacznie wpływają na ich właściwości.

Większość prac skupia się na potencjale aplikacyjnym poliesterów gliceryny, a w szczególności poli(sebacynianu gliceryny). Prowadzono wiele badań zarówno *in vitro* jak i *in vivo*. W pracach odnoszono liczne sukcesy potwierdzające aplikacyjność poliesterów gliceryny w medycynie. Między innym wytwarzano implanty do inżynierii tkankowej, głównie tkanek miękkich oraz systemy dostarczania leków.

Podsumowując, poliestry gliceryny to grupa materiałów otrzymywanych z prostych, tanich i dostępnych reagentów. W procesie syntezy zwykle nie wykorzystuje się specjalistycznej aparatury, katalizatorów, czy rozpuszczalników. Otrzymane materiały mają wysoki potencjał aplikacyjny w chemii medycznej. Ze względu na bardzo szybki rozwój tej tematyki, wciąż istnieją obszary wymagające prowadzenia badań. Wyniki tych prac, mogą mieć istotne znaczenie w dalszym rozwoju i wdrożeniu produktów na bazie poliesterów gliceryny.

CZEŚĆ EKSPERYMENTALNA

7. Wykaz odczynników chemicznych

Sporządzono wykaz odczynników chemicznych wykorzystywanych w realizacji badań niniejszej pracy (Tabela 10). Stosowano komercyjnie dostępne odczynniki bez wcześniejszego oczyszczenia i przygotowania.

Tabela 10 Wykaz odczynników chemicznych

nazwa substancji	nr CAS	czystość	producent
bezwodnik bursztynowy	108-30-5	98%	Agene
bezwodnik maleinowy	108-31-6	99%	Thermo Scinetific
bufor fosforanowy z dodatkiem chlorku potasu, bez jonów wapnia i magnezu (DPBS)	nie dotyczy	do hodowli komórkowych	Gibco
bufor fosforowy (PBS), tabletki	nie dotyczy	cz.d.a.	ROTH
bursztynian dimetylu	106-65-0	98%	Sigma-Aldrich
chlorek metylenu	75-09-2	cz.d.a.	Chempur
deuterowany dimetylosulfotlenek (DMSO-d6) z 1% dodatkiem tetrametylosilanu (TMS)	2206-27-1	99,8% atom D	Deutero
dijodometan	75-11-6	cz.d.a.	Chempur
dimetylosulfotlenek (DMSO)	67-68-5	cz.d.a.	Chempur
Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM), pożywka, 1,0 g/L glukozy	nie dotyczy	do hodowli komórkowych	Gibco
eter dietylowy	60-29-7	cz.d.a.	Chempur
gliceryna (bezwodna)	56-81-5	99,50%	Fischer bioreagents
heksan	110-54-3	cz.d.a.	Chempur
kwas bursztynowy	110-15-6	≥99,5%	POL-AURA
kwas oleinowy	112-80-1	90%	Alfa Aesar
kwas p-toluenosulfonowy (PTSA)	104-15-4	98%	Angene
kwas sebacynowy	111-20-6	98%	Thermo Scinetific
metanol	67-56-1	cz.d.a.	Chempur
oktan-1-ol	111-87-5	cz.d.a.	Chempur
olej rzepakowy (Kujawski)	nie dotyczy	produkt spożywczy	Bunge Polska
mieszanina penicyliny i streptomycyny (Pen Strep) (10 000 U/mL)	nie dotyczy	do hodowli komórkowych	Gibco

CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA
Wykaz stosowanej aparatury

nazwa substancji	nr CAS	czystość	producent
płodowa surowica bydlęca (FBS)	nie dotyczy	do hodowli komórkowych	Gibco
sebacynian dimetylu	106-79-6	97%	Alfa Aesar
spermidyna	124-20-9	99%	Alfa Aesar
spermina	71-44-3	>98%	Apollo Scientific
tetrahydrofuran (THF)	109-99-9	cz.d.a.	Chempur
tetrahydrofuran (THF), inhibitor-free	109-99-9	≥99,9%	Sigma-Aldrich
trietylenotertraamina (TETA)	112-24-3	≥95%	Merck
Triton X-100	nie dotyczy	do hodowli komórkowych	Gibco
0,05% roztwór trypsyny z czerwienią fenolową	nie dotyczy	do hodowli komórkowych	Gibco
test żywotności komórek na bazie XTT (CyQUANT XTT)	nie dotyczy	do hodowli komórkowych	Gibco

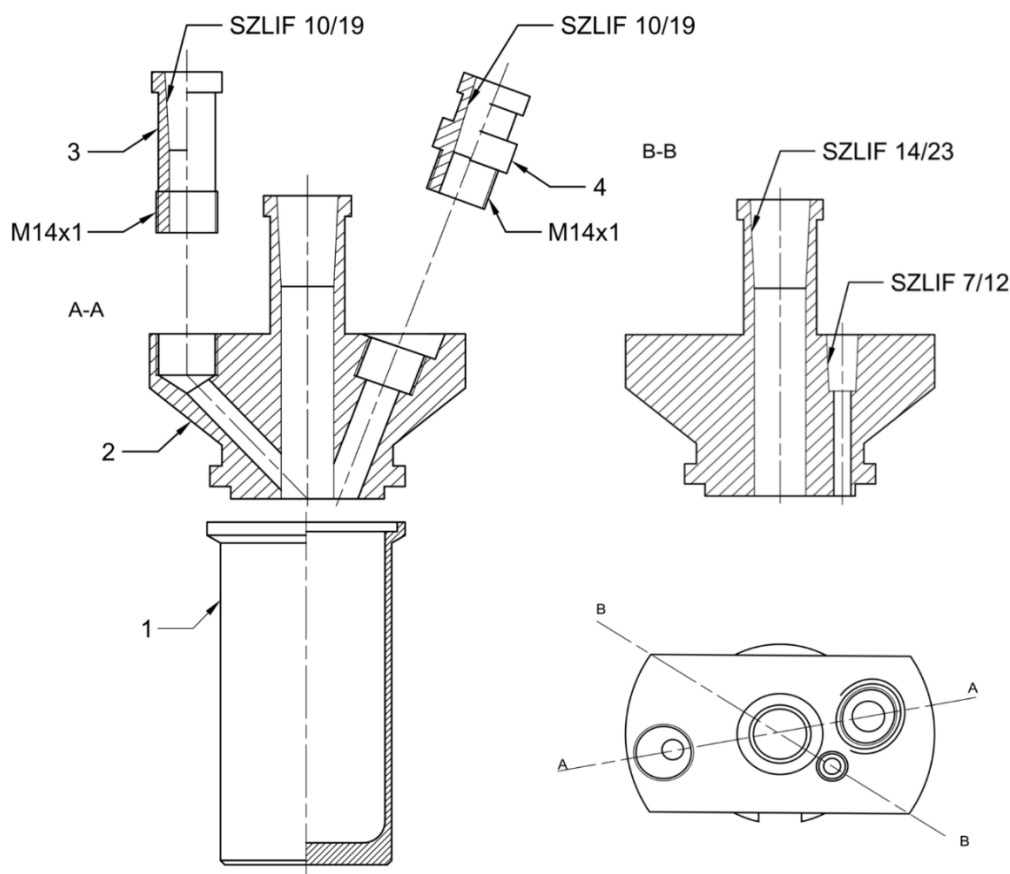
8. Wykaz stosowanej aparatury

W pracy wykorzystano zautomatyzowane reaktory chemiczne, pozwalające na precyzyjną i powtarzalną kontrolę parametrów procesowych. Urządzenia te mogą wykonywać proces według zaplanowanego programu bez konieczności ingerencji użytkownika. W przypadku obu systemów wykonano kalibrację czujników temperatury. Jako wzorzec przyjęto wrzenie wody demineralizowanej. Czujniki po kalibracji wskazywały temperaturę z dokładnością $\pm 0,01^{\circ}\text{C}$ względem wzorca.

8.1. Zautomatyzowane reaktory MultiMax

System zautomatyzowanych reaktorów chemicznych MultiMax produkcji Mettler Toledo umożliwia jednoczesne wykorzystanie 4 niezależnych reaktorów. Wykorzystano reaktor własnego projektu (Rysunek 4) bazującego na niedostępnych handlowo reaktorach oryginalnych. Stosowano korpus reaktora o pojemności roboczej 50 mL wykonany ze stopu hastelloy C276 oraz pokrywę reaktora wykonaną z PTFE. Reaktor wyposażono w wirnikowe mieszadło mechaniczne wykonane ze stopu hastelloy C22 (Mettler Toledo), czujniki Pt100 (Czaki THERMO-PPRODUCT) oraz chłodnicę zwrotną lub aparat Deana-Starka. Chłodnice zasilano wodą o temperaturze 10°C z termostatu (Lauda Ecoline E200). Wał mieszadła napędzano silnikami z przekładnią dedykowaną do cieczy lepkich (Mettler Toledo).

CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA
Wykaz stosowanej aparatury



Rysunek 4 Reaktor własnego projektu, 1 – korpusu reaktora (Hastelloy C276), 2 – pokrywa reaktora (PTFE), 3 – długi króciec (PTFE), 4 – krótki króciec (PTFE)

8.2. Zautomatyzowany reaktor LabMax

System zautomatyzowanego reaktora LabMax wyposażony jest w jeden reaktor o znacznie większej objętości niż w przypadku reaktorów MultiMax. Wykorzystano szklane reaktory 600 mL i 2 L, oba z płaszczami grzejnymi. Reaktor wyposażono w mechaniczne mieszadło kotwicowe ze stopu hastelloy C22 (Mettler Toledo), czujnik temperatury Pt100 w pochwie ze stopu hastelloy C22 (Mettler Toledo) oraz aparat Deana-Starka. Ciśnienie w reaktorze obniżano za pomocą zewnętrznej pompki wodnej kontrolowanej za pomocą regulatora ciśnienia (Buchi B-720). Zadane ciśnienie utrzymywano z dokładnością ± 5 mBar. Chłodnicę aparatu Deana-Starka oraz system LabMax chłodzono za pomocą agregatu chłodniczego (Huber Unichiller 040T-H) utrzymywano temperaturę medium (olej silikonowy Huber M20.195/235.20) na poziomie 10°C. System LabMax wyposażony jest dodatkowo w wewnętrzny system grzewczo-chłodzący bazujący na tym samym medium. Ponadto w urządzeniu znajduje się 5 L rezerwuuar medium o temperaturze pokojowej służący do gwałtownego chłodzenia płaszcza reaktora.

9. Procedury laboratoryjne

9.1. Wstępne syntezy poli(sebacynianu gliceryny) i poli(bursztynianu gliceryny) w skali laboratoryjnej

Do 50 mL reaktora systemu MultiMax odważono reagenty (Tabela 11 i Tabela 12). Korpus łączy się z pokrywą wyposażoną w wał mieszadła i czujnik temperatury. Następnie umieszcza się go w systemie MultiMax. Reaktor wyposaża się w chłodnicę zwrotną lub aparat Deana-Starka. Na wale mieszadła umieszcza się silnik sterowany automatycznie. Za pomocą oprogramowania przeprowadza się syntezę według programu:

1. Dogrzanie do 150°C w 15 min, rozpędzenie mieszadła do 250 rpm w 6 sek.
2. Utrzymanie warunków przez 24 h.
3. Chłodzenie do 25°C przez 5 min.
4. Opróżnienie reaktora.

Każdą z reakcji przeprowadzono w dwóch wariantach, tj. bez (chłodnica zwrotna) oraz z odbieraniem produktu małowcząsteczkowego (aparat Deana-Starka).

Tabela 11 Skład mieszaniny reakcyjnej wstępnych syntez PGS w reaktorze 50 mL

lp.	stosunek grup funkcyjnych OH/COOH	masa gliceryny, g	masa drugiego reagenta, g	szarża, g
synteza z kwasu sebacynowego				
1	0,50	4,61	30,39	35,00
2	0,75	6,49	28,51	35,00
3	1,00	8,15	26,85	35,00
4	1,50	10,95	24,05	35,00
5	2,00	13,22	21,78	35,00
synteza z sebacynianu dimetylu				
6	0,50	4,12	30,88	35,00
7	0,75	5,83	29,17	35,00
8	1,00	7,37	27,63	35,00
9	1,50	10,00	25,00	35,00
10	2,00	12,17	22,83	35,00

Tabela 12 Skład mieszaniny reakcyjnej wstępnych syntez PGSu w reaktorze 50 mL

lp.	stosunek grup funkcyjnych OH/COOH	masa gliceryny, g	masa drugiego reagenta, g	szarża, g
synteza z kwasu bursztynowego				
11	0,50	7,22	27,78	35,00
12	0,75	9,82	25,18	35,00
13	1,00	11,97	23,03	35,00
14	1,50	15,34	19,66	35,00
15	2,00	17,84	17,16	35,00
synteza z bezwodnika kwasu bursztynowego				
16	0,50	8,22	26,78	35,00
17	0,75	11,03	23,97	35,00
18	1,00	13,31	21,69	35,00
19	1,50	16,77	18,23	35,00
20	2,00	19,28	15,72	35,00
synteza z bursztynianu dimetylu				
21	0,50	6,08	28,92	35,00
22	0,75	8,39	26,61	35,00
23	1,00	10,35	24,65	35,00
24	1,50	13,53	21,47	35,00
25	2,00	15,98	19,02	35,00

9.2. Syntezy poli(sebacynianu gliceryny) katalizowane kwasem *p*-toluenosulfonowym

Syntezę przeprowadzono w kolbie okrągłodennej o pojemności 50 mL. Do kolby odważono glicerynę i kwas sebacynowy w równomolowym stosunku grup funkcyjnych. Następnie odważano katalizator. Zawartość katalizatora stanowiła procent wagowy sumy mas reagentów (Tabela 13). Kolbę ogrzewano w łaźni olejowej za pomocą płyty grzewczej z mieszadłem magnetycznym IKA RET basic (150 rpm, 150°C). Pomiar temperatury odbywał się za pomocą czujnika IKA ETS-D5 sprzężonego z płytą grzewczą i umieszczonego w szklanej pochwie wewnątrz mieszaniny reakcyjnej. Po całkowitym stopieniu reagentów i otrzymaniu mieszaniny homogenicznej obniżano ciśnienie do 100 mBar za pomocą pompki wodnej. Ciśnienie regulowano za pomocą regulatora Buchi B-720 utrzymując zadaną wartość z dokładnością ± 5 mBar.

Tabela 13 Skład mieszaniny reakcyjnej wstępnych syntez PGS katalizowanych PTSA

lp.	masa gliceryny, g	masa kw. sebacynowego, g	%wag. PTSA
1	8,15	26,85	0
2	8,15	26,85	0,1
3	8,15	26,85	1
4	8,15	26,85	3

9.3. Syntezy poli(sebacynianu gliceryny) w 10-krotnie powiększonej skali

Syntezy prowadzono w zautomatyzowanym reaktorze 600 mL LabMax firmy Mettler Toledo. Płaszcz reaktora rozgrzewano do 50°C. W tym czasie do reaktora odważono kwas sebacynowy (269 g, 1,33 mol) oraz glicerynę (82 g, 65 mL, 0,89 mol) zapewniając równomolowy stosunek grup funkcyjnych. Dodawano katalizator PTSA w ilości 0,1% wag. względem sumy masy monomerów. Katalizator stosowano w formie roztworu etanolowego o stężeniu 0,35 g/mL (dodawano 1,0 mL do mieszaniny reakcyjnej). Po odważeniu wszystkich składników mieszaniny reakcyjnej rozpędzono mieszadło do 50 rpm w ciągu 1 min. Następnie proces prowadzono według sekwencji:

1. Dogrzanie do 100°C w 17,5 min, rozpędzenie mieszadła do 100 rpm w 5 min.
2. Dogrzanie do temperatury zadanej (Tabela 14) w 5 min, rozpędzenie mieszadła do 150 rpm w 5 min.
3. Utrzymywanie warunków przez zadany czas (Tabela 14), po 15 min od osiągnięcia temperatury zadanej obniżenie ciśnienia do 100 mBar.
4. Wyrównanie ciśnienia, opróżnienie reaktora przez zawór spustowy.
5. Chłodzenie płaszcza reaktora do temperatury 70°C.

Tabela 14 Parametry procesów syntezy PGS w reaktorze 600 mL

lp.	temperatura zadana, °C	czas zadany, min	czas eksperymentalny, min
1	120	-	294
2	140	-	147
3	160	-	94
4	145	105	103
5	145	110	117
6	145	115	123

W trakcie prowadzenia syntezy pobierano próbki w interwale czasowym 15 min, z tym, że ostatnią próbkę pobierano po opróżnieniu reaktora. W pierwszych trzech reakcjach (Tabela 14) produkt spuszczano po osiągnięciu dużego wzrostu lepkości w celu uniknięcia żelowania. Czas kolejnych reakcji określono na podstawie obliczonego modelu. Próbkę pobierano od momentu uzyskania mieszaniny homogenicznej. Podczas pobierania próbki zatrzymywano mieszadło, wyrównywano ciśnienie, pobierano próbkę za pomocą bagietki szklanej, włączano mieszadło i obniżano ciśnienie. Cała operacja trwała nie dłużej niż 1 min, mierząc od momentu zatrzymania do ponownego włączenia mieszadła. Dzięki rejestracji parametrów przez program określono rzeczywisty czas pobrania próbki zaokrąglając z dokładnością do minuty.

9.4. Eksperymentalna symulacja procesu przemysłowego

Proces prowadzono w zautomatyzowanym reaktorze 600 mL LabMax firmy Mettler Toledo. Przygotowano porcje kwasu sebacynowego i gliceryny do każdej z reakcji. Porcja kwasu sebacynowego stanowiła 269 g, 1,33 mol, porcja gliceryny 82 g, 65 mL, 0,89 mol. Zmieszanie porcji ze sobą zapewnia równomolowy stosunek grup funkcyjnych. Płaszcz reaktora rozgrzewano do 50°C, w reaktorze umieszczano porcję kwasu i gliceryny. Katalizator stosowano w formie roztworu etanolowego o stężeniu 0,35 g/mL (dodawano 1,0 mL do mieszaniny reakcyjnej, 0,1% wag.). Następnie proces prowadzono według sekwencji:

1. Rozpędzenie mieszadła do 50 rpm w 1 min, dodanie katalizatora, wymieszanie reagentów przez 5 min.
2. Dogrzanie do 100°C w 17,5 min, rozpędzenie mieszadła do 100 rpm w 5 min.
3. Dogrzanie do temperatury 145°C w 5 min, rozpędzenie mieszadła do 150 rpm w 5 min.
4. Utrzymywanie warunków przez 115 min, po 15 min od osiągnięcia temperatury zadanej obniżenie ciśnienia do 100 mBar.
5. Wyrównanie ciśnienia, zatrzymanie mieszadła, opróżnienie reaktora przez zawór spustowy.
6. Chłodzenie płaszcza reaktora do temperatury 70°C.
7. Załadunek drugiej porcji kwasu i gliceryny.
8. Powtórzenie sekwencji z punktów 1-6.
9. Załadunek trzeciej porcji kwasu i gliceryny.
10. Powtórzenie sekwencji z punktów 1-6.

Próbki pobierano jak w przypadku syntez PGS w reaktorze 600 mL.

9.5. Synteza poli(sebacynianu gliceryny) w 40-krotnie powiększonej skali

Syntezę prowadzono w zautomatyzowanym reaktorze 2 L LabMax firmy Mettler Toledo. Płaszcz reaktora rozgrzewano do 50°C. W tym czasie do reaktora odważono kwas sebacynowy (1077 g, 5,31 mol) oraz glicerynę (326 g, 259 mL, 3,54 mol) zapewniając równomolowy stosunek grup funkcyjnych. Katalizator stosowano w formie roztworu etanolowego o stężeniu 0,35 g/mL (dodawano 4,0 mL do mieszaniny reakcyjnej, 0,1% wag.). Proces realizowano według następującej sekwencji:

1. Ogrzewanie płaszcza do 120°C w 5 min. Przejście do następnego kroku jeśli temperatura mieszaniny reakcyjnej osiągnie co najmniej 60°C.
2. Ogrzewanie płaszcza do 145°C w 5 min. Przejście do następnego kroku jeśli temperatura mieszaniny reakcyjnej osiągnie co najmniej 100°C.
3. Ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej do 120°C w 5 min. Rozpędzanie mieszadła do 50 rpm w 1 min.
4. Utrzymanie parametrów przez 75 min.
5. Rozpędzanie mieszadła do 100 rpm w 1 min.
6. Utrzymanie parametrów przez 1 min.
7. Zatrzymanie mieszadła, dodanie katalizatora w 30 sek, włączenie mieszadła.
8. Ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej do 145°C w 5 min. Rozpędzanie mieszadła do 150 rpm w 5 min.
9. Utrzymywanie parametrów przez 15min.
10. Obniżenie ciśnienia do 100 mBar, utrzymanie parametrów przez 77,5 min.
11. Wyrównanie ciśnienia i opróżnienie reaktora przez zawór spustowy.
12. Chłodzenie płaszcza do 70°C.

Próbki pobierano jak w przypadku syntez PGS w reaktorze 600 mL.

9.6. Synteza poli(bursztynianu gliceryny) w 40-krotnie powiększonej skali

Syntezę prowadzono w zautomatyzowanym reaktorze 2 L LabMax firmy Mettler Toledo. Płaszcz reaktora rozgrzewano do 50°C. W tym czasie do reaktora odważono kwas bursztynowy (921 g, 7,8 mol) oraz glicerynę (479 g, 380 mL, 5,2 mol) zapewniając równomolowy stosunek grup funkcyjnych. Katalizator stosowano w formie roztworu etanolowego o stężeniu 0,35 g/mL (dodawano 4,0 mL do mieszaniny reakcyjnej, 0,1% wag.). Proces realizowano według następującej sekwencji:

1. Ogrzewanie płaszcza do 120°C w 5 min. Przejście do następnego kroku jeśli temperatura mieszaniny reakcyjnej osiągnie co najmniej 60°C.
2. Ogrzewanie płaszcza do 145°C w 5 min. Przejście do następnego kroku jeśli temperatura mieszaniny reakcyjnej osiągnie co najmniej 80°C.
3. Rozpędzenie mieszadła do 50 rpm w 1 min. Przejście do następnego kroku jeśli temperatura mieszaniny reakcyjnej osiągnie co najmniej 100°C.
4. Ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej do 120°C w 5 min. Rozpędzanie mieszadła do 100 rpm w 5 min.
5. Utrzymanie parametrów przez 30 min.
6. Zatrzymanie mieszadła, dodanie katalizatora w 30 sek., włączenie mieszadła.
7. Ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej do 145°C w 5 min. Rozpędzanie mieszadła do 150 rpm w 5 min.
8. Utrzymywanie parametrów przez 15 min.
9. Obniżenie ciśnienia do 100 mBar, utrzymanie parametrów przez 30 min.
10. Wyrównanie ciśnienia i opróżnienie reaktora przez zawór spustowy.
11. Chłodzenie płaszcza do 70°C.

Próbki pobierano jak w przypadku syntez PGS w reaktorze 600 mL.

9.7. Syntezy poli(butenodianu gliceryny) w skali laboratoryjnej

Do reaktora systemu MultiMax o poj. 50 mL odważono pierwszą porcję bezwodnika i glicerynę (Tabela 15). Reaktor łączy się z pokrywą wyposażoną w wał mieszadła i czujnik temperatury. Następnie umieszcza się w systemie MultiMax. Reaktor wyposaża się w chłodnicę zwrotną. Na wale mieszadła umieszcza się silnik sterowany automatycznie. Za pomocą oprogramowania przeprowadza się syntezę według sekwencji:

1. Dogrzanie do 150°C w 15 min, rozpędzenie mieszadła do 250 rpm w 6 sek.
2. Utrzymanie parametrów przez 2 h 45 min.
3. Dodanie drugiej porcji bezwodnika (Tabela 15).
4. Doprowadzenie mieszaniny reakcyjnej do temperatury T (Tabela 15) w 10 min.
5. Utrzymywanie parametrów przez czas t (Tabela 15).
6. Zamiana chłodnicy zwrotnej na aparat Deana-Starka i obniżenie ciśnienia do 100 mBar po 15 min od wprowadzenia drugiej porcji bezwodnika.
7. Wyrównanie ciśnienia i opróżnienie reaktora.

Tabela 15 Parametry syntez PGB w reaktorze 50 mL

lp.	$T, ^\circ\text{C}$	t, h	sotosunek molowy bezwodnik/gliceryna	masa bezwodnika, g (I porcja; II porcja)	masa gliceryny, g
1	130	3	0,8	9,20; 9,20	21,60
2	130	3	1,2	7,50; 15,00	17,60
3	170	3	0,8	9,20; 9,20	21,60
4	170	3	1,2	7,50; 15,00	17,60
5	150	2	0,8	9,20; 9,20	21,60
6	150	2	1,2	7,50; 15,00	17,60
7	150	4	0,8	9,20; 9,20	21,60
8	150	4	1,2	7,50; 15,00	17,60
9	130	2	1,0	8,30; 12,45	19,49
10	170	2	1,0	8,30; 12,45	19,49
11	130	4	1,0	8,30; 12,45	19,49
12	170	4	1,0	8,30; 12,45	19,49
13	150	3	1,0	8,30; 12,45	19,49
14	150	3	1,0	8,30; 12,45	19,49
15	150	3	1,0	8,30; 12,45	19,49
16	130	2	1,2	7,50; 15,00	17,60
17	130	2	1,2	7,50; 15,00	17,60

9.8. Synteza poli(butenodianu gliceryny) w 40-krotnie powiększonej skali

Wariant II etapowy

Syntezę prowadzono w zautomatyzowanym reaktorze 2 L LabMax firmy Mettler Toledo. Płaszcz reaktora rozgrzewano do 25°C. W tym czasie do reaktora odważono bezwodnik maleinowy (262 g, 2,67 mol) oraz glicerynę (615 g, 488 mL, 6,67 mol). Reaktor wyposażono w chłodnicę zwrotną. Proces realizowano według następującej sekwencji:

1. Ogrzewanie płaszcza do 125°C w 5 min. Przejście do następnego kroku jeśli temperatura mieszaniny reakcyjnej osiągnie co najmniej 30°C.
2. Ogrzewanie płaszcza do 150°C w 5 min. Rozpędzenie mieszadła do 50 rpm w 1 min. Przejście do następnego kroku jeśli temperatura mieszaniny reakcyjnej osiągnie co najmniej 130°C.
3. Ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej do 150°C w 5 min. Rozpędzanie mieszadła do 150 rpm w 5 min.
4. Utrzymanie parametrów przez 2 h 45 min.
5. Dodanie bezwodnika maleinowego (524 g, 5,34 mol) w czasie 5 min.
6. Chłodzenie mieszaniny reakcyjnej do 130°C w 10 min.
7. Utrzymywanie parametrów przez 5 min.
8. Obniżenie ciśnienia do 100 mBar, utrzymanie parametrów przez 1 h 55 min.
9. Wyrównanie ciśnienia i opróżnienie reaktora przez zawór spustowy.
10. Chłodzenie płaszcza do 70°C.

Wariant I etapowy

Syntezę prowadzono w zautomatyzowanym reaktorze 2 L LabMax firmy Mettler Toledo. Płaszcz reaktora rozgrzewano do 25°C. W tym czasie do reaktora odważono bezwodnik maleinowy (861 g, 8,78 mol) oraz glicerynę (539 g, 428 mL, 5,85 mol). Reaktor wyposażono w chłodnicę zwrotną. Proces realizowano według następującej sekwencji:

1. Ogrzewanie płaszcza do 125°C w 5 min. Przejście do następnego kroku jeśli temperatura mieszaniny reakcyjnej osiągnie co najmniej 30°C.
2. Ogrzewanie płaszcza do 150°C w 5 min. Rozpędzenie mieszadła do 50 rpm w 1 min. Przejście do następnego kroku jeśli temperatura mieszaniny reakcyjnej osiągnie co najmniej 130°C.
3. Ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej do 145°C w 5 min. Rozpędzanie mieszadła do 150 rpm w 5 min.
4. Utrzymanie parametrów przez 15 min
5. Obniżenie ciśnienia do 100 mBar i utrzymanie warunków przez 1,5 h
6. Dodanie bezwodnika maleinowego (524 g, 5,34 mol) w czasie 5 min.
7. Wyrównanie ciśnienia i opróżnienie reaktora przez zawór spustowy.
8. Chłodzenie płaszcza do 70°C.

9.9. Sieciowanie termiczne prepolimerów

Do szklanych fiolek odważono ok. 1 g prepolimeru PGS lub PGSu otrzymanego poprzez syntezę z odpowiedniego kwasu pod chłodnicą zwrotną (150°C, 24 h). Fiolkę pozostawiano otwartą lub zamykano szklanym korkiem. Próbki umieszczono w suszarce (Wamed SUP 100W) i sieciowano w temperaturze 150°C przez 24 h z wymuszonym obiegiem powietrza.

9.10. Prasowanie tłoczne

Badania realizowano we współpracy z dr inż. Bartłomiejem Kryszakiem z Katedry Inżynierii i Technologii Polimerów Politechniki Wrocławskiej.

Próbki prasowano na prasie hydraulicznej (LP30-B firmy Labtech Engineering Co., Ltd.). Prepolimer umieszczano w formie ze stali nierdzewnej 316L, którą stanowiła ramka o szerokości 40 mm i wymiarach pola roboczego 40x40 mm lub 220x220 mm oraz grubości 2 mm. Prasę oddzielano od formy za pomocą zbrojonej włóknem szklanym tkaniny PTFE o grubości 0,3 mm. Prasowanie wykonywano pod ciśnieniem 50 bar w stałej temperaturze i określonym czasie. Badano zakres temperatur 120–270°C w czasach 1,0–110,0 min.

Optymalne warunki prasowania:

1. wstępne sieciowanie w suszarce (Wamed SUP 100W) z wymuszonym obiegiem (PGS: 145°C, 30 min, PGSu 145°C 40 min);
2. prasowanie: 200°C, 95 min.

Wyprasowane kształtki sieciowano termicznie w temperaturze 150°C przez 0, 0,5, 1, 2, 3, 6, 12 h w celu przygotowania próbek o różnej zawartości fazy usieciowanej do badań cytotoksyczności.

9.11. Sieciowanie chemiczne żywicy poli(butenodianu gliceryny)

Do sieciowania wykorzystywano 50% roztwory żywicy PGB oraz aminy w THF. Roztwory żywic rozpuszczano przez 24 h z wykorzystaniem wytrząsarki Heidolph ProMax (150 rpm, 25°C). Roztwory sporządzano z 1,00 g polimeru. Do roztworu polimeru dodawano sporządzony roztwór aminy (Tabela 16). Intensywnie wstrząsano, następnie powstały osad formowano ręcznie na formie teflonowej. Osad utwardzano przez 12 h w 80°C w suszarce z wymuszonym obiegiem powietrza (Wamed SUP 100W).

Tabela 16 Zawartość amin w roztworach do sieciowania chemicznego poli(butenodianu gliceryny)

lp.	masa aminy, g	rodzaj aminy
1	0,25	trietylenotetraamina
2	0,35	
3	0,44	
4	0,54	
5	0,63	
6	0,73	spermina
7	0,61	
8	0,59	spermidyna

10. Metody analityczne

10.1. Spektroskopia w podczerwieni z transformatą Fouriera

Widma zmierzono za pomocą spektrometru Bruker Alpha II Platinum. Pomiar wykonywano techniką osłabionego całkowitego odbicia w podczerwieni (ATR, ang. *Attenuated Total Reflectance*). Wykonano i uśredniono 32 skany w zakresie 4000–400 cm⁻¹ analizując każdą próbkę.

poli(sebacynian gliceryny)

FTIR (ATR, cm⁻¹): 3428, 2955, 2894, 1732, 1167, 1045

poli(sebacynian gliceryny) (prasowana folia)

FTIR (ATR, cm⁻¹): 3468, 2928, 2854, 1733, 1159, 1094

poli(bursztynian gliceryny)

FTIR (ATR, cm⁻¹): 3450, 2959, 2897 1711, 1155, 1028

poli(bursztynian gliceryny) (prasowana folia)

FTIR (ATR, cm⁻¹): 3486, 2959, 2895, 1725, 1144, 1098

poli(butenodian gliceryny)

FTIR (ATR, cm⁻¹): 3439, 2959, 2898, 1710, 1640, 1159, 1037

poli(butenodian gliceryny) (po addycji)

FTIR (ATR, cm⁻¹): 3308, 2945, 2875, 1720, 1632, 1585 1164, 1023

10.2. Spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego

Widma zmierzono za pomocą spektrometru Agilent 400 MHz. Pomiar wykonywano w rozpuszczalniku DMSO-d₆ z dodatkiem TMS, który posłużył jako wzorzec wewnętrzny do obliczeń ilościowych. Przygotowywano roztwory polimerów o stężeniu 130–150 mg/mL. Rozpuszczanie trwało 24 h w temperaturze pokojowej przy użyciu wytrząsarki Heidolph Multi Reax z nastawą 300 rpm.

Do obliczeń na podstawie widma ^1H NMR całkowane sygnały normalizowano względem liczby protonów, widma jądra ^{13}C mierzono z odjęciem jądrowego efektu Overhausera (^{13}C NMR-NOE). Do obliczeń stosowano poniższe wzory (Tabela 17). Niepewność pomiarową określano na zasadzie niepewności złożonej, przy czym niepewność całkowania sygnałów określono na podstawie odchylenia standardowego całkowania sygnału karbonylu (0,0030).

Tabela 17 Wzory stosowane w obliczeniach na podstawie widm NMR

przereagowanie grup OH, ^{13}C -NOE (PGS, PGSu, PGB)	$pOH = \frac{2L_{1,3} + 3D + T_1 + 2L_{1,2} + T_2}{3(L_{1,3} + D + T_1 + L_{1,2} + T_2 + G)} \quad (9)$
przereagowanie pierwszorzędowych grup OH, ^{13}C -NOE (PGS, PGSu, PGB)	$pOH-1 = \frac{2L_{1,3} + 2D + T_1 + L_{1,2}}{2(L_{1,3} + D + T_1 + L_{1,2} + T_2 + G)} \quad (10)$
przereagowanie drugorzędowych grup OH, ^{13}C -NOE (PGS, PGSu, PGB)	$pOH-2 = \frac{D + L_{1,2} + T_2}{L_{1,3} + D + T_1 + L_{1,2} + T_2 + G} \quad (11)$
konwersja gliceryny, ^{13}C -NOE (PGS, PGSu, PGB)	$G_{conv.} = 1 - \frac{G}{L_{1,3} + D + T_1 + L_{1,2} + T_2} \quad (12)$
przereagowanie grup COOH, ^{13}C -NOE (PGS, PGSu)	$pCOOH = \frac{E}{E + K} \quad (13)$
przereagowanie grup COOMe, ^{13}C -NOE (PGS, PGSu)	$pCOOH = \frac{E}{E + K + E_{Me}} \quad (14)$
przereagowanie grup COOH, ^1H NMR (PGB)	$pCOOH = \frac{2(P_Z + P_E) + M_Z + M_E}{2(P_Z + M_Z + K_Z + P_E + M_E + K_E)} \quad (15)$
stopień rozgałęzienia, ^{13}C -NOE (PGS, PGSu, PGB)	$DB = \frac{D}{D + L_{1,3} + L_{1,2}} \quad (16)$
zawartość procentowa i -tego glicerydu, ^{13}C -NOE (PGS, PGSu, PGB)	$i = \frac{i}{L_{1,3} + D + T_1 + L_{1,2} + T_2} \times 100\% \quad (17)$
procent izomeryzacji, ^1H NMR (PGB)	$i = \{ L_{1,3} ; D ; T_1 ; L_{1,2} ; T_2 \}$ $izo = \frac{P_E + M_E + K_E}{P_Z + M_Z + K_Z + P_E + M_E + K_E} \times 100\% \quad (18)$

Do pomiarów samoobsługowych wynajęto spektrometr z zespołu prof. dr hab. inż. Karola Greli z Centrum Nauk Biologiczno-Chemicznych Uniwersytetu Warszawskiego. Eksperymentalnie wyznaczono parametry pomiarowe pozwalające na analizę ilościową widm (Tabela 18). Możliwe przez użytkownika zmienne do edycji to: czas relaksacji, liczba skanów oraz liczba inkrementów. W eksperymentach COSY, TOCSY i HMBC korzystano z ustawień domyślnych.

Tabela 18 Podstawowe parametry eksperymentów magnetycznego rezonansu jądrowego

eksperyment	czas akwizycji, sek.	czas relaksacji, sek.	liczba skanów	liczba inkrementów
1D ^1H	2,6	2	8	-
1D ^{13}C , ^{13}C -NOE, DEPT135, DEPT90	1,3	5	256	-
2D COSY	0,15	2	128	2
2D TOCSY	0,15	2	200	2
2D HSQC	0,15	1	4	128
2D HMBC	0,15	1	4	200

poli(sebacynian gliceryny)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1,22 (s, 8H), 1,47 (s, 4H), 2,16 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,46 (d, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,95 (m, 4H), 4,10 (m, 4H), 4,21 (m, 4H), 4,91 (m, 1H), 5,16 (s, 1H), 5,22 (s, 1H)

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 25, 29, 34, 60, 62, 63, 65, 66, 67, 69, 70, 72, 73, 76, 173, 175

poli(bursztynian gliceryny)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 2,40 (s, 2H), 2,56 (s, 4H), 3,34 (m, 2H), 3,47 (d, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,97 (m, 4H), 4,18 (m, 4H), 4,21 (m, 4H), 4,91 (m, 1H), 5,16 (s, 1H), 5,22 (s, 1H)

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 29, 60, 62, 63, 66, 67, 69, 70, 72, 73, 76, 172, 174

poli(butenodian gliceryny)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 3,33 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 4,06 (m, 4H), 4,17 (m, 4H), 4,32 (m, 4H), 4,79 (m, 1H), 5,00 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,52 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,84 (m, 2H)

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 60, 63, 64, 66, 67, 70, 72, 73, 77, 129, 130, 134, 165, 167

poli(butenodian gliceryny) (po addycji)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1,74 (s, 3H), 2,48 (s, 8H) 3,33 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,58 (s, 1H) 3,68 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 4,06 (m, 4H), 4,17 (m, 4H), 4,32 (m, 4H), 4,79 (m, 1H), 5,00 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,52 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,84 (m, 2H)

10.3. Chromatografia wykluczenia

Pomiary przeprowadzono za pomocą urządzenia HPLC Easy Mate 3000 wyposażonego w kolumny Tosoh Bioscience (przedkolumna cat. 17368, dwie kolumny cat. 17355) oraz detektor refraktometryczny Shodex RI-101. Eluent stanowił THF, przepływ wynosił 0,8 mL/min, stosowano temperaturę 30°C i nastrzyk 100 µL. Próbkę przygotowano przez rozpuszczenie polimeru w eluencie (15 mg/mL) z wytrząsaniem na wytrząsarce Heidolph ProMax 1020 (150 rpm, 30°C). Po 24 h próbki filtrowano za pomocą filtrów PTFE 0,45 µm i poddawano analizie. Urządzenie kalibrowano za pomocą wzorców PEG (EasyVials, Agilent).

10.4. Skaningowa kalorymetria różnicowa

Pomiar wykonano za pomocą kalorymetru Q2000 TA Instruments w aluminiowym naczynku w przepływie azotu 50 mL/min. Odważano ok. 0,5 mg próbki. Próbkę kondycjonowano w temperaturze -90°C, następnie ogrzewano do 200°C (cykl I), chłodzono do temperatury -90°C (cykl II) i ogrzewano do temperatury 200°C (cykl III). W trakcie cykli pomiarowych temperaturę zmieniano z szybkością 10°C/min.

10.5. Analiza termograwimetryczna

Pomiar wykonano za pomocą termograwimetru SDT Q600 TA Instruments w aluminiowym naczynku w przepływie azotu 100 mL/min. Odważano ok. 2,0 mg próbki. Próbkę ogrzewano do temperatury 500°C z szybkością 10°C/min.

10.6. Analiza zawartości fazy usieciowanej

Pomiar zawartości fazy usieciowanej (ang. *Gel Content*) wykonano przez odważenie ok. 0,5 g próbki i umieszczenia w szczelnym pojemniku zawierającym 30 mL metanolu. Pojemnik wytrząsano przez 24 h na wytrząsarce Heidolph ProMax 1020 (100 rpm, 25°C). Następnie próbkę suszono do stałej masy i ważono. Zawartość fazy usieciowanej wyznaczono ze wzoru:

$$GelCon. = \frac{m_s}{m_0} \cdot 100\% \quad (19)$$

gdzie: m_0 – próbka przed analizą, m_s – próbka wysuszona po analizie

Wykonywano trzy powtórzenia, wynik uśredniano, niepewność pomiaru stanowi odchylenie standardowe.

10.7. Analiza równowagowego współczynnika pęcznienia

Równowagowy współczynnik pęcznienia (ESR, ang. *equilibrium swelling ratio*) określano przez odważanie ok. 0,5 g próbki i umieszczanie w szczelnym naczyniu zawierającym 30 mL analizowanego rozpuszczalnika. Pojemnik wytrząsano przez 24 h na wytrząsarce Heidolph ProMax 1020 (100 rpm, 25°C). Następnie ważono. Równowagowy współczynnik pęcznienia wyznaczono na podstawie wzoru:

$$ESR = \frac{m_n}{m_0} \cdot 100\% \quad (20)$$

gdzie: m_0 – próbka przed analizą, m_n – próbka nasączona

Wykonywano trzy powtórzenia, wynik uśredniano, niepewność pomiaru stanowi odchylenie standardowe.

10.8. Analiza zwilżalności oraz swobodnej energii powierzchniowej

Analizy dokonano na podstawie kąta zwilżania wody oraz diiodometanu. Próbkę umieszczano na horyzontalnym stoliku mikroskopowym. Za pomocą strzykawki umieszczano na powierzchni kroplę rozpuszczalnika i wykonywano zdjęcie kamerą mikroskopową Nikon w programie ToupView. Określano kąt zwilżania poprzez pomiar kąta pomiędzy podłożem a styczną prowadzoną z punktu kontaktu kropli i podłoża. Mierzono kąt wewnątrz kropli. Swobodną energię powierzchniową wyznaczono przy pomocy metody Owensa-Wendta. Zgodnie z równaniami:[212]

$$\gamma_s = \gamma_s^d + \gamma_s^p \quad (21)$$

$$\gamma_s^d = \left(\frac{\gamma_d(\cos\theta_d + 1)\sqrt{\gamma_w^p} - \gamma_w(\cos\theta_w + 1)\sqrt{\gamma_d^p}}{2\left(\sqrt{\gamma_d^d\gamma_w^p} - \sqrt{\gamma_w^d\gamma_d^p}\right)} \right)^2 \quad (22)$$

$$\gamma_s^p = \left(\frac{\gamma_w(\cos\theta_w + 1) - 2\sqrt{\gamma_s^d\gamma_w^d}}{2\sqrt{\gamma_w^p}} \right)^2 \quad (23)$$

gdzie: γ_s – swobodna energia powierzchniowa (SEP) badanego materiału, γ_s^d – stała dyspersyjna badanego materiału, γ_s^p – stała polarna badanego materiału, γ_d – SEP diiodometanu (50,8 mJ/m²), γ_d^d – składowa dyspersyjna diiodometanu (50,8 mJ/m²), γ_d^p – składowa polarna diiodometanu (0 mJ/m²), θ_d – kąt zwilżania diiodometanem, γ_w – SEP wody (72,8 mJ/m²), γ_w^d – składowa dyspersyjna wody (21,8 mJ/m²), γ_w^p – składowa polarna wody (51 mJ/m²), θ_w – kąt zwilżania wodą,

Wykonywano trzy powtórzenia, wynik uśredniano, niepewność pomiaru stanowi odchylenie standardowe.

10.9. Statyczna próba rozciągania

Badania realizowano we współpracy z dr inż. Bartłomiejem Kryszakiem z Katedry Inżynierii i Technologii Polimerów Politechniki Wrocławskiej.

Próbę statycznego rozciągania przeprowadzono za pomocą maszyny wytrzymałościowej INSTRON 5966 zaopatrzonej w głowicę pomiarową o maksymalnym obciążeniu 10 kN. Badania były przeprowadzane wg normy PN-EN ISO 527 na kształtkach wioselkowych typu 5A (wg normy), które wycinano z badanych materiałów za pomocą wykrojnika marki Zwick Roell. Próbkę manualnie mocowano w stalowych szczękach, a następnie poddawano rozciąganiu statycznemu z szybkością 10 mm/min w temperaturze pokojowej 25°C. Uzyskane dane zostały przetworzone w oprogramowaniu Bluehill 3. Parametry wytrzymałościowe, takie jak moduł Younga (E), wytrzymałość na rozciąganie (R_m), czy odkształcenie względne przy zerwaniu (ε) zostały wyznaczone w zgodzie z definicjami podanymi w normie.

Wykonywano pięć powtórzeń, wynik uśredniano, niepewność pomiaru stanowi odchylenie standardowe.

10.10. Analiza termiczna dynamicznych właściwości mechanicznych

Badania realizowano we współpracy z dr inż. Bartłomiejem Kryszakiem z Katedry Inżynierii i Technologii Polimerów Politechniki Wrocławskiej.

Dynamiczną analizę termomechaniczną przeprowadzono na wybranych materiałach korzystając z urządzenia DMA/SDTA 1⁺ firmy Mettler Toledo. Pomiary zostały wykonane w trybie ściskania na próbkach cylindrycznych o wysokości ok. 2 mm oraz średnicy ok. 12 mm. W celu dobrania odpowiednich oraz jednakowych parametrów pomiarowych obu materiałów przeprowadzono szereg wstępnych eksperymentów, w tym testy przemieszczania odkształceń w temperaturach -50 oraz 100°C. Właściwe pomiary temperaturowe przeprowadzono w zakresie liniowości sprężystej obu materiałów w przedziale temperaturowym -50–250°C, przy częstotliwości 1 Hz oraz amplitudzie odkształcenia 0,15 μm . W celu zapewnienia stabilności pomiaru zastosowano dodatkową statyczną siłę wstępną (ang. *force offset*), którą oszacowano na poziomie 4 N. Dodatkowo przeprowadzono pomiary przemieszczania częstotliwości przy podanych parametrach, w temperaturze pokojowej (25°C).

10.11. Analiza elementarna

Na wadze analitycznej odważano w kapsułkach cynowych kilka próbek wzorca (acetanilid) o masie od 1,2 do 1,6 mg. Następnie przygotowywano po trzy naważki każdej z analizowanych próbek (1,2–1,6 mg). W autosamplerze umieszczano odpowiednio kapsułki cynowe z wzorcem, a następnie próbki, których skład elementarny był wyznaczany. Na początku w aparacie (Vario EL III, Elementar) spalano próbki wzorca, a po uwzględnieniu odpowiednich współczynników przeliczeniowych wyznaczonych na podstawie spalań substancji wzorcowych, aparat wyznaczał zawartość procentową pierwiastków C, H, N, w badanych próbkach. Próbki spalane były w przepływie tlenu.

Wykonywano trzy powtórzenia, wynik uśredniano, niepewność pomiaru stanowi odchylenie standardowe.

10.12. Analiza czasu degradacji

Krażki o średnicy 19 mm i wysokości 2 mm (masa ok. 0,5g) umieszczano w 40 mL buforu fosforanowego (PBS) o pH 7,4 w szczelnym pojemniku. Pojemniki wytrząsano na wytrząsarce Heidolph ProMax 1020 (100 rpm, 37°C). Po określonym czasie degradacji bufor zlewano, próbki suszono do stałej masy (liofilizacja, 0,001mBar, 5 dni, temperatura pokojowa, Labconco Freezone 2.5) i ważono. Porównywano ubytek masy przed i po procesie degradacji.

Analizę degradacji hydrożeli otrzymanych w addycji Michaela prowadzano bez wytrząsania. Stosowano dwa media, PBS oraz kwas solny rozcieńczony do pH 1,5.

Wykonywano trzy powtórzenia, wynik uśredniano, niepewność pomiaru stanowi odchylenie standardowe.

10.13. Test cytotoksyczności

Test cytotoksyczności prowadzono we współpracy z zespołem dr hab. inż. Macieja Pilarka na Wydziale Inżynierii Chemicznej i Procesowej Politechniki Warszawskiej. Badania prowadzono zgodnie z normą ISO 10993–5:2009 oraz ISO 10993–12:2004.

Badania cytotoksyczności prowadzono na standardowo używanych w tym celu komórkach mysich fibroblastów linii L929 (ATCC). Wszystkie czynności przeprowadzono w warunkach sterylnych w komorze laminarnej. Przed rozpoczęciem pracy komora była sterylizowana promieniowaniem UV przez 30 minut. Badane próbki pakowano w worki próżniowe przeznaczone do pakowania żywności i sterylizowano radiacyjnie (1 min, 15 kGy). Sterylizację

prowadzono w Stacji Sterylizacji Radiacyjnej Wyrobów Medycznych i Przeszczepów w Instytucie Chemii i Techniki Jądrowej w Warszawie.

Jako medium hodowlane stosowano pożywkę DMEM o stężeniu glukozy 1,0 g/L suplementowaną 10% obj. dodatkiem FBS oraz 1% obj. dodatkiem Pen Strep.

Pasaż komórek prowadzono przez usunięcie zużytego medium z butelki hodowlanej zawierającej zaadherowane komórki. Następnie monowarstwę komórek w butelce płukano dwukrotnie 5 mL buforu DPBS niezawierającego jonów wapnia i magnezu, w celu usunięcia tych jonów obecnych w pożywce DMEM (jony wapnia i magnezu powodują zmniejszenie aktywności trypsyny). Następnie do naczynia hodowlanego dodano 3 mL roztworu trypsyny w celu odklejenia komórek od dna butelki hodowlanej. Naczynie inkubowano przez 5 min w 37°C w inkubatorze (HF 90 Heal Force). Za pomocą mikroskopu optycznego oceniono stopień odklejenia się komórek od podłoża. Do sporządzonej zawiesiny komórek dodano 10 mL świeżego medium. Następnie zawiesinę przeniesiono do probówki typu Falcon i odwirowano (4500 rpm, 5 min, MPW – 260RH MPW MED. INSTRUMENTS). Supernatant usunięto. Następnie dodano 5 mL świeżego medium do peletu komórek, komórki zawieszono w dodanym medium hodowlanym i posiano do nowych butelek hodowlanych. Posiew inkubowano w 37°C. Procedurę pasażu powtarzano co 48 godzin lub gdy konfluencja komórek w naczyniu hodowlanym wynosiła ponad 80%.

Badane materiały poddano testom cytotoksyczności z wykorzystaniem 24-godzinnych ekstraktów. Przygotowano próbki w kształcie walca o średnicy 9 mm i wysokości 2 mm. Krążki umieszczono w 24-dółkowej płytce. Każdy krążek zalano 1,5 mL medium hodowlanego. Ekstrakcję każdego z badanych materiałów prowadzono w 4 powtórzeniach. Próbkę inkubowano w 37°C przez 24 h.

Przygotowano płytkę 96-dółkową poprzez umieszczenie zawiesiny komórek (10^5 komórek/mL) w wewnętrznych dółkach po 100 μ L na dółek. Skrajnie zewnętrzne dółki płytki wypełniono buforem DPBS, co zapobiega odparowaniu medium hodowlanego. Komórki inkubowano w 37°C przez 24 h. Następnie usunięto medium znad komórek i zalano je ekstraktami pobranymi znad próbek, po 100 μ L na dółek. Jako kontrolę negatywną stosowano dółki uzupełnione świeżym medium. Jako kontrolę pozytywną stosowano dółki uzupełnione 0,1% roztworem odczynnika Triton X-100 w DMEM. Następnie płytkę inkubowano w 37°C przez 24 h.

Po inkubacji dółki płukano dwukrotnie 100 μ L buforu DPBS, a następnie dodano po 150 μ L roztworu odczynnika XTT w medium hodowlanym. Następnie płytkę inkubowano w 37°C przez 4 h. Przeprowadzono pomiar absorbancji (660 nm referencyjna) z wykorzystaniem czytnika płytek wielodółkowych (SPECTROstar^{Nano} BMG LABTECH). Uśredniony wynik kontroli negatywnej stanowi 100% przeżywalności komórek, względem tej wartości określana jest przeżywalność w kontroli pozytywnej oraz próbce. Próbkę cytotoksyczna cechuje się przeżywalnością mniejszą niż

70%. Wykonywano pięć powtórzeń badanej próbki w obrębie jednej analizy oraz trzy powtórzenia całościowe analizy, wynik uśredniano, niepewność pomiaru stanowi odchylenie standardowe.

11. Statystyczne metody obliczeniowe

Obliczenia wykonywano za pomocą oprogramowania StatSoft Statistica (wersja 13.3.721.0) oraz Microsoft Excel (wersja 2301, kompilacja 16026.20146). Korzystano ze standardowych funkcji programów. Eksperymenty planowano z wykorzystaniem funkcji DoE (ang. *Design of Experiments*) w programie Statistica, następnie wyniki analizowano za pomocą metody RSM (ang. *Response Surface Methodology*) w programie Statistica z wykorzystaniem standardowych opcji. Warunki optymalne określano za pomocą dodatku Solver w programie Excel. Stosowano nieliniową metodę uogólnionego zredukowanego gradientu GRG (ang. *Generalized Reduced Gradient*) analizując pochodne centralnie z opcją multistartu, co najmniej 10 000 populacji.

CZEŚĆ BADAWCZA

12. Cele i hipotezy badawcze

Poliestry gliceryny to grupa materiałów o dużym potencjale wdrożenia w chemii medycznej. Ze względu na prostą syntezę, tanie i dostępne reagenty, wyroby medyczne bazujące na tych materiałach mogą znaleźć zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym. Niestety obecne metody wytwarzania są bardzo czasochłonne. Większość publikowanych prac skupia się na aplikacji danego poliestru gliceryny. Brakuje prac o podejściu technologicznym, optymalizujących metody jego wytwarzania. Brak jest odniesienia do teorii polimeryzacji, które znacząco wpłynęły na przemysł chemii polimerów. Co więcej, często metody syntezy powiela się z pracy na pracę otrzymując materiał o innych właściwościach, co może świadczyć o niestabilności warunków syntez. Lakoniczny opis procesów wytwarzania nie pozwala również na identyfikację problemów mogących wystąpić przy powiększaniu skali.

W niniejszej pracy planuję opracować proces wytwarzania litych folii poli(sebacynianu gliceryny) oraz poli(bursztynianu gliceryny). Planuję znacznie ograniczyć czas trwania procesu, do co najwyżej jednej zmiany w systemie trójzmianowym czterobrygadowym (8 h). W mojej ocenie znacznie zwiększy to potencjał wdrożenia. W tym celu określę wpływ użytego monomeru (dikwas, diester, bezwodnik kwasowy), oraz efektywność przesunięcia równowagi reakcji przez odbieranie produktu małowcząsteczkowego. Takie badania zostaną zaplanowane w odniesieniu do teorii polimeryzacji. Będę badał reakcje w stosunku grup funkcyjnych OH/COOH 0,50, 0,75, 1,00, 1,50, 2,0. Spośród syntez wstępnych wybiorę najkorzystniejszą i zoptymalizuję ją z wykorzystaniem matematycznych metod planowania eksperymentów (*DoE*, ang. *Design of Experiments*). Skrócenie procesu sieciowania planuję otrzymać przez wytworzenie prepolimerów o możliwe największym stopniu przereagowania. Żelowanie mieszaniny reakcyjnej może nie tylko uszkodzić aparaturę ze względu na gwałtowny wzrost lepkości, ale także prowadzić do sytuacji niebezpiecznych, szczególnie podczas powiększania skali. Z tego powodu planuję otrzymać poliestry o mniejszym stopniu przereagowania o ok. 10 p.p. w odniesieniu do Teorii Flory'ego-Stockmayera, tj. 73%. Syntezę prepolimerów powiększę do skali reaktora o pojemności 2 L.

W czasie realizacji wątku technologicznego przeprowadzę szereg prac badawczych. Planuję określić wpływ stosunku grup funkcyjnych na procentowy udział triacyloglicerydów w otrzymanych produktach. W związku z tym niezwykle ważne jest otrzymanie

rozpuszczalnych prepolimerów. W innym przypadku nie będzie można przeprowadzić niektórych analiz, np. spektroskopii NMR. Planuję otrzymać folie o możliwie zbliżonej zawartości fazy usieciowanej, co pozwoli określić wpływ długości łańcucha kwasu na właściwości materiału. Wytworzone folie planuję analizować pod kątem właściwości mechanicznych zgodnie z normą ISO 527 i biogodności ISO 10993. Obecnie brakuje znormalizowanych analiz poliestrów gliceryny.

Prace nad poli(butenodianem gliceryny) stanowią osobny wątek badawczy. Ze względu na wiązanie α,β -nienasycone ten poliestr można reagować z aminami w addycji aza-Michaela. Planuję opracować proces otrzymywania żywicy, która powinna możliwie łatwo reagować z aminami. Syntezę zoptymalizuję z wykorzystaniem matematycznych metod planowania eksperymentów. Opracuję proces addycji pozwalający uzyskać materiał o jak największym stopniu usieciowania. Jako modelową aminę planuję wykorzystać trietylenotetraaminę, której struktura jest podobna do dwóch amin naturalnie występujących w spermie (spermidyna i spermina). Proponowane związki posiadają zarówno pierwszo-, jak i drugorzędowe aminy, co powinno zapewnić ich wysoką reaktywność w addycji aza-Michaela. Ze względu na bardzo małą liczbę prac w tej tematyce, realizacja tego wątku badawczego jest dużym wyzwaniem.

Podsumowując, w niniejszej pracy postanowiono zrealizować następujące cele badawcze:

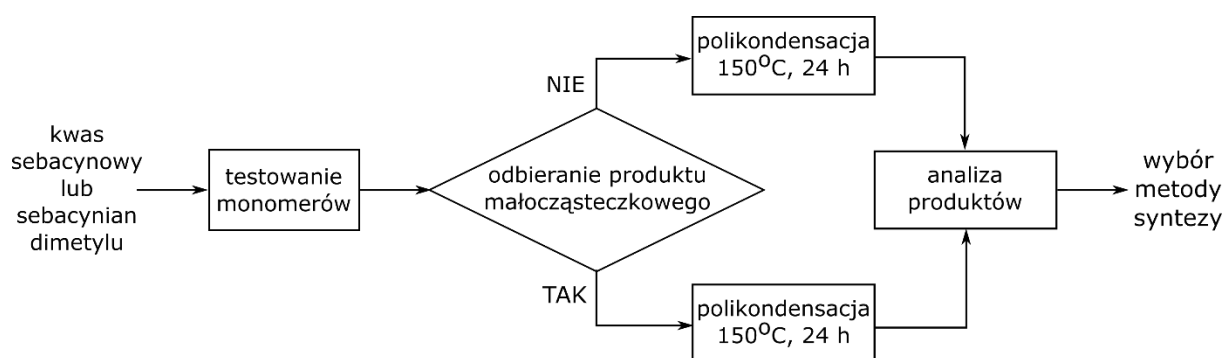
1. Opracowanie metody syntezy badanych poliestrów gliceryny w skali laboratoryjnej.
2. Porównanie wyników eksperymentalnych z teorią polimeryzacji (Carothers, Flory-Stockmayer).
3. Zbadanie wpływu parametrów syntezy na strukturę prepolimerów.
4. Powiększenie skali syntezy polimerów.
5. Opracowanie metody sieciowania termicznego nasyconych poliestrów gliceryny.
6. Przeprowadzenie addycji aza-Michaela na nienasyconej żywicy poli(butenodianu gliceryny).
7. Określenie potencjału aplikacyjnego wytworzonych polimerów.

W trakcie realizacji zadań weryfikacji poddane zostaną następujące hipotezy:

1. Stosunek grup funkcyjnych monomerów wpływa na udział triacyloglicerydów w strukturze polimeru.
2. Poliestry gliceryny mogą być otrzymane szybciej i efektywniej w transestryfikacji niż w estryfikacji.
3. Czas syntez i sieciowania termicznego może zostać znacznie skrócony.
4. Dyfuzja ciepła znacząco wpływa na problemy technologiczne podczas powiększania skali.
5. α,β -nienasycone poliestry mogą być modyfikowane i/lub sieciowane w addycji Michaela w zależności od ilości użytej aminy względem polimeru.

13. Syntezy wstępne poli(sebacynianu gliceryny) w skali laboratoryjnej

Zaplanowano syntezy poli(sebacynianu gliceryny) w stosunkach grup funkcyjnych znajdujących się w charakterystycznych punktach według Teorii Carothersa oraz Flory'ego-Stockmayera (Rozdział 3) tj. OH/COOH 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00. Pomimo odniesienia teorii do układów zamkniętych postanowiono przeprowadzić również reakcje z odbieraniem produktu małowcząsteczkowego (przesunięciem równowagi reakcji). Syntezy prowadzono w 150°C. Jest to średnia temperatura możliwa do osiągnięcia przy wykorzystaniu systemu reaktorów równoległych MultiMax. Minimalna temperatura reakcji to 120°C (dane literaturowe, Rozdział 2). Maksymalna temperatura bloku grzewczego aparatu to 180°C. Jako monomery wykorzystano powszechnie stosowany kwas sebacynowy oraz sebacynian dimetylu, drugim monomerem zawsze była gliceryna. W reakcjach nie stosowano rozpuszczalników ani katalizatorów, co pozwoliło na analizę produktów kondensacji bez oczyszczania mieszaniny poreakcyjnej. Za każdym razem reakcję prowadzono w 150°C przez 24 h. Wynikiem badań wstępnych będzie określenie najefektywniejszych warunków otrzymywania PGS (Rysunek 5).



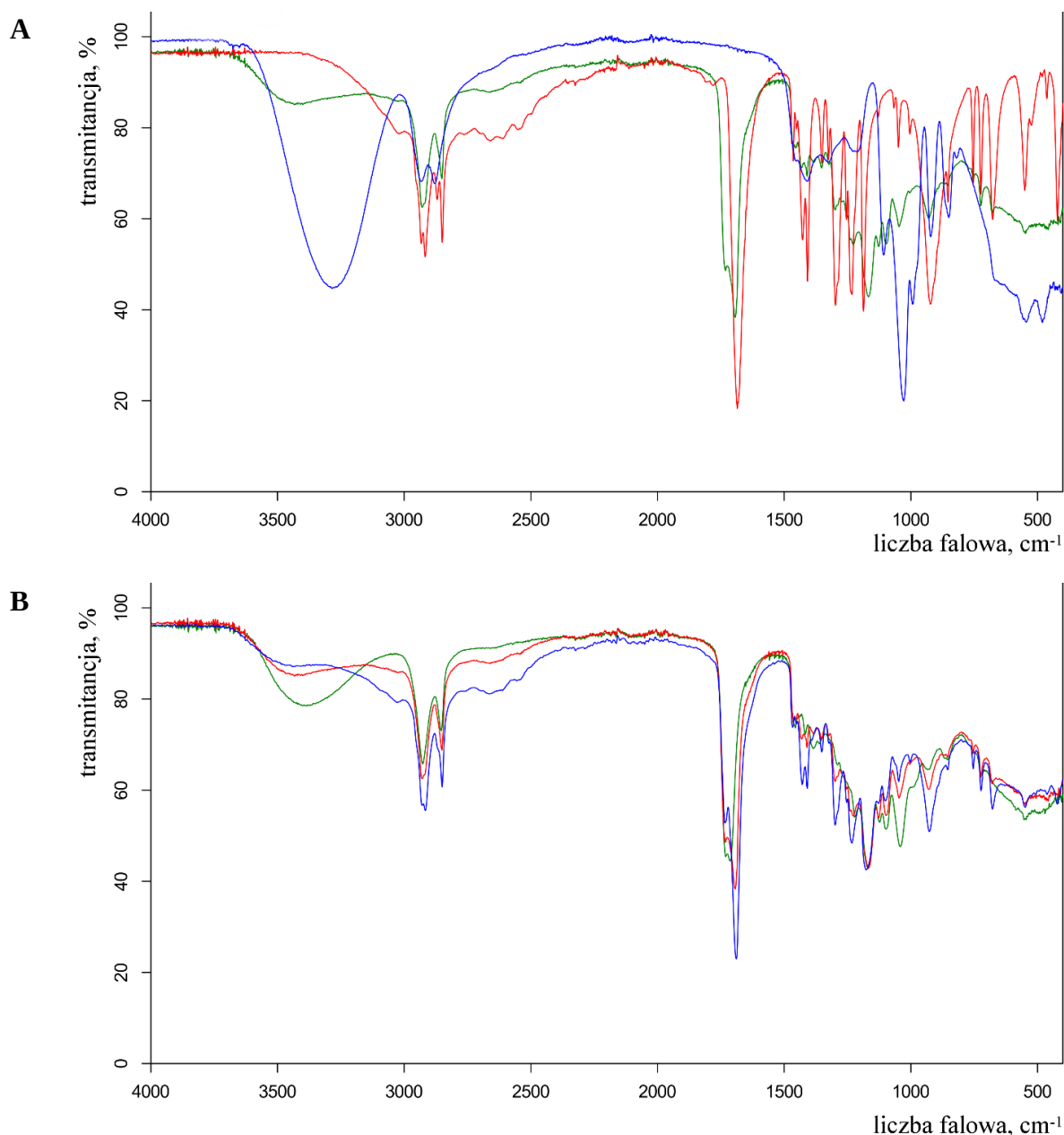
Rysunek 5 Plan badań wstępnych syntezy poli(sebacynianu gliceryny)

13.1. Polikondensacja kwasu sebacynowego pod chłodnicą zwrotną

Analiza produktów metodą spektroskopii w podczerwieni

Otrzymano próbki w postaci białych wosków, których twardość maleje wraz ze zwiększającym się udziałem gliceryny. Strukturę poliesteru potwierdzono na podstawie widm spektroskopii w podczerwieni (Rysunek 6). Na **widmie A** można zaobserwować szerokie pasmo przy liczbie falowej 3284 cm⁻¹ od drgań grup hydroksylowych gliceryny. W kwasie sebacynowym takie pasmo nie występuje. Intensywne, wąskie pasmo przy liczbie falowej 1685 cm⁻¹ pochodzi od drgania wiązania karbonylowego grupy karboksylowej kwasu sebacynowego. W poliestrze występują charakterystyczne pasma świadczące o utworzeniu ugrupowania estrowego: 1732 cm⁻¹ (gr. karbonylowa), 1167 cm⁻¹ (gr. acylowa), 1045 cm⁻¹ (gr. alkoksylowa).

CZĘŚĆ BADAWCZA
Syntezy wstępne poli(sebacynianu gliceryny) w skali laboratoryjnej



Rysunek 6 Widma FTIR polimeru syntezowanego z kwasu sebacynowego pod chłodnicą zwrotną, (OH/COOH):
A: linia niebieska – gliceryna, linia czerwona – kwas sebacynowy, linia zielona – PGS(1,00);
B: linia niebieska – PGS(0,50), linia czerwona – PGS(1,00), linia zielona – PGS(2,00);

Oprócz tych sygnałów można wyróżnić szerokie pasmo odpowiadające drganiom wiązania O-H w wolnych grupach hydroksylowych z maksimum przy liczbie falowej 3428 cm^{-1} . Maksimum tego pasma przesuwają się w zależności od stosunku grup funkcyjnych monomerów. Nadmiar grup hydroksylowych przesuwają maksimum do mniejszych wartości liczby falowej (3391 cm^{-1}), a nadmiar grup karboksylowych do większych wartości liczby falowej (3477 cm^{-1}). W reakcjach z nadmiarem kwasu dodatkowo obserwuje się pasmo 1694 cm^{-1} , które świadczy o zakończeniu łańcucha polimerowego kwasem sebacynowym. Pasma te nie zanikają całkowicie w niektórych produktach reakcji z nadmiarem grup hydroksylowych co może świadczyć o niskim

stopniu przereagowania. Porównując widma monomerów z produktem można wnioskować, że otrzymany PGS nie jest zanieczyszczony monomerami, co jest charakterystyczne w badanych typach reakcji. Na **widmie B** (Rysunek 6) nie przedstawiono produktów reakcji o stosunku grup funkcyjnych 0,75 i 1,50 w celu zwiększenia czytelności. Porównując produkty reakcji w niedomiarze grup hydroksylowych można stwierdzić, że szerokie pasmo charakterystyczne od grup hydroksylowych ulega nieznacznemu wypłaszczeniu oraz obserwuje się zwiększenie intensywności pasma charakterystycznego od karbonylu. Z kolei porównując widma produktów reakcji w nadmiarze grup hydroksylowych można zaobserwować nieznaczne zwiększenie intensywności pasma charakterystycznego od grupy hydroksylowej.

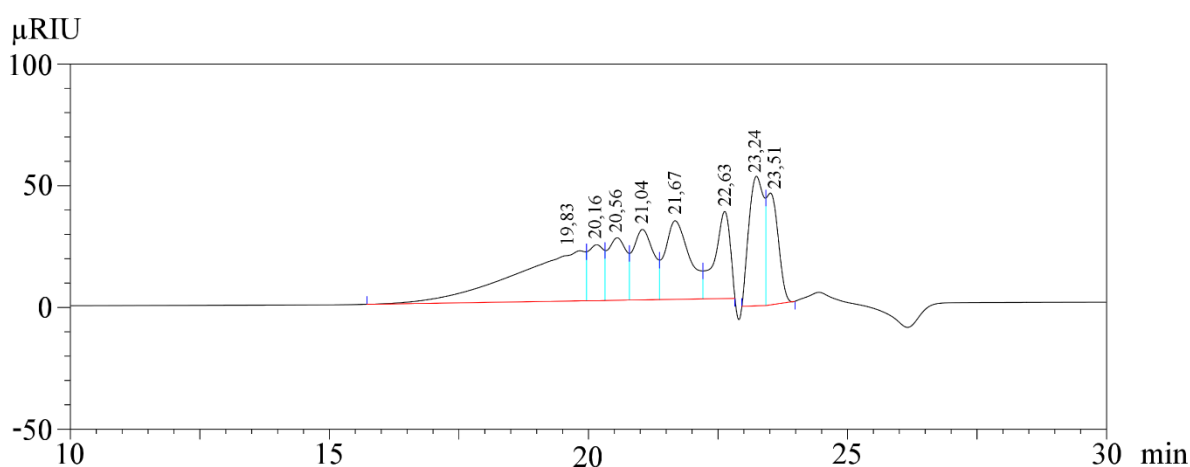
Analiza produktów metodą chromatografii wykluczenia

Efektywność badanych polikondensacji próbowano określić przez pomiar ciężaru cząsteczkowego metodą chromatografii wykluczenia. Ta metoda rozdziału wykorzystuje zależność czasu retencji od wielkości promienia hydrodynamicznego polimeru. Ze względu na liniową strukturę standardowych wzorców oraz rozgałęziony charakter poliestrów gliceryny, należy pamiętać, że otrzymane wyniki mogą być zaniżone.[41] Analizie poddano mieszaniny poreakcyjne bez oczyszczania. Otrzymano chromatogramy pozwalające na wyodrębnienie kilku frakcji polimeru. Oznaczono ciężary cząsteczkowe poszczególnych frakcji (Tabela 19) na podstawie wzorca PMMA z wykorzystaniem detektora refraktometrycznego.

Tabela 19 Wyniki chromatografii wykluczenia produktów polikondensacji kwasu sebacynowego z gliceryną pod chłodnicą zwrotną, %A – procentowy udział powierzchni piku

OH/COOH		otrzymane frakcje							
0,50	<i>M_n</i> , Da	2 950	1 800	1 430	1 030	691	332	135	80
	<i>PDI</i>	1,11	1,00	1,00	1,01	1,01	1,03	1,04	1,01
	%A	16	7	8	14	13	35	3	4
0,75	<i>M_n</i> , Da	3 480	1 830	1 430	1 030	680	323	129	77
	<i>PDI</i>	1,24	1,00	1,01	1,01	1,01	1,03	1,03	1,01
	%A	30	7	9	12	13	22	3	4
1,00	<i>M_n</i> , Da	3 240	1 810	1 430	1 030	671	320	127	76
	<i>PDI</i>	1,19	1,00	1,01	1,01	1,01	1,03	1,03	1,01
	%A	27	6	10	13	15	21	3	4
1,50	<i>M_n</i> , Da	3 400	1 810	1 410	1 020	665	318	129	73
	<i>PDI</i>	1,22	1,00	1,01	1,01	1,01	1,03	1,03	1,01
	%A	29	8	9	12	14	19	3	5
2,00	<i>M_n</i> , Da	3 220	1 830	1 400	1 020	663	318	135	69
	<i>PDI</i>	1,00	1,01	1,01	1,01	1,01	1,04	1,04	1,02
	%A	22	8	10	12	16	22	4	6

Wyniki są trudne w interpretacji ze względu na słabe rozdzielenie od siebie sygnałów (Rysunek 7). Z tego powodu oznaczony udział procentowy poszczególnych frakcji może być nierzetelny. Podobny problem w analizie ciężaru cząsteczkowego poliestrów gliceryny udokumentowano w dwóch pracach naukowych.[8,32] Na podstawie otrzymanych wyników nie można jednoznacznie mówić o różnicach pomiędzy poszczególnymi próbkami. Ciężary cząsteczkowe odpowiadających frakcji są zbliżone do siebie. Za pomocą tej metody syntezy można otrzymać poli(sebacynian gliceryny) o maksymalnym ciężarze 3 kDa. Duży udział procentowy frakcji o mniejszym ciężarze cząsteczkowym świadczy o początkowej fazie polikondensacji. Największy udział frakcji o największym ciężarze cząsteczkowym można otrzymać stosując stosunek grup funkcyjnych 0,75; 1,00 i 1,50.

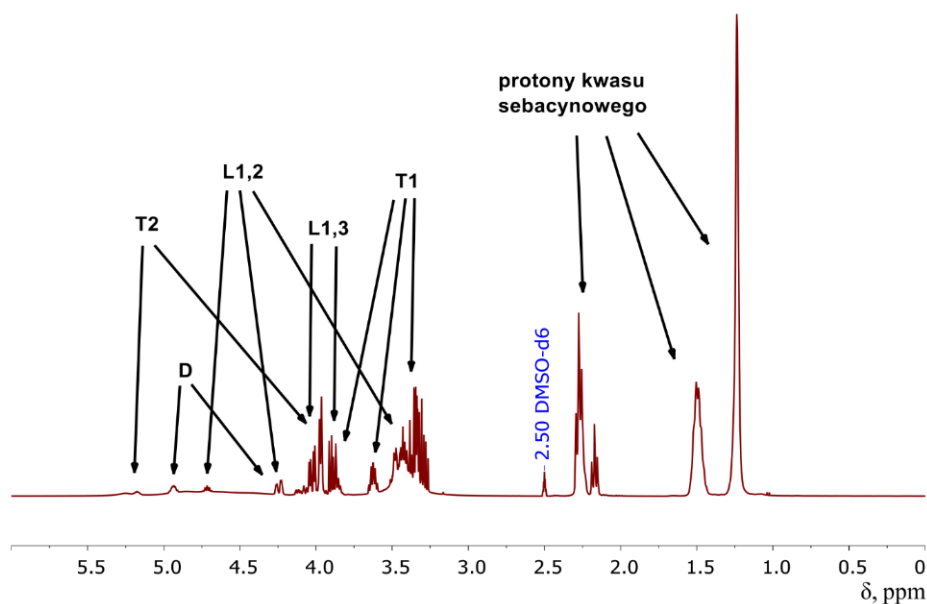


Rysunek 7 Chromatogram polimeru syntezowanego z kwasu sebacynowego i gliceryny pod chłodnicą zwrotną przy równomolowym stosunku grup funkcyjnych

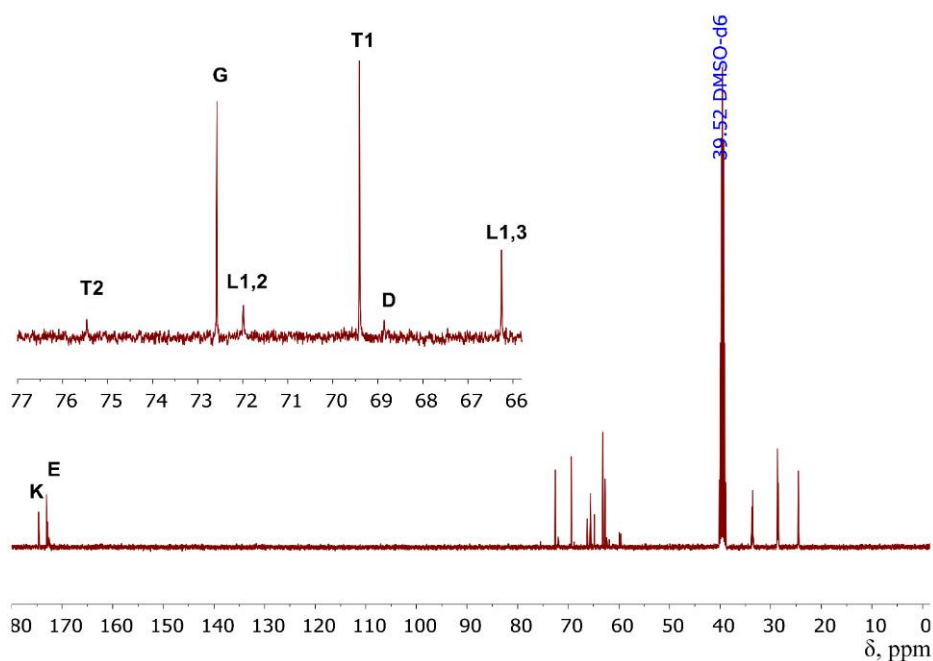
Analiza produktów metodą spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego

Strukturę łańcucha polimerowego w poliestrach gliceryny można określić przy pomocy spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego. Pomiar dla jądra wodoru są nieużyteczne ze względu na dużą multipletowość sygnałów z dodatkowym nakładaniem się ich na siebie (Rysunek 8). Widma węglowe posiadają dobrze odseparowane sygnały, wymagają jednak znacznie dłuższego czasu pomiaru związanego z dużo mniejszą czułością metody (Rysunek 9). Dodatkowo aby uniknąć problemów wynikających z zaburzeniem fazy widma i zanikaniem sygnałów z powodu zbyt krótkiego czasu relaksacji wykonano serię pomiarów próbnych w celu ustalenia optymalnego stężenia próbki, czasu relaksacji oraz liczby skanów, co pozwoliło na możliwie szybkie (względnie ekonomiczne) i precyzyjne zmierzenie widm (Rozdział 10.2).

CZĘŚĆ BADAWCZA
Syntezy wstępne poli(sebacynianu gliceryny) w skali laboratoryjnej



Rysunek 8 Widmo ^1H HMR polimeru zsyntezowanego z kwasu sebacynowego pod chłodnicą zwrotną (OH/COOH 2,00), wraz z przypisanymi sygnałami (oznaczenia Tabela 8)



Rysunek 9 Widmo ^{13}C NMR-NOE polimeru zsyntezowanego z kwasu sebacynowego pod chłodnicą zwrotną (OH/COOH 2,00), wraz z przypisanymi sygnałami (oznaczenia Tabela 8)

Wspomagając się eksperymentami korelacyjnymi oraz DEPT wyznaczono charakterystyczne sygnały węgli metinowych poszczególnych układów spinowych gliceryny oraz karbonyli odpowiednio kwaśnych i zestryfikowanych (Tabela 20). Odnosząc się do pracy, w której wymieniono przesunięcia chemiczne tych sygnałów, stwierdzono, że są poprawnie oznaczone.[113] Porównanie przesunięć chemicznych otrzymanych doświadczalnie z literaturą było możliwe dzięki zastosowaniu tego samego rozpuszczalnika (DMSO- d_6).

CZĘŚĆ BADAWCZA
Syntezy wstępne poli(sebacynianu gliceryny) w skali laboratoryjnej

Tabela 20 Przesunięcia chemiczne charakterystycznych ugrupowań strukturalnych poli(sebacynianu gliceryny)

skrót	opis	przesunięcie chemiczne δ , ppm
L1,3	1,3-diacylogliceryd	66,54
D	triacylogliceryd	69,18
T1	1-acylogliceryd	69,73
L1,2	1,2-diacylogliceryd	72,32
G	gliceryna	72,92
T2	2-acylogliceryd	75,79
K	karbonyl kwasu	174,93
E	karbonyl poliestru	173,18

Otrzymano niewielkie niepewności pomiarowe, które świadczą o dużej dokładności wyznaczenia nie tylko wartości całek charakterystycznych sygnałów, ale i wykonanych obliczeń (Tabela 21). Na tej podstawie można stwierdzić, że pomiary zostały wykonane z należytą starannością i umożliwiają wyznaczenie planowanych parametrów ilościowych.

Tabela 21 Wyniki wraz z niepewnościami obliczeń wykonanymi na podstawie widm ^{13}C NMR-NOE polimeru otrzymanego z kwasu sebacynowego pod chłodnicą zwrotną (oznaczenia Tabela 8 i Tabela 17)

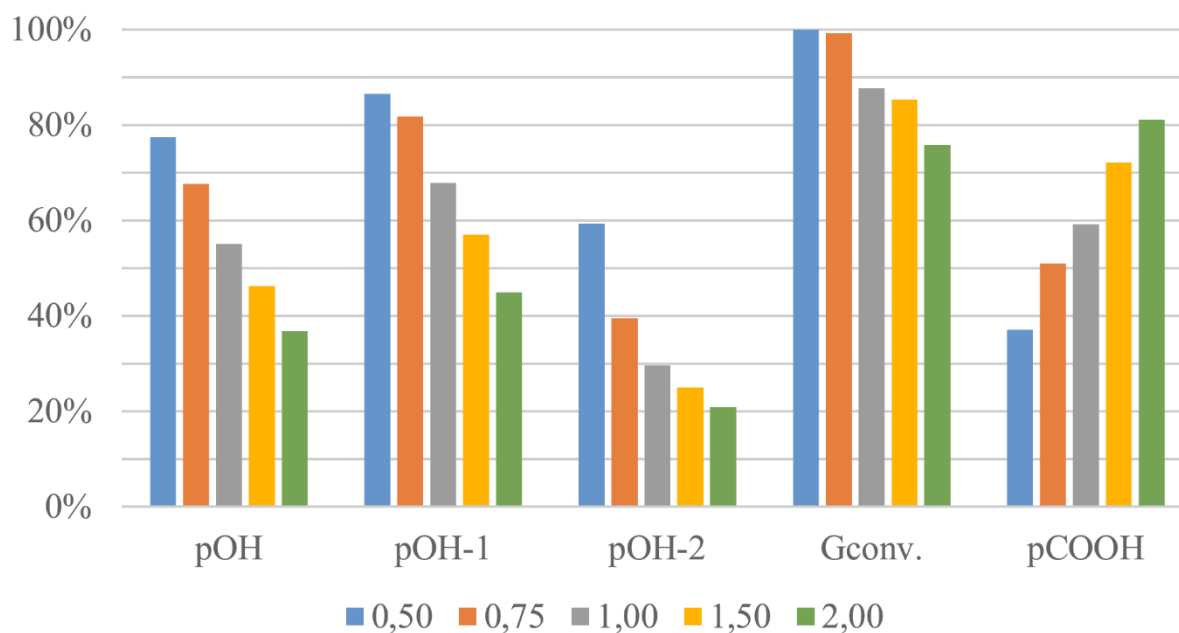
OH/COOH	0,50	0,75	1,00	1,50	2,00
pOH, %	77,44 $\pm$ 0,37	67,67 $\pm$ 0,37	55,04 $\pm$ 0,29	46,30 $\pm$ 0,21	36,86 $\pm$ 0,15
pOH-1, %	86,50 $\pm$ 0,73	81,77 $\pm$ 0,72	67,77 $\pm$ 0,50	56,98 $\pm$ 0,31	44,86 $\pm$ 0,17
pOH-2, %	59,33 $\pm$ 0,45	39,47 $\pm$ 0,51	29,57 $\pm$ 0,48	24,94 $\pm$ 0,37	20,87 $\pm$ 0,25
Gconv., %	100,00 $\pm$ 0,36	99,25 $\pm$ 0,41	87,71 $\pm$ 0,43	85,29 $\pm$ 0,34	75,76 $\pm$ 0,28
pCOOH, %	37,11 $\pm$ 0,61	50,98 $\pm$ 0,37	59,18 $\pm$ 0,26	72,14 $\pm$ 0,12	81,132 $\pm$ 0,055
DB, %	42,81 $\pm$ 0,33	34,63 $\pm$ 0,35	23,28 $\pm$ 0,44	13,76 $\pm$ 0,50	12,44 $\pm$ 0,49
L1,3, %	33,33 $\pm$ 0,34	37,88 $\pm$ 0,40	37,88 $\pm$ 0,40	29,24 $\pm$ 0,29	21,19 $\pm$ 0,21
L1,2, %	19,67 $\pm$ 0,36	12,88 $\pm$ 0,37	17,05 $\pm$ 0,37	18,42 $\pm$ 0,30	14,62 $\pm$ 0,22
D, %	39,67 $\pm$ 0,34	26,89 $\pm$ 0,37	16,67 $\pm$ 0,38	7,60 $\pm$ 0,32	5,08 $\pm$ 0,26
T1, %	7,33 $\pm$ 0,32	22,35 $\pm$ 0,37	28,41 $\pm$ 0,37	41,52 $\pm$ 0,28	51,27 $\pm$ 0,21
T2, %	0,00 $\pm$ 0,36	0,00 $\pm$ 0,41	0,00 $\pm$ 0,41	3,22 $\pm$ 0,31	7,84 $\pm$ 0,22

Maksymalizacja przereagowania grup funkcyjnych niekoniecznie jest jednoznaczna z zapewnieniem dobrej propagacji łańcucha polimeru. Grupy będące w niedomiarze mogą przereagować w 100% dając z nadmiarem drugich grup funkcyjnych jedynie monoestry, szczególnie podczas testowania reakcji w skrajnych stechiometriach mieszanin reakcyjnych. Z tego względu należy odnieść przereagowanie obliczone na podstawie konwersji grup funkcyjnych do teoretycznego przereagowania w punkcie żelowania (Tabela 22).

Tabela 22 Różnica pomiędzy przereagowaniem a wartością teoretycznego przereagowania krytycznego w punkcie żelowania w PGS zsyntezowanym z kwasu sebacynowego pod chłodnicą zwrotną

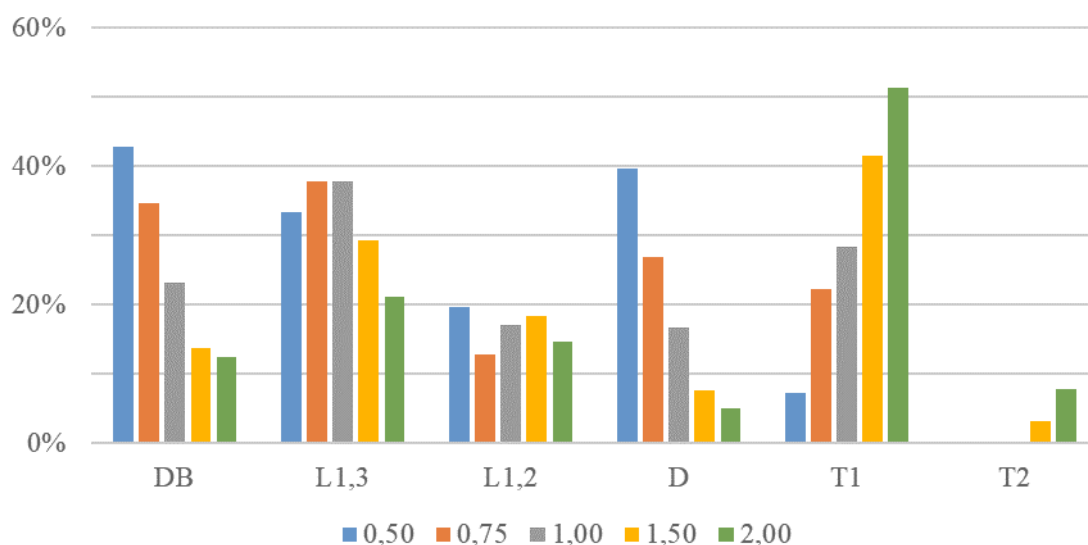
OH/COOH	0,50	0,75	1,00	1,50	2,00
Carothers, p.p.	-	32,33	26,26	27,86	-
Flory-Stockmayer, p.p.	22,56	13,98	13,60	14,46	18,87

Obserwowane trendy są zgodne z omawianą wcześniej teorią, tzn. najbliższa żelowaniu jest mieszanina, w której występował równomolowy stosunek grup funkcyjnych. Nadmiar którejkolwiek z grup funkcyjnych jest niekorzystny. Pomimo dość długiej syntezy (24 h) konwersja gliceryny (Gconv.) w większości reakcji wynosi poniżej 90% (Rysunek 10), co można przyjąć za nietypowe w polireakcji stopniowej, w której wszystkie monomery reagują ze sobą jednocześnie. Zjawisko to można wytłumaczyć brakiem homogeniczności układu i prowadzeniem reakcji na granicy faz, osiągnięciem stanu równowagi lub co najbardziej prawdopodobnie niskim postępem reakcji. Na podstawie widm ^{13}C NMR nie można stwierdzić stopnia zanieczyszczenia produktu kwasem sebacynowym. Niemożliwe jest rozróżnienie grupy końcowej od nieprzereagowanego kwasu. W związku z tym nie można wyznaczyć konwersji tego monomeru. Analizując przereagowanie drugorzędowych grup hydroksylowych (pOH-2) można stwierdzić, że ich przereagowanie jest około dwukrotnie mniejsze od grup pierwszorzędowych (pOH-1). W tym procesie raczej nie można wprowadzić zmian, które pozwoliłyby na selektywną estryfikację tylko pierwszorzędowych grup hydroksylowych. Zmiany stężenia gliceryny powodują proporcjonalne zmiany w przereagowaniu obydwu grup.



Rysunek 10 Przereagowanie poszczególnych grup funkcyjnych w reakcji kwasu sebacynowego z gliceryną pod chłodnicą zwrotną przy stosunkach grup funkcyjnych: 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 (oznaczenia Tabela 17)

Na podstawie przereagowania grup w niedomiarze obliczono średni liczbowo ciężar cząsteczkowy oraz polidispersyjność zgodnie z teorią Flory'ego-Stockmayera. Wartości wyniosły odpowiednio ok. 550 Da i ok. 2,0, a różnice pomiędzy poszczególnymi reakcjami nie przekraczały 10% podanych wartości. Trudno jest odnieść ten wynik do danych uzyskanych za pomocą chromatografii wykluczenia, ponieważ jest to wynik uśredniony z wszystkich frakcji występujących w próbce. Chromatografia pozwala na uzyskanie bardziej precyzyjnych danych, a ponieważ łańcuchy są dość krótkie rozgałęzienia nie powinny zaburzać aż tak wyników jak w polimerach o znacznie większych ciężarach cząsteczkowych.



Rysunek 11 Zawartości charakterystycznych elementów strukturalnych PGS otrzymanego z kwasu sebacynowego i gliceryny pod chłodnicą zwrotną przy stosunku grup funkcyjnych: 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 (oznaczenia Tabela 8 i Tabela 17)

Analiza udziału poszczególnych elementów strukturalnych w łańcuchu otrzymanego poliestru, jak i jego stopnia rozgałęzienia (Rysunek 11) pozwala stwierdzić, że za pomocą stężenia poszczególnych reagentów można kontrolować strukturę produktu. Nadmiar gliceryny pozwala na zmniejszenie stopnia rozgałęzienia nawet o 30 p.p. (DB). Możliwie duży udział ugrupowań diacyloglicerydów (L1,2 i L1,3) i triacyloglicerydów (D) w stosunku do acyloglicerydów (T1 i T2) charakteryzuje syntezy o dużej efektywności. Są to reakcje, w których stosunek grup funkcyjnych wynosił 0,50; 0,75; 1,00; 1,50. Nie obserwowano kwaśnych grup końcowych w związku z tym reakcję o stosunku grup funkcyjnych 0,50 można wykluczyć, prowadzi do frakcji o niskich ciężarach cząsteczkowych. Biorąc pod uwagę bardzo duży udział triacyloglicerydów (D) można wnioskować, że głównie one w niej powstają, a w wyniku szybkiego wyczerpania wolnych grup hydroksylowych nie jest możliwa dalsza propagacja łańcucha. Reakcja ta może być wykorzystana do syntezy struktur rozgałęziających do reakcji z dostępnymi na rynku poliolami, ale nie do syntezy poliestrów gliceryny.

Różnica w reaktywności pierwszo- i drugorzędowych grup hydroksylowych gliceryny wpływa na udział 1-acyloglicerydów (T1) i 2-acyloglicerydów (T2). Ugrupowania T2 kończą łańcuch tylko przy nadmiarze gliceryny, dlatego do efektywnej propagacji łańcucha korzystniejsze jest przereagowanie w pierwszej kolejności grupy pierwszorzędowej. Porównując zawartość diacyloglicerydów (L1,2 i L1,3) i triacyloglicerydów (D), stwierdzono że kolejne grupy hydroksylowe łatwiej ulegają estryfikacji, gdy pierwszą zestryfikowaną grupą jest grupa pierwszorzędowa, co więcej estryfikacja kolejnej grupy pierwszorzędowej jest łatwiejsza niż drugorzędowej.

13.2. Polikondensacja kwasu sebacynowego z wykorzystaniem aparatu Deana-Starka

Zastosowanie aparatu Deana-Starka miało na celu przesunięcie równowagi reakcji w stronę produktów przez odbieranie wody. Prowadzono syntezy w bliźniaczy sposób do tych pod chłodnicą zwrotną, aby wnioskować o wpływie przesunięcia równowagi reakcji na strukturę otrzymywanego polimeru. Dotychczas omawiane teorie polimeryzacji (Rozdział 3) dotyczą układu zamkniętego, w którym produkty i substraty są w stałym kontakcie.

Analiza produktów na podstawie masy odebranego produktu małowcząsteczkowego

W zależności od stosunku grup funkcyjnych (OH/COOH) w reakcji otrzymano twardy воск (0,50 i 0,75), miękki воск (1,00) oraz lepkie żywice (1,50 i 2,00). Postać produktów sugeruje zwiększenie efektywności w stosunku do wariantu pod chłodnicą zwrotną. Niestety odebrano bardzo małe masy wody odpowiadające niewielkiemu przereagowaniu grup funkcyjnych (Tabela 23). Biorąc pod uwagę już samą zmianę postaci produktów można wnioskować, że są to wartości dużo za małe. Prawdopodobnie problem odbierania wody wynika z niewielkich rozmiarów reaktorów MultiMax. Mimo wysokiej temperatury, woda skrapla się w wąskim prześwicie aparatu Deana-Starka i „zamyka” reaktor. Sam polimer również może posiadać właściwości pozwalające na utrzymywanie wody w swojej strukturze za pomocą wiązań wodorowych. W większej skali aby uniknąć tego problemu można wykorzystać przepływ gazu inertnego przez reaktor lub niewielkie podciśnienie. Powinno to znacznie ułatwić przepływ pary do aparatu Deana-Starka.

Tabela 23 Przereagowanie na podstawie masy odebranej wody w polikondensacji kwasu sebacynowego i gliceryny

OH/COOH	0,50	0,75	1,00	1,50	2,00
masa odebranej wody, g	0,00	0,13	0,83	0,87	0,45
przereagowanie grup niedomiarze, %	0	3	17	20	12

Analiza produktów metodą spektroskopii w podczerwieni

Widma spektroskopii w podczerwieni niewiele różnią się od tych otrzymanych w reakcjach pod chłodnicą zwrotną. Obserwuje się te same pasma i zależności. We wszystkich przypadkach potwierdzono otrzymanie poliestrów.

Analiza produktów metodą chromatografii wykluczenia

Ponownie wykonano analizę za pomocą chromatografii wykluczenia (Tabela 24). Zastosowanie aparatu Deana-Starka pozwoliło na otrzymanie frakcji o ciężarze ok. 5 kDa. Podkreśla to efektywność zastosowania odbierania produktu małowcząsteczkowego, pomimo wcześniej opisywanych problemów. We wszystkich próbkach zaobserwowano wzrost ciężaru najcięższej frakcji. Frakcję o największym ciężarze cząsteczkowym otrzymano w stosunku grup funkcyjnych 1,00. Następnie otrzymano frakcje o ciężarze ok. 3,7 kDa przy stosunku grup funkcyjnych 0,75 i 1,50. Przy stosunku grup funkcyjnych 0,50 i 2,00, ok. 2,9 kDa. Obserwuje się duży udział procentowy frakcji o ciężarze ok. 0,3 oraz 0,07 kDa. Pierwszą frakcję można próbować utożsamić z tworzącym się monomerem *in situ* w postaci acyloglicerydu, a drugą z występowaniem pojedynczych substratów bądź wody i jej adduktów. Wyznaczony ciężar cząsteczkowy najlżejszej frakcji jest niższy od masy molowej kwasu sebacynowego, gliceryny i z kolei wyższy od ciężaru cząsteczkowego akroleiny, która może tworzyć się w wyniku odwodnienia gliceryny. Stąd interpretacja jest trudna a wnioski mogą być niejednoznaczne. Udział lekkiej frakcji 0,07 kDa jest niezależny od stosowanej stechiometrii, może być nadinterpretacją chromatogramu (interpretacja poza zdolnością rozdzielczą kolumny).

Tabela 24 Wyniki chromatografii wykluczenia produktów kondensacji kwasu sebacynowego z gliceryną z aparatem Deana-Starka, %A – procentowy udział powierzchni piku

OH/COOH		otrzymane frakcje							
0,50	<i>M_n</i> , Da	2 880	1 800	1 420	1 030	697	332	147	74
	<i>PDI</i>	1,08	1,00	1,00	1,01	1,01	1,04	1,04	1,02
	%A	13	6	6	9	7	22	8	29
0,75	<i>M_n</i> , Da	3 740	1 800	1 410	1 020	669	324	147	70
	<i>PDI</i>	1,31	1,00	1,01	1,01	1,01	1,04	1,04	1,02
	%A	2	4	5	7	8	16	9	27
1,00	<i>M_n</i> , Da	4 920	1 790	1 400	1 020	662	317	140	69
	<i>PDI</i>	1,73	1,00	1,00	1,01	1,01	1,04	1,04	1,02
	%A	31	3	4	7	8	11	8	28
1,50	<i>M_n</i> , Da	3 660	1 830	1 410	1 020	663	317	130	67
	<i>PDI</i>	1,28	1,00	1,01	1,01	1,01	1,03	1,03	1,02
	%A	22	5	6	9	10	10	7	32
2,00	<i>M_n</i> , Da	3 070	1 810	1 390	1 000	649	310	136	67
	<i>PDI</i>	1,14	1,01	1,01	1,01	1,01	1,04	1,04	1,02
	%A	11	5	7	10	13	20	8	26

Analiza produktów metodą spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego

Wyniki obliczeń na podstawie spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego pozwalają na szczegółową analizę struktury produktów (Tabela 25).

Tabela 25 Wyniki wraz z niepewnościami obliczeń wykonanymi na podstawie widm ^{13}C NMR-NOE polimeru otrzymanego z kwasu sebacynowego z aparatem Deana-Starka (oznaczenia Tabela 8 i Tabela 17)

OH/COOH	0,50	0,75	1,00	1,50	2,00
pOH, %	79,85±0,37	73,79±0,36	68,32±0,32	47,11±0,21	32,51±0,15
pOH-1, %	90,03±0,76	84,75±0,71	80,46±0,63	56,97±0,30	40,90±0,16
pOH-2, %	59,49±0,44	51,86±0,45	44,04±0,44	27,38±0,36	15,74±0,25
Gconv., %	100,00±0,35	100,00±0,37	100,00±0,36	87,04±0,32	72,07±0,31
pCOOH, %	39,39±0,57	54,34±0,32	65,87±0,18	74,49±0,10	76,077±0,088
DB, %	52,28±0,34	41,50±0,25	36,05±0,30	15,03±0,48	0,00±0,66
L1,3, %	32,15±0,33	33,90±0,35	33,11±0,34	28,09±0,28	21,41±0,21
L1,2, %	11,58±0,38	16,27±0,35	16,23±0,33	17,98±0,29	13,92±0,23
D, %	47,91±0,33	35,59±0,33	27,81±0,32	8,15±0,27	0,00±0,21
T1, %	8,36±0,32	14,24±0,33	22,85±0,32	40,45±0,27	56,75±0,21
T2, %	0,00±0,35	0,00±0,37	0,00±0,36	5,34±0,29	7,92±0,22

Podobnie do reakcji pod chłodnicą zwrotną najbliższa żelowaniu była reakcja o równomolowym stosunku grup funkcyjnych (Tabela 26). Po zastosowaniu aparatu Deana-Starka wszystkie reakcje znacznie różnią się od siebie. Zwiększyła się efektywność reakcji. Obserwuje się zmniejszenie różnicy przereagowania względem punktu żelowania nawet o 10 p.p. w stosunku do reakcji pod chłodnicą zwrotną. Wnioski i zależności określone na podstawie analizy reakcji prowadzonych pod chłodnicą zwrotną są zgodne z obserwacjami reakcji z aparatem Deana-Starka.

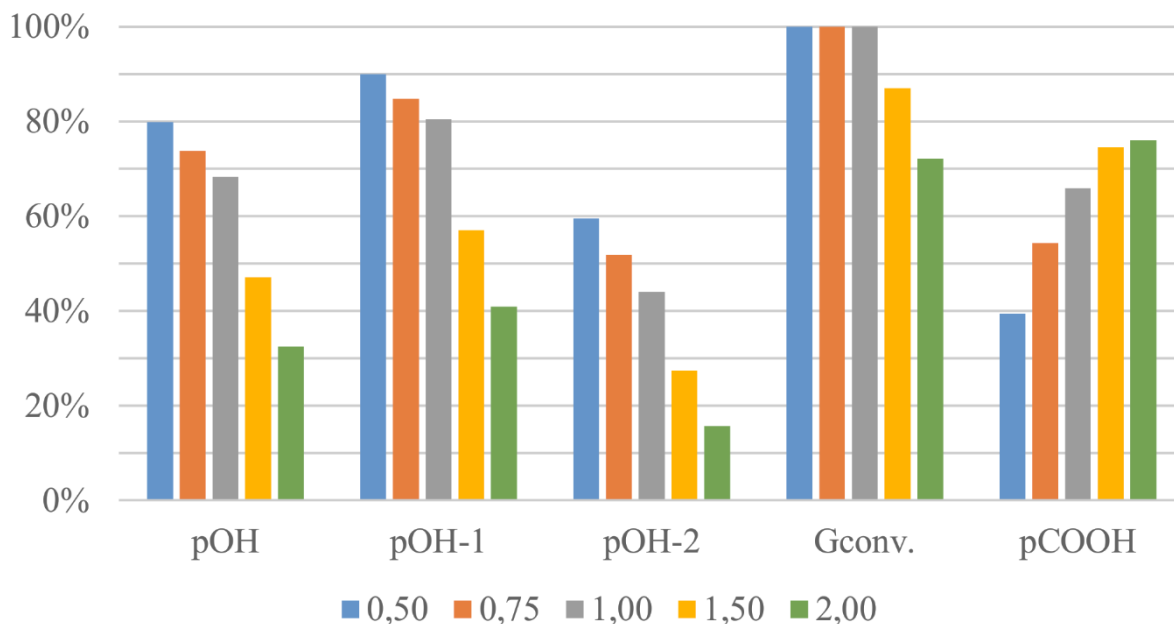
Tabela 26 Różnica pomiędzy przereagowaniem a wartością teoretycznego przereagowania krytycznego w punkcie żelowania w PGS syntezowanym z kwasu sebacynowego z aparatem Deana-Starka

OH/COOH	0,50	0,75	1,00	1,50	2,00
Carothers, p.p	-	26,21	16,27	25,51	-
Flory-Stockmayer, p.p.	20,15	7,86	3,61	12,11	23,92

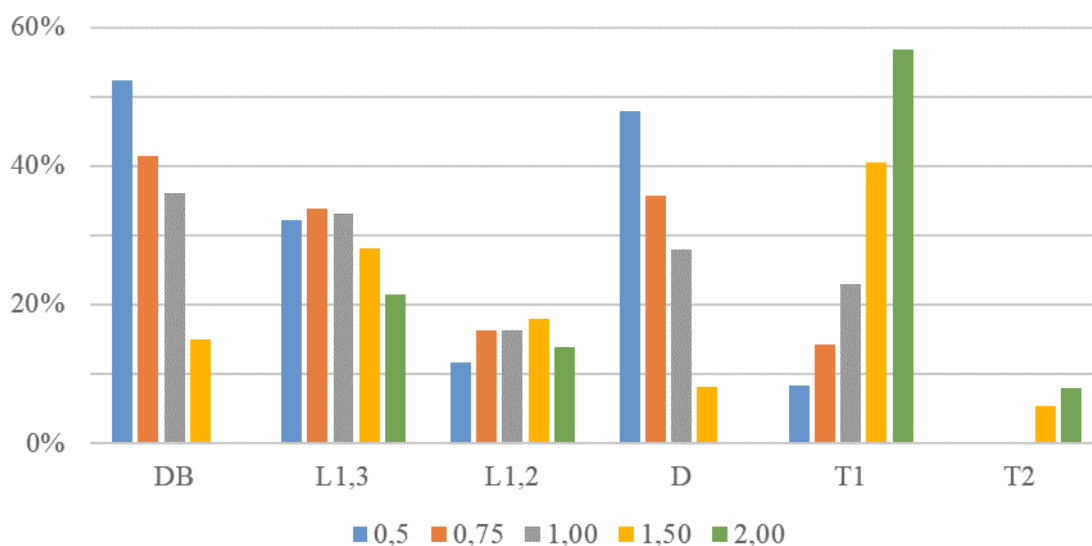
W reakcji z niedomiarem grup hydroksylowych i przy równomolowym stosunku grup funkcyjnych uzyskano 100% konwersję gliceryny (Gconv.). Świadczy to o zaawansowanym stopniu reakcji (Rysunek 12).

CZĘŚĆ BADAWCZA
Syntezy wstępne poli(sebacynianu gliceryny) w skali laboratoryjnej

Odbieranie wody wpłynęło na wzrost udziału triacyloglicerydów (D), kosztem zawartości diacyloglicerydów (L1,2 i L1,3). Jest to efekt charakterystyczny w procesie sieciowania. Tworzenie rozgałęzień z jednoczesnym zanikaniem jednostek linowych świadczy o zwiększaniu się gęstości usieciowania produktu (Rysunek 13).



Rysunek 12 Wartości przereagowania poszczególnych grup w reakcji kwasu sebacynowego z gliceryną z aparatem Deana-Starka w stosunków grup funkcyjnych OH/COOH: 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 (oznaczenia Tabela 17)



Rysunek 13 Zawartości charakterystycznych elementów strukturalnych PGS otrzymanego w reakcji kwasu sebacynowego z aparatem Deana-Starka przy stosunku grup funkcyjnych: 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 (oznaczenia Tabela 8 i Tabela 17)

Podobnie do syntez pod chłodnicą zwrotną obliczono polidispersyjność oraz odpowiednio średnie liczbowo i wagowo ciężary cząsteczkowe otrzymanych produktów (Tabela 27). Wszystkie

otrzymane polimery charakteryzowały się dużą polidispersyjnością. Analiza struktury polimerów prowadzi do wniosków o rozpoczęciu sieciowania, w skutek którego polidispersyjność powinna maleć. Średnie liczbowo ciężary cząsteczkowe są bardzo małe i na ich podstawie ciężko wyciągnąć wnioski ponieważ, różnice są mniejsze od ciężaru jednostki powtarzalnej (258 Da) w PGS (liniowy). Analiza średniego wagowo ciężaru cząsteczkowego pozwala wywnioskować, że mieszanina funkcyjnie równomolowa umożliwia otrzymanie najcięższego poliestru, natomiast nieduży nadmiar grup karboksylowych jest korzystniejszy od nadmiaru grup hydroksylowych. Reakcje ze znacznym nadmiarem którejkolwiek z grup są niekorzystne. Obserwowane trendy są zgodne z wynikami uzyskanymi za pomocą chromatografii wykluczenia.

Tabela 27 Polidispersyjność, średni liczbowo i średni wagowo ciężar cząsteczkowy obliczone na podstawie teorii Flory'ego-Stockmayera w PGS syntezowanym z kwasu sebacynowego z aparatem Deana-Starka

OH/COOH	0,50	0,75	1,00	1,50	2,00
PDI	1,90	2,98	4,73	2,34	1,73
M _n , Da	513	685	813	598	474
M _w , Da	974	2038	3845	1402	822

13.3. Politransestetyfikacja sebacynianu dimetylu pod chłodnicą zwrotną

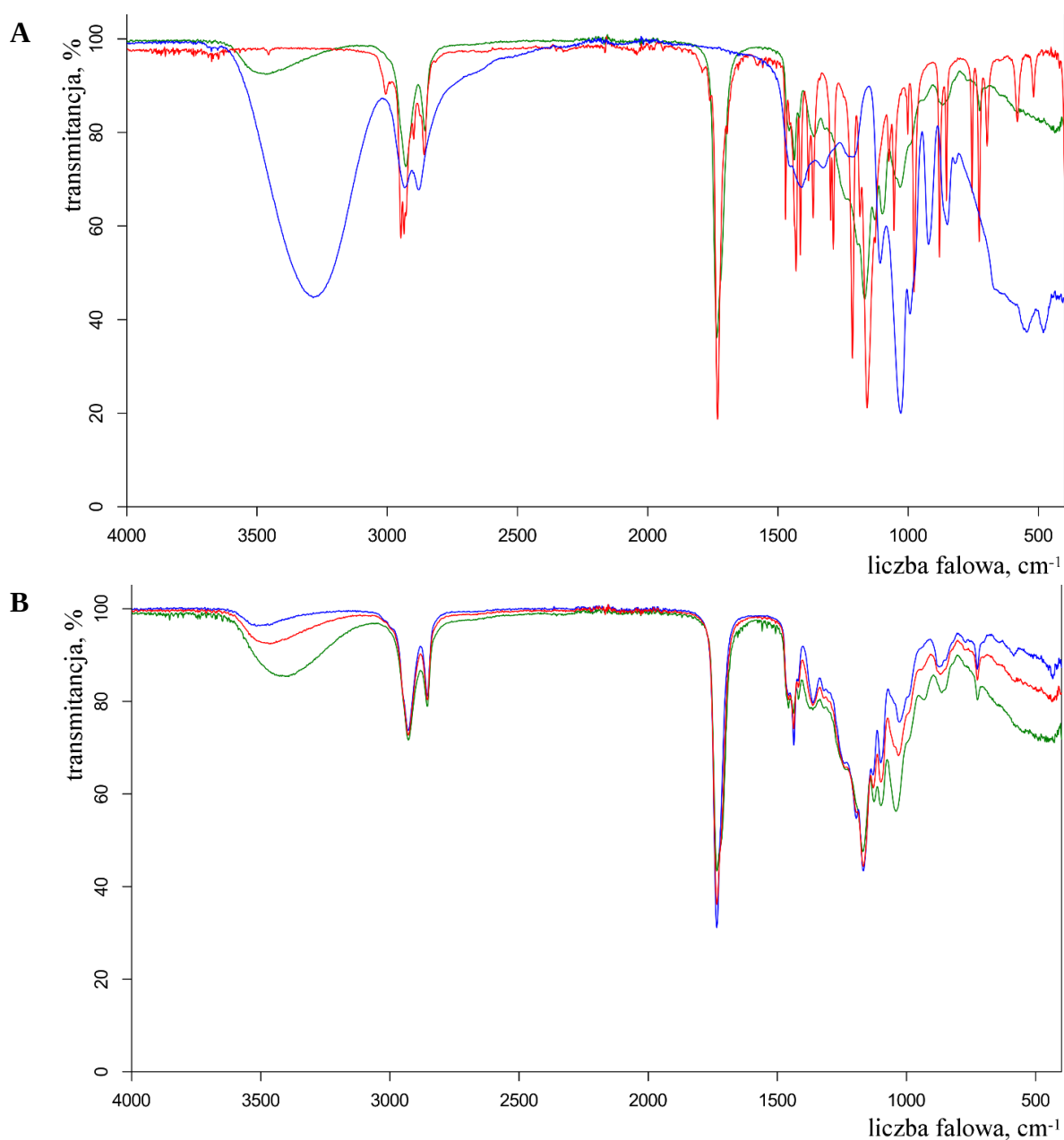
Wykorzystanie diestru jako reagenta pozwala na prowadzenie reakcji, w której powstaje metanol jako produkt małowcząsteczkowy. W przypadku reakcji pod chłodnicą zwrotną, przy założeniu wystarczającej efektywności chłodnicy (układ zamknięty) nie powinno to wpłynąć na wynik reakcji. Z kolei podczas odbierania produktu małowcząsteczkowego (metanolu) ze względu na znacznie niższą temperaturę wrzenia oraz znacznie wyższą lotność w stosunku do wody powinien on łatwiej opuszczać środowisko reakcji i tym samym przesunąć równowagę w stronę produktów.

Niestety, już podczas odważania reagentów zaobserwowano niepokojące zjawiska. Ciekły sebacynian dimetylu, tj. powyżej 38°C, nie miesza się z gliceryną. Reakcja w układzie heterofazowym jest znacznie mniej efektywna w stosunku do dotychczas badanych w poprzednich rozdziałach niniejszej pracy. Dodatkowo mieszanina reakcyjna musi być niezwłocznie ogrzana do temperatury prowadzenia reakcji. Krystalizujący diester potrafi unieruchomić mieszadło mechaniczne. Problem krystalizacji nie jest istotny i można łatwo go rozwiązać, szczególnie w większej skali. Natomiast problem mieszalności jest trudny do rozwiązania. Podjęto próby znalezienia rozpuszczalnika zapewniającego mieszalność, a zarazem nie reagującego z żadnym z reagentów. Część z tych właściwości posiada DMSO, zapewnia mieszalność, cechuje się wysoką temperaturą wrzenia. Niestety oczyszczanie produktu z DMSO byłoby problematyczne, co znacznie pogorszyłoby jakość analizy NMR. Brak mieszalności monomerów skłania do rozważenia katalizy międzyfazowej jako potencjalnej drogi syntezy. Z powodu znacznych różnic w stosunku do

przewodzenia klasycznej polikondensacji w masie jaka została zastosowana w poprzednich eksperymentach zrezygnowano z tej alternatywnej ścieżki syntezy.

Analiza produktów metodą spektroskopii w podczerwieni

W reakcjach otrzymano żółtawe ciecze o niezbyt dużej lepkości. Homofazowe produkty świadczą o całkowitej konwersji sebacynianu dimetylu bądź wzroście mieszalności składników w miarę postępu reakcji. Na widmach FTIR (Rysunek 14) zidentyfikowano charakterystyczne pasma występujące w PGS przy tych samych liczbach falowych jak w produktach polikondensacji gliceryny i kwasu sebacynowego.



Rysunek 14 Widma FTIR polimeru syntezowanego z sebacynianu dimetylu pod chłodnicą zwrotną (OH/COOH):
A: linia niebieska – gliceryna, linia czerwona – sebacynian dimetylu, linia zielona – PGS(1,00);
B: linia niebieska – PGS(0,50), linia czerwona – PGS(1,00), linia zielona – PGS(2,00);

Na podstawie widma IR trudno jest wnioskować o konwersji monomerów. Pasma grupy karbonylowej diestru i poliestru występuje przy tej samej liczbie falowej. Szczegółowa analiza widma sebacynianu dimetylu (**widmo A**) pozwala na analizę pasma charakterystycznego grupy metoksy (3006 cm^{-1}) w obrębie liczb falowych charakterystycznych dla drgań wiązań proton-węgiel sp^3 . Całkowity zanik tego pasma w widmie produktu świadczy o przereagowaniu diestru i usunięciu metanolu z produktu. Nie można jednak stwierdzić czy metanol został usunięty w trakcie trwania reakcji, czy odparował ze względu na swoją wysoką lotność, przed wykonaniem analizy. Za pomocą spektroskopii w podczerwieni można obserwować zakończenie PGS grupami hydroksylowymi, szczególnie widoczne w reakcjach z ich nadmiarem (**widmo B**).

Analiza produktów metodą chromatografii wykluczenia

Do oznaczenia średnich wagowo i liczbowo ciężarów cząsteczkowych ponownie wykorzystano chromatografię wykluczenia (Tabela 28). W zależności od próbki oznaczono 6–8 różnych frakcji. Nie można jednoznacznie wyróżnić najkorzystniejszego stosunku grup funkcyjnych, ponieważ różnice w ciężarach cząsteczkowych pomiędzy próbkami są zbyt małe. Za pomocą badanej ścieżki syntetycznej można uzyskać poli(sebacynian gliceryny) o maksymalnym średnim liczbowym ciężarze cząsteczkowym ok. 2,0 kDa. Jest to gorszy wynik w porównaniu do analogicznej reakcji z zastosowaniem kwasu zamiast diestru.

Tabela 28 Wyniki chromatografii wykluczenia produktów polikondensacji sebacynianu dimetylu z gliceryną pod chłodnicą zwrotną, %A – procentowy udział powierzchni piku

OH/COOMe		otrzymane frakcje						
	M_n , Da	2 210	1 500	1 100	723	319	139	73
0,50	<i>PDI</i>	1,04	1,00	1,01	1,01	1,05	1,03	1,02
	%A	13	13	13	14	1%	16	16
	M_n , Da	1 860	1 110	721	308	134	74	
0,75	<i>PDI</i>	1,07	1,01	1,01	1,07	1,03	1,02	
	%A	9	8	12	28	14	29	
	M_n , Da	2 200	1 490	1 090	701	317	125	71
1,00	<i>PDI</i>	1,04	1,01	1,01	1,01	1,02	1,01	1,02
	%A	7	6	9	10	16	9	44
	M_n , Da	1 830	1 100	714	406	298	123	70
1,50	<i>PDI</i>	1,06	1,01	1,01	1,01	1,01	1,01	1,02
	%A	11	9	12	5	12	9	41
	M_n , Da	2 090	1 090	710	425	291	206	128
2,00	<i>PDI</i>	1,16	1,01	1,02	1,02	1,01	1,01	1,03
	%A	18	9	12	10	10	5	12
	M_n , Da							71

Analiza produktów metodą spektroskopii magnetycznego rezonansu jądowego

Znacznie więcej informacji można uzyskać za pomocą wykorzystania technik spektroskopii magnetycznego rezonansu jądowego (Tabela 29). Obliczenia wykonano w podobny sposób do poprzednich z tym, że dodatkowo wykorzystano sygnał pochodzący od węgla nieprzereagowanej grupy metoksy z sebacynianu dimetylu. Sygnał występuje w postaci singletu i posiada charakterystyczne przesunięcie chemiczne 51,57 ppm (^{13}C NMR, DMSO- d_6). W widmie produktu jest sygnał od karbonylu występującego w grupie karboksylowej kwasu sebacynowego. W trakcie prowadzenia procesu musi dochodzić do hydrolizy diestru. Ze względu na początkową niemieszalność diestru z gliceryną, można przyjąć, że reakcja zachodzi poprzez hydrolizę diestru do kwasu, a następnie reakcję kwasu z gliceryną do poliestru. Udział grup kwaśnych nie przekracza 3% i rośnie od ok. 0,5% w miarę stosowania nadmiaru grup hydroksylowych. Mimo używania bezwodnej gliceryny, wraz z nią wprowadza się niewielką ilość wody. Tłumaczyłoby to wzrost stężenia grup kwaśnych.

Tabela 29 Wyniki wraz z niepewnościami obliczeń wykonanymi na podstawie widm ^{13}C NMR-NOE polimeru otrzymanego z sebacynianu dimetylu pod chłodnicą zwrotną (oznaczenia Tabela 8 i Tabela 17)

OH/COOMe	0,50	0,75	1,00	1,50	2,00
pOH, %	67,12±0,43	41,08±0,21	44,61±0,25	35,52±0,18	32,18±0,17
pOH-1, %	86,55±0,92	53,05±0,26	59,04±0,35	48,26±0,21	43,41±0,18
pOH-2, %	28,25±0,65	17,14±0,37	15,74±0,47	10,04±0,33	9,71±0,30
Gconv., %	100,00±0,49	82,63±0,34	88,92±0,37	77,22±0,33	69,50±0,38
pCOOH, %	47,39±0,44	47,85±0,44	54,95±0,54	61,35±0,63	69,44±0,78
DB, %	38,65±0,55	0,00±0,63	0,00±0,71	0,00±0,72	0,00±0,70
L1,3, %	44,84±0,51	28,41±0,28	32,79±0,33	25,00±0,25	24,94±0,24
L1,2, %	0,00±0,45	20,74±0,31	17,70±0,36	13,00±0,27	13,97±0,27
D, %	28,25±0,44	0,00±0,35	0,00±0,40	0,00±0,35	0,00±0,35
T1, %	26,91±0,49	50,85±0,28	49,51±0,32	62,00±0,25	61,10±0,25
T2, %	0,00±0,49	0,00±0,31	0,00±0,36	0,00±0,27	0,00±0,27

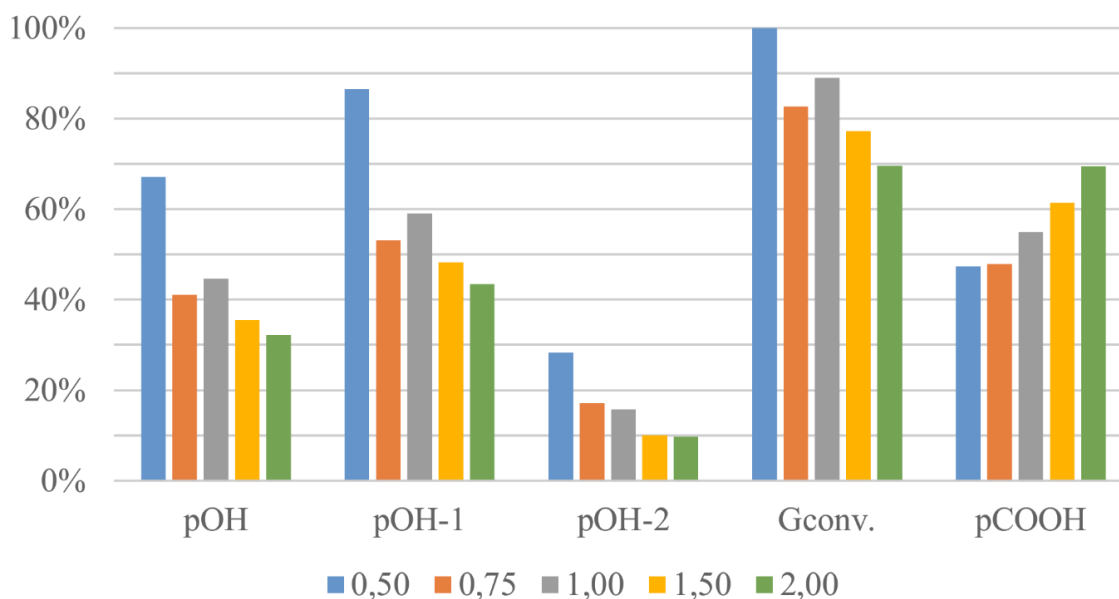
Odnosząc przereagowanie do teorii polimeryzacji i porównując wyniki do poprzednich reakcji można stwierdzić, że jest to najmniej efektywna ścieżka syntezy (Tabela 30). Ponownie najlepszą efektywnością cechuje się reakcja o równomolowym stosunku grup funkcyjnych jednak do osiągnięcia żelowania brakuje 20–30 p.p. co świadczy o powstawaniu jedynie oligomerów. Nieduży nadmiar grup hydroksylowych jest korzystniejszy od nadmiaru grup karboksylowych, podobnie jak w syntezie z kwasu sebacynowego pod chłodnicą zwrotną i przeciwnie do syntezy z kwasu

z aparatem Deana-Starka. Niższy wynik według teorii Flory’ego-Stockmayera reakcji prowadzonej przy stosunku grup funkcyjnych 0,50 w porównaniu do 0,75 jest nieoczekiwany. Dalsze wyniki potwierdzają tworzenie się jedynie trimerów przy stosunku grup funkcyjnych 0,50. Prawdopodobnie przy tej brzegowej wartości teoria nie ma już zastosowania. Obliczony średni liczbowo ciężar cząsteczkowy według tej teorii wynosi ok. 440 Da i nie różni się znacząco pomiędzy kolejnymi eksperymentami. Podobnie jest w przypadku polidispersyjności, która wynosi ok. 1,5.

Tabela 30 Różnica pomiędzy przereagowaniem a wartością teoretycznego przereagowania krytycznego w punkcie żelowania PGS syntezowanego z sebacynianu dimetylu pod chłodnicą zwrotną

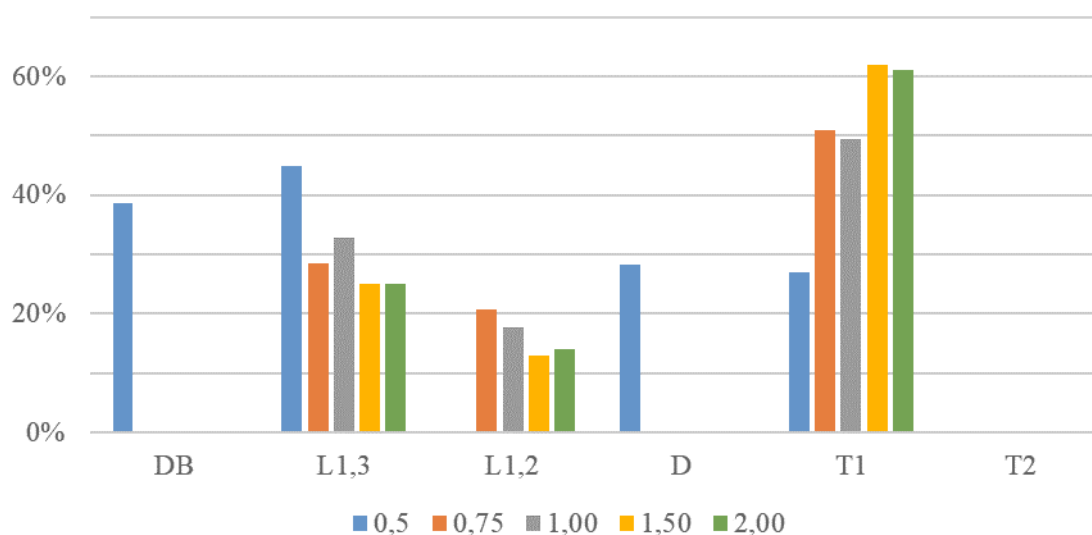
OH/COOMe	0,50	0,75	1,00	1,50	2,00
Carothers, p.p.	-	58,92	33,59	38,65	-
Flory-Stockmayer, p.p.	32,88	40,57	20,93	25,25	30,56

Analizując konwersję gliceryny (Gconv.) można stwierdzić, że heterogeniczność układu znacząco obniża efektywność prowadzenia reakcji. 100% konwersję uzyskano jedynie stosując nadmiar diestru i tylko w tym przypadku otrzymano produkt rozgałęziony (D) (Rysunek 15 i Rysunek 16). Drugą co do wielkości konwersją gliceryny (Gconv.) cechuje się reakcja o równomolowym stosunku grup funkcyjnych. Dodatkowo udział 1,3-diacyloglicerydów (L1,3) jest w tej reakcji najwyższy, a udział acyloglicerydów (T1 i T2) najniższy. Wyjątkiem jest reakcja o stosunku grup funkcyjnych 0,5, w której powstają trimery (D). Wszystko to potwierdza, że najkorzystniej jest prowadzić proces stosując równomolowy stosunek grup funkcyjnych. W pozostałych przypadkach konwersja gliceryny maleje wraz z jej nadmiarem. Ponownie przereagowanie grup drugorzędowych jest niższe od pierwszorzędowych. Reakcja nie jest selektywna wobec żadnej z grup.



Rysunek 15 Przereagowania poszczególnych grup w reakcji sebacynianu dimetylu z gliceryną pod chłodnicą zwrotną przy stosunkach grup funkcyjnych: 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 (oznaczenia Tabela 17)

Analizując udział odpowiednich struktur w łańcuchu poliestru można wywnioskować, że wykorzystując diester jako reagent można znacznie ograniczyć powstawanie rozgałęzień (D), które występują jedynie w reakcji z dużym nadmiarem diestru. W żadnej reakcji nie doszło do tworzenia się 2-acyloglicerydów (T2). Pozwala to jednoznacznie stwierdzić, że reakcja prowadząca do 1-acyloglicerydu (T1) sprzyja propagacji łańcucha i umożliwia tworzenie diacyloglicerydów (L1,2 i L1,3), a następnie triacyloglicerydów (D). W badanym układzie reakcja prowadząca do 2-acyloglicerydów (T2) nie jest dość konkurencyjna by mogła zajść w obecności wolnych pierwszorzędowych grup hydroksylowych gliceryny. Ta sytuacja może zmieniać się w miarę zmniejszania się stężenia grup pierwszorzędowych oraz wzrostu lepkości układu. Reakcja z sebacynianu dimetylu jest sposobem na uzyskanie poli(sebacynianu gliceryny) o mniejszym stopniu rozgałęzienia. Reakcja wymaga jednak dopracowania warunków jej prowadzenia, ponieważ badany wariant jest mało efektywny.



Rysunek 16 Zawartości charakterystycznych elementów struktury PGS otrzymanego w reakcji sebacynianu dimetylu z gliceryną pod chłodnicą zwrotną przy stosunkach grup funkcyjnych: 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 (oznaczenia Tabela 8 i Tabela 17)

13.4. Politransestyfikacja sebacynianu dimetylu z wykorzystaniem aparatu Deana-Starka

Analiza produktów na podstawie masy odebranego produktu małowcząsteczkowego

Przeprowadzono analogiczne syntezy z diestrem stosując odbieranie produktu małowcząsteczkowego w aparacie Deana-Starka. Podobnie do syntez pod chłodnicą zwrotną otrzymano żółtawe ciecze. Nie obserwowano rozdziału faz. W aparatach Deana-Starka odebrano metanol, na podstawie masy którego oszacowano przereagowanie grup funkcyjnych w nieomiarze (Tabela 31). W przypadku syntezy z kwasu sebacynowego z wykorzystaniem aparatu Deana-Starka

wartości przereagowania obliczone w ten sposób nie odzwierciedlały dobrze rzeczywistości. Prawdopodobnie konstrukcja reaktorów wykorzystanych do przeprowadzenia badań nie jest dostatecznie dobra do odbierania produktów małowielkocząsteczkowych w badanych polikondensacjach.

Tabela 31 Przereagowanie na podstawie masy odebranego metanolu w polikondensacji sebacynianu dimetylu

OH/COOMe	0,50	0,75	1,00	1,50	2,00
masa odebranego metanolu, g	0,09	0,75	0,82	1,31	1,84
przereagowanie grup nieomiarze, %	2	12	11	19	29

Analiza produktów metodą spektroskopii w podczerwieni

Widma spektroskopii w podczerwieni nie różnią się od tych, które zmierzono w analogicznych eksperymentach prowadzonych pod chłodnicą zwrotną. Obserwowane są te same pasma charakterystyczne, na podstawie których można wyciągnąć dokładnie takie same wnioski.

Analiza produktów metodą chromatografii wykluczenia

Otrzymane próbki analizowano za pomocą chromatografii wykluczenia (Tabela 32). Dzięki zastosowaniu aparatu Deana-Starka osiągnięto maksymalny średni liczbowo ciężar cząsteczkowy 2,6 kDa. Pomimo to wykorzystanie diestru jest nadal mniej efektywne niż kwasu. Frakcje o największych ciężarach cząsteczkowych otrzymano przy stosunku grup funkcyjnych 0,75 i 1,00.

Tabela 32 Wyniki chromatografii wykluczenia produktów polikondensacji sebacynianu dimetylu z gliceryną z aparatem Deana-Starka, %A – procentowy udział powierzchni pików

OH/COOMe		otrzymane frakcje						
0,50	M_n , Da	1 810	1100	725	308	138	72	
	PDI	1,07	1,01	1,01	1,03	1,03	1,02	
	%A	7	6	10	19	10	48	
0,75	M_n , Da	2 490	1 480	1 080	707	325	146	69
	PDI	1,10	1,01	1,01	1,01	1,01	1,05	1,03
	%A	9	5	7	8	16	13	42
1,00	M_n , Da	2 570	1 480	1 070	695	322	143	67
	PDI	1,12	1,01	1,01	1,01	1,04	1,05	1,03
	%A	10	5	7	9	16	13	41
1,50	M_n , Da	2 010	1 070	700	331	142		67
	PDI	1,16	1,01	1,01	1,05	1,06		1,03
	%A	15	7	10	17	16		35
2,00	M_n , Da	2 170	1 070	701	416	285	205	126
	PDI	1,21	1,01	1,02	1,02	1,01	1,01	1,03
	%A	19	7	10	8	7	5	12

Analiza produktów metodą spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego

Analiza obliczeń wykonanych na podstawie widm spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego pozwala dostrzec różnice pomiędzy otrzymanymi produktami (Tabela 33).

Tabela 33 Wyniki wraz z niepewnościami obliczeń wykonanymi na podstawie widm ^{13}C NMR-NOE polimeru otrzymanego z sebacynianu dimetylu z aparatem Deana-Starka (oznaczenia Tabela 8 i Tabela 17)

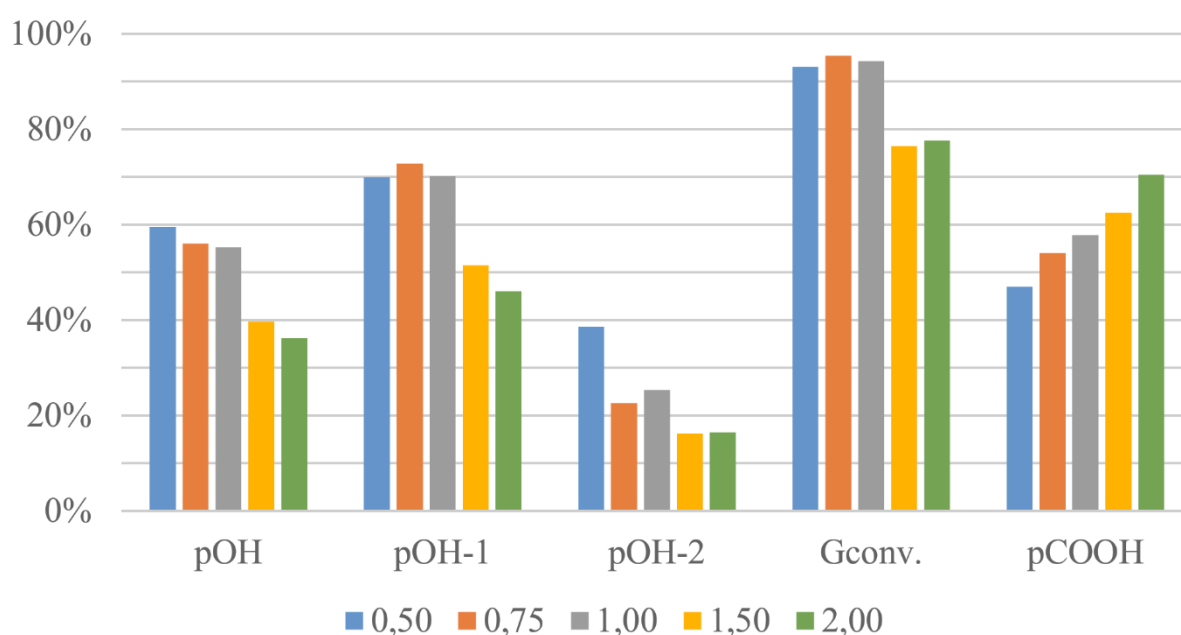
OH/COOMe	0,50	0,75	1,00	1,50	2,00
pOH, %	59,49±0,28	56,03±0,34	55,19±0,31	39,70±0,24	36,17±0,19
pOH-1, %	69,94±0,49	72,76±0,61	70,11±0,54	51,46±0,29	46,05±0,22
pOH-2, %	38,61±0,43	22,57±0,59	25,36±0,54	16,18±0,43	16,42±0,33
Gconv., %	93,04±0,38	95,33±0,45	94,20±0,42	76,39±0,46	77,55±0,35
pCOOH, %	46,95±0,43	54,05±0,52	57,80±0,58	62,50±0,65	70,42±0,80
DB, %	21,62±0,41	18,35±0,59	15,88±0,56	0,00±0,68	0,00±0,73
L1,3, %	34,01±0,35	40,82±0,45	38,46±0,41	34,72±0,36	26,81±0,26
L1,2, %	25,17±0,33	11,84±0,41	16,54±0,38	21,18±0,38	13,14±0,29
D	16,33±0,33	11,84±0,43	10,38±0,40	0,00±0,39	0,00±0,33
T1	24,49±0,33	35,51±0,41	34,62±0,38	44,10±0,34	52,01±0,26
T2	0,00±0,37	0,00±0,44	0,00±0,42	0,00±0,38	8,04±0,27

Na podstawie przereagowania grup funkcyjnych obliczono różnicę punktów procentowych koniecznych do osiągnięcia żelowania według dwóch omawianych teorii. Tak jak w poprzednich przypadkach najefektywniejsza jest reakcja prowadzona w stosunku grup funkcyjnych 1,00. Jej wynik jest zbliżony do wyniku syntezy z kwasu sebacynowego pod chłodnicą zwrotną. Ponownie potwierdzono korzystny wpływ odbierania produktu małowcząsteczkowego na efektywność reakcji, który jest jednak mniejszy niż w przypadku syntez z kwasu sebacynowego. Ze względu na omawiany wcześniej rozdział faz substratów w reakcji, w przypadku użycia sebacyninu dimetylu jako reagenta potrzebny jest znacznie dłuższy czas reakcji niż w przypadku kwasu sebacynowego. Zarówno, obliczony na podstawie teorii Flory'ego-Stockmayera, średni liczbowo ciężar cząsteczkowy (ok. 500 Da) oraz polidispersyjność (ok. 1,9) są zbliżone do wartości wyznaczanych po syntezie z kwasu pod chłodnicą zwrotną.

Tabela 34 Różnica pomiędzy przereagowaniem a wartością teoretycznego przereagowania krytycznego w punkcie żelowania PGS syntezowanego z sebacynianu dimetylu z aparatem Dean-Starka

OH/COOMe	0,50	0,75	1,00	1,50	2,00
Carothers, p.p.	-	43,97	26,87	37,50	-
Flory-Stockmayer, p.p.	40,51	25,62	14,21	24,10	29,58

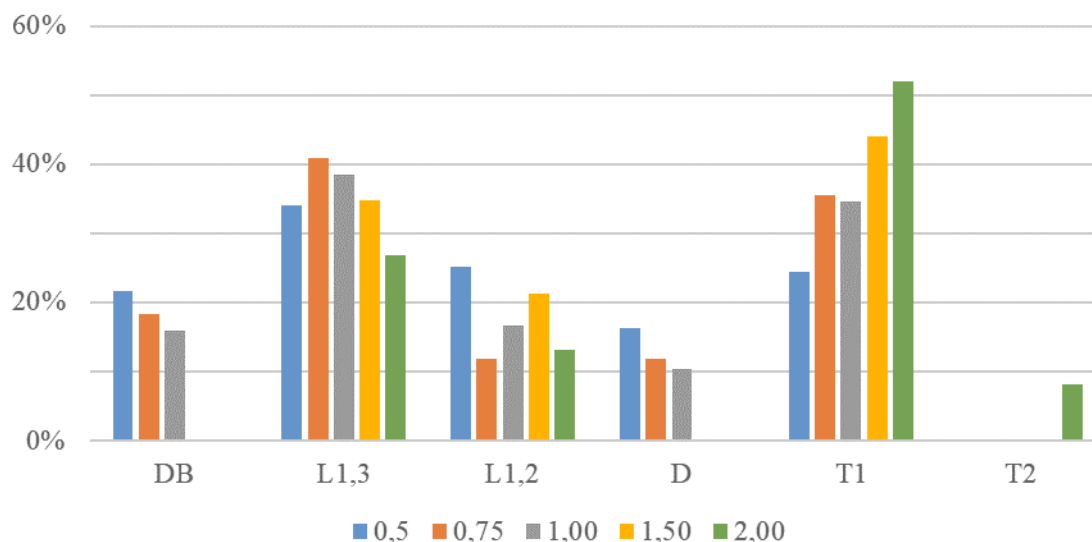
O znacznie większym postępie reakcji w stosunku do politransetryfikacji sebacynianu dimetylu z gliceryną pod chłodnicą zwrotną świadczy konwersja gliceryny (Gconv.) osiągająca niemalże 100% w syntezach z niedomiarem grup hydroksylowych i w syntezie o równomolowym stosunku grup funkcyjnych (Rysunek 17). W pozostałych dwóch syntezach konwersja wzrosła o ok. 10 i 7 p.p.. Wzrosło również przereagowanie drugorzędowych grup hydroksylowych (pOH-2), czego efektem jest znaczny wzrost udziału triacyloglicerydów (D) w strukturze poliestru oraz 2-acyloglicerydów (T2) w reakcjach z nadmiarem diestru (Rysunek 18). Zdecydowanie w przypadku wszystkich badanych reakcji nie występowała selektywność wobec rzędowości grup hydroksylowych gliceryny, ale można mówić o ich konkurencyjności z dużą przewagą grup pierwszorzędowych.



Rysunek 17 Przereagowanie poszczególnych grup w reakcji sebacynianu dimetylu z gliceryną z aparatem Deana-Starka przy stosunku grup funkcyjnych: 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 (oznaczenia Tabela 17)

Ze względu na podobieństwo opisywanej reakcji do polikondensacji kwasu pod chłodnicą zwrotną można wywnioskować, że reakcje z diestrow prowadzą do produktów mniej rozgałęzionych. W reakcji o równomolowym stosunku grup funkcyjnych otrzymano o 7 p.p. mniejszy stopień rozgałęzienia niż w reakcji z kwasem. Stopień rozgałęzienia (DB) nadal jest wysoki (Rysunek 18), jednak udział triacyloglicerydów (D) poniżej 20% sprawia, że reakcja ta potencjalnie mogłaby zostać optymalizowana w celu otrzymywania poliestrów gliceryny o możliwie najmniej rozgałęzionej strukturze. Całkowite wyeliminowanie rozgałęzień, bez użycia dodatkowych środków jak np. katalizatory, wydaje się być niemożliwe.

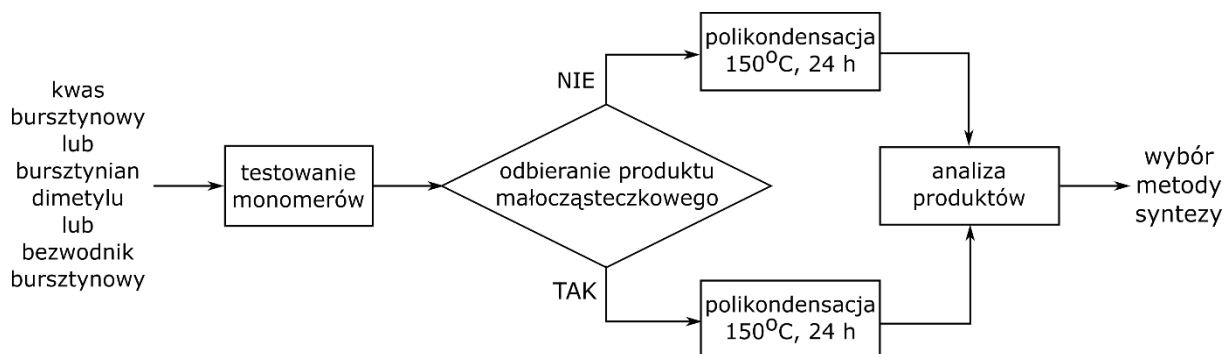
CZĘŚĆ BADAWCZA
Syntezy wstępne poli(bursztynianu gliceryny) w skali laboratoryjnej



Rysunek 18 Zawartości charakterystycznych elementów struktury PGS otrzymanego w reakcji sebacynianu dimetylu z gliceryną z aparatem Deana-Starka przy stosunkach grup funkcyjnych: 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 (oznaczenia Tabela 8 i Tabela 17)

14. Syntezy wstępne poli(bursztynianu gliceryny) w skali laboratoryjnej

Analogicznie do syntez poli(sebacynianu gliceryny) w skali laboratoryjnej (Rozdział 13) zaplanowano syntezy poli(bursztynianu gliceryny), który jest mniej znanym poliestrem gliceryny niż PGS (Rysunek 19). Syntezy przeprowadzono w stosunkach grup funkcyjnych OH/COOH 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00, aby można było odnieść się do teorii polimeryzacji. Z tego też względu użyto tej samej aparatury w tych samych warunkach (150°C przez 24 h). Celowo nie rozwiązywano trudności z odbieraniem wody w reaktorach MultiMax, aby można było uznać, że syntezy PGS i PGSu są prowadzone w jednakowych warunkach. Jako monomery stosowano glicerynę, kwas bursztynowy, bursztynian dimetylu oraz dodatkowo bezwodnik bursztynowy, który jest nie tylko łatwo dostępny, ale też tani. Zastosowanie bezwodnika bursztynowego pozwala na prowadzenie reakcji, w której powstaje jedynie połowa wody w porównaniu do reakcji z kwasu. Pierwszy akt reakcyjny polega na wytworzenia monoestru przez otwarcie pierścienia bezwodnika bez wydzielania wody.



Rysunek 19 Plan badań wstępnych syntez poli(bursztynianu gliceryny)

14.1. Polikondensacja kwasu bursztynowego pod chłodnicą zwrotną

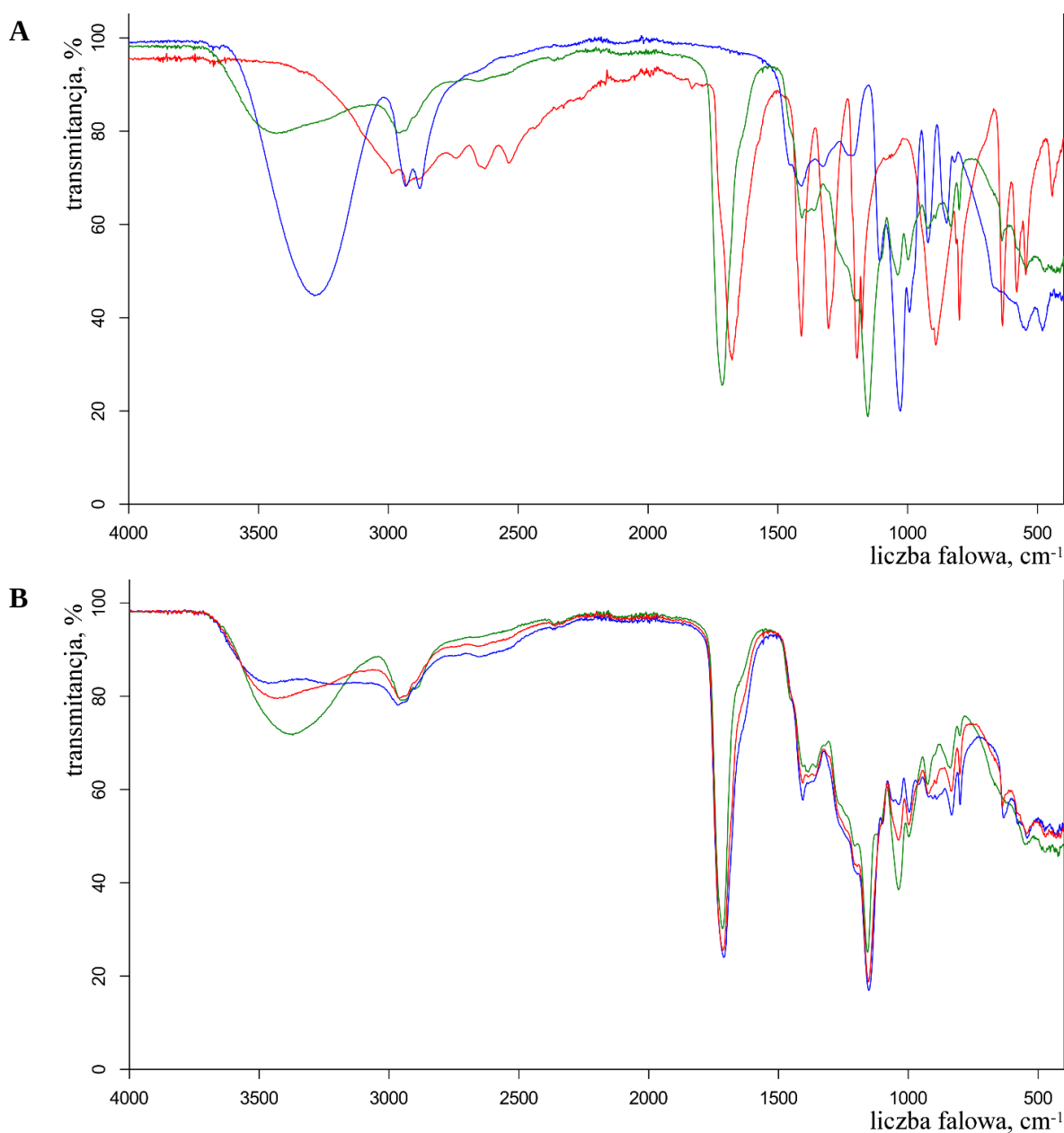
W reakcji kwasu bursztynowego z gliceryną pod chłodnicą zwrotną w zależności od stosowanej stechiometrii grup funkcyjnych (OH/COOH) otrzymano produkty w postaci twardego wosku (0,50 i 0,75), miękkiego wosku (1,00) oraz przezroczystej żywicy (1,50 i 2,00). W przypadku kwasu sebacynowego kondensowanego z gliceryną pod chłodnicą zwrotną wszystkie produkty miały postać wosków. Znaczna różnica w postaci polimeru może wynikać ze stopnia przereagowania jak i krótszego łańcucha alifatycznego w kwasie bursztynowym w porównaniu do kwasu sebacynowego.

Analiza produktów metodą spektroskopii w podczerwieni

Analiza widm w podczerwieni potwierdza syntezę poliestrów (Rysunek 20). Charakterystyczne pasma występują przy liczbach falowych niewiele różniących się wartością od tych w PGS. Są to kolejno: 3450 cm^{-1} szerokie pasmo drgań wolnych grup hydroksylowych kończących łańcuch, pochodzące zarówno od kwasu jak i gliceryny; 2959 cm^{-1} szerokie pasmo (nałożone dwa wąskie pasma) charakterystyczne od drgań wiązań węgiel-proton w łańcuchu alifatycznym; trzy pasma charakterystyczne kolejno od karbonylu 1711 cm^{-1} , grupy acylowej 1155 cm^{-1} i grupy alkoksylowej 1028 cm^{-1} , występujące razem świadczą o powstaniu ugrupowania estrowego.

Na widmach FTIR można obserwować zależności podobne do tych, które obserwowano w PGS. Przesunięcie się maksimum pasma charakterystycznego od drgań grup hydroksylowych w kierunku liczb falowych o większych wartościach świadczy o większym udziale acyloglicerydów kończących łańcuch. Przesunięcie w kierunku mniejszych wartości liczb falowych świadczy o przewadze monoestrów kwasu kończących łańcuch. Mimo wielu podobieństw, są obserwowane także znaczne różnice w widmach PGSu i PGS syntezowanych w analogiczny sposób. W przypadku poli(bursztynianu gliceryny) nie obserwuje się pasma charakterystycznego karbonylu kwasu bursztynowego, podczas gdy na widmach poli(sebacynianu gliceryny) obserwowano takie pasmo od kwasu sebacynowego. Na tej podstawie należy wnioskować o większej reaktywności kwasu bursztynowego, a co za tym idzie jego większym przereagowaniu.

CZĘŚĆ BADAWCZA
Syntezy wstępne poli(bursztynianu gliceryny) w skali laboratoryjnej



Rysunek 20 Widma FTIR polimeru syntezowanego z kwasu bursztynowego pod chłodnicą zwrotną (OH/COOH):
A: linia niebieska – gliceryna, linia czerwona – kwas bursztynowy, linia zielona – PGSu(1,00);
B: linia niebieska – PGSu(0,50), linia czerwona – PGSu(1,00), linia zielona – PGSu(2,00);

Analiza produktów metodą chromatografii wykluczenia

Podobnie do poli(sebacynianu gliceryny) średni ciężar cząsteczkowy próbowano oznaczyć za pomocą chromatografii wykluczenia (Tabela 35). Na podstawie otrzymanych wyników nie można wyróżnić najlepszego stosunku grup funkcyjnych. W większości przypadków otrzymano łańcuchy o maksymalnym liczbowo średnim ciężarze cząsteczkowym ok. 1 kDa. Reakcja prowadzona z nadmiarem grup kwaśnych jako jedyna posiada najcięższą frakcję o liczbowo średnim ciężarze cząsteczkowym ok. 0,8 kDa. Nadmiar grup kwaśnych zdecydowanie nie sprzyja efektywności polimeryzacji. W porównaniu do poli(sebacynianu gliceryny) niższe ciężary cząsteczkowe nie

wskazują na mniej efektywny proces polimeryzacji. Masa molowa kwasu bursztynowego jest niemalże dwukrotnie mniejsza niż masa molowa kwasu sebacynowego. W związku z tym PGSu charakteryzuje się o ok. 2/3 lżejszymi jednostkami powtarzalnymi niż PGS, a przez to lżejszymi łańcuchami przy tym samym stopniu polimeryzacji. Mając ten fakt na uwadze można wyciągnąć wniosek, że oba kwasy cechują się podobną reaktywnością względem gliceryny.

Tabela 35 Wyniki chromatografii wykluczenia produktów polikondensacji kwasu bursztynowego z gliceryną pod chłodnicą zwrotną, %A – procentowy udział powierzchni piku

OH/COOH		otrzymane frakcje							
0,50	<i>M_n</i> , Da	1 130	641	508	376	247	139	78	59
	<i>PDI</i>	1,18	1,00	1,00	1,01	1,01	1,02	1,01	1,01
	%A	19	6	7	11	13	21	15	9
0,75	<i>M_n</i> , Da	1 130	637	498	365	236	133	77	58
	<i>PDI</i>	1,16	1,00	1,01	1,01	1,02	1,01	1,01	1,01
	%A	22	7	8	12	15	14	12	9
1,00	<i>M_n</i> , Da	1 130	617	482	349	222	125	73	55
	<i>PDI</i>	1,19	1,00	1,01	1,01	1,02	1,01	1,01	1,01
	%A	26	6	8	12	15	10	14	9
1,50	<i>M_n</i> , Da	954	455	328	204	119	72	54	
	<i>PDI</i>	1,29	1,01	1,01	1,02	1,01	1,01	1,01	1,01
	%A	36	9	11	15	8	13	8	
2,00	<i>M_n</i> , Da	771	447	321	202	115	71	54	
	<i>PDI</i>	1,13	1,01	1,01	1,02	1,01	1,01	1,01	1,01
	%A	21	8	14	19	12	15	10	

Analiza produktów metodą spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego

Tak jak w poprzednich przypadkach szczegółową analizę strukturalną zapewnia spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego. Sygnały dla jądra ¹³C od charakterystycznych elementów strukturalnych PGSu występują w analogicznym położeniu do PGS. Ich przesunięcie chemiczne nie różni się więcej niż o 1 ppm (Tabela 36).

Tabela 36 Przesunięcia chemiczne charakterystycznych ugrupowań strukturalnych poli(bursztynianu gliceryny)

skrót	opis	przesunięcie chemiczne δ, ppm
L1,3	1,3-diacylogliceryd	66,50
D	triacylogliceryd	69,30
T1	1-acylogliceryd	69,65
L1,2	1,2-diacylogliceryd	72,67
G	gliceryna	72,92
T2	2-acylogliceryd	76,30
K	karbonyl kwasu	174,08
E	karbonyl poliestru	172,23

CZĘŚĆ BADAWCZA
Syntezy wstępne poli(bursztynianu gliceryny) w skali laboratoryjnej

Tabela 37 Wyniki wraz z niepewnościami obliczeń wykonanymi na podstawie widm ^{13}C NMR-NOE polimeru otrzymanego z kwasu bursztynowego pod chłodnicą zwrotną (oznaczenia Tabela 8 i Tabela 17)

OH/COOH	0,50	0,75	1,00	1,50	2,00
pOH, %	77,22±0,35	65,87±0,32	61,17±0,34	50,61±0,24	36,26±0,20
pOH-1, %	87,50±0,71	76,87±0,60	76,22±0,64	62,18±0,37	47,11±0,23
pOH-2, %	56,65±0,43	43,88±0,46	31,09±0,53	27,48±0,41	14,56±0,35
Gconv., %	100,00±0,34	96,94±0,38	97,00±0,42	90,65±0,35	77,30±0,36
pCOOH, %	33,77±0,67	47,09±0,43	55,95±0,30	73,12±0,11	77,01±0,081
DB, %	49,10±0,34	29,26±0,34	26,23±0,44	14,89±0,49	0,00±0,74
L1,3, %	31,65±0,32	35,09±0,36	38,61±0,41	31,25±0,32	27,70±0,27
L1,2, %	13,29±0,36	21,75±0,34	13,51±0,38	18,75±0,32	13,02±0,30
D, %	43,35±0,31	23,51±0,34	18,53±0,39	8,75±0,33	0,00±0,35
T1, %	11,71±0,31	19,65±0,34	29,34±0,38	38,44±0,30	53,46±0,27
T2, %	0,00±0,34	0,00±0,38	0,00±0,42	2,81±0,33	5,82±0,29

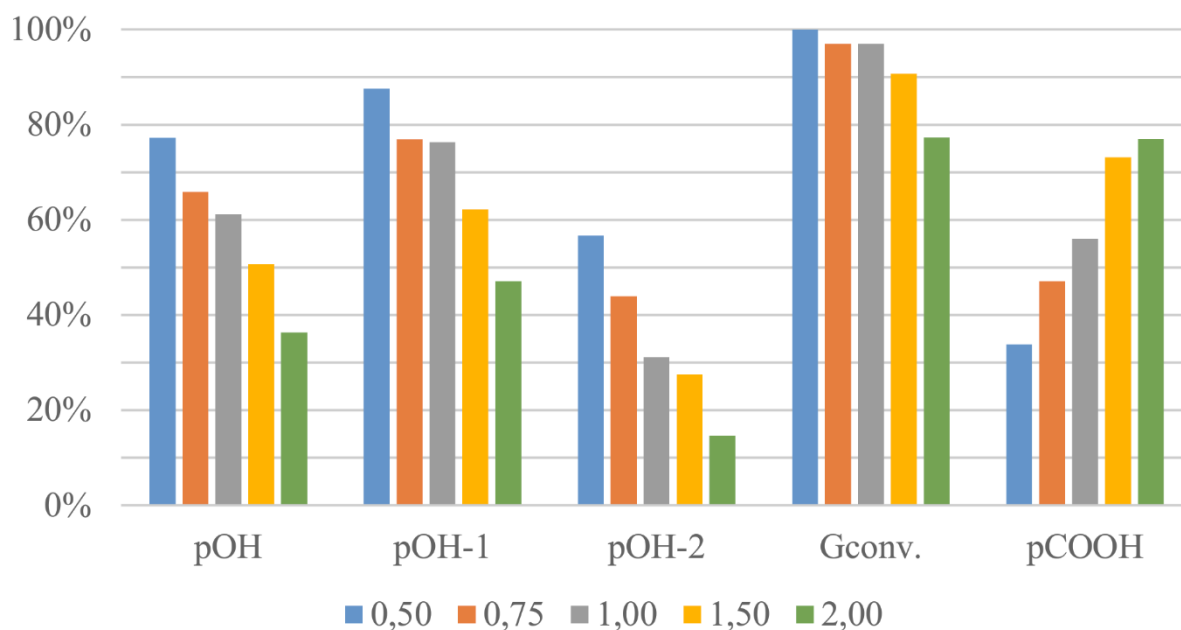
Zgodnie z założeniami przereagowanie grup funkcyjnych będących w niedomiarze jest o kilka punktów procentowych wyższe w PGSu w porównaniu do analogicznej syntezy PGS (Tabela 37). Nie jest to jednak różnica przekraczająca 10 p.p.. Natomiast biorąc pod uwagę liczbę brakujących punktów procentowych do osiągnięcia żelowania można przyjąć, że otrzymano jedynie oligomery (Tabela 38). Potwierdzają to obliczenia ciężaru cząsteczkowego na podstawie teorii Flory'ego-Stockmayera, gdzie średni liczbowo ciężar cząsteczkowy nie przekracza 400 Da, a polidispersyjność wynosi od 1,78 (skrajne syntezy) do 2,08 (równomolowa synteza). Trendy zgodne są z omawianymi wcześniej teoriami. Największe przereagowanie obserwuje się w mieszaninie o równomolowym stosunku grup funkcyjnych.

Tabela 38 Różnica pomiędzy przereagowaniem a wartością teoretycznego przereagowania krytycznego w punkcie żelowania polimeru syntezowanego z kwasu bursztynowego pod chłodnicą zwrotną

OH/COOH	0,50	0,75	1,00	1,50	2,00
Carothers, p.p.	-	34,13	24,81	26,88	-
Flory-Stockmayer, p.p.	22,78	15,78	12,15	13,48	22,99

O powstaniu jedynie oligomerów można wnioskować również na podstawie konwersji gliceryny (Gconv.), której wartość równą 100% odnotowano jedynie w reakcji z jej niedomiarem. Obserwując zależności przereagowania kolejnych grup funkcyjnych względem ich stosunku (Rysunek 21) można zaobserwować te same zjawiska, co w reakcji kwasu sebacynowego z gliceryną pod chłodnicą zwrotną.

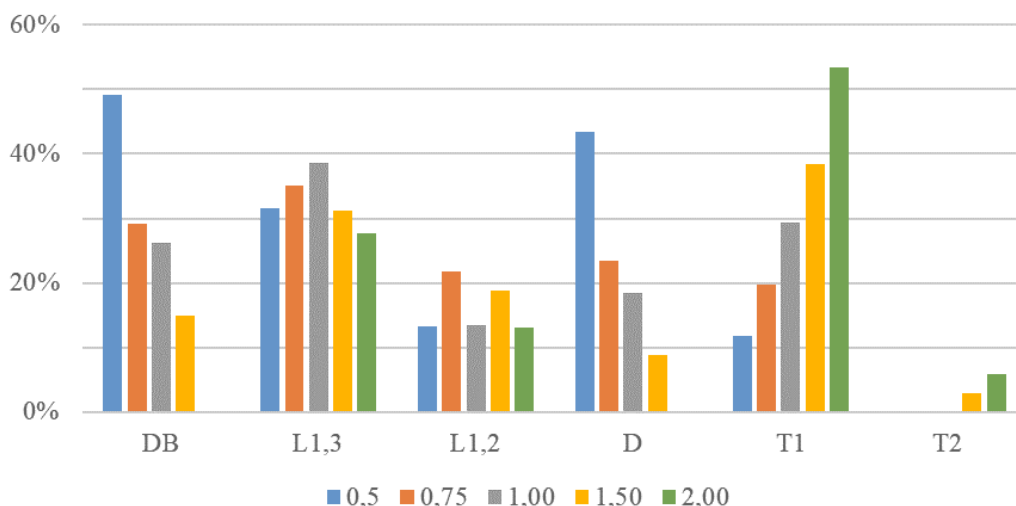
CZĘŚĆ BADAWCZA
Syntezy wstępne poli(bursztynianu gliceryny) w skali laboratoryjnej



Rysunek 21 Wartości przereagowania poszczególnych grup w reakcji kwasu bursztynowego z gliceryną pod chłodnicą zwrotną przy stosunku grup funkcyjnych: 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 (oznaczenia Tabela 17)

Analizując udział elementów strukturalnych (Rysunek 22) można przyjąć, że ogólne trendy zostały zachowane. Różnice w budowie PGSu w stosunku do PGS można zaobserwować dopiero po porównaniu wyników obydwu reakcji. Reakcje prowadzone przy stosunku grup funkcyjnych 0,50 i 2,00 (skrajne warunki), dużo bardziej różnią się od pozostałych. W reakcji przy stosunku 0,50 jest obserwowany udział triacyloglicerydów (D) przekraczający 40%, z kolei w reakcji o stosunku grup funkcyjnych 2,00 nie występuje ten element strukturalny. Różnice pomiędzy środkowymi reakcjami w szeregu badanych stosunków grup funkcyjnych są mniejsze niż w PGS. Prawdopodobnie synteza PGSu szybciej osiąga stan mieszaniny homogenicznej, co pozwala na lepsze wymieszanie substratów. Z tego powodu pomimo bardziej reaktywnego kwasu wyniki są do siebie bardziej zbliżone. Większe różnice pomiędzy syntezami skrajnymi można tłumaczyć w podobny sposób. Pierwsze akty reakcyjne, podczas których tworzą się oligomery, nie ograniczają dyfuzji w układzie. Dzięki temu wolne grupy funkcyjne są wciąż idealnie wymieszane i równie dostępne. Z tego powodu w syntezie PGSu z nadmiarem gliceryny nie tworzą się rozgałęzienia, a podczas syntezy PGS bardzo długi łańcuch alifatyczny kwasu od razu ogranicza dyfuzję i dalsza propagacja zachodzi zanim stężenie lokalne grup funkcyjnych jest w stanie wyrównać się z globalnym.

CZĘŚĆ BADAWCZA
Syntezy wstępne poli(bursztynianu gliceryny) w skali laboratoryjnej



Rysunek 22 Zawartości charakterystycznych elementów struktury PGSu otrzymanego w reakcji kwasu bursztynowego z gliceryną pod chłodnicą zwrotną przy stosunku grup funkcyjnych: 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 (oznaczenia Tabela 8 i Tabela 17)

14.2. Polikondensacja kwasu bursztynowego z wykorzystaniem aparatu Deana-Starka

Analiza produktów na podstawie masy odebranego produktu małowcząsteczkowego

W reakcji z odbieraniem wody otrzymano bardzo podobne produkty do reakcji z chłodnicą zwrotną. W zależności od stosunku grup funkcyjnych (OH/COOH) były to miękkie lepkie woski (0,50, 0,75 i 1,00) oraz lepkie żywice (1,50 i 2,00). Odnotowano masę odebranej wody i obliczono wynikające z tego przereagowanie (Tabela 39). Oznaczone przereagowania są zdecydowanie zbyt niskie, co wynika z problemów aparaturowych zidentyfikowanych w trakcie syntez PGS.

Tabela 39 Przereagowanie substratów na podstawie masy odebranej wody w polikondensacji kwasu bursztynowego

OH/COOH	0,50	0,75	1,00	1,50	2,00
masa odebranej wody, g	0,64	1,45	1,80	2,05	2,005
przereagowanie grup niedomiarze, %	16	25	26	34	26

Analiza produktów metodą spektroskopii w podczerwieni

Widma FTIR reakcji z zastosowaniem chłodnicy zwrotnej lub aparatu Deana-Starka są niemalże identyczne. W związku z tym wszystkie wnioski wyciągnięte z tej analizy pokrywają się z tymi z reakcji kwasu bursztynowego z gliceryną pod chłodnicą zwrotną.

Analiza produktów metodą chromatografii wykluczenia

Na podstawie wyników uzyskanych w chromatografii wykluczenia (Tabela 40) poprzez porównanie średnich liczbowo ciężarów cząsteczkowych najcięższych frakcji wraz z ich udziałem procentowym można wnioskować, że najbardziej efektywnym stosunkiem grup funkcyjnych jest 0,75

i 1,00. W tych reakcjach otrzymano frakcje o średnich liczbowo ciężarach cząsteczkowych ok. 1,2 kDa. Zastosowanie aparatu Deana-Starka nie jest tak efektywne jak w syntezie poli(sebacynianu gliceryny).

Tabela 40 Wyniki chromatografii wykluczenia produktów polikondensacji kwasu bursztynowego z gliceryną z aparatem Deana-Starka, %A – procentowy udział powierzchni piku

OH/COOH		otrzymane frakcje					
0,50	<i>M_n</i> , Da	996	515	382	253	141	74
	<i>PDI</i>	1,20	1,00	1,01	1,01	1,03	1,03
	%A	25	5	9	11	20	29
0,75	<i>M_n</i> , Da	1 230	502	369	241	138	69
	<i>PDI</i>	1,47	1,00	1,01	1,02	1,02	1,03
	%A	41	6	8	11	9	24
1,00	<i>M_n</i> , Da	1 220	478	353	227	130	68
	<i>PDI</i>	1,55	1,00	1,01	1,02	1,02	1,03
	%A	40	5	7	11	9	28
1,50	<i>M_n</i> , Da	923	331	206	120	67	
	<i>PDI</i>	1,56	1,01	1,02	1,00	1,02	
	%A	48	8	9	12	14	
2,00	<i>M_n</i> , Da	862	446	317	199	117	67
	<i>PDI</i>	1,19	1,01	1,01	1,02	1,01	1,03
	%A	25	9	11	16	10	29

Analiza produktów metodą spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego

Na podstawie widm ¹³C NMR określono udziały poszczególnych elementów strukturalnych i przereagowanie poszczególnych grup (Tabela 41). Efektywność reakcji porównywano przez odniesienie ich przereagowania do przereagowania w krytycznych punktach teorii polimeryzacji (Tabela 42).

Tabela 41 Wyniki wraz z niepewnościami obliczeń wykonanymi na podstawie widm ¹³C NMR-NOE polimeru otrzymanego z kwasu bursztynowego z aparatem Deana-Starka (oznaczenia Tabela 8 i Tabela 17)

OH/COOH	0,50	0,75	1,00	1,50	2,00
pOH, %	90,82±0,38	78,08±0,39	69,35±0,33	54,40±0,26	37,97±0,21
pOH-1, %	100,00±0,90	88,36±0,77	80,70±0,64	65,80±0,44	49,41±0,26
pOH-2, %	72,45±0,40	57,53±0,46	46,64±0,45	31,60±0,44	15,09±0,38
Gconv., %	100,00±0,30	100,00±0,37	99,33±0,37	92,64±0,37	79,48±0,37
pCOOH, %	39,39±0,57	56,14±0,30	65,03±0,19	77,169±0,080	81,651±0,052
DB, %	72,45±0,32	46,27±0,22	35,56±0,29	19,79±0,45	0,00±0,75
L1,3, %	27,55±0,27	34,25±0,35	33,78±0,35	33,11±0,34	29,67±0,30
L1,2, %	0,00±0,44	15,07±0,38	18,24±0,34	17,88±0,33	13,65±0,32
D, %	72,45±0,30	42,47±0,35	28,72±0,33	12,58±0,34	0,00±0,37
T1, %	0,00±0,30	8,22±0,34	19,26±0,33	32,78±0,32	51,34±0,29
T2, %	0,00±0,30	0,00±0,37	0,00±0,37	3,64±0,35	5,34±0,31

Podobnie jak w poprzednich reakcjach odbieranie produktu małowartościowego pozwoliło na zwiększenie przereagowania zbliżając każdą reakcję do punktu żelowania według teorii polimeryzacji. Efekt wzrostu przereagowania grup funkcyjnych jest podobny do tego obserwowanego podczas syntez prowadzących do poli(sebacynianu gliceryny). Ponownie największą efektywnością cechuje się reakcja o równomolowym stosunku grup funkcyjnych. Według wykonanych obliczeń na podstawie teorii Flory'ego-Stockmayera można stwierdzić, że nadmiar grup karboksylowych jest korzystniejszy niż nadmiar grup hydroksylowych. Nie można takiego wniosku wyciągnąć na podstawie obliczeń bazujących na teorii Carothersa. Różnice w punktach żelowania według obu teorii różnią się wzajemnie nawet o 10–20 p.p. a według danych eksperymentalnych rzeczywistego punktu żelowania należy spodziewać się w polu pomiędzy teoriami.[103] Można przyjąć, że do rzeczywistego żelowania brakuje jeszcze ok. 10 p.p. więcej niż według obliczeń z teorii Flory'ego-Stockmayera. Syntezy te spełniają początkowe założenie pozwalające otrzymać w bezpieczny sposób materiały do dalszego przetwórstwa.

Tabela 42 Różnica pomiędzy przereagowaniem a wartością teoretycznego przereagowania krytycznego w punkcie żelowania PGSu syntezowanego z kwasu sebacynowego z aparatem Deana-Starka

OH/COOH	0,50	0,75	1,00	1,50	2,00
Carothers, p.p.	-	21,92	16,18	22,83	-
Flory-Stockmayer, p.p.	9,18	3,57	3,52	9,43	18,35

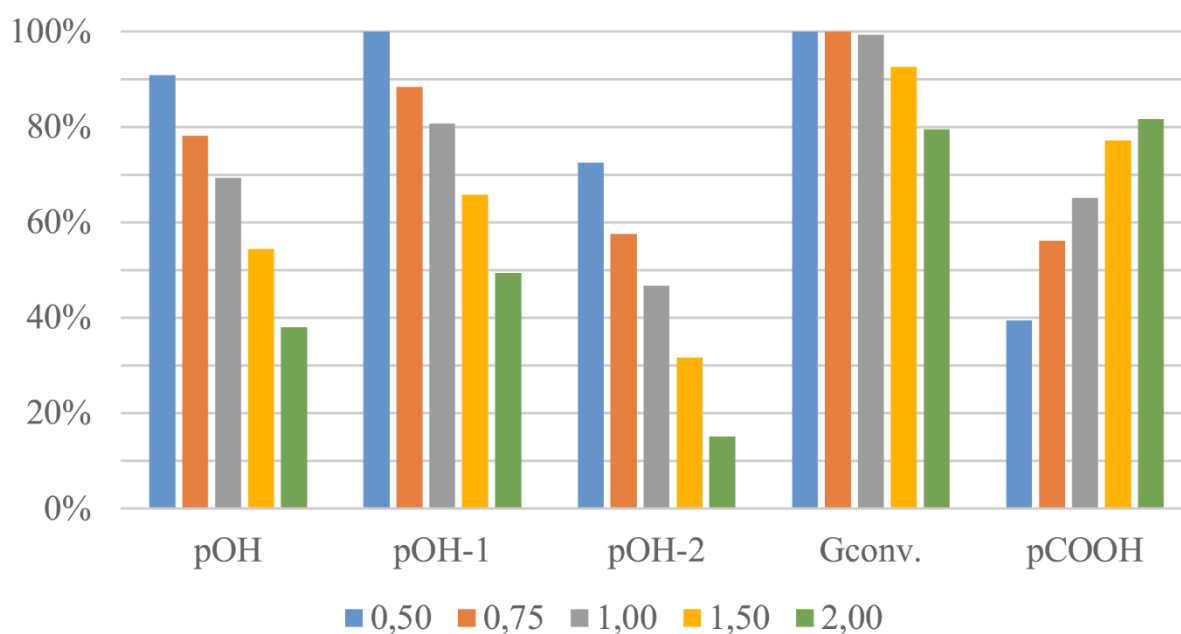
Na podstawie teorii Flory'ego-Stockmayera obliczono średnie liczbowo i wagowo ciężary cząsteczkowe otrzymanych produktów (Tabela 43). Wszystkie z nich wykazują dużą polidispersyjność. W wyniku rozpoczęcia żelowania i tworzenia rozgałęzień powinna ona maleć. Analiza średniego wagowo ciężaru cząsteczkowego pozwala wywnioskować, że mieszanina funkcyjnie równomolowa prowadzi do polimeru o mniejszym ciężarze cząsteczkowym niż w przypadku syntezy o stosunku grup funkcyjnych 0,75. Według tej samej teorii obie syntezy były bardzo bliskie osiągnięcia punktu żelowania, a różnice w przereagowaniu obliczonym na podstawie teorii są niewielkie.

Tabela 43 Polidispersyjność, średni liczbowo ciężar cząsteczkowy, średni wagowo ciężar cząsteczkowy obliczone na podstawie teorii Flory'ego-Stockmayera w PGSu syntezowanym z kwasu bursztynowego z aparatem Deana-Starka

OH/COOH	0,50	0,75	1,00	1,50	2,00
<i>PDI</i>	3,07	5,36	4,83	2,74	2,00
<i>M_n</i> , Da	475	572	558	449	366
<i>M_w</i> , Da	1459	3065	2692	1230	733

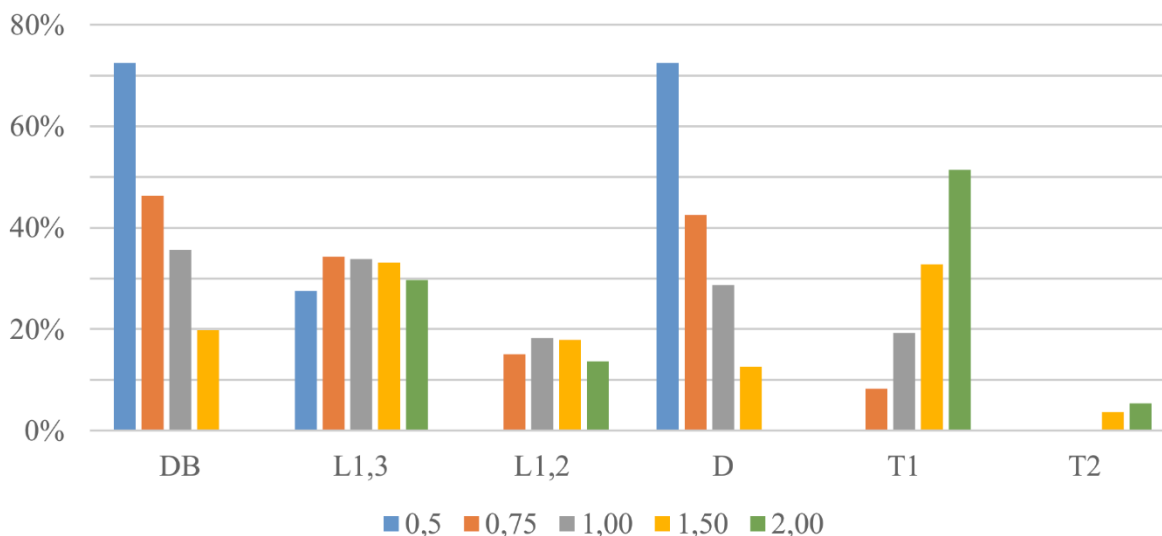
W syntezie o stosunku grup funkcyjnych 0,50 uzyskano 100% przereagowanie pierwszorzędowych grup hydroksylowych (pOH-1) (Rysunek 23). W strukturze poliestru nie występują acyloglicerydy (T1 i T2), łańcuch jest w 100% zakończony monoestrem bursztynowym (Rysunek 24). W tej reakcji również konwersja gliceryny (Gconv.) wynosi 100%, a przereagowanie drugorzędowych grup hydroksylowych 72% (pOH-2). W związku z tym można stwierdzić, że żelowanie takiej mieszaniny jest mało prawdopodobne. Struktura o dużym stopniu rozgałęzienia i zakończona wolnymi grupami kwaśnymi mogłaby zostać zastosowana do wytwarzania proleków przez szczepienie substancji aktywnej z kłębkim polimerowym za pomocą wiązania estrowego. PGSu o strukturze dendrymeru stosowano już w 2003 roku w celu poprawy hydrofilowości leku.[207]

W większości reakcji, z wyjątkiem tych prowadzonych z dużym nadmiarem grup hydroksylowych, znacznie wzrósł udział triacyloglicerydów (D), niewiele zmienił się udział diacyloglicerydów (L1,2 i L1,3) i znacznie zmniejszył się udział acyloglicerydów (T1 i T2) w stosunku do analogicznych procesów pod chłodnicą zwrotną. Rozpatrując reakcje o stosunku grup funkcyjnych 0,75, 1,00 i 1,50 można takie zmiany uznać za rozpoczęcie procesu sieciowania. Dalsza propagacja w większości zachodzi w wyniku reakcji grup kończących, a nie wolnych monomerów. Osiągnięcie wyższego stopnia przereagowania mogłoby zakończyć się całkowitym usieciowaniem poliestru wewnątrz reaktora (uszkodzeniem aparatury).



Rysunek 23 Przereagowanie poszczególnych grup w reakcji kwasu bursztynowego z gliceryną z aparatem Deana-Starka przy stosunkach grup funkcyjnych: 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 (oznaczenia Tabela 17)

CZĘŚĆ BADAWCZA
Syntezy wstępne poli(bursztynianu gliceryny) w skali laboratoryjnej



Rysunek 24 Zawartości charakterystycznych elementów struktury PGSu otrzymanego w reakcji kwasu bursztynowego z aparatem Deana-Starka przy stosunkach grup funkcyjnych: 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 (oznaczenia Tabela 8 i Tabela 17)

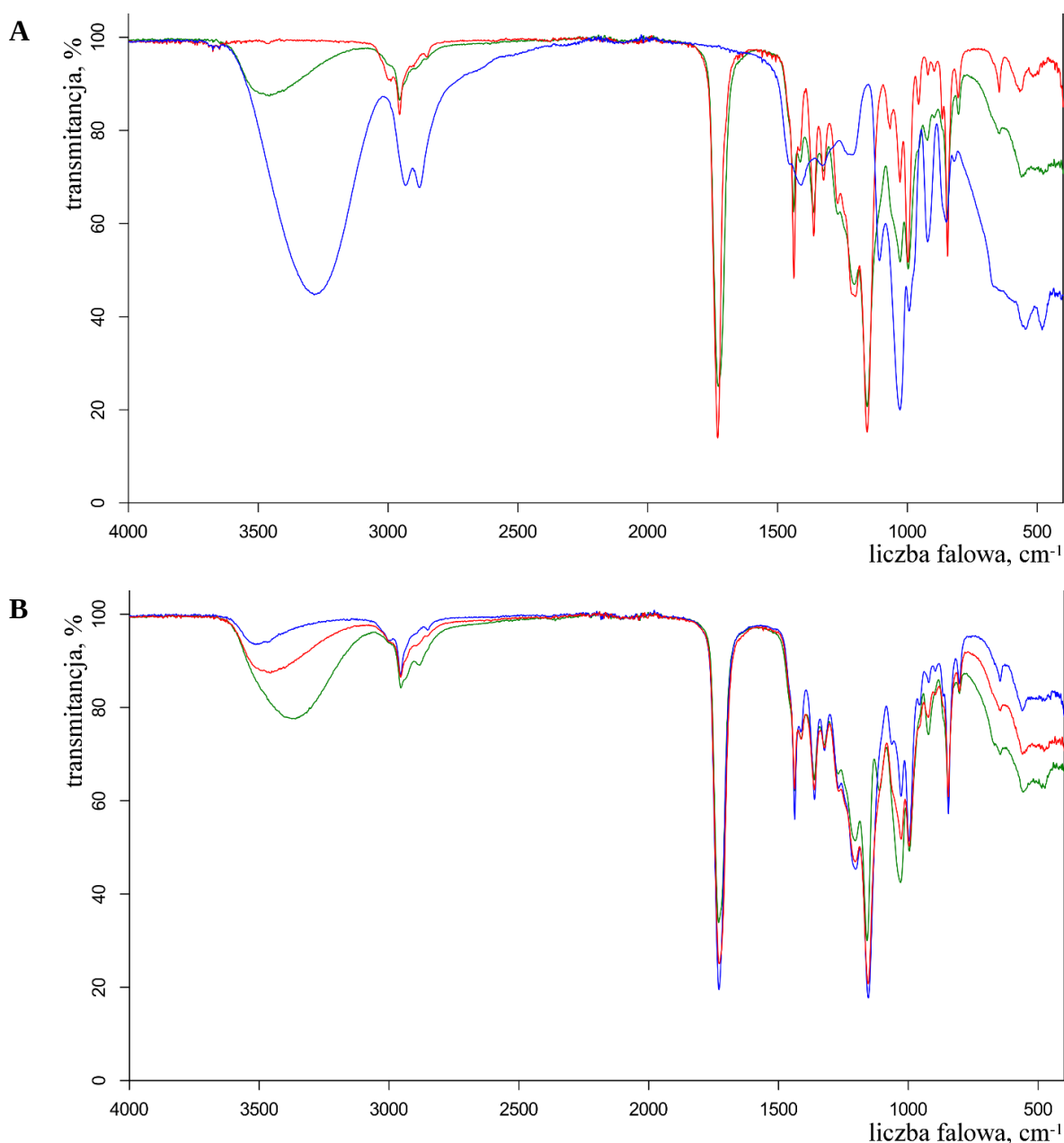
14.3. Politransestyfikacja bursztynianu dimetylu pod chłodnicą zwrotną

Podobnie do sebacynianu dimetylu, bursztynian dimetylu nie miesza się z gliceryną. Jego zaletą jest temperatura krzepnięcia poniżej 20°C oraz niska lepkość, co sprawia, że jest to substancja łatwa w dozowaniu. W reakcjach otrzymano bezbarwne ciecze o niewielkiej lepkości. Podobnie do PGS syntezowanego z odpowiedniego diestru otrzymane produkty były homofazowe. Może to świadczyć o zwiększaniu mieszalności substratów w miarę postępu reakcji lub całkowitej konwersji diestru.

Analiza produktów metodą spektroskopii w podczerwieni

Na widmach FTIR (Rysunek 25) występują pasma charakterystyczne od PGSu, przy tych samych liczbach falowych jak w reakcjach z kwasu bursztynowego. Podobnie do poli(sebacynianu gliceryny) nie można za pomocą tej analizy odróżnić grupy estrowej monomeru i polimeru. Widmo poliestru syntezowanego z mieszaniny o równomolowym stosunku grup funkcyjnych praktycznie pokrywa się z widmem bursztynianu dimetylu. W widmie produktu można zidentyfikować pasmo charakterystyczne od grup metoksy diestru, które występuje przy liczbie falowej 3000 cm⁻¹ (**widmo A**). Pasma to zanika w widmach otrzymanych poliestrów z wyjątkiem produktu reakcji o stosunku grup funkcyjnych 0,50 (**widmo B**). W tym przypadku zmniejsza się jego intensywność. Prawdopodobnie jest to spowodowane zakończeniem poliestru częścią diestru z powodu jego nadmiaru oraz braku całkowitej konwersji tych grup. Za pomocą spektroskopii w podczerwieni można obserwować zakończenie poliestru grupami hydroksylowymi w miarę wzrostu stężenia gliceryny w mieszaninie reakcyjnej.

CZĘŚĆ BADAWCZA
Syntezy wstępne poli(bursztynianu gliceryny) w skali laboratoryjnej



Rysunek 25 Widma FTIR polimeru syntezowanego z bursztynianu dimetylu pod chłodnicą zwrotną (OH/COOMe):

A: linia niebieska – gliceryna, linia czerwona – bursztynian dimetylu, linia zielona – PGSu (1,00);

B: linia niebieska – PGSu (0,50), linia czerwona – PGSu (1,00), linia zielona – PGSu (2,00);

Analiza produktów metodą chromatografii wykluczenia

Wyniki uzyskane metodą chromatografii wykluczenia (Tabela 44) są podobne do uzyskanych z syntez PGS. Otrzymano frakcje o mniejszych ciężarach cząsteczkowych niż w analogicznej syntezie prowadzonej z kwasu. Otrzymano frakcje o maksymalnym ciężarze ok. 660 Da w reakcji o stosunku grup funkcyjnych 0,50 i 1,00. Możliwe, że stosownie nadmiaru diestru, szczególnie w początkowej fazie reakcji, jest korzystne ze względu na początkową heterogeniczność układu. Docelowy stosunek grup funkcyjnych powinien być równomolowy, co jest zgodne z teorią i obserwowanymi wynikami, zapewnia to najbardziej efektywną propagację łańcucha.

CZĘŚĆ BADAWCZA
Syntezy wstępne poli(bursztynianu gliceryny) w skali laboratoryjnej

Tabela 44 Wyniki chromatografii wykluczenia produktów polikondensacji bursztynianu dimetylu pod chłodnicą zwrotną, %A – procentowy udział powierzchni pików

OH/COOMe		otrzymane frakcje				
0,50	<i>M_n</i> , Da	652	425	272	141	76
	<i>PDI</i>	1,03	1,01	1,02	1,04	1,03
	%A	3	5	12	27	53
0,75	<i>M_n</i> , Da	280		137		72
	<i>PDI</i>	1,04		1,03		1,03
	%A	7		32		61
1,00	<i>M_n</i> , Da	674	397	263	135	71
	<i>PDI</i>	1,07	1,01	1,01	1,04	1,03
	%A	5	6	9	28	52
1,50	<i>M_n</i> , Da	269		131		69
	<i>PDI</i>	1,03		1,03		1,03
	%A	6		34		60
2,00	<i>M_n</i> , Da	270		131		68
	<i>PDI</i>	1,02		1,04		1,03
	%A	4		35		60

Analiza produktów metodą spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego

Podczas analizy widm spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego wykorzystano sygnał pochodzący od grupy metoksy bursztynianu dimetylu do obliczenia przereagowania diestru. Sygnał występuje przy przesunięciu chemicznym 51,67 ppm dla rezonansu jądra ¹³C. Obliczono przereagowanie poszczególnych grup oraz udział elementów strukturalnych (Tabela 45). Na widmach nie występowały wszystkie potrzebne sygnały konieczne do obliczenia niepewności stopnia rozgałęzienia w reakcji z nadmiarem grup karboksylowych przez co nie można było wyznaczyć niepewności pomiarowych.

Tabela 45 Wyniki wraz z niepewnościami obliczeń wykonanymi na podstawie widm ¹³C NMR-NOE polimeru otrzymanego z bursztynianu dimetylu pod chłodnicą zwrotną (oznaczenia Tabela 8 i Tabela 17)

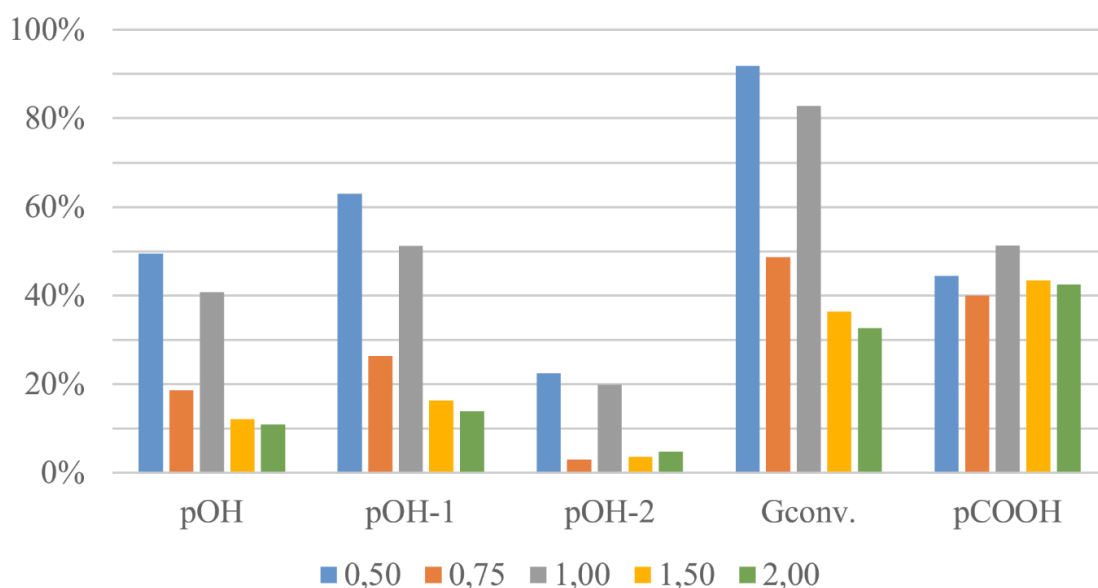
OH/COOMe	0,50	0,75	1,00	1,50	2,00
pOH, %	49,49±0,29	18,587±0,085	40,78±0,21	12,13±0,43	10,89±0,38
pOH-1, %	62,97±0,43	26,387±0,072	51,21±0,27	16,39±0,36	13,97±0,31
pOH-2, %	22,53±0,52	2,99±0,13	19,90±0,38	3,61±0,60	4,75±0,50
Gconv., %	91,81±0,41	48,65±0,41	82,77±0,35	36,4±4,0	32,7±4,4
pCOOH, %	44,44±0,41	40,00±0,36	51,28±0,49	43,48±0,40	42,55±0,39
DB, %	0,00±0,66	0,0±1,1	0,00±0,67	0	0
L1,3, %	37,17±0,39	14,62±0,14	29,33±0,29	0,00±0,98	0,00±0,93
L1,2, %	24,54±0,40	0,00±0,16	18,48±0,32	0,00±0,98	0,00±0,93
D, %	0,00±0,40	0,00±0,25	0,00±0,34	0,0±1,8	0,0±1,6
T1, %	38,29±0,36	79,24±0,16	46,63±0,29	90,09±0,98	85,47±0,93
T2, %	0,00±0,40	6,14±0,15	5,57±0,30	9,91±0,90	14,53±0,84

Z pośród badanych reakcji prowadzących do otrzymania nasyconych poliestrów gliceryny opisywana reakcja jest najmniej efektywna. W najlepszym przypadku do osiągnięcia punktu żelowania brakuje niemal 25 p.p., a w najgorszym przypadku aż 81 p.p. (Tabela 46). Świadczy to o otrzymaniu bardzo krótkich łańcuchów, a według obliczeń na podstawie teorii Flory'ego-Stockmayera co najwyżej dimerów.

Tabela 46 Różnica pomiędzy przereagowaniem a wartością teoretycznego przereagowania krytycznego w punkcie żelowania PGSu syntezowanego z bursztynianu dimetylu pod chłodnicą zwrotną

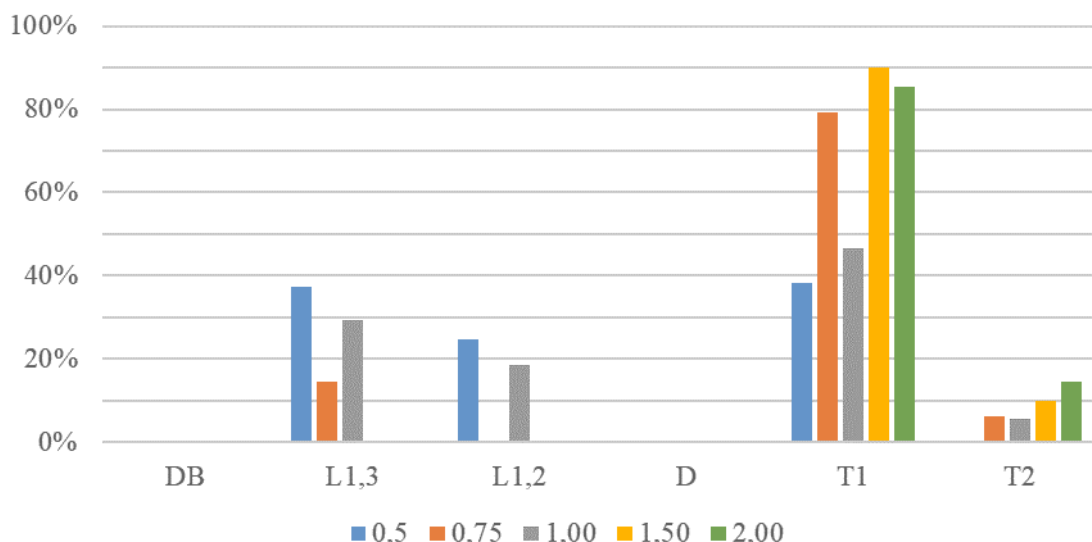
OH/COOMe	0,50	0,75	1,00	1,50	2,00
Carothers, p.p.	-	81,41	37,34	56,52	-
Flory-Stockmayer, p.p.	50,51	63,06	24,68	43,12	57,45

Analizując konwersję gliceryny (Gconv.) można stwierdzić, że heterogeniczność układu znacząco obniża efektywność prowadzenia reakcji (Rysunek 26). Największą konwersję, niespełna 92%, uzyskano stosując nadmiar diestru. Drugą co do wielkości konwersją gliceryny cechuje się reakcja o równomolowym stosunku grup funkcyjnych. Dodatkowo udział 1,3-diacyloglicerydów (L1,3) jest najwyższy w tej reakcji, a udział acyloglicerydów (T1 i T2) najniższy (Rysunek 27). Wszystko to potwierdza, że najkorzystniej jest prowadzić proces stosując równomolowy stosunek grup funkcyjnych. W pozostałych reakcjach konwersja gliceryny maleje wraz z jej nadmiarem. Ponownie przereagowanie grup drugorzędowych (pOH-2) jest niższe od pierwszorzędowych (pOH-1). Reakcja nie jest selektywna wobec żadnej z grup. We wszystkich próbkach przeważają 1-acyloglicerydy (T1), które łatwiej tworzą się niż 2-acyloglicerydy (T2). W próbkach nie występują triacyloglicerydy (D), a udział diacyloglicerydów (L1,2 i L1,3) jest niewielki. W związku z tym w głównej mierze wytworzono jedynie dimery.



Rysunek 26 Przereagowanie poszczególnych grup w reakcji bursztynianu dimetylu z gliceryną pod chłodnicą zwrotną przy stosunku grup funkcyjnych: 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 (oznaczenia Tabela 17)

CZĘŚĆ BADAWCZA
Syntezy wstępne poli(bursztynianu gliceryny) w skali laboratoryjnej



Rysunek 27 Zawartości charakterystycznych elementów struktury PGSu otrzymanego w reakcji bursztynianu dimetylu z gliceryną pod chłodnicą zwrotną przy stosunkach grup funkcyjnych: 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 (oznaczenia Tabela 8 i Tabela 17)

14.4. Politransestyfikacja bursztynianu dimetylu z wykorzystaniem aparatu Deana-Starka

Produkty reakcji bursztynianu dimetylu z wykorzystaniem aparatu Deana-Starka to słomkowo-bursztynowe ciecze, co może świadczyć o większym stopniu przereagowania w stosunku do syntez pod chłodnicą zwrotną. Nie obserwowano rozdziału faz w produktach.

Analiza produktów na podstawie masy odebranego produktu małowcząsteczkowego

Porównano masy odbieranego produktu małowcząsteczkowego w reakcjach o różnych stosunkach grup funkcyjnych (Tabela 47). Trudności z odbieraniem produktu małowcząsteczkowego zaburzają obliczone na podstawie masy przereagowanie.

Tabela 47 Przereagowanie na podstawie masy odebranego metanolu w polikondensacji bursztynianu dimetylu

OH/COOMe	0,50	0,75	1,00	1,50	2,00
masa odebranego metanolu, g	0,41	2,14	2,30	3,43	3,49
przereagowanie grup niedomiarze, %	7	24	21	36	42

Analiza produktów metodą spektroskopii w podczerwieni

Widma w spektroskopii w podczerwieni są takie same jak te w przypadku analogicznych syntez pod chłodnicą zwrotną. Takie podobieństwo obserwowano również porównując widma PGS syntezowanego z sebacynianu dimetylu. Wszystkie poczynione wnioski i obserwacje są więc takie same jak w syntezie poli(bursztynianu gliceryny) z bursztynianu dimetylu pod chłodnicą zwrotną.

Analiza produktów metodą chromatografii wykluczenia

Na podstawie wyników otrzymanych metodą chromatografii wykluczenia (Tabela 48) można stwierdzić, że odbieranie produktu małowymagowego pozwala na uzyskanie frakcji o większych ciężarach cząsteczkowych w syntezach przy stosunku grup funkcyjnych OH/COOH 0,75, 1,50 i 2,00. W reakcji funkcyjnie równomolowej praktycznie nie obserwowano zmiany. Z kolei w przypadku stosunku 0,50 otrzymano frakcje o mniejszym ciężarze cząsteczkowym niż przy zastosowaniu chłodziń zwrotnych. Trudno wyjaśnić, dlaczego w niektórych reakcjach wpływ odbierania metanolu jest korzystny, a w innych nie. Możliwe, że otrzymane frakcje mają zbyt małe ciężary cząsteczkowe do analizy na posiadanym układzie kolumn (granica oznaczalności). Frakcję o największym ciężarze cząsteczkowym, ok. 1 kDa, otrzymano przy stosunku grup OH/COOH 0,75. Większe ciężary cząsteczkowe można uzyskać prowadząc analogiczną reakcję z kwasu.

Tabela 48 Wyniki chromatografii wykluczenia produktów polikondensacji bursztynianu dimetylu z gliceryną z aparatem Deana-Starka, %A – procentowy udział powierzchni piku

OH/COOMe		otrzymane frakcje			
0,50	M_n , Da	461	276	122	
	PDI	1,04	1,01	1,06	
	%A	11	23	66	
0,75	M_n , Da	1 000	554	400	259
	PDI	1,15	1,01	1,01	1,02
	%A	31	11	15	21
1,00	M_n , Da	696	390	251	116
	PDI	1,11	1,01	1,02	1,05
	%A	28	17	24	30
1,50	M_n , Da	828	404	248	120
	PDI	1,20	1,01	1,03	1,04
	%A	42	16	21	21
2,00	M_n , Da	737	384	233	115
	PDI	1,15	1,01	1,03	1,03
	%A	35	15	25	25

Analiza produktów metodą spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego

Analogicznie do poprzednich przypadków wyznaczono przereagowanie poszczególnych grup i udział elementów strukturalnych w spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego (Tabela 49).

CZĘŚĆ BADAWCZA
Syntezy wstępne poli(bursztynianu gliceryny) w skali laboratoryjnej

Tabela 49 Wyniki wraz z niepewnościami obliczeń wykonanymi na podstawie widm ^{13}C NMR-NOE PGSu otrzymanego z bursztynianu dimetylu z aparatem Deana-Starka (oznaczenia Tabela 8 i Tabela 17)

OH/COOMe	0,50	0,75	1,00	1,50	2,00
pOH, %	30,39±0,11	67,30±0,36	50,31±0,23	44,03±0,23	38,92±0,19
pOH-1, %	37,02±0,11	79,43±0,68	60,67±0,35	54,81±0,31	48,22±0,22
pOH-2, %	17,12±0,18	43,02±0,51	29,60±0,38	22,46±0,41	20,34±0,32
Gconv., %	71,88±0,23	100,00±0,41	89,87±0,33	87,17±0,35	80,50±0,32
pCOOH, %	39,53±0,35	67,11±0,73	71,43±0,82	52,08±0,50	54,95±0,54
DB, %	0,00±0,64	26,17±0,42	17,44±0,48	0,00±0,65	0,00±0,63
L1,3, %	15,77±0,15	37,74±0,40	29,67±0,30	30,67±0,31	26,04±0,26
L1,2, %	11,04±0,17	21,89±0,37	18,10±0,30	20,86±0,33	19,01±0,28
D, %	0,00±0,22	21,13±0,37	10,09±0,31	0,00±0,35	0,00±0,31
T1, %	60,41±0,16	19,25±0,37	37,39±0,29	43,56±0,30	48,70±0,25
T2, %	12,78±0,16	0,00±0,41	4,75±0,31	4,91±0,32	6,25±0,27

Analizując liczbę punktów procentowych koniecznych do osiągnięcia teoretycznego żelowania (Tabela 50) można powtórnie wyciągnąć wniosek, że odbieranie produktu małowcząsteczkowego pozwala na znaczne zwiększenie efektywności prowadzonych reakcji. W analogicznych syntezach z bursztynianu dimetylu efekt ten jest największy. Podobnie jak w innych omawianych syntezach równomolowy stosunek grup funkcyjnych zapewnia największe przereagowanie. Obliczone na podstawie teorii Flory’ego-Stockmayera średnie wagowo ciężary cząsteczkowe nie przekraczają 1 kDa. Wszystkie syntezy wykorzystujące diestry wymagają dłuższego czasu reakcji, niż te w których korzystano z kwasów do uzyskania podobnych rezultatów. Z tego względu ta ścieżka syntetyczna nie jest odpowiednia do dalszych badań.

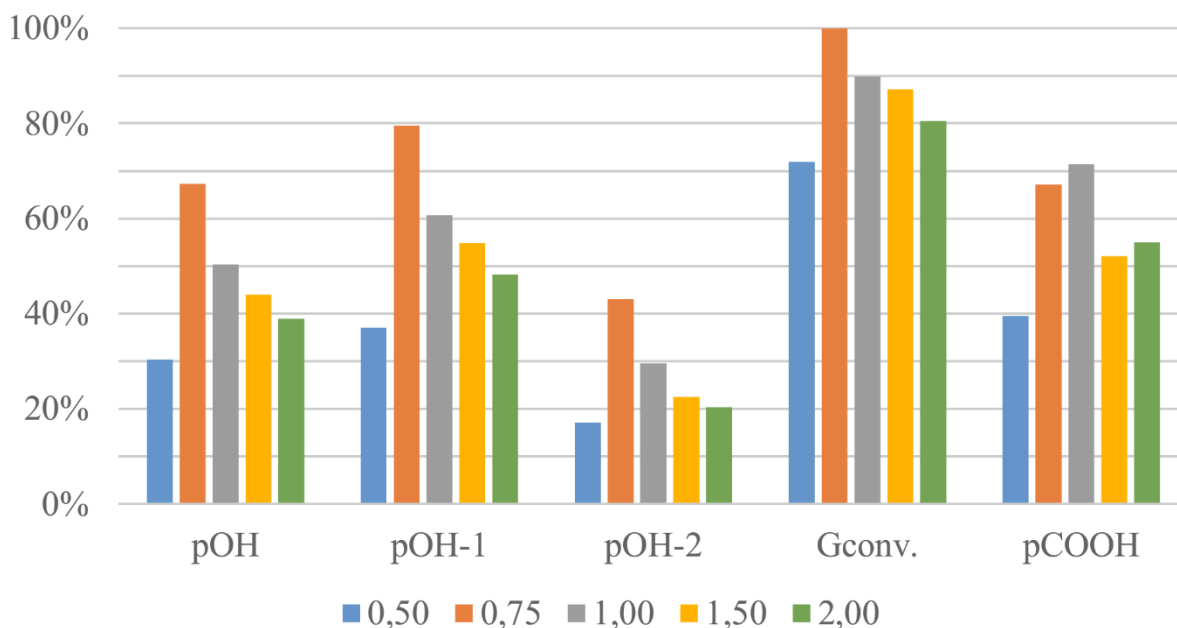
Tabela 50 Różnica w punktach procentowych pomiędzy przereagowaniem a wartością teoretycznego przereagowania krytycznego w punkcie żelowania PGSu syntezowanego z bursztynianu dimetylu z aparatem Dean-Starka

OH/COOMe	0,50	0,75	1,00	1,50	2,00
Carothers, p.p.	-	32,70	22,50	47,92	-
Flory-Stockmayer, p.p.	69,61	14,35	9,84	34,52	45,06

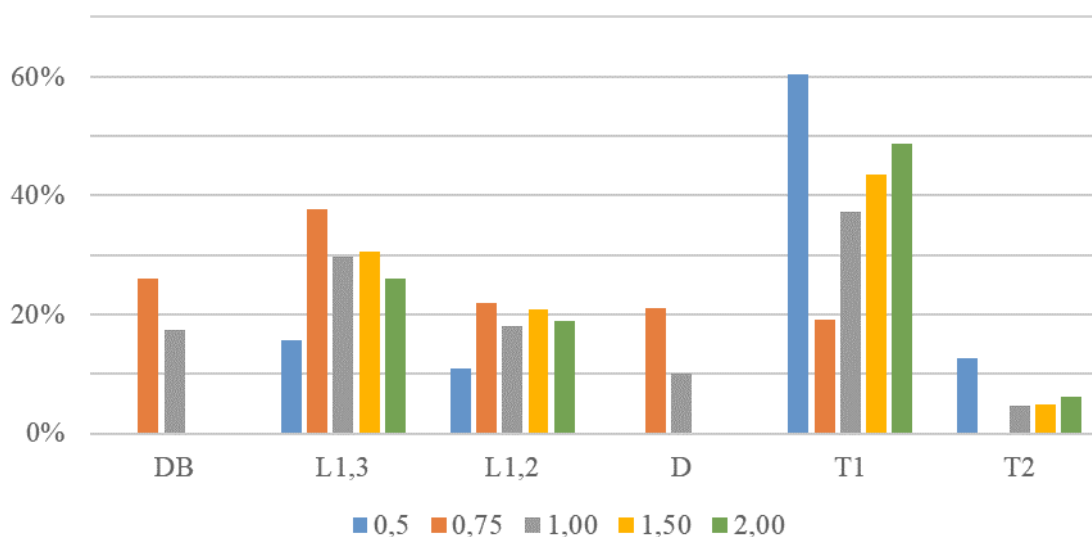
Konwersja gliceryny (Gconv.) w większości syntez jest mniejsza od 90%, wyjątek stanowi synteza o stosunku grup funkcyjnych 0,75 (Rysunek 28). W tej syntezie konwersja gliceryny wynosi 100%, przy czym jest to substrat w niedomiarze. Reakcja ta cechuje się zdecydowanie najwyższym przereagowaniem grup hydroksylowych (pOH) oraz przereagowaniem grup karboksylowych (pCOOH) na podobnym poziomie pomimo nadmiaru grup funkcyjnych diestru. W tej syntezie obserwuje się również największy udział diacyloglicerydów (L1,2

CZĘŚĆ BADAWCZA
Syntezy wstępne poli(bursztynianu gliceryny) w skali laboratoryjnej

i L1,3) oraz triacyloglicerydów (D) przy jednocześnie najmniejszym udziale acyloglicerydów (T1 i T2) (Rysunek 29). Synteza o równomolowym stosunku grup funkcyjnych pod tymi względami ustępuje syntezie o stosunku 0,75, głównie za sprawą dużego udziału 1-acyloglicerydów (T1). Ze względu na początkowy brak mieszalności faz można wnioskować, że nadmiar diestru w początkowej fazie reakcji jest korzystny. Niskie w porównaniu do innych metod, wydajności nie skłaniają do dalszej optymalizacji tego procesu.



Rysunek 28 Przereagowane poszczególne grupy w reakcji bursztynianu dimetylu z gliceryną z aparatem Deana-Starka przy stosunku grup funkcyjnych: 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 (oznaczenia Tabela 17)



Rysunek 29 Zawartości charakterystycznych elementów struktury PGSu otrzymanego w reakcji bursztynianu dimetylu z gliceryną z aparatem Deana-Starka przy stosunku grup funkcyjnych: 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 (oznaczenia Tabela 8 i Tabela 17)

14.5. Polikondensacja bezwodnika bursztynowego pod chłodnicą zwrotną

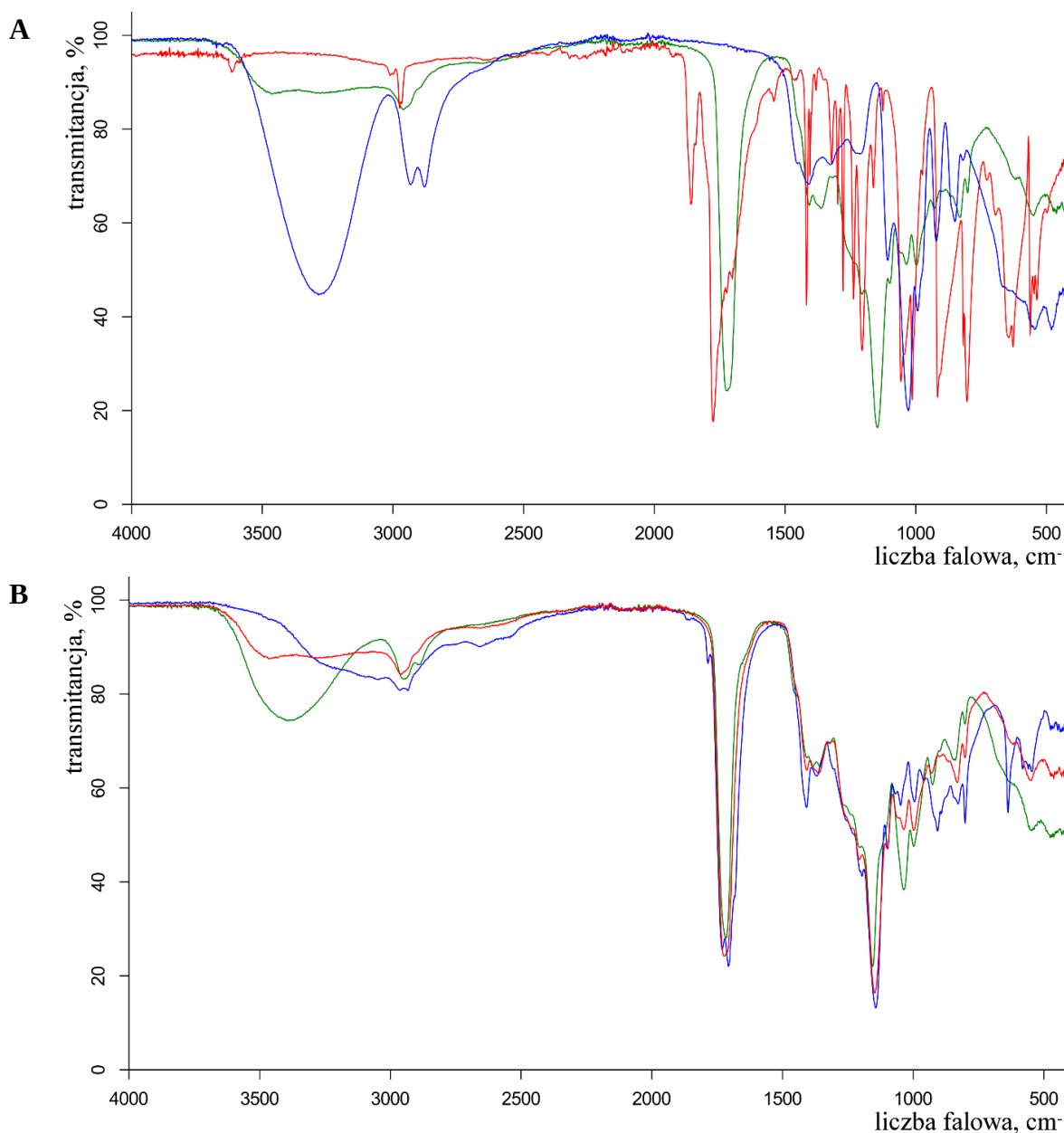
Wykorzystanie bezwodników w reakcjach estryfikacji jest korzystne z kilku powodów. W stosunku do kwasów ich reaktywność jest znacznie większa. Jest związana z pierwszym aktem reakcyjnym otwierającym pierścień bezwodnika. Dzięki temu szybko tworzą się monoestry, bez wytworzenia produktu małowcząsteczkowego. Użycie bezwodników znacznie przyspiesza początkowe stadium reakcji, jednak nie wpływa na szybkość propagacji w jej późniejszych stadiach. Zjawisko to jest spowodowane całkowitą konwersją bezwodnika do monoestrów. Jest to reakcja, w której monomer wytwarzany jest *in situ*, ponieważ dalsza propagacja zachodzi już między monoestrami. W przypadku otrzymywania poli(bursztynianu gliceryny) bezwodnik przereagowuje w 100% już w trakcie pierwszych 20 min reakcji.[40] Tym samym otrzymuje się 50% przereagowanie grup karboksylowych.

W reakcji (OH/COOH) pod chłodnicą zwrotną otrzymano kolejno miękkie kremowe woski (0,50 i 0,75), żółtawe żywice o dużej lepkości (1,00 i 1,50), żółtawą żywicę o mniejszej lepkości (2,00). Już sama postać produktów pozwala wnioskować o większym przereagowaniu niż w przypadku kwasu bursztynowego, nawet w reakcji z wykorzystaniem aparatów Deana-Starka.

Analiza produktów metodą spektroskopii w podczerwieni

Na widmach spektroskopii w podczerwieni (Rysunek 30) można zidentyfikować charakterystyczne pasma poli(bursztynianu gliceryny), które występują przy tych samych liczbach falowych co w syntezie z kwasu. Bezwodnik bursztynowy cechuje się dwoma charakterystycznymi pasmami pochodzącymi od drgań wiązań karbonylowych występującymi przy liczbach falowych 1860 i 1775 cm^{-1} (**widmo A**). Pasma te całkowicie zanikają na widmach produktów (**widmo B**).

CZĘŚĆ BADAWCZA
Syntezy wstępne poli(bursztynianu gliceryny) w skali laboratoryjnej



Rysunek 30 Widma FTIR polimeru syntezowanego z bezwodnika bursztynowego pod chłodnicą zwrotną (OH/COOH):
A: linia niebieska – gliceryna, linia czerwona – bezwodnik bursztynowy, linia zielona – PGSu(1,00);
B: linia niebieska – PGSu(0,50), linia czerwona – PGSu(1,00), linia zielona – PGSu (2,00)

Analiza produktów metodą chromatografii wykluczenia

Wyniki uzyskane na podstawie chromatografii wykluczenia (Tabela 51) pozwalają jednoznacznie stwierdzić, że zastosowanie bezwodnika pozwala na efektywne otrzymywanie frakcji poli(bursztynianu gliceryny) o większych ciężarach cząsteczkowych. Najkorzystniej jest prowadzić reakcję w stosunku grup funkcyjnych 0,75 i 1,00 co pozwala otrzymać frakcje o ciężarach ok. 80 kDa. Nie można wskazać różnic pomiędzy tymi frakcjami, ponieważ ich oznaczenie odbywa się na granicy rozdzielczej używanej kolumny. Dodatkowo udział tych frakcji jest największy, a udział kolejnych frakcji maleje wraz ze wzrostem ciężaru cząsteczkowego. Jest to charakterystyczne w polimeryzacji stopniowej. Duży udział najlżejszej (ok. 100 Da) frakcji może

być spowodowany nadinterpretacją chromatogramu. Pik może być wynikiem zagięcia linii bazowej, charakterystycznego zaburzenia powstałego podczas nastrzyku próbek.

Tabela 51 Wyniki chromatografii wykluczenia produktów polikondensacji bezwodnika bursztynowego z gliceryną pod chłodnicą zwrotną, gdzie %A – procentowy udział powierzchni pików

OH/COOH		otrzymane frakcje					
0,50	<i>M_n</i> , Da	2 160	1 190	906	629	397	125
	<i>PDI</i>	1,15	1,00	1,01	1,01	1,01	1,05
	%A	23	7	9	19	15	27
0,75	<i>M_n</i> , Da	81 700	1 130	643	513	376	247
	<i>PDI</i>	1,01	1,11	1,00	1,00	1,01	1,01
	%A	26	16	4	4	7	6
1,00	<i>M_n</i> , Da	76 800	957	629	498	365	238
	<i>PDI</i>	1,01	1,05	1,00	1,00	1,01	1,01
	%A	13	11	4	5	8	10
1,50	<i>M_n</i> , Da	1 090	468	335	217	111	
	<i>PDI</i>	1,36	1,01	1,01	1,02	1,04	
	%A	50	9	10	14	16	
2,00	<i>M_n</i> , Da	834	446	324	209	111	
	<i>PDI</i>	1,17	1,01	1,01	1,02	1,03	
	%A	34	1%	14	20	23	

Analiza produktów metodą spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego

Spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego potwierdza bardzo duże różnice pomiędzy próbkami oraz wysokie stopnie przereagowania grup funkcyjnych (Tabela 52).

Tabela 52 Wyniki wraz z niepewnościami obliczeń wykonanymi na podstawie widm ¹³C NMR-NOE polimeru otrzymanego z bezwodnika bursztynowego z aparatem Deana-Starka (oznaczenia Tabela 8 i Tabela 17)

OH/COOH	0,50	0,75	1,00	1,50	2,00
pOH, %	100,00±1,58	86,70±0,28	74,42±0,36	52,62±0,26	42,05±0,20
pOH-1, %	100,00±3,26	91,01±0,56	85,05±0,70	63,38±0,42	52,75±0,26
pOH-2, %	100,00±1,88	78,07±0,34	53,16±0,44	31,08±0,44	20,64±0,35
Gconv., %	100,00±1,09	100,00±0,24	100,00±0,36	91,38±0,37	82,11±0,34
pCOOH, %	44,75±0,47	62,96±0,21	73,47±0,11	81,618±0,052	87,030±0,026
DB, %	100,00±1,54	60,09±0,10	42,69±0,24	16,76±0,49	10,34±0,56
L1,3, %	0,00±1,09	21,93±0,21	33,22±0,34	33,67±0,35	27,93±0,28
L1,2, %	0,00±2,18	17,98±0,30	16,28±0,35	18,18±0,34	15,64±0,29
D, %	100,00±1,09	60,09±0,24	36,88±0,33	10,44±0,34	5,03±0,33
T1, %	0,00±1,09	0,00±0,21	13,62±0,32	32,32±0,33	46,93±0,27
T2, %	0,00±1,09	0,00±0,24	0,00±0,36	5,39±0,35	4,47±0,29

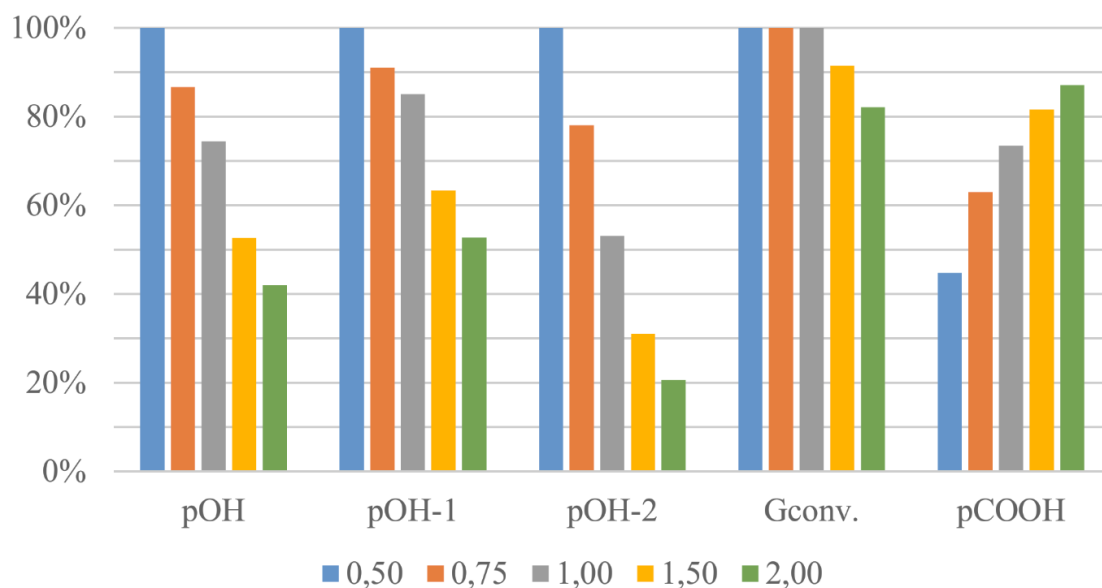
Według teorii Flory'ego-Stockmayera reakcje o stosunku grup OH/COOH 0,50, 0,75, 1,00 osiągnęły punkt żelowania, a nawet w przypadku dwóch ostatnich go przekroczyły (Tabela 53). Ze względu na „przekroczenie” założeń tej teorii nie można na jej podstawie obliczyć średnich ciężarów cząsteczkowych. Według teorii Carothersa najbliższej punktu żelowania była reakcja o równomolowym stosunku grup funkcyjnych. Rzeczywisty punkt żelowania znajduje się w obszarze pomiędzy punktami wyznaczonymi z tych teorii.[103] Można przyjąć, że zgodnie z teorią reakcja o stosunku grup funkcyjnych 0,50 nigdy nie pozwoli otrzymać produktu zdolnego do sieciowania. Kolejne reakcje są z pewnością bliskie żelowaniu, więc zaplanowane reakcje z odbieraniem wody należy prowadzić ze szczególną ostrożnością.

Tabela 53 Różnica pomiędzy przereagowaniem a wartością teoretycznego przereagowania krytycznego w punkcie żelowania PGSu syntezowanego z bursztynianu dimetylu z aparatem Dean-Starka

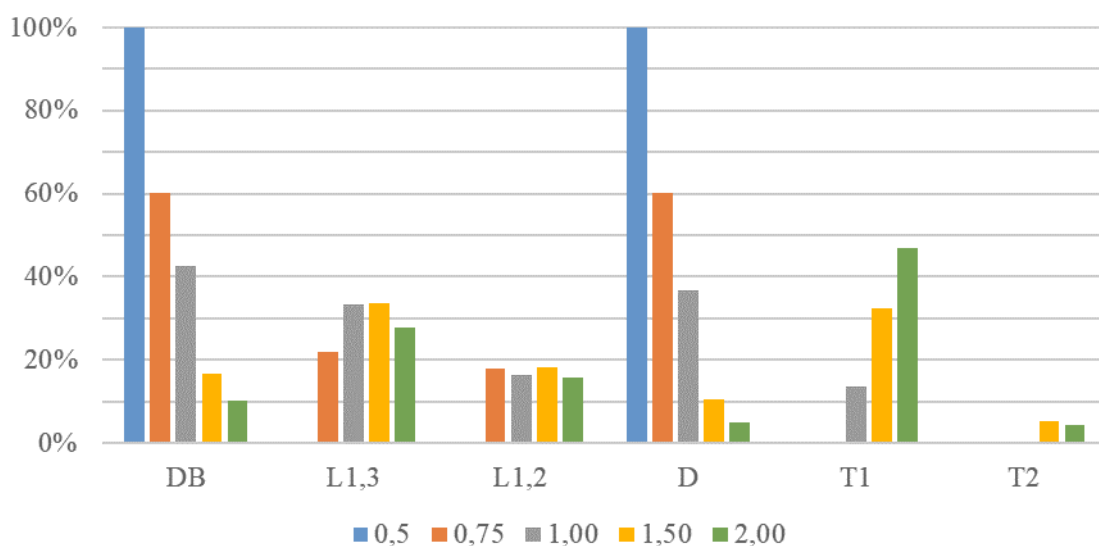
OH/COOH	0,50	0,75	1,00	1,50	2,00
Carothers, p.p.	-	13,00	9,42	18,38	-
Flory-Stockmayer, p.p.	0,00	-5,05	-3,24	4,98	12,97

Reakcje z nadmiarem grup karboksylowych i z równomolowym stosunkiem grup funkcyjnych charakteryzują się całkowitą konwersją gliceryny ($G_{conv.}$) (Rysunek 31). W reakcji o stosunku grup funkcyjnych 0,50 uzyskano 100% przereagowanie grup hydroksylowych (pOH). Otrzymano jedynie triacyloglicerydy (D) przy przereagowaniu grup karboksylowych (pCOOH) mniejszym niż 50%, co oznacza, że otrzymano jedynie triestry (Rysunek 32). W reakcji bezwodnika bursztynowego z gliceryną ogólne trendy charakterystyczne w tworzeniu się różnych struktur w budowie łańcucha poliestru gliceryny zostały zachowane, tj. zmniejszając udział gliceryny w mieszaninie reakcyjnej zmniejsza się stopień rozgałęzienia produktu (DB) oraz drugorzędowe grupy hydroksylowe są znacznie mniej reaktywne od pierwszorzędowych. Odrzucając reakcje o stosunku grup funkcyjnych 0,50 i 2,00 jako prowadzące do oligomerów, można wyciągnąć wniosek, że w reakcji bezwodnika bursztynowego z gliceryną można otrzymać poliestry o rozgałęzieniu od ok. 60 do 17%. Tak szeroki zakres pozwala na modelowanie struktury przez zmianę parametrów syntezy.

CZĘŚĆ BADAWCZA
 Syntezy wstępne poli(bursztynianu gliceryny) w skali laboratoryjnej



Rysunek 31 Wartości przereagowania poszczególnych grup w reakcji bezwodnika bursztynowego z gliceryną pod chłodnicą zwrotną przy stosunkach grup funkcyjnych: 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 (oznaczenia Tabela 17)



Rysunek 32 Zawartości charakterystycznych elementów struktury PGSu otrzymanego w reakcji bezwodnika bursztynowego z gliceryną pod chłodnicą zwrotną w stosunkach grup funkcyjnych: 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 (oznaczenia Tabela 8 i Tabela 17)

14.6. Polikondensacja bezwodnika bursztynowego z wykorzystaniem aparatu Deana-Starka

W reakcjach bezwodnika bursztynowego z gliceryną z aparatem Deana-Starka otrzymano kolejno (OH/COOH) twardy ciągnący się воск (0,50), żółtawe żywice o dużej lepkości (0,75, 1,00 i 1,50), żółtawą żywicę o mniejszej lepkości (2,00). Wzrost lepkości żywic oraz twardość wosku, a w szczególność przejście ze stanu wosku do żywicy produktu reakcji o stechiometrii grup funkcyjnych 0,75, świadczy o jeszcze wyższym stopniu przereagowania niż poprzednio.

Analiza produktów na podstawie masy odebranego produktu małowcząsteczkowego

We wszystkich reakcjach w aparatach Dean-Starka nie zebrano żadnej cieczy. W syntezach z bezwodników powstaje dwa razy mniej wody niż w przypadku analogicznych reakcji z dikwasów. Biorąc pod uwagę wcześniejsze problemy odbierania produktu małowcząsteczkowego można stwierdzić, że układ nie był dość wydajny.

Analiza produktów metodą spektroskopii w podczerwieni

Spektroskopia w podczerwieni nie pozwala na obserwacje różnic pomiędzy analogicznymi reakcjami pod chłodnicą zwrotną i z aparatem Deana-Starka. Ze względu na nieefektywne odbieranie wody produkty obu wariantów reakcji są bardzo do siebie podobne.

Analiza produktów metodą chromatografii wykluczenia

Metodą chromatografii wykluczenia można zaobserwować otrzymanie podobnych frakcji jak w przypadku analogicznych reakcji pod chłodnicą zwrotną (Tabela 54). Podkreśla to nieefektywne odbieranie wody w układzie pracującym w systemie reaktorów MultiMax. Ponownie frakcje o największych ciężarach cząsteczkowych otrzymano w stosunkach grup funkcyjnych 0,75 i 1,00.

Tabela 54 Wyniki chromatografii wykluczenia produktów polikondensacji bezwodnika bursztynowego z gliceryną z aparatem Deana-Starka, %A – procentowy udział powierzchni piku

OH/COOH		otrzymane frakcje							
0,50	<i>M_n</i> , Da	2 160	1 170	906	652	381	136	80	61
	<i>PDI</i>	1,17	1,01	1,00	1,01	1,02	1,01	1,01	1,01
	%A	21	7	7	10	13	8	21	14
0,75	<i>M_n</i> , Da	78 800	1 128	487	359	243	127	74	56
	<i>PDI</i>	1,02	1,36	1,00	1,01	1,01	1,02	1,01	1,01
	%A	12	17	2	8	5	7	27	22
1,00	<i>M_n</i> , Da	70 400	1 390	494	354	226	121	73	56
	<i>PDI</i>	1,01	1,69	1,01	1,01	1,02	1,00	1,01	1,01
	%A	2	37	5	6	7	3	19	21
1,50	<i>M_n</i> , Da	969	343	222	125	78	60		
	<i>PDI</i>	1,54	1,01	1,02	1,00	1,01	1,01		
	%A	51	8	8	3	16	14		
2,00	<i>M_n</i> , Da	714	327	209	121	75	56		
	<i>PDI</i>	1,25	1,01	1,02	1,01	1,01	1,01		
	%A	39	12	14	10	15	10		

Analiza produktów metodą spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego

Wyniki uzyskane na podstawie spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego są zbliżone do uzyskanych w analogicznych reakcjach pod chłodnicą zwrotną (Tabela 55).

CZĘŚĆ BADAWCZA
Syntezy wstępne poli(bursztynianu gliceryny) w skali laboratoryjnej

Tabela 55 Wyniki wraz z niepewnościami obliczeń wykonanymi na podstawie widm ^{13}C NMR-NOE PGSu otrzymanego z bezwodnika bursztynowego z aparatem Deana-Starka (oznaczenia Tabela 8 i Tabela 17)

OH/COOH	0,50	0,75	1,00	1,50	2,00
pOH, %	100,00±1,58	90,92±0,38	75,72±0,36	55,23±0,28	39,19±0,20
pOH-1, %	100,00±3,26	100,00±0,80	85,74±0,71	67,49±0,48	49,77±0,25
pOH-2, %	100,00±1,88	72,75±0,40	55,08±0,44	30,69±0,47	18,04±0,36
Gconv., %	100,00±1,09	100,00±0,30	100,00±0,36	93,07±0,39	81,05±0,35
pCOOH, %	44,75±0,45	63,64±0,20	71,01±0,13	81,618±0,052	86,737±0,027
DB, %	100,00±1,54	72,752±0,081	44,03±0,23	20,88±0,47	0,00±0,68
L1,3, %	0,00±1,09	27,25±0,27	32,79±0,33	35,46±0,37	28,17±0,28
L1,2, %	0,00±2,18	0,00±0,44	16,39±0,35	15,60±0,35	16,90±0,31
D, %	100,00±1,09	72,75±0,30	38,69±0,33	13,48±0,36	0,00±0,34
T1, %	0,00±1,09	0,00±0,30	12,13±0,32	31,56±0,35	49,58±0,27
T2, %	0,00±1,09	0,00±0,30	0,00±0,36	3,90±0,37	5,35±0,29

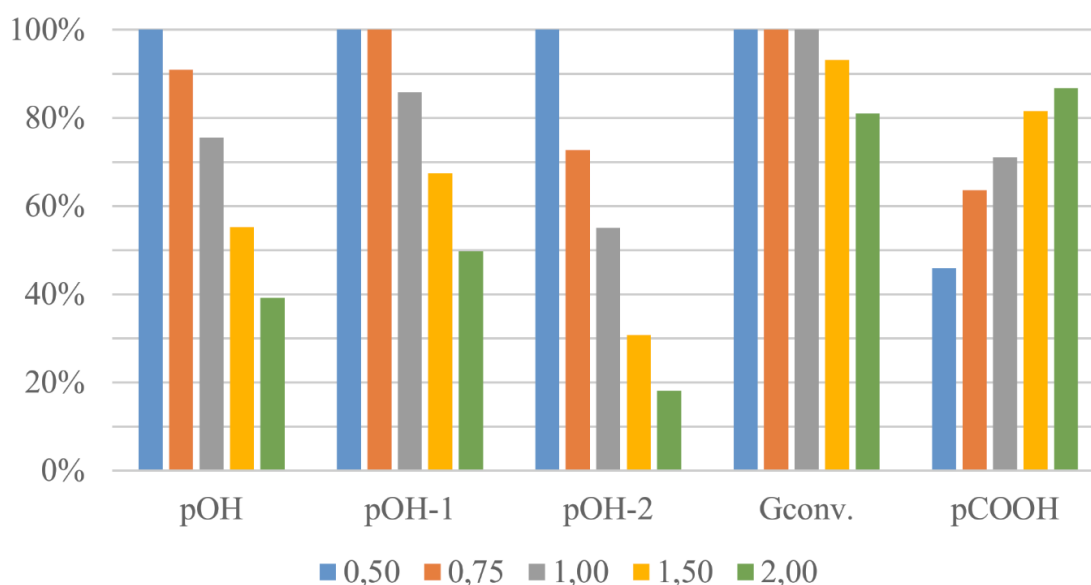
Analizując liczbę punktów procentowych potrzebnych do uzyskania teoretycznego żelowania (Tabela 56) można stwierdzić, że zastosowanie aparatu Deana-Starka nie wpłynęło na wyniki. Jest to praktycznie jednoznaczne z nieodbieraniem produktu małowcząsteczkowego (problem aparatury MultiMax). Reakcje o stosunkach grup funkcyjnych OH/COOH 0,50, 1,50 i 2,00 praktycznie nie uległy zmianie. W reakcji o stosunku grup funkcyjnych 0,75 efektywność po zastosowaniu aparatu Deana-Starka wzrosła, jednak nie jest to tak duża zmiana jak w syntezach wykorzystujących kwasy i diestry jako substraty reakcji. Na podstawie tych wyników można stwierdzić, że najbardziej wydajne są reakcje o stosunku grup funkcyjnych 0,75 i 1,00. W omawianych reakcjach nie uzyskano żelowania prawdopodobnie ze względu na mało efektywne odbieranie wody. Jednak ze względu na trudności w rozpuszczeniu próbek w rozpuszczalniku deuterowanym, 72 h rozpuszczania w porównaniu do standardowego czasu 24 h, można przyjąć, że produkty tych reakcji są bardzo bliskie żelowaniu.

Tabela 56 Różnica pomiędzy przereagowaniem a wartością teoretycznego przereagowania krytycznego w punkcie żelowania PGSu syntezowanego z bezwodnika bursztynowego z aparatem Dean-Starka

OH/COOH	0,50	0,75	1,00	1,50	2,00
Carothers, p.p.	-	9,08	10,10	18,38	-
Flory-Stockmayer, p.p.	0,00	-9,27	-2,56	4,98	13,26

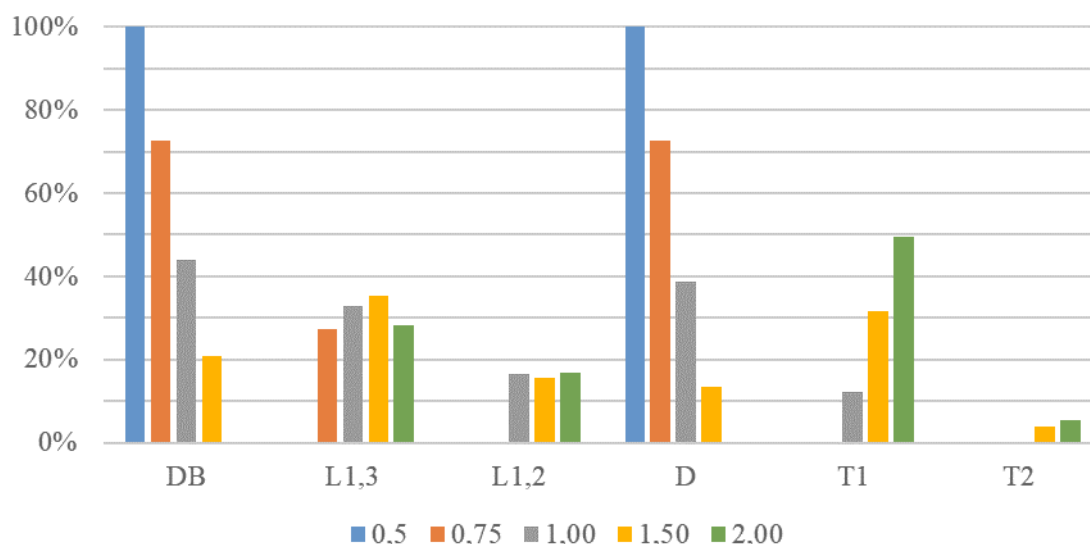
W próbce o stosunku grup funkcyjnych 0,75 występuje wzrost przereagowania grup hydroksylowych (pOH) (Rysunek 33) i całkowite przereagowanie grup pierwszorzędowych (pOH-1). Przereagowanie grup drugorzędowych (pOH-2) jest równe udziałowi triacyloglicerydów (D) (Rysunek 34). Całkowicie przereagowały 1,2-diacyloglicerydy (L1,2),

a udział 1,3-diacyloglicerydów (L1,3) i triacyloglicerydów (D) sumuje się do 100%. W związku z tym jedyne nieprzereagowane grupy hydroksylowe znajdują się w 1,3-diacyloglicerydach (L1,3) i są to grupy drugorzędowe. W łańcuchu nie występują acyloglicerydy (T1 i T2). Grupami kończącymi są grupy karboksylowe a grupami bocznymi drugorzędowe grupy hydroksylowe. Można stwierdzić, że rozpoczęło się sieciowanie łańcuchów. Dalszy wzrost przereagowania będzie utrudniony ze względu na wyczerpanie bardziej reaktywnych pierwszorzędowych grup hydroksylowych. Nie oznacza to, że jest to niemożliwe. W tej reakcji można otrzymać hiperrozgałęzioną strukturę, której stopień rozgałęzienia (DB) przekracza 70%. Reakcja o równomolowym stosunku grup funkcyjnych niewiele różni się w stosunku do jej odpowiednika prowadzonego pod chłodnicą zwrotną. Zaobserwowano niewielki wzrost stopnia rozgałęzienia (DB), co może świadczyć o postępującym procesie sieciowania.



Rysunek 33 Wartości przereagowania poszczególnych grup w reakcji bezwodnika bursztynowego z gliceryną z aparatem Deana-Starka przy stosunkach grup funkcyjnych: 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 (oznaczenia Tabela 17)

CZĘŚĆ BADAWCZA
Sieciowanie termiczne wybranych prepolimerów nasyconych

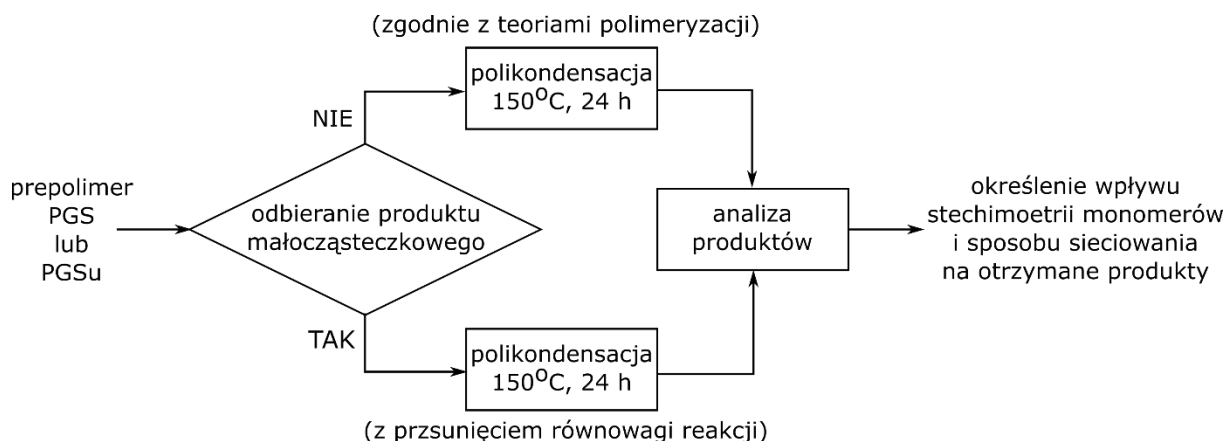


Rysunek 34 Zawartości charakterystycznych elementów struktury PGSu otrzymanego w reakcji bezwodnika bursztynowego z aparatem Deana-Starka przy stosunkach grup funkcyjnych: 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 (oznaczenia Tabela 8 i Tabela 17)

15. Sieciowanie termiczne wybranych prepolimerów nasyconych

Do prób sieciowania żywic poliestrów gliceryny wybrano poli(sebacynian gliceryny) oraz poli(bursztynian gliceryny) otrzymane z odpowiednich kwasów z zastosowaniem chłodnicy zwrotnej. Próbkę sieciowano w szczelnie zamkniętych oraz otwartych szklanych naczyniach. Dzięki temu synteza, jak i sieciowanie mogły zostać przeprowadzone zgodnie z założeniami teorii polimeryzacji (układy zamknięte) oraz z wykorzystaniem przesunięcia równowagi reakcji poprzez odbieranie produktu małowcząsteczkowego (układy otwarte) (Rysunek 35). Tak przeprowadzony eksperyment pozwoli na porównanie wyników eksperymentalnych między sobą jak i względem założeń teoretycznych. Dodatkowo zamknięte naczynia, w których powinien utrzymać się stan równowagi, symulują warunki prasowania tłocznego. Choć nie jest to idealne odwzorowanie, umożliwia szybkie testowanie polimerów przeznaczonych do dalszej obróbki w tym procesie. Sieciowanie prowadzono w 150°C przez 24 h, co odpowiada warunkom syntezy. Zastosowano suszarkę laboratoryjną z wymuszonym obiegiem powietrza w celu zwiększenia wydajności dostarczania ciepła oraz usuwania wody z układów otwartych. Zwykle poli(sebacynian gliceryny) sieciuje się w temperaturach z zakresu 120–150°C, przy czym przeważają procesy o niższych temperaturach, ale pod obniżonym ciśnieniem. Różne podejścia wymagają innych czasów sieciowania, zwykle nie krótszych niż 24 h, ale mogących wynosić nawet do kilku dni.[5,54,116,213] Zaplanowany eksperyment pozwala na porównanie wyników z publikacjami naukowymi. Otrzymane próbki analizowano za pomocą skaningowej kalorymetrii różnicowej oraz termograwimetrii.

CZĘŚĆ BADAWCZA
Sieciowanie termiczne wybranych prepolimerów nasyconych



Rysunek 35 Plan badań wstępnych sieciowania termicznego otrzymanych prepolimerów

Badane próbki różniły się od siebie w zależności od zastosowanego stosunku grup funkcyjnych (Tabela 57). Za próbki usieciowane uważano te, które nie rozpuszczają się w metanolu po 24 h w temperaturze pokojowej. Zgodnie z teorią Flory’ego-Stockmayera próbki w naczyniach zamkniętych o stosunku grup funkcyjnych 0,50 i 2,00 nie sieciowały. Według teorii Carothersa próbki o stosunku grup funkcyjnych 0,75 i 1,50 również nie powinny usieciować. Jednak jak pokazują eksperymenty w rzeczywistości sieciowanie rozpoczyna się pomiędzy krytycznymi punktami z obu teorii. W przypadku poli(bursztynianu gliceryny) zastosowanie otwartego naczynia pozwoliło na tyle przesunąć równowagę reakcji, że usieciowano wszystkie z badanych próbek. Ze względu na mniejszą reaktywność dikwasu w poli(sebacynianie gliceryny) nie udało się tego osiągnąć. Sprawne odbieranie produktu małowcząsteczkowego znacząco pozwala przesunąć równowagę reakcji, co jest zgodne z obserwacjami prowadzonymi podczas badań syntez wstępnych (Rozdziały 13 i 14).

Na podstawie termogramów DSC wyznaczono temperatury zeszklenia oraz krystalizacji badanych próbek (Tabela 58). Analizę wykonywano ze zmianą temperatury 10°C/min, przeprowadzono dwa cykle ogrzewania i jeden cykl chłodzenia w zakresie temperatury -90–200°C.

CZĘŚĆ BADAWCZA
Sieciowanie termiczne wybranych prepolimerów nasyconych

Tabela 57 Postać próbek przed i po sieciowaniu prepolimerów PGS i PGSu

OH/COOH	postać			Usieciowanie		
	s	z	o	s	z	o
poli(sebacynian gliceryny)						
0,50	wosk	kruchy wosk	twardy wosk	NIE	NIE	NIE
0,75	wosk	miękki elastomer	elastomer	NIE	TAK	TAK
1,00	wosk	elastomer	elastomer	NIE	TAK	TAK
1,50	wosk	miękki elastomer	elastomer	NIE	TAK	TAK
2,00	wosk	żywica	żywica	NIE	NIE	NIE
poli(bursztynian gliceryny)						
0,50	wosk	lepki wosk	lepki elastomer	NIE	NIE	TAK
0,75	wosk	lepki elastomer	twardy elastomer	NIE	TAK	TAK
1,00	wosk	twardy elastomer	twardy elastomer	NIE	TAK	TAK
1,50	żywica	miękki elastomer	twardy elastomer	NIE	TAK	TAK
2,00	żywica	żywica	elastomer	NIE	NIE	TAK

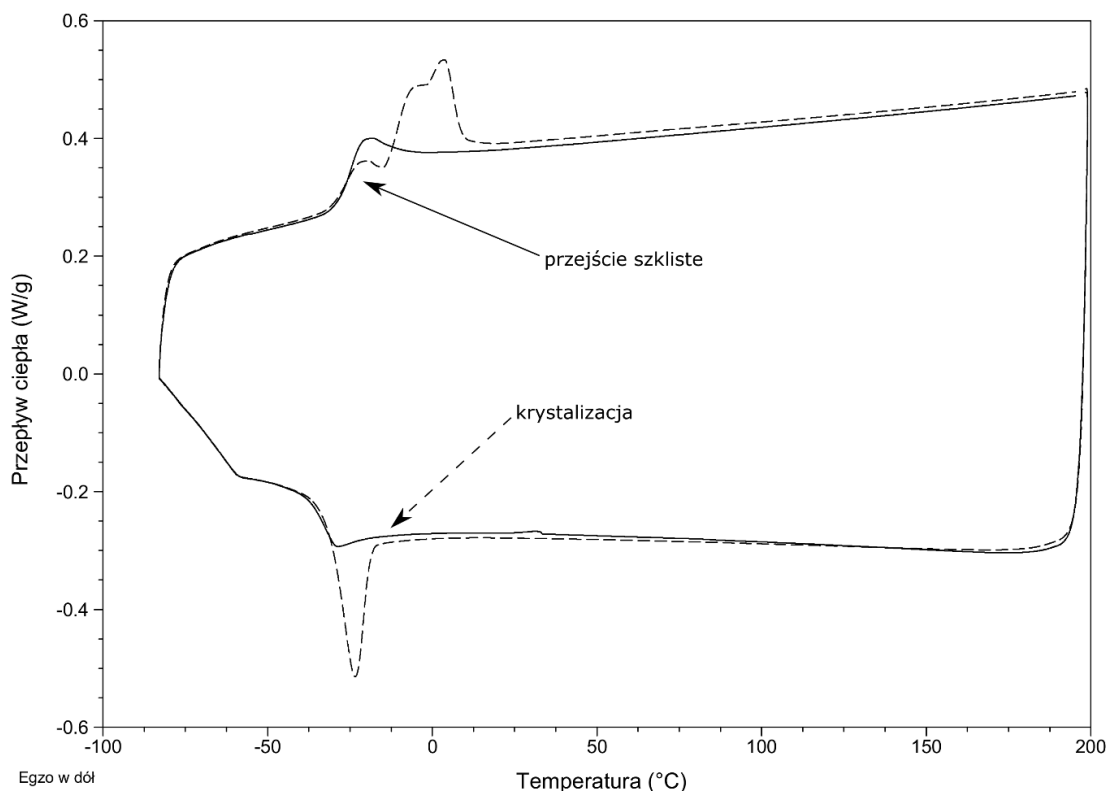
s – próbka po syntezie (zgodnie z teorią), z – próbka po sieciowaniu w naczyniu zamkniętym (zgodnie z teorią), o – próbka po sieciowaniu w naczyniu otwartym

Tabela 58 Wyniki analizy DSC sieciowania termicznego prepolimerów PGS i PGSu

OH/COOH	temperatura, °C								
	przejście szkliste			krystalizacja polimeru			krystalizacja monomeru		
	s	z	o	s	z	o	s	z	o
poli(sebacynian gliceryny)									
0,50	-3	-28	-30	-	-	-	87	77	72
0,75	-	-28	-28	-10	-	-	59	-	-
1,00	-	-28	-26	-5	-	-	41	-	-
1,50	-	-27	-27	-2	-20	-24	-	-	-
2,00	-3	-18	-19	-	-14	-15	-	-	-
poli(bursztynian gliceryny)									
0,50	-3	0	14	-	-	-	112	114	-
0,75	-3	18	24	-	-	-	-	-	-
1,00	-1	36	36	-	-	-	-	-	-
1,50	-7	12	19	-	-	-	-	-	-
2,00	-16	-13	3	-	-	-	-	-	-

s – próbka po syntezie (zgodnie z teorią), z – próbka po sieciowaniu w naczyniu zamkniętym (zgodnie z teorią), o – próbka po sieciowaniu w naczyniu otwartym, - – brak danych (nie zarejestrowano)

Zanieczyszczenie kwasem (monomer) występuje tylko w przypadku użycia jego nadmiaru. Temperatura krystalizacji kwasów jest znacznie wyższa od temperatury krystalizacji polimeru, dzięki czemu łatwo jest odróżnić od siebie te procesy. Poli(sebacynian gliceryny) jest zdolny do krystalizacji kiedy w jego strukturze przeważają diacyloglicerydy, co uzyskuje się przez stosowanie nadmiaru grup hydroksylowych. Poli(bursztynian gliceryny) nie jest zdolny do tworzenia fazy krystalicznej. Wynika to ze znacznie krótszego łańcucha alifatycznego kwasu bursztynowego, przez co struktura polimeru jest bardziej zwarta i sztywna. Nie ma możliwości przemieszczania się łańcuchów w celu samoorganizacji do faz krystalicznych. Topnienie kryształów kwasów (monomeru) charakteryzuje się wysokimi temperaturami w maksimum pików przemiany, w niniejszych badaniach jest to 40–87°C (kwas sebacynowy) i 112–114°C (kwas bursztynowy). Szeroki zakres temperatur krystalizacji kwasu sebacynowego może być spowodowany splątaniem łańcucha kwasu z łańcuchem PGS. Proces krystalizacji tego poliestru przebiega w temperaturach -24– -14°C. W literaturze można znaleźć doniesienia o krystalizacji PGS w znacznie niższych temperaturach, nawet poniżej -50°C.[1] Niestety niekiedy ciężko jest rozróżnić proces przejścia szklistego i topnienia kryształów z powodu ich wzajemnej bliskości (Rysunek 36). Z tego powodu temperaturę krystalizacji oznaczano na krzywej chłodzenia próbek, zamiast temperatury topnienia fazy krystalicznej podczas ogrzewania próbek.



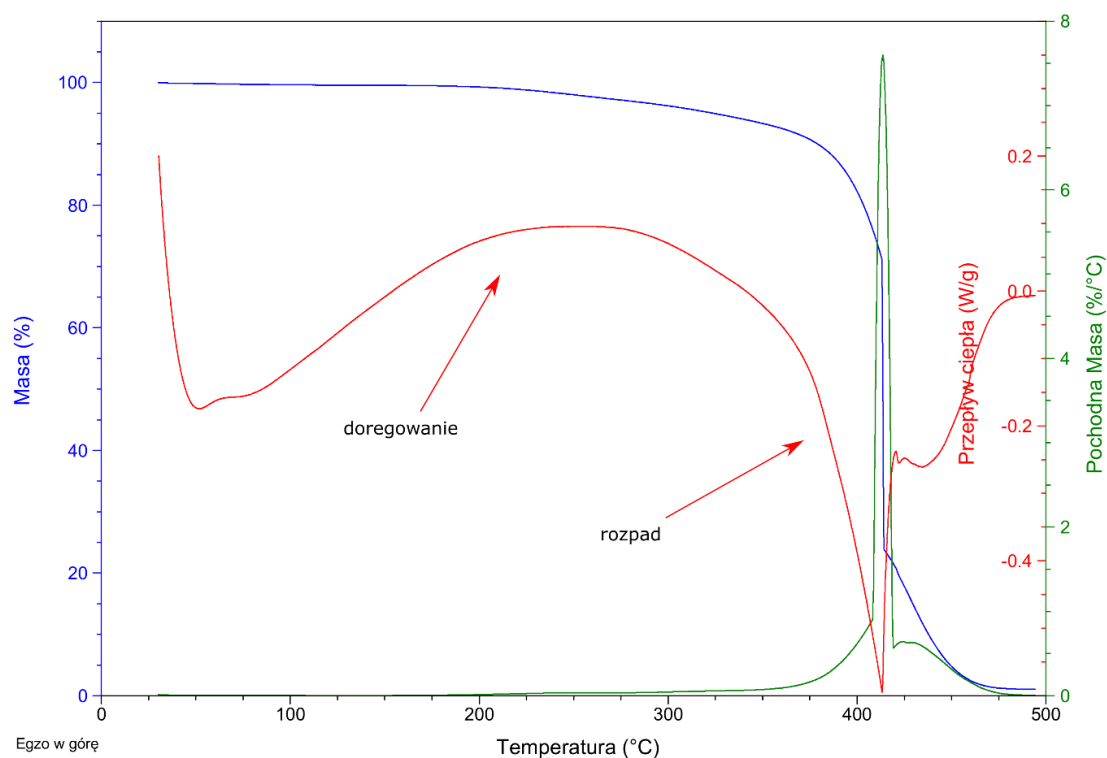
Rysunek 36 Termogramy DSC poli(sebacynianu gliceryny) sieciowanego w naczyniu otwartym, linia ciągła OH/COOH 1,00, linia przerywana OH/COOH 1,50

W obu polimerach obserwuje się wzrost temperatury przejścia szklistego po sieciowaniu w naczyniu otwartym. Wyższa temperatura zeszklenia wynika z gęściej usieciowanej struktury co jest skutkiem efektywniejszego procesu sieciowania. W zgodzie z teoriami pozostaje zależność temperatury przejścia szklistego od stosunku grup funkcyjnych monomerów. Najgęstsza struktura, a więc i najbardziej efektywny proces przebiega przy stosunku grup OH/COOH równym 1,00. Przewaga jednego z monomerów nie wpływa korzystnie na gęstość usieciowania. W PGS struktura łańcucha nie wpływa znacząco na temperaturę zeszklenia, która w zależności od stosunku grup funkcyjnych wynosi -30– -19°C. Podobny zakres temperatur zeszklenia raportowano w 2017 roku.[118] W poli(bursztynianie gliceryny) różnice pomiędzy poszczególnymi próbkami są znacznie większe. Zakres temperatur zeszklenia PGSu wynosi 3–36°C.[40] Na podstawie analizy struktury polimeru po syntezie (Rozdział 14.1) można wywnioskować, że wzrost stopnia rozgałęzienia powoduje wzrost temperatury zeszklenia. Łańcuchy o większej zawartości diacyloglicerydów cechują się niższą temperaturą zeszklenia, a w PGS również krystalizacją. Od tej zasady odbiegają dendrymery, w których rozgałęzienie nie powoduje sieciowania. W poli(bursztynianie gliceryny) o strukturze dendrymeru temperatury zeszklenia są znacznie niższe i wynoszą ok. -20– -14°C.[125]

W PGSu pomimo nadmiaru kwasu (OH/COOH 0,50) przesunięto równowagę reakcji na tyle, że monomer przereagował w całości. Temperatura zeszklenia produktu syntezy o funkcyjnie równomolowym stosunku grup nie zmieniła się w zależności od procesu sieciowania (otwarte/zamknięte naczynie). Można więc wnioskować, że otrzymano największy możliwy stopień usieciowania stosując naczynie zamknięte. Z tego wynika, że PGSu jest znacznie bardziej reaktywny niż PGS, jego sieciowanie będzie przebiegało znacznie szybciej.

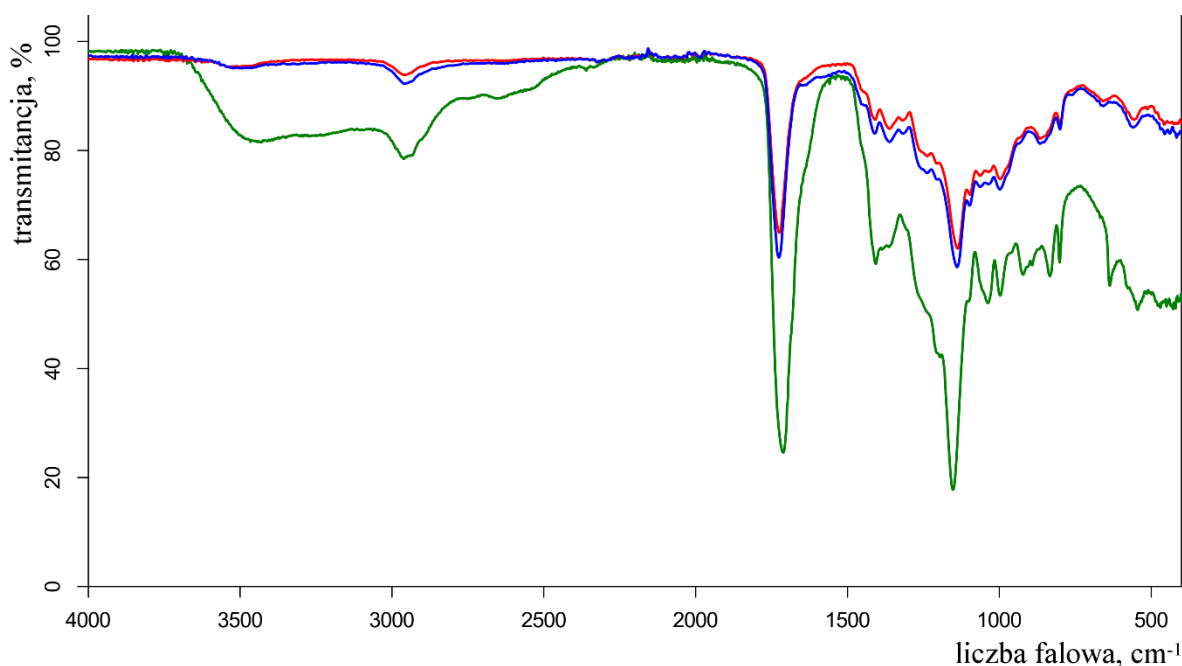
Za pomocą pomiaru termogravimetrycznego badano rozpad próbek. Temperaturę zmieniano z szybkością 10°C/min do osiągnięcia 500°C. Próbki badano w naczyniu otwartym w przepływie azotu. W obu materiałach obserwowano temperaturę dekompozycji w zakresie 400–430°C w maksimum pików przepływu ciepła. Efekt cieplny rozpadu nie jest duży, nie przekracza 100 J/g. Próbki o stosunku grup funkcyjnych 0,75–1,50 gwałtownie się rozpadały (Rysunek 37). Podobny proces rozkładu folii z poli(bursztynianu gliceryny) opublikowano w jednej z najnowszych prac dotyczących tego polimeru, nie podjęto jednak wnikliwej analizy przyczyny tego zjawiska.[34]

CZĘŚĆ BADAWCZA
Sieciowanie termiczne wybranych prepolimerów nasyconych



Rysunek 37 Termogram TGA poli(sebacynianu gliceryny) sieciowanego w naczyniu otwartym (OH/COOH 1,00)

We wszystkich próbkach obserwowano doreagowanie (proces egzotermiczny), które następnie przechodziło w rozpad (proces endotermiczny). W próbkach które charakteryzowały się gwałtownym rozpadem, powtórzono eksperyment z zatrzymaniem ogrzewania po ubytku 53 i 65% masy. Próbkę analizowano za pomocą spektroskopii FTIR (Rysunek 38).



Rysunek 38 Widma FTIR poli(bursztynianu gliceryny): po syntezie – linia zielona, po analizie do 53% ubytku masy – linia niebieska, po analizie do 65% ubytku masy – linia czerwona

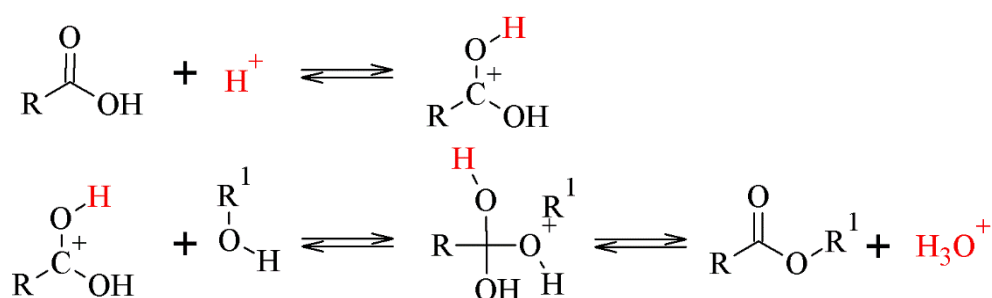
Nie obserwowano obecności wiązań podwójnych (1640 cm^{-1}), co pozwala stwierdzić, że w próbce nie dochodzi do gwałtownego odwodnienia glicerydów. Zmniejszenie intensywności pasm charakterystycznych od drgań wolnych grup hydroksylowych ($3500\text{--}3300\text{ cm}^{-1}$) świadczy o wysokim stopniu przereagowania grup funkcyjnych, co jest efektem postępującej estryfikacji w trakcie procesu doreagowania. Prawdopodobnie mechanizm rozpadu polega na odwróceniu reakcji estryfikacji. Rozpad rozpoczyna się niewielkim ubytkiem masy (maksymalnie kilka procent) występującym w $150\text{--}200^\circ\text{C}$. W tej temperaturze powstający kwas i gliceryna występują w postaci cieczy. Gwałtowność rozpadu może być spowodowana przegrzaniem powstającej cieczy oraz autokatalizą rozpadu przez powstający kwas. Próbkki o najgęstszej sieci rozpadały się gwałtownie, zatem można wnioskować, że dochodzi do objętościowej degradacji materiału. Uwięzione w strukturze monomery mają znacznie utrudnione odparowanie w stosunku do mniej zwartych sieci, gdzie nie obserwuje się gwałtownego rozpadu. Sprzyja to ich przegrzaniu. Odparowanie produktów rozpadu wyjaśnia brak ich charakterystycznych pasm na widmach w podczerwieni. W związku z tym przetwórstwo poliestrów gliceryny powinno być wykonywane w temperaturze poniżej 200°C . W razie obserwowania przypaleń, czy miejscowych przegrzań, temperaturę należy obniżyć nawet do 150°C . Do przetwórstwa przez sieciowanie termiczne należy zatrzymać syntezę tuż przed osiągnięciem punktu żelowania, co powinno znacznie skrócić czas konieczny do sieciowania. Po raz kolejny, zgodnie z teorią, najkorzystniejszy jest równomolowy stosunek grup funkcyjnych monomerów.

16. Powiększanie skali syntezy poliestrów gliceryny

Ze względu na otrzymane wyniki do powiększania skali wybrano stosunek grup funkcyjnych równy 1,00, co powinno zapewnić najkrótszy czas syntezy i najłatwiejsze sieciowanie materiału do postaci folii. Stwierdzono, że odbieranie wody znacząco wpływa na efektywność prowadzonej reakcji, dlatego reakcje w powiększonej skali zrealizowano w ten sposób. Reakcję prowadzono w zautomatyzowanym systemie LabMax wykorzystując reaktor o pojemności roboczej 600 mL (10-krotne powiększenie), a następnie reaktor o pojemności 2 L (4-krotne powiększenie, 40-krotne całkowicie). Stosowano obniżone ciśnienie (100 mBar) i aparat Deana-Starka, aby usprawnić odbieranie produktu małocząsteczkowego.

16.1. Opracowanie koncepcji chemicznej syntezy poli(sebacynianu gliceryny)

Postanowiono opracować koncepcję chemiczną, która cechowałaby się możliwe dużym potencjałem wdrożenia. W związku z tym należało znacznie skrócić czas trwania reakcji i późniejszego sieciowania. Założono, że najdłuższy akceptowalny czas procesu to 8 h, co pozwala na jego realizację w ciągu jednej zmiany w systemie trójzmianowym czterobrygadowym. Dotychczas prowadzone reakcje trwały 24 h, dlatego zastosowano katalizator. Wybrano kwas *p*-toluenosulfonowy (PTSA), co pozwala na prowadzenie polikondensacji według mechanizmu estryfikacji Fischera (Schemat 10). Obecnie brakuje prac naukowych prezentujących taką koncepcję.



Schemat 10 Mechanizm estryfikacji Fischera

Do określenia odpowiedniej ilości katalizatora przeprowadzono 4 eksperymenty wstępne. W 150°C reagowano kwas sebacynowy i glicerynę z odbieraniem wody pod ciśnieniem 100 mBar. Reakcje różniły się zawartością PTSA (Tabela 59). Reakcje prowadzono aż do momentu żelowania mieszaniny reakcyjnej lub maksymalnie 24 h. Z tego powodu reakcję prowadzono w kolbie okrągłodennej, aby uniknąć zniszczenia i uciążliwego mycia reaktora LabMax.

Tabela 59 Testowanie koncepcji chemicznej syntezy PGS

PTSA, %wag.	0	0,1	1	3
czas żelowania, min	>1 440	61	32	22

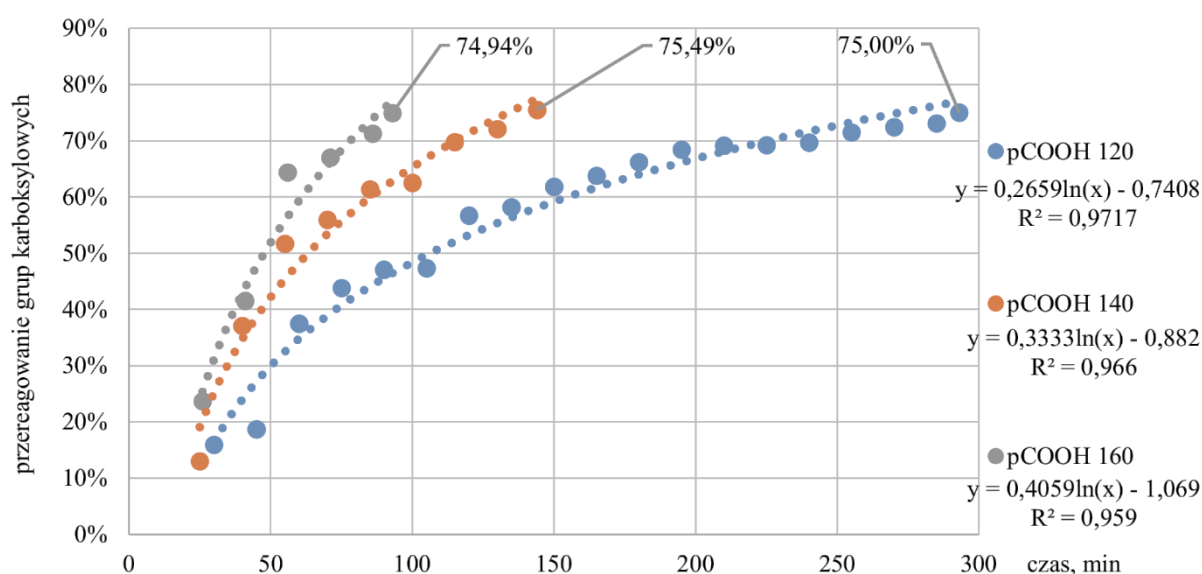
Zgodnie z oczekiwaniem zastosowanie katalizatora pozwala znacząco skrócić czas trwania reakcji. Do dalszych badań używano stężenia 0,1%wag. względem masy monomerów. Takie stężenie pozwoliło znacznie skrócić czas reakcji, a przy tym reakcja przebiegała dość łagodnie. Przy wyższych stężeniach PTSA reakcja była bardzo gwałtowna, co znacząco utrudniłoby zatrzymanie reakcji przed żelowaniem w celu opróżnienia reaktora.

Finalna koncepcja chemiczna to reakcja odpowiedniego kwasu z gliceryną w stosunku grup funkcyjnych 1,00, w obecności 0,1%wag. PTSA, z odbieraniem wody pod zmniejszonym ciśnieniem. Reakcję skalowano w dwóch etapach. Pierwszy etap to 10-krotne powiększenie (35 → 350 g) w reaktorze 600 mL. Drugi etap to 4-krotne powiększenie (350 → 1400 g)

w reaktorze 2 L, co w sumie daje 40-krotne powiększenie skali w stosunku do badań wstępnych. Zachowanie dwóch etapów znacznie ułatwi rozwiązanie napotkanych problemów technologicznych oraz ograniczy wystąpienie sytuacji niebezpiecznych. W większości prac naukowych na temat poliestrów gliceryny skala syntez jest porównywalna do badań wstępnych niniejszej pracy, załadunek nie przekracza kilkudziesięciu gram.

16.2. Optymalizacja syntezy poli(sebacynianu gliceryny)

Zdecydowano się na optymalizację w reaktorze 600 mL. Pobierano próbki 200–400 mg w interwale czasowym (15 min) od momentu stopienia kwasu sebacynowego oraz próbkę na koniec syntezy. W przeciwieństwie do klasycznego planowania eksperymentów ze względu na niedostateczną liczbę danych nie określono obszaru ani planu eksperymentów. Zastosowano autorskie podejście umożliwiające ograniczenie zarówno liczby eksperymentów, jak i zapewniające bezpieczeństwo prowadzenia procesu. Rozpoczęto eksperymenty od syntezy w 120°C opróżniając reaktor tuż przed żelowaniem. Polimer wylewano na tacę teflonową na której często żelował z powodu niedostatecznie szybkiego chłodzenia. W kolejnych syntezach temperaturę zwiększono do 140°C, a następnie do 160°C. Krok 20°C zapewniał bezpieczeństwo i stopniowo przyspieszał reakcję. Stwierdzono, że reakcja w 160°C zachodzi bardzo gwałtownie, dalsze zwiększanie temperatury może być niebezpieczne i nieopłacalne z punktu widzenia opracowywanej technologii (Rysunek 39).



Rysunek 39 Przereagowanie grup karboksylowych w zależności od temperatury i czasu polikondensacji PGS w reaktorze 600 mL

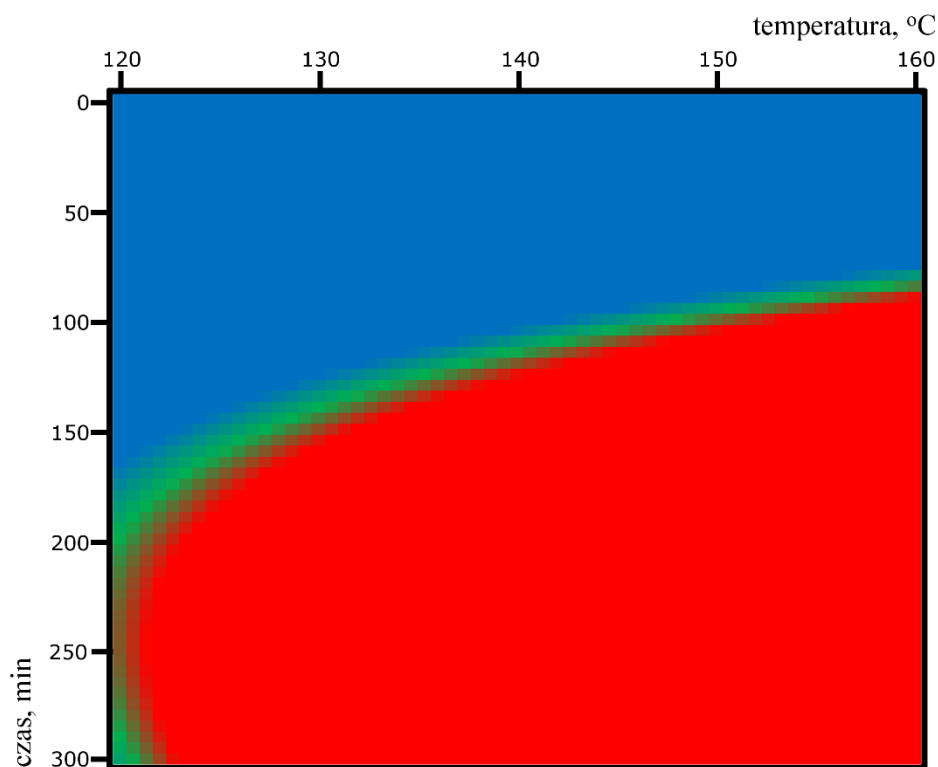
Na podstawie wyników stwierdzono, że przebieg przereagowania w danej temperaturze może być modelowany za pomocą równania logarytmicznego. Wpływ temperatury jest nieliniowy. Wraz ze wzrostem temperatury procesu, jej wpływ na czas reakcji jest coraz mniejszy. Maksymalne do zaobserwowania za pomocą spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego przereagowanie to 75%. Powyżej tego przereagowania próbki przestały się rozpuszczać w DMSO-d₆, co jest charakterystyczne w materiałach usieciowanych. Eksperymentalne przereagowanie znajduje się pomiędzy punktami wyznaczonymi na podstawie teorii (Carothers, Flory-Stockmayer), które ze względu na założenia zaniżają lub zawyżają wartość rzeczywistą. Krytyczne przereagowanie wyznaczone jako średnia z punktów teoretycznych wynosi 77%. Po przekroczeniu tej wartości polimer powinien sieciować, co pozostaje w zgodzie z przeprowadzonymi eksperymentami. W związku z tym pomimo zastosowania katalizatora i odbierania produktu małowcząsteczkowego (niezgodnie z teoriami) mechanizm reakcji nie uległ zmianie, czynniki te wpłynęły jedynie na szybkość reakcji. W porównaniu do reakcji w małej skali (szarża 35 g) można zauważyć znaczące wydłużenie czasu reakcji. Prawdopodobnie spowodowane jest to znacznie trudniejszą dyfuzją ciepła. Problem może nasilić się w reaktorze 2 L w związku z czym może okazać się konieczne przedłużenie optymalnego czasu reakcji lub zaakceptowanie nieco niższego przereagowania produktu.

Zweryfikowano również efektywność odbierania wody poprzez zastosowanie obniżonego ciśnienia (100 mBar). Przeprowadzono reakcję w 160°C bez obniżania ciśnienia uzyskując po 251 min przereagowanie rzędu 70%. Jest to wynik zbliżony do reakcji w 120°C z wykorzystaniem obniżonego ciśnienia. Sprawne odbieranie wody jest konieczne do efektywnego prowadzenia polikondensacji.

Na podstawie trzech przeprowadzonych reakcji obliczono wstępny model. Ze względu na brak powtórzeń nie można testować dopasowania modelu. Można jednak stwierdzić istotność wpływu zmiennych zależnych: czasu i temperatury. Wykonano analizę Pareto, a nieistotne współczynniki odrzucono. Za pomocą testu Saphiro-Wilka potwierdzono normalność rozkładu reszt, co pozwala stwierdzić o poprawnym zastosowaniu metodyki modelowania. Wykonano analizę ANOVA oceniając błąd MS na poziomie 0,0025. Na podstawie analizy efektów stwierdzono, że największy wpływ ma czas, drugim co do kolejności parametrem jest temperatura. Równanie przedstawia model zawierający jedynie istotne współczynniki (model w zmiennych naturalnych, T – temperatura [°C], t – czas [min]):

$$\begin{aligned} pCOOH[\%] = & -31 + 0,27 \cdot T - 0,0072 \cdot t \\ & - 12 \cdot 10^{-4} \cdot t^2 + 54 \cdot 10^{-4} \cdot T \cdot t \end{aligned} \quad (25)$$

Model zobrazowano powierzchnią odpowiedzi (Rysunek 40), dzięki której graficznie rozwiązano problem optymalizacji syntezy. Stwierdzono, że optymalną wartością przereagowania grup karboksylowych będą wartości 70–73%, co pozwoli uniknąć problemu żelowania. Wartościami niedopuszczalnymi są te przekraczające 73%, ponieważ ryzyko żelowania w aparacie jest wtedy wysokie. Wartości poniżej 70% są niewystarczające. W związku z tym zielony obszar stanowi zbiór punktów optymalnych. Z tego obszaru na podstawie doświadczenia wybrano optymalną temperaturę 145°C. Przy tej temperaturze w wykorzystywanym układzie reakcyjnym odbierano wodę przed obniżeniem ciśnienia, co pozwalało zmniejszyć intensywność wrzenia mieszaniny reakcyjnej zaraz po obniżeniu ciśnienia. Przy niższych temperaturach nie było to możliwe. Przy wyższych temperaturach mieszanina reakcyjna zbyt intensywnie wrzała, często częściowo pozostając na kopule reaktora. Przeprowadzono trzy reakcje w czasach 105, 110 i 115 min, co pozwoliło na otrzymanie produktu z optymalnego zakresu przereagowania. Dodatkowo reakcje te pełnią rolę niezależnych powtórzeń pozwalających na oszacowanie dopasowania nowego modelu po ich uwzględnieniu.



Rysunek 40 Powierzchnia odpowiedzi modelowana na podstawie wstępnych reakcji syntezy PGS w reaktorze 600 mL, zielony $p\text{COOH}$ 70–73%, niebieski $p\text{COOH} < 70\%$, czerwony $p\text{COOH} > 73\%$

Po uwzględnieniu wszystkich sześciu reakcji testowano model i stwierdzono brak jego dopasowania. Analiza wyników pozwoliła stwierdzić, że model wykazuje największe błędy w dopasowaniu do przereagowania grup karboksylowych poniżej 30%. Prawdopodobnie

związane jest to z niestabilnością procesu podczas dogrzewania do zadanej temperatury reakcji. W związku z tym odrzucono wyniki poniżej tej wartości. Nie są one istotne, ponieważ celem jest otrzymanie prepolimeru o ponad dwukrotnie wyższych wartościach przereagowania. Obliczony model cechował się dopasowaniem do danych eksperymentalnych (Tabela 60). Test Saphiro-Wilka ponownie pozwala stwierdzić, że reszty pochodzą z rozkładu normalnego, w związku z tym poprawnie stosowano metodykę modelowania.

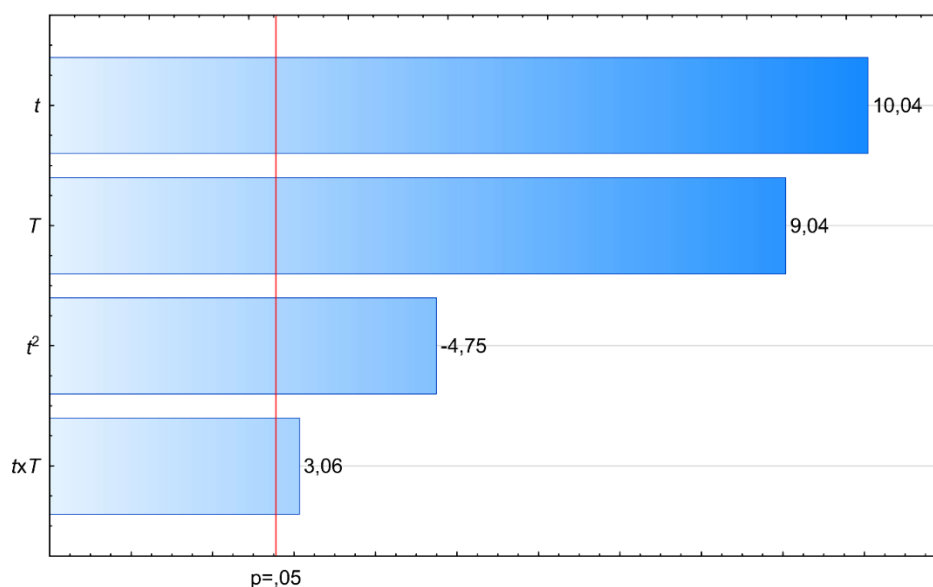
Tabela 60 Wartości eksperymentalne oraz obliczone przereagowania grup karboksylowych modelowanej syntezy PGS

temperatura, °C	czas, min	wartości, %		reszty, p.p.
		zmierzone	obliczone	
120	61	37,50±0,17	38,83	-1,33
120	76	43,82±0,14	43,31	0,51
120	92	47,09±0,12	47,51	-0,14
120	106	47,37±0,12	51,28	-4,19
120	121	56,710±0,081	54,57	2,14
120	138	58,159±0,076	57,82	0,34
120	152	61,832±0,063	60,89	0,94
120	167	63,768±0,057	63,47	0,30
120	181	66,216±0,050	65,61	0,61
120	196	68,454±0,043	67,54	0,91
120	212	69,136±0,041	69,29	-0,15
120	226	69,231±0,041	70,49	-1,26
120	241	69,697±0,040	71,56	-1,86
120	256	71,510±0,035	72,27	-0,76
120	271	72,452±0,033	72,66	-0,21
120	287	73,118±0,031	72,76	0,36
120	294	75,000±0,027	72,69	2,31
140	58	51,691±0,095	47,84	3,85
140	73	55,947±0,079	53,50	2,45
140	87	61,390±0,061	58,57	2,82
140	103	62,546±0,057	63,92	-1,37
140	117	69,789±0,037	68,49	1,30
140	132	72,067±0,032	72,86	-0,79
140	147	75,490±0,024	76,96	-1,47
160	43	41,52±0,21	50,81	-9,29
160	59	64,413±0,079	58,36	6,05
160	73	66,997±0,068	64,80	2,20
160	88	71,264±0,051	71,43	-0,17
160	94	74,937±0,039	73,94	1,00
145	42	44,13±0,14	43,75	0,38
145	58	54,545±0,090	50,35	4,20

Powiększanie skali syntezy poliestrów gliceryny

temperatura, °C	czas, min	wartości, %		reszty, p-p.
		zmierzone	obliczone	
145	73	61,390±0,065	56,29	5,10
145	87	67,213±0,047	61,64	5,57
145	103	69,325±0,041	67,29	2,04
145	42	39,39±0,18	43,75	-4,36
145	58	52,82±0,11	50,35	2,47
145	73	55,56±0,10	56,29	-0,73
145	88	63,636±0,064	61,97	4,67
145	103	65,753±0,057	67,29	-1,54
145	117	70,060±0,043	72,15	-2,09
145	51	40,12±0,16	47,71	-7,59
145	66	53,49±0,10	53,63	-0,14
145	82	58,506±0,077	59,64	-1,13
145	96	61,686±0,066	65,02	-3,33
145	111	65,870±0,052	69,87	-4,00
145	123	69,325±0,042	73,94	-4,62

Za pomocą analizy Pareto wyeliminowano nieistotne zmienne, wykres przedstawia wzajemną siłę oddziaływania danych efektów (Rysunek 41). Tak jak poprzednio największy wpływ na przereagowanie ma czas, a następnie temperatura. Obie zmienne wpływają dodatnio. Jest to zgodne z przewidywaniami. Wpływ czasu w kwadracie (wpływ ujemny), oraz iloczynu czasu i temperatury (wpływ dodatni) są niemalże dwukrotnie mniejsze.



Rysunek 41 Wykres Pareto modelu syntezy poli(sebacynianu gliceryny)

Opracowany model ma postać następującego równania (model w zmiennych naturalnych, T – temperatura [°C], t – czas [min]):

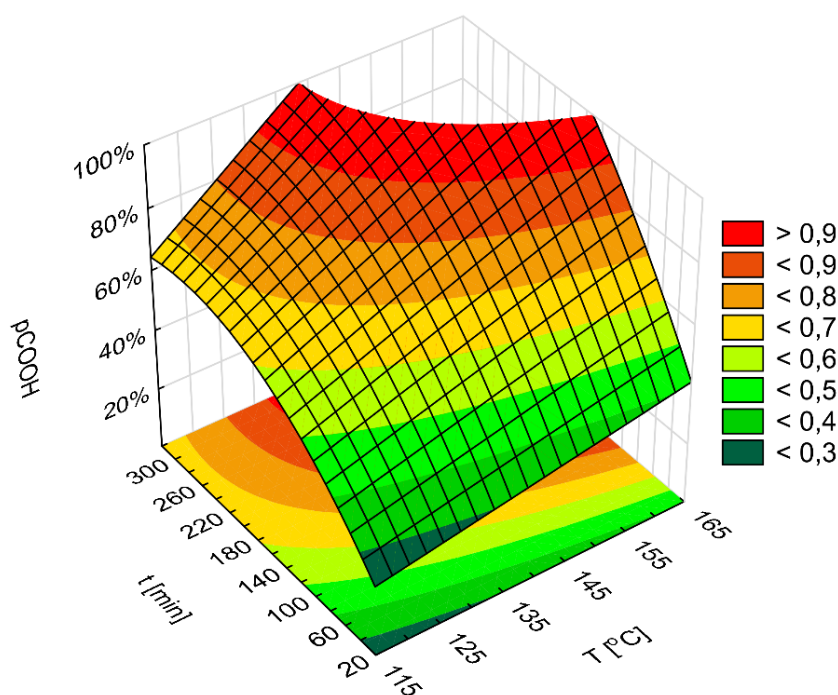
$$pCOOH[\%] = -15 + 27 \cdot T - 0,075 \cdot t - 7 \cdot 10^{-4} \cdot t^2 + 39 \cdot 10^{-4} \cdot T \cdot t \quad (26)$$

Na podstawie analizy wariancji ANOVA (Tabela 61) stwierdzono, że brak dopasowania modelu jest nieistotny, co świadczy o dobrym odwzorowaniu rzeczywistości. Warunki optymalne to 145°C, 115 min. Stopień przereagowania przewidziany przez model wynosi 71,364% podczas gdy otrzymany eksperymentalnie to 71,347±0,030%. Powierzchnia odpowiedzi stanowi odwzorowanie graficzne opracowanego modelu (Rysunek 42).

Tabela 61 Analiza ANOVA modelu syntezy PGS

	SS	Df	MS	F	p
T	0,073744	1	0,073744	81,6366	0,000831
t	0,091128	1	0,091128	100,8811	0,000553
t^2	0,020351	1	0,020351	22,5294	0,008994
txT	0,008486	1	0,008486	9,3941	0,037476
brak dopas.	0,040616	37	0,001098	1,2152	0,481000
czysty bł.	0,003613	4	0,000903		
całk. SS	0,511417	45			

SS – suma kwadratów, **df** – stopnie swobody, **MS** – średni kwadrat, **F** – wartość testu F, **p** – istotność, **brak. dop.** – brak dopasowania, **czysty bł.** – czysty błąd, **całk. SS** – całkowita suma kwadratów

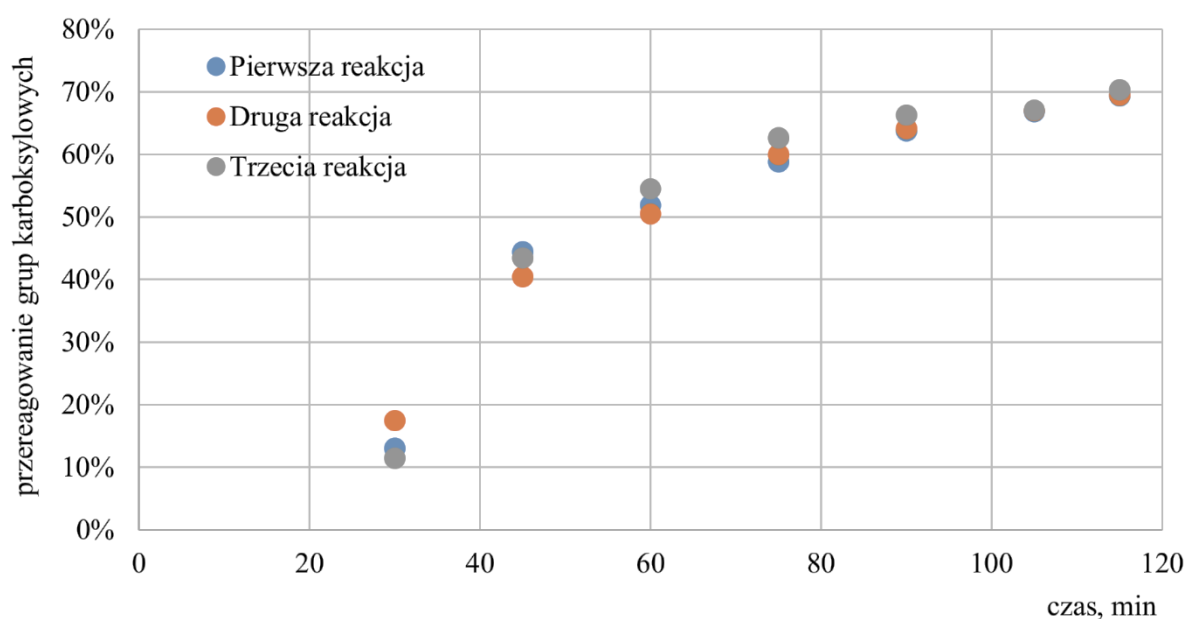


Rysunek 42 Powierzchnia odpowiedzi opracowanego modelu opisującego syntezę PGS

Podsumowując, stosując nowatorskie podejście znacząco ograniczono liczbę wykonanych eksperymentów do 6 w celu otrzymania modelu oraz 1 eksperymentu potwierdzającego warunki optymalne. Stosując klasyczne podejście należałoby wykonać dwuczynnikowy plan ortogonalny co przy 3 powtórzeniach środka planu daje 7 eksperymentów, z kolei przy konieczności rozwinięcia planu o punkty gwiazdne i kolejne 2 powtórzenia to łącznie 13 eksperymentów, licząc bez doświadczenia w punkcie optymalnym. Otrzymany model bardzo dobrze opisuje badane zjawisko co potwierdza słuszność zastosowania nowego podejścia do badania tego typu zjawisk. Dzięki zastosowaniu dostatecznie dużej skali syntezy pobieranie próbek nie destabilizowało procesu. Opracowane podejście jest korzystne w sytuacjach niskiego budżetu, oraz powiększania skali nowych procesów.

16.3. Symulacja procesu przemysłowego

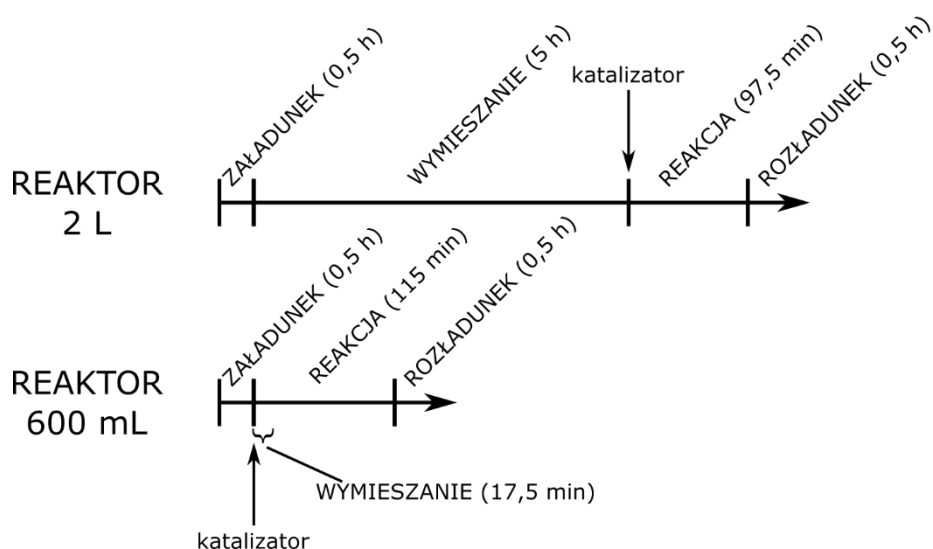
Ze względów ekonomicznych każde skrócenie procesu produkcji przemysłowej jest niezwykle cenne. Przeprowadzono symulację polegającą na prowadzeniu reakcji jednej po drugiej bez czyszczenia reaktora. Po pierwszej reakcji opróżniono reaktor z prepolimeru, jednocześnie studząc aparaturę do 70°C. Następnie załadowano kolejną porcję substratów. W ten sposób przeprowadzono w sumie trzy reakcje. Nie zauważono różnic pomiędzy kolejnymi szarżami (Rysunek 43). W związku z tym w produkcji przemysłowej możliwe jest ograniczenie lub całkowite zrezygnowanie z czyszczenia reaktora pomiędzy syntezami.



Rysunek 43 Przebieg reakcji grup karboksylowych podczas symulacji procesu przemysłowego bez mycia reaktora

16.4. Synteza poli(sebacynianu gliceryny) w reaktorze 2 L

Dalsze skalowanie procesu wiązało się z rozwiązaniem nieoczekiwanego problemu technologicznego. W reaktorze 600 mL reagenty można było mieszać od razu po załadunku, zanim kwas sebacynowy uległ stopieniu. Po 4-krotnym powiększeniu skali w reaktorze 2 L wsad mieszaniny reakcyjnej był na tyle duży, że silnik mieszadła okazał się niewystarczający. Nie można było rozpocząć mieszania zaraz po załadunku. Jest to duży problem, który całkowicie zmienia poprzednio zoptymalizowaną syntezę. W związku z tym postanowiono dodawać katalizator dopiero po stopieniu kwasu w 120°C. Reakcje niekatalizowane przebiegały znacznie mniej efektywnie dlatego założono, że przereagowanie w wyniku długiego ogrzewania i stopniowego stapiania kwasu jest znikome. W związku z tym przyjęto, że dodanie katalizatora w późniejszym etapie pozwoli na uzyskanie największego podobieństwa do optymalizowanej syntezy w mniejszej skali. Na podstawie rejestru danych zapisanych w systemie aparatury LabMax obliczono, że czas reakcji liczony od osiągnięcia 120°C wynosi 97,5 min. Opracowano procedurę stopniowego zwiększania temperatury płaszcza reaktora oraz zwiększania obrotów mieszadła wraz z postępującą homogenizacją mieszaniny reakcyjnej. Sekwencję szczegółowo opisano w części eksperymentalnej (Rozdział 9.5). Konieczność stopienia kwasu znacznie wydłużyła proces, ta operacja trwa ok. 5 h (Rysunek 44). W zależności od rozdrobnienia kwasu czas ten może ulegać zmianie. Zgodnie z przyjętą hipotezą badawczą dyfuzja ciepła jest czynnikiem limitującym szybkość reakcji. Przewidziana przez model wartość przereagowania wynosi 71,364%, podczas gdy wartość eksperymentalna to $71,619 \pm 0,014\%$. Wprowadzono rozwiązania problemów technologicznych, co pozwoliło uniknąć ponownej optymalizacji.



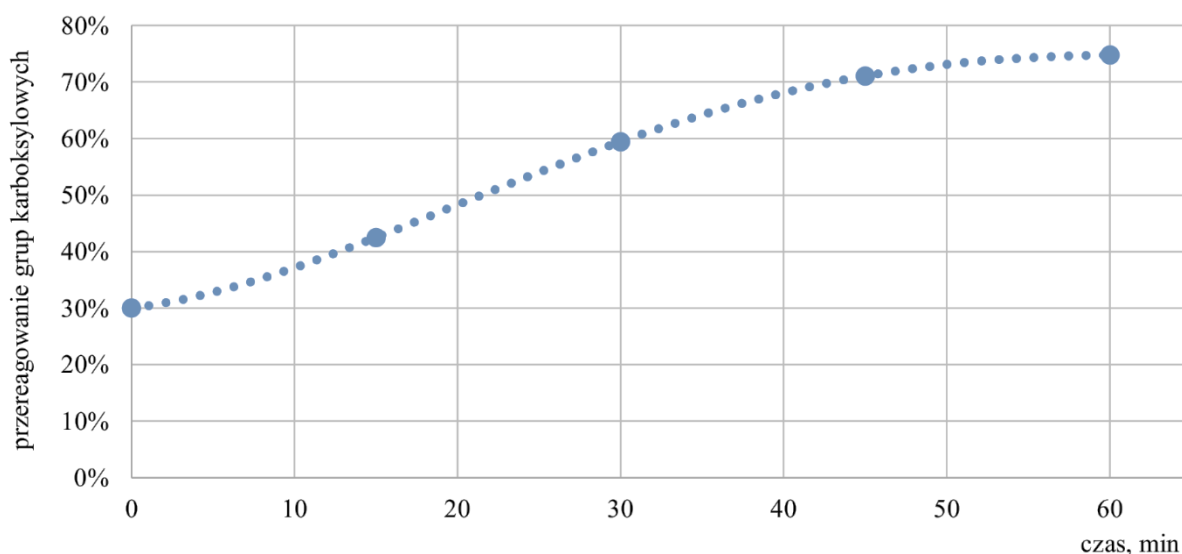
Rysunek 44 Porównanie czasu trwania syntezy poli(sebacynianu gliceryny) w reaktorze 600 mL i 2 L

16.5. Synteza poli(bursztynianu gliceryny) w reaktorze 2 L

Analogicznie do syntezy PGS postanowiono przeprowadzić syntezę PGSu. Syntezę prowadzono w tej samej temperaturze (145°C), aby ograniczyć liczbę wykonywanych eksperymentów. Przeprowadzono kilka eksperymentów wstępnych, żeby dostosować czas reakcji do syntezy PGSu. Wyniki opisano za pomocą równania (model w zmiennych naturalnych, t – czas [min]) (Rysunek 45):

$$pCOOH[\%] = 59 \cdot 10^{-9} \cdot t^4 - 10^{-5} \cdot t^3 + 46 \cdot 10^{-5} \cdot t^2 + 34 \cdot 10^{-4} \cdot t + 0,30 \quad (27)$$

Współczynnik $R^2=1,0000$ świadczy o bardzo dobrym dopasowaniu, czego można było spodziewać się po dopasowaniu za pomocą wielomianu 4 stopnia. Równania nie należy interpretować, a jedynie wykorzystać do symulacji warunków optymalnych. Na podstawie równania obliczono optymalny czas syntezy. Ze względu na większą reaktywność kwasu bursztynowego niż sebacynowego, skróceniu uległa zarówno operacja stapiania, jak i sama synteza. Przereagowanie równe $73,352 \pm 0,056\%$ otrzymano po 60 min syntezy, a cały proces zajmuje ok. 3 h.

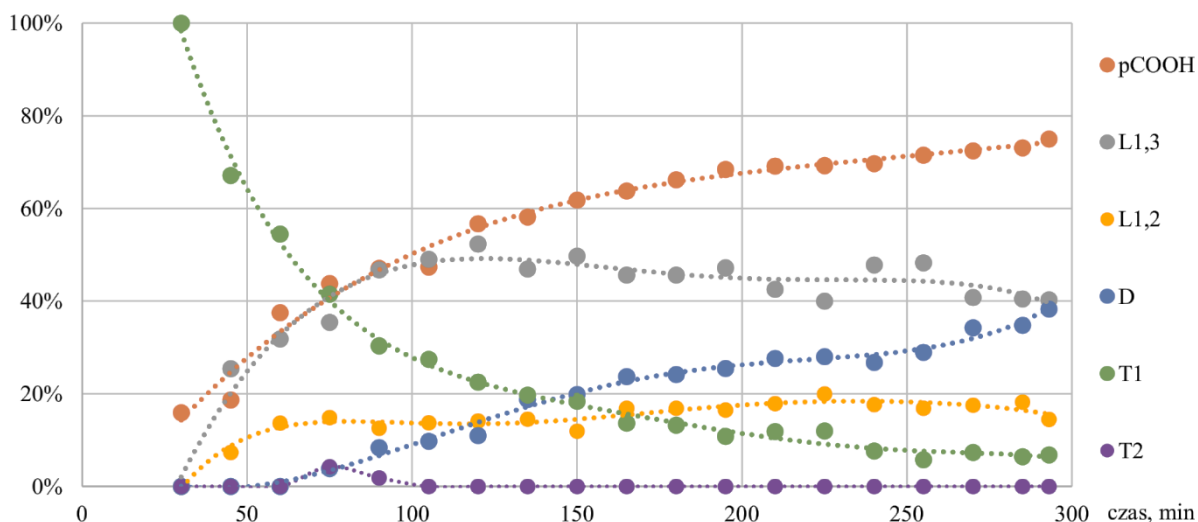


Rysunek 45 Przereagowanie grup karboksylowych w zależności od czasu syntezy PGSu w reaktorze 2 L, czas mierzony od stopienia reagentów

17. Analiza propagacji łańcucha nasyconych poliestrów gliceryny w czasie reakcji

Dane zebrane podczas syntez w dużej skali pozwalają na przedstawienie zmian zawartości poszczególnych acyloglicerydów w czasie reakcji (Rysunek 46). W PGS, gdzie dane zbierano w różnych temperaturach, można stwierdzić, że temperatura wpływa jedynie na szybkość zachodzenia przemian. W związku z tym, najłatwiej je obserwować w najniższej badanej temperaturze (120°C).

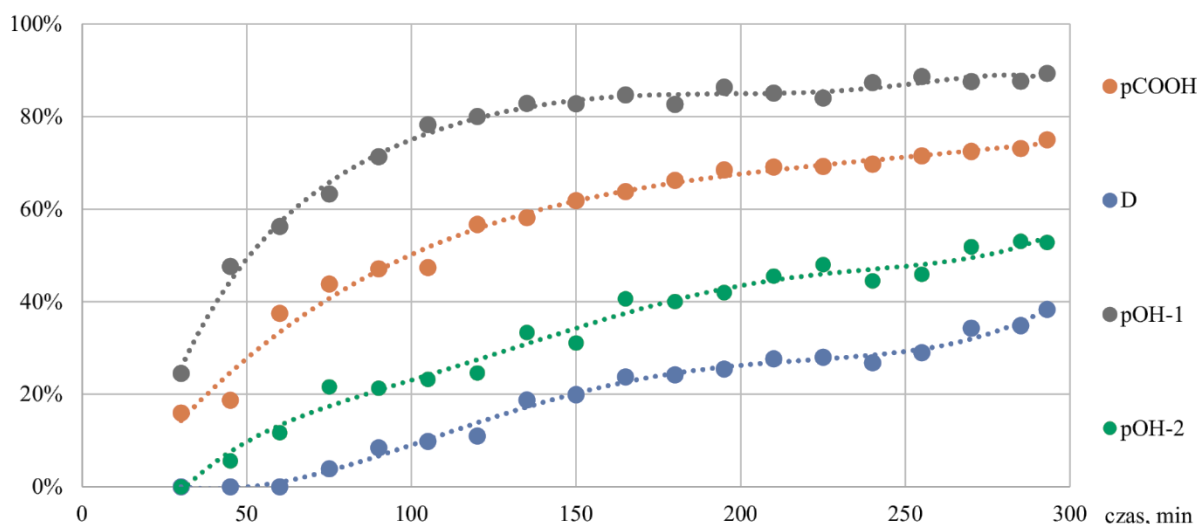
CZĘŚĆ BADAWCZA
Analiza propagacji łańcucha nasyconych poliestrów gliceryny w czasie reakcji



Rysunek 46 Przereagowanie grup karboksylowych oraz procentowy udział acyloglicerydów w czasie syntezy PGS w 120°C

Na podstawie zebranych danych (Rysunek 46) można stwierdzić, że mniejsza reaktywność drugorzędowych grup hydroksylowych pochodzących od gliceryny ma znaczący wpływ na strukturę łańcucha. Praktycznie nie obserwuje się tworzenia 2-acyloglicerydów (T2), które jeśli zostaną utworzone muszą natychmiast reagować dalej tworząc 1,2-diacyloglicerydy (L1,2). Stężenie 1,2-diacyloglicerydów (L1,2) osiąga poziom ok. 18% i nie zmienia się w czasie reakcji. Dalsza estryfikacja 1,2-diacyloglicerydu (L1,2) powinna być łatwiejsza ze względu na lepszą dostępność i większą reaktywność pierwszorzędowej grupy hydroksylowej niż drugorzędowej w 1,3-diacyloglicerydzie (L1,3). Pomimo to obserwuje się wzrost udziału triacyloglicerydów (D) przy jednoczesnym spadku udziału 1,3-diacyloglicerydów (L1,3). Tę teorię potwierdza obserwacja przereagowania pierwszo- (pOH-1) i drugorzędowych (pOH-2) grup hydroksylowych (Rysunek 47). Przebieg przereagowania grup drugorzędowych jest bardzo zbliżony kształtem do przebiegu zawartości triacyloglicerydów (D), co może świadczyć o silnym powiązaniu tych dwóch procesów. Przereagowanie grup pierwszorzędowych (pOH-1) jest zbliżone kształtem do przereagowania grup karboksylowych (pCOOH). W związku z tym można wyciągnąć wniosek, że w pierwszym akcie reakcyjnym ze względu na przeważającą reaktywność oraz dwukrotnie większe stężenie, grupy pierwszorzędowe reagują pierwsze tworząc 1-acyloglicerydy (T1). Zawartość 2-acyloglicerydów (T2) jest nieporównywalnie mniejsza. 1,2-diacyloglicerydy (L1,2) prawdopodobnie powstają wyniku dalszej reakcji 2-acyloglicerydów (T2). 1,3-diacyloglicerydy (L1,3) znacznie łatwiej reagują tworząc triacyloglicerydy (powstają rozgałęzienia). Tuż przed rozpoczęciem sieciowania zawartość 1,3-acyloglicerydów (L1,3) jest w przybliżeniu równa zawartości triacyloglicerydów (D). Zawartość 1,2-diacyloglicerydów (L1,2) jest ok. dwukrotnie niższa.

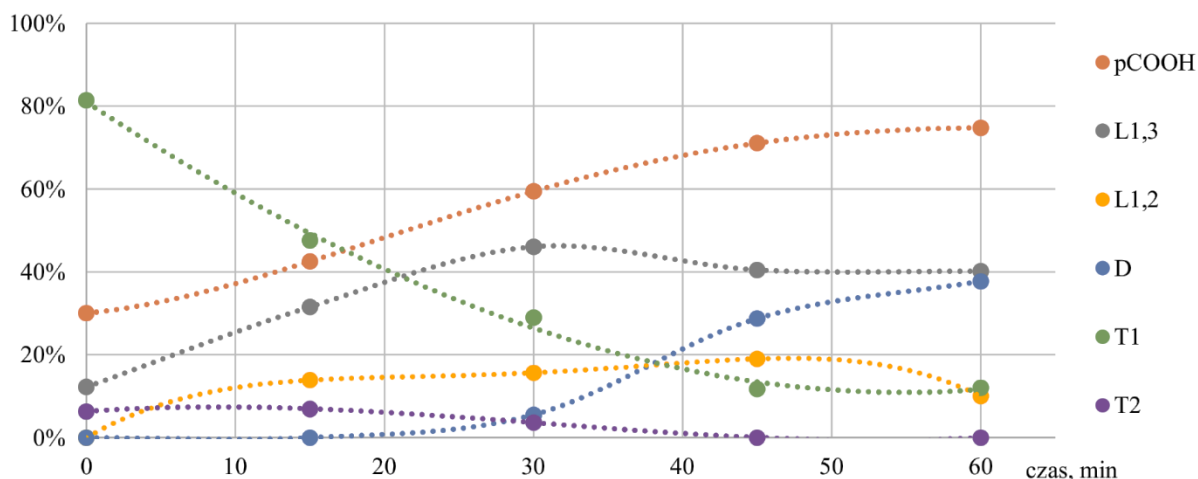
CZĘŚĆ BADAWCZA
Analiza propagacji łańcucha nasyconych poliestrów gliceryny w czasie reakcji



Rysunek 47 Przereagowanie grup funkcyjnych i udział triacyloglicerydów w czasie syntezy PGS w 120°C

Podobną analizę wykonano w syntezie PGSu w 145°C, w której znacznie trudniej jest obserwować opisywane zjawiska (Rysunek 48). Reakcję prowadzono w reaktorze 2 L. W związku z tym przedstawiony czas to czas mierzony od momentu dodania katalizatora, czyli całkowitego stopienia kwasu i uzyskania mieszaniny homogenicznej. Wynika to z początkowych trudności związanych z wymieszaniem reagentów (Rozdział 16.4). Omawiane na przykładzie PGS zjawiska występują również w PGSu, ze względu na ten sam mechanizm reakcji. Różnice obserwuje się w tworzeniu się 2-acyloglicerydów (T2) i końcowym przebiegu stężenia 1,2-diacylglicerydów (L1,2). Prawdopodobnie jest to efektem większej reaktywności kwasu bursztynowego niż sebacynowego. Stężenie T2 dość długo utrzymuje się w czasie. Stężenie L1,2 maleje w ostatnim zarejestrowanym punkcie. Możliwe, że jest to skutek rozpoczęcia procesu sieciowania, bądź znacznie utrudnionej dyfuzji ze względu na dużą lepkość mieszaniny. Szczególnie druga hipoteza wydaje się być trafna, ponieważ tłumaczy długo utrzymujące się stężenie 2-acyloglicerydów (T2). Ze względu na utrudnioną dyfuzję lokalne stężenia w mieszaninie reakcyjnej nie zmieniają się dość szybko. W związku z tym bardziej reaktywny kwas po „wykorzystaniu” preferowanych grup pierwszorzędowych zaczyna reagować z innymi dostępnymi grupami. Podobne trendy obserwowano w reakcji bez katalizatora,[32] w związku z tym katalizator nie wpływa na strukturę łańcucha. Pozwala na znaczące skrócenie czasu reakcji.

CZĘŚĆ BADAWCZA
Prasowanie tłoczne nasyconych poliestrów gliceryny



Rysunek 48 Przereagowanie grup karboksylowych oraz procentowy udział acyloglicerydów w czasie syntezy PGSu w 145°C, czas mierzony od stopienia reagentów

18. Prasowanie tłoczne nasyconych poliestrów gliceryny

Sieciowanie termiczne poliestrów gliceryny polega na dalszym prowadzeniu reakcji polikondensacji często z podjęciem dodatkowego działania w celu przesunięcia równowagi chemicznej, najczęściej jest to obniżenie ciśnienia. Z sieciowanego materiału wciąż wydziela się woda (małocząsteczkowy produkt polikondensacji), co powoduje, że otrzymuje się materiały porowate. Otrzymanie litych materiałów jest długotrwałe (powolna reakcja dająca możliwość usunięcia wody) i często wieloetapowe.

Analiza właściwości poszczególnych polimerów jest możliwa przez wykonanie badań według określonych norm. Porowatość znacznie zmienia badane właściwości, szczególnie właściwości mechaniczne i badania kąta zwilżania wymagają materiałów litych. Do analizy właściwości mechanicznych materiałów powinien być jednolity i o określonych wymiarach. W literaturze brakuje określenia właściwości mechanicznych poliestrów gliceryny prowadzonych według norm.

Ze względu na wyżej wymienione powody w pracy testowano możliwość prasowania tłoczego zsyntezowanych prepolimerów PGS i PGSu. Ten rodzaj przetwórstwa tworzyw sztucznych powinien zapewnić możliwość wytworzenia litego materiału o kontrolowanych rozmiarach w powtarzalny sposób. Dodatkowo syntezy zaprojektowano tak, aby otrzymywać materiał o przereagowaniu zbliżonym do punktu żelowania, co powinno maksymalnie skrócić czas sieciowania. Wykorzystanie prasowania wiąże się z pewnymi niebezpieczeństwami wynikającymi ze specyfiki polikondensacji. Proces sieciowania przeprowadzany jest w zamkniętej formie, co oznacza, że może ustalić się stan równowagi nie pozwalający na otrzymanie usieciowanego materiału. Co więcej wytwarzające się w formie ciśnienie wpływa na przesunięcie równowagi chemicznej w stronę substratów. W związku z tym stosuje się tzw. „odpowietrzenie”. Otwarcie

formy pozwala usunąć wodę w postaci pary wodnej. Podczas opisywanych wcześniej badań (Rozdział 15) obserwowano gwałtowne rozpady termiczne, które mogą wystąpić również w procesie prasowania. Produkty tych rozpadów mogą być toksyczne (akroleina). Ze względu na konstrukcję używanej formy i prasy możliwe jest miejscowe „przegrzanie” materiału. W używanej prasie grzałki znajdują się w dolnej i górnej półce prasy. Polimer rozdzielany jest od prasy za pomocą folii PTFE. Formę stanowi ramka wykonana ze stali 316L, która nie powinna wpływać na proces. Czas zamknięcia prasy, a następnie jej otwarcia i wyjęcia formy sprawia, że dolna część formy cały czas znajduje się na grzałce. Może to wpłynąć na niejednorodność otrzymywanego materiału. Planowano otrzymać lite materiały o podobnej zawartości fazy usieciowanej (ang. *Gel Content*), co pozwoli na porównanie ich między sobą.

18.1. Opracowanie parametrów prasowania tłoczego

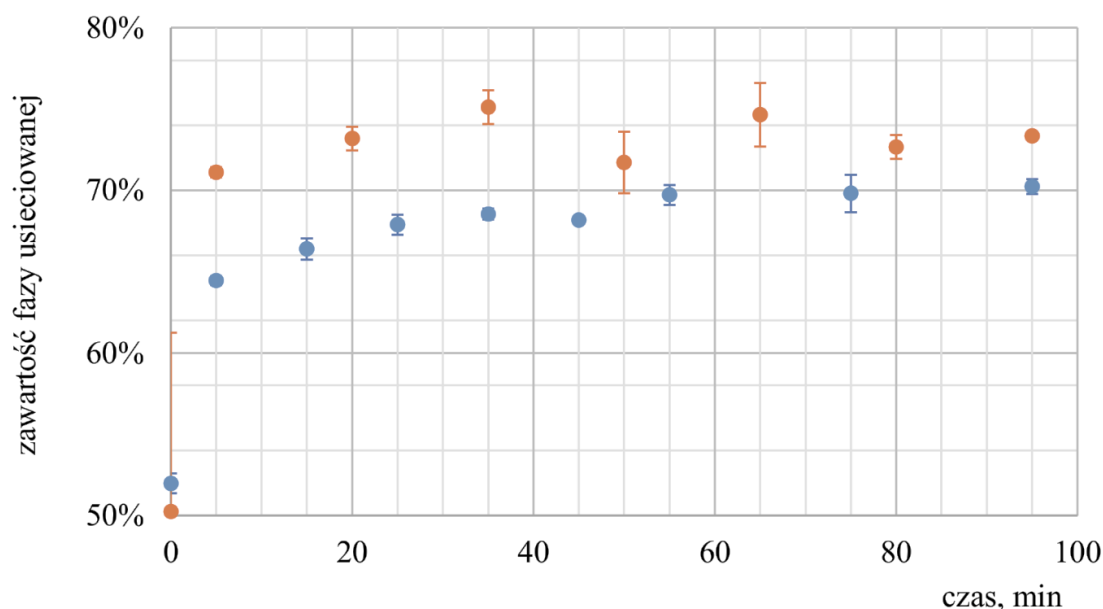
Ze względu na brak doniesień literaturowych wstępne próby prowadzono w szerokim zakresie temperatur 120–270°C i czasu 1,0–110,0 min. Początkowo trudno było dobrać warunki prasowania, aby otrzymać materiał usieciowany i pozbawiony defektów. Otrzymywano materiały w postaci bardzo lepkich folii o bardzo małej wytrzymałości mechanicznej nie pozwalającej na wyciągnięcie materiału z formy, lub posiadające wiele pęcherzy w dodatku o niejednorodnej strukturze (Rysunek 49). Stosowanie tzw. „odgazowania” nie wyeliminowało tych problemów. Koniecznym okazało się prowadzenie wstępnego sieciowania w suszarce laboratoryjnej stosując temperaturę 145°C i czas 30 min (PGS) lub 40 min (PGSu). Oba materiały przed prasowaniem charakteryzowały się 50% zawartością fazy usieciowanej. Ta operacja pozwoliła na wyeliminowanie konieczności odgazowania.



Rysunek 49 Zdjęcia produktów prasowania PGS, A – nieusieciowany, B – usieciowany z defektami, C – sieciowany w warunkach optymalnych, D – krążki wycięte z folii otrzymanych w warunkach optymalnych

Wysokie temperatury ($>200^{\circ}\text{C}$) znacznie skracają czas sieciowania, ale prowadzą do powstawania defektów w postaci pęcherzy, lub niejednorodnych przypaleń. Niższe temperatury ($<200^{\circ}\text{C}$) wymagają dłuższych czasów prasowania, ale zapewniają jednorodność produktu. Czas prasowania badano w 200°C , którą przyjęto za optymalną temperaturę.

Ze względu na założenie o otrzymaniu folii o możliwie podobnej zawartości fazy usieciowanej testowano czas prasowania w zakresie 5,0–95,0 min (Rysunek 50). We wszystkich próbach otrzymano folie pozbawione defektów. Z PGS po 95 min uzyskano folię o zawartości fazy usieciowanej $70,23 \pm 0,45\%$. Dłuższe prasowanie jest nieefektywne. Poprzez iteracje wyników obliczono, że aby otrzymać 75% należy wydłużyć czas prasowania do 990 min. W związku z tym przyjęto, że stopień usieciowania PGS ok. 70% będzie wystarczający i przyjęto optymalny czas prasowania jako 95 min. Taki stopień usieciowania PGSu można osiągnąć już po niecałych 5 min. Powtórzenie prasowania w tak krótkim czasie pozwoliło stwierdzić, że proces jest niestabilny a otrzymywany produkt bardzo niepowtarzalny. Obserwuje się stan równowagi wokół wartości 73,6% ustalający się po 20 min prasowania. Ze względu na najmniejsze odchylenie standardowe próbki po czasie 95 min zdecydowano, że będzie to wartość optymalna. Otrzymano folię o zawartości fazy usieciowanej $73,35 \pm 0,20\%$. Różnica ok. 3 p.p. jest na tyle niewielka, że materiały zgodnie z założeniem, można bezpośrednio do siebie porównać.



Rysunek 50 Zawartość fazy usieciowanej w foliach PGS i PGSu w zależności od czasu prasowania

18.2. Analiza właściwości wytworzonych folii

Do wykonania folii o powierzchni wystarczającej na przeprowadzenie analiz stosowano formę o wielkości pola roboczego 220x220 mm. Ryzyko powiększania skali nie było duże, ponieważ

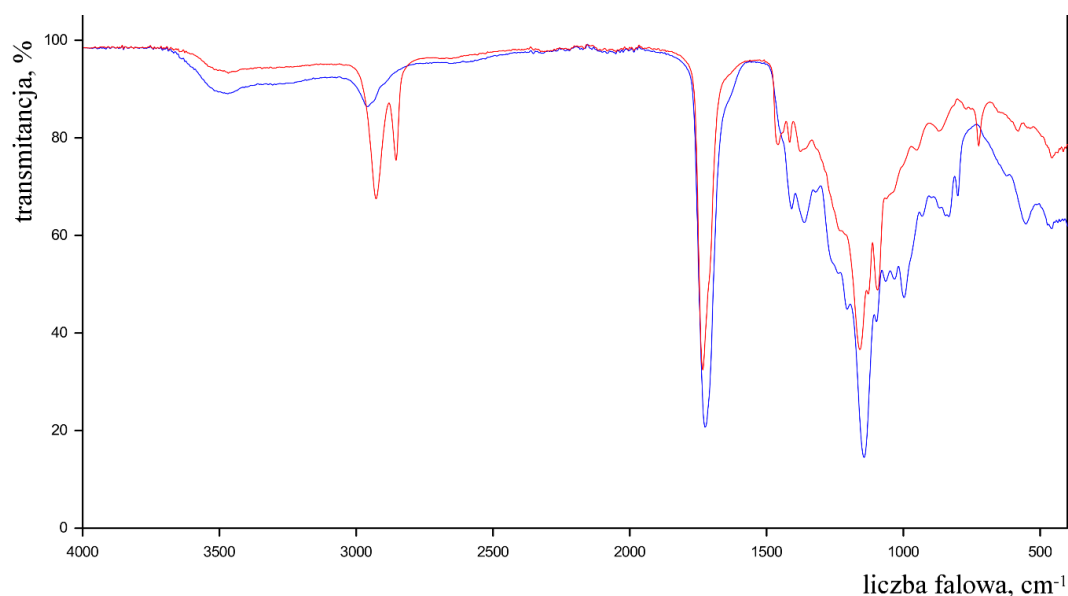
formy pozwalały na uzyskanie folii tej samej grubości, tj. 2 mm, oraz nie wystawały poza pole robocze grzałek prasy. Potwierdzają to niewielkie różnice zawartości fazy usieciowanej zarówno w PGS jak i PGSu (Tabela 62). Prawdopodobnie są to jak dotąd największe elementy wytworzone z tych polimerów. Opracowany proces prasowania tłoczego, pozwala na sieciowanie PGS i PGSu w znacznie krótszym czasie (poniżej 24 h) niż w publikowanych pracach naukowych.

Tabela 62 Porównanie folii PGS i PGSu po powiększeniu skali prasowania

Polimer	zawartość fazy usieciowanej		
	folia 40x40, %	folia 220x220, %	różnica, p.p.
PGS	70,23±0,45	70,30±0,91	0,07
PGSu	73,35±0,20	73,22±0,83	0,13

Analiza produktów metodą spektroskopii w podczerwieni

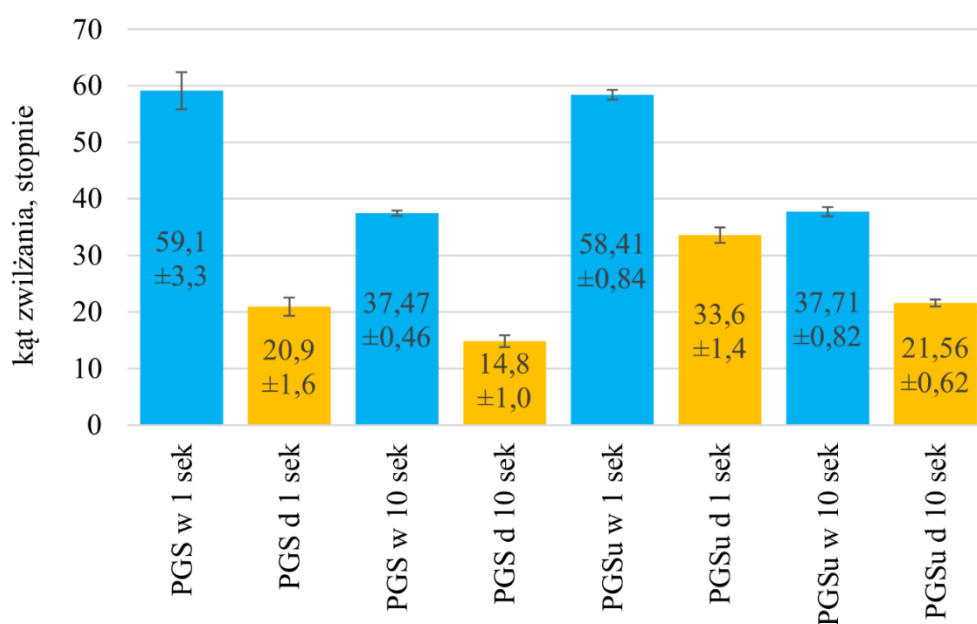
Analiza widm w podczerwieni wykonanych folii (Rysunek 51) pozwala stwierdzić, że w strukturze poliestru nie występują, żadne niepożądane ugrupowania, które mogą powstawać w wyniku przegrzania. Nie obserwuje się tworzenia wiązań nienasyconych powstających przez odwodnienie (1640 cm^{-1}). Są obserwowane charakterystyczne pasma pochodzące od grup estrowych: w zakresie karbonylu 1720 cm^{-1} , grupy acylowej 1150 cm^{-1} , oraz grupy alkoksyłowej 1098 cm^{-1} . Obserwuje się zmniejszenie intensywności pasma od wolnych grup hydroksylowych 3486 cm^{-1} w wyniku zwiększonego przereagowania.



Rysunek 51 Widmo FTIR folii poli(sebacynian gliceryny) – czerwona linia, poli(bursztynian gliceryny) – niebieska linia

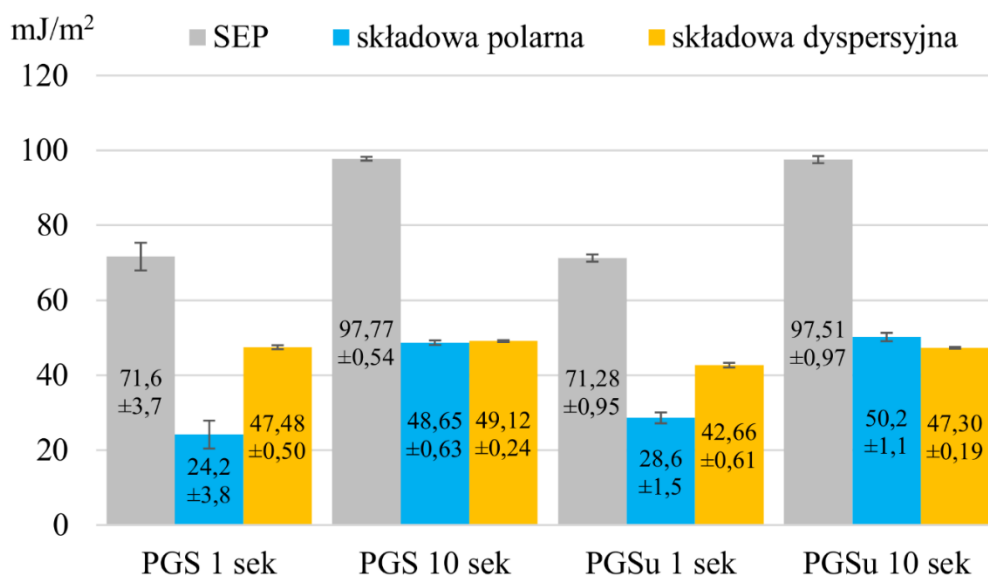
Analiza kąta zwilżania i swobodnej energii powierzchniowej

Otrzymanie litych folii o gładkiej powierzchni pozwala na wyznaczenie kąta zwilżania oraz swobodnej energii powierzchniowej. Zarówno PGS jak i PGSu charakteryzują się dobrą zwilżalnością wodą i jeszcze lepszą zwilżalnością diiodometanem (Rysunek 52). Po ok. 10 sek od postawienia kropli na materiale zwilżalność tymi rozpuszczalnikami zwiększa się. Interpretację tego zjawiska ułatwiają wyznaczone składowe polarne i dyspersyjne (Rysunek 53). Efekt ten jest szczególnie silny w składowej polarnej. Prawdopodobnie wynika z tworzenia się wiązań wodorowych. Pomimo odmiennej budowy oba materiały zarówno przed jak i po 10 sekundach zachowują się bardzo podobnie. Można było przypuszczać, że PGSu będzie materiałem znacznie bardziej hydrofilowym i o większej składowej polarnej niż PGS, ze względu na bardzo krótki łańcuch alifatyczny kwasu pomiędzy polarnymi grupami karbonyłowymi. Wykonane eksperymenty temu zaprzeczają. W przypadku natychmiastowego pomiaru składowa dyspersyjna jest niemalże dwukrotnie większa od polarnej w obu materiałach. Podczas pomiaru po 10 sek składowe polarna i dyspersyjna są niemalże sobie równe. Zwilżalność PGS silnie zależy od stopnia usieciowania materiału.[124] Takiej samej zależności należy się spodziewać w innych poliestrach gliceryny, ponieważ jest ona efektem występowania niezwiązanych grup funkcyjnych w materiale. Im więcej wolnych grup hydroksylowych i karboksylowych tym materiał jest bardziej hydrofilowy. W skrajnych przypadkach silnie usieciowanych materiałów z PGS kąt zwilżania wodą może osiągnąć nawet 90° , z drugiej strony w materiałach o dużej zawartości wolnych grup funkcyjnych zwykle nie jest niższy niż 55° .



Rysunek 52 Kąt zwilżania wodą (w) i diiodometanem (d) folii PGS i PGSu

CZĘŚĆ BADAWCZA
Prasowanie tłoczne nasyconych poliestrów gliceryny



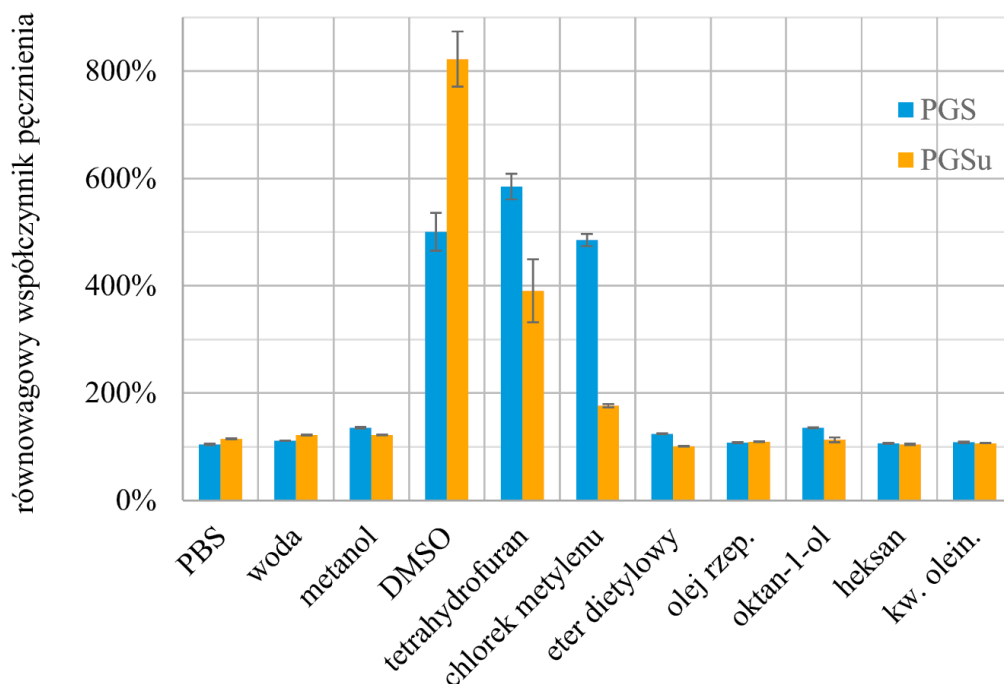
Rysunek 53 Swobodna energia powierzchniowa, wraz ze składową polarną i dyspersyjną folii PGS i PGsu

Analiza równowagowego współczynnika pęcznienia

Wyznaczono równowagowy współczynnik pęcznienia obu folii w różnych rozpuszczalnikach (Rysunek 54 i Tabela 63). Wykazano duże podobieństwo obu materiałów. W większości rozpuszczalników, również dla wody, masa napęczniałej próbki nie przekraczała 130%. W przypadku dimetylosulfolenku, tetrahydrofuranu oraz chlorku metylenu osiągnięto znacznie większe wartości. W PGS największy współczynnik pęcznienia wynosił 585% (THF), w PGsu 822% (DMSO). Dimetylosulfotlenek znany jest ze swoich właściwości penetrujących skórę bez jej uszkodzania, co więcej jest zdolny do transportu substancji aktywnych i wykorzystywany w transdermalnych systemach leków.[214–216] Z wytworzonych folii prawdopodobnie możliwe jest stworzenie transdermalnego systemu leku. Substancje aktywne można wprowadzić do folii w postaci roztworów w THF, który ze względu na lotność i temperaturę wrzenia można łatwo usunąć.[217]

Tabela 63 Równowagowy współczynnik pęcznienia wraz z niepewnością pomiaru folii PGS i PGsu

równowagowy współczynnik pęcznienia, %		
rozpuszczalnik	PGS	PGsu
PBS	104,5±1,4	114,9±1,1
woda	111,07±0,61	121,94±0,87
metanol	135,4±1,5	122,02±0,84
DMSO	501±35	822±51
tetrahydrofuran	585±24	391±59
chlorek metylenu	485±11	176,4±3,1
eter dietylowy	124,06±0,80	100,85±0,49
olej rzepakowy	107,5±1,2	109,61±0,99
oktan-1-ol	135,29±0,82	112,9±4,6
heksan	106,41±0,90	104,5±1,3
kwas oleinowy	108,3±1,3	106,74±0,30



Rysunek 54 Równowagowy współczynnik pęcznienia folii PGS i PGSu

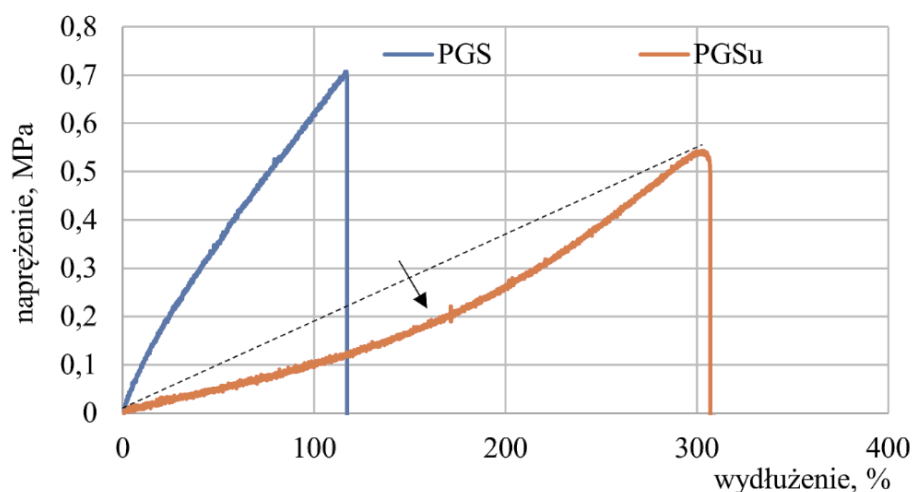
Analiza właściwości termicznych

Za pomocą skaningowej kalorymetrii różnicowej wyznaczono temperaturę przejścia szklistego otrzymanych folii. Są to odpowiednio -28°C w PGS oraz 17°C w PGSu. W poli(bursztynianie gliceryny) nie zaobserwowano innych przemian. W poli(sebacynianie gliceryny) zaobserwowano krystalizację w temperaturze -26°C i topnienie kryształów w -2°C . Temperatura dekompozycji we wszystkich badanych foliach występuje w zakresie $400\text{--}430^{\circ}\text{C}$. Obserwuje się gwałtowny ubytek masy na krzywych termograwimetrycznych. W PGS temperatura zeszklenia nie różni się od próbki otrzymanej poprzez sieciowanie termiczne w suszarce laboratoryjnej. W folii występują jednak frakcje krystaliczne, czego nie obserwowano w próbkach sieciowanych w suszarce. Może być to efekt mniejszego stopnia usieciowania lub wpływu parametrów sieciowania na prasie (ciśnienie, lepsze dostarczanie ciepła). W PGSu otrzymano znacznie niższą temperaturę przejścia szklistego po zastosowaniu prasy (niższa o ok. 10°C). Prawdopodobnie jest to spowodowane otrzymaniem materiału o mniejszej gęstości sieci (mniejszym stopniu usieciowania). Możliwe, że jest to efekt tworzącej się równowagi reakcji w formie podczas sieciowania (Rysunek 50).

Analiza właściwości mechanicznych

Wykonano analizę właściwości mechanicznych w statycznej próbie rozciągania. Zastosowano lite folie oraz przeprowadzono analizę według normy ISO 527. Wyniki można porównywać z innymi materiałami badanymi zgodnie z tą normą. Charakteryzowano odpowiednio PGS o zawartości fazy

usieczowanej 70% i PGSu o zawartości 73%. Wraz ze zmianą zawartości fazy usieczowanej właściwości tych poliestrów ulegają zmianie. W większości prac analiza właściwości mechanicznych poliestrów gliceryny wykonywana jest na próbkach przystosowanych do pełnienia danej funkcji, np. porowatych rusztowaniach do hodowli komórkowych, co pozwala na określenie właściwości mechanicznych charakterystycznych w konkretnym produkcie, a nie czystego polimeru. Takie materiały rzadko bada się według norm.



Rysunek 55 Krzywa naprężenie-odkształcenie folii PGS i PGSu w statycznej próbie rozciągania

W PGS krzywa naprężenie-odkształcenie ma klasyczny przebieg (Rysunek 55). W PGSu obserwuje się „wkłęsłość” krzywej, co oznaczono przerywaną linią i strzałką. Jest to nietypowe zjawisko. Możliwe, że jest to spowodowane specyficzną „relaksacją” próbki. Rozciągana próbka prawdopodobnie samoorganizuje się w celu zmniejszenia naprężeń wywołanych rozciągnięciem, co w efekcie obrazuje „wkłęsłość” na wykresie.

Folia PGSu cechowała się 10-krotnie mniejszym modułem sprężystości niż folia PGS, oraz mniejszą o ok. 0,2 MPa wytrzymałością na rozciąganie (Tabela 64). Wydłużenie przy zerwaniu folii PGSu wynosi ponad 300%, podczas gdy folii PGS poniżej 130%. Długie łańcuchy alifatyczne kwasu sebacynowego powinny zapewnić większą elastyczność i większe odkształcenie przy zniszczeniu próbki, niż krótkie łańcuchy kwasu bursztynowego. W wyniku występowania fazy krystalicznej w folii PGS zależność ta mogłaby się odwrócić. Jednak swoista „relaksacja” próbki PGSu wydaje się być tu bezpośrednią przyczyną tych obserwacji.

Moduł sprężystości PGS w artykułach naukowych wynosi 0,05–6,86 MPa. Wytrzymałość na zerwanie zwykle przekracza 0,5 MPa, a odkształcenie przy zniszczeniu może dochodzić do 300%. Tak szeroki zakres jest spowodowany zmianami struktury wprowadzanymi w zależności od prowadzenia syntezy i sieciowania termicznego tego materiału. Wciąż niewiele artykułów jest poświęconych poli(bursztynianowi gliceryny). Moduł sprężystości tego materiału jest 10-krotnie

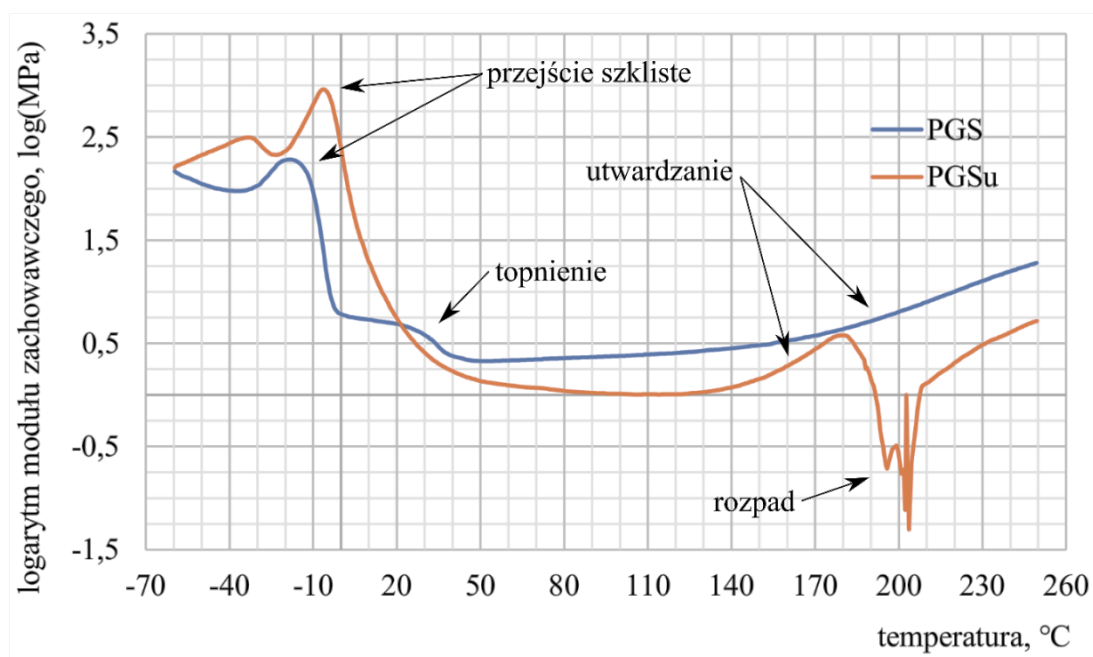
wyższy (40 MPa), podobnie jego wytrzymałość (30 MPa), z kolei odkształcenie przy zniszczeniu 2-krotnie niższe (170%) niż w PGS.[218] Jest to właściwość materiału o wysokim stopniu usieciowania. Moduł sprężystości 0,02–0,5 MPa jest charakterystyczny dla więzadeł oraz mięśnia sercowego, odkształcenie przy zniszczeniu 260% dla żył i tętnic.[5] W związku z tym otrzymane materiały mogłyby zostać zastosowane do wytworzenia rusztowań komórkowych do regeneracji tkanek miękkich.

Tabela 64 Właściwości mechaniczne folii PGS i PGSu

material	wytrzymałość na rozciąganie, MPa	moduł sprężystości, MPa	odkształcenie przy zniszczeniu, %
PGS	0,717±0,034	1,042±0,035	126,9±9,5
PGSu	0,534±0,022	0,1364±0,0058	314±16

Analiza termiczna dynamicznych właściwości mechanicznych

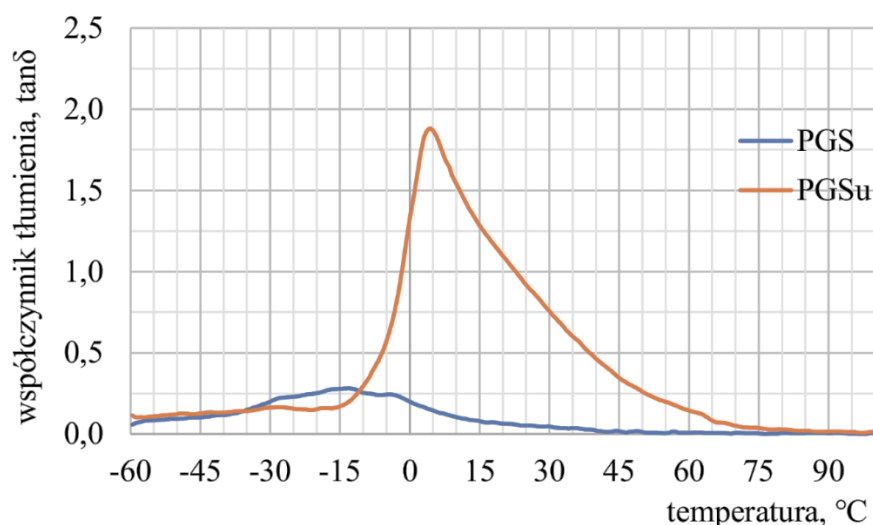
Pomiary termiczne dynamicznych właściwości mechanicznych (DMTA) wytworzonych folii przeprowadzono w trybie ściskania. Przeprowadzono wstępne testy, które pozwoliły na wykonanie właściwych pomiarów z zachowaniem liniowości lepko-sprężystej obu materiałów w -50–250°C.



Rysunek 56 Logarytm modułu zachowawczego w funkcji temperatury w folii PGS i PGSu

Moduł zachowawczy wyznaczony w 25°C wynosi odpowiednio w PGS 4,42 MPa i PGSu 3,56 MPa (Rysunek 56). Różnica ok. 1 MPa odpowiada różnicy wyników otrzymanych w statycznej próbie rozciągania. W tej metodzie badawczej próbka poddawana jest innym siłom, niż w statycznej próbie rozciągania. Wyniki nie powinny być bezpośrednio ze sobą porównywane co do wartości.

Temperaturę przejścia szklistego wyznaczono w maksimum współczynnika tłumienia (Rysunek 57) wynosi ona odpowiednio w PGS $-13,2^{\circ}\text{C}$ oraz w PGSu $4,5^{\circ}\text{C}$. Na podstawie różniczki zlogarytmowanego modułu zachowawczego względem czasu wyznaczono temperaturę topnienia fazy krystalicznej PGS w punkcie $35,1^{\circ}\text{C}$. W PGSu nie zaobserwowano temperatury topnienia, brak fazy krystalicznej. Obie folie cechował wzrost modułu zachowawczego w miarę wzrostu temperatury. Świadczy to o utwardzaniu poprzez dalszy proces sieciowania materiału. W PGSu zaobserwowano gwałtowne procesy związane ze zmniejszaniem się modułu rozpoczynające się w 180°C i osiągające ekstremum ok. 205°C (Rysunek 56). Przemiany te mogą być związane z gwałtownym rozpadem obserwowanym w analizie termograwimetrycznej. Takiego zjawiska nie obserwuje się w PGS. Wcześniej sugerowano (Rozdział 15), że tak gwałtowna przemiana może być związana z przegrzaniem się próbki i odparowaniem ciekłych produktów rozpadu. W DMTA wykorzystuje się znacznie większe próbki i znacznie wolniejsze zmiany temperatur niż w analizach DSC i TGA, z tego powodu obserwowane procesy przebiegają wolniej. Można przyjąć, że PGS ma znacznie lepszą odporność termiczną niż PGSu. Na podstawie DMTA można wywnioskować, że temperatura prasowania PGSu była zbyt wysoka, co rozpoczęło konkurencyjne procesy do polikondensacji. Prawdopodobnie jest to bezpośrednia przyczyna ustalenia się stanu równowagi w procesie prasowania (Rysunek 50). W przyszłości prasowanie PGSu powinno odbywać się w niższej temperaturze. Maksymalna temperatura nie powinna przekraczać 180°C . Do prasowania PGS sugeruje się zwiększenie temperatury do 230°C . Należy jednak pamiętać, że przekraczanie 200°C może powodować miejscowe przegrzania prowadzące do powstawania defektów. Takie defekty obserwowano wykonując wstępne eksperymenty prasowania.

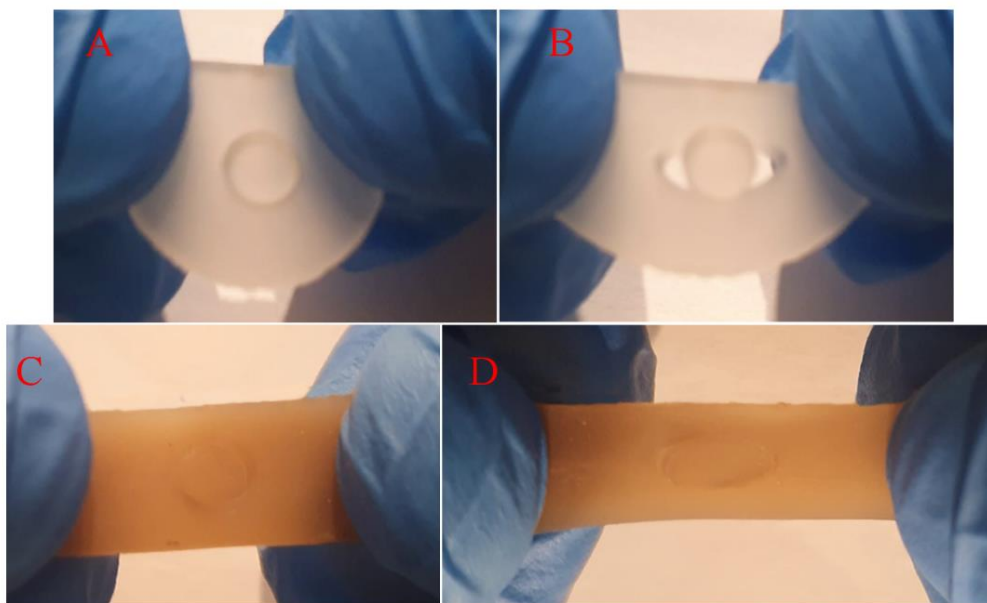


Rysunek 57 Współczynnik tłumienia w funkcji temperatury folii PGS i PGSu

W folii PGSu zaobserwowano wartości współczynnika tłumienia równe 1,0 w temperaturach $-1,4^{\circ}\text{C}$ oraz $22,7^{\circ}\text{C}$ (Rysunek 57). Oznacza to, że moduł stratności jest równy modułowi zachowawczemu. Można przyjąć, że za właściwości mechaniczne próbki w równym stopniu odpowiada jej faza usieciowana jak i nieusieciowana. $22,7^{\circ}\text{C}$ jest bliskie temperaturze pokojowej. Obserwowana „relaksacja” podczas statycznej próby rozciągania (Rysunek 55) prawdopodobnie wynika z tej właściwości próbki. Punkt, w którym oba moduły są sobie równe nazywa się w literaturze z ang. *gel point* i interpretuje się jako przejście zol/żel.[219] Mechanizm relaksacji może polegać na zjawisku podobnym do płynięcia polimeru. W trakcie rozciągania faza żelu ulega zwykłemu klasycznemu rozciągnięciu, faza zolu niweluje naprężenia poprzez powolne płynięcie. Z tego powodu naprężenie jest kompensowane co objawia się „wklęsłością” na krzywej.

Analiza samoregeneracji folii

Potencjał do samoregeneracji (ang. *self-healing*) folii z poli(bursztynianu gliceryny) badano w prostym eksperymencie polegającym na wycięciu w folii koła o średnicy 5 mm. Następnie umieszczono go z powrotem w wyciętym otworze i dokonano obserwacji zmian po tygodniu od pozostawienia próbki w temperaturze pokojowej. Jako próbkę odniesienia wykorzystano poli(sebacynian gliceryny) (Rysunek 58). Folia PGS nie posiada właściwości samoregenerujących. Bardzo wyraźnie widać granicę utworzoną przez wykonane cięcie, a po rozciągnięciu próbka zachowuje się jak dwa osobne elementy. W PGSu można zauważyć, że granica cięcia zanika, a próbka po rozciągnięciu zachowuje się jak zespolony w całość element.



Rysunek 58 Badanie samoregeneracji próbek po tygodniu: A – PGS, B – PGS rozciągnięty, C – PGSu, D – PGSu rozciągnięty

W związku z pozytywnym wynikiem wstępnego eksperymentu postanowiono zmierzyć wytrzymałość powstałej spoiny. W tym celu wiosełko 5A rozcięto w połowie prostopadle do sił rozciągających w statycznej próbie rozciągania. Następnie przecięcia połączono mechanicznie i pozostawiono próbki w temperaturze pokojowej na 1 tydzień. Na podstawie pomiaru w statycznej próbie rozciągania można stwierdzić, że próbka zregenerowała uszkodzenie i posiada 55% wytrzymałości względem próbki nieuszkodzonej (Tabela 65). Regeneracja praktycznie nie wpłynęła na moduł sprężystości próbki, czego się spodziewano. Odkształcenie przy zniszczeniu zmalało do 70% wartości próbki nieuszkodzonej, co wiąże się bezpośrednio z mniejszą wytrzymałością. Można stwierdzić, że PGSu jest materiałem, który może posiadać właściwości samoregeneracji. Nie opisano wcześniej tego w literaturze. Prawdopodobnie właściwości te wynikają ze specyficznej relacji fazy usieciowanej i nieusieciowanej, co obserwowano w badaniu DMTA.

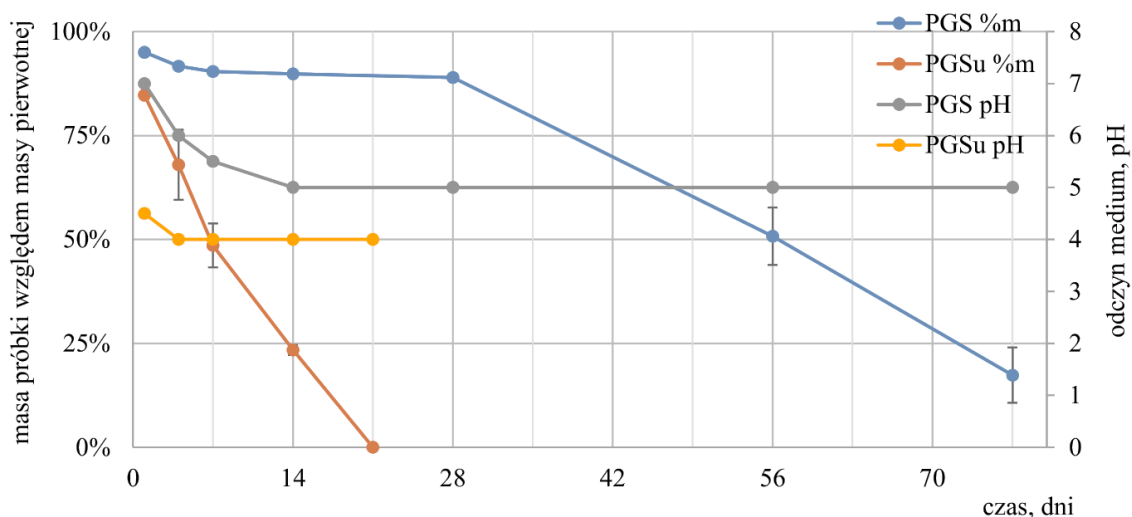
Tabela 65 Wyniki otrzymane w statycznej próbie rozciągania zregenerowanej folii PGSu

	wytrzymałość na rozciąganie, MPa	moduł sprężystości, MPa	odkształcenie przy zniszczeniu, %
zregenerowana folia	0,295±0,021	0,131±0,016	147±16
stosunek do folii nieuszkodzonej	55	96	70

Analiza czasu degradacji

Degradację folii prowadzono w buforze fosforanowym (PBS, pH 7,4) w 37°C z wytrząsaniem, co miało symulować środowisko ludzkiego organizmu (Rysunek 59 i Tabela 66). Próbki analizowano pod kątem ubytku masy po 1, 4, 7, 14, 28, 56 i 77 dniach. Dokonywano pomiaru pH medium ze względu na naturalne zakwaszanie powstającym w hydrolizie poliestru kwasem. W literaturze degradację PGS opisuje się jako powierzchniową, która charakteryzuje się liniowym ubytkiem masy.[5,54] W niniejszej pracy degradacja przebiegała liniowo jednak w trzech różnych przedziałach czasu charakteryzowała się inną szybkością. W czasie 0–7 dni ubytek stanowił niecałe 10% pierwotnej masy, co daje ok. 1,4 p.p./dzień. W czasie 7–28 dni ubytek zwiększył się o niecałe 3 p.p., proces degradacji zwolnił 20-krotnie (0,07 p.p./dzień). Z kolei w czasie 28–77 dni obserwuje się powrót do początkowej szybkości degradacji (1,4 p.p./dzień). Odnotowano również zakwaszenie buforu znacznie przekraczające jego pojemność buforową. Po 14 dniu pH medium wynosiło 5,0 i utrzymywało się na stałym poziomie. Zakwaszenie spowodowane jest występowaniem wolnych grup karboksylowych w strukturze polimeru. Obserwowaną monotoniczność degradacji trudno przypisać zmianom pH medium. Całkowite zakwaszenie występuje w okresie spowolnienia degradacji. Z pewnością obniżenie pH sprzyja hydrolizie wiązań estrowych.

CZĘŚĆ BADAWCZA
Prasowanie tłoczne nasyconych poliestrów gliceryny



Rysunek 59 Wyniki degradacji folii PGS i PGSu

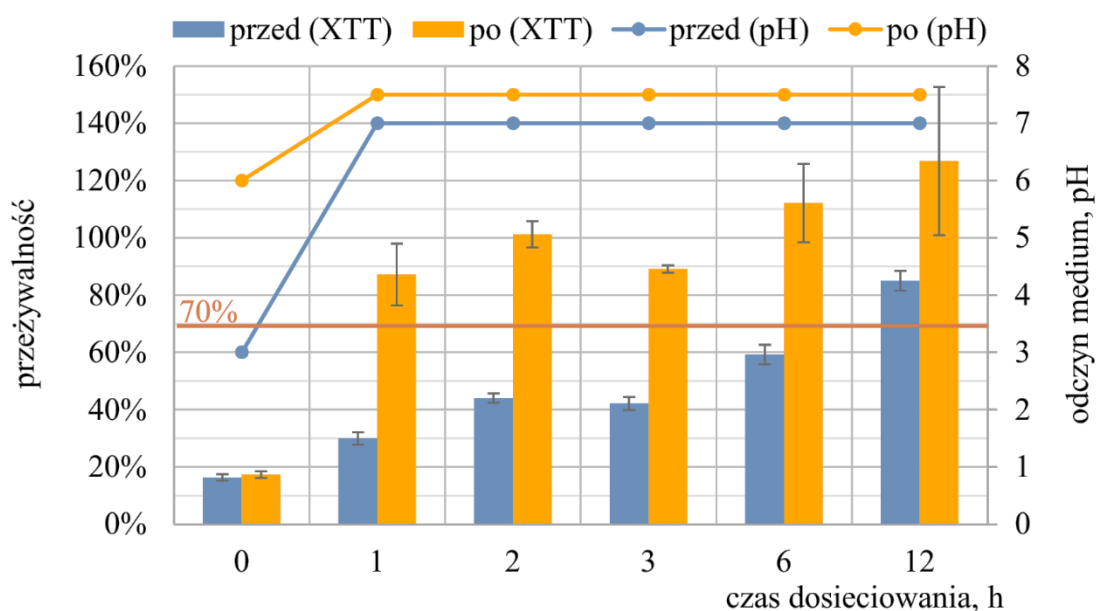
W PGSu degradacja ma przebieg liniowy. Można przyjąć, że jest to degradacja powierzchniowa. Po 21 dniach zaobserwowano całkowity zanik folii, co daje szybkość degradacji równą 4,8 p.p./dzień. Szybko następuje zakwaszenie buforu osiągając maksimum już w 4 dniu (pH 4,0). Różnice w degradacji nie są spowodowane zwilżalnością folii, która była porównywalna. Znacznie wyższa kwasowość kwasu bursztynowego względem sebacynowego prawdopodobnie przyczyniła się do przyspieszenia hydrolizy. Należy pamiętać, że badania wykonano na próbkach o zawartości fazy usieciowanej 70,3% (PGS) oraz 73,2% (PGSu). Na podstawie wykonanego badania można stwierdzić, że degradacja PGSu jest niemalże 4-krotnie szybsza niż PGS. Zwiększając czas sieciowania, a przez to zawartość fazy usieciowanej, można wydłużyć czas degradacji oraz zahamować zjawisko zakwaszania medium w obu przypadkach.

Tabela 66 Wyniki degradacji wraz z niepewnością pomiarową

czas, dni	masa próbki względem masy pierwotnej, %	odczyn medium, pH
folia PGS		
1	95,03±0,10	7,0
4	91,63±0,17	6,0
7	90,374±0,052	5,5
14	89,85±0,29	5,0
28	88,92±0,40	5,0
56	50,8±6,9	5,0
77	17,4±6,6	5,0
folia PGSu		
1	84,72±0,67	4,5
4	68,0±8,4	4,0
7	48,6±5,3	4,0
14	23,4±1,2	4,0
21	0	4,0

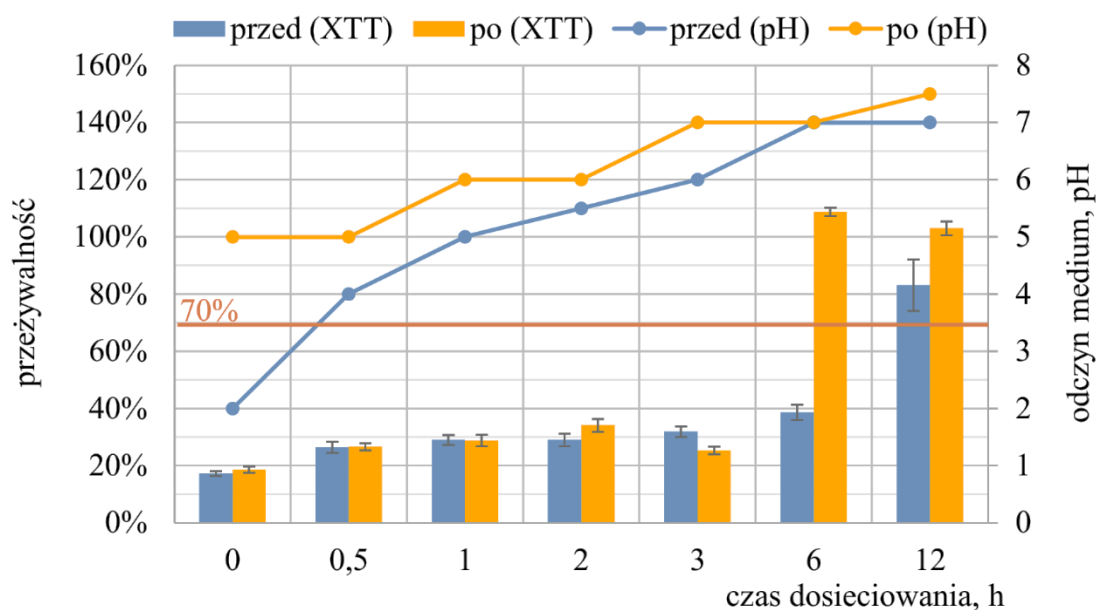
Analiza cytotoksyczności

Wytworzone folie poddano analizie cytotoksyczności wobec fibroblastów mysich L929 w teście bezkontaktowym (Rysunek 60, Rysunek 61 i Tabela 67). Zaobserwowano zakwaszenie 24-godzinnych ekstraktów, zarówno przez PGS jak i PGSu. Odczyn medium wynosił odpowiednio 3,0 i 2,0. Jest to znacznie niższe pH niż w przypadku obserwowanego podczas degradacji po 24 h (7,0 i 4,5). Prawdopodobnie tak szybkie zakwaszenie spowodowane jest dużo mniejszą pojemnością buforową medium hodowlanego w stosunku do czystego buforu PBS. Wytworzone folie są cytotoksyczne, co prawdopodobnie spowodowane jest bardzo niskim pH ekstraktów. Optymalne środowisko do rozwoju komórek powinno charakteryzować się odczynem 7–8.[220] W związku z tym podjęto próbę dosięciowania folii oraz analizy materiałów po oznaczeniu zawartości fazy usięciowanej. Dosięciowanie prowadzono w suszarce z wymuszonym obiegiem powietrza w 150°C przez określony czas (Rysunek 60, Rysunek 61 i Tabela 67). Nie zaobserwowano powstawania defektów. Folia z PGS i PGSu ciemniały wraz z wydłużeniem czasu sieciowania do odpowiednio żółtawej i ciemnobrązowej barwy. Zaobserwowano również zwiększoną kruchość folii PGS i zwiększoną sztywność folii PGSu, co wynika ze zwiększania gęstości usięciowania. Analiza materiałów wypłukanych metanolem pozwoliła na całkowite usunięcie fazy nieusięciowanej, która powinna zawierać znacznie więcej wolnych grup kwasu karboksylowego niż faza usięciowana.



Rysunek 60 Wyniki badań cytotoksyczności folii PGS przed i po wymywaniu metanolem

CZĘŚĆ BADAWCZA
Prasowanie tłoczne nasyconych poliestrów gliceryny



Rysunek 61 Wyniki badań cytotoksyczność folii PGSu przed i po wymywaniu metanolem

Po wykonanych doświadczeniach otrzymano materiały niecytotoksyczne. Są to PGS po 12 h dosieciowania, bez wymywania, PGS po 1–12 h dosieciowania odmyty, PGSu po 12 h dosieciowania bez wymywania, PGSu po 6–12 h dosieciowania odmyty. Usunięcie fazy nieusieciowanej sprzyja zwiększeniu biogodności wytworzonych materiałów. Jednak samo wymywanie nie jest jedynym warunkiem koniecznym do wytworzenia materiału niecytotoksycznego. Samo odmywanie fazy nieusieciowanej nie było wystarczające pomimo dużych zawartości fazy usieciowanej w PGSu. Szczególnie w przypadku 3 h dosieciowania. Jest to spowodowane występowaniem wolnych grup karboksylowych w obu fazach. W związku z tym to zwiększenie konwersji grup karboksylowych do estrowych wpływa na zmniejszenie cytotoksyczności. W wyniku zwiększenia przereagowania, zwiększa się zawartość fazy usieciowanej i gęstość sieci.

W pracy z 2013 roku wykazano, że PGS sieciowany w 130°C przez 48 h wykazuje cytotoksyczność, a przedłużenie czasu do 96 h pozwala na wytworzenie materiału niecytotoksycznego.[109] Te badania prowadzono według normy ISO 10993 są więc dobrym porównaniem do niniejszej pracy. Pomimo problemów i konieczności modyfikowania wyprasowanych materiałów, znaczne ograniczenie czasu wytwarzania można uznać za duży sukces.

CZĘŚĆ BADAWCZA
Prasowanie tłoczne nasyconych poliestrów gliceryny

Tabela 67 Zbiorne wyniki analizy cytotoksyczności wytworzonych folii

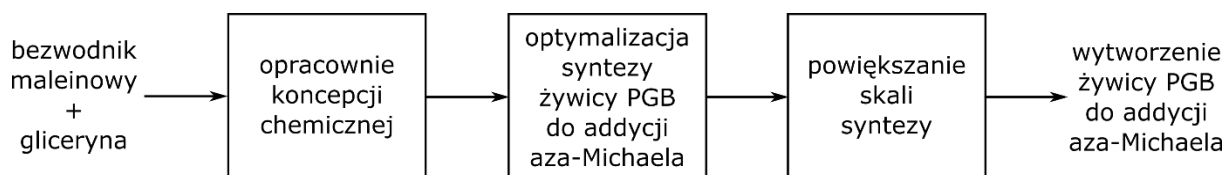
czas dosięgiwania, h	zawartość fazy usięciowanej, %	przeżywalność, %	odczyn medium, pH
folia PGS przed wmywaniem			
0	70,30±0,91	16,4±1,1	3,0
1	83,27±0,24	30,0±2,1	7,0
2	88,66±0,58	44,1±1,6	7,0
3	91,24±0,15	42,2±2,3	7,0
6	95,809±0,034	59,3±3,4	7,0
12	98,1239±0,0015	85,0±3,4	7,0
folia PGS po wmywaniem			
0	(100%)	17,3±1,2	6,0
1	(100%)	87±11	7,5
2	(100%)	101,2±4,6	7,5
3	(100%)	89,1±1,3	7,5
6	(100%)	112±14	7,5
12	(100%)	127±26	7,5
folia PGS przed wmywaniem			
0	73,22±0,83	17,28±0,86	2,0
0,5	88,48±0,76	26,4±2,0	4,0
1	96,07±0,88	29,0±1,8	5,0
2	99,00±0,94	29,0±2,1	5,5
3	102,78±0,45	31,9±1,8	6,0
6	102,60±0,15	38,7±2,7	7,0
12	101,41±0,10	83,1±9,0	7,0
folia PGSu po wmywaniem			
0	(100%)	18,6±1,1	5,0
0,5	(100%)	26,6±1,3	5,0
1	(100%)	28,8±2,0	6,0
2	(100%)	34,1±2,2	6,0
3	(100%)	25,4±1,3	7,0
6	(100%)	108,8±1,5	7,0
12	(100%)	103,1±2,4	7,5
kontrola			
negatywna		100,0±7,2	7,0
pozytywna		16,8±2,1	7,0

(100%) – faza nieusięciowana wmyta podczas oznaczenia zawartości fazy usięciowanej

19. Synteza poli(butenodianu gliceryny)

Ugrupowania α,β -nienasycone cechują się dużą reaktywnością. Wprowadzenie ich w strukturę poliestru daje wiele możliwości modyfikacji lub sieciowania łańcuchów. Jedną z reakcji, które można do tego zastosować jest addycja aza-Michaela. Do wytworzenia nowych biomateriałów można wykorzystać poli(butenodian gliceryny) oraz aminy naturalnie występujące w organizmie człowieka, np. spermidynę i sperminę. Związki te pełnią funkcję ochronną DNA plemników przed kwaśnym środowiskiem pochwy. Kwaśne produkty degradacji poliestrów, wywołujące stan zapalny tkanek, mogłyby zostać zneutralizowane za pomocą tych amin. Istnieją doniesienia o korzystnym wpływie spermidyny na organizmy żywe, która mogłaby być podstawowym składnikiem leku przeciwstarzeniowego.[221]

Dotychczas nie prowadzono badań nad addycją aza-Michaela do poli(butenodianu gliceryny). W związku z tym bardzo ważne jest wyeliminowanie czynników, które mogą mieć niekorzystny wpływ na sam proces addycji. Synteza żywicy powinna zostać opracowana w taki sposób aby możliwe było otrzymanie produktu dedykowanego do sieciowania w addycji aza-Michaela. Powinna zostać zoptymalizowana i powiększona jej skala, aby badania sieciowania mogły zostać przeprowadzone na żywicy wytworzonej z jednej szarży. Plan badań nad wytworzeniem żywicy PGB dedykowanej do addycji aza-Michaela obejmuje: określenie koncepcji chemicznej, jej optymalizację, powiększenie skali i wytworzenie materiału do badań procesu sieciowania (Rysunek 62)



Rysunek 62 Plan badań opracowania procesu otrzymywania żywicy PGB dedykowanej do addycji aza-Michaela

19.1. Opracowanie koncepcji chemicznej syntezy żywicy poli(butenodianu gliceryny)

Kwas butenodiowy może występować w postaci dwóch izomerów *E* (kwas fumarowy) oraz *Z* (kwas maleinowy). Ze względu na bardzo wysoką temperaturę topnienia kwasu fumarowego (ok. 290°C)[222–224] oraz słabą rozpuszczalność w polarnych rozpuszczalnikach,[225] nie sprawdza się on w roli monomeru. Bezwodnik maleinowy cechuje się znacznie większą reaktywnością, rozpuszczalnością oraz możliwością izomeryzacji wiązania nienasyconego w polikondensacji. Na podstawie przeglądu literatury (Rozdział 2.8) założono, że poli(butenodian gliceryny) przeznaczony do sieciowania związkami zawierającymi wiele grup aminowych, powinien cechować się:

- możliwie niską izomeryzacją wiązania podwójnego (<50%),
- możliwie niskim stopniem rozgałęzienia (<30%),
- średnim liczbowo ciężarem cząsteczkowym poniżej 1 kDa.

Te właściwości powinny zapewniać dużą reaktywność i dostępność wiązań nienasyconych oraz stosunkowo małą lepkość umożliwiającą prowadzenie addycji Michaela bezrozpuszczalnikowo.

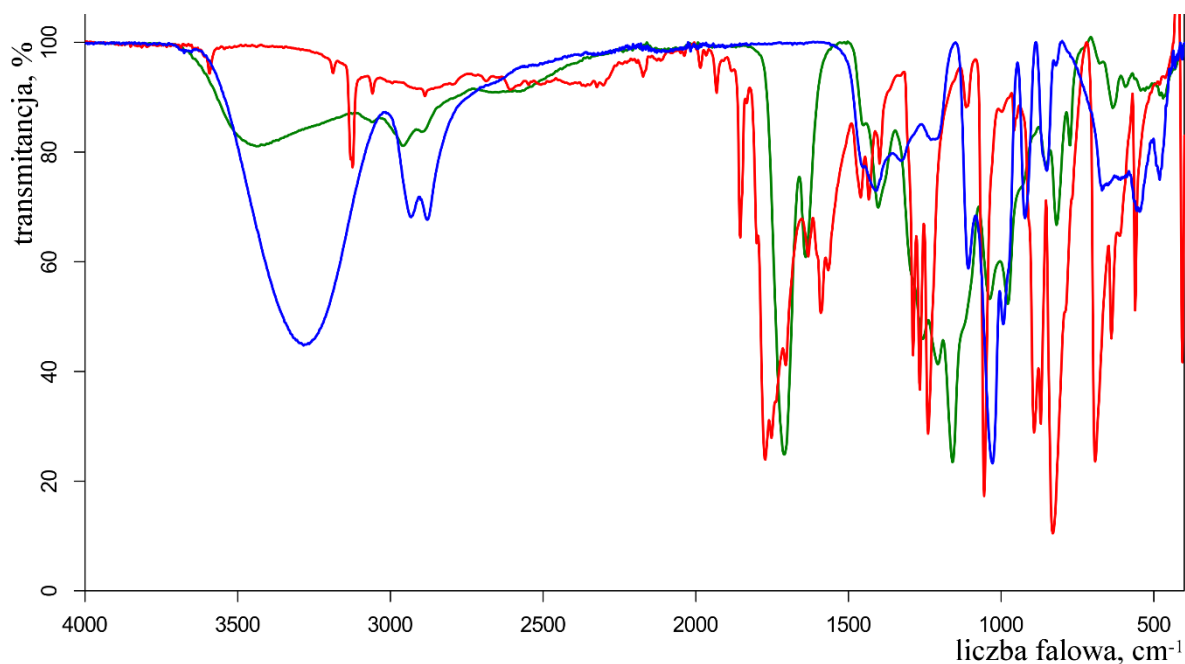
Badania wstępne syntezy PGB dotyczyły problemu odbierania wody w systemie reaktorów MultiMax. Testowano warianty bez i z obniżonym ciśnieniem, z przepływem gazu inertnego (Ar) oraz z destylacją azeotropową. Największą efektywność odbierania produktu małowcząsteczkowego uzyskiwano stosując przepływ gazu lub obniżenie ciśnienia. Zastosowanie podciśnienia jest korzystniejsze ze względów ekonomicznych. Zbyt szybkie rozpoczęcie odbierania produktu małowcząsteczkowego powoduje krystalizację bezwodnika na kopule reaktora oraz usunięcie lotnych frakcji o bardzo niskich ciężarach cząsteczkowych. Z tego powodu proces należy początkowo prowadzić bez odbierania produktu małowcząsteczkowego. Ostatecznie proces prowadzono dwuetapowo (ograniczenie stopnia izomeryzacji), z nadmiarem bezwodnika (ograniczenie stopnia rozgałęzienia i ciężaru cząsteczkowego). W pierwszym etapie nie odbierano produktu małowcząsteczkowego, w drugim stosowano obniżone ciśnienie wspomagające odbieranie wody.[44]

Podsumowując opracowana koncepcja chemiczna polega na polikondensacji bezwodnika maleinowego z gliceryną, gdzie bezwodnik maleinowy jest dzielony na dwie porcje, dodawany w trakcie reakcji. Pierwszy etap przebiega w 150°C przez 3 h. Początkowy stosunek molowy bezwodnik maleinowy/gliceryna wynosi 0,4, co umożliwia dodanie drugiej porcji do uzyskania docelowego stosunku reagentów. Uzyskano 89% przereagowanie grup karboksylowych oraz stopień rozgałęzienia równy 9% po pierwszym etapie,[44] drugi etap syntezy poddano optymalizacji (Rozdział 19.2).

Analiza produktów metodą spektroskopii w podczerwieni

Na podstawie spektroskopii w podczerwieni zidentyfikowano strukturę poliestru w produktach otrzymanych w opracowanym procesie (po dwóch etapach syntezy). Na widmie (Rysunek 63) można zaobserwować, podobnie do nasyconych poliestrów gliceryny, szerokie pasmo charakterystyczne od drgań grup hydroksylowych przy liczbie falowej 3439 cm⁻¹ oraz pasma świadczące o strukturze poliestru: 1710 cm⁻¹ (gr. karbonylowa), 1159 cm⁻¹ (gr. acylowa), 1037 cm⁻¹ (gr. alkoksylowa). Pasma grupy karbonylowej jest przesunięte w kierunku niższych wartości liczby falowej, ponieważ sprzęga się z wiązaniem nienasyconym. Protyny związane z węglami wiązania nienasyconego (hybrydyzacja sp²) dają pasmo przy liczbie falowej 3060 cm⁻¹, jest ono słabo widoczne ze względu na sąsiedztwo bardzo intensywnego pasma od grup OH (3439 cm⁻¹) oraz pasm charakterystycznych od drgań

wiązań C-H o hybrydyzacji sp^3 (2959 i 2898 cm^{-1}). Znacznie lepiej widoczne jest pasmo charakterystyczne od wiązania nienasyconego C=C (sp^2) przy liczbie falowej 1640 cm^{-1} . W obszarze *fingerprintu* można wyróżnić pasma charakterystyczne od izomerów *E* (978 cm^{-1}) i *Z* (775 cm^{-1}). Na podstawie widma FTIR można stwierdzić, że używany bezwodnik jest zanieczyszczony kwasem. Świadczy o tym wiele pasm w obszarze charakterystycznym wiązań karbonylowych ($1800\text{--}1650\text{ cm}^{-1}$). Niewielkie zanieczyszczenie wynika z dużej higroskopijności bezwodników.



Rysunek 63 Widmo FTIR poli(butenodianu gliceryny), linia niebieska – gliceryna, linia czerwona – bezwodnik maleinowy, linia zielona – poli(butenodianu gliceryny)

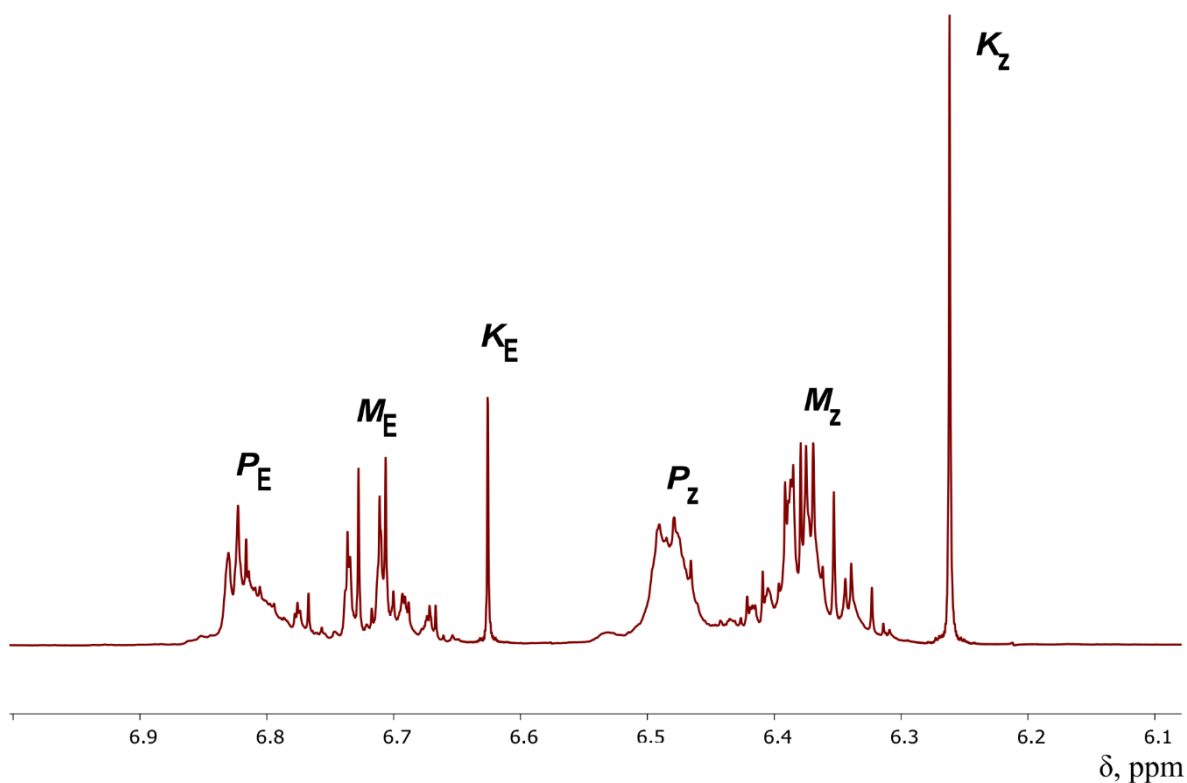
Analiza produktów metodą spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego

Najbardziej użyteczną metodą analizy jest spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego, analogicznie do nasyconych poliestrów gliceryny. Obliczenia przereagowania grup karboksylowych ($p\text{COOH}$) oraz stopnia izomeryzacji ($\% \text{izo}$) przeprowadzono na podstawie widma rezonansu magnetycznego jądra ^1H (Rysunek 64). Strukturę poliestru łatwiej określić na podstawie widm ^{13}C NMR z odjętym jądrowym efektem Overhausera (Rysunek 65). Na podstawie tych widm obliczono stopień rozgałęzienia (DB). Do szczegółowego przypisania sygnałów wykorzystano widma korelacyjne oraz eksperymenty bezzakłóceńowego wzmacniania sygnału, dzięki temu możliwa była identyfikacja sygnałów koniecznych do wykonania obliczeń (Tabela 68).

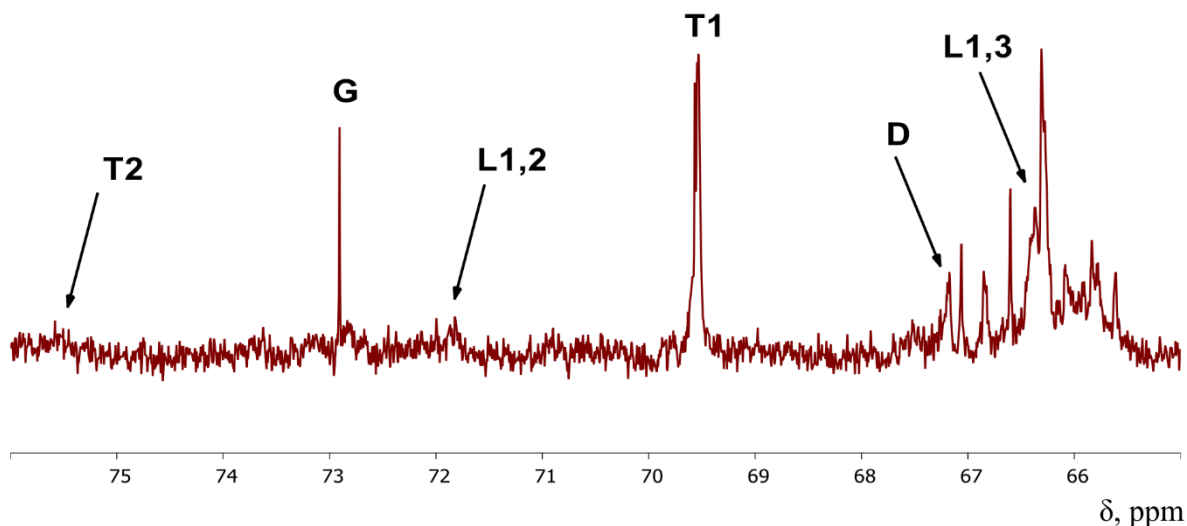
CZĘŚĆ BADAWCZA
Synteza poli(butenodianu gliceryny)

Tabela 68 Przesunięcia chemiczne ugrupowań występujących w strukturze poli(butenodianu gliceryny)

^1H NMR (DMSO-d_6)	
izomer Z, protony metanylylidenowe	
kwas, K_Z	6,25 ppm
monoester, M_Z	6,30-6,47 ppm
poliester, P_Z	6,47-6,57 ppm
izomer E, protony metanylylidenowe	
kwas, K_E	6,63 ppm
monoester, M_E	6,65-6,79 ppm
poliester, P_E	6,80-6,88 ppm
^{13}C NMR (DMSO-d_6)	
węgle metanotriylowe	
1,3-acylogliceryd, L1,3	66,33 ppm
triacylogliceryd, D	67,20 ppm
1-acylogliceryd, T1	69,55 ppm
1,2-diacylogliceryd, L1,2	71,92 ppm
gliceryna, G	72,91 ppm
2-acylogliceryd, T2	75,60 ppm



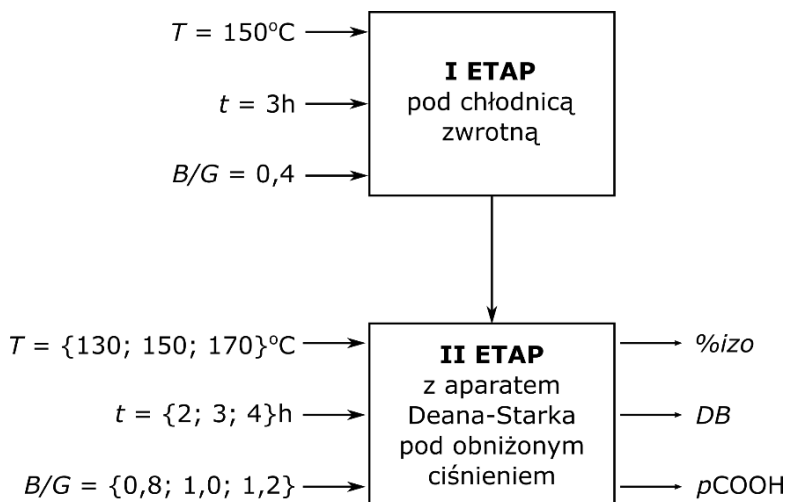
Rysunek 64 Fragment widma ^1H NMR poli(butenodianu gliceryny) z oznaczeniem charakterystycznych sygnałów (oznaczenia Tabela 68)



Rysunek 65 Fragment widma ^{13}C NMR-NOE poli(butenodianu gliceryny) z oznaczeniem charakterystycznych sygnałów (oznaczenia Tabela 68)

19.2. Optymalizacja syntezy żywicy poli(butenodianu gliceryny)

Zgodnie z opisem koncepcji chemicznej proces podzielono na 2 etapy, z których drugi optymalizowano. Cały proces przedstawiono za pomocą tzw. „czarnej skrzynki” wraz z zakresem zmienności parametrów syntezy (Rysunek 66). Optymalizację przeprowadzono planem Boxa-Behnkena. W tym planie zmienne występują na 3 poziomach. Przy 3 zmiennych niezależnych należy wykonać jedynie 15 eksperymentów do opisu badanego zjawiska. Do optymalizacji wybrano ten plan, ponieważ spodziewano się nieliniowych zależności między zmiennymi.



Rysunek 66 „Czarna skrzynka” syntezy żywicy poli(butenodianu gliceryny),
 T – temperatura, t – czas, B/G – stosunek molowy bezwodnik maleinowy/gliceryna

Przeprowadzono syntezy zgodnie z planem Boxa-Behnkena (Tabela 69). W dwóch eksperymentach wystąpiło żelowanie. Eksperymenty te odrzucono ze względu na brak możliwości przeprowadzenia analizy produktu. Reakcja nr 12 odpowiada stosunkowi grup funkcyjnych OH/COOH 1,5. Według teorii Carothersa taki stosunek grup funkcyjnych powinien uniemożliwić żelowanie. Przyczyną tego zjawiska może być prowadzenie syntezy pod obniżonym ciśnieniem co przesuwa równowagę reakcji w stronę produktów. Ciśnienie obniżano po 30 min od dodania bezwodnika, zatem można przyjąć, że w układzie nie ma już monomerów. W pozostałych reakcjach otrzymano żółtawe żywice. Używany zakres stechiometrii monomerów odpowiada stosunkom grup funkcyjnych OH/COOH 1,250–1,875. W tym przypadku z teorii polimeryzacji korzystano inaczej niż przy syntezie poliestrów nasyconych. Do otrzymania krótkiego i liniowego łańcucha, korzystne jest stosowanie nadmiaru grup hydroksylowych. Takie postępowanie pozwala ograniczyć stopień rozgałęzienia i ciężar cząsteczkowy otrzymanego poliestru. Prowadzenie procesu dwuetapowo wyklucza bezpośrednie porównanie z teoriami polimeryzacji, zakładającymi wymieszanie wszystkich monomerów na początku prowadzonej syntezy.

Przereagowanie grup karboksylowych (pCOOH) i stopień rozgałęzienia (DB) cechują się niewielką zmiennością w całym planie optymalizacyjnym (Tabela 69). Z tego powodu decydującym kryterium optymalizacji jest minimalizacja stopnia izomeryzacji (%izo). Pozostałe dwie zmienne są w zakresie akceptowalnym i z racji niewielkiej zmienności nie wymagają optymalizacji. Wykonane eksperymenty można modelować następującym równaniem:

$$y = b_0 + b_1 \cdot T + b_2 \cdot t + b_3 \cdot (B/G) + b_4 \cdot t^2 + b_5 \cdot T^2 + b_6 \cdot (B/G)^2 + b_7 \cdot T \cdot t + b_8 \cdot T \cdot (B/G) + b_9 \cdot T \cdot t^2 + b_{10} \cdot t \cdot (B/G) \quad (24)$$

gdzie: b_i – współczynniki równania, T – temperatura reakcji, t – czas reakcji, (B/G) – stosunek molowy bezwodnik maleinowy/gliceryna.

W równaniu nie uwzględniono efektów nadmiarowych wynikających z odrzucenia eksperymentów, w których produkty usieciowały. W tych przypadkach nie można było wykonać analiz z powodu braku rozpuszczalności.

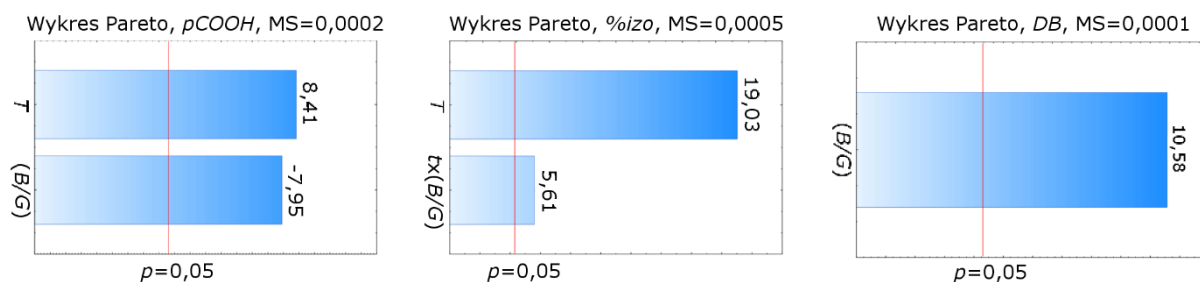
Tabela 69 Macierz planu eksperymentu w zmiennych naturalnych i kodowanych wraz z wynikami eksperymentalnymi i obliczonymi

Lp.	zmienne naturalne			zmienne kodowane			wyniki eksperymentalne			wartości obliczone		
	<i>T</i> , °C	<i>t</i> , h	<i>B/G</i>	<i>T</i>	<i>t</i>	<i>B/G</i>	<i>p</i> COOH, %	%izo	<i>DB</i> , %	<i>p</i> COOH,%	%izo	<i>DB</i> , %
1	130	3	0,8	-1	-1	-1	75,568±0,038	31,452±0,042	24,14±0,47	76,22	36,43	28,41
2	130	3	1,2	-1	-1	+1	67,867±0,067	40,912±0,076	19,42±0,63	66,87	36,43	19,02
3	170	3	0,8	+1	-1	-1	87,5258±0,0038	73,1497±0,0037	29,01±0,48	87,12	73,23	28,41
4*	170	3	1,2	+1	-1	+1						
5	150	2	0,8	0	-1	-1	82,381±0,013	64,411±0,013	31,72±0,40	81,67	61,30	28,41
6	150	2	1,2	0	-1	+1	72,395±0,054	45,698±0,058	20,29±0,63	72,32	48,37	19,02
7	150	4	0,8	0	+1	-1	85,449±0,010	56,8516±0,0094	30,43±0,41	81,67	48,37	28,41
8	150	4	1,2	0	+1	+1	75,498±0,033	63,996±0,036	19,01±0,62	72,32	61,30	19,02
9	130	2	1,0	-1	-1	0	70,122±0,061	31,221±0,072	22,08±0,55	71,54	36,43	23,72
10	170	2	1,0	+1	-1	0	80,278±0,017	67,836±0,018	24,84±0,51	82,45	73,23	23,72
11	130	4	1,0	-1	+1	0	70,860±0,060	36,757±0,068	19,75±0,56	71,54	36,43	23,72
12*	170	4	1,0	-1	+1	0						
13	150	3	1,0	0	0	0	76,846±0,034	55,079±0,035	25,00±0,55	77,00	54,83	23,72
14	150	3	1,0	0	0	0	76,010±0,033	56,641±0,034	22,78±0,53	77,00	54,83	23,72
15	150	3	1,0	0	0	0	73,897±0,046	52,096±0,049	24,52±0,53	77,00	54,83	23,72

B/G – stosunek molowy bezwodnik maleinowy/gliceryna, *p*COOH – przereagowanie grup karboksylowych, %izo – procent izomeryzacji, *DB* – stopień rozgałęzienia,

* – wystąpiło żelowanie mieszaniny reakcyjnej

Na podstawie wykresów Pareto eliminowano nieistotne współczynniki o najmniejszym efekcie do momentu otrzymania modelu z jedynie istotnymi współczynnikami (Rysunek 67 i Tabela 70). Pomimo zastosowania prostych modeli badane zjawisko zostało dobrze opisane. Na podstawie analizy wariancji (ANOVA) stwierdzono, że brak dopasowania modeli jest nieistotny (Tabela 70), co oznacza, że błąd wynikający z zastosowania modelu jest mniejszy niż różnice z przeprowadzonych powtórzeń niezależnych. Analiza reszt testem Saphiro-Wilka pozwoliła stwierdzić rozkład normalny w każdym modelu.



Rysunek 67 Wykresy Pareto matematycznych modeli do optymalizacji syntez żywic PGB

Zastosowanie kodowania zmiennych pozwala na analizę wpływu każdego współczynnika na podstawie obliczonych równań regresji. Nie ma potrzeby wykonywania dodatkowej analizy efektów. W każdym z równań wyraz wolny ma dość dużą wartość względem innych współczynników. Oznacza to, że kompensuje wpływy współczynników wykluczonych z równania jako nieistotne. Współczynniki te mogły zostać wyeliminowane ze względu na niewielką zmienność w badanym obszarze. W przypadku analizy przereagowania grup karboksylowych temperatura reakcji, jak i stosunek monomerów mają porównywalne wpływy. Przereagowanie grup karboksylowych rośnie wraz ze wzrostem temperatury i maleje wraz ze wzrostem udziału bezwodnika maleinowego. Na stopień izomeryzacji, temperatura ma znacznie większy wpływ niż iloczyn czasu i stosunku molowego bezwodnika do gliceryny. Izomeryzacja jest korzystna termodynamicznie, dlatego zwiększanie ruchliwości cząsteczek (wraz z ich ogrzewaniem) korzystnie na nią wpływa. Dodatni iloczyn czasu reakcji i stosunku monomerów wpływa korzystnie na izomeryzację, ale ok. trzykrotnie słabiej. Na podstawie tego współczynnika można stwierdzić, że izomeryzacja wbudowanego w łańcuch kwasu maleinowego jest znacznie trudniejsza niż izomeryzacja wolnego kwasu lub monoestru kończącego łańcuch. Wyższa temperatura i dłuższy czas zawsze powinny zwiększać izomeryzację. W omawianym iloczynie dłuższy czas, ale mniejszy udział bezwodnika wpływa negatywnie na izomeryzację. Taka sytuacja sprzyja wbudowywaniu się bezwodnika w środek łańcucha polimeru niż tworzeniu grup końcowych (monoestrów). W tworzeniu się rozgałęzień

CZĘŚĆ BADAWCZA
Synteza poli(butenodianu gliceryny)

istotny okazał się jedynie wpływ stosunku molowego monomerów, przy czym im większy udział bezwodnika maleinowego tym mniejszy stopień rozgałęzienia.

Tabela 70 Współczynniki regresji i ANOVA modeli opisujących syntezę żywicy PGB

	współ. reg.	SS	df	MS	F	p = 0,05
model pCOOH						
b_0	0,7700					
b_1	0,0545	0,0163	1	0,0163	70,7585	0,0138
b_3	-0,0467	0,0146	1	0,0146	63,2386	0,0154
brak dop.		0,0040	8	0,0005	2,1449	0,3566
czysty bł.		0,0005	2	0,0002		
całk. SS		0,0423	12			
model %izo						
b_0	0,5483					
b_1	0,1840	0,1927	1	0,1927	362,2217	0,0027
b_8	0,0647	0,0167	1	0,0167	31,4202	0,0304
brak dop.		0,0197	8	0,0025	4,6373	0,1894
czysty bł.		0,0011	2	0,0005		
całk. SS		0,2303	12			
model DB						
b_0	0,2372					
b_3	-0,0470	0,0153	1	0,0153	111,8481	0,0088
brak dop.		0,0056	9	0,0006	4,5203	0,1942
czysty bł.		0,0003	2	0,0001		
całk. SS		0,0211	12			

Współ. reg. – współczynnik regresji, *SS* – suma kwadratów, *df* – stopnie swobody, *MS* – średni kwadrat, *F* – wartość testu F, *p* – istotność, *brak. dop.* – brak dopasowania, *czysty bł.* – czysty błąd, *całk. SS* – całkowita suma kwadratów

Ze względu na niewielką zmienność przereagowania grup karboksylowych oraz stopnia rozgałęzienia założono, że kryterium optymalizacji to otrzymanie PGB o możliwie najmniejszym stopniu izomeryzacji. Otrzymano dwa optymalne rozwiązania:

$$(T; t; B/G) = (-1; -1; 1) \text{ oraz } (T; t; B/G) = (-1; 1; -1)$$

Wariant pierwszy cechuje się krótszym czasem, mniejszym stopniem rozgałęzienia i pozwala otrzymać polimer o niewiele większym ciężarze cząsteczkowym niż w wariancie drugim. Wybrano te parametry jako optymalne. W obu przypadkach polimer cechował się tym samym stopniem izomeryzacji (29,97%). Wykonano 2 eksperymenty w optymalnych warunkach (Tabela 71).

CZĘŚĆ BADAWCZA
Synteza poli(butenodianu gliceryny)

Tabela 71 Wyniki modelowane i eksperymentalne syntezy PGB w warunkach optymalnych

	<i>T</i> , °C	<i>t</i> , h	<i>B/G</i>	% <i>izo</i>	<i>p</i> COOH, %	<i>DB</i> , %	<i>M_n</i> *, Da	<i>PDI</i> *
obliczone	130	2	1,2	29,97	66,87	19,02	433	2,21
eksp. 1	130	2	1,2	35,901 ±0,086	65,497 ±0,072	20,00 ±0,64	414	2,08
eksp. 2	130	2	1,2	37,030 ±0,086	65,946 ±0,073	20,63 ±0,69	420	2,12

* obliczone na podstawie Teorii Floryego-Stockmayera; eksp. – eksperyment

Obserwuje się dość dużą różnicę w obliczonej wartości stopnia izomeryzacji do otrzymanej eksperymentalnie. Można jednak stwierdzić, że polimer spełnia postawione wcześniej założenia (Rozdział 19.1). Otrzymano żywicę PGB o stopniu izomeryzacji 35–37%, dość niskim stopniu rozgałęzienia (20%) jak na poliester gliceryny i kwasu dikarboksylowego oraz ciężarze cząsteczkowym nie przekraczającym 1 kDa. Powtarzalność wyników jest bardzo dobra, biorąc pod uwagę dwuetapowy proces wytwarzania z dozowaniem bezwodnika.

19.3. Powiększanie skali syntezy poli(butenodianu gliceryny)

Syntezę PGB w reaktorze 2 L przeprowadzono dokładnie w ten sam sposób jak w reaktorze MultiMax. W tej reakcji otrzymuje się jedynie oligomery do dalszego sieciowania chemicznego, zatem nie ma ryzyka powiększania skali związanego z sieciowaniem termicznym. Zastosowanie bezwodnika, który jest bardzo reaktywny, pozwala na bardzo szybkie otrzymanie ciekłej mieszaniny reakcyjnej. Obserwuje się jednak powstawanie dwóch faz ciekłych na początku reakcji, które z czasem ulegają wymieszaniu. W związku z tym nie występuje tu tak duży problem z dyfuzją ciepła jak w PGS i PGSu (Rozdział 16). Występują różnice pomiędzy wynikami w różnych skalach syntezy (Tabela 72). Przereagowanie grup karboksylowych nieznacznie różni się zarówno pomiędzy eksperymentami, jak i w odniesieniu do wartości modelowanej. Proces nie uległ destabilizacji. Obserwowane zmiany w przypadku izomeryzacji i tworzenia się rozgałęzień wynikają z innych niemonitorowanych zmiennych. W większej skali stopień izomeryzacji wzrasta, co można tłumaczyć dłuższym czasem stygnięcia mieszaniny reakcyjnej. Zbyt niska temperatura spuszczonej z reaktora żywicy nie powoduje wzrostu przereagowania, ale jest dość wysoka, żeby zapewnić dalszy przebieg izomeryzacji. Obserwuje się całkowite zahamowanie powstawania rozgałęzień. Jest to efekt utrzymywania nadmiarowego stężenia wolnych grup hydroksylowych. Można to tłumaczyć poprzez wolniejsze dodawanie porcji bezwodnika niż w przypadku reakcji w mniejszej skali. Początkowo reakcja przebiega na granicy faz. Kilkuprocentowy wzrost stopnia izomeryzacji wraz ze zwiększeniem skali jest akceptowalny.

Tabela 72 Porównanie wyników syntezy PGB w różnej skali

skala	%izo	pCOOH, %	DB, %	M _n * Da	PDI*
50 mL obliczone	29,97	66,87	19,02	433	2,21
50 mL eksp. 1	35,901±0,086	65,497±0,072	20,00±0,64	414 Da	2,08
50 mL eksp. 2	37,030±0,086	65,946±0,073	20,63±0,69	420 Da	2,12
2 L	40,806±0,033	66,728±0,029	0,0±1,0	431 Da	2,20

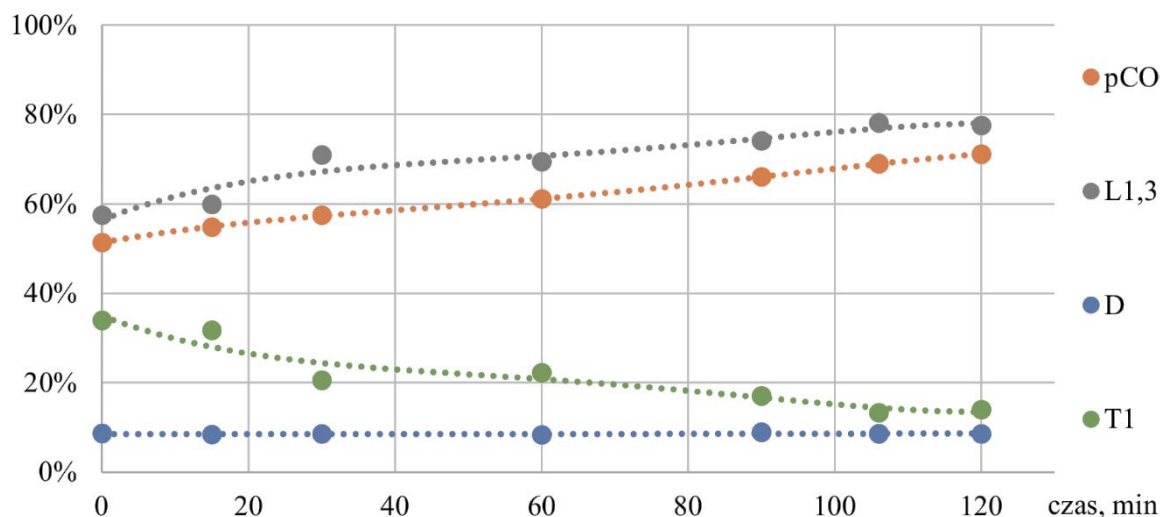
* obliczone na podstawie teorii Floryego-Stockmayera; eksp. – eksperyment

20. Propagacja łańcucha poli(butenodianu gliceryny)

Analiza propagacji łańcucha wymaga pobierania próbek w czasie reakcji. Z tego powodu, aby nie doprowadzić do zmian stężeń monomerów przez pobieranie próbek, reakcję należy prowadzić w jednym etapie. Wszystkie monomery muszą znajdować się w mieszaninie reakcyjnej od początku syntezy. Przeprowadzono analogiczną do PGS i PGSu (Rozdział 17) syntezę PGB. Monomerem był bezwodnik maleinowy w równomolowym stosunku grup funkcyjnych, nie stosowano katalizatora, reakcję prowadzono w 145°C, odbierając wodę pod obniżonym ciśnieniem.

Obserwacje znacznie odbiegają od tych w nasyconych poliestrach, prawdopodobnie ze względu na usztywnienie łańcucha wynikające z zastosowania nienasyconego dikwasu. Na wykresie (Rysunek 68) nie zamieszczono danych dla 2-acyloglicerydów (T2) i 1,2-diacylglicerydów (L1,2), ponieważ ich stężenia wynosiły 0%. Stężenie triacyloglicerydów (D) było stałe (ok. 8%). Po stopieniu bezwodnika obserwowano heterofazową mieszaninę cieczo-ciecz na początku syntezy. Prawdopodobnie wpłynęło to na powstanie triacyloglicerydów (D). W czasie, w którym reakcja była heterofazowa kontakt pomiędzy reagentami był utrudniony. Z tego względu następowała reakcja bezwodnika i jego monoestrów ze wszystkimi dostępnymi grupami hydroksylowymi. Nie obserwuje się występowania 1,2-diacyloglicerydów (L1,2) oraz charakterystycznego przekształcania 1,3-diacyloglicerydów (L1,3) zatem można wnioskować, że wszystkie triacylglicerydy (D) powstały na początku reakcji. Ze względu na lepkość i sztywność łańcucha PGB dalsza estryfikacja 1,3-diacyloglicerydów (L1,3) jest utrudniona dyfuzyjnie i sterycznie. Powstałe triacyloglicerydy (D) muszą pochodzić od 1,2-diacyloglicerydów (L1,2), które są wynikiem reakcji w początkowym stadium syntezy. W mniejszej skali (50 mL) w procesie dwuetapowym nie obserwowano takiego zjawiska. Otrzymywano materiały o nawet 20% zawartości triacyloglicerydów (D). Po powiększeniu procesu dwuetapowego, rozgałęzienia nie występowały (Rozdział 19.2 Tabela 72). W tych syntezach dodawano bezwodnik w trakcie reakcji. W związku z tym prawdopodobnie kluczowym parametrem ograniczającym tworzenie

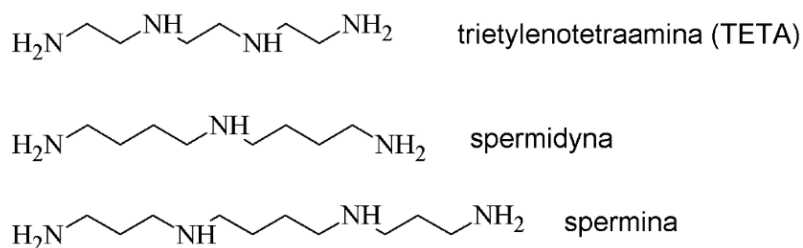
się rozgałęzień jest szybkość z którą można doprowadzić mieszaninę do stanu homofazowego. Prawdopodobnie rozgałęzienie PGB można kontrolować poprzez titrowanie monomeru. Ten wątek nie będzie badany w niniejszej pracy, ponieważ otrzymano polimer o założonych parametrach w przeprowadzonej syntezie.



Rysunek 68 Przereagowanie grup karboksylowych oraz procentowy udział acyloglicerydów w czasie syntezy PGB

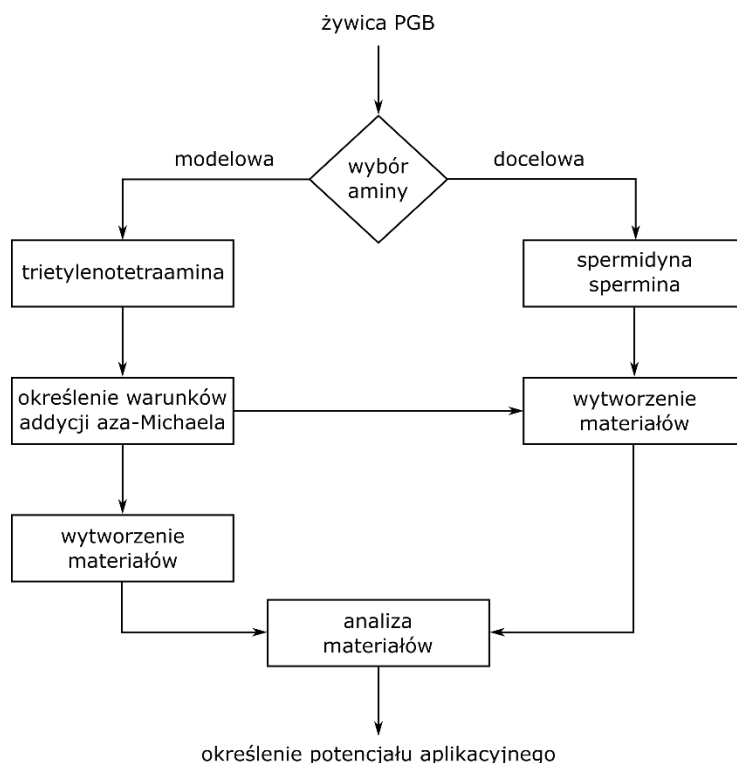
21. Sieciowanie chemiczne żywicy poli(butenodianu gliceryny)

Otrzymaną żywicę poli(butenodianu gliceryny) sieciowano w addycji aza-Michaela wykorzystując trietylenotertraaminę (TETA), spermidynę i sperminę (Schemat 11). Pierwsza z nich jest tania i dostępna, wybrana ze względu na podobieństwo do dwóch pozostałych amin pochodzenia naturalnego. Traktowano ją jako związek modelowy (Rysunek 69) stosowany w badaniach wstępnych oraz w analizach wymagających wielu powtórzeń.



Schemat 11 Aminy wykorzystywane do sieciowania poli(butenodianu gliceryny)

CZĘŚĆ BADAWCZA
Sieciowanie chemiczne żywicy poli(butenodianu gliceryny)

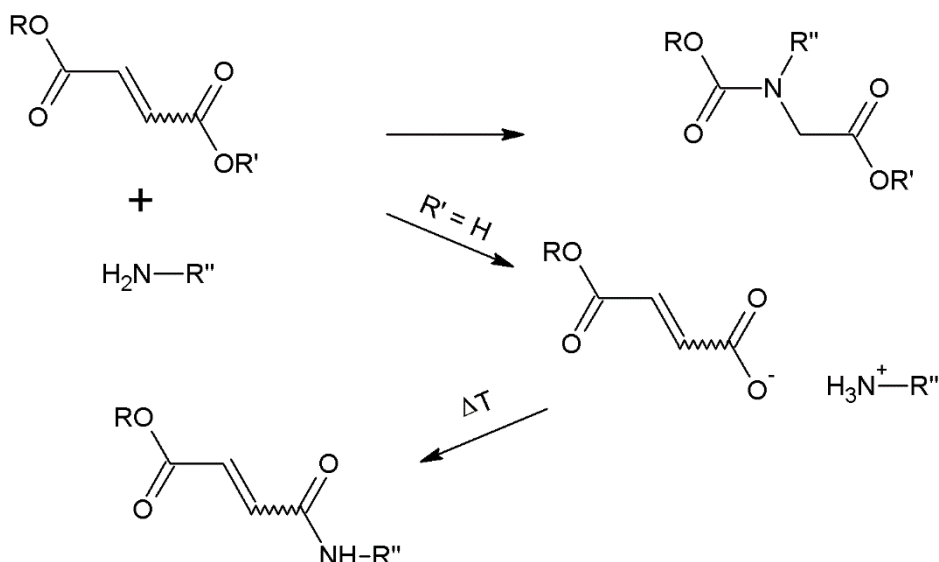


Rysunek 69 Plan badań addycji aza-Michaela do żywicy poli(butenodianu gliceryny)

Badania wstępne

Ze względu na lepkość otrzymanego poli(butenodianu gliceryny) prowadzono addycję stosując 50% roztwór polimeru oraz 50% roztwór aminy. W przeciwnym razie trudności z wymieszaniem reagentów sprawiały, że otrzymywano niejednorodne produkty w reakcjach w masie. Do badań wybrano THF, który dobrze rozpuszcza oba reagenty, zapewnia ich łatwe i szybkie wymieszanie oraz jest rozpuszczalnikiem aprotonowym. W związku z tym przenoszenie jonów, a w szczególności niekorzystne protonowanie aminy powinno być utrudnione. Jest to szczególnie ważne, ponieważ w polimerze pozostawiono wolne grupy karboksylowe. Reakcje prowadzono w temperaturze pokojowej, natychmiast otrzymując ciało stałe przechodzące stopniowo z postaci plastycznej do kruchej. Niestety produkt reakcji choć nierozpuszczalny w THF szybko rozpuszczał się w wodzie. Co mogło świadczyć o tworzeniu się soli amoniowych w przewadze nad sieciowaniem w addycji aza-Michaela (Schemat 12).

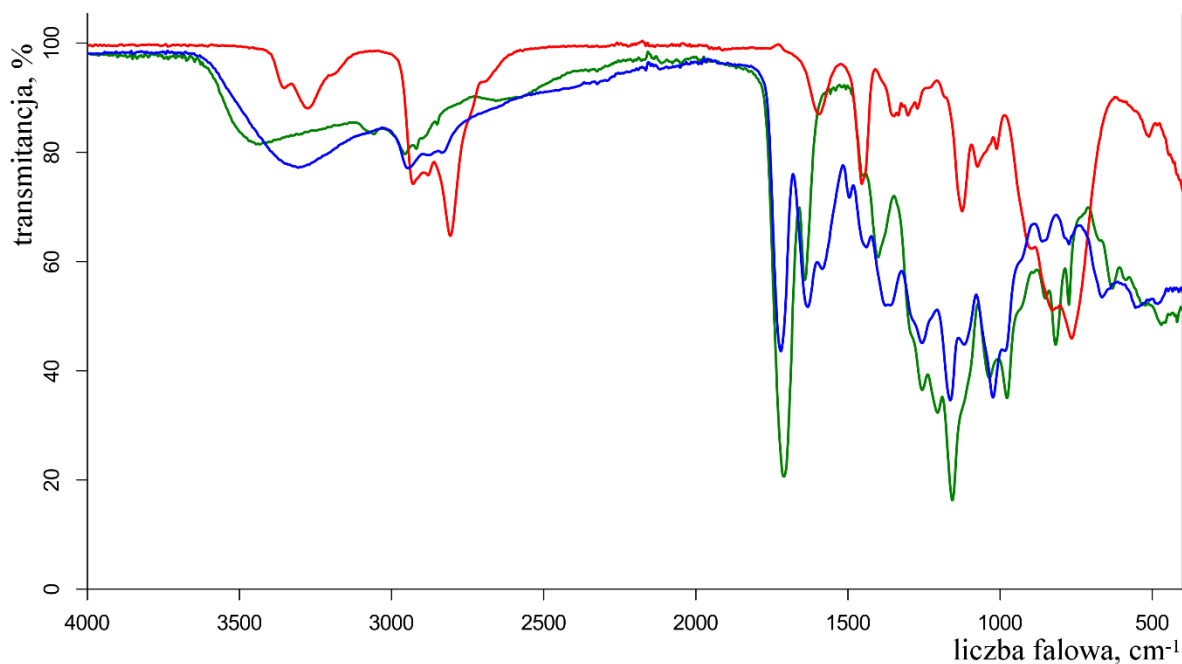
CZĘŚĆ BADAWCZA
Sieciowanie chemiczne żywicy poli(butenodianu gliceryny)



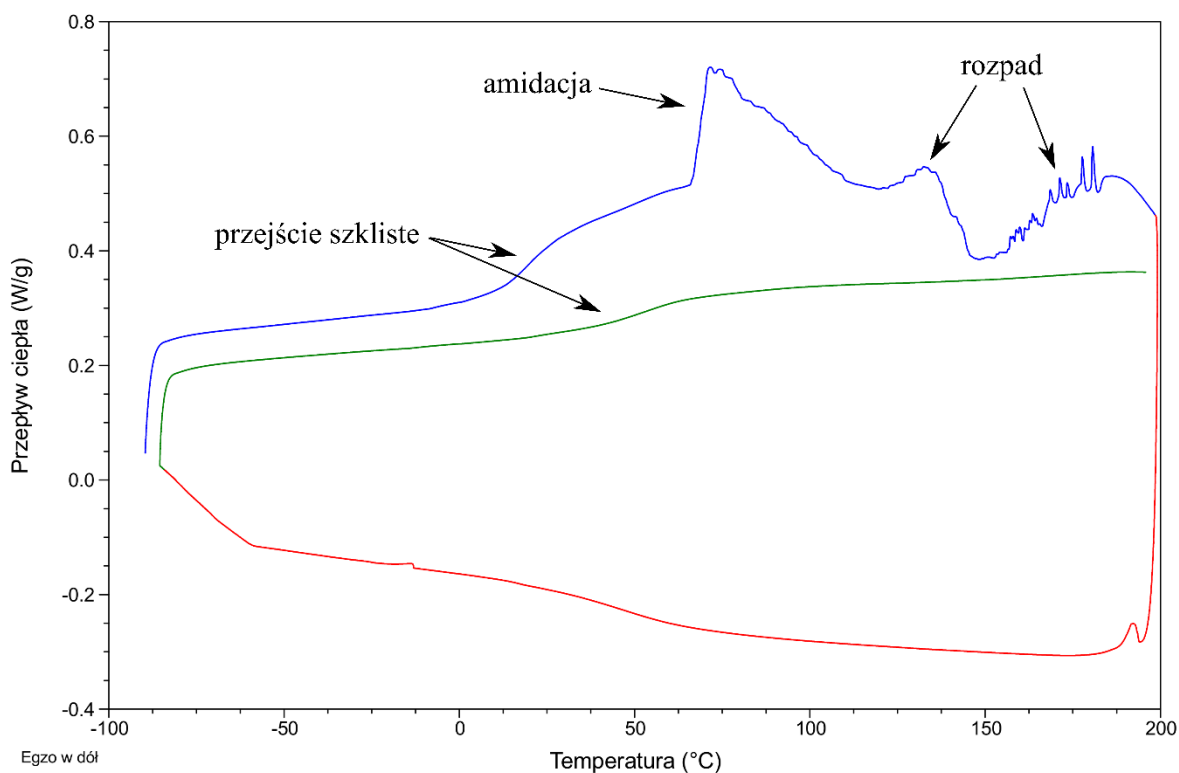
Schemat 12 Reakcja PGB z aminą, R – poliester, R' – poliester/H, R'' – łańcuch aminy

Na podstawie widma w podczerwieni trudno wyciągnąć wnioski o produkcie reakcji, ponieważ charakterystyczne pasma leżą zbyt blisko siebie oraz nie różnią się od pasm substratów (Rysunek 70). Prawdopodobnie powstaje mieszanina produktów, co znacznie utrudnia interpretację. Na podstawie spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego stwierdzono znaczny zanik wiązań nienasyconych (^1H NMR), co świadczy o zajściu reakcji addycji aza-Michaela. Ze względu na dobrą rozpuszczalność w wodzie stwierdzono, że sama addycja Michaela nie jest wystarczająca do sieciowania chemicznego PGB. Proces należy wspomóc przeprowadzając otrzymane sole w amidy poprzez ogrzanie produktu addycji. W celu określenia temperatury najlepszej do sieciowania wykonano analizę DSC (Rysunek 71). Wzorowano się na pracy, w której opisano wykorzystanie reakcji amidacji oraz addycji aza-Michaela do utworzenia molekuly zdolnej do sieciowania nawet po hydrolizie.[226]. Z termogramu wynika, że temperatura 80°C powinna pozwolić osiągnąć zamierzony cel. Stwierdzono, że próbka powyżej 115°C nie jest stabilna. Najprawdopodobniej wysoka temperatura przyczynia się do zainicjowania licznych procesów prowadzących do rozpadu, co wiąże się z występowaniem bardzo reaktywnych grup aminowych oraz wrażliwych na hydrolizę grup estrowych. Określono, że sieciowanie chemiczne PGB będzie prowadzone przez wymieszanie roztworu polimeru i aminy w temperaturze pokojowej, a następnie ogrzewanie produktu addycji w temperaturze 80°C przez 12 h. Otrzymane produkty nie rozpuszczały się w wodzie. Za pomocą spektroskopii NMR określono, że ogrzewanie nie wpływa na sam polimer bez dodatku aminy.

CZĘŚĆ BADAWCZA
Sieciowanie chemiczne żywicy poli(butenodianu gliceryny)



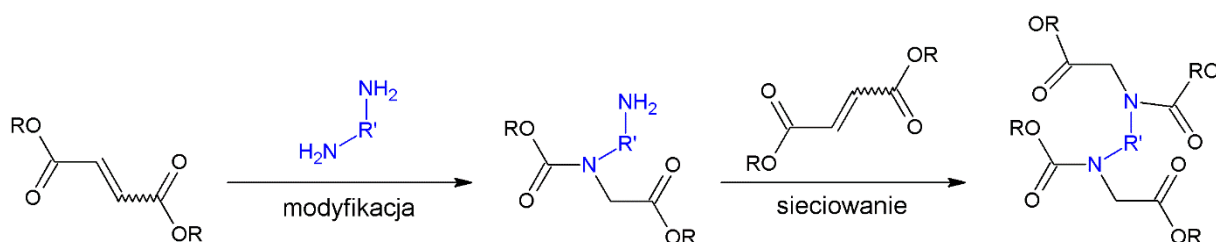
Rysunek 70 Widmo FTIR produktu (niebieski) addycji TETA (czerwony) do PGB (zielony)



Rysunek 71 Termogram DSC próbki poli(butenodianu gliceryny) po addycji trietylenotetraaminy

W celu otrzymania możliwie najgęstszej sieci zaplanowano eksperymenty polegające na sieciowaniu polimeru za pomocą dawki aminy odpowiadającej liczbie wolnych grup kwasu karboksylowego (min.) oraz tej dawce powiększonej o odpowiednią ilość aminy w stosunku do wiązań podwójnych (25, 50, 75, 100, 125%). Założono, że pierwszo- i drugorzędowa grupa aminowa reagują tylko raz w addycji. W związku z tym metodą spektroskopii ^1H NMR

wyznaczono względem wzorca wewnętrznego liczbę moli wiązań nienasyconych ($10,385 \pm 0,027$ mmol/g) oraz wolnych grup kwasu karboksylowego ($6,884 \pm 0,023$ mmol/g) na gram polimeru. Przed doreagowaniem w 80°C wykonano widma NMR z rozpuszczalnych produktów i obliczono wydajność addycji aza-Michaela określoną jako przereagowanie wiązań nienasyconych. Po przeprowadzeniu termicznego doreagowania wykonano analizę zawartości fazy usieciowanej. Wyznaczono optymalny stosunek aminy do wiązań podwójnych 50%, ponieważ cechuje się on największą zawartością fazy usieciowanej oraz bardzo wysokim przereagowaniem wiązań nienasyconych (Tabela 73). Niski udział aminy jest korzystny, ponieważ wolne grupy aminowe mogą przyczynić się do szybkiej degradacji i cytotoksyczności materiału. Użycie nadmiaru aminy spowodowało spadek przereagowania wiązań nienasyconych. Prawdopodobnie jest to spowodowane tworzeniem się zawady sterycznej w pierwszym akcie reakcji. Sieciowanie przez addycję jest reakcją dwuetapową. W pierwszy akcie reakcyjnym amina wiąże się z pierwszym łańcuchem polimeru. W drugim akcie dochodzi do sieciowania przez związanie drugiego łańcucha polimeru przez aminę będącą łańcuchem bocznym pierwszego łańcucha polimeru (Schemat 13). Reakcja prowadzona w nadmiarze aminy prowadzi do modyfikacji łańcucha polimeru bez jego sieciowania. Z tego powodu stosując nadmiar aminy obserwuje się spadek zawartości fazy usieciowanej produktu addycji. W wybranym punkcie (50%) przeprowadzono analizę produktów addycji spermidyny i sperminy uzyskując odpowiednio $87,38 \pm 0,65\%$ i $83,84 \pm 0,70\%$ zawartości fazy usieciowanej. Zbliżone wyniki do addycji TETA świadczą o prawidłowym wyborze właśnie tej aminy jako substancji modelowej.



Schemat 13 Addycja diaminy (niebieski) do poli(butenodianu gliceryny), R – poliester, R' – łańcuch alifatyczny aminy

Tabela 73 Wydajność addycji oraz zawartość fazy usieciowanej względem ilości użytej aminy

ilość aminy, %	min.	25	50	75	100	125
wydajność addycji, %	85,26 $\pm 0,11$	83,00 $\pm 0,10$	93,592 $\pm 0,042$	99,247 $\pm 0,040$	99,952 $\pm 0,019$	97,171 $\pm 0,017$
zawartość fazy usieciowanej, %	77,84 $\pm 0,36$	79,6 $\pm 1,1$	82,6 $\pm 1,5$	78,4 $\pm 1,3$	77,9 $\pm 4,8$	72,9 $\pm 4,2$

Wykonano analizę elementarną produktu addycji TETA (50%) i próbek po analizie zawartości fazy usieciowanej w celu potwierdzenia kowalencyjnego związania aminy przez polimer (Tabela 74). Zawartość azotu przed jak i po analizie pozwala stwierdzić, że jest on trwale związany z próbką. Po płukaniu metanolem zmniejsza się zawartość każdego z pierwiastków oprócz tlenu. Świadczy to o tym, że polimer związał część aminy w nierozpuszczalną sieć, a część pomimo addycji pozostaje rozpuszczalna. Takiego wyniku należało spodziewać się po analizie zawartości fazy usieciowanej. Gdyby amina utworzyła jedynie sole doszłoby do jej całkowitego wypłukania.

Tabela 74 Zawartość procentowa pierwiastków określona na podstawie analizy elementarnej

zawartość pierwiastka, %	N	C	H,
przed wymywaniem	9,170±0,096	48,653±0,071	7,57±0,12
po wymywaniu	7,330±0,051	46,277±0,045	6,990±0,033

Charakteryzacja materiałów wytworzonych w addycji aza-Michaela

Na podstawie termogramów DSC wyznaczono temperatury zeszklenia poli(butenodianu gliceryny), polimeru po addycji, oraz po doreagowaniu w 80°C (Tabela 75). Wzrost temperatury przejścia szklстого świadczy o wzroście gęstości sieci. Addycja pozwoliła na otrzymanie gęstszej sieci, ale dopiero po wygrzaniu produkt cechuje się bardzo wysoką temperaturą przejścia szklстого (38,7°C), a więc i bardzo gęstą siecią. Wszystkie próbki w badanym zakresie cechowały się amorficznością, nie obserwowano krystalizacji. Tak jak wspomniano na początku rozdziału zarówno produkt addycji jaki produkt wygrzany cechują się dużą wrażliwością na temperaturę. Powyżej 115°C obserwuje się liczne procesy endotermiczne nakładające się wzajemnie na siebie, trudne w interpretacji, związane z degradacją próbki. Z tego powodu temperaturę zeszklenia wyznaczono w pierwszym cyklu pomiaru.

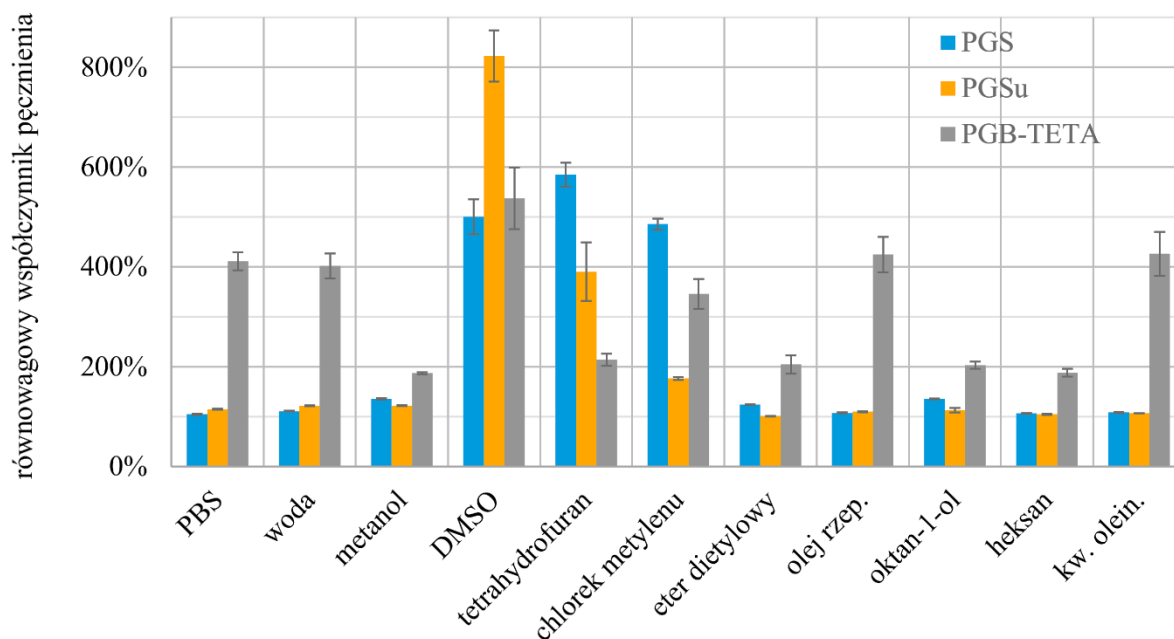
Tabela 75 Temperatura przejścia szklстого polimeru, produktu addycji oraz produktu wygrzania

polimer	produkt addycji	produkt wygrzany
20,7°C	27,4°C	38,7°C

Na podstawie analizy równowagowego współczynnika pęcznienia (Rysunek 72 i Tabela 76) można stwierdzić, że otrzymany materiał jest w stanie wchłonąć wodę otrzymując tym samym maksymalnie ok. 75% uwodnienia. Napęczniały materiał składa się w głównej mierze z wody, co klasyfikuje go do grupy hydrożeli. Porównując ten materiał do folii PGS i PGSu można stwierdzić, że właściwość ta jest efektem wprowadzenia do struktury grup aminowych. Chłonność zależy od możliwości tworzenia się wiązań wodorowych pomiędzy grupami aminowymi a rozpuszczalnikiem.

Wartości przekraczające 400% występują dla DMSO, oleju rzepakowego oraz kwasu oleinowego. Pomiedzy sulfotlenkiem i karbonyłem a grupą aminową możliwe jest tworzenie się wiązania wodorowego co umożliwia osiągnięcie wysokiego współczynnika pęcznienia. Podobny, lecz znacznie słabszy, efekt mogą mieć silnie elektroujemne atomy chloru w chlorku metylenu.

W materiale po addycji spermidyny i sperminy równowagowy współczynnik pęcznienia względem wody wynosił odpowiednio $412 \pm 36\%$ i $525,2 \pm 8,1$, z kolei względem metanolu $182,8 \pm 3,9\%$ oraz $188,5 \pm 3,1\%$. Spermidyna zawierająca jedną grupę aminową mniej niż TETA cechuje się najniższą zdolnością wiązania wody. Spermina, w której grupy aminowe są najdalej od siebie, cechuje się największą zdolnością do chłonięcia wody. Względem metanolu wszystkie trzy próbki zachowują się podobnie. Ze względów ekonomicznych, (wysoka cena spermidyny i sperminy) nie przeprowadzono więcej testów, można jednak przyjąć (na podstawie analizy względem wody i metanolu), że produkty ich addycji cechują się podobnymi właściwościami co produkty addycji TETA. Niestety wszystkie trzy przypadki cechuje bardzo niska wytrzymałość mechaniczna po spęcznieniu tak dużą ilością wody. Jest to cecha charakterystyczna hydrożeli.



Rysunek 72 Równowagowy współczynnik pęcznienia wygrzanego produktu addycji TETA do PBG w porównaniu do folii PGS i PGSu

Tabela 76 Równowagowy współczynnik pęcznienia wygrzanego produktu addycji TETA do PGB

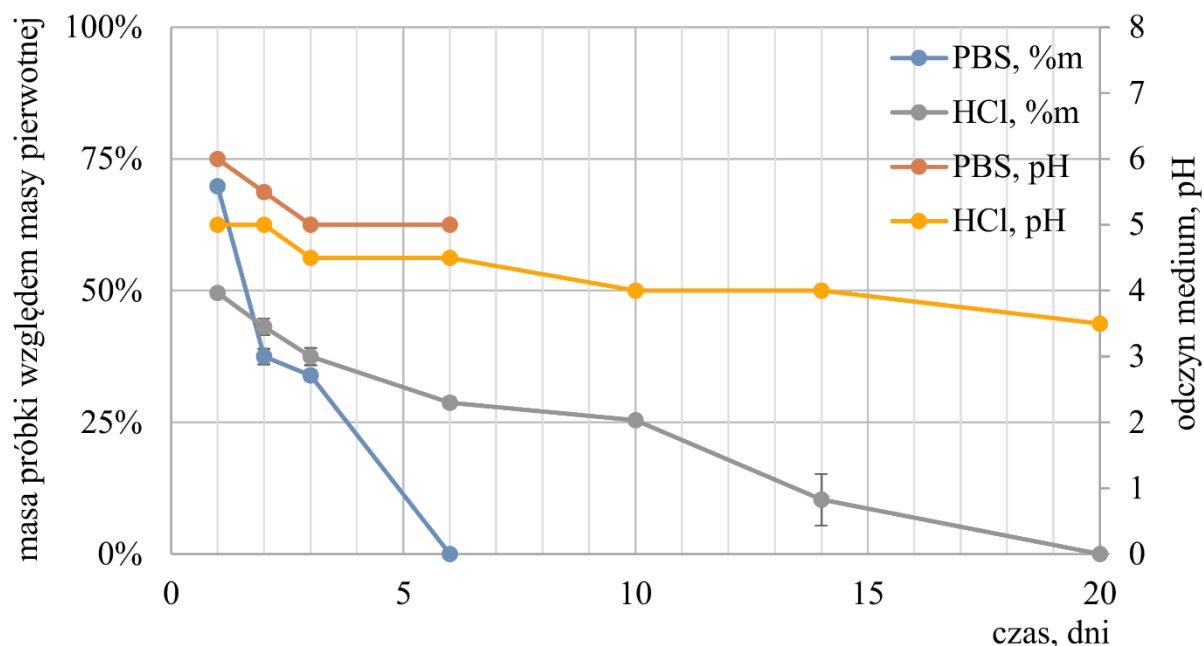
rozpuszczalnik	równowagowy współczynnik pęcznienia, %
PBS	411±18
woda	402±25
metanol	186,9±2,0
DMSO	537±62
tetrahydrofuran	214±12
chlorek metylenu	346±29
eter dietylowy	124,06±0,80
olej rzepakowy	204±18
oktan-1-ol	424±35
heksan	202,9±7,3
kwas oleinowy	426±44

Do analizy czasu degradacji otrzymanych hydrożeli w addycji TETA do PGB wykorzystano bufor fosforanowy (PBS, pH 7,4) symulujący środowisko ludzkiego organizmu oraz kwas solny (HCl, pH 1,5) symulujący żołądek (Rysunek 73 i Tabela 77). Stosowano temperaturę 37°C bez wytrząsania, które rozrywało delikatne, napężniałe struktury. W obu przypadkach przebieg degradacji można przybliżyć zależnością liniową, co świadczy o degradacji powierzchniowej. Pomimo sieciowania czas degradacji jest bardzo krótki, wynosi odpowiednio 6 (PBS) i 20 (HCl) dni. Już po pierwszym dniu obserwuje się znaczne ubytki masy, czego nie obserwowano przy analizie pęcznienia. W związku z tym wytworzone materiały są wrażliwe na podwyższoną temperaturę. Niewielka różnica (25°C ESR, 37°C degradacja) znacznie przyspieszyła degradację, której nie zaobserwowano przy analizie ESR. Ta właściwość również może zostać w przyszłości wykorzystana w systemach dostarczania leków. Lek w stanie zapalnym mógłby być szybciej uwalniany, a po zbieciu gorączki wolniej.

Podobnie do folii PGS i PGSu pojemność buforowa PBS jest niewystarczająca i medium degradacyjne szybko zostaje zakwaszone. Świadczy to o bardzo szybkiej hydrolizie części poliestrowej. Prawdopodobnie korzystnie byłoby w przyszłości stosować dłuższe łańcuchy PGB.

Wolne grupy aminowe mają buforujące właściwości zmieniając pH kwasu solnego z 1,5 do 5,0. W kolejnych dniach obserwuje się spadek pH co świadczy o degradacji łańcucha poliestru. Dodatkowo wyznaczono równowagowy współczynnik pęcznienia względem kwasu solnego, który jest równy 419±33%. Oznacza to, że próbka po dostaniu się do żołądka ulega pęcznieniu. W przyszłości można to zjawisko wykorzystać do zaprojektowania matrycy sytemu leku o przedłużonym uwalnianiu substancji aktywnej w żołądku. Otrzymany materiał posiada właściwości o potencjalnych aplikacjach w medycynie, jednak wymaga dopracowania.

Otrzymane materiały degradują na tyle szybko, zakwaszając przy tym środowisko, że prawdopodobnie nie nadają się do zastosowań w inżynierii tkankowej.



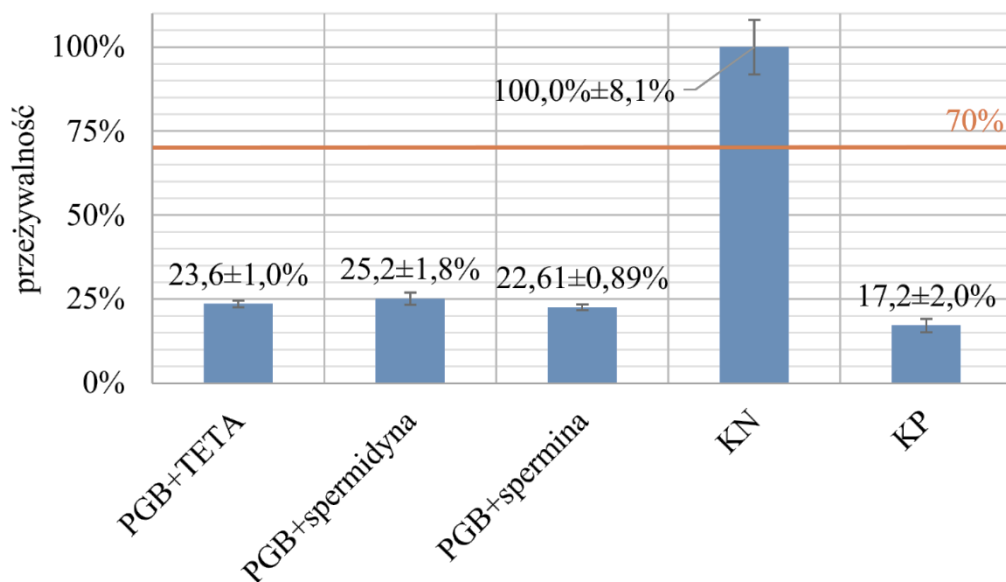
Rysunek 73 Degradacja produktów addycji TETA do PGB

Tabela 77 Wyniki wraz z niepewnością pomiarową degradacji produktu addycji TETA do PGB

czas, dni	masa próbki względem masy pierwotnej, %	odczyn medium, pH
bufor fosforanowy (pH 7,4)		
1	69,81±0,54	6,0
2	37,5±1,5	5,5
3	33,93±0,97	5,0
6	0	5,0
kwas solny (pH 1,5)		
1	49,58±0,83	5,0
2	43,1±1,6	5,0
3	37,5±1,6	4,5
6	28,71±0,95	4,5
10	25,38±0,28	4,0
14	10,3±4,9	4,0
20	0	3,5

Otrzymane hydrożele były cytotoksyczne w teście bezkontaktowym niezależnie od stosowanej aminy (Rysunek 74). Podobnie do analizy czasu degradacji obserwowano zakwaszenie medium hodowlanego (pH 5,0) niezależnie od użytej aminy. Medium hodowlane zawiera bufor fosforanowy, jednak o znacznie mniejszej pojemności buforowej niż medium degradacyjne. Z tego powodu zakwaszenie 24-godzinnych ekstraktów jest znacznie większe niż w analizie czasu degradacji. Jest to efekt szybkiej hydrolizy, krótkich łańcuchów poliestrowych. Ten wynik nie

powinien wpłynąć na zaprzestanie dalszych prac nad grupą hydrożeli otrzymywanych w addycji amin do α,β -nienasyconych poliestrów. W przyszłości należy dopracować warunki syntezy żywicy i przeprowadzić ponownie analizę degradacji i cytotoksyczności.



Rysunek 74 Przeżywalność mysich fibroblastów L929 w teście bezkontaktowym (XTT),
KN – kontrola negatywna, KP – kontrola pozytywna

22. Podsumowanie i wnioski

Na podstawie przeglądu literatury stwierdzono, że poliestry gliceryny należą do grupy materiałów intensywnie badanych w ostatnich latach. Główną przyczyną tego zjawiska są liczne potencjalne aplikacje w różnych dziedzinach medycyny. Niestety synteza tych materiałów często jest powtarzana bez wnikliwej analizy. Dodatkowo procesy są prowadzone bez odniesienia do teorii polimeryzacji (Carothers, Flory-Stockmayer). Pomimo pozytywnych wyników badań *in vitro* i *in vivo* potencjał wdrożenia tych materiałów jest mały ze względu na bardzo długie czasy procesów wytwarzania prowadzone w wysokich temperaturach. Większość prac dotyczy poliestrów z gliceryny i nasyconych kwasów dikarboksylowych. Brakuje prac dotyczących syntezy z dikwasów nienasyconych prowadzących do α,β -nienasyconych poliestrów np. poli(butenodianu gliceryny). Addycje aza-Michaela do poli(butenodianu gliceryny) nie zostały dotąd opisane w literaturze.

W pracy można wyróżnić dwa wątki badawcze. Jeden z nich dotyczy poliestrów nasyconych, tj. poli(sebacynian gliceryny) i poli(bursztynian gliceryny), drugi poliestru nienasyconego poli(butenodianu gliceryny). Wnioski z pracy przedstawiono w podziale na podejmowane wątki badawcze. W pracy osiągnięto wszystkie zdefiniowane cele.

Poliestry nasycone

Opracowano metodę syntezy poli(sebacynianu gliceryny) oraz poli(bursztynianu gliceryny), która pozwoliła na znaczne skrócenie czasu reakcji (z 24 do 1 h). Cel osiągnięto poprzez zaplanowanie syntez zgodnie z teoriami polimeryzacji. Zastosowano również mechanizm estryfikacji Fischera oraz wydajne odbieranie produktu małowcząsteczkowego. Wcześniej nie opisano takich syntez w literaturze.

Zbadano wpływ rodzaju monomeru (kwas, diester, bezwodnik), stosunku grup funkcyjnych monomerów oraz odbierania produktu małowcząsteczkowego na efektywność syntezy, strukturę oraz właściwości PGS i PGSu. Hipoteza ***poliestry gliceryny mogą być otrzymane szybciej i efektywniej w transestryfikacji niż w estryfikacji*** okazała się nieprawdziwa. Pomimo znacznie łatwiejszego odparowania małowcząsteczkowego alkoholu niż wody, syntez z diestrów przebiegały najmniej wydajnie ze względu na niemieszalność substratów. Reakcje niekatalizowane najefektywniej jest prowadzić z wykorzystaniem bezwodników. W przypadku procesów wykorzystujących mechanizm estryfikacji Fischera korzystnie jest stosować dikwasy.

Stwierdzono, że korzystnie jest odbierać produkt małowcząsteczkowy, ale istotny wpływ ma stosowana aparatura. W syntezach w MultiMax (50 mL) obserwowano mniejszy wzrost przereagowania, niż w aparacie LabMax (600 mL, 2 L), w którym sprawniej odbierano wodę.

Potwierdzono hipotezę, że *stosunek grup funkcyjnych monomerów wpływa na udział triacyloglicerydów w strukturze polimeru*. Na podstawie szczegółowej analizy struktury otrzymanych żywic stwierdzono, że nadmiar grup karboksylowych sprzyja tworzeniu się triacyloglicerydów. Stopniowe zwiększanie udziału grup karboksylowych w mieszaninie reakcyjnej pozwala na otrzymanie jedynie krótkich oligomerów, a w skrajnych przypadkach tylko triestrów.

Powiększono skalę opracowanych syntez. W kolejnych etapach szarże ważyły odpowiednio 35, 350 oraz 1400 g, co daje współczynniki powiększania skali równe 10 i 4 oraz końcowo 40. Opracowano model matematyczny opisujący syntezę w 4-krotnym powiększeniu. Zastosowano autorskie podejście umożliwiające ograniczenie wykonywanych eksperymentów i rozpoczęcie modelowania bez konieczności określenia brzegowych parametrów procesowych. Określono optymalne parametry syntezy na podstawie opracowanego modelu. Zidentyfikowano i rozwiązano problemy technologiczne w 40-krotnie powiększonej skali. Wraz ze zwiększaniem skali syntezy obserwowano coraz większe trudności w dyfuzji ciepła. W związku z tym można potwierdzić hipotezę, że *dyfuzja ciepła znacząco wpływa na problemy technologiczne podczas powiększania skali*.

W pracy otrzymano lite folie PGS i PGSu o zdefiniowanym kształcie stosując metodę prasowania tłocznego. Czas sieciowania termicznego został znacznie skrócony przez zastosowanie prepolimerów o przereagowaniu bliskim do teoretycznego punktu krytycznego. Łączny czas potrzebny na wyprodukowanie folii (synteza, wstępne sieciowanie, prasowanie) to 7 h w PGS i 5 h w PGSu. W związku z tym oba procesy można przeprowadzić w ciągu jednej zmiany w systemie trózmianowym czterobrygadowym wynoszącej 8 h. Potwierdzono hipotezę, że *czas syntez i sieciowania termicznego może zostać znacznie skrócony*. Na podstawie analiz termicznych zaproponowano temperatury przetwórstwa wynoszące max. 230°C (PGS) i max. 180°C (PGSu). W PGS temperatury powyżej 200°C mogą powodować pojawienie się miejscowych defektów w folii.

Poliester nienasycony

Opracowano syntezę żywicy poli(butenodianu gliceryny) dedykowanego do dalszego sieciowania chemicznego w addycji aza-Michaela. Cel osiągnięto poprzez prowadzenie procesu dwuetapowo, co pozwoliło na ograniczenie izomeryzacji monomeru oraz stopnia rozgałęzienia poliestru. Syntezy przeprowadzono zgodnie z planem Boxa-Behnkena. Punkt optymalny wyznaczono na podstawie opracowanego modelu. Następnie syntezę powiększono 40-krotnie.

Opracowaną żywicę PGB sieciowano w addycji Michaela z trietylenoteraminą, spermidyną oraz sperminą. Efektywność sieciowania badano stosując różne proporcje amin

względem centrów reaktywnych w łańcuchu polimeru. Stwierdzono, że w zależności od ilości stosowanej aminy materiał można sieciować lub modyfikować. Potwierdza to hipotezę, że ***α,β -nienasycone poliestry mogą być modyfikowane i/lub sieciowane w addycji Michaela w zależności od ilości użytej aminy względem polimeru.*** Sieciowane chemicznie materiały są hydrożelami, w których równowagowy współczynnik pęcznienia wynosi ok. 400%.

Określenie potencjału aplikacyjnego

W pracy przedstawiono autorski sposób postępowania w optymalizacji i powiększaniu skali nowych procesów na przykładzie syntezy poli(sebacynianu gliceryny). Opracowana metodyka jest uniwersalna do optymalizowania i wdrażania nowych, niepoznanych procesów przy zachowaniu ekonomii nakładów oraz czasu.

Opracowana technologia wytwarzania litych folii z poliestrów nasyconych ma duży potencjał aplikacyjny. Znaczne skrócenie procesu syntezy jak i sieciowania są bardzo korzystne pod względem wdrożenia przemysłowego. Sterowanie parametrami procesowymi umożliwia modyfikację właściwości docelowego produktu. Otrzymane folie badano według norm (ISO 527 i 10993), co rzadko spotyka się w literaturze. Ze względu na dużą chłonność wytworzone folie mogą stanowić matryce transdermalnego systemu uwalniania leku. Do takiego zastosowania konieczne jest jednak wykonanie specjalistycznych testów.

Właściwości samoregenerujące folii z poli(bursztynianu gliceryny) nie były dotychczas opisane w literaturze. Dodatkowo biorąc pod uwagę właściwości relaksujące naprężenie podczas rozciągania, materiał mógłby znaleźć zastosowanie w aplikacjach wymagających elastyczności i wytrzymałości zmęczeniowej. Badania wobec fibroblastów mysich L929 wykazały, że próbki są cytotoksyczne. Konieczne jest dopracowanie parametrów ich wytwarzania.

Synteza poli(butenodianu gliceryny) oraz jego sieciowanie w addycji aza-Michaela cechuje się nowością. Duży potencjał aplikacyjny, wynika z prostoty wykonania tych operacji. Prezentowane wyniki mają charakter badań wstępnych. Dalszej optymalizacji wymagają: wydłużenie łańcucha PGB w celu spowolnienia degradacji i optymalizacja czasu sieciowania termicznego.

Podsumowując badane wątki stanowią oryginalne rozwiązania aktualnych problemów dotyczących syntezy, sieciowania, charakteryzacji oraz potencjalnych aplikacji poliestrów gliceryny.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Y. Wang, G.A. Ameer, B.J. Sheppard, R. Langer, A tough biodegradable elastomer, *Nature Biotechnology*, **2002**, 20, 602–606, DOI:10.1038/nbt0602-602.
- [2] R.A. Robergs, S.E. Griffin, Glycerol: Biochemistry, pharmacokinetics and clinical and practical applications, *Sports Medicine*, **1998**, 26, 145–167, DOI:10.2165/00007256-199826030-00002.
- [3] S. Kølvrå, N. Gregersen, B. Acta, H. Genetics, C. Chemistry, In vitro studies on the oxidation of medium-chain dicarboxylic acids in rat liver, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Lipids and Lipid Metabolism*, **1986**, 876, 515–525, DOI:10.1016/0005-2760(86)90039-1.
- [4] G. Liu, B. Hinch, A.D. Beavis, Mechanisms for the transport of alpha,omega-dicarboxylates through the mitochondrial inner membrane., *The Journal of Biological Chemistry*, **1996**, 271, 25338–44, DOI:10.1074/jbc.271.41.25338.
- [5] R. Rai, M. Tallawi, A. Grigore, A.R. Boccaccini, Synthesis, properties and biomedical applications of poly(glycerol sebacate) (PGS): A review, *Progress in Polymer Science*, **2012**, 37, 1051–1078, DOI:10.1016/j.progpolymsci.2012.02.001.
- [6] J.M. Kemppainen, S.J. Hollister, Tailoring the mechanical properties of 3D-designed poly(glycerol sebacate) scaffolds for cartilage applications, *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, **2010**, 94, 9–18, DOI:10.1002/jbm.a.32653.
- [7] Y. Wang, B.J. Sheppard, R. Langer, Poly(glycerol sebacate)—A Novel Biodegradable Elastomer for Tissue Engineering, *MRS Proceedings*, **2002**, 724, N11.1, DOI:10.1557/PROC-724-N11.1.
- [8] O. Valerio, M. Misra, A.K. Mohanty, Poly(glycerol- co-diacids) Polyesters: From Glycerol Biorefinery to Sustainable Engineering Applications, A Review, *ACS Sustainable Chemistry and Engineering*, **2018**, 6, 5681–5693, DOI:10.1021/acssuschemeng.7b04837.
- [9] S.S. Yazdani, R. Gonzalez, Anaerobic fermentation of glycerol: a path to economic viability for the biofuels industry, *Elsevier Current Trends*, **2007**, DOI:10.1016/j.copbio.2007.05.002.
- [10] R. Ciriminna, C. Della Pina, M. Rossi, M. Pagliaro, Understanding the glycerol market, *European Journal of Lipid Science and Technology*, **2014**, 116, 1432–1439, DOI:10.1002/ejlt.201400229.
- [11] M. Pagliaro, M. Pagliaro, Glycerol: A Key Platform Chemical of the Forthcoming Bioeconomy, *Glycerol*, **2017**, 109–132, DOI:10.1016/B978-0-12-812205-1.00005-9.

BIBLIOGRAFIA

- [12] F. Bauer, C. Hultberg, Is there a future in glycerol as a feedstock in the production of biofuels and biochemicals?, *Biofuels, Bioproducts and Biorefining*, **2013**, 7, 43–51, DOI:10.1002/bbb.1370.
- [13] M. Nagata, T. Kiyotsukuri, H. Ibuki, N. Tsutsumi, W. Sakai, Synthesis and enzymatic degradation of regular network aliphatic polyesters, *Reactive and Functional Polymers*, **1996**, 30, 165–171, DOI:10.1016/1381-5148(95)00107-7.
- [14] T. Kiyotsukuri, M. Kanaboshi, N. Tsutsumi, Network polyester films from glycerol and dicarboxylic acids, *Polymer International*, **1994**, 33, 1–8, DOI:10.1002/PI.1994.210330101.
- [15] P. Villeneuve, T.A. Foglia, T.J. Mangos, A. Nuñez, Synthesis of polyfunctional glycerol esters: Lipase-Catalyzed esterification of glycerol with diesters, *Journal of the American Oil Chemists' Society*, **1998**, 75, 1545–1549, DOI:10.1007/S11746-998-0092-X.
- [16] T. Chongcharoenchaikul, P. Thamyongkit, S. Poompradub, Synthesis, characterization and properties of a bio-based poly(glycerol azelate) polyester, *Materials Chemistry and Physics*, **2016**, 177, 485–495, DOI:10.1016/j.matchemphys.2016.04.059.
- [17] V.T. Wyatt, A. Nuñez, T.A. Foglia, W.N. Marmer, Synthesis of hyperbranched poly(glycerol-diacid) oligomers, *Journal of the American Oil Chemists' Society*, **2006**, 83, 1033–1039, DOI:10.1007/s11746-006-5159-y.
- [18] V.T. Wyatt, G.D. Strahan, Degree of Branching in Hyperbranched Poly(glycerol-co-diacid)s Synthesized in Toluene, *Polymers*, **2012**, 4, 396–407, DOI:10.3390/polym4010396.
- [19] D.L. Safranski, K.E. Smith, K. Gall, Mechanical Requirements of Shape-Memory Polymers in Biomedical Devices, [Http://Dx.Doi.Org/10.1080/15583724.2012.752385](http://dx.doi.org/10.1080/15583724.2012.752385), **2013**, 53, 76–91, DOI:10.1080/15583724.2012.752385.
- [20] E. Slavko, M.S. Taylor, Catalyst-controlled polycondensation of glycerol with diacyl chlorides: linear polyesters from a trifunctional monomer, *Chemical Science*, **2017**, 8, 7106–7111, DOI:10.1039/C7SC01886J.
- [21] L. Bueno, C.A. Toro, M. Martín, Scale-up and Techno-economical Study for the Production of Polyesters from Glycerol, in: *Comput. Aided Chem. Eng.*, **2014**: pp. 43–48, DOI:10.1016/B978-0-444-63456-6.50008-9.
- [22] S.M.E. Swainson, V. Taresco, A.K. Pearce, L.H. Clapp, B. Ager, M. McAllister, C. Bosquillon, M.C. Garnett, Exploring the enzymatic degradation of poly(glycerol adipate), *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **2019**, 142, 377–386, DOI:10.1016/J.EJPB.2019.07.015.
- [23] S.M.E. Swainson, I.D. Styliari, V. Taresco, M.C. Garnett, Poly (glycerol adipate) (PGA), an Enzymatically Synthesized Functionalizable Polyester and Versatile Drug Delivery

BIBLIOGRAFIA

- Carrier: A Literature Update, *Polymers* 2019, Vol. 11, Page 1561, **2019**, 11, 1561, DOI:10.3390/POLYM11101561.
- [24] V. Taresco, R.G.G. Creasey, J. Kennon, G. Mantovani, C. Alexander, J.C.C. Burley, M.C.C. Garnett, Variation in structure and properties of poly(glycerol adipate) via control of chain branching during enzymatic synthesis, *Polymer*, **2016**, 89, 41–49, DOI:10.1016/j.polymer.2016.02.036.
- [25] S. Puri, P. Kallinteri, S. Higgins, G.A. Hutcheon, M.C. Garnett, Drug incorporation and release of water soluble drugs from novel functionalised poly(glycerol adipate) nanoparticles, *Journal of Controlled Release*, **2008**, 125, 59–67, DOI:10.1016/J.JCONREL.2007.09.009.
- [26] P.L. Jacob, L.A. Ruiz Cantu, A.K. Pearce, Y. He, J.C. Lentz, J.C. Moore, F. Machado, G. Rivers, E. Apebende, M.R. Fernandez, I. Francolini, R. Wildman, S.M. Howdle, V. Taresco, Poly (glycerol adipate) (PGA) backbone modifications with a library of functional diols: Chemical and physical effects, *Polymer*, **2021**, 228, 123912, DOI:10.1016/J.POLYMER.2021.123912.
- [27] V. Hevilla, A. Sonseca, C. Echeverría, A. Muñoz-Bonilla, M. Fernández-García, Photocuring of aliphatic-lineal poly(glycerol adipate) with a monomer bearing thiazolium groups as a promising approach for biomedical applications, *European Polymer Journal*, **2023**, 186, 111875, DOI:10.1016/J.EURPOLYMJ.2023.111875.
- [28] T. Wersig, M.C. Hacker, J. Kressler, K. Mäder, Poly(glycerol adipate) – indomethacin drug conjugates – synthesis and in vitro characterization, *International Journal of Pharmaceutics*, **2017**, 531, 225–234, DOI:10.1016/J.IJPHARM.2017.08.093.
- [29] V.M. Weiss, T. Naolou, G. Hause, J. Kuntsche, J. Kressler, K. Mäder, Poly(glycerol adipate)-fatty acid esters as versatile nanocarriers: From nanocubes over ellipsoids to nanospheres, *Journal of Controlled Release*, **2012**, 158, 156–164, DOI:10.1016/J.JCONREL.2011.09.077.
- [30] M. Agach, S. Delbaere, S. Marinkovic, B. Estrine, V. Nardello-Rataj, Synthesis, characterization, biodegradability and surfactant properties of bio-sourced lauroyl poly(glycerol-succinate) oligoesters, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **2013**, 419, 263–273, DOI:10.1016/j.colsurfa.2012.12.006.
- [31] G.Z. Yin, X.M. Yang, Z. Zhou, Q.F. Li, A green pathway to adjust the mechanical properties and degradation rate of PCL by blending bio-sourced poly(glycerol-succinate) oligoesters, *Materials Chemistry Frontiers*, **2018**, 2, 544–553, DOI:10.1039/c7qm00600d.
- [32] J.M. Pin, O. Valerio, M. Misra, A. Mohanty, Impact of Butyl Glycidyl Ether Comonomer on Poly(glycerol-succinate) Architecture and Dynamics for Multifunctional

BIBLIOGRAFIA

- Hyperbranched Polymer Design, *Macromolecules*, **2017**, 50, 732–745, DOI:10.1021/acs.macromol.6b02424.
- [33] C. Khongphow, J. Theerakul, S. Puttamat, J. Singkhonrat, Characterisation of poly(glycerol-succinate) oligomers as bio-based non-ionic surfactants by nuclear magnetic resonance and mass spectrometry, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **2015**, 468, 301–308, DOI:10.1016/j.colsurfa.2014.11.046.
- [34] K. Shukla, A. Arunagiri, K. Muthukumar, Synthesis and hydrolytic degradation of poly (glycerol succinate) based polyesters, *Journal of the Indian Chemical Society*, **2023**, 100, 100841, DOI:10.1016/j.jics.2022.100841.
- [35] M. Agach, S. Marinkovic, B. Estrine, V. Nardello-Rataj, Acyl Poly(Glycerol-Succinic Acid) Oligoesters: Synthesis, Physicochemical and Functional Properties, and Biodegradability, *Journal of Surfactants and Detergents*, **2016**, 19, 933–941, DOI:10.1007/s11743-016-1853-4.
- [36] M. Cai, H. Liu, Y. Jiang, J. Wang, S. Zhang, A high-strength biodegradable thermoset polymer for internal fixation bone screws: Preparation, in vitro and in vivo evaluation, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **2019**, 183, 110445, DOI:10.1016/j.colsurfb.2019.110445.
- [37] E.A. Nakiou, M. Lazaridou, G.K. Pouroutzidou, A. Michopoulou, I. Tsamesidis, L. Liverani, M. Arango-Ospina, A. Beketova, A.R. Boccaccini, E. Kontonasaki, D.N. Bikiaris, Poly(Glycerol Succinate) as Coating Material for 1393 Bioactive Glass Porous Scaffolds for Tissue Engineering Applications, *Polymers*, **2022**, 14, 5028, DOI:10.3390/POLYM14225028/S1.
- [38] M. Wrzeczionek, J. Howis, P. Ruskowski, A. Gadomska-Gajadthur, Optimizing the conditions of PGSu synthesis with simplex method, *Chemical and Process Engineering - Inzynieria Chemiczna i Procesowa*, **2020**, 41, 119–128, DOI:10.24425/cpe.2020.132535.
- [39] D. Kolbuk, O. Jeznach, M. Wrzeczionek, A. Gadomska-Gajadthur, Poly(glycerol succinate) as an eco-friendly component of PLLA and PLCL fibres towards medical applications, *Polymers*, **2020**, 12, 1731, DOI:10.3390/POLYM12081731.
- [40] M. Wrzeczionek, P. Ruśkowski, A. Gadomska-Gajadthur, A. Gadomska-Gajadthur, Mathematically described preparation process of poly(glycerol succinate) resins and elastomers—Meeting science with industry, *Polymers for Advanced Technologies*, **2021**, 32, 2042–2051, DOI:10.1002/pat.5233.
- [41] M. Wrzeczionek, A. Bandzerewicz, E. Dutkowska, J. Dulnik, P. Denis, A. Gadomska-Gajadthur, Poly(glycerol citrate)-polylactide nonwovens toward tissue engineering

BIBLIOGRAFIA

- applications, *Polymers for Advanced Technologies*, **2021**, 32, 3955–3966, DOI:10.1002/PAT.5407.
- [42] A. Gadomska-Gajadur, A. Bandzerewicz, M. Wrzecionek, P. Ruśkowski, Biobased poly(glycerol citrate) synthesis optimization via design of experiments, *Polymers for Advanced Technologies*, **2021**, 32, 3982–3994, DOI:10.1002/PAT.5498.
- [43] M. Wrzecionek, G. Matyszcak, A. Bandzerewicz, P. Ruśkowski, A. Gadomska-Gajadur, Kinetics of Polycondensation of Citric Acid with Glycerol Based on a Genetic Algorithm, *Organic Process Research and Development*, **2021**, 25, 271–281, DOI:10.1021/acs.oprd.0c00492.
- [44] M. Wrzecionek, K. Kolankowski, A. Gadomska-Gajadur, Synthesis of Poly(glycerol butenedioate)-PGB-Unsaturated Polyester toward Biomedical Applications, *ACS Omega*, **2022**, 7, 25171–25178, DOI:10.1021/acsomega.2c01934.
- [45] K. Kolankowski, A. Gadomska-Gajadur, M. Wrzecionek, P. Ruśkowski, Mathematically described model of poly(glycerol maleate) cross-linking process using triethylenetetramine addition, *Polymers for Advanced Technologies*, **2022**, 33, 1298–1306, DOI:10.1002/PAT.5602.
- [46] O. Valerio, M. Misra, A.K. Mohanty, Statistical design of sustainable thermoplastic blends of poly(glycerol succinate-co-maleate) (PGSMA), poly(lactic acid) (PLA) and poly(butylene succinate) (PBS), *Polymer Testing*, **2018**, 65, 420–428, DOI:10.1016/j.polymertesting.2017.12.018.
- [47] A. Zamboulis, E.A. Nakiou, E. Christodoulou, D.N. Bikiaris, E. Kontonasaki, L. Liverani, A.R. Boccaccini, Polyglycerol Hyperbranched Polyesters: Synthesis, Properties and Pharmaceutical and Biomedical Applications, *International Journal of Molecular Sciences*, **2019**, 20, 6210, DOI:10.3390/ijms20246210.
- [48] M. Turoti, C.E. Gimba, S.S. Achi, Environmental degradation of surface coatings: I. stabilization of green poly(glycerol-phthalate) based alkyd coatings with some dibutyltin dicarboxylates during outdoor exposure, *Toxicological & Environmental Chemistry*, **2010**, 92, 885–892, DOI:10.1080/02772240802614663.
- [49] D.H. Guimarães, M. de M. Brioude, R. da P. Fiúza, L.A.S. de A. Prado, J.S. Boaventura, N.M. José, Synthesis and characterization of polyesters derived from glycerol and phthalic acid, *Materials Research*, **2007**, 10, 257–260, DOI:10.1590/S1516-14392007000300007.
- [50] M.S. Matthews, *Polymer Chemistry: Introduction to an Indispensable Science* (David M. Teegarden), *Journal of Chemical Education*, **2005**, 82, 213, DOI:10.1021/ed082p213.2.

BIBLIOGRAFIA

- [51] K. Cheang, Synthesis of Poly(glycerol phosphate) by *Bacillus stearothermophilus*, *The Journal of Biochemistry*, **1975**, 77, 579–586, DOI:10.1093/OXFORDJOURNALS.JBCHEM.A130759.
- [52] J.J. Liu, S. Liu, R.L. Gurung, J. Ching, J.P. Kovalik, T.Y. Tan, S.C. Lim, Urine tricarboxylic acid cycle metabolites predict progressive chronic kidney disease in type 2 diabetes, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **2018**, 103, 4357–4364, DOI:10.1210/jc.2018-00947.
- [53] N.C. Williams, L.A.J. O'Neill, A role for the krebs cycle intermediate citrate in metabolic reprogramming in innate immunity and inflammation, *Frontiers in Immunology*, **2018**, 9, 1–11, DOI:10.3389/fimmu.2018.00141.
- [54] B. Godinho, N. Gama, A. Ferreira, Different methods of synthesizing poly(glycerol sebacate) (PGS): A review, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **2022**, 10, 2203, DOI:10.3389/fbioe.2022.1033827.
- [55] M. Nagata, T. Machida, W. Sakai, N. Tsutsumi, Synthesis, Characterization, and Enzymatic Degradation of Network Aliphatic Copolyesters, *J Polym Sci A: Polym Chem*, **1998**, 37, 2005–2011, DOI:10.1002/(SICI)1099-0518(19990701)37:13<2005::AID-POLA14>3.0.CO;2-H.
- [56] A. Gadomska-Gajadur, M. Wrzecznek, G. Matyszcak, P. Piętownski, M. Więclaw, P. Ruśkowski, Optimization of Poly(glycerol sebacate) Synthesis for Biomedical Purposes with the Design of Experiments, *Organic Process Research & Development*, **2018**, 22, 1793–1800, DOI:10.1021/acs.oprd.8b00306.
- [57] G. Matyszcak, M. Wrzecznek, A. Gadomska-Gajadur, P. Ruśkowski, Kinetics of Polycondensation of Sebacic Acid with Glycerol, *Organic Process Research and Development*, **2020**, 24, 1104–1111, DOI:10.1021/acs.oprd.0c00110.
- [58] R. Maliger, P.J. Halley, J.J. Cooper-White, Poly(glycerol-sebacate) bioelastomers-kinetics of step-growth reactions using Fourier Transform (FT)-Raman spectroscopy, *Journal of Applied Polymer Science*, **2013**, 127, 3980–3986, DOI:10.1002/app.37719.
- [59] R. Riaz, S.R. Abbas, M. Iqbal, Synthesis, rheological characterization, and proposed application of pre-polyglycerol sebacate as ultrasound contrast agent based on theoretical estimation, *Journal of Applied Polymer Science*, **2022**, 139, 51963, DOI:10.1002/APP.51963.
- [60] S.S. Nasiri, Z. Ahmadi, F. Afshar-Taromi, Design and characterization of bio-elastomers containing biomaterials for tissue engineering application, *Life Sciences*, **2023**, 312, 121203, DOI:10.1016/J.LFS.2022.121203.
- [61] C.A. Sundback, J.Y. Shyu, Y. Wang, W.C. Faquin, R.S. Langer, J.P. Vacanti, T.A. Hadlock, Biocompatibility analysis of poly(glycerol sebacate) as a nerve guide material,

BIBLIOGRAFIA

- Biomaterials, **2005**, 26, 5454–5464, DOI:10.1016/j.biomaterials.2005.02.004.
- [62] P. Piszko, M. Włodarczyk, S. Zielińska, M. Gazińska, P. Płociński, K. Rudnicka, A. Szwed, A. Krupa, M. Grzymajło, A. Sobczak-Kupiec, D. Słota, M. Kobielarz, M. Wojtków, K. Szustakiewicz, PGS/HAp microporous composite scaffold obtained in the TIPS-TCL-SL method: An innovation for bone tissue engineering, *International Journal of Molecular Sciences*, **2021**, 22, 8587, DOI:10.3390/IJMS22168587/S1.
- [63] X. Li, A.T.L. Hong, N. Naskar, H.J. Chung, Criteria for quick and consistent synthesis of poly(glycerol sebacate) for tailored mechanical properties, *Biomacromolecules*, **2015**, 16, 1525–1533, DOI:10.1021/acs.biomac.5b00018.
- [64] Q. Chen, L. Jin, W.D. Cook, D. Mohn, E.L. Lagerqvist, D.A. Elliott, J.M. Haynes, N. Boyd, W.J. Stark, C.W. Pouton, E.G. Stanley, A.G. Elefanty, Elastomeric nanocomposites as cell delivery vehicles and cardiac support devices, *Soft Matter*, **2010**, 6, 4715–4726, DOI:10.1039/C0SM00213E.
- [65] D. Kafouris, F. Kossivas, C. Constantinides, N.Q. Nguyen, C. Wesdemiotis, C.S. Patrickios, Biosourced amphiphilic degradable elastomers of poly(glycerol sebacate): Synthesis and network and oligomer characterization, *Macromolecules*, **2013**, 46, 622–630, DOI:10.1021/ma3016882.
- [66] P. Piszko, B. Kryszak, K. Szustakiewicz, Influence of cross-linking time on physico-chemical and mechanical properties of bulk poly(glycerol sebacate), *Acta of Bioengineering and Biomechanics*, **2022**, 24, 1–18, DOI:10.37190/ABB-02208-2023-04.
- [67] O. Valerio, J.M. Pin, M. Misra, A.K. Mohanty, Synthesis of Glycerol-Based Biopolyesters as Toughness Enhancers for Polylactic Acid Bioplastic through Reactive Extrusion, *ACS Omega*, **2016**, 1, 1284–1295, DOI:10.1021/acsomega.6b00325.
- [68] W.H. Wang, C.W. Huang, E.Y. Tsou, W.S. Ao-Ieong, H.C. Hsu, D.S.H. Wong, J. Wang, Characterization of degradation behavior of poly(glycerol maleate) films in various aqueous environments, *Polymer Degradation and Stability*, **2021**, 183, 109441, DOI:10.1016/j.polymdegradstab.2020.109441.
- [69] Y.K. Hsieh, P.H. Hung, C.W. Huang, K.C. Chuang, J. Wang, Study on the degradation of biodegradable poly (glycerol maleate) (PGM) microbeads, *Polymer Degradation and Stability*, **2020**, 179, 109223, DOI:10.1016/j.polymdegradstab.2020.109223.
- [70] Z. Kłosowska-Wońkiewicz, P. Penczek, W. Królikowski, P. Czub, J. Pielichowski, R. Ostysz, *Nienasycone żywice poliestrowe, III*, Wydawnictwa Naukowo-Techniczne, Warszawa, **2010**.
- [71] C. L'Hostis, E. Fredon, M.F. Thévenon, F.J. Santiago-Medina, P. Gérardin, *Beech wood*

BIBLIOGRAFIA

- treated with polyglycerol succinate: A new effective method for its protection and stabilization, *Holzforschung*, **2020**, 74, 351–361, DOI:10.1515/hf-2019-0060.
- [72] O. Valerio, M. Misra, A.K. Mohanty, Sustainable biobased blends of poly(lactic acid) (PLA) and poly(glycerol succinate-co-maleate) (PGSMA) with balanced performance prepared by dynamic vulcanization, *RSC Advances*, **2017**, 7, 38594–38603, DOI:10.1039/C7RA06612K.
- [73] H. Uyama, K. Inada, S. Kobayashi, Regioselective polymerization of divinyl sebacate and triols using lipase catalyst, *Macromol. Rapid Commun*, **1999**, 20, 171–174, DOI:10.1002/(SICI)1521-3927(19990401)20:4.
- [74] G.B. Perin, M.I. Felisberti, Enzymatic Synthesis of Poly(glycerol sebacate): Kinetics, Chain Growth, and Branching Behavior, *Macromolecules*, **2020**, 53, 7925–7935, DOI:10.1021/acs.macromol.0c01709.
- [75] Z. Ning, K. Lang, K. Xia, R.J. Linhardt, R.A. Gross, Lipase-Catalyzed Synthesis and Characterization of Poly(glycerol sebacate), *Biomacromolecules*, **2022**, 23, 398–408, DOI:10.1021/acs.biomac.1c01351.
- [76] B. Godinho, N. Gama, A. Barros-Timmons, A. Ferreira, Enzymatic synthesis of poly(glycerol sebacate) pre-polymer with crude glycerol, by-product from biodiesel production, **2018**, DOI:10.1063/1.5045893.
- [77] T. Tsujimoto, H. Uyama, S. Kobayashi, Enzymatic synthesis of cross-linkable polyesters from renewable resources, *Biomacromolecules*, **2001**, 2, 29–31, DOI:10.1021/bm000097h.
- [78] X. Zhao, J. Noro, J. Fu, H. Wang, C. Silva, A. Cavaco-Paulo, “In-situ” lipase-catalyzed cotton coating with polyesters from ethylene glycol and glycerol, *Process Biochemistry*, **2018**, 66, 82–88, DOI:10.1016/j.procbio.2018.01.002.
- [79] J. Otera, J. Nishikido, Esterification, John Wiley and Sons Inc., **2009**, DOI:10.1002/9783527627622.
- [80] J. Wang, K.-S. Chou, S.-N. Hsu, Tissue Engineering Scaffold Material And Biodegradable Polyester Elastomer Thereof, US 2017/0182210 A1, **2016**.
- [81] R. Wilson, A. V. Divakaran, S. Kiran, A. Varyambath, A. Kumaran, S. Sivaram, L. Ragupathy, Poly(glycerol sebacate)-Based Polyester-Polyether Copolymers and Their Semi-Interpenetrated Networks with Thermoplastic Poly(ester-ether) Elastomers: Preparation and Properties, *ACS Omega*, **2018**, 3, 18714–18723, DOI:10.1021/acsomega.8b02451.
- [82] V.T. Wyatt, Lewis acid-catalyzed synthesis of hyperbranched polymers based on glycerol and diacids in toluene, *JAOCs, Journal of the American Oil Chemists’ Society*, **2012**, 89, 313–319, DOI:10.1007/s11746-011-1910-0.

BIBLIOGRAFIA

- [83] V. Somiseti, S. Allauddin, R. Narayan, K.V.S.N. Raju, Synthesis of a novel glycerol based B 3 -type monomer and its application in hyperbranched polyester urethane–urea coatings, *RSC Advances*, **2015**, 5, 74003–74011, DOI:10.1039/C5RA11712G.
- [84] H.M. Aydin, K. Salimi, Z.M.O.O. Rzayev, E. Pişkin, Microwave-assisted rapid synthesis of poly(glycerol-sebacate) elastomers, *Biomaterials Science*, **2013**, 1, 503–509, DOI:10.1039/c3bm00157a.
- [85] A. Tevlek, P. Hosseinian, C. Ogutcu, M. Turk, H.M. Aydin, Bi-layered constructs of poly(glycerol-sebacate)- β -tricalcium phosphate for bone-soft tissue interface applications, *Materials Science and Engineering: C*, **2017**, 72, 316–324, DOI:10.1016/J.MSEC.2016.11.082.
- [86] S.H. Lee, K.W. Lee, P.S. Gade, A.M. Robertson, Y. Wang, Microwave-assisted facile fabrication of porous poly (glycerol sebacate) scaffolds, *Journal of Biomaterials Science*, **2017**, 29, 907–916, DOI:10.1080/09205063.2017.1335076.
- [87] A. Tevlek, B. Topuz, E. Akbay, H.M. Aydin, Surface channel patterned and endothelialized poly(glycerol sebacate) based elastomers, *Journal of Biomaterials Applications*, **2022**, 37, 287–302, DOI:10.1177/08853282221085798.
- [88] C.C. Lau, M.K. Bayazit, J.C. Knowles, J. Tang, Tailoring degree of esterification and branching of poly(glycerol sebacate) by energy efficient microwave irradiation, *Polymer Chemistry*, **2017**, 8, 3937–3947, DOI:10.1039/c7py00862g.
- [89] N.R. Luman, K.A. Smeds, M.W. Grinstaff, The Convergent Synthesis of Poly(glycerol-succinic acid) Dendritic Macromolecules, *Chemistry - A European Journal*, **2003**, 9, 5618–5626, DOI:10.1002/chem.200305172.
- [90] Z. You, H. Cao, J. Gao, P.H. Shin, B.W. Day, Y. Wang, A functionalizable polyester with free hydroxyl groups and tunable physiochemical and biological properties, *Biomaterials*, **2010**, 31, 3129–3138, DOI:10.1016/j.biomaterials.2010.01.023.
- [91] S. Wang, E. Jeffries, J. Gao, L. Sun, Z. You, Y. Wang, Polyester with Pendent Acetylcholine-Mimicking Functionalities Promotes Neurite Growth, *ACS Applied Materials and Interfaces*, **2016**, 8, 9590–9599, DOI:10.1021/acsami.5b12379.
- [92] M.J.N. Pereira, B. Ouyang, C.A. Sundback, N. Lang, I. Friehs, S. Mureli, I. Pomerantseva, J. McFadden, M.C. Mochel, O. Mwizerwa, P. Del Nido, D. Sarkar, P.T. Masiakos, R. Langer, L.S. Ferreira, J.M. Karp, A Highly Tunable Biocompatible and Multifunctional Biodegradable Elastomer, *Advanced Materials*, **2013**, 25, 1209–1215, DOI:10.1002/ADMA.201203824.
- [93] M. Frydrych, B. Chen, Fabrication, structure and properties of three-dimensional

BIBLIOGRAFIA

- biodegradable poly(glycerol sebacate urethane) scaffolds, *Polymer*, **2017**, 122, 159–168, DOI:10.1016/J.POLYMER.2017.06.064.
- [94] M. Monem, Z. Ahmadi, V. Fakhri, V. Goodarzi, Preparing and characterization of Poly(glycerol-sebacic acid-urethane) (PGSU) nanocomposites: clearing role of unmodified and modified clay nanoparticles, *Journal of Polymer Research*, **2022**, 29, 1–14, DOI:10.1007/s10965-021-02866-7.
- [95] C.L.E. Nijst, J.P. Bruggeman, J.M. Karp, L. Ferreira, A. Zumbuehl, C.J. Bettinger, R. Langer, Synthesis and Characterization of Photocurable Elastomers from Poly(glycerol-co -sebacate), *Biomacromolecules*, **2007**, 8, 3067–3073, DOI:10.1021/bm070423u.
- [96] S. Pashneh-Tala, R. Moorehead, F. Claeysens, Hybrid manufacturing strategies for tissue engineering scaffolds using methacrylate functionalised poly(glycerol sebacate), *Journal of Biomaterials Applications*, **2020**, 34, 1114–1130, DOI:10.1177/0885328219898385.
- [97] B.D. Mather, K. Viswanathan, K.M. Miller, T.E. Long, Michael addition reactions in macromolecular design for emerging technologies, *Progress in Polymer Science (Oxford)*, **2006**, 31, 487–531, DOI:10.1016/j.progpolymsci.2006.03.001.
- [98] M. Bláha, O. Trhlíková, J. Podešva, S. Abbrent, M. Steinhart, J. Dybal, M. Dušková-Smrčková, Solvent-free, catalyst-free aza-Michael addition of cyclohexylamine to diethyl maleate: Reaction mechanism and kinetics, *Tetrahedron*, **2018**, 74, 58–67, DOI:10.1016/j.tet.2017.11.033.
- [99] G. Bosica, A.J. Debono, Uncatalyzed, green aza-Michael addition of amines to dimethyl maleate, *Tetrahedron*, **2014**, 70, 6607–6612, DOI:10.1016/j.tet.2014.06.124.
- [100] K. Michigami, H. Murakami, T. Nakamura, N. Hayama, Y. Takemoto, Catalytic asymmetric aza-Michael addition of fumaric monoacids with multifunctional thiourea/boronic acids, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2019**, 17, 2331–2335, DOI:10.1039/C9OB00045C.
- [101] N. Hayama, R. Kuramoto, T. Földes, K. Nishibayashi, Y. Kobayashi, I. Pápai, Y. Takemoto, Mechanistic Insight into Asymmetric Hetero-Michael Addition of α,β -Unsaturated Carboxylic Acids Catalyzed by Multifunctional Thioureas, *Journal of the American Chemical Society*, **2018**, 140, 12216–12225, DOI:10.1021/jacs.8b07511.
- [102] Y. Yu, Z. Wei, X. Leng, Y. Li, Facile preparation of stereochemistry-controllable biobased poly(butylene maleate-co -butylene fumarate) unsaturated copolyesters: a chemoselective polymer platform for versatile functionalization via aza-Michael addition, *Polymer Chemistry*, **2018**, 9, 5426–5441, DOI:10.1039/C8PY01051J.
- [103] George Odian, *Principles of Polymerization*, John Wiley and Sons Inc., **2004**.

BIBLIOGRAFIA

- [104] W.H. Carothers, Polymers and polyfunctionality, Transactions of the Faraday Society, **1936**, 32, 39–49.
- [105] W.H. Stockmayer, W.H. Stockmayer, Theory of Molecular Size Distribution and Gel Formation in Branched Polymers II. General Cross Linking, The Journal of Chemical Physics, **2004**, 12, 125, DOI:10.1063/1.1723922.
- [106] W.H. Stockmayer, Theory of Molecular Size Distribution and Gel Formation in Branched-Chain Polymers, The Journal of Chemical Physics, **2004**, 11, 45, DOI:10.1063/1.1723803.
- [107] P.J. Flory, Constitution of Three-Dimensional Polymers and The Theory of The Gelation, The Journal of Physical Chemistry, **1942**, 46, 132–140.
- [108] S.H. Pinner, Functionality of non-equivalent mixtures, Journal of Polymer Science, **1956**, 21, 153–157, DOI:10.1002/POL.1956.120219718.
- [109] Y. Li, W.D. Cook, C. Moorhoff, W.-C.C. Huang, Q.-Z.Z. Chen, Synthesis, characterization and properties of biocompatible poly(glycerol sebacate) pre-polymer and gel, Polymer International, **2013**, 62, 534–547, DOI:10.1002/pi.4419.
- [110] I.H. Jaafar, M.M. Ammar, S.S. Jedlicka, R.A. Pearson, J.P. Coulter, Spectroscopic evaluation, thermal, and thermomechanical characterization of poly(glycerol-sebacate) with variations in curing temperatures and durations, Journal of Materials Science, **2010**, 45, 2525–2529, DOI:10.1007/s10853-010-4259-0.
- [111] L. Yu, G. Zeng, J. Xu, M. Han, Z. Wang, T. Li, M. Long, L. Wang, W. Huang, Y. Wu, Development of Poly(Glycerol Sebacate) and Its Derivatives: A Review of the Progress over the past Two Decades, Polymer Reviews, **2022**, 1–66, DOI:10.1080/15583724.2022.2150774.
- [112] P. Denis, M. Wrzecionek, A. Gadowska-Gajadhur, P. Sajkiewicz, Poly(Glycerol Sebacate)–Poly(l-Lactide) Nonwovens. Towards Attractive Electrospun Material for Tissue Engineering, Polymers, **2019**, 11, 2113, DOI:10.3390/polym11122113.
- [113] C. Moorhoff, Y. Li, W.D. Cook, C. Braybrook, Q.-Z. Chen, Characterization of the prepolymer and gel of biocompatible poly(xylitol sebacate) in comparison with poly(glycerol sebacate) using a combination of mass spectrometry and nuclear magnetic resonance, Polymer International, **2015**, 64, 668–688, DOI:10.1002/pi.4831.
- [114] T. Zhang, B.A. Howell, A. Dumitrascu, S.J. Martin, P.B. Smith, Synthesis and characterization of glycerol-adipic acid hyperbranched polyesters, Polymer, **2014**, 55, 5065–5072, DOI:10.1016/j.polymer.2014.08.036.
- [115] K. Lang, S. Bhattacharya, Z. Ning, R.J. Sánchez-Leija, M.T.K. Bramson, R. Centore,

BIBLIOGRAFIA

- D.T. Corr, R.J. Linhardt, R.A. Gross, Enzymatic Polymerization of Poly(glycerol-1,8-octanediol-sebacate): Versatile Poly(glycerol sebacate) Analogues that Form Monocomponent Biodegradable Fiber Scaffolds, *Biomacromolecules*, **2020**, 21, 3197–3206, DOI:10.1021/acs.biomac.0c00641.
- [116] P. Piszko, B. Kryszak, A. Piszko, K. Szustakiewicz, Brief review on poly(glycerol sebacate) as an emerging polyester in biomedical application: Structure, properties and modifications, *Polymers in Medicine*, **2021**, 51, 43–50, DOI:10.17219/pim/139585.
- [117] A. Halil Murat, Poly(Glycerol-Sebacate) Elastomer: A Mini Review, *Orthoplastic Surgery & Orthopedic Care International Journal*, **2017**, 1, DOI:10.31031/OOIJ.2017.01.000507.
- [118] Á. Conejero-García, H.R. Gimeno, Y.M. Sáez, G. Vilariño-Feltrer, I. Ortuño-Lizarán, A. Vallés-Lluch, Correlating synthesis parameters with physicochemical properties of poly(glycerol sebacate), *European Polymer Journal*, **2017**, 87, 406–419, DOI:10.1016/j.eurpolymj.2017.01.001.
- [119] T. Zhang, B.A. Howell, P.B. Smith, Rational Synthesis of Hyperbranched Poly(ester)s, *Industrial and Engineering Chemistry Research*, **2017**, 56, 1661–1670, DOI:10.1021/acs.iecr.6b04435.
- [120] M. Agach, S. Delbaere, S. Marinkovic, B. Estrine, V. Nardello-Rataj, Characterization, stability and ecotoxic properties of readily biodegradable branched oligoesters based on bio-sourced succinic acid and glycerol, *Polymer Degradation and Stability*, **2012**, 97, 1956–1963, DOI:10.1016/j.polymdegradstab.2012.03.026.
- [121] L. Vogt, F. Ruther, S. Salehi, A.R. Boccaccini, Poly(Glycerol Sebacate) in Biomedical Applications—A Review of the Recent Literature, *Advanced Healthcare Materials*, **2021**, 10, 2002026, DOI:10.1002/ADHM.202002026.
- [122] Q.Z. Chen, A. Bismarck, U. Hansen, S. Junaid, M.Q. Tran, S.E. Harding, N.N. Ali, A.R. Boccaccini, Characterisation of a soft elastomer poly(glycerol sebacate) designed to match the mechanical properties of myocardial tissue, *Biomaterials*, **2008**, 29, 47–57, DOI:10.1016/j.biomaterials.2007.09.010.
- [123] A. Patel, A.K. Gaharwar, G. Iviglia, H. Zhang, S. Mukundan, S.M. Mihaila, D. Demarchi, A. Khademhosseini, Highly elastomeric poly(glycerol sebacate)-co-poly(ethylene glycol) amphiphilic block copolymers, *Biomaterials*, **2013**, 34, 3970–3983, DOI:10.1016/j.biomaterials.2013.01.045.
- [124] Z. Wu, K. Jin, L. Wang, Y. Fan, Effect of curing time on the mechanical properties of poly(glycerol sebacate), *Journal of Applied Polymer Science*, **2023**, 140, e53700,

BIBLIOGRAFIA

- DOI:10.1002/APP.53700.
- [125] M.A. Carnahan, M.W. Grinstaff, Synthesis and Characterization of Poly(glycerol–succinic acid) Dendrimers, *Macromolecules*, **2001**, 34, 7648–7655, DOI:10.1021/ma010848n.
- [126] Y. Wang, Y.M. Kim, R. Langer, In vivo degradation characteristics of poly(glycerol sebacate), *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **2003**, 192–197, DOI:10.1002/jbm.a.10534.
- [127] Y. Li, G.A. Thouas, H. Shi, Q. Chen, Enzymatic and oxidative degradation of poly(polyol sebacate), *Journal of Biomaterials Applications*, **2013**, 28, 1138–1150, DOI:10.1177/0885328213499195.
- [128] I. Pomerantseva, N. Krebs, A. Hart, C.M. Neville, A.Y. Huang, C.A. Sundback, Degradation behavior of poly(glycerol sebacate), *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **2009**, 91A, 1038–1047, DOI:10.1002/jbm.a.32327.
- [129] M. Shi, J. Steck, X. Yang, G. Zhang, J. Yin, Z. Suo, Cracks outrun erosion in degradable polymers, *Extreme Mechanics Letters*, **2020**, 40, 100978, DOI:10.1016/J.EML.2020.100978.
- [130] N.M. Krook, I.H. Jaafar, T. Sarkhosh, C. LeBlon, J.P. Coulter, S.S. Jedlicka, In vitro examination of poly(glycerol sebacate) degradation kinetics: effects of porosity and cure temperature, *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, **2019**, 69, 535–543, DOI:10.1080/00914037.2019.1596907.
- [131] R. Rai, M. Tallawi, J.A. Roether, R. Detsch, N. Barbani, E. Rosellini, J. Kaschta, D.W. Schubert, A.R. Boccaccini, Sterilization effects on the physical properties and cytotoxicity of poly(glycerol sebacate), *Materials Letters*, **2013**, 105, 32–35, DOI:<https://doi.org/10.1016/j.matlet.2013.04.024>.
- [132] M. Gigli, M. Fabbri, N. Lotti, R. Gamberini, B. Rimini, A. Munari, Poly(butylene succinate)-based polyesters for biomedical applications: A review, *European Polymer Journal*, **2016**, 75, 431–460, DOI:10.1016/J.EURPOLYMJ.2016.01.016.
- [133] M. Piatek-Hnat, K. Bomba, J. Peksiński, A. Kozłowska, J.G. Sośnicki, T.J. Idzik, D. Piwowarska, J. Janik, Influence of e-Beam Irradiation on the Physicochemical Properties of Poly(polyol Succinate-co-Butylene Succinate) Ester Elastomers, *Materials*, **2020**, 13, 3196, DOI:10.3390/MA13143196.
- [134] S. Gorgani, A. Zargar Kharazi, S. Haghjooy Javanmard, M. Rafiinia, Improvement of Endothelial Cell Performance in an Optimized Electrospun Pre-polyglycerol Sebacate-Poly Lactic Acid Scaffold for Reconstruction of Intima in Coronary Arteries, *Journal of Polymers and the Environment*, **2020**, 28, 2352–2363, DOI:10.1007/s10924-020-01749-0.

BIBLIOGRAFIA

- [135] E.M. Jeffries, R.A. Allen, J. Gao, M. Pesce, Y. Wang, Highly elastic and suturable electrospun poly(glycerol sebacate) fibrous scaffolds, *Acta Biomaterialia*, **2015**, 18, 30–39, DOI:10.1016/J.ACTBIO.2015.02.005.
- [136] Y. Wu, L. Wang, X. Zhao, S. Hou, B. Guo, P.X. Ma, Self-healing supramolecular bioelastomers with shape memory property as a multifunctional platform for biomedical applications via modular assembly, *Biomaterials*, **2016**, 104, 18–31, DOI:10.1016/J.BIOMATERIALS.2016.07.011.
- [137] B. Wang, P. Ji, Y. Ma, J. Song, Z. You, S. Chen, Bacterial cellulose nanofiber reinforced poly(glycerol-sebacate) biomimetic matrix for 3D cell culture, *Cellulose*, **2021**, 28, 8483–8492, DOI:10.1007/s10570-021-04053-9.
- [138] Y. Jia, W. Wang, X. Zhou, W. Nie, L. Chen, C. He, Synthesis and characterization of poly(glycerol sebacate)-based elastomeric copolyesters for tissue engineering applications, *Polymer Chemistry*, **2016**, 7, 2553–2564, DOI:10.1039/C5PY01993A.
- [139] M. Wang, D. Lei, Z. Liu, S. Chen, L. Sun, Z. Lv, P. Huang, Z. Jiang, Z. You, A poly(glycerol sebacate) based photo/thermo dual curable biodegradable and biocompatible polymer for biomedical applications, *Journal of Biomaterials Science*, **2017**, 28, 1728–1739, DOI:10.1080/09205063.2017.1348927.
- [140] B. Xu, Y. Li, C. Zhu, W.D. Cook, J. Forsythe, Q. Chen, Fabrication, mechanical properties and cytocompatibility of elastomeric nanofibrous mats of poly(glycerol sebacate), *European Polymer Journal*, **2015**, 64, 79–92, DOI:10.1016/J.EURPOLYMJ.2014.12.008.
- [141] Q. Chen, S. Liang, G.A. Thouas, Synthesis and characterisation of poly(glycerol sebacate)-co-lactic acid as surgical sealants, *Soft Matter*, **2011**, 7, 6484–6492, DOI:10.1039/c1sm05350g.
- [142] Y. Li, W. Huang, W.D. Cook, Q. Chen, A comparative study on poly(xylitol sebacate) and poly(glycerol sebacate): Mechanical properties, biodegradation and cytocompatibility, *Biomedical Materials (Bristol)*, **2013**, 8, DOI:10.1088/1748-6041/8/3/035006.
- [143] H.J. Wu, M.H. Hu, H.Y. Tuan-Mu, J.J. Hu, Preparation of aligned poly(glycerol sebacate) fibrous membranes for anisotropic tissue engineering, *Materials Science and Engineering: C*, **2019**, 100, 30–37, DOI:10.1016/J.MSEC.2019.02.098.
- [144] C.N. Hsu, P.Y. Lee, H.Y. Tuan-Mu, C.Y. Li, J.J. Hu, Fabrication of a mechanically anisotropic poly(glycerol sebacate) membrane for tissue engineering, *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, **2018**, 106, 760–770, DOI:10.1002/JBM.B.33876.
- [145] Z.R. You, M.H. Hu, H.Y. Tuan-Mu, J.J. Hu, Fabrication of poly(glycerol sebacate)

BIBLIOGRAFIA

- fibrous membranes by coaxial electrospinning: Influence of shell and core solutions, *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **2016**, 63, 220–231, DOI:10.1016/J.JMBBM.2016.06.022.
- [146] R. Martín-Cabezuelo, J.C. Rodríguez-Hernández, G. Vilariño-Feltrer, A. Vallés-Lluch, Role of Curing Temperature of Poly(Glycerol Sebacate) Substrates on Protein-Cell Interaction and Early Cell Adhesion, *Polymers*, **2021**, 13, 382, DOI:10.3390/POLYM13030382.
- [147] M. Ghafarzadeh, M. Kharaziha, M. Atapour, Bilayer micro-arc oxidation-poly (glycerol sebacate) coating on AZ91 for improved corrosion resistance and biological activity, *Progress in Organic Coatings*, **2021**, 161, 106495, DOI:10.1016/J.PORGCOAT.2021.106495.
- [148] D. Singh, A.J. Harding, E. Albadawi, F.M. Boissonade, J.W. Haycock, F. Claeysens, Additive manufactured biodegradable poly(glycerol sebacate methacrylate) nerve guidance conduits, *Acta Biomaterialia*, **2018**, 78, 48–63, DOI:10.1016/J.ACTBIO.2018.07.055.
- [149] J. Fu, X. Ding, C.E.T. Stowell, Y.L. Wu, Y. Wang, Slow degrading poly(glycerol sebacate) derivatives improve vascular graft remodeling in a rat carotid artery interposition model, *Biomaterials*, **2020**, 257, 120251, DOI:10.1016/J.BIOMATERIALS.2020.120251.
- [150] J.L. Ifkovits, R.F. Padera, J.A. Burdick, Biodegradable and radically polymerized elastomers with enhanced processing capabilities, *Biomedical Materials*, **2008**, 3, 034104, DOI:10.1088/1748-6041/3/3/034104.
- [151] B. Xiao, W. Yang, D. Lei, J. Huang, Y. Yin, Y. Zhu, Z. You, F. Wang, S. Sun, PGS Scaffolds Promote the In Vivo Survival and Directional Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Restoring the Morphology and Function of Wounded Rat Uterus, *Advanced Healthcare Materials*, **2019**, 8, 1801455, DOI:10.1002/ADHM.201801455.
- [152] A. Mahdavi, L. Ferreira, C. Sundback, J.W. Nichol, E.P. Chan, D.J.D. Carter, C.J. Bettinger, S. Patanavanich, L. Chignozha, E. Ben-Joseph, A. Galakatos, H. Pryor, I. Pomerantseva, P.T. Masiakos, W. Faquin, A. Zumbuehl, S. Hong, J. Borenstein, J. Vacanti, R. Langer, J.M. Karp, A biodegradable and biocompatible gecko-inspired tissue adhesive, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2008**, 105, 2307–2312, DOI:10.1073/PNAS.0712117105.
- [153] Z.-J.J. Sun, C. Chen, M.-Z.Z. Sun, C.-H.H. Ai, X.-L.L. Lu, Y.-F.F. Zheng, B.-F.F. Yang, D.-L.L. Dong, The application of poly (glycerol–sebacate) as biodegradable drug carrier, *Biomaterials*, **2009**, 30, 5209–5214, DOI:10.1016/J.BIOMATERIALS.2009.06.007.
- [154] S.H. Zaky, K.W. Lee, J. Gao, A. Jensen, K. Verdelis, Y. Wang, A.J. Almarza, C. Sfeir, Poly (glycerol sebacate) elastomer supports bone regeneration by its mechanical properties being closer to osteoid tissue rather than to mature bone, *Acta Biomaterialia*,

BIBLIOGRAFIA

- 2017**, 54, 95–106, DOI:10.1016/J.ACTBIO.2017.01.053.
- [155] K. Choi, J.L. Kuhn, M.J. Ciarelli, S.A. Goldstein, The elastic moduli of human subchondral, trabecular, and cortical bone tissue and the size-dependency of cortical bone modulus, *Journal of Biomechanics*, **1990**, 23, 1103–1113, DOI:10.1016/0021-9290(90)90003-L.
- [156] C.T. McKee, J.A. Last, P. Russell, C.J. Murphy, Indentation Versus Tensile Measurements of Young's Modulus for Soft Biological Tissues, *Tissue Engineering Part B: Reviews*, **2011**, 17, 155–164, DOI:10.1089/TEN.TEB.2010.0520.
- [157] M.E. Kolewe, H. Park, C. Gray, X. Ye, R. Langer, L.E. Freed, 3D Structural Patterns in Scalable, Elastomeric Scaffolds Guide Engineered Tissue Architecture, *Advanced Materials*, **2013**, 25, 4459–4465, DOI:10.1002/ADMA.201301016.
- [158] N. Masoumi, K.L. Johnson, M.C. Howell, G.C. Engelmayr, Valvular interstitial cell seeded poly(glycerol sebacate) scaffolds: Toward a biomimetic in vitro model for heart valve tissue engineering, *Acta Biomaterialia*, **2013**, 9, 5974–5988, DOI:10.1016/J.ACTBIO.2013.01.001.
- [159] C. Zhu, A.E. Rodda, V.X. Truong, Y. Shi, K. Zhou, J.M. Haynes, B. Wang, W.D. Cook, J.S. Forsythe, Increased Cardiomyocyte Alignment and Intracellular Calcium Transients Using Micropatterned and Drug-Releasing Poly(Glycerol Sebacate) Elastomers, *ACS Biomaterials Science and Engineering*, **2018**, 4, 2494–2504, DOI:10.1021/acsbiomaterials.8b00084.
- [160] Q.Z. Chen, H. Ishii, G.A. Thouas, A.R. Lyon, J.S. Wright, J.J. Blaker, W. Chrzanowski, A.R. Boccaccini, N.N. Ali, J.C. Knowles, S.E. Harding, An elastomeric patch derived from poly(glycerol sebacate) for delivery of embryonic stem cells to the heart, *Biomaterials*, **2010**, 31, 3885–3893, DOI:10.1016/j.biomaterials.2010.01.108.
- [161] R. Rai, M. Tallawi, N. Barbani, C. Frati, D. Madeddu, S. Cavalli, G. Graiani, F. Quaini, J.A. Roether, D.W. Schubert, E. Rosellini, A.R. Boccaccini, Biomimetic poly(glycerol sebacate) (PGS) membranes for cardiac patch application, *Materials Science and Engineering C*, **2013**, 33, 3677–3687, DOI:10.1016/j.msec.2013.04.058.
- [162] G.C. Engelmayr, M. Cheng, C.J. Bettinger, J.T. Borenstein, R. Langer, L.E. Freed, Accordion-like honeycombs for tissue engineering of cardiac anisotropy, *Nature Materials*, **2008**, 7, 1003–1010, DOI:10.1038/nmat2316.
- [163] A. Jean, G.C. Engelmayr, Finite element analysis of an accordion-like honeycomb scaffold for cardiac tissue engineering, *Journal of Biomechanics*, **2010**, 43, 3035–3043, DOI:10.1016/j.jbiomech.2010.06.032.
- [164] M. Radisic, H. Park, T.P. Martens, J.E. Salazar-Lazaro, W. Geng, Y. Wang, R. Langer, L.E. Freed, G. Vunjak-Novakovic, Pre-treatment of synthetic elastomeric scaffolds by

BIBLIOGRAFIA

- cardiac fibroblasts improves engineered heart tissue, *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **2008**, 86A, 713–724, DOI:10.1002/JBM.A.31578.
- [165] R.A. Neal, A. Jean, H. Park, P.B. Wu, J. Hsiao, G.C. Engelmayr, R. Langer, L.E. Freed, Three-dimensional elastomeric scaffolds designed with cardiac-mimetic structural and mechanical features, *Tissue Engineering - Part A*, **2013**, 19, 793–807, DOI:10.1089/ten.tea.2012.0330.
- [166] R. Khosravi, C.A. Best, R.A. Allen, C.E.T. Stowell, E. Onwuka, J.J. Zhuang, Y.U. Lee, T. Yi, M.R. Bersi, T. Shinoka, J.D. Humphrey, Y. Wang, C.K. Breuer, Long-Term Functional Efficacy of a Novel Electrospun Poly(Glycerol Sebacate)-Based Arterial Graft in Mice, *Annals of Biomedical Engineering*, **2016**, 44, 2402–2416, DOI:10.1007/s10439-015-1545-7.
- [167] R. Rai, M. Tallawi, C. Frati, A. Falco, A. Gervasi, F. Quaini, J.A. Roether, T. Hochburger, D.W. Schubert, L. Seik, N. Barbani, L. Lazzeri, E. Rosellini, A.R. Boccaccini, Bioactive Electrospun Fibers of Poly(glycerol sebacate) and Poly(ϵ -caprolactone) for Cardiac Patch Application, *Advanced Healthcare Materials*, **2015**, 4, 2012–2025, DOI:10.1002/adhm.201500154.
- [168] M. Tallawi, D.C. Zebrowski, R. Rai, J.A. Roether, D.W. Schubert, M. El Fray, F.B. Engel, K.E. Aifantis, A.R. Boccaccini, Poly(Glycerol Sebacate)/Poly(Butylene Succinate-Butylene Dilinoleate) Fibrous Scaffolds for Cardiac Tissue Engineering, *Tissue Engineering Part C*, **2015**, 21, 585–596, DOI:10.1089/TEN.TEC.2014.0445.
- [169] L. Vogt, L.R. Rivera, L. Liverani, A. Piegat, M. El Fray, A.R. Boccaccini, Poly(ϵ -caprolactone)/poly(glycerol sebacate) electrospun scaffolds for cardiac tissue engineering using benign solvents, *Materials Science and Engineering: C*, **2019**, 103, 109712, DOI:10.1016/J.MSEC.2019.04.091.
- [170] R. Ravichandran, J.R. Venugopal, S. Sundarrajan, S. Mukherjee, R. Sridhar, S. Ramakrishna, Minimally invasive injectable short nanofibers of poly(glycerol sebacate) for cardiac tissue engineering, *Nanotechnology*, **2012**, 23, 385102, DOI:10.1088/0957-4484/23/38/385102.
- [171] D.J. Stuckey, H. Ishii, Q.Z. Chen, A.R. Boccaccini, U. Hansen, C.A. Carr, J.A. Roether, H. Jawad, D.J. Tyler, N.N. Ali, K. Clarke, S.E. Harding, Magnetic Resonance Imaging Evaluation of Remodeling by Cardiac Elastomeric Tissue Scaffold Biomaterials in a Rat Model of Myocardial Infarction, *Tissue Engineering Part A*, **2010**, 16, 3395–3402, DOI:10.1089/TEN.TEA.2010.0213.
- [172] E.N. Feins, Y. Lee, E.D. O’Cearbhaill, N. V. Vasilyev, S. Shimada, I. Friehs, D. Perrin, P.E. Hammer, H. Yamauchi, G. Marx, A. Gosline, V. Arabagi, J.M. Karp, P.J. Del Nido, A growth-accommodating implant for paediatric applications, *Nature Biomedical Engineering* 2017 1:10, **2017**, 1, 818–825, DOI:10.1038/s41551-017-0142-5.

BIBLIOGRAFIA

- [173] P.M. Crapo, J. Gao, Y. Wang, Seamless tubular poly(glycerol sebacate) scaffolds: High-yield fabrication and potential applications, *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **2008**, 86A, 354–363, DOI:10.1002/JBM.A.31598.
- [174] J. Gao, P.M. Crapo, Y. Wang, Macroporous Elastomeric Scaffolds with Extensive Micropores for Soft Tissue Engineering, *Tissue Engineering*, **2006**, 12, 917–925, DOI:10.1089/ten.2006.12.917.
- [175] K.W. Lee, D.B. Stolz, Y. Wang, Substantial expression of mature elastin in arterial constructs, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2011**, 108, 2705–2710, DOI:10.1073/pnas.1017834108.
- [176] J. Gao, A.E. Ensley, R.M. Nerem, Y. Wang, Poly(glycerol sebacate) supports the proliferation and phenotypic protein expression of primary baboon vascular cells, *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, **2007**, 83, 1070–1075, DOI:10.1002/jbm.a.31434.
- [177] P.M. Crapo, Y. Wang, Physiologic compliance in engineered small-diameter arterial constructs based on an elastomeric substrate, *Biomaterials*, **2010**, 31, 1626–1635, DOI:10.1016/j.biomaterials.2009.11.035.
- [178] D. Motlagh, J. Yang, K.Y. Lui, A.R. Webb, G.A. Ameer, Hemocompatibility evaluation of poly(glycerol-sebacate) in vitro for vascular tissue engineering, *Biomaterials*, **2006**, 27, 4315–4324, DOI:10.1016/j.biomaterials.2006.04.010.
- [179] R.A. Allen, W. Wu, M. Yao, D. Dutta, X. Duan, T.N. Bachman, H.C. Champion, D.B. Stolz, A.M. Robertson, K. Kim, J.S. Isenberg, Y. Wang, Nerve regeneration and elastin formation within poly(glycerol sebacate)-based synthetic arterial grafts one-year post-implantation in a rat model, *Biomaterials*, **2014**, 35, 165–173, DOI:10.1016/j.biomaterials.2013.09.081.
- [180] W. Wu, R.A. Allen, Y. Wang, Fast-degrading elastomer enables rapid remodeling of a cell-free synthetic graft into a neoartery, *Nature Medicine*, **2012**, 18, 1148–1153, DOI:10.1038/nm.2821.
- [181] C.G. Jeong, S.J. Hollister, A comparison of the influence of material on in vitro cartilage tissue engineering with PCL, PGS, and POC 3D scaffold architecture seeded with chondrocytes, *Biomaterials*, **2010**, 31, 4304–4312, DOI:10.1016/j.biomaterials.2010.01.145.
- [182] D. Lin, B. Cai, L. Wang, L. Cai, Z. Wang, J. Xie, Q.X. Lv, Y. Yuan, C. Liu, S.G. Shen, A viscoelastic PEGylated poly(glycerol sebacate)-based bilayer scaffold for cartilage regeneration in full-thickness osteochondral defect, *Biomaterials*, **2020**, 253, 120095, DOI:10.1016/j.biomaterials.2020.120095.
- [183] Y. Deng, X. Bi, H. Zhou, Z. You, Y. Wang, P. Gu, X. Fan, W. Yadong, G. Ping,

BIBLIOGRAFIA

- F. Xianqun, Repair of Critical-Sized Bone Defects With Anti-MIR-31-Expressing Bone Marrow Stromal Stem Cells And Poly(Glycerol Sebacate) Scaffolds, *European Cells and Materials*, **2014**, 27, 13–25, DOI:10.22203/eCM.v027a02.
- [184] B. Liang, Q. Shi, J. Xu, Y.M. Chai, J.G. Xu, Poly (Glycerol Sebacate)-Based Bio-Artificial Multiporous Matrix for Bone Regeneration, *Frontiers in Chemistry*, **2020**, 8, 1097, DOI:10.3389/fchem.2020.603577.
- [185] S.H. Zaky, K.W. Lee, J. Gao, A. Jensen, J. Close, Y. Wang, A.J. Almaraz, C. Sfeir, Poly(Glycerol Sebacate) Elastomer: A Novel Material for Mechanically Loaded Bone Regeneration, *Tissue Engineering Part A*, **2013**, 20, 45–53, DOI:10.1089/TEN.TEA.2013.0172.
- [186] B. Jian, W. Wu, Y. Song, N. Tan, C. Ma, Microporous elastomeric membranes fabricated with polyglycerol sebacate improved guided bone regeneration in a rabbit model, *International Journal of Nanomedicine*, **2020**, 14, 2683–2692, DOI:10.2147/IJN.S192167.
- [187] T. Hadlock, C. Sundback, D. Hunter, M. Cheney, J.P. Vacanti, A Polymer Foam Conduit Seeded with Schwann Cells Promotes Guided Peripheral Nerve Regeneration, *Tissue Engineering*, **2000**, 6, 119–127, DOI:10.1089/107632700320748.
- [188] C.W. Yeh, L.W. Wang, H.C. Wu, Y.K. Hsieh, J. Wang, M.H. Chen, T.W. Wang, Development of biomimetic micro-patterned device incorporated with neurotrophic gradient and supportive Schwann cells for the applications in neural tissue engineering, *Biofabrication*, **2017**, 9, 015024, DOI:10.1088/1758-5090/AA5EF2.
- [189] J. Hu, D. Kai, H. Ye, L. Tian, X. Ding, S. Ramakrishna, X.J. Loh, Electrospinning of poly(glycerol sebacate)-based nanofibers for nerve tissue engineering, *Materials Science and Engineering: C*, **2017**, 70, 1089–1094, DOI:10.1016/J.MSEC.2016.03.035.
- [190] A. Saudi, S.M. Zebarjad, H. Alipour, E. Katouezadeh, A. Alizadeh, M. Rafienia, A study on the role of multi-walled carbon nanotubes on the properties of electrospun Poly(Caprolactone)/Poly(Glycerol sebacate) scaffold for nerve tissue applications, *Materials Chemistry and Physics*, **2022**, 282, 125868, DOI:10.1016/J.MATCHEMPHYS.2022.125868.
- [191] W.L. Neeley, S. Redenti, H. Klassen, S. Tao, T. Desai, M.J. Young, R. Langer, A microfabricated scaffold for retinal progenitor cell grafting, *Biomaterials*, **2008**, 29, 418–426, DOI:10.1016/J.BIOMATERIALS.2007.10.007.
- [192] S. Redenti, W.L. Neeley, S. Rompani, S. Saigal, J. Yang, H. Klassen, R. Langer, M.J. Young, Engineering retinal progenitor cell and scrollable poly(glycerol-sebacate) composites for expansion and subretinal transplantation, *Biomaterials*, **2009**, 30, 3405–3414, DOI:10.1016/j.biomaterials.2009.02.046.
- [193] F. Ghosh, W.L. Neeley, K. Arnér, R. Langer, Selective Removal of Photoreceptor Cells

BIBLIOGRAFIA

- In Vivo* Using the Biodegradable Elastomer Poly(Glycerol Sebacate), *Tissue Engineering Part A*, **2011**, 17, 1675–1682, DOI:10.1089/ten.tea.2008.0450.
- [194] C.D. Pritchard, K.M. Arnér, R.S. Langer, F.K. Ghosh, Retinal transplantation using surface modified poly(glycerol-co-sebacic acid) membranes, *Biomaterials*, **2010**, 31, 7978–7984, DOI:10.1016/j.biomaterials.2010.07.026.
- [195] A.M. Wieland, C.A. Sundback, A. Hart, K. Kulig, P.T. Masiakos, C.J. Hartnick, Poly(glycerol sebacate)-engineered plugs to repair chronic tympanic membrane perforations in a chinchilla model, *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, **2010**, 143, 127–133, DOI:10.1016/j.otohns.2010.01.025.
- [196] C.A. Sundback, J. McFadden, A. Hart, K.M. Kulig, A.M. Wieland, M.J.N. Pereira, I. Pomerantseva, C.J. Hartnick, P.T. Masiakos, Behavior of poly(glycerol sebacate) plugs in chronic tympanic membrane perforations, *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, **2012**, 100B, 1943–1954, DOI:10.1002/jbm.b.32761.
- [197] H.I. Pryor, E. O’Doherty, A. Hart, G. Owens, D. Hoganson, J.P. Vacanti, P.T. Masiakos, C.A. Sundback, Poly(glycerol sebacate) films prevent postoperative adhesions and allow laparoscopic placement, *Surgery*, **2009**, 146, 490–497, DOI:10.1016/J.SURG.2009.04.012.
- [198] Z.J. Sun, C.W. Sun, B. Sun, X.L. Lu, D.L. Dong, The Polycondensing Temperature rather than Time Determines the Degradation and Drug Release of Poly(Glycerol–Sebacate) Doped with 5-Fluorouracil, *Journal of Biomaterials Science*, **2012**, 23, 833–841, DOI:10.1163/092050611X562157.
- [199] Z.J. Sun, B. Sun, C.W. Sun, L.B. Wang, X. Xie, W.C. Ma, X.L. Lu, D.L. Dong, A poly(glycerol-sebacate-(5-fluorouracil-1-acetic acid)) polymer with potential use for cancer therapy, *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, **2012**, 27, 18–30, DOI:10.1177/0883911511431876.
- [200] Z.J. Sun, B. Sun, R. Bin Tao, X. Xie, X.L. Lu, D.L. Dong, A poly(glycerol–sebacate–curcumin) polymer with potential use for brain gliomas, *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **2013**, 101A, 253–260, DOI:10.1002/JBM.A.34319.
- [201] B. Louage, L. Tack, Y. Wang, B.G. De Geest, Poly(glycerol sebacate) nanoparticles for encapsulation of hydrophobic anti-cancer drugs, *Polymer Chemistry*, **2017**, 8, 5033–5038, DOI:10.1039/C6PY02192A.
- [202] I.S. Tobias, H. Lee, G.C. Engelmayr, D. Macaya, C.J. Bettinger, M.J. Cima, Zero-order controlled release of ciprofloxacin-HCl from a reservoir-based, bioresorbable and elastomeric device, *Journal of Controlled Release*, **2010**, 146, 356–362, DOI:10.1016/J.JCONREL.2010.05.036.

BIBLIOGRAFIA

- [203] B. Yang, W. Lv, Y. Deng, Drug loaded poly(glycerol sebacate) as a local drug delivery system for the treatment of periodontal disease, *RSC Advances*, **2017**, 7, 37426–37435, DOI:10.1039/C7RA02796F.
- [204] M.C. Jen, K. Baler, A.R. Hood, S. Shin, L.D. Shea, G.A. Ameer, Sustained, localized transgene expression mediated from lentivirus-loaded biodegradable polyester elastomers, *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **2013**, 101A, 1328–1335, DOI:10.1002/JBM.A.34449.
- [205] K.-W. Lee, N.R. Johnson, J. Gao, Y. Wang, Human progenitor cell recruitment via SDF-1 α coacervate-laden PGS vascular grafts, *Biomaterials*, **2013**, 34, 9877–9885, DOI:10.1016/J.BIOMATERIALS.2013.08.082.
- [206] K. Wierzchowski, M. Kawka, M. Wrzecionek, J. Urbanek, A. Pietrosiuk, K. Sykłowska-Baranek, A. Gadomska-Gajadur, M. Pilarek, Stress-Induced Intensification of Deoxyshikonin Production in *Rindera graeca* Hairy Root Cultures with Ester-Based Scaffolds, *Plants*, **2022**, 11, 3462, DOI:10.3390/PLANTS11243462.
- [207] M.T. Morgan, M.A. Carnahan, C.E. Immoos, A.A. Ribeiro, S. Finkelstein, S.J. Lee, M.W. Grinstaff, Dendritic Molecular Capsules for Hydrophobic Compounds, *Journal of the American Chemical Society*, **2003**, 125, 15485–15489, DOI:10.1021/ja0347383.
- [208] M.A. Carnahan, C. Middleton, J. Kim, T. Kim, M.W. Grinstaff, Hybrid dendritic-linear polyester-ethers for in situ photopolymerization, *Journal of the American Chemical Society*, **2002**, 124, 5291–5293, DOI:10.1021/ja025576y.
- [209] N.R. Luman, T. Kim, M.W. Grinstaff, Dendritic polymers composed of glycerol and succinic acid: Synthetic methodologies and medical applications, *Pure and Applied Chemistry*, **2004**, 76, 1375–1385, DOI:10.1351/pac200476071375.
- [210] S.H.M. Söntjens, D.L. Nettles, M.A. Carnahan, L.A. Setton, M.W. Grinstaff, Biodendrimer-based hydrogel scaffolds for cartilage tissue repair, *Biomacromolecules*, **2006**, 7, 310–316, DOI:10.1021/bm050663e.
- [211] M. Agach, S. Marinkovic, B. Estrine, V. Nardello-Rataj, Biosourced lauroyl poly(glycerol-succinate) oligoesters modified by copolymerizable solvents: A wasteless and eco-friendly surfactants properties enhancement, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **2018**, 536, 88–95, DOI:10.1016/J.COLSURFA.2017.07.033.
- [212] Ž. Marian, Analysis of the most important methods of investigations of polymeric materials surface free energy, *Polimery*, **2007**, 52, 760–767, DOI:10.2/JQUERY.MIN.JS.
- [213] X.J. Loh, A. Abdul Karim, C. Owh, Poly(glycerol sebacate) biomaterial: synthesis and biomedical applications, *Royal Society of Chemistry*, **2015**, DOI:10.1039/c5tb01048a.

BIBLIOGRAFIA

- [214] M. Muir, DMSO - Many Uses, Much Controversy, Alternative and Complementary Therapies, **1996**, 2, 230–235, DOI:10.1089/ACT.1996.2.230.
- [215] K. Capriotti, J.A. Capriotti, Onychomycosis treated with a dilute povidone–iodine/dimethyl sulfoxide preparation, International Medical Case Reports Journal, **2015**, 8, 231–233, DOI:10.2147/IMCRJ.S90775.
- [216] G.M. Madruga, L.Z. Crivellenti, S. Borin-Crivellenti, C.A. Cintra, L.G. Gomes, P.R. Spiller, Comparative use of dimethyl sulphoxide (DMSO) in different animal species, Veterinárni Medicína, **2017**, 62 (2017), 179–185, DOI:10.17221/176/2015-VETMED.
- [217] A. Gadomska-Gajadhur, M. Wrzecionek, P. Ruśkowski, M. Cieloch, P.441656 (zgłoszenie patentowe), Materiał chłonny PGS, zwłaszcza opatrunkowy, zawierający substancję aktywną, sposób otrzymywania materiału chłonnego PGS i zastosowanie, n.d.
- [218] O. Platnieks, S. Gaidukovs, V. Kumar Thakur, A. Barkane, S. Beluns, Bio-based poly (butylene succinate): Recent progress, challenges and future opportunities, European Polymer Journal, **2021**, 161, 110855, DOI:10.1016/J.EURPOLYMJ.2021.110855.
- [219] T. Mezger, The Rheology Handbook, Vincentz Network, Hannover, **2020**, DOI:10.1515/9783748603702/HTML.
- [220] T.P. Nigra, G.R. Martin, H. Eagle, The effect of environmental pH on collagen synthesis by cultured cells, Biochemical and Biophysical Research Communications, **1973**, 53, 272–281, DOI:10.1016/0006-291X(73)91430-7.
- [221] F. Madeo, T. Eisenberg, S. Büttner, C. Ruckenstuhl, G. Kroemer, Spermidine: A novel autophagy inducer and longevity elixir, Autophagy, **2010**, 6, 160–162, DOI:10.4161/AUTO.6.1.10600.
- [222] X. Wang, Q. Xie, D. Gao, X. Ye, Z. Deng, H. Zhang, Similarity and Diversity: Cocrystallization of Baricitinib with Four C4-Dicarboxylic Acids, Crystal Growth and Design, **2022**, 22, 3218–3227, DOI:10.1021/acs.cgd.2c00067.
- [223] Y.T. Liu, P.H. Gong, F.Q. Xiao, S. Shao, D.Q. Zhao, M.M. Yan, X.W. Yang, Chemical Constituents and Antioxidant, Anti-Inflammatory and Anti-Tumor Activities of Melilotus officinalis (Linn.) Pall, Molecules 2018, Vol. 23, Page 271, **2018**, 23, 271, DOI:10.3390/MOLECULES23020271.
- [224] M.K.C. Mannava, K. Suresh, A. Nangia, Enhanced Bioavailability in the Oxalate Salt of the Anti-Tuberculosis Drug Ethionamide, Crystal Growth and Design, **2016**, 16, 1591–1598, DOI:10.1021/acs.cgd.5b01700.
- [225] Z. Li, B.S. Yang, M. Jiang, M. Eriksson, E. Spinelli, N. Yee, C. Senanayake, A practical solid form screen approach to identify a pharmaceutical glutaric acid cocrystal for

development, *Organic Process Research and Development*, **2009**, 13, 1307–1314, DOI:10.1021/op900137j.

- [226] R. Baruah, A. Kumar, R.R. Ujjwal, S. Kedia, A. Ranjan, U. Ojha, Recyclable Thermosets Based on Dynamic Amidation and Aza-Michael Addition Chemistry, *Macromolecules*, **2016**, 49, 7814–7824, DOI:10.1021/acs.macromol.6b01807.

SPIS TABEL

Tabela 1 Porównane warunków syntezy poliestrów gliceryny z kwasów dikarbkosylowych i gliceryny	23
Tabela 2 Porównanie warunków syntezy poliestrów gliceryny z bezwodników kwasowych i gliceryny	26
Tabela 3 Porównanie warunków syntezy poliestrów gliceryny katalizowanej enzymatycznie	27
Tabela 4 Porównanie warunków katalizowanej syntezy poliestrów gliceryny	28
Tabela 5 Porównanie warunków syntezy z wykorzystaniem reaktorów mikrofalowych.....	29
Tabela 6 Porównanie parametrów syntezy i sieciowania chemicznego PGS.....	32
Tabela 7 Pasma w spektroskopii FTIR charakterystyczne w poliestrach gliceryny.....	40
Tabela 8 Przesunięcia chemiczne węgli metinowych acyloglicerydów PGS (¹³ C NMR, 75 MHz, DMSO-d ₆)[113].....	40
Tabela 9 Właściwości mechaniczne poliestrów gliceryny	42
Tabela 10 Wykaz odczynników chemicznych	55
Tabela 11 Skład mieszaniny reakcyjnej wstępnych syntez PGS w reaktorze 50 mL.....	58
Tabela 12 Skład mieszaniny reakcyjnej wstępnych syntez PGSu w reaktorze 50 mL.....	59
Tabela 13 Skład mieszaniny reakcyjnej wstępnych syntez PGS katalizowanych PTSA	59
Tabela 14 Parametry procesów syntezy PGS w reaktorze 600 mL	60
Tabela 15 Parametry syntez PGB w reaktorze 50 mL	64
Tabela 16 Zawartość amin w roztworach do sieciowania chemicznego poli(butenodianu gliceryny).....	67
Tabela 17 Wzory stosowane w obliczeniach na podstawie widm NMR.....	68
Tabela 18 Podstawowe parametry eksperymentów magnetycznego rezonansu jądrowego.....	69
Tabela 19 Wyniki chromatografii wykluczenia produktów polikondensacji kwasu sebacynowego z gliceryną pod chłodnicą zwrotną, %A – procentowy udział powierzchni piku	80
Tabela 20 Przesunięcia chemiczne charakterystycznych ugrupowań strukturalnych poli(sebacynianu gliceryny)	83
Tabela 21 Wyniki wraz z niepewnościami obliczeń wykonanymi na podstawie widm ¹³ C NMR-NOE polimeru otrzymanego z kwasu sebacynowego pod chłodnicą zwrotną (oznaczenia Tabela 8 i Tabela 17).....	83
Tabela 22 Różnica pomiędzy przereagowaniem a wartością teoretycznego przereagowania krytycznego w punkcie żelowania w PGS zsyntezowanym z kwasu sebacynowego pod chłodnicą zwrotną	84
Tabela 23 Przereagowanie na podstawie masy odebranej wody w polikondensacji kwasu sebacynowego i gliceryny....	86
Tabela 24 Wyniki chromatografii wykluczenia produktów kondensacji kwasu sebacynowego z gliceryną z aparatem Deana-Starka, %A – procentowy udział powierzchni piku	87
Tabela 25 Wyniki wraz z niepewnościami obliczeń wykonanymi na podstawie widm ¹³ C NMR-NOE polimeru otrzymanego z kwasu sebacynowego z aparatem Deana-Starka (oznaczenia Tabela 8 i Tabela 17)....	88

SPIS TABEL

Tabela 26 Różnica pomiędzy przereagowaniem a wartością teoretycznego przereagowania krytycznego w punkcie żelowania w PGS syntezowanym z kwasu sebacynowego z aparatem Deana-Starka	88
Tabela 27 Polidispersyjność, średni liczbowo i średni wagowo ciężar cząsteczkowy obliczone na podstawie teorii Flory'ego-Stockmayera w PGS syntezowanym z kwasu sebacynowego z aparatem Deana-Starka.....	90
Tabela 28 Wyniki chromatografii wykluczenia produktów polikondensacji sebacynianu dimetylu z gliceryną pod chłodnicą zwrotną, %A – procentowy udział powierzchni pików	92
Tabela 29 Wyniki wraz z niepewnościami obliczeń wykonanymi na podstawie widm ¹³ C NMR-NOE polimeru otrzymanego z sebacynianu dimetylu pod chłodnicą zwrotną (oznaczenia Tabela 8 i Tabela 17)	93
Tabela 30 Różnica pomiędzy przereagowaniem a wartością teoretycznego przereagowania krytycznego w punkcie żelowania PGS syntezowanego z sebacynianu dimetylu pod chłodnicą zwrotną	94
Tabela 31 Przereagowanie na podstawie masy odebranego metanolu w polikondensacji sebacynianu dimetylu .	96
Tabela 32 Wyniki chromatografii wykluczenia produktów polikondensacji sebacynianu dimetylu z gliceryną z aparatem Deana-Starka, %A – procentowy udział powierzchni pików	96
Tabela 33 Wyniki wraz z niepewnościami obliczeń wykonanymi na podstawie widm ¹³ C NMR-NOE polimeru otrzymanego z sebacynianu dimetylu z aparatem Deana-Starka (oznaczenia Tabela 8 i Tabela 17)....	97
Tabela 34 Różnica pomiędzy przereagowaniem a wartością teoretycznego przereagowania krytycznego w punkcie żelowania PGS syntezowanego z sebacynianu dimetylu z aparatem Dean-Starka	97
Tabela 35 Wyniki chromatografii wykluczenia produktów polikondensacji kwasu bursztynowego z gliceryną pod chłodnicą zwrotną, %A – procentowy udział powierzchni pików	102
Tabela 36 Przesunięcia chemiczne charakterystycznych ugrupowań strukturalnych poli(bursztynianu gliceryny)....	102
Tabela 37 Wyniki wraz z niepewnościami obliczeń wykonanymi na podstawie widm ¹³ C NMR-NOE polimeru otrzymanego z kwasu bursztynowego pod chłodnicą zwrotną (oznaczenia Tabela 8 i Tabela 17).....	103
Tabela 38 Różnica pomiędzy przereagowaniem a wartością teoretycznego przereagowania krytycznego w punkcie żelowania polimeru syntezowanego z kwasu bursztynowego pod chłodnicą zwrotną	103
Tabela 39 Przereagowanie substratów na podstawie masy odebranej wody w polikondensacji kwasu bursztynowego.	105
Tabela 40 Wyniki chromatografii wykluczenia produktów polikondensacji kwasu bursztynowego z gliceryną z aparatem Deana-Starka, %A – procentowy udział powierzchni pików	106
Tabela 41 Wyniki wraz z niepewnościami obliczeń wykonanymi na podstawie widm ¹³ C NMR-NOE polimeru otrzymanego z kwasu bursztynowego z aparatem Deana-Starka (oznaczenia Tabela 8 i Tabela 17) .	106
Tabela 42 Różnica pomiędzy przereagowaniem a wartością teoretycznego przereagowania krytycznego w punkcie żelowania PGSu syntezowanego z kwasu sebacynowego z aparatem Deana-Starka.....	107
Tabela 43 Polidispersyjność, średni liczbowo ciężar cząsteczkowy, średni wagowo ciężar cząsteczkowy obliczone na podstawie teorii Flory'ego-Stockmayera w PGSu syntezowanym z kwasu bursztynowego z aparatem Deana-Starka	107
Tabela 44 Wyniki chromatografii wykluczenia produktów polikondensacji bursztynianu dimetylu pod chłodnicą zwrotną, %A – procentowy udział powierzchni pików.....	111
Tabela 45 Wyniki wraz z niepewnościami obliczeń wykonanymi na podstawie widm ¹³ C NMR-NOE polimeru otrzymanego z bursztynianu dimetylu pod chłodnicą zwrotną (oznaczenia Tabela 8 i Tabela 17)	111
Tabela 46 Różnica pomiędzy przereagowaniem a wartością teoretycznego przereagowania krytycznego w punkcie żelowania PGSu syntezowanego z bursztynianu dimetylu pod chłodnicą zwrotną	112

SPIS TABEL

Tabela 47 Przereagowanie na podstawie masy odebranego metanolu w polikondensacji bursztynianu dimetylu.....	113
Tabela 48 Wyniki chromatografii wykluczenia produktów polikondensacji bursztynianu dimetylu z gliceryną z aparatem Deana-Starka, %A – procentowy udział powierzchni pików	114
Tabela 49 Wyniki wraz z niepewnościami obliczeń wykonanymi na podstawie widm ¹³ C NMR-NOE PGSu otrzymanego z bursztynianu dimetylu z aparatem Deana-Starka (oznaczenia Tabela 8 i Tabela 17).	115
Tabela 50 Różnica w punktach procentowych pomiędzy przereagowaniem a wartością teoretycznego przereagowania krytycznego w punkcie żelowania PGSu syntezowanego z bursztynianu dimetylu z aparatem Dean-Starka	115
Tabela 51 Wyniki chromatografii wykluczenia produktów polikondensacji bezwodnika bursztynowego z gliceryną pod chłodnicą zwrotną, gdzie %A – procentowy udział powierzchni pików	119
Tabela 52 Wyniki wraz z niepewnościami obliczeń wykonanymi na podstawie widm ¹³ C NMR-NOE polimeru otrzymanego z bezwodnika bursztynowego z aparatem Deana-Starka (oznaczenia Tabela 8 i Tabela 17) ...	119
Tabela 53 Różnica pomiędzy przereagowaniem a wartością teoretycznego przereagowania krytycznego w punkcie żelowania PGSu syntezowanego z bursztynianu dimetylu z aparatem Dean-Starka	120
Tabela 54 Wyniki chromatografii wykluczenia produktów polikondensacji bezwodnika bursztynowego z gliceryną z aparatem Deana-Starka, %A – procentowy udział powierzchni pików	122
Tabela 55 Wyniki wraz z niepewnościami obliczeń wykonanymi na podstawie widm ¹³ C NMR-NOE PGSu otrzymanego z bezwodnika bursztynowego z aparatem Deana-Starka (oznaczenia Tabela 8 i Tabela 17).....	123
Tabela 56 Różnica pomiędzy przereagowaniem a wartością teoretycznego przereagowania krytycznego w punkcie żelowania PGSu syntezowanego z bezwodnika bursztynowego z aparatem Dean-Starka	123
Tabela 57 Postać próbek przed i po sieciowaniu prepolimerów PGS i PGSu.....	127
Tabela 58 Wyniki analizy DSC sieciowania termicznego prepolimerów PGS i PGSu	127
Tabela 59 Testowanie koncepcji chemicznej syntezy PGS.....	132
Tabela 60 Wartości eksperymentalne oraz obliczone przereagowania grup karboksylowych modelowanej syntezy PGS	136
Tabela 61 Analiza ANOVA modelu syntezy PGS	138
Tabela 62 Porównanie folii PGS i PGSu po powiększeniu skali prasowania	147
Tabela 63 Równowagowy współczynnik pęcznienia wraz z niepewnością pomiaru folii PGS i PGSu	149
Tabela 64 Właściwości mechaniczne folii PGS i PGSu	152
Tabela 65 Wyniki otrzymane w statycznej próbie rozciągania zregenerowanej folii PGSu	155
Tabela 66 Wyniki degradacji wraz z niepewnością pomiarową	156
Tabela 67 Zbiorcze wyniki analizy cytotoksyczności wytworzonych folii.....	159
Tabela 68 Przesunięcia chemiczne ugrupowań występujących w strukturze poli(butenodianu gliceryny)	163
Tabela 69 Macierz planu eksperymentu w zmiennych naturalnych i kodowanych wraz z wynikami eksperymentalnymi i obliczonymi	166
Tabela 70 Współczynniki regresji i ANOVA modeli opisujących syntezę żywicy PGB	168
Tabela 71 Wyniki modelowane i eksperymentalne syntezy PGB w warunkach optymalnych.....	169
Tabela 72 Porównanie wyników syntezy PGB w różnej skali	170
Tabela 73 Wydajność addycji oraz zawartość fazy usieciowanej względem ilości użytej aminy	175
Tabela 74 Zawartość procentowa pierwiastków określona na podstawie analizy elementarnej	176
Tabela 75 Temperatura przejścia szklistego polimeru, produktu addycji oraz produktu wygrzania	176

SPIS RYSUNKÓW

Tabela 76 Równowagowy współczynnik pęcznienia wygrzanego produktu addycji TETA do PBG.....	178
Tabela 77 Wyniki wraz z niepewnością pomiarową degradacji produktu addycji TETA do PGB.....	179

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1 Liczba prac w bazie Web of Science (dostęp z dnia 25.03.2023) na przestrzeni lat w tematyce poliesterów gliceryny i poli(sebacynianu gliceryny).....	20
Rysunek 2 Przereagowanie krytyczne względem stosunku molowego grup hydroksylowych do grup karboksylowych w polikondensacji gliceryny i kwasów dikarboksylowych, linia niebieska i pomarańczowa modele według Teorii Carothersa, linia żółta i zielona modele według Teorii Flory'ego-Stockmayera.....	38
Rysunek 3 Moduł sprężystości ludzkich tkanek, opracowanie własne na podstawie źródeł[155,156].....	46
Rysunek 4 Reaktor własnego projektu, 1 – korpusu reaktora (Hastelloy C276), 2 – pokrywa reaktora (PTFE), 3 – długi króciec (PTFE), 4 – krótki króciec (PTFE).....	57
Rysunek 5 Plan badań wstępnych syntezy poli(sebacynianu gliceryny).....	78
Rysunek 6 Widma FTIR polimeru syntezowanego z kwasu sebacynowego pod chłodnicą zwrotną, (OH/COOH): A: linia niebieska – gliceryna, linia czerwona – kwas sebacynowy, linia zielona – PGS(1,00); B: linia niebieska – PGS(0,50), linia czerwona – PGS(1,00), linia zielona – PGS(2,00);	79
Rysunek 7 Chromatogram polimeru syntezowanego z kwasu sebacynowego i gliceryny pod chłodnicą zwrotną przy równomolowym stosunku grup funkcyjnych	81
Rysunek 8 Widmo ¹ H HMR polimeru zsyntezowanego z kwasu sebacynowego pod chłodnicą zwrotną (OH/COOH 2,00), wraz z przypisanymi sygnałami (oznaczenia Tabela 8)	82
Rysunek 9 Widmo ¹³ C NMR-NOE polimeru zsyntezowanego z kwasu sebacynowego pod chłodnicą zwrotną (OH/COOH 2,00), wraz z przypisanymi sygnałami (oznaczenia Tabela 8)	82
Rysunek 10 Przereagowanie poszczególnych grup funkcyjnych w reakcji kwasu sebacynowego z gliceryną pod chłodnicą zwrotną przy stosunkach grup funkcyjnych: 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 (oznaczenia Tabela 17).....	84
Rysunek 11 Zawartości charakterystycznych elementów strukturalnych PGS otrzymanego z kwasu sebacynowego i gliceryny pod chłodnicą zwrotną przy stosunku grup funkcyjnych: 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 (oznaczenia Tabela 8 i Tabela 17).....	85
Rysunek 12 Wartości przereagowania poszczególnych grup w reakcji kwasu sebacynowego z gliceryną z aparatem Deana-Starka w stosunków grup funkcyjnych OH/COOH: 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 (oznaczenia Tabela 17)	89
Rysunek 13 Zawartości charakterystycznych elementów strukturalnych PGS otrzymanego w reakcji kwasu sebacynowego z aparatem Deana-Starka przy stosunku grup funkcyjnych: 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 (oznaczenia Tabela 8 i Tabela 17).....	89
Rysunek 14 Widma FTIR polimeru syntezowanego z sebacynianu dimetylu pod chłodnicą zwrotną (OH/COOH): A: linia niebieska – gliceryna, linia czerwona – sebacynian dimetylu, linia zielona – PGS(1,00); B: linia niebieska – PGS(0,50), linia czerwona – PGS(1,00), linia zielona – PGS(2,00);	91
Rysunek 15 Przereagowania poszczególnych grup w reakcji sebacynianu dimetylu z gliceryną pod chłodnicą zwrotną przy stosunkach grup funkcyjnych: 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 (oznaczenia Tabela 17)	94

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 16 Zawartości charakterystycznych elementów struktury PGS otrzymanego w reakcji sebacynianu dimetylu z gliceryną pod chłodnicą zwrotną przy stosunkach grup funkcyjnych: 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 (oznaczenia Tabela 8 i Tabela 17).....	95
Rysunek 17 Przereagowanie poszczególnych grup w reakcji sebacynianu dimetylu z gliceryną z aparatem Deana-Starka przy stosunku grup funkcyjnych: 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 (oznaczenia Tabela 17).....	98
Rysunek 18 Zawartości charakterystycznych elementów struktury PGS otrzymanego w reakcji sebacynianu dimetylu z gliceryną z aparatem Deana-Starka przy stosunkach grup funkcyjnych: 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 (oznaczenia Tabela 8 i Tabela 17).....	99
Rysunek 19 Plan badań wstępnych syntez poli(bursztynianu gliceryny).....	99
Rysunek 20 Widma FTIR polimeru syntezowanego z kwasu bursztynowego pod chłodnicą zwrotną (OH/COOH): A: linia niebieska – gliceryna, linia czerwona – kwas bursztynowy, linia zielona – PGSu(1,00); B: linia niebieska – PGSu(0,50), linia czerwona – PGSu(1,00), linia zielona – PGSu(2,00);	101
Rysunek 21 Wartości przereagowania poszczególnych grup w reakcji kwasu bursztynowego z gliceryną pod chłodnicą zwrotną przy stosunku grup funkcyjnych: 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 (oznaczenia Tabela 17).....	104
Rysunek 22 Zawartości charakterystycznych elementów struktury PGSu otrzymanego w reakcji kwasu bursztynowego z gliceryną pod chłodnicą zwrotną przy stosunku grup funkcyjnych: 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 (oznaczenia Tabela 8 i Tabela 17).....	105
Rysunek 23 Przereagowanie poszczególnych grup w reakcji kwasu bursztynowego z gliceryną z aparatem Deana-Starka przy stosunkach grup funkcyjnych: 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 (oznaczenia Tabela 17).....	108
Rysunek 24 Zawartości charakterystycznych elementów struktury PGSu otrzymanego w reakcji kwasu bursztynowego z aparatem Deana-Starka przy stosunkach grup funkcyjnych: 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 (oznaczenia Tabela 8 i Tabela 17).....	109
Rysunek 25 Widma FTIR polimeru syntezowanego z bursztynianu dimetylu pod chłodnicą zwrotną (OH/COOMe): A: linia niebieska – gliceryna, linia czerwona – bursztynian dimetylu, linia zielona – PGSu (1,00); B: linia niebieska – PGSu (0,50), linia czerwona – PGSu (1,00), linia zielona – PGSu (2,00);	110
Rysunek 26 Przereagowanie poszczególnych grup w reakcji bursztynianu dimetylu z gliceryną pod chłodnicą zwrotną przy stosunku grup funkcyjnych: 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 (oznaczenia Tabela 17)	112
Rysunek 27 Zawartości charakterystycznych elementów struktury PGSu otrzymanego w reakcji bursztynianu dimetylu z gliceryną pod chłodnicą zwrotną przy stosunkach grup funkcyjnych: 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 (oznaczenia Tabela 8 i Tabela 17).....	113
Rysunek 28 Przereagowane poszczególnych grup w reakcji bursztynianu dimetylu z gliceryną z aparatem Deana-Starka przy stosunku grup funkcyjnych: 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 (oznaczenia Tabela 17)	116
Rysunek 29 Zawartości charakterystycznych elementów struktury PGSu otrzymanego w reakcji bursztynianu dimetylu z gliceryną z aparatem Deana-Starka przy stosunku grup funkcyjnych: 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 (oznaczenia Tabela 8 i Tabela 17).....	116
Rysunek 30 Widma FTIR polimeru syntezowanego z bezwodnika bursztynowego pod chłodnicą zwrotną (OH/COOH): A: linia niebieska – gliceryna, linia czerwona – bezwodnik bursztynowy, linia zielona – PGSu(1,00); B: linia niebieska – PGSu(0,50), linia czerwona – PGSu(1,00), linia zielona – PGSu (2,00).....	118
Rysunek 31 Wartości przereagowania poszczególnych grup w reakcji bezwodnika bursztynowego z gliceryną pod chłodnicą zwrotną przy stosunkach grup funkcyjnych: 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 (oznaczenia Tabela 17) .	121

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 32 Zawartości charakterystycznych elementów struktury PGSu otrzymanego w reakcji bezwodnika bursztynowego z gliceryną pod chłodnicą zwrotną w stosunkach grup funkcyjnych: 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 (oznaczenia Tabela 8 i Tabela 17).....	121
Rysunek 33 Wartości przereagowania poszczególnych grup w reakcji bezwodnika bursztynowego z gliceryną z aparatem Deana-Starka przy stosunkach grup funkcyjnych: 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 (oznaczenia Tabela 17)	124
Rysunek 34 Zawartości charakterystycznych elementów struktury PGSu otrzymanego w reakcji bezwodnika bursztynowego z aparatem Deana-Starka przy stosunkach grup funkcyjnych: 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 (oznaczenia Tabela 8 i Tabela 17).....	125
Rysunek 35 Plan badań wstępnych sieciowania termicznego otrzymanych prepolimerów.....	126
Rysunek 36 Termogramy DSC poli(sebacynianu gliceryny) sieciowanego w naczyniu otwartym, linia ciągła OH/COOH 1,00, linia przerywana OH/COOH 1,50	128
Rysunek 37 Termogram TGA poli(sebacynianu gliceryny) sieciowanego w naczyniu otwartym (OH/COOH 1,00).....	130
Rysunek 38 Widma FTIR poli(bursztynianu gliceryny): po syntezie – linia zielona, po analizie do 53% ubytku masy – linia niebieska, po analizie do 65% ubytku masy – linia czerwona	130
Rysunek 39 Przereagowanie grup karboksylowych w zależności od temperatury i czasu polikondensacji PGS w reaktorze 600 mL	133
Rysunek 40 Powierzchnia odpowiedzi modelowana na podstawie wstępnych reakcji syntezy PGS w reaktorze 600 mL, zielony pCOOH 70–73%, niebieski pCOOH < 70%, czerwony pCOOH > 73%.....	135
Rysunek 41 Wykres Pareto modelu syntezy poli(sebacynianu gliceryny).....	137
Rysunek 42 Powierzchnia odpowiedzi opracowanego modelu opisującego syntezę PGS	138
Rysunek 43 Przereagowanie grup karboksylowych podczas symulacji procesu przemysłowego bez mycia reaktora	139
Rysunek 44 Porównanie czasu trwania syntezy poli(sebacynianu gliceryny) w reaktorze 600 mL i 2 L	140
Rysunek 45 Przereagowanie grup karboksylowych w zależności od czasu syntezy PGSu w reaktorze 2 L, czas mierzony od stopienia reagentów.....	141
Rysunek 46 Przereagowanie grup karboksylowych oraz procentowy udział acyloglicerydów w czasie syntezy PGS w 120°C.....	142
Rysunek 47 Przereagowanie grup funkcyjnych i udział triacyloglicerydów w czasie syntezy PGS w 120°C.....	143
Rysunek 48 Przereagowanie grup karboksylowych oraz procentowy udział acyloglicerydów w czasie syntezy PGSu w 145°C, czas mierzony od stopienia reagentów	144
Rysunek 49 Zdjęcia produktów prasowania PGS, A – nieusieciowany, B – usieciowany z defektami, C – sieciowany w warunkach optymalnych, D – krążki wycięte z folii otrzymanych w warunkach optymalnych.....	145
Rysunek 50 Zawartość fazy usieciowanej w foliach PGS i PGSu w zależności od czasu prasowania	146
Rysunek 51 Widmo FTIR folii poli(sebacynian gliceryny) – czerwona linia, poli(bursztynian gliceryny) – niebieska linia	147
Rysunek 52 Kąt zwilżania wodą (w) i diiodometanem (d) folii PGS i PGSu	148
Rysunek 53 Swobodna energia powierzchniowa, wraz ze składową polarną i dyspersyjną folii PGS i PGSu....	149
Rysunek 54 Równowagowy współczynnik pęcznienia folii PGS i PGSu	150
Rysunek 55 Krzywa naprężenie-odkształcenie folii PGS i PGSu w statycznej próbie rozciągania.....	151

SPIS SCHEMATÓW

Rysunek 56 Logarytm modułu zachowawczego w funkcji temperatury w folii PGS i PGSu	152
Rysunek 57 Współczynnik tłumienia w funkcji temperatury folii PGS i PGSu	153
Rysunek 58 Badanie samoregeneracji próbek po tygodniu: A – PGS, B – PGS rozciągnięty, C – PGSu, D – PGSu rozciągnięty	154
Rysunek 59 Wyniki degradacji folii PGS i PGSu	156
Rysunek 60 Wyniki badań cytotoksyczność folii PGS przed i po wymywaniu metanolem	157
Rysunek 61 Wyniki badań cytotoksyczność folii PGSu przed i po wymywaniu metanolem	158
Rysunek 62 Plan badań opracowania procesu otrzymywania żywicy PGB dedykowanej do addycji aza-Michaela	160
Rysunek 63 Widmo FTIR poli(butenodanu gliceryny), linia niebieska – gliceryna, linia czerwona – bezwodnik maleinowy, linia zielona – poli(butenodanu gliceryny)	162
Rysunek 64 Fragment widma ¹ H NMR poli(butenodanu gliceryny) z oznaczeniem charakterystycznych sygnałów (oznaczenia Tabela 68)	163
Rysunek 65 Fragment widma ¹³ C NMR-NOE poli(butenodanu gliceryny) z oznaczeniem charakterystycznych sygnałów (oznaczenia Tabela 68)	164
Rysunek 66 „Czarna skrzynka” syntezy żywicy poli(butenodanu gliceryny)	164
Rysunek 67 Wykresy Pareto matematycznych modeli do optymalizacji syntez żywic PGB	167
Rysunek 68 Przereagowanie grup karboksylowych oraz procentowy udział acyloglicerydów w czasie syntezy PGB	171
Rysunek 69 Plan badań addycji aza-Michaela do żywicy poli(butenodanu gliceryny)	172
Rysunek 70 Widmo FTIR produktu (niebieski) addycji TETA (czerwony) do PGB (zielony)	174
Rysunek 71 Termogram DSC próbki poli(butenodanu gliceryny) po addycji trietylenotetraaminy	174
Rysunek 72 Równowagowy współczynnik pęcznienia wygrzanego produktu addycji TETA do PGB w porównaniu do folii PGS i PGSu	177
Rysunek 73 Degradacja produktów addycji TETA do PGB	179
Rysunek 74 Przeżywalność mysich fibroblastów L929 w teście bezkontaktowym (XTT),	180

SPIS SCHEMATÓW

Schemat 1 Polikondensacja gliceryny i kwasu dikarboksylowego	22
Schemat 2 Polikondensacja gliceryny i bezwodnika kwasowego	25
Schemat 3 Enzymatyczna polikondensacja gliceryny i diestru	26
Schemat 4 Uproszczona synteza rdzenia, monoestru oraz pierwszej generacji dendrymeru PGSu	30
Schemat 5 Addycja aza-Michaela aminy do butenodanu dimetylu	34
Schemat 6 Addycja 3-amino-1-propanolu (zielony) do poliestru kwasu butenodiowego (czerwony), utworzone wiązanie C-N (niebieski), wiązania wodorowe (linia kropkowana), opracowanie własne na podstawie [102]	35
Schemat 7 Dwa typy polireakcji stopniowych (pominięto produkt małowcząsteczkowy), od góry: polireakcja dwóch monomerów o różnych grupach funkcyjnych; polireakcja jednego monomeru o różnych grupach funkcyjnych (opracowanie własne na podstawie [103])	35
Schemat 8 Polikondensacja gliceryny i dikwasu	36

Schemat 9 Uproszczona struktura poliestru gliceryny (niebieski) i kwasu dikarboksylowego (czerwony), linie zielone obrazują wiązania wodorowe między wybranymi grupami.....	39
Schemat 10 Mechanizm estryfikacji Fischera.....	132
Schemat 11 Aminy wykorzystywane do sieciowania poli(butenodianu gliceryny).....	171
Schemat 12 Reakcja PGB z aminą, R – poliestr, R' – poliestr/H, R'' – łańcuch aminy.....	173
Schemat 13 Addycja diaminy (niebieski) do poli(butenodianu gliceryny), R – poliestr, R' – łańcuch alifatyczny aminy.....	175

SPIS DOROBKU NAUKOWEGO

Spis publikacji w czasopismach z listy filadelfijskiej, pogrubieniem wyróżniono prace w tematyce rozprawy doktorskiej. Sumaryczny wskaźnik IF wynosi 47,869. Sumarycznie punkty MNiE wynoszą 1 300. Indeks Hirscha wynosi 6 (Scopus, 21.04.2023).

1. K. Wierzchowski, M. Kawka, M. Wrzecionek, J. Urbanek, A. Pietrosiuk, K. Sykłowska-Baranek, A. Gadomska-Gajadthur, M. Pilarek, Stress-Induced Intensification of Deoxyshikonin Production in *Rindera graeca* Hairy Root Cultures with Ester-Based Scaffolds, *Plants*, **2022**, 11, 3462, DOI: 10.3390/plants11243462
2. **M. Wrzecionek, K. Kolankowski, A. Gadomska-Gajadthur, Synthesis of Poly(glycerol butenedioate) – PGB– Unsaturated Polyester toward Biomedical Applications, *ACS Omega*, 2022, 7, 25171-25178, DOI: 10.1021/acsomega.2c01934**
3. **K. Kolankowski, A. Gadomska-Gajadthur, M. Wrzecionek, P. Ruśkowski, Mathematically described model of poly(glycerol maleate) cross-linking process using triethylenetetramine addition, *Polymers for Advanced Technologies*, 2022, 33, 1298-1306, DOI: 10.1002/pat.5602**
4. A. Gadomska-Gajadthur, A. Bandzerewicz, M. Wrzecionek, P. Ruśkowski, Biobased poly (glycerol citrate) synthesis optimization via design of experiments, *Polymers for Advanced Technologies*, **2021**, 32, 3982-3994, DOI: 10.1002/pat.5498
5. M. Wrzecionek, A. Bandzerewicz, E. Dutkowska, J. Dulnik, P. Denis, A. Gadomska-Gajadthur, Poly (glycerol citrate)-polylactide nonwovens toward tissue engineering applications, *Polymers for Advanced Technologies*, **2021**, 32, 3955-3966, DOI: 10.1002/pat.5407
6. **M. Wrzecionek, P. Ruśkowski, A. Gadomska-Gajadthur, Mathematically described preparation process of poly(glycerol succinate) resins and elastomers—meeting science with industry, *Polymers for Advanced Technologies*, 2021, 32, 2042-2051, DOI: 10.1002/pat.5233**

7. M. Wrzecionek, G. Matyszcak, A. Bandzerewicz, P. Ruśkowski, A. Gadomska-Gajadthur, Kinetics of polycondensation of citric acid with glycerol based on a genetic algorithm, *Organic Process Research & Development*, **2021**, 25, 271-282, DOI: 10.1021/acs.oprd.0c00492
8. **M. Wrzecionek, J. Howis, P. H. Marek, P. Ruśkowski, A. Gadomska-Gajadthur, The catalyst-free polytransesterification for obtaining linear PGS optimized with use of 2² factorial design, Chemical and Process Engineering, 2021, 42, 43-52, DOI: 10.24425/cpe.2021.137338**
9. D. Kolbuk, O. Jeznach, M. Wrzecionek, A. Gadomska-Gajadthur, Poly(Glycerol Succinate) as an Eco-Friendly Component of PLLA and PLCL Fibres towards Medical Applications, *Polymers*, **2020**, 12, 1713, DOI: 10.3390/polym12081731
10. **G. Matyszcak, M. Wrzecionek, A. Gadomska-Gajadthur, P. Ruśkowski, Kinetics of polycondensation of sebacic acid with glycerol, Organic Process Research & Development, 2020, 24, 1104-1111, DOI: 10.1021/acs.oprd.0c00110**
11. **M. Wrzecionek, J. Howis, P. Ruśkowski, A. Gadomska-Gajadthur, Optimizing the conditions of PGSu synthesis with simplex method, Chemical and Process Engineering, 2020, 41, 119-128, DOI: 10.24425/cpe.2020.132535**
12. P. Denis, Michał Wrzecionek, Agnieszka Gadomska-Gajadthur, Paweł Sajkiewicz, Poly(Glycerol Sebacate)–Poly(l-Lactide) Nonwovens. Towards Attractive Electrospun Material for Tissue Engineering, *Polymers*, **2019**, 11, 2113, DOI: 10.3390/polym11122113
13. T. Wojciechowski, A. Rozmysłowska-Wojciechowska, G. Matyszcak, M. Wrzecionek, A. Olszyna, A. Peter, A. Mihaly-Cozmata, C. Nicula, L. Mihaly-Cozmata, S. Podsiadło, D. Basiak, W. Ziemkowska, A. Jastrzebska, Ti₂C MXene Modified with Ceramic Oxide and Noble Metal Nanoparticles: Synthesis, Morphostructural Properties, and High Photocatalytic Activity, *Inorganic chemistry*, **2019**, 58, 7602-7614, DOI: 10.1021/acs.inorgchem.9b01015
14. **A. Gadomska-Gajadthur, M. Wrzecionek, G. Matyszcak, P. Piętowski, M. Więclaw, P. Ruśkowski, Optimization of Poly (glycerol sebacate) Synthesis for Biomedical Purposes with the Design of Experiments, Organic Process Research & Development, 2018, 22, 1793-1800, DOI: 10.1021/acs.oprd.8b00306**
15. M. Bialoglowski, D. Jastrzebski, M. Wrzecionek, D. Brzuska, G. Matyszcak, S. Podsiadło, Formation and thermal decomposition of oxynitride germanium compounds, *Crystal Research and Technology*, **2015**, 50, 769-772, DOI: 10.1002/crat.201500058

Spis patentów, pogrubieniem wyróżniono prace w tematyce rozprawy doktorskiej.

1. A. Gadomska-Gajadthur, P. Ruśkowski, M. Wrzecionek, K. Kolankowski, Atrament do druku 3D w technologii reaktywnego atramentu (RIP), sposób jego wytwarzania i utwardzania oraz jego zastosowanie, **2022**, PL 241750
2. **A. Gadomska-Gajadthur, P. Ruśkowski, L. Synoradzki, M. Wrzecionek, D. Kolbuk-Konieczny, O. Jeznach, M. Budnicka, M. Szymaniak, Sposób otrzymywania poli(bursztynianu glicerolu), 2021, PL 238248**
3. A. Gadomska-Gajadthur, M. Budnicka, P. Ruśkowski, L. Synoradzki, M. Szymaniak, M. Wrzecionek, Sposób hydrofilizacji polilaktydowego substytutu kości gąbczastej, **2021**, PL 236858
4. A. Gadomska-Gajadthur, P. Ruśkowski, M. Wrzecionek, E. Dutkowska, M. Więclaw, Sposób wytwarzania poli(cytrynianu gliceryny), **2021**, PL 239157
5. **A. Gadomska-Gajadthur, P. Ruśkowski, L. Synoradzki, M. Wrzecionek, G. Matyszcak, J. Stadnik, K. Jastrzębska, Sposób wytwarzania prepolimeru poli(sebacynianu glicerolu), 2020, PL 234639**

Spis zgłoszeń patentowych, pogrubieniem wyróżniono prace w tematyce rozprawy doktorskiej.

1. A. Gadomska-Gajadthur, A. Kołakowska, P. Ruśkowski, J. Łobasiuk, K. Kolankowski, M. Wrzecionek, Sposób wytwarzania polilaktydowego substytutu kości zmodyfikowanego chitozanem, **2022**, P.440821
2. **A. Gadomska-Gajadthur, M. Wrzecionek, P. Ruśkowski, M. Cieloch, Materiał chłonny PGS, zwłaszcza opatrunkowy, zawierający substancję aktywną, sposób otrzymywania materiału chłonnego PGS i zastosowanie, 2022, P.441656**
3. **A. Gadomska-Gajadthur, M. Wrzecionek, K. Kolankowski, P. Ruśkowski, M. Kwidzyński, A. Kołakowska, A. Bandzerewicz, Atrament do druku 3D w technologii reaktywnego atramentu RIP oraz do formowania kształtek poprzez wylanie do form, sposób jego wytwarzania i utwardzania oraz jego zastosowanie, 2021, P.438010**
4. **M. Pilarek, K. Wierzchowski, A. Gadomska-Gajadthur, M. Wrzecionek, M. Kawka, A. Pietrosiuk, K. Sykłowska-Baranek, Zastosowanie biodegradowalnych polimerów do intensyfikacji proliferacji i unieruchamiania biomasy roślinnej oraz intensyfikacji produkcji i ekstrakcji *in situ* metabolitów roślinnych, w hodowlach *in vitro*, 2021, P.439617**

5. **A. Gadomska-Gajadthur, P. Ruśkowski, M. Łabęcka, K. Łojek, U. Stodulska, M. Wrzecionek, M. Więclaw, Sposób wytwarzania rusztowania komórkowego o dużej elastyczności, P.433698**

Spis rozdziałów monografii naukowych, pogrubieniem wyróżniono prace w tematyce rozprawy doktorskiej.

1. **M. Wrzecionek, K. Kolankowski, A. Gadomska-Gajadthur, A brief review about glycerol polyesters for biomedical uses, EYEC MONOGRAPH: 10th European Young Engineers Conference, Politechnika Warszawska Wydział Inżynierii Chemicznej i Procesowej, 2022, 55-60, ISBN: 78-83-953822-0-8**
2. **K. Kolankowski, M. Wrzecionek, A. Gadomska-Gajadthur, Biomaterials as essential elements of tissue engineering, EYEC MONOGRAPH: 10th European Young Engineers Conference, Politechnika Warszawska Wydział Inżynierii Chemicznej i Procesowej, 2022, 27-31, ISBN: 78-83-953822-0-8**
3. **M. Wrzecionek, K. Kolankowski, A. Gadomska-Gajadthur, Testing two different synthetic pathways towards linear poly(glycerol sebacate) production, EYEC MONOGRAPH: 9th European Young Engineers Conference, Politechnika Warszawska Wydział Inżynierii Chemicznej i Procesowej, 2021, 96-101, ISBN: 978-83-936575-9-9**
4. **A. Gadomska-Gajadthur, M. Wrzecionek, P. Ruśkowski, Innowacyjny opatrunek z poli(sebacynianu gliceryny) do leczenia trudno gojących się ran, MODYFIKACJA POLIMERÓW STANI I PRESPEKTYWY W ROKU 2021, Wydawnictwo TEMPO s.c., 2021, 67-70 ISBN: 978-83-86520-25-1**
5. **P. Ruśkowski, M. Wrzecionek, P. Denis, P. Sajkiewicz, A. Gadomska-Gajadthur, Elektroprzędzenie włókien poli(sebacynian gliceryny)-poli(L-laktyd) do potencjalnych zastosowań w inżynierii tkankowej, MODYFIKACJA POLIMERÓW STANI I PRESPEKTYWY W ROKU 2021, Wydawnictwo TEMPO s.c., 2021, 299-303 ISBN: 978-83-86520-25-1**
6. **M. Wrzecionek, M. Więclaw, A. Gadomska-Gajadthur, Nić pajęczna jako biomateriał, Biomedycyna i zagadnienia pokrewne Tom 1, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o. o., 2019, 7-16, ISBN: 978-83-65932-69-3**
7. **M. Wrzecionek, M. Więclaw, A. Gadomska-Gajadthur, Poly(glycerol sebacate) as prepolymer material for biomedical applications – synthesis and purification method, EYEC MONOGRAPH: 8th European Young Engineers Conference, Politechnika**

Warszawska Wydział Inżynierii Chemicznej i Procesowej, 2019, 174-186, ISBN: 978-83-936575-7-5

8. M. Więclaw, M. Wrzecionek, A. Gadomska-Gajadur, P. Ruśkowski, Materiały termoczułe w chemii medycznej, Nauka, Badania i Doniesienia Naukowe 2019 Część 1, Idea Knowledge Future, **2019**, 464-474, ISBN: 978-83-951445-4-7
9. **P. Ruśkowski, M. Więclaw, M. Wrzecionek, A. Gadomska-Gajadur, Optymalizacja syntezy poli(bursztynianu gliceryny) do zastosowań biomedycznych, MODYFIKACJA POLIMERÓW STANI I PRESPEKTYWY W ROKU 2019, Wydawnictwo TEMPO s.c., 2019, 152-155, ISBN: 978-83-86520-24-4**
10. **P. Ruśkowski, M. Wrzecionek, M. Więclaw, A. Gadomska-Gajadur, Synteza liniowego poli(sebacynianu gliceryny), MODYFIKACJA POLIMERÓW STANI I PRESPEKTYWY W ROKU 2019, Wydawnictwo TEMPO s.c., 2019, 156-159, ISBN: 978-83-86520-24-4**
11. M. Wrzecionek, M. Szymaniak, A. Gadomska-Gajadur, Materiały hydrożelowe i ich zastosowanie w medycynie, Wybrane rozwiązania technologiczne w medycynie, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o. o., **2018**, 79-96, ISBN: 978-83-65932-40
12. M. Szymaniak, M. Wrzecionek, M. Budnicka, Sposoby biomineralizacji polimerowych implantów kostnych, Wybrane rozwiązania technologiczne w medycynie, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o. o., **2018**, 68-78, ISBN: 978-83-65932-40

Współautorstwo rozdziałów książki

New materials for photovoltaics, Wydawnictwo Naukowe PWN, **2018**, ISBN: 978-83-01-19658-5:

1. S. Podsiadło, M. Wrzecionek, Solar cells, 8-13
2. S. Podsiadło, P. Ostapowicz, M. Wrzecionek, The materials used in solar cells, 14-23
3. S. Podsiadło, K. Piętak, G. Matyszcak, M. Wrzecionek, Preparation methods for kesterite as a case example, 29-62
4. S. Podsiadło, G. Matyszcak, M. Wrzecionek, D. Jastrzębski, C. Jastrzębski, Methods of characterization, 63-87

Spis samodzielnie wygłoszonych prezentacji konferencyjnych, pogrubieniem wyróżniono prace w tematyce rozprawy doktorskiej.

1. **M. Wrzecieć, P. Denis, A. Gadomska-Gajadur, P. Sajkiewicz, Low temperature crosslinking PGS for electrospinning nonwovens with PLA, Online International Conference on Tissue Science, Stem Cell & Regenerative Medicine, 2022, konferencja międzynarodowa, wystąpienie ustne**
2. **M. Wrzecieć, K. Kolankowski, A. Gadomska-Gajadur, Developing and optimization of PGSu synthesis with the use of Design of Experiments methods, 10th European Young Engineers Conference, Warszawa, 2022, konferencja międzynarodowa, wystąpienie ustne**
3. **M. Wrzecieć, A. Bandzerewicz, A. Gadomska-Gajadur, Synthesis of poly(glycerol succinate) with simplex optimization, 9th European Young Engineers Conference, Warszawa, 2021, konferencja międzynarodowa, wystąpienie ustne**
4. **M. Wrzecieć, M. Więclaw, A. Gadomska-Gajadur, Materiały hydrożelowe dla medycyny, Interdyscyplinarna Konferencja Naukowa "Eureka 2019", Grodziszcz, 2019, konferencja krajowa, wystąpienie ustne**
5. **M. Wrzecieć, O. Jeznach, D. Kolbuk-Konieczny, M. Więclaw, P. Ruśkowski, A. Gadomska-Gajadur, Synthesis of poly(glycerol succinate) and electrospun fibres formation, 6th International Conference on Multifunctional, Hybrid and Nanomaterials, Sitges, 2019, konferencja międzynarodowa, prezentacja plakatu**
6. **M. Wrzecieć, M. Więclaw, P. Ruśkowski, A. Gadomska-Gajadur, The azo-Michael reaction as a method of modifying unsaturated polymers, 6th International Conference on Multifunctional, Hybrid and Nanomaterials, Sitges, 2019, konferencja międzynarodowa, prezentacja plakatu**
7. **M. Wrzecieć, M. Więclaw, A. Gadomska-Gajadur, Poly(glycerol sebacate) as prepolymer material for biomedical applications – synthesis and purification method, 8th European Young Engineers Conference, Warszawa, 2019, konferencja międzynarodowa, wystąpienie ustne**
8. **M. Wrzecieć, P. Denis, J. Sasiadek, A. Gadomska-Gajadur, Preparation of copolymer of poly(glycerol sebacate) and poly (L-lactide) and using it in the electrospinning method, 8th European Young Engineers Conference, Warszawa, 2019, konferencja międzynarodowa, prezentacja plakatu**

9. **M. Wrzecionek, P. Ruśkowski, A. Gadomska-Gajadur, Original synthesis and purification method for obtaining prePGS for biomedical applications, Frontiers in Polymer Science, Budapest, 2019 konferencja międzynarodowa, prezentacja plakatu**
10. M. Wrzecionek, M. Szymaniak, A. Gadomska-Gajadur, Materiały hydrożelowe i ich zastosowanie w medycynie, X Interdyscyplinarna Konferencja Naukowa TYGIEL, Lublin, 2018, konferencja krajowa, wystąpienie ustne
11. **M. Wrzecionek, M. Więclaw, M. Szymaniak, P. Ruśkowski, A. Gadomska-Gajadur, Synthesis of poly(glycerol sebacate) as a prepolymer, XII Copernican International Young Scientists Conference, Toruń, 2018, konferencja międzynarodowa, wystąpienie ustne**
12. M. Wrzecionek, G. Matyszcak, D.J. Jastrzębski, P. Hibner-Kulicka, J. Ulanski, S. Podsiadło, Synthesis nanopowder of kesterite and application in photovoltaic cells, EMRS Fall Meeting, Warszawa, 2017, konferencja międzynarodowa, wystąpienie ustne
13. M. Wrzecionek, D. Jastrzębski, P. Ostapowicz, G. Matyszcak, K. Piętak, D. Brzuska-Kamoda, S. Podsiadło, Synthesis of nano kesterite, EMRS Fall Meeting, Warszawa, 2016, konferencja międzynarodowa, prezentacja plakatu
14. M. Wrzecionek, P. Hibner-Kulicka, T. Plocinski, D. Brzuska-Kamoda, K. Piętak, G. Matyszcak, D. Jastrzębski, M. Białogłowski, J. Ulanski, S. Podsiadło, Functionalized kesterite for solar cells, EMRS Fall Meeting, Warszawa, 2016, konferencja międzynarodowa, wystąpienie ustne
15. M. Wrzecionek, M. Białogłowski, G. Matyszcak, P. Pietrzak, W. Gębicki, S. Podsiadło, Kesterite-metal composite nanoparticles, EMRS Fall Meeting, Warszawa, 2015, konferencja międzynarodowa, prezentacja plakatu