

Для цитирования:

Крутась Д.С., Заманова М.К., Федорова О.Ю., Новиков В.Т. Определение остаточного содержания растворителей в лактиде после его перекристаллизации. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2016. Т. 59. Вып. 5. С. 22-26.

For citation:

Krutas D.S., Zamanova M.K., Fedorova O.Yu., Novikov V.T. Determination of residual solvents in lactide after its recrystallization. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 2016. V. 59. N 5. P. 22-26.

УДК 543.544.33

Д.С. Крутась, М.К. Заманова, О.Ю. Федорова, В.Т. Новиков

Дарья Сергеевна Крутась (✉), Маргарита Каримовна Заманова, Оксана Юрьевна Федорова, Виктор Тимофеевич Новиков

Кафедра технологии органических веществ и полимерных материалов, Институт природных ресурсов, Национальный исследовательский Томский политехнический университет, пр. Ленина, 30, Томск, Российская Федерация, 634050

E-mail: krutas@tpu.ru (✉), m.k.zamanova@gmail.com, ksy.9308@mail.ru, vikt46@ya.ru

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТАТОЧНОГО СОДЕРЖАНИЯ РАСТВОРИТЕЛЕЙ В ЛАКТИДЕ ПОСЛЕ ЕГО ПЕРЕКРИСТАЛЛИЗАЦИИ

Описана методика определения остаточного количества растворителей в лактиде после перекристаллизации с помощью метода газовой хромато-масс-спектрометрии. Разработанная методика характеризуется простотой и линейностью анализа. Исследования специфичности, правильности, воспроизводимости и повторяемости показали, что методика пригодна для решения предполагаемых задач. Она позволяет идентифицировать и количественно определить достаточно малое содержание (от 72 мкг/мл) растворителей в лактиде.

Ключевые слова: лактид, перекристаллизация лактида, ГХ-МС

D.S. Krutas, M.K. Zamanova, O.Yu. Fedorova, V.T. Novikov

Daria S. Krutas (✉), Margarita K. Zamanova, Oksana Yu. Fedorova, Viktor T. Novikov

Department of technology of organic substances and polymer materials, Institute of Natural Resources, National Research Tomsk Polytechnic University, Lenin ave., 30, Tomsk, 634050, Russia

E-mail: krutas@tpu.ru (✉), m.k.zamanova@gmail.com, ksy.9308@mail.ru, vikt46@ya.ru

DETERMINATION OF RESIDUAL SOLVENTS IN LACTIDE AFTER ITS RECRYSTALLIZATION

This article describes a method for the determination of residual solvents in lactide after its recrystallization using gas chromatography-mass spectrometry. The developed method is simple and linear. Study of specificity, accuracy, repeatability and reproducibility showed that the method is suitable for solving presumed problems. It allows identifying and quantifying the sufficiently small content (from 72 µg/ml) of solvents in lactide.

Key words: lactide, lactide recrystallization, GC-MS

ВВЕДЕНИЕ

Лактид – циклический димер молочной кислоты, используется как мономер для синтеза биоразлагаемого полимера – полимолочной кислоты (ПМК) и сополимеров на ее основе. Этот полимер способен разлагаться под действием природных факторов без вреда для окружающей среды [1]. Кроме того, он обладает хорошими механическими свойствами, что позволяет использовать разные методы обработки: прессование, экструзию, литье под давлением, формование нитей разного назначения из расплава и раствора и т.д. [2].

Благодаря своим ценным свойствам ПМК может применяться в различных сферах: упаковка пищевых продуктов, производство текстильных нитей и нетканых материалов, электроника, сельское хозяйство и строительство [3, 4]. Так как ПМК биосовместима и нетоксична для человеческого организма, то на ее основе изготавливают изделия для сердечно-сосудистой, челюстно-лицевой и тканевой хирургии, урологии, ортопедии, трансплантологии, стоматологии и систем доставки лекарственных веществ [5-9].

Вследствие того, что примеси в лактиде существенно влияют на длину полимерной цепи и свойства самого полимера, для получения высокомолекулярной ПМК к чистоте лактида предъявляются жесткие требования (содержание примесей не более 100 ppm). Существует множество различных способов очистки лактида, однако в лаборатории основным из них является перекристаллизация с использованием органических растворителей [10, 11].

Цель настоящего исследования – разработка методики определения остаточного содержания растворителей в лактиде методом газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) после перекристаллизации.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В качестве стандартных веществ для приготовления рабочих растворов использовали этилацетат («х.ч.» по ГОСТ 22300-76, «ЭКОС-1», Россия), бензол («ч.д.а.» по ГОСТ 5955-75, «ЭКОС-1», Россия), толуол («ч.д.а.» по ГОСТ 5789-78, «ЭКОС-1», Россия), бутилацетат («х.ч.» по ГОСТ 22300-76, «ЭКОС-1», Россия), дихлорбензол («ч.д.а.» по ОКП 24 7112 8, «Krezol», Россия), ацетонитрил (сорт 0 по ТУ 6-09-14-2167-84, «Криохром», Россия); лактид, полученный из молочной кислоты фирмы M.C.D. Import&ExportGmbH (Германия) в присутствии катализатора ZnO. В качестве внутреннего стандарта брали тридекан (99,85%, ГСО 3680-87). Для расчета линейных индексов газохроматографи-

ческого удерживания использовали смесь *n*-алканов C₅ – C₃₂ (Agilent; Part.No. 5080-8716).

Количественное определение растворителей в лактиде проводили методом ГХ-МС на газовом хроматографе Agilent 7820 с масс-селективным детектором Agilent 5975 и малополярной колонкой DB-5MS (Agilent Technologies, США) с неподвижной фазой 5%-фенил-95%-метилполисилоксан. Длина колонки – 30 м, внутренний диаметр – 0,25 мм, толщина адсорбирующего слоя – 0,25 мкм.

Условия хроматографирования: начальная температура 60 °С (выдержка в течение 7 мин), повышение температуры со скоростью 10 °С/мин до 190 °С. Параметры работы масс-спектрометра: температура источника ионов – 230 °С, температура квадруполя – 150 °С, энергия ионизации – 70 эВ. Режим ввода пробы – с делением потока 1:10, объем вводимой пробы – 1 мкл. Газ-носитель – гелий, поток газа в колонке 20 мл/мин. Температура испарителя – 280 °С. Анализ осуществляли в режиме селективного ионного мониторинга (SIM) по выделенным ионам – 45; 56; 61; 78; 84; и 91 Да.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Идентификацию растворителей осуществляли по временам удерживания и характеристическим ионам, полученным в режиме сканирования (SCAN). Параметры идентификации приведены в табл. 1.

Специфичность методики представляет собой способность достоверно определять компонент выбранным методом в присутствии примесных соединений [12]. Для подтверждения специфичности анализировался каждый исследуемый растворитель по отдельности. Времена удерживания пиков растворителей представлены в табл. 1. Пики основных веществ не перекрываются пиками других компонентов, что удовлетворяет критерию специфичности.

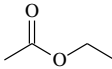


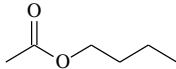


Линейные индексы удерживания растворителей и внутреннего стандарта тридекана рассчитывали с учетом проведения хроматографирования смеси *n*-алканов в тех же температурных условиях [13]. При расчете использовали времена удерживания *n*-пентана ($t_R = 2,20$ мин) и *n*-тетрадекана ($t_R = 18,08$ мин). Вычисления проводили по формуле:

$$I = K((t_R - t_{RZ}) / (t_{R(Z+K)} - t_{RZ})) + Z,$$

где I – линейный индекс удерживания аналита; t_R – время удерживания аналита; t_{RZ} – время удерживания *n*-алкана с числом углеродных атомов Z ; $t_{R(Z+K)}$ – время удерживания *n*-алкана с числом углеродных атомов $Z+K$; K – разница между числами углеродных атомов в *n*-алканах.

Таблица 1

Параметры идентификации исследуемых растворителей и внутреннего стандарта (тридекана) методом ГХ-МС
 Table 1. Identification parameters of the studied solvents and internal standard (tridecane) by GC-MS

№	Соединение	Брутто-формула	Структура	Время удерживания, мин	Линейный индекс удерживания, I	Масс-спектры, Да
1	Этилацетат	C ₄ H ₈ O ₂		2,60	5,277	29; 43; 45 ; 61 ; 70; 88
2	Бензол	C ₆ H ₆		2,87	5,466	39; 51; 63; 78
3	Толуол	C ₇ H ₈		4,08	6,305	39; 45 ; 51; 61 ; 65; 91
4	Бутилацетат	C ₈ H ₁₆ O ₂		4,99	6,933	29; 41; 43; 56 ; 61 ; 73; 116
5	Дихлорбензол	C ₆ H ₄ Cl ₂		11,84	11,677	50; 61 ; 75; 84 ; 111; 146
6	Тридекан	C ₁₃ H ₂₈		16,68	15,030	56 ; 57; 71; 85; 184

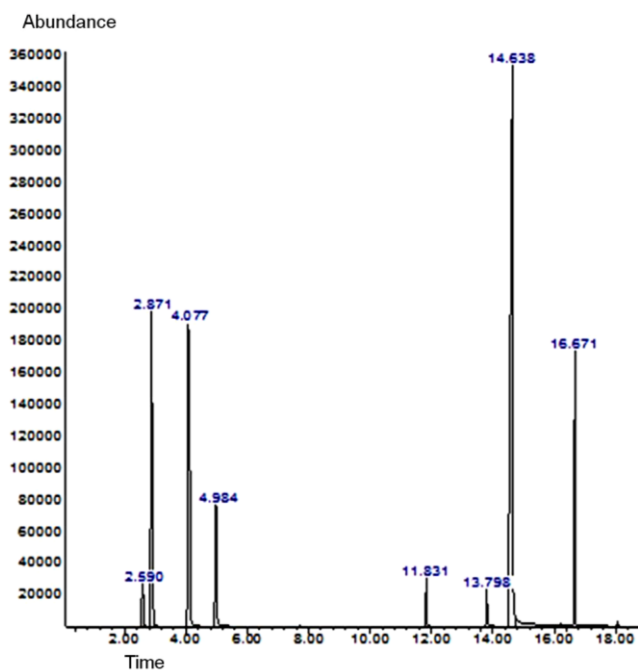


Рис. ГХ-МС-хроматограмма градуировочного раствора: 2,590 – этилацетат; 2,871 – бензол; 4,077 – толуол; 4,984 – бутилацетат; 11,831 – дихлорбензол; 13,798 – примесь в лактиде; 14,638 – лактид; 16,671 – тридекан

Fig. GC-MS-chromatography of the calibration solution: 2.590 – ethyl acetate; 2.871 – benzene; 4.077 – toluene; 4.984 – butyl acetate; 11.831 – dichlorobenzene; 13.798 – impurity in lactide; 14.638 – lactide; 16.671 – tridecane

Для подтверждения линейной зависимости отклика детектора от концентрации и вычисления фактора ответа детектора для каждого растворителя проводили анализ градуировочных растворов в присутствии внутреннего стандарта. Рабочие растворы анализируемых веществ готовили растворением в ацетонитриле исследуемых раствори-

телей. Градуировочные растворы готовили с разной степенью разбавления (6 уровней концентраций) рабочего раствора в ацетонитриле. Каждый градуировочный раствор содержал одинаковое количество лактида 20 мг/мл и внутреннего стандарта тридекана 1,2 мг/мл и анализировался в 6 параллелях (рис. 1). Уравнения градуировочных зависимостей соотношения площадей пиков от соотношения концентраций и коэффициенты корреляции для диапазона определяемых концентраций 72-1229 мкг/мл рассчитаны по методу наименьших квадратов и приведены в табл. 2.

Методику можно считать линейной, т.к. коэффициенты корреляции больше 0,995% (кроме этилацетата).

Повторяемость (внутреннюю прецизионность) и промежуточную прецизионность [14, 15] устанавливали путем анализа раствора растворителей в лактиде в течение двух дней. Полученные результаты показывают, что методика воспроизводима, так как относительная погрешность определения в первый и второй дни анализа находится в пределах от 1,2 до 1,9%.

Таблица 2

Определение линейности
 Table 2. Determination of linearity

Соединение	Диапазон линейности градуировочного графика, мкг/мл	Уравнение градуировочной зависимости $y = ax + b$	Коэффициент корреляции, R ²
Этилацетат	82,5 – 828,5	$y = 0,675x + 0,025$	0,9885
Бензол	86,2 – 865,5	$y = 5,172x + 0,107$	0,9971
Толуол	72,16 – 724,5	$y = 7,169x + 0,013$	0,9991
Бутилацетат	91,6 – 919,3	$y = 2,125x - 0,018$	0,9992
Дихлорбензол	122,4 – 1228,8	$y = 0,407x - 0,003$	0,9994

Проверку правильности проводили методом «введено-найдено» (табл. 3). Для оценки правильности готовили рабочий раствор разбавлением растворителей в ацетонитриле. Модельные растворы готовили с разной степенью разбавления рабочего раствора в ацетонитриле с добавлением одинакового количества лактида и тридекана как внутреннего стандарта.

Содержание растворителей в лактиде рассчитывали методом внутреннего стандарта. Расчет осуществляли по формуле, ppm (масс.):

$$w_{ан} = (S_{ан}/S(BC) - b) \cdot (C(BC)/a) \cdot (Vp(BC)/m) \cdot 10^6,$$

где $w_{ан}$ – содержание компонента в модельном растворе, масс. %; $C(BC)$ – концентрация раствора внутреннего стандарта, мг/мл; $S_{ан}$ – площадь пика анализата; $S(BC)$ – площадь пика внутреннего стандарта; a – линейный коэффициент уравнения градуировочной кривой, b – постоянный коэффициент уравнения градуировочной кривой; $Vp(BC)$ – объем раствора внутреннего стандарта, мл; m – навеска образца в модельном растворе, взятая для анализа; 10^6 – коэффициент перевода в ppm.

Таблица 3

Оценка правильности
Table 3. Assessment of accuracy

Наименование компонента	Введено, ppm (масс.)	Найдено, ppm (масс.)	Процент восстановления, %	Относительное стандартное отклонение, %
Модельный раствор №1				
Этилацетат	146,1	151,1±1,3	103,5	0,9
Бензол	152,6	151,6±1,6	99,4	1,1
Толуол	127,7	129,2±1,5	101,2	1,2
Бутилацетат	162,1	163,5±1,1	100,8	0,7
Дихлорбензол	216,7	214,7±2,1	99,1	1,0
Модельный раствор №2				
Этилацетат	465,8	447,4±1,7	96,1	0,4
Бензол	486,6	475,1±5,1	97,6	1,1
Толуол	407,3	402,0±1,2	98,7	0,3
Бутилацетат	516,8	511,4±1,4	99,0	0,3
Дихлорбензол	690,8	683,3±2,0	98,9	0,3

ЛИТЕРАТУРА

1. **Bastioli C.** Handbook of biodegradable polymers. UK: Rapra Technology Limited. 2005. 549 p.
2. **Eling B, Gogolewski S, Pennings A.J.** // J. Polymer. 1982. V. 23. N 11. P. 1587-1593.
3. **Тасекеев М.С., Еремеева Л.М.** Производство биополимеров как один из путей решения проблем экологии и АПК. Алматы: НЦ НТИ. 2009. 200 с.
4. **Shen L., Haufe J., Patel M.K.** Product overview and market projection of emerging bio-based plastics. The Netherlands: Utrecht. 2009. 227 p.
5. **Волова Т.Г.** Материалы для медицины, клеточной и тканевой инженерии. Красноярск: ИПК СФУ. 2009. 262 с.

Согласно рекомендациям в литературе [12] процент восстановления при использовании концентраций 80, 100 и 120%, скорректированный на 100%, должен находиться в пределах от 98,0% до 102,0%. За рамки правильности (96,1-103,5%) выходит только этилацетат как самый летучий из применяемых растворителей.

По разработанной методике определяли содержание растворителей в образцах лактида после перекристаллизации (табл. 4). Образец 1-1 – лактид после 1-й перекристаллизации из толуола и бутилацетата; 1-2 – лактид после 2-й перекристаллизации из этилацетата и бутилацетата; 2-1 – лактид после 1-й перекристаллизации из толуола и этилацетата; 2-2 – лактид после 2-й перекристаллизации из толуола и бутилацетата.

Таблица 4

Содержание растворителей в образцах лактида
Table 4. The content of solvents in lactide samples

Образец	Содержание растворителей	
	Наименование	ppm (масс.)
1-1	Бутилацетат	140
1-2	Этилацетат	143
	Бутилацетат	80
2-1	Толуол	76
2-2	Бутилацетат	216

ВЫВОДЫ

Разработана методика количественного определения растворителей в лактиде после его очистки методом перекристаллизации с использованием ГХ-МС.

Предлагаемая методика характеризуется простотой, эффективностью и специфичностью. Правильность находится в пределах от 96,1 до 103,5%. Методика показала линейный характер в диапазоне концентраций растворителей в лактиде от 72 мкг/мл. Относительная погрешность определения составляет от 1,2 до 1,9% в разные дни измерения.

REFERENCES

1. **Bastioli C.** Handbook of biodegradable polymers. UK: Rapra Technology Limited. 2005. 549 p.
2. **Eling B, Gogolewski S, Pennings A.J.** // J. Polymer. 1982. V. 23. N 11. P. 1587-1593.
3. **Tasekeev M.S., Eremeeva L.M.** Production of biopolymers as one of solutions of the ecology problems and agricultural complex. Almaty: NTs NTI. 2009. 200 p. (in Russian).
4. **Shen L., Haufe J., Patel M.K.** Product overview and market projection of emerging bio-based plastics. The Netherlands: Utrecht. 2009. 227 p.
5. **Volova T.G.** Materials for medicine, cell and tissue engineering. Krasnoyarsk: IPK SFU. 2009. 262 p. (in Russian).

6. **Smith R.** Biodegradable polymers for industrial applications. England: Woodhead Publishing Limited. 2005. 531 p.
7. **Лившиц В.А.** // Дисс. ... к.б.н. Москва: Институт биохимии им. А.Н. Баха РАН. 2009. 188 с.
8. **Соловьева В.А.** // Дисс. ... к.х.н. Москва: РХТУ им. Д.И. Менделеева. 2005. 150 с.
9. **Кедик С.А., Жаворонок Е.С., Седишев И.П., Панов А.В., Суслов В.В., Петрова Е.А., Сапельников М.Д., Шаталов Д.О., Еремин Д.В.** // Научно-производ. журнал. Разработка и регистр. лекарств. средств. 2013. № 2 (3). С. 18-35.
10. **Хлопов Д.С.** // Дисс. ... к.х.н. Москва: РХТУ им. Д.И. Менделеева. 2011. 138 с.
11. **Глотова В.Н., Заманова М.К., Иженбина Т.Н., Новиков В.Т.** // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2014. Т. 57. Вып. 11. С. 63-65.
12. **Писарев В.В.** // Фарм. пром-ть. 2008. № 1. С. 18-20.
13. ГОСТ 17567-81. Хроматография газовая. Термины и определения. М.: ИПК Изд-во стандартов. 1981. С. 8-9.
14. ГОСТ Р ИСО 5725-4-2002. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Ч. 4. Основные методы определения правильности стандартного метода измерений. М.: ИПК Изд-во стандартов. 2002. С. 4-8.
15. ГОСТ Р ИСО 5725-6-2002. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Ч. 6. Использование значений точности на практике. М.: ИПК Изд-во стандартов. 2002. С. 4-19.

*Поступила в редакцию 29.03.2016
Принята к опубликованию 18.05.2016*

*Received 29.03.2016
Accepted 18.05.2016*