

# WSTĘPNE PRÓBY FORMOWANIA BIORESORBOWALNYCH, OBDARZONYCH PAMIĘCIĄ KSZTAŁTU MODELI STENTÓW DOLNYCH DRÓG ODDECHOWYCH

ANNA SMOLA<sup>1\*</sup>, PIOTR DOBRZYŃSKI<sup>1,2</sup>, MICHAŁ SOBOTA<sup>1</sup>,  
MAŁGORZATA PASTUSIAK<sup>1</sup>, BOŻENA KACZMARCZYK<sup>1</sup>,  
JANUSZ KASPERCZYK<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> POLSKA AKADEMIA NAUK,  
CENTRUM MATERIAŁÓW POLIMEROWYCH I WĘGLOWYCH,  
UL. M. SKŁODOWSKIEJ-CURIE 34, 41-819 ZABRZE, POLSKA

<sup>2</sup> AKADEMIA JANA DŁUGOSZA W CZĘSTOCHOWIE,  
INSTYTUT CHEMII, OCHRONY ŚRODOWISKA I BIOTECHNOLOGII,  
AL. ARMII KRAJOWEJ 13/15, 42-201 CZĘSTOCHOWA, POLSKA

<sup>3</sup> ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, KATEDRA I ZAKŁAD BIOFARMACJI,  
UL. NARCYZÓW 1, 41-200 SOSNOWIEC

\* E-MAIL: ASMOLA@CMPW-PAN.EDU.PL

## Streszczenie

*W pracy przedstawiono wyniki prób formowania prostych modeli spiralnych stentów z pamięcią kształtu przeznaczonych do leczenia górnych dróg oddechowych. Przeprowadzono krótką charakterystykę otrzymanych wyrobów w tym parametrów efektu pamięci kształtu. Niezależnie od rodzaju zastosowanego w formowaniu terpolimeru laktidu, glikolidu i węglanu trimetyleny wszystkie otrzymane stenty prezentowały efekt pamięci kształtu. Powrót do kształtu permanentnego, indukowany w temperaturze około 39°C, trwał poniżej 3 minut, przy stopniu powrotu powyżej 99%. Najlepszą wytrzymałość mechaniczną wykazywały stenty otrzymane z terpolimeru o blokowej mikrostrukturze łańcucha. Przedstawiono również część wyników badań FTIR, próbujących wyjaśnić przyczynę zaistniałego zjawiska zapamiętywania kształtu w syntezowanych materiałach. Jak wynika z przeprowadzonych badań, główną przyczyną tego zjawiska wydają się być wiązania wodorowe i tworzenie kompleksów międzycząsteczkowych ugrupowań laktydylowych. [Inżynieria Biomateriałów, 96-98, (2010), 93-98]*

## Wstęp

W ciągu kilku ostatnich lat obserwuje się wyraźny wzrost zainteresowania biodegradowalnymi polimerami z pamięcią kształtu (SMPs), obiecującym materiałem do zaawansowanych zastosowań biomedycznych. Materiały tego typu oprócz biokompatybilności i możliwości resorpcji w organizmach żywych posiadają dodatkowo szczególnie interesującą własność - zdolność zapamiętania kształtu. Po mechanicznej deformacji i otrzymaniu tym samym kształtu tymczasowego mogą powracać do stanu wyjściowego po zadziałaniu zewnętrznego bodźca, którym najczęściej jest określony wzrost temperatury. Te własności powodują, iż materiały tego typu są szczególnie interesujące dla medycyny, jako materiał w formowaniu „inteligentnych” implantów, systemów kontrolowanego uwalniania leków, czy trójwymiarowych rusztowań dla hodowli komórek. Szczególnie interesujące jest zastosowanie tego typu materiałów w formowaniu narzędzi – „inteligentnych” bioresorbowalnych implantów (samorozprężające się stenty, samozaciskające klamry, zaciski, pętelki), które można zastosować w technikach chirurgii małoinwazyjnej [1,2].

# PRELIMINARY TESTS OF FORMING BIORESORBABLE STENT MODELS WITH SHAPE MEMORY PROPERTIES INTENDED TO USE IN LOWER RESPIRATORY TRACT TREATMENT

ANNA SMOLA<sup>1\*</sup>, PIOTR DOBRZYŃSKI<sup>1,2</sup>, MICHAŁ SOBOTA<sup>1</sup>,  
MAŁGORZATA PASTUSIAK<sup>1</sup>, BOŻENA KACZMARCZYK<sup>1</sup>,  
JANUSZ KASPERCZYK<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> POLISH ACADEMY OF SCIENCES,  
CENTRE OF POLYMER AND CARBON MATERIALS,  
34 M. SKŁODOWSKIEJ-CURIE STR., 41-819 ZABRZE, POLAND

<sup>2</sup> JAN DŁUGOSZ UNIVERSITY IN CZĘSTOCHOWA,  
INSTITUTE OF CHEMISTRY,  
ENVIRONMENTAL PROTECTION AND BIOTECHNOLOGY,  
13/15 ARMII KRAJOWEJ AVE., 42-201 CZĘSTOCHOWA, POLAND

<sup>3</sup> MEDICAL UNIVERSITY OF SILESIA,  
DEPARTMENT OF BIOPHARMACY, SOSNOWIEC

\* E-MAIL: ASMOLA@CMPW-PAN.EDU.PL

## Abstract

*The paper presents the results obtained during extrusion of simple spiral models of stents demonstrating shape memory behavior intended to use for treatment of upper respiratory tract. Brief description of obtained products and parameters of their shape memory effect are shown. Final products presented shape memory effect regardless of the type of used lactide/glycolide/trimethylene carbonate terpolymer. In all cases, the return to preset shape took place at a temperature of about 39°C and required less than three minutes to occur, with a great restoring degree of above 99%. The stents obtained with terpolymer containing block chain microstructure showed the best mechanical strength, enough for planned application. Some results of FTIR analysis were presented too, in an attempt to explain the cause of the shape memory phenomenon which is characteristic for synthesized terpolymers. The main causes of this phenomenon seem to be the creation of hydrogen bonds and intermolecular lactidyl complexes. [Engineering of Biomaterials, 96-98, (2010), 93-98]*

## Introduction

Over the past few years, there is evidence of increasing interest in biodegradable polymers with shape memory behavior (SMPs), a promising material for advanced biomedical applications. Materials of this type, apart from biocompatibility and possibilities of resorption in living organisms present another particularly interesting property - the ability to memorize shape. The materials, after mechanical deformation, and undergoing temporary changes in shape, may be returned to fixed permanent shape after being activated with an external stimulus, which is usually a specified temperature increase. These properties make that this kind of material particularly interesting for medicine usage, as a material for the formation of “smart” implants, controlled release systems for drugs, or three-dimensional scaffolds for cell culture. Particularly interesting possibility is the use of such materials in the process of formation of medical tools - “smart” bioresorbable implants (self-extended stents, self – clamping staples, clips, loops), which can be applied in minimally invasive surgery techniques [1,2].

W medycynie stosowane są różnego rodzaju stenty, które wprowadzane są technikami małoinwazyjnymi w zwężone rejony naczyń czy przewodu w celu przywrócenia drożności. Stenty mogą mieć różną budowę dostosowaną do wyznaczonego zadania (siatki, spirale, rurki, obrączki). Obecnie tego typu implanty stosowane są głównie w chirurgii naczyniowej, urologii, gastroenterologii oraz w chirurgii górnych dróg oddechowych. Najczęściej używanym materiałem do produkcji samorozprężalnych stentów jest nitinol – stop niklu i tytanu. Nitinol i inne stopy metali posiadają jednak pewne wady, takie jak wysokie koszty produkcji, ograniczony zakres zmiany kształtu formowanego urządzenia, częste wywoływanie stanów zapalnych oraz trudności w usunięciu po zakończonym zroście. W porównaniu do stopów metali bioresorbowalne polimery z pamięcią kształtu wykazują wiele zalet. Zastosowanie SMPs pozwala na znaczną redukcję wymiarów elementów chirurgicznych, skrócenie czasu trwania zabiegu, a także umożliwia wprowadzenie implantów w miejscach trudno dostępnymi zabiegowo. Co bardzo ważne, implanty wykonane z bioresorbowalnych polimerów nie wymagają późniejszego usuwania gdyż po ustalonym czasie ulegają resorpcji w organizmie pacjenta. Do biodegradowalnych, biogodnych polimerów zalicza się alifatyczne poliestry oraz poliestrowęglały, otrzymywane w reakcji polimeryzacji z otwarciem pierścienia (ROP) laktydów, laktonów oraz cyklicznych węglanów. Materiały tego typu stosowane są dzisiaj coraz powszechniej w medycynie, w formowaniu nici i implantów chirurgicznych oraz nośników leków [3-5].

Poprzez odpowiedni dobór składu i mikrostruktury terpolimerów L-laktydu/glikolidu/węglału trimetyleny otrzymaliśmy materiały o zróżnicowanym stopniu krystaliczności, a więc o różnych właściwościach termicznych i mechanicznych, wykazujące efekt pamięci kształtu [1,6]. Celem niniejszej pracy była próba formowania z tych materiałów prostych modeli stentów, o temperaturze powrotu do kształtu permanentnego około 39°C, przeznaczonych do leczenia górnych dróg oddechowych.

## Część doświadczalna

### Materiały

Monomery: L-laktyd, glikolid (Purac Biomaterials), węglan trimetyleny (TMC) (Boehringer Ingelheim) wstępnie oczyszczano poprzez rekrytalizację z roztworu octanu etylu, następnie suszono w suszarce próżniowej w temperaturze pokojowej. Inicjatory: acetylacetonian cyrkonu (IV) –Zr(acac)<sub>4</sub> (Aldrich Corp.) użyty w postaci handlowej, etyl etoksy cynk (II) – Zn(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) syntezowano w naszym laboratorium, 1-4-butandiol (Aldrich Corp.). Odczynniki do analizy oligomerów TMC: bezwodnik ftalowy, imidazol, 0,5 N roztwór wodorotlenku sodu (Aldrich Corp.), pirydyna (Aldrich Corp.) została oczyszczona poprzez destylację z nad bezwodnika ftalowego.

### Przebieg terpolimeryzacji

Terpolimeryzację z otwarciem pierścienia L-laktydu, glikolidu i TMC prowadzono w stopie, w temperaturze 120°C. W przypadku próbki nr 2 w zastępstwie cyklicznego TMC zastosowano jego wcześniej syntezowany oligomer, zawierający grupy hydroksylowe na końcach łańcucha. Jako inicjator polimeryzacji stosowano Zr(acac)<sub>4</sub> lub Zn(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) w stosunku molowym inicjator/monomer (I/M) jak; 1:1200. Reakcję terpolimeryzacji prowadzono pod poduszką argonu w zamkniętym reaktorze szklanym zaopatrzonej w mieszkadło magnetyczne. Wszystkie otrzymane terpolimery oczyszczano z resztek monomerów poprzez rozpuszczenie w chloroformie i wytrącanie w zimnym metanolu.

Today various types of stents are applied in medicine, with use of noninvasive technics in order to restore patency of vessels or different tracts. Stents have a different construction tailored to a particular task (such as; grids, spirals, tubes, ring). Currently, stents are mainly applied in vascular surgery, urology, gastroenterology and respiratory tract surgery. Nitinol – nickel and titanium alloy is a most commonly used material for stent's production. However Nitinol and other metallic alloys used in the stents manufacturing have certain drawbacks, such as high production costs, limited scope of changes in the shape memory cycle and often are a source of inflammation and difficulty in final removing. Compared to metal alloys, bioresorbable polymers with shape memory have many advantages. The use of SMPs allows significant reduction in the size of surgical tools, shortening the duration of treatment and often creates a possibility to perform surgical treatments in otherwise impenetrable places. What is very important, bioresorbable polymer implants do not require subsequent removal after a set time because of natural bioresorption. Aliphatic polyesters, obtained generally in ring opening polymerization (ROP) of lactide, lactones and cyclic aliphatic carbonates are commonly known as biodegradable and biocompatible materials used practically in medicine [3-5].

Through appropriate choice of composition and microstructure of lactide/glycolide/TMC terpolymers, materials with varying degrees of crystallinity and thus with different thermal and mechanical properties showing shape memory effect were received [1,6]. The general purpose of this study was to attempt to form simple models of stents for the treatment of upper respiratory tract with use of these terpolymers and an initial assessment of formed stents suitability.

## Experimental part

### Materials

Monomers: L-lactide, glycolide (Purac Biomaterials), trimethylene carbonate (TMC) (Boehringer Ingelheim) were purified by recrystallization from ethyl acetate solution, then dried in a vacuum oven at room temperature. Initiators: zirconium (IV) acetylacetonate – Zr(acac)<sub>4</sub> (Aldrich Corp.) was used as obtained, ethoxy ethyl zinc (II) – Zn(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) was synthesized in our laboratory, 1-4-butandiol (Aldrich Corp.). Reagents for analysis of TMC oligomers: phthalic anhydride, imidazole, 0.5 N sodium hydroxide solution (Aldrich Corp.), pyridine (Aldrich Corp.) were purified by distillation from over phthalic anhydride.

### Terpolymerization reaction

The terpolymerization with opening L-lactide, glycolide and TMC ring in bulk at 120°C was conducted. In the case of sample No.3, TMC monomer was replaced by previously synthesized TMC oligomer containing hydroxyl groups at the ends of the chain. As initiator of terpolymerization Zr(acac)<sub>4</sub> or Zn(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) with initiator/monomer ratio (I/M) as 1:1200 was used. The reaction was carried out in a sealed glass reactor provided with a magnetic stirrer, under argon. All the obtained terpolymers were purified from residual monomer by dissolving in chloroform and precipitation in cold methanol. Afterwards the samples were dried under vacuum at room temperature and subjected to further processing. The method of synthesis and final chain microstructure of these terpolymers was described detailed in our earlier works [1,6].

### Synthesis of TMC oligomers

Linear trimethylene carbonate oligomer terminated with hydroxyl groups, was received with TMC polymerization initiated by 1, 4-butandiol and was carried out in bulk at a tem-

**TABELA 1. Charakterystyka otrzymanego oligomeru TMC.**  
**TABLE 1. Characteristic of obtained TMC oligomer.**

C [%]	T <sub>g</sub> [°C]	M <sub>n</sub> [kDa]	M <sub>n</sub> ' [kDa]	M <sub>n</sub> '' [kDa]	D
3	-10,6	4,0	3,8	4,4	1,7

C - zawartość nieprzereagowanego TMC / content of unreacted TMC,  
T<sub>g</sub> – temperatura zeszklenia / glass temperature,  
M<sub>n</sub> – średnia masa cząsteczkowa wyznaczona z pomiarów <sup>1</sup>H NMR / average molecular mass calculated with NMR,  
M<sub>n</sub>' – średnia masa cząsteczkowa oznaczona z pomocą metody opartej na normie ASTM D 2849-69 (założenie 2 grupy OH w cząsteczce) / molecular mass calculated with use of method according to the ASTM D 2849-69 (assumption two OH groups in molecule),  
M<sub>n</sub>'' – średnia liczbowa masa cząsteczkowa wyznaczona z pomocą GPC / average molecular mass obtained with GPC analysis,  
D – dyspersja mas cząsteczkowych wyznaczona z pomocą GPC / molecular mass dispersion calculated with GPC

Próbki suszono pod próżnią w temperaturze pokojowej i poddawano dalszym badaniom. Szczegółowo metodę syntezy, oraz budowę łańcucha terpolimerów opisano we wcześniejszych naszych pracach [1,6].

### Synteza oligomeru TMC

Liniowy oligomer węglanu trimetylenu zakończony grupami hydroksylowymi, otrzymano w reakcji polimeryzacji TMC inicjowanej 1,4-butandiolem, prowadzonej w masie, w temperaturze 120°C przez 5 dni. Syntezę prowadzono pod poduszką argonu w szklanym reaktorze wyposażonym w mieszadło magnetyczne. Wydajność reakcji wynosiła ponad 97%. W celu określenia rzeczywistej ilości grup hydroksylowych w oligomerze zastosowano metodę opartą na normie ASTM D 2849-69 polegającą na estyfikacji grup hydroksylowych bezwodnikiem ftalowym w środowisku pirydyny w obecności imidazolu, jako katalizatora oraz hydrolizie nadmiaru bezwodnika ftalowego. Powstałe grupy kwasowe miareczkowano roztworem wodorotlenku sodowego. Właściwości otrzymanego oligomeru przedstawiono w TABELI 1. Co najmniej 95% otrzymanej mieszaniny oligomeru z nieprzereagowanym TMC zawierało obie grupy hydroksylowe.

### Formowanie modeli stentów

Modele stentów otrzymano poprzez wytłaczanie na urządzeniu typu MiniLab II firmy Haaker wyposażonej w ślimaki stożkowe współbieżne. Operację prowadzono w temperaturze 160°C, czas przebywania materiału w wytłaczarce wynosił poniżej 2 min. Modele formowano poprzez manualne nawijanie odbieranego plastycznego płaskownika o wymiarach przekroju 3 x 1,2 mm na pręt metalowy o średnicy 10 mm. W ten sposób otrzymywano stenty o kształcie ciasno skręconej spirali, długości około 30 mm i średnicy zewnętrznej 12 mm (RYS. 1a).

### Metodyka badań

Skład i mikrostrukturę łańcucha terpolimerów oznaczono za pomocą pomiarów protonowego rezonansu jądrowego NMR wykonanych w spektrometrze Bruker Avans (600 Mhz). Jako rozpuszczalnik użyto deuterowanego chloroformu. Średnią liczbowo masę cząsteczkową (M<sub>n</sub>) i rozrzut mas cząsteczkowych (D) oznaczono z wykorzystaniem chromatografii żelowej GPC (aparatury Viscotek Rimax, chloroform, temperatura 35°C, przepływ 1 mL/min, zastosowano 2 kolumny Viscotek 3580, detektor refrakcyjny, kalibracja z wykorzystaniem standardów polistyrenowych). Właściwości cieplne takie jak temperatura zeszklenia (T<sub>g</sub>), temperatura topnienia fazy krystalicznej (T<sub>m</sub>), ciepło topnienia fazy krystalicznej (dH) wyznaczono z pomocą różnicowej kalorymetrii skaningowej DSC (aparatury DSC Du Pont 1090B, kalibracja galem i indem, szybkość grzania 20°C/min). Widma w podczerwieni rejestrowano na spektrometrze FTS-40 zFourierowską transformacją firmy BIO-RAD (obecnie Digilab)

perature of 120°C for 5 days. This synthesis was conducted in glass reactor equipped with a magnetic stirrer. Yield of the reaction reached over 97%. Thus obtained mixture of TMC oligomer and monomer were used for further synthesis. In order to determine the actual amount of hydroxyl groups in the synthesized oligomer, a method based on ASTM D 2849-69 was used, consisting of the hydroxyl groups' esterification with phthalic anhydride, in the environment of pyridine, in the presence of imidazole as initiator and later hydrolysis of the excess of anhydride. The resulted acid groups were titrated with sodium hydroxide solution. The oligomer properties are presented in TABLE 1. At least 95% of the resulting mixture of oligomer with unreacted TMC contained two hydroxyl groups.

### Stent models formation

Stent models were obtained by extrusion with the device type II Minilab (Haaker) equipped with synchronous conic screws. The operation was conducted at 160°C; stay time of material in the extruder was less than 2 minutes. Models were formed by means of manual winding of the obtained plastic material in form of flat with dimensions of 3 x 1.2 mm on a steel rod with a diameter of 10 mm. This way stents in the shape of a tightly twisted spiral were obtained, measuring about 30 mm in length and with an outer diameter of 12 mm (FIG. 1a).

### Method of investigation

Composition and terpolymers chain microstructure were determined with NMR analysis conducted with Bruker Avans (600 Mhz) spectrometer, where deuterated chloroform was used as a solvent. Average number molecular mass (M<sub>n</sub>) and dispersion of molecular mass (D) were designated using gel permeation chromatography GPC (Viscotek apparatus Rimax, chloroform, temperature 35°C, flow 1 mL / min, using two Viscotek 3580 columns, refractive detector, calibration with polystyrene standards). Thermal properties such as glass transition temperatures (T<sub>g</sub>), melting of the crystalline phase (T<sub>m</sub>), melting heat of the crystalline phase (dH) were determined using differential scanning calorimetry (DSC apparatus Du Pont 1090B, calibration of gallium and indium, heating rate 20°C/min). Infrared spectra were acquired on a DIGILAB FTS-40A Fourier transform infrared spectrometer in the range of 4000-400 cm<sup>-1</sup> with a resolution of 1 cm<sup>-1</sup> and for accumulated 32 scans. Samples were analyzed in a form of films formed by evaporation of CHCl<sub>3</sub> on potassium bromide plates. Second derivative spectra were calculated using the Savitzky-Golay method, degree of polynomial: 2, number of convolution points: 20. Compressive strength of obtained tools, in a perpendicular direction to the axis of the stent, was determined at room temperature using Instron testing machine. The measurements were recorded with crushing speed that equaled 1 mm/min. The length of the investigated stents was about 12 mm (3 spiral coils).

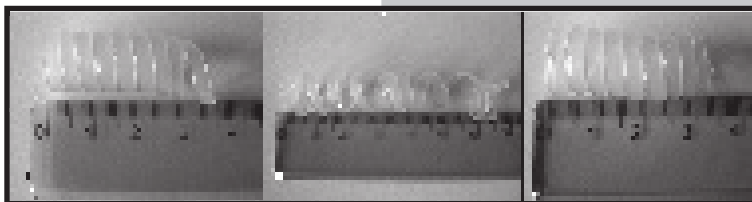
z rozdzielczością  $1 \text{ cm}^{-1}$  i przy liczbie skanów równej 32 w atmosferze azotu. Próbkę badano w postaci filmów po odparowaniu  $\text{CHCl}_3$  na płytce z bromku potasu. Drugie pochodne widm obliczono stosując metodę Savitzky-Golay przy liczbie konwolucji 20 i stopniu wielomianu 2. Wytrzymałość na ściskanie otrzymywanych wyrobów, w kierunku prostopadłym do osi stentu, oznaczano

w temperaturze pokojowej stosując maszynę wytrzymałościową Instron. Pomiary rejestrowano przy szybkości zgniatania  $1 \text{ mm/min}$ . Długość badanych stentów wynosiła około  $12 \text{ mm}$  (3 zwoje spirali). Wyznaczano maksymalną siłę powodującą zmniejszenie średnicy stentu o 15% liczoną na jeden zwoj stentu. Efekt pamięci kształtu badano poprzez obserwację zmian wymiarów modelu stentu. W temperaturze wyższej o kilka stopni od temperatury zeszklenia  $T_g$  terpolimerów, poprzez rozciąganie osiowe modelu stentu o około 100% jego długości, otrzymywano kształt tymczasowy (RYS. 1b), utrwalały następnie w wyniku ochłodzenia w temperaturze pokojowej. Po ponownym umieszczeniu modelu stentu w łaźni wodnej, w temperaturze zbliżonej do temperatury  $T_g$  obserwowano proces powrotu do kształtu pierwotnego. Właściwości pamięci kształtu otrzymanych implantów scharakteryzowano poprzez zmierzenie czasu powrotu do kształtu pierwotnego ( $t_p$ ) oraz określenie stopnia powrotu do kształtu pierwotnego ( $k$  [%] – stosunek długości modelu stentu po powrocie (RYS. 1c) do długości modelu zmierzonego przed deformacją).

## Wyniki i dyskusja

W ramach prezentowanej pracy wykonano wstępne modele stentów przeznaczonych docelowo do leczenia górnych dróg oddechowych. Po przeprowadzonej analizie danych literaturowych, jak i wykonaniu wstępnych obliczeń zdecydowano się otrzymać modele prostych stentów o kształcie spirali. Otrzymywano je poprzez nawijanie wytłaczanego płaskownika na walcowym rdzeniu. Materiałem, z którego formowano stenty były trzy zbliżone składem terpolimery laktydu, glikolidu i węglanu trimetyleny różniące się mikrostrukturą łańcucha, a tym samym stopniem semikrystaliczności i własnościami termomechanicznymi (TABELA 2). Skład terpolimerów, jak i metoda ich syntezy były tak dobrane aby temperatura powrotu z nadanego kształtu tymczasowego do kształtu permanentnego mieściła się w zakresie zbliżonym do temperatury ciała królików ( $39^\circ\text{C}$ ), planowanych jako obiekt przyszłych badań in vivo. W trakcie przetwórstwa materiał zmienił nieco swoje własności (TABELA 2). Zaobserwowano dla wszystkich badanych materiałów lekki spadek masy cząsteczkowej świadczący o niewielkim stopniu zachodzącej w warunkach przetwórstwa degradacji termicznej. Większe zmiany zaobserwowano w temperaturach zeszklenia i ciepłach topnienia faz krystalicznych (TABELA 2, wiersz 2 i 3).

Zjawisko to spowodowane było głównie zmniejszeniem możliwości uporządkowania struktury materiału w wyrobach w warunkach zastosowanego przetwórstwa w porównaniu do warunków, w jakich wcześniej otrzymywano oczyszczone terpolimery. Wszystkie otrzymane stenty wykazywały pamięć kształtu, niezależnie od stopnia krystaliczności zastosowanego do ich formowania materiału, a czas i stopień powrotu



**RYS. 1. Model stentu a) zaprogramowany kształt permanentny, b) po deformacji – kształt tymczasowy, c) po powrocie do kształtu zaprogramowanego.**

**FIG. 1. Stent model a) programmed permanent shape, b) after deformation - the temporary shape, c) after returning to the preset shape.**

The maximum force which caused a reduction in the stents diameter of 15% was determined, and finally recalculated as a force working on one stent coil.

Shape memory effect was studied by observing changes in the dimensions of stent model. The stents temporary shape was obtained through the stretching deformation, increasing the length by

100%. This process was conducted at a temperature slightly above the glass transition temperature of the formed stent's material (RYS. 1b). This temporary shape was fixed as a result of cooling at room temperature. The process of returning to the permanent shape was observed after placement of stent model in a water bath at  $39^\circ\text{C}$ . Shape memory properties of stent models were characterized by measuring the time of return to the original shape ( $t_p$ ) and degree of return ( $k$  [%] – which is the ratio of length of the stent after the return (FIG. 1c) to the measured length of the model before the deformation).

## Results and discussion

The SMPs products implanted into the body may successfully replace the metallic alloys to date, with the restriction that they will be bioresorbable and biocompatible and the temperature of the transition from a given temporary shape to the previously programmed will occur near human body temperature. Within the framework of presented study the preliminary models of stents were performed. Taking into consideration the literature data and having performed preliminary calculations it was decided to obtain a simple model of the spiral-shaped stents. They were obtained by winding extruded flat on the cylindrical core. As a material from which the stents were formed we used terpolymers with similar composition, obtained from lactide, glycolide and trimethylcarbonate with different chain microstructure which affects the degree of crystallinity and thermal properties (TABLE 2). The composition of terpolymers and their method of synthesis were chosen so that the return temperature from the given shape to the shape of a temporary permanent ranged to the body temperature of the rabbit ( $39^\circ\text{C}$ ). Rabbits are planned to become the objects of future in vivo experiments. During the processing a slight change in the material properties was observed (TABLE 2), as well as a minor decrease in the molecular weight of all the investigated materials. It proves a low degree of thermal degradation under processing conditions. Larger changes were observed in the case of the glass transition temperature and the heat of melting of crystalline phases (TABLE 2, row 2 and 3). This phenomenon was mainly caused by reduced possibility of rearrangement of the material structure of the products under the processing conditions used in comparison to conditions in which purified terpolymers were previously obtained. All received stents showed a shape memory, irrespective of the degree of crystallinity of applied to the molding material. The time and degree of return was practically the same. This time was over three minutes and was considerably longer than the return time of thin film strips formed from the same materials [6]. The reason for this phenomenon is probably the hampered heat flow and thus the elongation of heating time of much larger and thicker stent items. Compressive strength test showed

**TABELA 2. Charakterystyka otrzymanych terpolimerów oraz parametry pamięci kształtu modeli stentów.**  
**TABLE 2. Terpolymers characteristics and parameters of the shape memory stent models.**

Lp.	Initiator	Composition [% mol.]	$M_n$ [kDa]	D	$T_g$ [°C]	$T_m$ [°C]	$T'_g$ [°C]	dH [J/g]	dH' [J/g]	C [N]	$t_p$ [s]	k [%]
1	Zr(acac) <sub>4</sub>	La 74%:GI 14%:TMC 12%	45,9	1,8	41,2	---	39,4	---	---	10	200	99,8
2	ZnEtOEt	La 74%:GI 14%:TMC 12%	52,0	2,0	47,3	121,8	44,8	4,1	1,7	17	210	99,5
3	Zr(acac) <sub>4</sub>	La 68%:GI 12%:TMC oligomer 20%	34,1	2,1	41,9	144,6	38,0	6,8	2,5	33	205	99,7

$M_n$  – średnia liczbowa masa cząsteczkowa / number average molecular mass,  
D – dyspersja mas cząsteczkowych / molecular mass dispersion,  
 $T_g$  – temperatura zeszklenia / glass transition temperature,  
 $T_m$  – temperatura mięknięcia / melt temperature,  
dH – ciepło topnienia fazy krystalicznej / heat of melting of crystalline phase,  
 $T'_m$  – temperatura zeszklenia materiału po formowaniu / glass transition temperature after forming,  
dH' – ciepło topnienia fazy krystalicznej po formowaniu / heat of melting of crystalline phase after forming,  
C – maksymalna siła ściskająca powodująca zmniejszenie średnicy stentu o 15% liczona na 1 zwój stentu / maximum compression strength causes a reduction of stent diameter of 15%, calculated on one stent coil,  
 $t_p$  – czas powrotu z kształtu tymczasowego do kształtu permanentnego / time of restoring to the permanent shape,  
k – stopień powrotu do kształtu permanentnego / restoring degree

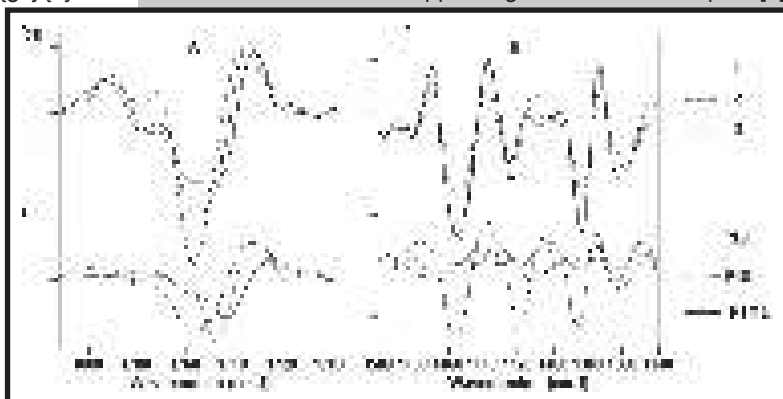
z kształtu tymczasowego do kształtu zaprogramowanego był bardzo zbliżony. Czas ten wynosił ponad 3 minuty i był znacznie dłuższy od czasu powrotu formowanych z tych samych materiałów pasków cienkościennej folii, który w tym wypadku wynosił jedynie kilkanaście sekund [6]. Przyczyną tego zjawiska jest najprawdopodobniej utrudniony przepływ ciepła, a przez to wydłużenie czasu nagrzewania znacznie większych i grubszych elementów stentów. Badania wytrzymałości na ściskanie wykazały, iż stenty formowane z terpolimeru 3, o blokowej mikrostrukturze łańcucha wykazywały znacznie lepsze własności mechaniczne od stentów formowanych z materiału amorficznego 1, jak i terpolimeru o strukturze segmentowej 2 (TABELA 2). Jak wynika z przeprowadzonych badań, materiały z którego formowano stenty były amorficzne lub jeśli przejawiały krystaliczność to tylko w małym stopniu. Z tego powodu sama semikrystaliczność nie mogła być czynnikiem decydującym o właściwościach zapamiętywania kształtu.

Podjęto badania mające na celu określenie ewentualnego wpływu wiązań wodorowych, lub zjawiska tworzenia kompleksów międzycząsteczkowych ugrupowań laktydylowych na tą własność. Badania te są kontynuacją badań wcześniej publikowanych [7]. Widma FTIR otrzymane dla badanych terpolimerów różniły się w niewielkim stopniu. Aby te różnice były bardziej widoczne przedstawiono drugie pochodne tych widm. Zaobserwowane zmiany w głównej mierze dotyczyły intensywności poszczególnych pasm i niewielkich przesunięć w stosunku do pasm występujących w widmach homopolimerów. Z przeprowadzonego porównania tych pochodnych wynika, iż pomimo identycznego składu próbek 1 i 2, w zakresie charakterystycznym dla drgań rozciągających estrowej grupy karbonylowej drugie pochodne widm różnią się w sposób widoczny. Dla próbki 1 w zakresie tym obserwuje się wąskie pasmo o stosunkowo wysokiej intensywności z maksimum przy 1756 cm<sup>-1</sup> (RYS. 2A), podczas gdy dla próbki 2 w zakresie tym obserwuje się zdecydowanie szersze pasmo o niższej intensywności z maksimum przy 1755 cm<sup>-1</sup> i widocznymi garbami przy ok. 1752 i 1747 cm<sup>-1</sup>.

Wskazuje to na występowanie w obu próbkach terpolimerów oddziaływań międzycząsteczkowych nieco się różniących. Z uwagi na fakt, że wszystkie badane próbki zawierają w przewodzie mery laktydylowe, obserwowane różnice najprawdopodobniej związane są z występowaniem odmiennych konformacji polilaktydu [8]. Przesunięcie pasma aż do 1748 cm<sup>-1</sup> wynika z występowania wiązań wodorowych pomiędzy tlenem estrowej grupy C=O a wodorem grupy CH<sub>3</sub> w przypadku tej konformacji [9].

that the stents formed from terpolymer 3 contained a block chain microstructure and showed significantly better mechanical properties than these formed from an amorphous material 1, as well as the terpolymer 2 which manifested segmented microstructure (TABLE 2).

On the basis of the conducted study, it can be concluded that terpolymers used for forming stents were either amorphous, or presented only a very small degree of semicrystallinity. For this reason crystallinity could not be a general factor in determination of the shape memory properties. Therefore studies for identification of possible influence of hydrogen bonds, or the phenomenon of lactidyl intermolecular complexes formation on these properties were undertaken. These investigations are a continuation of previously published research [7]. FTIR spectra recorded for analyzed terpolymers differ slightly. Consequently the second derivative spectra are calculated for better band separation. Comparison of the second derivative spectra indicates that although the samples 1 and 2 have the same content, some noticeable differences in the region assigned to the stretching vibrations of carbonyl ester groups are observed. For the 1 sample a narrow and relatively high intensity band is detected at 1756 cm<sup>-1</sup> (FIG. 2A), while in the case of the 2 sample noticeable broad and low intensity one at 1755 cm<sup>-1</sup> is observed in that region. Additionally distinct shoulders at about 1752 i 1748 cm<sup>-1</sup> are recorded. It suggests that somewhat different intermolecular interactions are present in these two terpolymer samples. Due to the fact that all the investigated terpolymers contain mostly lactidyl mers the differences observed may originate from different poly-lactide conformations appearing in these two samples [8].



**RYS. 2. Drugie pochodne widm badanych terpolimerów i homopolimerów.**  
**FIG. 2. Second derivatives of the terpolymers and homopolymers spectra.**

W przypadku terpolimeru 3 w zakresie tym obserwuje się jeszcze szersze pasmo o niższej intensywności z wyraźnymi dwoma maksimumami przy 1755 i 1747  $\text{cm}^{-1}$ . Pasma przy 1752  $\text{cm}^{-1}$  było obserwowane w kopolimerach PLA/GL i może świadczyć o oddziaływaniach pomiędzy merami glikolidylowymi a laktidylowymi [10]. Zmniejszenie intensywności tego garbu w terpolimerze 3 może świadczyć o zmianie oddziaływań pomiędzy poszczególnymi merami po zwiększeniu zawartości węglanu. Zdecydowanie mniejsze różnice obserwuje się w pozostałych zakresach widma. Jednakże pewne zmiany można dostrzec w zakresie drgań deformacyjnych grupy  $\text{CH}_2$  i  $\text{CH}_3$ . Dla terpolimeru 2 obserwuje się dwa nakładające się pasma odpowiednio przy 1363 i 1358  $\text{cm}^{-1}$  podczas gdy dla 1 obserwuje się zmniejszenie intensywności pasma przy 1363  $\text{cm}^{-1}$  i wyraźne jego poszerzenie w kierunku niższych liczb falowych (RYS. 2B). W przypadku terpolimeru 3 pasmo przy 1363  $\text{cm}^{-1}$  zwiększyło swą intensywność, co wiąże się z większą zawartością ugrupowań pochodzących od węglanu. Zmiany zaobserwowane w tym zakresie świadczą o zaangażowaniu grup  $\text{CH}_3$  w oddziaływania międzycząsteczkowe pomiędzy poszczególnymi merami. Biorąc pod uwagę zmiany w widmach obserwowane w obu zakresach można przypuszczać, że tymi oddziaływaniami są międzycząsteczkowe wiązania wodorowe  $-\text{C}=\text{O}---\text{H}_3\text{C}-$ , przy czym grupa  $\text{C}=\text{O}$  może pochodzić zarówno od merów laktidylowych jak i glikolidowych, bądź węglanowych. Podsumowując można stwierdzić, że w zależności od użytego inicjatora czy składu ilościowego obserwujemy inne proporcje możliwych konformacji i różną dystrybucję wiązań wodorowych, które z kolei wpływają na uporządkowanie łańcuchów. Podobne zależności obserwowaliśmy dla terpolimerów o znacznie mniejszym udziale merów laktidylowych (50 i 20 %) [7]. Tego typu „fizyczne wiązania” są odpowiedzialne za tworzenie „siec” międzycząsteczkowej, będącej główną przyczyną zjawiska pamięci kształtu w prezentowanych terpolimerach.

Reasumując na podstawie przeprowadzonych podstawowych badań stwierdzono, iż otrzymane modele prostych stentów spełniają podstawowe wymagania mechaniczne. Oczywiście, aby spełniały warunki użytkowe stawiane przez chirurgów, oraz wykazywały jeszcze wyższą wytrzymałość mechaniczną konieczne jest zaprojektowanie ich kształtów o znacznie większym zaawansowaniu, co wiązać się będzie ze zmianą zastosowanej metody przetwórstwa. Konieczne będzie wykonanie bardziej szczegółowych badań mechanicznych, z uwzględnieniem badań w temperaturze ciała ludzkiego i królika, a więc w temperaturach planowanej w przyszłości pracy tego implantu.

## Podziękowania

Pracę wykonano w ramach projektu rozwojowego „Polimerowe Chirurgiczne Systemy Resorbowalne z Pamięcią Kształtu” POIG UDA 01-03-123/08-00 współfinansowanego przez Unię Europejską, Europejski Fundusz Rozwoju Regionalnego.

## Piśmiennictwo

- [1] E. Zini, M. Scandola, P. Dobrzyński, J. Kasperczyk, M. Bero, *Biomacromolecules*, (2007), 8, 3661-3667.
- [2] Lendlein, S. Kelch, *Angew. Chem. Int. Ed.* (2002), 41, 2034-2057.
- [3] R. M. Mróz, E. Chyczewska, *Wiadomości lekarskie* (2006), LIX, 3-4, 246-249.
- [4] D. Biały, M. Wawrzyńska, J. Arkowski, W. Mazurek, *Acta Bio-Optica et Informatica Medica* 3/2007, 13, 196-99.
- [5] A. Jaros, A. Smola, J. Kasperczyk, P. Dobrzyński, *Chemik* (2010), 64, 2, 87-96.

A shift as far as to 1748  $\text{cm}^{-1}$  may be a result of forming of the hydrogen bonds between the oxygen of the  $\text{C}=\text{O}$  ester groups and hydrogen of  $\text{CH}_3$  groups in the case of that conformation [9]. For terpolymer 3, a broader band with a lower intensity and two clearly marked maxima at 1755 and 1747  $\text{cm}^{-1}$  are seen in that region. The band at 1752  $\text{cm}^{-1}$  was observed in the PLA/GL copolymers and can prove the interactions between lactidyl and glicolidyl mers. Decrease of that shoulder intensity in terpolymer 3 can indicate that these interactions changed after increasing in the content of carbonate. Simultaneously a shoulder appears at 1744  $\text{cm}^{-1}$ , which is the characteristic frequency of pure trimethylcarbonate. This confirms a higher content of carbonate in that sample. Notably minor differences are detected in the other ranges of spectra. However some changes are noted in the region ascribed to wagging and in plane deformation vibrations of  $\text{CH}_2$  and  $\text{CH}_3$  groups, respectively. For terpolymer 2 two overlapped bands at 1363 and 1358  $\text{cm}^{-1}$ , are observed while for terpolymer 1 diminishing in intensity of the band at 1363  $\text{cm}^{-1}$  and its distinct broadening in the lower wavenumber direction is noticed (FIG. 2B). In the case of terpolymer 3 intensity of the band at 1363  $\text{cm}^{-1}$  is higher which is connected with greater content of carbonate and instead of the shoulder only the asymmetry of that band is observed. Changes observed in that region prove that the  $\text{CH}_3$  groups are involved in intermolecular interactions between particular mers. Considering the changes noted in both regions investigated it can be assumed that the  $-\text{C}=\text{O}---\text{H}_3\text{C}-$  hydrogen bonds are formed, whereby  $\text{C}=\text{O}$  groups may originate as well from lactidyl as glicolidyl as carbonate mers. In summary it was concluded that depending on the type of initiator and quantitative content of particular mers the different conformer ratio and different hydrogen bonds distribution are observed, which on the other hand influence the chain ordering in obtained terpolymers. Similar relations were observed for terpolymers with notably less (50 and 20 %) contents of lactidyl mers [7].

Reassuming, basic research on formation of straight spiral stents with shape memory indicate that the received models of implants meet the basic mechanical requirements. Obviously, to satisfy the utility conditions imposed by surgeons and achieve even higher mechanical strength it is necessary to design much more complex shapes of the stent, which will be connected with a change in used method of processing. It will be required to conduct more detailed mechanical tests of such stents, with special emphasis on research at human and rabbit body temperatures, thus at the real temperatures of the implant application planned in the future.

## Acknowledgements

The work was supported with the development project, “Surgical resorbable polymer systems with shape memory” POIG UDA 01-03-123/08-00 financed by the European Union, European Regional Development Fund.

## References

- [6] A. Smola, P. Dobrzyński, M. Pastusiak, M. Sobota, J. Kasperczyk, *Engineering of Biomaterials*, 89-91, (2009), 82-87.
- [7] B. Kaczmarczyk, P. Dobrzyński, J. Kasperczyk, M. Bero, *Engineering of Biomaterials*, 63-64, (2007) 51-54.
- [8] J. Zhang, H. Sato, H. Tsuji, L. Noda, Y. Ozaki, *J. Mol. Str.* 735-736, (2005) 249-257.
- [9] E. Meaorío, E. Zusa, N. Lopez-Rodriguez, J.R. Sarasua, *J. Phys. Chem. B*, 110, (2003), 5790-5800.
- [10] E. Pamuła, M. Błażewicz, C. Paluszkiwicz, P. Dobrzyński. *J. Mol. Str.* 596, (2001) 67-75.