

## Piśmiennictwo

- [1] Lam J.S., Volpe M.A., Kaplan S.A.: Use of Prostatic Stents for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia in High-risk Patients. [2] Fabian K.M.: Per intraprostatiche "Partielle Katheter" (Urologische spirale). Urologe 1980, 19, s.236. [3] Barbalias G.A., Siablis D., Liatsikos E.N., Karnabaditis D., Yarmenitis S., Bouropoulos K., Dimapoulos J.: Matal stents a new treatment of malignant urateral obstruction. J.Urol. 1997, 158(1), s.54-58. [4] Pauer W., Eeckerstorfer G.M.: Use of self-expanding permanent endoluminal stents for benign ureteral strictures: mind-term results. J.Uro. 1999, 162(2), s.319-322. [5] Lovquist A., Emanuelsson H., et al.: Pathophysiological mechanisms following coronary angioplasty possible preventive alternatives. J. Inr. Med. 1993, s.213, 233. [6] Fishman D.L., Leon M.B. et al.: A randomized comparison of coronary- stent placement and ballon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. N. Engl. J. Med. 1994 s.331, 496-501

## References

- [7] Palmaz J.C.: Intracascular stents: Tissue-stent Interactions and Design Considerations. Am J. Radiol. 1993, s.160, 613. [8] Agrawal C.C., Haas K.F. et al.: Evaluation of poly (L-lactic acid) as a material for intracascular olymeric stent. Biomaterials 1992, 13, s.176-182. [9] Lam J.S., Volpe M.A., Kaplan S.A.: Use of Prostatic Stents for the Treatment of Being Prostatic Hyperplasia in High-risk Patients, Current Science, Inc. 2001, 2:277-284. [10] Materiały informacyjne firmy American Medical Systems [11] Materiały informacyjne firmy Nitinol Devices and Components. [12] Norma PN-ISO 5832-1 Wszczępy dla chirurgii. Materiały metalowe. Stal nierdzewna do przeróbki plastycznej. [13] Standard ISO 5832-5 Implants for surgery. Metallic materials. Wrought cobalt-chromium-tungsten-nickel alloy.

## KOPOLIMERY GLIKOLIDU Z TMC, METODA WYZNACZANIA MIKROSTRUKTURY ŁAŃCUCHA Z POMOCĄ SPEKTROSKOPII NMR

JANUSZ KASPERCZYK, PIOTR DOBRZYŃSKI, MACIEJ BERO

CENTRUM CHEMII POLIMERÓW PAN W ZABRZU

[Inżynieria Biomateriałów, 47-53,(2005),143-145]

### Wstęp

Syntetyczne bioresorbowalne polimery, zwłaszcza alifatyczne poliestry, znalazły z powodzeniem zastosowanie w medycynie jako materiał z którego formuje się degradowalne implanty chirurgiczne, nośniki leków czy podłoża w hodowli komórek. Z pośród tych materiałów, kopolimery glikolidu z trimetylowęglanem (TMC) wydają się bardzo interesujące ze względu na dość duże możliwości modyfikacji ich właściwości, zwiększenia elastyczności i zmian profilu degradacji, poprzez zmiany zawartości ugrupowań węglanowych. Pierwszym kopolimerem tego rodzaju, który znalazł zastosowanie jako materiał do tworzenia elastycznych nici chirurgicznych jest materiał znany pod handlową nazwą Maxon<sup>®</sup>. Podczas gdy wiele patentów opisuje sposób otrzymywanie kopolimerów TMC z glikolidem, wciąż brakuje szczegółowej charakterystyki procesu ich syntezy, a także właściwości i mikrostruktury łańcucha. W naszej pracy wykonaliśmy dokładną analizę mikrostruktury kopolimerów glikolidu z TMC i DMC, używając zarówno spektroskopii H-1 jak i C-13 NMR. Poprzez określenie pochodzenia niektórych sygnałów, udało nam się wyprowadzić równania, które okazały się bardzo pomocne przy określaniu mikrostruktury łańcucha kopolimeru, jak również procesów ją kształtujących

### Analiza NMR kopolimerów glikolidu z TMC

Analizę mikrostruktury kopolimerów glikolidu z węglanami przeprowadzono porównując próbki otrzymanych kopo-

## GLICOLIDE/TRIMETHYLENE CARBONATE(TMC) COPOLYMERS, CHAIN MICROSTRUCTURE ANALYSIS BY HIGH RESOLUTION NMR SPECTROSCOPY

JANUSZ KASPERCZYK, PIOTR DOBRZYŃSKI, MACIEJ BERO

CENTRE OF POLYMER CHEMISTRY, POLISH ACADEMY OF SCIENCES

[Engineering of Biomaterials, 47-53,(2005),143-145]

### Introduction

The synthetic bioresorbable polymers, mainly aliphatic polyesters, with success have been used in medicine as materials to formation of biodegradable surgical implants, drug delivery systems and scaffolds. Among such polyesters, glycolide copolymers with trimethylene carbonate (TMC) are very promising on the basis of high possibility to the physical properties modification such as the increase of flexibility or the degradation profile changes. This modification may be performed by changes of the carbonate units contents in copolymer chain.

The first copolymer of glycolide with TMC, which has been found a commercial application in medicine as surgical sutures, was Maxon<sup>®</sup>. Many patents describe obtainment methods of glycolide/TMC copolymers, but still disadvantage of detailed characterization of synthesis process and properties of obtained polymers and lack of particular chain microstructure analysis.

In this work, the detailed analysis of the chain microstructure in glycolide/TMC copolymers was performed on the basis of H-1 and C-13 NMR spectra. The equations to calculation coefficients and parameters necessary to normal characterization of the copolymer chain structure were formulated such as average lengths of blocks, randomization and transesterification coefficient.

limerów zawierających różne udziały jednostek komonomerycznych glikolidyloowych GG do węglanowych w łańcuchach kopolimerów: 15/85 ; 30/70; 50/50; 70/30 [mol %] oraz posiadających różną mikrostrukturę łańcuchów; semiblokową, statystyczną i częściowo transestryfikowaną. Zmiana udziałów jednostek komonomerycznych pozwoliła również na śledzenie zmian intensywności linii rezonansowych wraz ze zmianą składu komonomerycznego łańcuchów kopolimeru. W widmie H-1 NMR kopolimeru glikolidu z TMC można zaobserwować szereg linii odpowiadającym odpowiednim sekwencjom komonomerycznym: (zakres grupy metylenowej jednostki glikolidyloowej - RYS.1). Dokonane odpowiednie przyporządkowania sygnałów przedstawia TABELA 1. Z kolei na RYS.2 przedstawiono sygnały zaobserwowane w widmie <sup>13</sup>C NMR, zakresu grup karbonylowych, ich przyporządkowanie przedstawia TABELA 2.

Wyznaczono parametry opisujące budowę łańcuchów kopolimerów; średnie długości bloków, współczynnik transestryfikacji i randomizacji. Z widma H-1 NMR dokładnie można wyznaczyć średnią długość bloków jednostek glikolidyloowych ( $I_i$  oznaczają intensywności linii rezonansowych poszczególnych sekwencji komonomerycznych zgodnie z TABELĄ 1)

$$I_{e(GG)} = \frac{1}{2} \frac{\sum_{i=1}^8 I_i}{I_7 + I_8 + I_2 + I_3}$$

a średnią długość jednostek węglanowych można obliczyć wykorzystując równanie:

$$I_{e(GG)} = \frac{1 - F_{GG}}{F_{GG}}$$

gdzie  $F_{GG}$  jest udziałem jednostek glikolidyloowych w łańcuchu kopolimerowym, który również wyznaczamy z widma H-1 NMR.

Z widma C-13 NMR można wyznaczyć zarówno średnią długość jednostek glikolidyloowych jak i trimetylenowęglanowych z następujących równań ( $I_i$  oznaczają intensywności linii rezonansowych poszczególnych sekwencji komonomerycznych zgodnie z TABELI 2):

$$I_{e(GG)} = \frac{1}{2} \frac{\sum_{i=1}^7 I_i}{I_1 + I_2}$$

$$I_{e(T)} = \frac{\sum_{i=8}^{10} I_i}{I_9 + I_{10}}$$

Współczynnik transestryfikacji II rzędu można wyznaczyć analogicznie jak miało to miejsce w przypadku kopolimerów laktydu z kaprolaktonem [1] czy glikolidu z kaprolaktonem [2-4] z równania:

$$T_{II} = \frac{[TGT]}{[TGT]_R}$$

gdzie udział sekwencji TGT w całkowicie zrandomizowanym łańcuchu obliczamy z równania

$$[TGT]_R = \frac{k^2}{(k+1)^3}$$

## NMR analysis of glycolide/TMC copolymers

The microstructure analysis of glycolide/carbonate copolymers was performed by comparison of the copolymers obtained with various ratio of comonomeric units (glycolidyl to carbonate) in copolymer chain: 15/85 ; 30/70; 50/50; 70/30 [mol %]. The microstructure analysis was facilitated by synthesis of copolymers with various chain microstructure: semi-block, random and partly transesterified. The changes of the comonomeric units contents in copolymer chain permit for tracking of the resonance intensity lines variation during the changes of comonomeric sequence distribution in copolymer chain.

To the analysis of chain microstructure of analyzed copolymers H-1 and C-13 NMR spectra were used. The methylene protons region (Figure 1) of glycolidyl units in the H-1 NMR spectra of glycolide/carbonate copolymers turned sensitive on chain microstructure. All lines in this range were ordered to appropriate comonomeric sequences (TABLE 1). Moreover, carbonyl region both glycolidyl and carbonate carbons in C-13 NMR spectra (FIG.2) displayed most sensitive for the changes in chain microstructure of such copolymers. Ordering of the observed spectral lines to appropriate comonomeric sequences was shown in TABLE 2.

The parameters describing copolymer chain structure; average lengths of glycolidyl and carbonate blocks, transesterification coefficients and randomization were formulated.

From H-1 NMR spectrum, detailed information about average lengths of glycolidyl blocks may receive ( $I_i$  indicates intensities of resonance lines of respective co-monomeric sequences according to TABLE 1).

$$I_{e(GG)} = \frac{1}{2} \frac{\sum_{i=1}^8 I_i}{I_7 + I_8 + I_2 + I_3}$$

Average length of carbonate blocks can be calculated from equation:

$$I_{e(GG)} = \frac{1 - F_{GG}}{F_{GG}}$$

where  $F_{GG}$  indicates contents of glycolidyl units in copolymer chain calculated from H-1 NMR spectrum.

From C-13 NMR average lengths of glycolidyl and carbonate blocks can be calculated on the basis of below equations ( $I_i$  indicates resonance lines intensities of individual comonomeric sequences according to TABLE 2)

$$I_{e(GG)} = \frac{1}{2} \frac{\sum_{i=1}^7 I_i}{I_1 + I_2}$$

$$I_{e(T)} = \frac{\sum_{i=8}^{10} I_i}{I_9 + I_{10}}$$

The second mode of transesterification coefficient may be calculated using the same method which was described for lactide /caprolactone copolyesters [1] or for glycolide/caprolactone copolyesters [2-4]

$$T_{II} = \frac{[TGT]}{[TGT]_R}$$

where TGT sequence contents in the completely random chain may be calculated from equation:

$$[TGT]_R = \frac{k^2}{(k+1)^3}$$

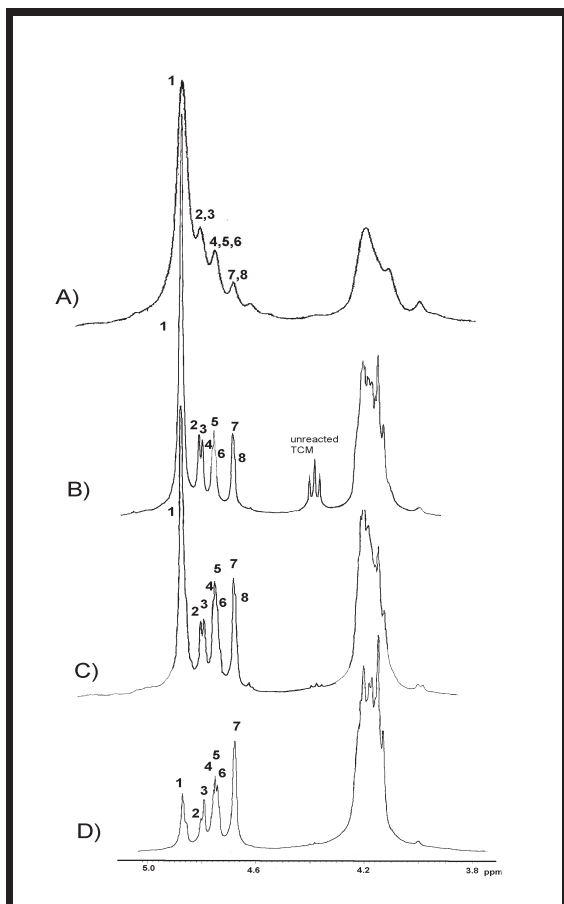


FIG.1. <sup>1</sup>H NMR spectra of TMC/glycolide copolymers (glycolidyl protons range) obtained with use of Zr(acac)<sub>4</sub> as initiator; glycolidyl contains ca. A) 70%mol.; C) 50%mol.; D) 30%mol and obtained with Fe(acac)<sub>3</sub> B) 50%mol.

Line no	Comonomeric sequences	δ[ppm]
1	GGGGG + GGGGT + TGGGG + TGGGT	4.88
2	GGGGT	4.81
3	TGGGT	4.80
4	TGGGG	4.76
5	TGGGT	4.75
6	TGGT	4.74
7	TGT	4.69
8	TGGT	4.68

TABELA 1.  
TABLE 1.

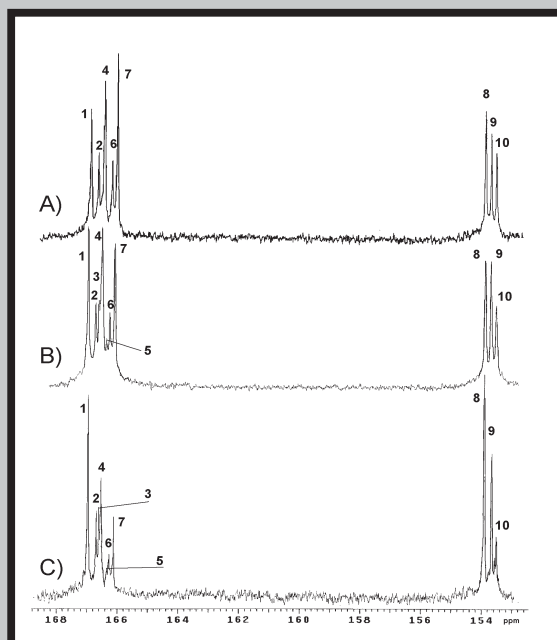


FIG. 2. <sup>13</sup>C NMR spectra of glycolide/ TMC copolymers (carbonyl carbon range) obtained: A) using Fe(acac)<sub>3</sub> as initiator; contents of glycolidyl units ca. 50%mol.; using Zr(acac)<sub>4</sub> as initiator contents of glycolidyl units ca. B) 50%mol.; C) 30%mol.

Line no	Comonomeric sequences	δ[ppm]
Glycolidyl carbonyl carbon range		
1	TGGT + GGGT + TGGGT	167,61
2	TGT	167,36
3	TGGT	167,26
4	TGGGG + GGGGT + TGGGT	167,15
5	TGGGT	167,01
6	TGGGG	166,90
7	GGGGG	166,73
Carbonate carbonyl carbon range		
8	TT = TT T + GGTT + TGTT	154,39
9	TGG = TTGG + GGTGG + TGTGG	154,20
10	TGT = TTGT + GGTGT + TGTGT	154,03

TABELA 2.  
TABLE 2.

## Piśmiennictwo

## References

- [1] J. Kasperczyk, M. Bero, Makromol. Chem. 1991, 192, 1777.
- [2] J. Kasperczyk, Macromol. Chem. Phys., 1999, 200, 903.
- [3] P. Dobrzyński, J. Polym. Sci. Part A., 2002, 40, 1379.
- [4] P. Dobrzyński, S. Li, J. Kasperczyk, M. Bero, F. Gasc, M. Vert, Biomacromolecules, 2005, 483.