

BIORESORBOWALNE TERPOLIMERY LAKTYDU, GLIKOLIDU I TRIMETYLOWĘGLANU OBDARZONE WŁASNOŚCIĄ ZAPAMIĘTYWANIA KSZTAŁTU

PIOTR DOBRZYŃSKI¹, JANUSZ KASPERCZYK¹, MACIEJ BERO¹, MARIANELLA SCANDOLA², ELISA ZINI²

¹ CENTRUM MATERIAŁÓW POLIMEROWYCH I WĘGLOWYCH PAN, UL. M. SKŁODOWSKIEJ-CURIE 34, 41-819 ZABRZE
² DIP. DI CHIMICA „G. CIAMICIAN” UNIVERSITA DI BOLOGNA, ITALY
VIA SELMI 2, 40126 BOLOGNA
E-MAIL: PIOTRDB@CCHP.PAN.ZABRZE.PL

Streszczenie

Prowadząc terpolimeryzację ROP cyklicznych: laktydu, glikolidu i trimetylenowęgla, inicjowaną niskotoksycznym acetylacetonianem cyrkonu (IV) otrzymano z dobrą wydajnością szereg wysoko-cząsteczkowych bioresorbowalnych trójpolimerów. Otrzymane polimery pomimo obecności w strukturze łańcucha dużej ilości dłuższych sekwencji laktydowych były amorficzne. Wszystkie wykazywały pamięć kształtu. Czas powrotu do kształtu permanentnego był bardzo krótki i nie przekraczał kilku sekund. Temperatura w której następowało to zjawisko była nieco wyższa od temperatury ciała ludzkiego.

Słowa kluczowe: polimeryzacja, pamięć kształtu, biodegradowalne, biokompatybilne

[*Inżynieria Biomateriałów, 63-64, (2007), 45-47*]

Wstęp

Pamięcią kształtu nazywamy własność materiałów polegającą na zdolności do powrotu z kształtu przejściowego ("zamrożonego") otrzymanego w wyniku mechanicznej deformacji, do wcześniejszego pierwotnego kształtu, wywołwaną zdefiniowanym bodźcem, którym najczęściej jest temperatura. Pierwszymi poznanymi materiałami charakteryzującymi się tymi własnościami są różnorodne stopy metaliczne (SMAs), takie jak stopy TiNi, CuZnAl czy FeNiAl. W 1960 ukazała się pierwsza publikacja opisująca istnienie efektu pamięci kształtu polietylenu naświetlanego promieniowaniem jonizującym [1,2]. Dopiero nieco później, w latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku pojawiły się doniesienia o możliwości syntezy innych polimerów mających w pełni własność zapamiętania kształtów (SMPs), nie tylko na drodze sieciowania radiacyjnego lecz również chemicznego [1]. Polimery SMPs cechują się wieloma zaletami w porównaniu do stopów SMAs, są lżejsze, wykazują lepszą stabilność kształtu, oraz większą możliwość dostosowywania temperatury powrotu do kształtu pierwotnego. Są również stosunkowo łatwo przetwarzalne i generalnie tańsze [1,3,4]. Termoplastyczne SMPs, najbardziej interesujące ze względu na łatwe przetworstwo, charakteryzowane są jako liniowe kopolimery zawierające w swojej strukturze łańcucha sztywne i elastyczne segmenty. Generalnie materiał taki można dowolnie kształtować poprzez ogrzanie do temperatury zbliżonej do temperatury mięknięcia domeny zbudowanej z segmentów sztywnych. Ten pierwotny kształt może być zapamiętany po schłodzeniu polimeru, w wyniku fizycznego międzycząsteczkowego oddziaływania segmentów sztywnych, co tworzy powstanie efektu zbliżonego do fizycznego

BIORESORBABLE LACTIDE/ GLYCOLIDE/TRIMETHYLENE CARBONATE TERPOLYMERS WITH SHAPE RECOVERY PROPERTIES

PIOTR DOBRZYŃSKI¹, JANUSZ KASPERCZYK¹, MACIEJ BERO¹, MARIANELLA SCANDOLA², ELISA ZINI²

¹ CENTRE OF POLYMER AND CARBON MATERIALS, POLISH ACADEMY OF SCIENCES, 34 M.SKŁODOWSKIEJ-CURIE STR., 41-819 ZABRZE, POLAND
² DIP. DI CHIMICA „G. CIAMICIAN” UNIVERSITA DI BOLOGNA, ITALY, VIA SELMI 2, 40126 BOLOGNA
E-MAIL: PIOTRDB@CCHP.PAN.ZABRZE.PL

Abstract

ROP terpolymerization of cyclic monomers: lactide, glycolide and trimethylene carbonate, initiated with zirconium (IV) acetylacetonate was conducted. The terpolymerization resulted in obtaining a series of highmolecular bioresorbable terpolymers. In spite of relatively large amount of longer lactidyl sequences present in the terpolymer's chain structure, all of the terpolymers were amorphous. All the obtained materials revealed shape memory properties too. The recovery time was relatively short and valued several seconds. The temperature at which the starting of the phenomenon was observed was close to the temperature of human body.

Keywords: polymerization, shape memory, biodegradable, biocompatible polymers.

[*Engineering of Biomaterials, 63-64, (2007), 45-47*]

Introduction

Shape memory in materials is the ability to return to a predefined initial form from a temporary transient shape, obtained as a result of mechanical deformation. It is triggered by a certain stimulus, usually temperature. The first known materials characterized with these properties were various metallic alloys (SMAs), such as TiNi, CuZnAl or FeNiAl. In 1960, the first paper regarding the shape memory effect was issued, describing the phenomenon for polyethylene exposed to ionizing radiation [1,2]. In 1980s, first mentions of the possibility to synthesize other polymers with full shape memory abilities (SMPs) not only on the way of radiative, but also chemical cross-linking [1] appeared. Many features of SMPs advocate their application instead of SMAs, such as: less weight, better shape stability, more possibilities of adjusting the temperature of returning to the initial shape, etc. The processing of these materials is relatively easy and they are generally cheaper [1,3,4]. Thermoplastic SMPs, most interesting because of easy processing, are described as linear copolymers containing both rigid and elastic segments in their chain microstructure. Generally, such materials can be shaped to any desired form by means of heating the material to the temperature similar to temperature of softening of the domain built up of rigid segments. The initial shape may be remembered after cooling down the polymer, which happens due to physical intermolecular interactions in the rigid segments, which causes the effect similar to physical chain cross-linking. Then, if the material is subjected to mechanical deformation at the temperature

sieciowania łańcuchów. Jeśli następnie materiał ten ulegnie deformacji mechanicznej w temperaturze niższej od temperatury mięknięcia segmentów sztywnych, otrzymuje kształt przejściowy. Powrót do pierwotnego kształtu może nastąpić po podgrzaniu materiału powyżej temperatury zeszklenia segmentów elastycznych, ale niższej od temperatury mięknięcia segmentów sztywnych. Efekt pamięci kształtu można uzyskać zarówno w polimerach semikrystalicznych, jak i amorficznych, pod warunkiem uzyskania wspomnianego specyficznego efektu sieciowania liniowego łańcucha. Bardzo obiecującym polem do zastosowań polimerów SMPs jest medycyna, gdzie materiały te pozwolą na rozwój wielu małoinwazyjnych technik chirurgicznych i gdzie znajdą wiele nowych zastosowań w postaci narzędzi takich jak: samozaciskające się klamery, szpilki chirurgiczne czy różnego rodzaju samorozprężające się stenty [5,6]. Polimery te mogą w wielu wypadkach zastąpić dotychczas stosowane stopy metaliczne SMAs pod jednym warunkiem – stosowane do ich formowania SMPs muszą być biogodne i bioresorbowalne, a dzięki temu nie będą wymagać usuwania – ulegną po ustalonym czasie resorpcji w organizmie pacjenta. Takimi polimerami, powszechnie uznanymi za biokompatybilne i biodegradowalne są alifatyczne poliestry, homo- i kopolimery otrzymywane najczęściej z laktydów, e-kaprolaktonu i cyklicznych węglanów.

Wyniki

W procesie terpolimeryzacji mieszaniny cyklicznych monomerów L-laktydu, glikolidu i trimetylenowęglanu (TMC) inicjowanym niskotoksycznym acetylacetonianem cyrkonu (IV), uzyskano z dużą wydajnością szereg wysokocząsteczkowych terpolimerów o zaplanowanym składzie (TABELA 1). Z pomocą badań ^{13}C i ^1H NMR określono budowę łańcucha i skład terpolimerów (RYS.1).

Jak wykazały badania kalorymetrii skaningowej DSC, pomimo dużej liczby długich sekwencji laktydylowych, występujących w łańcuchach kilku terpolimerów (RYS.1, próbki 2,4) wszystkie otrzymane materiały były amorficzne i nie zaobserwowano występowania separacji faz.

Własności zapamiętywania kształtów były wstępnie badane poprzez obserwacje zmian kształtu płaskiej kształtki poddanej cyklicznym zmianom kształtu w dwóch wybranych temperaturach. W wyższej temperaturze otrzymywano kształt przejściowy poprzez rozciągnięcie kształtki o 100% długości, a następnie szybko w niższej temperaturze (TL) „zamrażano” ten kształt. Dla każdego terpolimeru, wyższa temperatura (TU) wynosiła 10°C powyżej temperatury zeszklenia T_g , a niższa (TL) była temperaturą mniejszą o 10°C od temperatury T_g . Zaobserwowano, że wszystkie terpolimery wracały do kształtu pierwotnego, gdy umieszczano

lower than the rigid segments softening temperature, it gains its transient form. The return to the initial shape may occur after heating the material up to a temperature higher than the elastic segments glass transition temperature, but lower than the rigid segments softening temperature. The effect of shape memory may be obtained in either semicrystalline or amorphous polymers, provided that the mentioned specific phenomenon of linear chain cross-linking occurs. Medicine seems a promising field of application for SMPs, as the materials can advance the development of minimally invasive surgical techniques and find a number of application possibilities in the manufacturing of tools such as: self-clamping clips, surgical pins or various self-expanding stents [12, 13]. These polymers might successfully replace metallic SMAs under one condition – SMPs used for forming the devices must be biocompatible and bioresorbable, thus not require deletion, as they will be resorbed after defined time. The polymers commonly considered fully biocompatible and biodegradable are aliphatic polyesters, homo- and copolymers obtained usually of lactides, e-caprolactones and cyclic carbonates.

Results

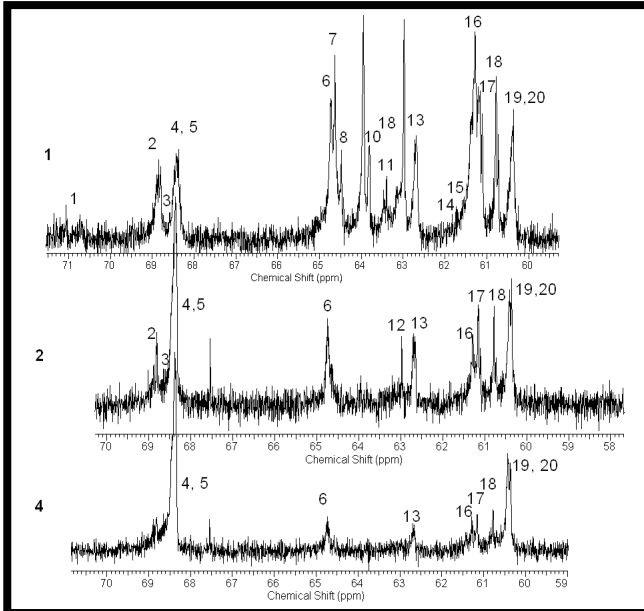
Terpolymers with different unit composition were obtained by changing the monomer feed ratio. $[\text{Zr}_{(\text{acac})_4}]$ was used as an initiator for reaction, with I/M molar ratio as 1:1000 (TABLE 1). By means of ^{13}C and proton NMR analysis, the chain microstructure and terpolymer composition was determined. The molar masses and glass transition temperature were measured (FIG.1). The NMR signals were assigned to the sequences present in the chain. Hence DSC measurements indicate that all terpolymers are completely amorphous and that there is not phase separation. The microblocks present into samples are no long enough to enable glycolidyl or lactidyl sequences to crystallize, however the amount of long lactidyl sequences is relatively sizeable in many events (FIG.1, sample 2,4). All terpolymers, except sample 1, which contains the minor contents of lactidyl units and it is generally formed by random sequences, show segmental chain microstructure. Their chain is mainly built of longer lactidyl and glycolidyl microblocks and random glycolyl/carbonate (-GT-) sequences. Shape memory properties of the terpolymers were preliminarily investigated by thermally cycling between two selected temperatures a piece of film. In order to induce temporary shape, the terpolymer sample was stretched at temperature about 10°C above T_g . Then the obtained shape “was frozen” by rapid placement of sample in bath at temperature considerably below the glass transition temperature. All terpolymers were manually stretched to reach an elongation higher than 100%. It was observed

Sample	Reaction Time [h]	Conversion ^b [%]	Composition ^b	Mn (Da) ^c	PDI ^d	T _g (°C) ^e	T _α (°C) ^f
1	72	90	G34:L20:T46	33700	2.1	12	15 ^g
2	48	94	G37:L36:T27	53900	2.0	31	37
3	48	95	G25:L53:T22	43500	2.1	39	45
4	36	97	G35:L52:T13	48400	2.0	42	50

Próbki otrzymano w stopie, w 120°C , stosując ilość inicjatora do komonomerów w stosunku molowym jak 1:1000 ^b) wyniki z badań NMR: skład oznaczono odpowiednio Gx: Ly: Tz gdzie x, y, z wskazuje na zawartość mol% Glikolidylu (G), Laktydyli (L) i Trimetyleno węglanu (T). ^{c,d}) z badań GPC. ^e) z badań DSC szybkość skanowania $20^\circ\text{C}/\text{min}$ ^f) z badań DMTA rozciąganie (3Hz, $3^\circ\text{C}/\text{min}$), ^g) DMTA zginanie – polimer umieszczony między płatkami folii aluminiowej.

The samples obtained in bulk at 120°C , with initiator/comonomers ratio: as 1:1000 ^b) from NMR: the composition is labelled Gx: Ly: Tz where x, y, z indicate the mol% of Glycolidyl (G), Lactidyl (L) and Trimethylene carbonate (T) units respectively. ^{c,d}) From GPC. ^e) From DSC heating scan at $20^\circ\text{C}/\text{min}$. after melt quenching ^f) From DMTA in tensile mode (3Hz, $3^\circ\text{C}/\text{min}$), ^g) DMTA performed in bending mode on polymer films sandwiched between two aluminium plates.

TABELA 1. Charakterystyka otrzymanych terpolimerów.
TABLE 1. Properties of obtained terpolymers.



RYS.1. Widma ^{13}C NMR otrzymanych terpolimerów, przyporządkowanie pasm do sekwencji łańcucha.
FIG.1. ^{13}C NMR spectra of the terpolymers, assignation of signals to the chains sequences.

resonance lines

Sequences	
Lactide sequences (methine carbon region)	
1	TLT + TLLT + TLLLT + TLLG
2	GLLT + GLLLT
3	TLLLL + LLLLT
4	LLLL
5	LLGG
Carbonate sequences (Methylene carbons O-CH ₂ region)	
6	GGT'GG + TGT'GG
7	GGT'T
8	GT'GT + GGT'GT + LT'T + TT'L
9	TT'T + TT'T + TT'G
10	TT'GG
14	TT'L + LT'T
15	LT'L + LT'L
16	GGT'T
17	GGT'GG + GGT'GT TGT'GG + TGT'GT
Glycolide sequences (methylene carbons region)	
11	TGGGT + TGGGL
12	TGT + TGGT + TGGL
13	GGGGT + TGGGT + LGGGT
18	TGGT, TGGGG,
19	LLGG
20	GGGG
	T' = -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -OCO- T'' = -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -OCO-
	G = -OCH ₂ CO- L = -OCH(CH ₃)CO-

je ponownie w temperaturze TU. Kształtem permanentnym była spirala, otrzymana w temperaturze 100°C poprzez nawinięcie uprzednio uformowanej płytki wokół śrubokręta, a następnie wystudzenie w temperaturze pokojowej. Spirala ta po pewnym czasie była rozciągnięta do kształtu płytki w temperaturze 48°C, a otrzymany tymczasowy kształt płytki został "zamrożony" poprzez szybkie ochłodzenie poniżej temperatury zeszklenia. Kiedy płytka została umieszczona ponownie w temperaturze 48°C, materiał odzyskał dokładnie pierwotny kształt spirali w przeciągu kilku sekund.

Zaobserwowana zdolność powrotu do kształtu pierwotnego jest związana ze zjawiskiem splątania łańcuchów polimeru, powodującym utworzenie fizycznych odpowiedników węzłów sieci, umożliwiających zaistnienie obserwowanej własności zapamiętywania kształtu. W zjawisku tym nieopóźniającą rolę biorą udział również zaobserwowane z pomocą badań FTIR wiązania wodorowe pomiędzy wodorami grup metinowych i metylowych a tlenem grupy karbonylowej laktidylu, glikolidylu i jednostek węglanowych. Obecność tych wiązań może być przyczyną obserwowanego relatywnie bardzo krótkiego czasu powrotu do kształtu pierwotnego. W prowadzonych badaniach, skład i budowa łańcuchów badanych terpolimerów były tak dobierane aby temperatura w której materiał ten powraca do pierwotnego kształtu był bliski temperaturze ciała ludzkiego. Z tego powodu wiele otrzymanych terpolimerów wydaje się szczególnie interesującymi, jako bioresorbowalne materiały do zastosowania medycznego, do wykorzystania w formowaniu implantów i narzędzi wykorzystywanych w chirurgii małoinwazyjnej. Cenną własnością otrzymanych terpolimerów jest również krótki czas powrotu do kształtu pierwotnego nie przekraczający 3-4 sekund, oraz dobre własności mechaniczne.

Podziękowania

Praca prowadzona w ramach programu EU6FP-Excellence-BIOMAHE FP-6-509232

Piśmiennictwo

- [1] Lendlein A, Kelch S. *Angew Chem Int Ed* 2002; 41:2034-57.
- [2] Kim BK, Lee SY, Xu M. *Polymer* 1996; 37:5781-93.
- [3] Lendlein A, Schmidt AM, Langer R.. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2001;98:842-7.

that all terpolymers are able to visually recover the initial shape. This property strongly depends on the two combined effects; of time and temperature.

The polymer with a spiral permanent shape was tested. The spiral was then deformed (by sample unwinding) at 48°C, and the obtained temporary shape (straight strip) was fixed by quickly cooling. When the deformed strip was dipped again into the temperature at 48°C, the spiral permanent shape was completely recovered in a matter of seconds. The observed shape memory ability must be ascribed to the existence of chain entanglements that act as cross-linking points and allow the shape recovery. It can also be stated that in this phenomenon, hydrogen bonds observed by means of FTIR investigation between the hydrogen atoms of methine and methyl groups, and the oxygen atom of the carbonyl group of lactidyl, glycolidyl and carbonate units, have significant influence. The recovery temperature is located in the neighbourhood of human body temperature. It is therefore concluded that, providing that a tuned and accurate programming is used in order to avoid viscous deformation of the material, the analysed terpolymers of L-lactide, glycolide and trimethylene carbonate (having T_g higher than room temperature) may find interesting clinical applications as shape-memory implants.

Acknowledgements

The work was conducted in frame of EU FP6 - Excellence-BIOMAHE FP-6-509232.

References

- [4] Ping P, Wang W, Chen X, Jing X. *Biomacromolecules* 2005;6:587-92.
- [5] Venkatraman SS, Yan Lay Poh, Joso Joe Ferry D., Boey YCF, Wang X. *Biomaterials* 2006;27:1573-8.
- [6] Ikada W, Chu CC. *Wound Close Biomaterial and Devices*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1992. p. 317-46