

POLIMERY Z PAMIĘCIĄ KSZTAŁTU – BADANIE MIKROSTRUKTURY ŁAŃCUCHA TERPOLIMERÓW LL-LAKTYDU, GLIKOLIDU I TRIMETYLENOWĘGLANU

KATARZYNA GĘBAROWSKA¹, JANUSZ KASPERCZYK¹,
PIOTR DOBRZYŃSKI¹, MARIANELLA SCANDOLA², ELISA ZINI²

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

² UNIWERSYTET BOLOŃSKI,
WYDZIAŁ CHEMII INSTM UdR BOLOGNA,
SELMI 2, 40126 BOLOGNA, WŁOCHY

Streszczenie

W pracy przedstawiono wyniki badań mikrostruktury łańcucha bioresorbowalnych terpolimerów LL-laktydu, glikolidu i trimetylenowęglanu, wykazujących pamięć kształtu. Polimery scharakteryzowano, wykorzystując technikę ¹H i ¹³C spektrometrii magnetycznego rezonansu jądrowego. Przeprowadzono analizę zakresu węgli metinowych laktydu oraz metylenowych glikolidu i węglanu widma węglowego pod kątem przyporządkowania linii spektralnych odpowiednim sekwencjom. Wyznaczono następujące parametry: udziały jednostek oraz bloków komonomerycznych, a także udział segmentów bezładnych.

[Inżynieria Biomateriałów, 63-64, (2007), 48-50]

Wstęp

Syntetyczne bioresorbowalne materiały polimerowe otrzymywane z glikolidu, laktydu i trimetylenowęglanu (TMC) są obecnie szeroko wykorzystywane w medycynie i farmacji ze względu na ich biokompatybilność i degradację do nietoksycznych produktów przemiany materii. Z homo- i kopolimerów w/w materiałów produkuje się nici chirurgiczne, scaffoldy w inżynierii tkankowej, a także różnego typu implanty oraz systemy kontrolowanego uwalniania leków [1]. Wielorakość zastosowań powoduje konieczność opracowywania materiałów o nowych właściwościach mechanicznych i fizycznych. Jednym z obiektów badań nad bioresorbowalnymi materiałami polimerowymi są polimery z pamięcią kształtu (SMP). Polimery te charakteryzują się zdolnością do powrotu z kształtu przejściowego tzw. „zamrożonego” do kształtu pierwotnego. Kształt przejściowy uzyskuje się w wyniku mechanicznej deformacji, a czynnikiem powodującym przejście do kształtu pierwotnego może być np. drastyczna zmiana pH, siły jonowej, pola magnetycznego. Jednak najczęściej bodźcem stymulującym jest temperatura [2]. Kluczową rolę w powstawaniu efektu zapamiętywania kształtu pierwotnego odgrywają splątania łańcuchów lub inne silne oddziaływania fizyczne pomiędzy odpowiednimi segmentami łańcuchów [3].

Możliwość zastosowania materiałów z pamięcią kształtu w medycynie otwiera rozwój wielu nowym technikom terapeutycznym, w których mogą być wykorzystane narzędzia wykonane z SMP takie jak samozaciskowe klamry, szpilki chirurgiczne czy różnego rodzaju samorozprężające stenty [4,5].

SHAPE-MEMORY POLYMERS – INVESTIGATION OF LL-LACTIDE, GLYCOLIDE AND TRIMETHYLENE CARBONATE TERPOLYMER'S CHAIN MICROSTRUCTURE

KATARZYNA GĘBAROWSKA¹, JANUSZ KASPERCZYK¹,
PIOTR DOBRZYŃSKI¹, MARIANELLA SCANDOLA², ELISA ZINI²

¹ CENTRE OF POLYMER AND CARBON MATERIALS,
POLISH ACADEMY OF SCIENCES,
SKŁODOWSKIEJ-CURIE 34 ST., 41-819 ZABRZE, POLAND

² UNIVERSITY OF BOLOGNA,
DEPARTMENT OF CHEMISTRY INSTM UdR BOLOGNA,
SELMI 2, 40126 BOLOGNA, ITALY

Abstract

This paper presents the results of investigation of chain microstructure of bioresorbable LL-lactide, glycolide and trimethylene carbonate terpolymers exhibiting shape-memory behaviour. Polymers were characterized by means of ¹H and ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. Detailed analysis of lactide methine carbons as well as methylene glycolide and carbonate carbon regions was performed in order to assign the spectral lines to appropriate sequences. Following parameters were designated: comonomeric unit, long block and mixed segments contribution.

[Engineering of Biomaterials, 63-64, (2007), 48-50]

Introduction

Synthetic bioresorbable polymeric materials obtained from glycolide, lactide and trimethylenecarbonate (TMC) are nowadays in common use in medical field due to their biocompatibility and degradation to non-toxic metabolic products. Homo- and copolymers of aforementioned materials are used in manufacturing sutures, scaffolds in tissue engineering and different kinds of implants and controlled drug delivery systems etc. [1]. Variety of application fields evoke the need for elaborating materials that exhibit novel mechanical and physical properties. One of new interesting fields of investigation are shape-memory polymers (SMP). Such polymers possess the ability to recovery from intermediate shape, so called “frozen” to primal. The intermediate shape is the result of mechanical deformation and can be caused by e.g. severe change of pH, ionic strength, magnetic field. However the most frequent stimulating factor is temperature [2]. The essential in memorizing the primal shape is entanglement of polymer chains or other strong physical interaction between appropriate chains' segments.

Possibility of utilizing shape-memory materials in medicine allows the development of novel therapeutic methods, where SMP-made instruments can be applied; for instance self-clamping clips, surgical pins or different kinds of self-expanding stents [4,5]. Such materials, when implanted into body, can successfully replace hitherto used implants of metallic alloys.

Physical and physicochemical polymer properties depend on the microstructure of chains. Therefore, the scope of our investigations is approach to determine the structure of

Wyroby te, implantowane do organizmu, mogą zastąpić z powodzeniem dotychczas stosowane implanty ze stopów metalicznych pod warunkiem ich biogodności.

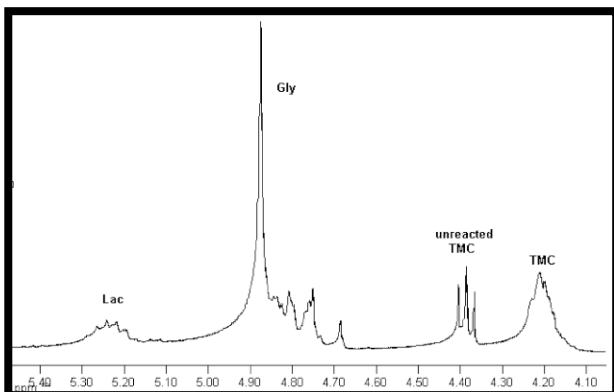
Fizyczne i fizykochemiczne właściwości polimerów zależą od mikrostruktury ich łańcuchów. Dlatego też celem naszych badań jest próba scharakteryzowania mikrostruktury łańcucha bioresorbowalnych terpolimerów, wykazujących pamięć kształtu, przy pomocy wysokorozdzielczej spektroskopii magnetycznego rezonansu jądowego. Znalezienie zależności efektu pamięci kształtu ze strukturą łańcucha polimerowego zapewne umożliwi sterowanie procesem otrzymywania materiału o odpowiednich parametrach mechanicznych i odpowiedniej temperaturze (w zakresie temperatury ciała ludzkiego) przejścia z kształtu „zamrożonego” do pierwotnego.

Material i metody

Przy pomocy wysokorozdzielczej spektrometrii magnetycznego rezonansu jądowego przeprowadzono badania mikrostruktury łańcucha terpolimerów LL-laktydu, glikolidu i TMC otrzymane na inicjatorze cyrkonowym ($Zr(acac)_4$). Widma 1H i ^{13}C NMR zarejestrowano na 300 MHz spektrometrze Varian Unity Iova w temperaturze $80^\circ C$. Jako rozpuszczalnik użyto osuszony DMSO- d_6 razem z tetrametylosilanem jako wzorcem wewnętrznym. Liczba przejść dla pomiaru 1H NMR to 32, czas akwizycji 3,74 s i długość pulsu 7 μs . Dla widma ^{13}C NMR liczba przejść wynosiła 16500, czas akwizycji 1,8 s, długość pulsu 9 μs .

Wyniki

W celu określenia mikrostruktury łańcucha terpolimeru LL-laktydu, glikolidu i TMC badaniom poddano próbki o następujących udziałach jednostek monomerycznych: laktydylowych LL, glikolidowych GG i węglanowych T (A: 35% mol. LL/ 20% mol. GG/ 45% mol. T; B: 35% mol. LL/ 35% mol. GG/ 30% mol. T; C: 25% mol. LL/ 50% mol. GG/ 25% mol. T). Przy pomocy techniki 1H NMR określono udział poszczególnych jednostek monomerycznych.



RYS.1. Widmo 1H NMR terpolimeru LL-laktydu, glikolidu i TMC próbki C (zakres metylenowy laktydu i metylowy glikolidu i TMC).

FIG.1. 1H NMR spectrum of LL-lactide, glycolide and TMC terpolymer - sample C (region of methylene carbons in lactide and methyl carbons in glycolide and TMC).

Szersze spektrum informacji na temat struktury łańcucha terpolimeru uzyskano z widm ^{13}C NMR. Najbardziej czułym obszarem widmowym, umożliwiającym dokładną analizę grup i sekwencji występujących w łańcuchu, okazał się zakres węgli metinowych laktydu oraz metylenowych glikolidu i węglanu.

bioresorbable terpolymer chains, that show shape-memory behaviour, by means of high-resolution nuclear magnetic resonance spectroscopy. The elaboration of shape-memory dependence with polymer microstructure will probably enable to coordinate the process of obtaining material of appropriate mechanical parameters and temperature (in the range of body temperature) of transition from “frozen” state to primal.

Material and methods

The investigations of chain microstructure of LL-lactide, glycolide and trimethylene carbonate terpolymers obtained on zirconium initiator ($Zr(acac)_4$), were performed using high-resolution nuclear magnetic resonance spectroscopy. The 1H and ^{13}C NMR spectra were recorded at 300 MHz with a Varian Unity Iova Spectrometer at $80^\circ C$. Dried dimethyl sulfoxide- d_6 was used as a solvent and tetramethylsilane was used as the internal standard. The 1H NMR spectra were obtained with 32 scans, a 3.74 s acquisition time, and a 7 μs pulse width. Number of scans for ^{13}C NMR spectra was 16500, acquisition time 1.8 s, pulse width was 9 μs .

Results

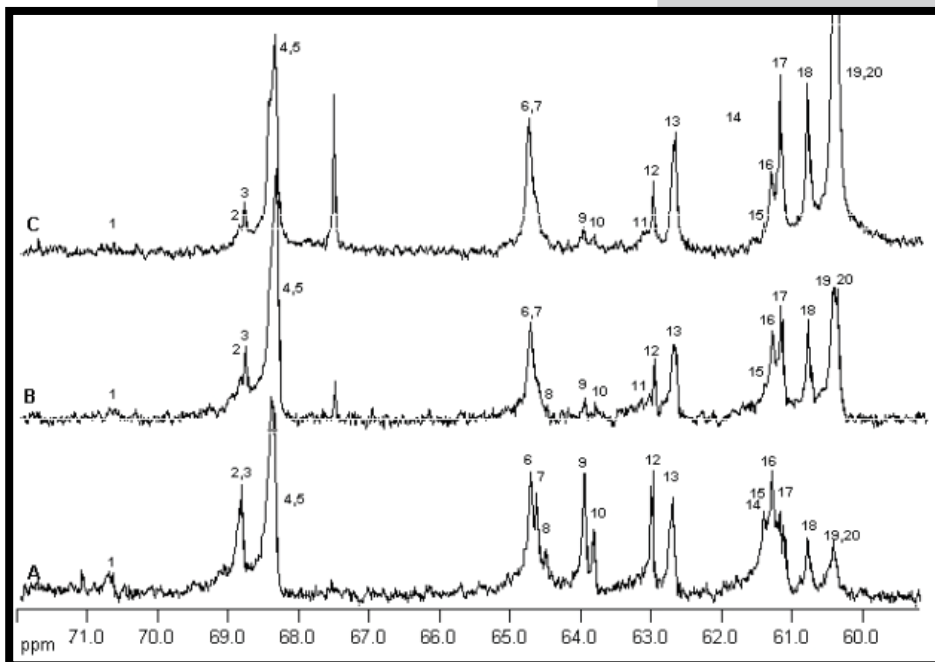
In order to determine the chain microstructure of LL-lactide, glycolide and TMC terpolymer, samples with following monomeric unit contribution were used: lactidyl LL, glycolidyl GG and carbonyl T (A: 35% mol. LL/ 20% mol. GG/ 45% mol. T; B: 35% mol. LL/ 35% mol. GG/ 30% mol. T; C: 25% mol. LL/ 50% mol. GG/ 25% mol. T). By means of 1H NMR method molar content of particular monomeric units was determined.

Much more information about terpolymer's chain microstructure was received from ^{13}C NMR spectra. The most sensitive spectral region, best for detailed analysis of groups and sequences appearing in terpolymer's chain, turned out to be methine carbon region from lactide and methylene carbon regions from glycolide and TMC.

Sequences	
Lactide sequences (methine carbon region)	
1	TLT + TLLT + TLLL + TLLG
2	GLLT + GLLT
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-	

TABELA 1. Przyporządkowanie sekwencji, występujących w łańcuchu terpolimeru w widmie ^{13}C NMR poli(laktydu/glikolidu/TMC).

TABLE 1. Assignment of sequences in ^{13}C NMR spectrum of poly(lactide/glycolide/TMC).



RYS.2. Widma ^{13}C NMR terpolimeru LL-laktydu, glikolidu i TMC (zakres węgli metinowych laktydu oraz metylenowych glikolidu i węglanu).

FIG.2. ^{13}C NMR spectra of LL-lactide, glycolide and TMC terpolymer (methine carbon region from lactide and methylene carbon regions from glycolide and TMC).

Na podstawie intensywności poszczególnych linii spektralnych zbadano zależność udziału poszczególnych jednostek monomerycznych na zawartość długich bloków oraz sekwencji bezładnych w łańcuchu polimerowym.

On the basis of the intensity of particular spectral lines, contribution of appropriate monomeric units dependence on the contribution of long blocks and mixed segments was investigated.

Sample	Long L blocks [%]	Long G blocks [%]	Long T blocks [%]	Mixed GL segments [%]	Mixed GT segments [%]	Mixed LT segments [%]
A	16	2	4	8	53	17
B	16	8	0	16	45	15
C	8	19	0	25	41	7

TABELA 2. Udział długich bloków komonomerycznych i segmentów bezładnych.
TABLE 2. Contribution of long comonomeric blocks and mixed segments.

Wnioski

Analiza mikrostruktury terpolimerów laktydu, glikolidu i TMC jest możliwa przy użyciu spektroskopii NMR. Na podstawie wyników ^1H NMR określono udział jednostek komonomerycznych. Natomiast wyniki analiz ^{13}C NMR umożliwiły wyznaczenie takich parametrów jak procentowy molowy udział długich bloków polimerowych i segmentów bezładnych. Stwierdzono, iż różna zawartość jednostek monomerycznych wpływa na mikrostrukturę łańcucha polimerowego.

Podziękowania

Badania finansowane z programu EU6FP Excellence – BIOMAHE FP-6-509232.

Conclusions

Analysis of LL-lactide/glycolide/TMC terpolymer's microstructure is possible with use of NMR spectroscopy. Results of ^1H NMR spectra allowed to calculate the content of comonomeric units, whereas ^{13}C NMR percentage molar content of long polymer blocks and mixed segments. It was found that different monomeric unit content influences the polymer chain microstructure.

Acknowledgements

Investigations were supported by EU6FP Excellence – BIOMAHE, FP-6-509232.

Piśmiennictwo

- [1] Dobrzyński, P.; Kasperczyk, J.; J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem. 2005, 44, 98-114.
- [2] Jeonga, B.; Gutowska, A.; Trends in Biotechnology 2002, 20, 305-311.
- [3] Lendlein, A.; Kelch, S.; Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 2034-57

References

- [4] Wache, H. M.; Tartakowska, D. J.; Heinrich, A. Wagner, M. H.; J. Mat. Sci.: Mat. Med. 2003, 14,109-12
- [5] Kawai, T. I in.; Plastic molded articles with shape memory property, US Patent 4, 950, 258.