

ZMIANY STRUKTURY I WYBRANYCH WŁAŚCIWOŚCI TERPOLIMERÓW Z PAMIĘCIĄ KSZTAŁTU WYWOŁANYCH W PROCESIE OTRZYMYWANIA IMPLANTÓW METODĄ WTRYSKU ORAZ ICH STERYLIZACJI

ANNA JAROS^{1*}, ZUZANNA STUDENT¹, KATARZYNA JELONEK²,
MICHAŁ SOBOTA², KATARZYNA GĘBAROWSKA²,
JANUSZ KASPERCZYK^{1,2}, PIOTR DOBRZYŃSKI², ANNA SMOLA²

¹ ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W KATOWICACH,
WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY Z ODDZIAŁEM MEDYCZNY
LABORATORYJNEJ W SOSNOWCU,
KATEDRA I ZAKŁAD BIOFARMACJI,
UL. NARCYZÓW 1 41-200 SOSNOWIEC, POLSKA

² CENTRUM MATERIAŁÓW POLIMEROWYCH I WĘGLOWYCH,
POLSKA AKADEMIA NAUK,
UL. M. SKŁODOWSKIEJ-CURIE 34, 41-819 ZABRZE, POLSKA

* E-MAIL: DYLANKA@WP.PL

Streszczenie

W pracy przedstawiono wyniki badań wpływu formowania implantów polimerowych metodą wtrysku oraz ich sterylizacji wiązką elektronów na zmiany struktury i właściwości termicznych trzech różnych terpolimerów LL-laktydu, glikolidu i węglanu trimetyleny z pamięcią kształtu. Polimery charakteryzowano wykorzystując analizę DSC (właściwości termiczne), GPC (masy cząsteczkowe) i ¹H NMR (skład i mikrostruktura). Badano materiał wyjściowy po syntezie, uformowane metodą wtrysku matryce polimerowe, sterylne matryce polimerowe i materiał sterylny nie przetworzony. Oceniono przydatność wybranych metod przetwarzania do zastosowania w produkcji biozgodnych implantów polimerowych. Zauważono wpływ stosowanych metod przetwórstwa na badane własności polimerów.

Słowa kluczowe: terpolimery, wtrysk, sterylizacja, implant, polimery z pamięcią kształtu

[Inżynieria Biomateriałów, 96-98, (2010), 34-39]

Wprowadzenie

Biozgodne polimery degradowalne z efektem pamięci kształtu są materiałami bardzo obiecującymi do wykonania narzędzi stosowanych w medycynie takich jak samorozprężające stenty, samozaciskowe klamry, szpilki chirurgiczne i mogą w wielu przypadkach z powodzeniem zastąpić dotychczas stosowane implanty ze stopów metalicznych [1,2].

Tego typu materiały wielofunkcyjne są szczególnie przydatne do celów krótkoterminowej małoinwazyjnej chirurgii tkankowej, ponieważ ich zastosowanie pozwala wyeliminować konieczność dodatkowego zabiegu chirurgicznego celem usunięcia implantu, co ma miejsce w wypadku stosowania implantów metalicznych [3,4,5]. Umieszczenie implantu w postaci zdeformowanej (kształt tymczasowy o minimalnych wymiarach) i przyjęcie przez niego, po upływie zdefiniowanego okresu czasu (sekundy, minuty), lub na skutek przyłożonego bodźca, poprzez ekspansję, kształtu

CHANGES OF THE STRUCTURE AND SELECTED PROPERTIES OF SHAPE MEMORY TERPOLYMERS INDUCED BY INJECTION MOULDING METHOD MANUFACTURING PROCESS AND IMPLANTS STERILIZATION

ANNA JAROS^{1*}, ZUZANNA STUDENT¹, KATARZYNA JELONEK²,
MICHAŁ SOBOTA², KATARZYNA GĘBAROWSKA²,
JANUSZ KASPERCZYK^{1,2}, PIOTR DOBRZYŃSKI², ANNA SMOLA²

¹ MEDICAL UNIVERSITY OF SILESIA, KATOWICE,
THE SCHOOL OF PHARMACY AND DIVISION
OF LABORATORY MEDICINE IN SOSNOWIEC,
DEPARTMENT OF BIOPHARMACY,
1 NARCYZW STREET, 41-200 SOSNOWIEC, POLSKA

² CENTRE OF POLYMER AND CARBON MATERIALS,
POLISH ACADEMY OF SCIENCES,
34 M. SKŁODOWSKIEJ-CURIE STREET, 41-819 ZABRZE, POLSKA

* E-MAIL: DYLANKA@WP.PL

Abstract

In the present work the result of obtaining implants by injection moulding method and their high energy electron beam sterilization was presented. Changes of microstructure and thermal properties were observed. Three different terpolymers were characterized by using DSC, GPC and ¹H NMR method. Raw material and polymer matrices before and after sterilization were examined. Application of this processing method for production of biocompatible and biodegradable shape memory polymer matrices production was estimated. An impact of applied method on tested polymer property was noticed.

Keywords: terpolymer, injection moulding, shape memory polymers, sterilization

[Engineering of Biomaterials, 96-98, (2010), 34-39]

Introduction

Biocompatible degradable shape memory polymers are very interesting materials, which can be used for production of medical devices, e.g. self-expandable stents, self-clenching clips, surgical pins. In many cases they are promising candidates for replacement of commonly used implants made of metallic alloys [1,2].

These types of multifunctional implants are especially useful in the case of short-term, noninvasive surgical applications, because they eliminate the necessity of implant removal and additional surgery [3,4,5]. The incorporation of implant into the body in the form of small-sized temporary shape, whose recovery to the permanent shape occurs after predetermined time (seconds, minutes) and is induced by external stimulus, could minimize the surgical impact inside the human organism [3,4,6]. Material resorption after the period required for complete medical treatment (from 1 to several months) allows to prevent from long-term cell response and other undesired body-implant interactions [7].

trwałego, spełniającego zadania lecznicze, ograniczałoby do minimum ingerencję chirurgiczną w organizmie człowieka [3,4,6]. Po okresie potrzebnym do wyleczenia zmiany chorobowej (od 1 do kilku miesięcy), materiał taki, po spełnieniu swojej funkcji, ulegałby resorpcji co zapobiegałoby długotrwałej odpowiedzi komórkowej i innym późniejszym niepożądanym interakcjom organizm-implant [7].

Syntetyczne materiały, będące substancjami obcymi dla ludzkiego organizmu muszą spełnić podstawowe kryterium biokompatybilności, by zostać zakwalifikowanymi do stosowania *in vivo*. Muszą być praktycznie nietoksyczne przez cały okres kontaktu z tkankami, nie wpływać negatywnie na komórki krwi i tkanek, nie wywoływać stanu zapalnego ani alergii, ani być kancerogenne czy mutagenne. Podczas badań nad biokompatybilnymi materiałami z pamięcią kształtu należy zdawać sobie sprawę, że ich produkcja w dużej skali niesie często ze sobą brak możliwości lub znaczne utrudnienie w całkowitym usunięciu minimalnych ilości różnych związków chemicznych występujących w gotowym wyrobie takich jak: nieprzereagowane monomery, inicjatory, rozpuszczalniki, uboczne produkty reakcji, plastyfikatory. Śladowe ilości takich małowcząsteczkowych związków są uwalniane do organizmu z implantu i działają toksycznie na organizm pacjenta oraz powodują stan zapalny w miejscu implantacji [1,8]. Dlatego też w trakcie projektowania metody syntezy i składu takiego materiału należy z założenia unikać stosowania komponentów o dużej toksyczności.

Ważne więc by nowy materiał uznany w pierwszych etapach badań za biozgodny, nie zmienił swej struktury podczas przetwórstwa oraz sterylizacji [4,8,9].

Prawidłowe zaprojektowanie biozgodnego implantu do umiejscowienia w tkankach organizmów żywych jest skomplikowane i wymaga odpowiedniego wyboru metody przetwórczej i sterylizacji, charakterystyki docelowej tkanki, w której ma być umiejscowiony i dopasowania do niej właściwości mechanicznych implantu. Bardzo ważny jest też wybór rodzaju materiału z którego ma być wykonany implant oraz jego projektowany kształt, tak by odznaczał się właściwościami mechanicznymi pozwalającymi mu pełnić zaplanowaną funkcję w miejscu implantacji [9]. Szczególnie problemy nasuwa wytwarzanie implantów z biodegradowalnych poliestrów alifatycznych, które są silnie narażone na degradację na skutek działania różnych czynników m.in.: wysokich temperatur, wiązki promieniowania lub wilgoci w procesie przetwórstwa i sterylizacji.

Wśród wielu materiałów polimerowych z pamięcią kształtu projektowanych do zastosowań w medycynie, bodźcem wyzwalającym zmianę kształtu z tymczasowego do trwałego jest temperatura. Najczęściej funkcję molekularnych przełączników pełnią T_g lub T_m segmentów elastycznych w polimerach termoplastycznych. Powrót do kształtu trwałego z tymczasowego następuje po podgrzaniu powyżej tychże temperatur. W celu zaprojektowania materiału charakteryzującego się powrotem do kształtu trwałego po zaimplantowaniu do organizmu należy ustalić wartość temperatury przełączania jak najbliższej temperatury ludzkiego ciała [4,5].

Polimerowe implanty do celów biomedycznych są głównie otrzymywane poprzez wtrysk, prasowanie, wylewanie z roztworu. Żadna z tych metod nie jest pozbawiona wad. Ze względu na powtarzalność procesu i możliwość otrzymywania różnorodnych, zależnych od formy, kształtów w niniejszej pracy do otrzymania implantu zastosowano metodę wtrysku [10].

Synthetic materials must be completely biocompatible for *in vivo* applications. They must be practically non-toxic for tissues during the whole time of treatment; cannot be mutagenic nor carcinogenic, or have negative impact on blood cells and tissues, cause allergy or inflammatory reaction. The studies on biocompatible shape memory materials reveal some problems concerning large-scale synthesis due to impossibility or difficulties with complete removal of chemical compounds from the final products e.g. unreacted monomers, initiators of polymerization reaction, solvents, by-products or plasticizers. Trace amounts of these low-molecular compounds, which are released from polymer implant to organism have toxic effect and can induce inflammatory response in the implantation site [1,8]. Thus, avoiding the use of highly toxic components should be taken into account while designing of synthesis method and material composition.

Moreover, biocompatible material should not change its features during processing and sterilization [4,8,9].

Development of biocompatible implant is very complicated and requires fulfilling some conditions as: appropriate method of processing and sterilization, characterization of target tissue, where the implant will be placed and adjusting the polymer mechanical features to the tissue properties. Selection of polymer for implant formation as well as designing its shape are especially important, because the implant should possess the mechanical features suitable for the planned application at the implantation site [9]. Production of implants from biodegradable aliphatic polyesters is especially difficult due to susceptibility to factors that can occur during processing and sterilization, such as high temperature, radiation beam or moisture.

Among shape memory polymers for medical applications, temperature is the most common stimulus that induces transition from temporary to permanent shape. Usually T_g or T_m of elastic segments acts as molecular switch in thermoplastic polymers. Regaining the permanent shape from temporary deformation occurs after heating above this temperature. In designing of a material which recovers its permanent shape after implantation into human body the most necessary is to set its switching temperature to be close to 37°C [4,5].

Polymeric implants for biomedical applications are mainly obtained by injection molding, compression and solvent casting method. None of this method is perfect. The injection method was applied in this study due to its repeatability, and large diversity of implant shapes that can be obtained with the use of proper mould [10].

It is also important to choose the most appropriate sterilization method of the final product. The commonly used sterilization methods of polymeric materials are: sterilization with heat moisture, heating above 180°C, β or γ irradiation, plasma or ethylene oxide sterilization [10]. Selection of the sterilization method depends on the kind of material used for implant production. High-energy electron beam radiation was used for sterilization of the moulded matrices in this study.

The aim of this paper was to analyse the influence of implant processing and sterilization method on composition, structure, thermal properties and molecular weight of three kinds of biodegradable shape memory terpolymers. Injection moulding and high-energy electron beam radiation were applied for production of biocompatible polymer implants with shape memory properties.

TABELA 1. Parametry procesu wytłaczania.
TABLE 1. Parameters of extrusion process.

Rodzaj materiału Type of material	Komora wytłaczarki Extrusion chamber		Wtryskarka Injection moulding machine			Forma mould
	Temp [°C]	obroty/min RPM	Temp[°C]	Ciśnienie wtrysku Injection Pressure [bar]	Czas wtrysku Injection Time [sek]	Temp [°C]
MAT 1	120	150	120	400	3	60
MAT 2	120	150	120	400	3	70
MAT 3	140	150	140	400	3	85

Po wyprodukowaniu pożądanego wyrobu, należy wybrać odpowiedni sposób jego sterylizacji. Najczęstszymi metodami sterylizacji materiałów polimerowych jest sterylizacja parą wodną, ogrzewanie w temperaturach wyższych niż 180°C, sterylizacja promieniowaniem beta lub gamma, sterylizacja plazmowa oraz sterylizacja z zastosowaniem gazowego tlenu etylenu [10]. Wybór odpowiedniej metody sterylizacji zależy od materiału, z którego wytworzony jest dany wyrób. Do celów sterylizacji w niniejszej pracy użyto wiązki elektronów.

Celem pracy była ocena wpływu metody formowania implantu i sterylizacji na zmiany składu, struktury, właściwości termicznych i mas cząsteczkowych trzech różnych biodegradowalnych terpolimerów z pamięcią kształtu. Oceniono przydatność metody wtrysku oraz sterylizacji wysokoenergetyczną wiązką elektronów do zastosowania w produkcji biogodnych implantów polimerowych.

Materials and methods

The investigations were conducted on 3 different shape memory terpolymers, synthesized at the Centre of Polymer and Carbon Materials, Polish Academy of Sciences in Zabrze: MAT 1: P (LA: GA: TMC) 75: 13: 12; MAT 2: P (LA: GA: TMC) 76: 12: 12; MAT 3: P (LA: GA: TMC) 67: 9: 23 (TABLE 2, lines 1, 5, 9). Matrices were obtained by injection moulding method (Thermo Haake MiniLab extruder and MiniJet mini injection moulder). Before injection, polymers were dried at 21°C, 80 mbar for 24 h. Temperature of the process for each kind of the polymer was assigned according to the DSC thermograms. The material was melted using extruder equipped with double co-rotating screws, and then collected in MiniJet cylinder. The next step was the injection of the polymer from cylinder to 4 identical moulds.

TABELA 2. Charakterystyka badanych materiałów (a - wyniki badań 1HNMR, b - z badań GPC, c - z badań DSC).
TABLE 2. Characteristic of the tested materials (a - results 1HNMR, b - test GPC, c - test DSC).

Nr wiersza w tabeli No row in the table	Rodzaj materiału Type of material	Composition ^a [mol%]	Mn ^b (kDa)	PDI ^b	Tg (°C) ^c	Long L block ^a	Long G block ^a	Long T block ^a	
1	MAT1	materiał po syntezie raw material	LA75: GA13: TMC12	48,8	2	49	4,59	1,01	1,68
2		materiał po syntezie i sterylizacji material after synthesis and sterilization	LA75: GA13: TMC12	38,8	2,04	48	4,54	1,02	1,36
3		matryca polimerowa polymer matrix	LA75: GA13: TMC12	-	1,96	48	3,8	1	1,36
4		sterylna matryca polimerowa sterile polymer matrix polymer	LA76: GA12: TMC12	39,9	2,12	47	3,06	1,02	1,24
5	MAT2	materiał po syntezie raw material	LA76: GA12: TMC12	43,3	1,94	48	3,34	0,99	1,55
6		materiał po syntezie i sterylizacji /material after synthesis and steriliza- tion	LA74: GA12: TMC14	35,3	2,08	47	4,31	0,99	1,19
7		matryca polimerowa polymer matrix	LA74: GA11: TMC15	42,9	1,95	46	3,74	1,01	1,2
8		sterylna matryca polimerowa sterile polymer matrix polymer	LA74: GA11: TMC15	37,6	1,94	46	3,32	0,98	1,32
9	MAT3	materiał po syntezie raw material	LA67: GA09: TMC23	36,5	1,95	47	3,5	0,93	18,57
10		materiał po syntezie i sterylizacji /material after synthesis and steriliza- tion	LA67: GA09: TMC23	31,3	1,98	46	5,37	1,05	9,73
11		matryca polimerowa polymer matrix	LA65: GA09: TMC27	34,6	2,13	43	5,92	1,03	12,66
12		sterylna matryca polimerowa sterile polymer matrix polymer	LA59: GA08: TMC34	30,6	2,06	43	4,4	1,02	8,88

Materiały i metody

Badania przeprowadzono na 3 różnych materiałach polimerowych z pamięcią kształtu otrzymanych w Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych Polskiej Akademii Nauk w Zabrze o następującym składzie: MAT 1: P(LA:GA:TMC) 75:13:12; MAT 2: P(LA:GA:TMC) 76:12:12; MAT 3: P(LA:GA:TMC) 67:9:23 (TABELA 2, wiersze 1,5,9). Terpolimery formowano metodą wtrysku w wylączarko-wtryskarce ślimakowej firmy Thermo Haake MiniLab. Przed wtryskiem polimer suszono w 21°C, 80 mbar przez 24 h. Warunki temperaturowe procesu dla każdego z polimerów wyznaczono na podstawie termogramów DSC materiałów po syntezie. W komorze wylączarki materiał uplastyczniono za pomocą dwóch współbieżnych ślimaków, a następnie zbierano plastyczny materiał do cylindra. Kolejnym etapem cyklu był wtrysk materiału z cylindra do 4 identycznych form. Następnie formy schładzano do uzyskania przez materiał temperatury 21,5°C. Proces wylączania i wtrysku poszczególnych próbek przebiegał w warunkach podanych w poniższej tabeli (TABELA 1). Otrzymane matryce polimerowe miały kształt okrągły o średnicy 9,9 mm, grubości 1 mm i masie 0,1 g.

Każdy wyrób pakowano hermetycznie. Część otrzymanych z MAT 1, MAT 2 i MAT 3 matryc polimerowych wysłano w celu sterylizacji. Implanty sterylizowano wiązką elektronów wytworzonych w akceleratorze Elektronika 10/10. Energia wiązki elektronów zastosowanych do sterylizacji wynosiła 10 MeV. Wyroby zostały poddane działaniu dawki 25 kGy.

Skład i budowę łańcuchów badanych polimerów wyznaczono na podstawie widm ¹H NMR otrzymanych w spektrometrze o wysokiej rozdzielczości 600MHz BRUKER Ultrashield Avance II w roztworze osuszonego DMSO-d₆ w temperaturze 80°C, stosując TMS jako standard wewnętrzny. Za pomocą aparatu do chromatografii żelowej GPC Viscotek RImax (kolumny: Viscotek 3580, temp 35°C, faza ruchoma: chloroform o przepływie równym 1 ml/min, detektor refrakcyjny) oznaczono średnią liczbową masę cząsteczkową (M_n), wagowo średnią masę cząsteczkową (M_w) oraz rozrzut mas cząsteczkowych (PDI) próbek przed i po przetworzeniu oraz po sterylizacji. Analizę termiczną przeprowadzono z użyciem kalorymetru różnicowego DSC 2010 (TA Instruments).

Wyniki i dyskusja

Nieprzetworzone polimery MAT 1 i MAT 2 (TABELA 2 wiersz nr 1 i 5) to materiały wyjściowe o bardzo zbliżonym do siebie udziale procentowym poszczególnych komonomerów, oraz średnich długościach bloków glikolidylowych oraz węglanowych. Natomiast wyjściowy MAT3 (TABELA 2 wiersz 9) syntetyzowany z udziałem oligomeru TMC charakteryzował się zmniejszonym udziałem procentowym laktydu i glikolidu w porównaniu do MAT 1 i MAT 2. Długie bloki węglanowe obserwowane w MAT3 są skutkiem zastosowania oligo-TMC w procesie syntezy.

W procesie przetwarzania wszystkich 3 materiałów polimerowych za pomocą wylączarko-wtryskarki ślimakowej otrzymano okrągłe matryce polimerowe, które następnie charakteryzowano (TABELA 2 wiersze: 3,7,11). W przypadku wszystkich trzech materiałów, na skutek tej metody przetwórczej zaobserwowano spadek temperatury zeszklenia, bardzo nieznaczny w przypadku MAT 1, największy dla MAT 3. Badanie GPC wykazało bardzo niewielki spadek mas molowych dla wszystkich badanych próbek. Obliczone na podstawie widma ¹H NMR składki procentowe komonomerów w terpolimerach nie uległy zmianie dla MAT1, zmieniły się nieznacznie dla MAT2 i MAT3. Obserwowano procentowy spadek zawartości podjednostek laktydylowych

Then, the moulds were cooled, until the temperature of the material reached 21.5°C. Extrusion and injection process of each sample was specified in the table presented below (TABLE 1). The obtained polymeric matrices characterized round shape with a diameter of 9.9 mm, thickness 1 mm and a weight of 0.1 g.

All devices were hermetically packed. Some of the obtained from MAT 1, MAT, 2 and 3 matrices were sterilized by highly accelerated electron beam radiation, generated in Elektronika 10/10 accelerator. Electron beam energy was 10 MeV with dose of 25 kGy.

Composition and structure of polymer chains were investigated on the basis of ¹H NMR spectra recorded on high-resolution 600MHzBRUKER Ultrashield Avance II spectrometer at 80°C using TMS as internal standard. DMSO-d₆ was used as a solvent. The number average molecular weight (M_n), the weight average molecular weight (M_w) and molecular dispersion (PDI) of samples before and after processing as well as after sterilization were determined by means of GPC chromatography (GPC Viscotek RImax, column: Viscotek 3580, 35°C, mobile phase: chloroform equal flow to 1 ml/min, refractive index detector). Thermal analysis was made using differential scanning calorimeter DSC 2010 (TA Instruments).

Results and discussion

Polymeric materials MAT1 and MAT2 (TABLE 2 line no 1 and 5) had very similar comonomer molar content before processing, and contribution of long glycolidyl and carbonyl blocks. The third polymer MAT3; (TABLE 2 line 9), synthesized in two-stage method, involving oligomer-TMC (o-TMC) had reduced percentage of lactidyl and glycolidyl units compared to MAT1 MAT 2. Long carbonate blocks observed in MAT3 are the result of application of oligo-TMC during the synthesis. In the processing of all the 3 polymer materials using extrusion and injection moulding instrument, round polymeric matrices were obtained, which then were characterized (TABLE 2 lines: 3, 7, 11). For all of the three materials, the decrease of glass transition temperature was indicated as a result of injection method. The change was very small for MAT 1 and the largest for MAT 3. The GPC analysis showed a little decrease of molecular weight for all the samples. Comonomer units' ratio in terpolymers, calculated from ¹H NMR spectrum did not change for MAT1 and changed slightly in the case of the MAT3 and MAT2. The observed decrease of lactidyl units in polymer chains, with an increase of the average length of LL long blocks may be caused by the fact that short random sequences undergo faster degradation under the high temperature of injection, than the long LL blocks. The smallest difference was observed in parameters that describe the contribution of the glycolidyl units in polymer chain. The decrease of the average length of carbonate blocks was noticed for all the samples. The obtained results lead to conclusion that the conditions of injection moulding process caused slight changes in properties of tested materials, probably resulted from their degradation.

Sterilization had much greater impact on polymer material than the processing method. The impact of the high electron beam sterilization on unprocessed material and on polymer matrix (TABLE 2 line 2, 4, 6, 8, 10, 12) was compared. There was a decrease in molecular mass for all the terpolymers. Interestingly, in the case of material 1 and 2 some higher decrease in M_n was observed for sterilized raw material than for sterile polymer matrix. Probably degradation caused by implant electron beam depends on a density of the material. This effect was not observed in MAT3, because more proc-

w łańcuchach polimerów, przy jednoczesnym wzroście wartości średniej długości bloków LL. Najprawdopodobniej świadczy to o tym, że w wysokotemperaturowej metodzie wtrysku najbardziej narażone na degradację są sekwencje mieszane i krótkie bloki LL, a bardziej odporne są długie bloki LL. Najmniejsza zmiana obserwowana jest wśród parametrów opisujących udział podjednostek glikolidylowych w łańcuchu. Zaobserwowano dla wszystkich materiałów spadek średniej długości bloków węglanowych. Analizując wyniki można dojść do wniosku, że warunki zastosowane podczas prasowania wtryskowego spowodowały nieznaczne zmiany we właściwościach badanych materiałów najprawdopodobniej na skutek degradacji.

Sterylizacja miała znacznie większy wpływ na materiał polimerowy od metody przetwórstwa. Porównywano wpływ sterylizacji na implanty i materiał wyjściowy po syntezie (TABELA 2 wiersz 2,4,6,8,10,12). Zaobserwowano spadki mas cząsteczkowych dla wszystkich badanych polimerów. Co ciekawe dla materiału 1 i 2 zaobserwowano troszkę wyższy spadek M_n dla sterylizowanego wyjściowego materiału tuż po syntezie, niż dla sterylizacji matrycy polimerowej. Najprawdopodobniej degradacja na skutek wysokoenergetycznej wiązki elektronów zależna jest od gęstości upakowania materiału. Zależność ta nie występuje w przypadku MAT3 gdzie sterylna matryca polimerowa, bardziej przetworzona, ma niższą masę cząsteczkową. W badaniach skutków sterylizacji zauważono również spadek T_g . Dla sterylnej matrycy polimerowej MAT3, względem niesterylnej matrycy po syntezie MAT 3 jest to spadek T_g aż o 4°C. Na skutek sterylizacji h EB w mikrostrukturze badanych terpolimerów zaobserwowano: spadek średniej długości bloków węglanowych w polimerze, wzrost średniej długości bloków laktydylowych, mały wpływ na średnie długości bloków glikolidylowych. Wzrost średniej długości bloków LL, przy spadku ogólnej zawartości procentowej podjednostek laktydylowych i spadku masy cząsteczkowej terpolimeru, może świadczyć o silniejszym wpływie stosowanej metody sterylizacji na krótkie bloki laktydylowe i większej odporności dłuższych bloków laktydylowych. Natomiast spadek średniej długości bloków węglanowych przy wzroście ogólnej procentowej zawartości węglanu w terpolimerze i spadku całkowitej masy cząsteczkowej (MAT 3 i MAT 2) świadczy o wrażliwości wiązań w długich blokach węglanowych na działanie sterylizacji wiązką elektronów. Wydaje się, że proces przetwórstwa i sterylizacji miał mały wpływ na komonomery glikolidylowe w terpolimerze gdyż obserwujemy zarówno nieznaczne zmiany średniej długości bloków glikolidylowych jak i ogólnej zawartości procentowej podjednostki glikolidylowej w łańcuchach terpolimeru.

Podsumowując, sterylne matryce polimerowe dla 3 różnych terpolimerów miały zmniejszone T_g względem nieprzetworzonych materiałów wyjściowych rzędu 2-4°C i masy cząsteczkowe mniejsze średnio o 7kDa.

Formowanie implantów metodą wtrysku jest procesem cyklicznym. W procesie przetwórstwa alifatycznych poliesterów konieczne jest, co pewien okres czasu, całkowite usuwanie resztek stopionego materiału z komory wytłaczarki, ponieważ zbyt długie przetrzymywanie terpolimerów w temp. 120°C ma negatywny wpływ na ich budowę przyspieszając degradację. Na skutek tego dochodzi do znaczących strat surowca w procesie wtrysku badanych terpolimerów. Kolejnym etapem badań powinno być sprawdzenie wpływu czy występują różnice właściwości pomiędzy poszczególnymi seriami otrzymywanych matryc polimerowych, a zatem czy istnieje wpływ kilkusekundowej różnicy czasu pobytu materiału w temp. 120°C w wytłaczarkowtryskace (od napełnienia komory wytłaczarki do napełnienia formy) na takie parametry jak M_n i T_g .

essed, sterile polymer matrix had lower molecular weight. Analysis of sterilization effects on all the three terpolymers showed the T_g decrease. The biggest change between non sterile, unprocessed material and sterile polymer matrix was determined for MAT 3 (from 47°C to 43°C). h EB sterilization caused changes in microstructure: the decrease of the average length of carbonate blocks, increase of the average length of lactidyl blocks and low impact on the average length of glycolidyl blocks. The increase of the average length of LL blocks with decrease of the overall percentage of lactidyl units and molecular weight in terpolymer might confirm stronger impact of sterilization method on short lactidyl blocks and higher stability of long lactidyl blocks. The decrease of the average length of carbonate blocks with the growth of carbonate units content in the terpolymer and decrease of molecular weight (MAT 3 and MAT 2) indicates sensitivity of bonds in long carbonate blocks to hEB sterilization. It seems that the processing and sterilization had little impact on glycolidyl comonomer, because we observed slight changes of the average length of glycolidyl blocks and glycolidyl units content in terpolymer chain.

To sum up, 3 different sterile terpolymer matrices had their T_g 2-4°C lower and average 7kDa smaller molecular weights, comparing to raw materials.

Injection moulding of implants is a cyclic process. Periodical complete removal of material from extruder is necessary in the case of aliphatic polyesters because prolonged impact of the high temperature of 120 °C accelerate their degradation. That causes significant loss of material.

Therefore, the next step should be analysis whether there are differences between the first and the last obtained polymer matrices. Answering the question if the time difference between filling extruder chamber and forms (less than 2 minutes) influences such parameters as M_n and T_g , which would be very helpful for processing method optimization.

Conclusions

Injection moulding is processing method that allows to generate terpolymer implants with identical dimensions and masses. Unfortunately, the process causes changes in the microstructure of the materials. This fact must be taken into account when designing implants for medical use, because those changes may have a significant impact on in vivo polymer matrix degradation. Despite its influence on the test materials, injection moulding seems to be an optimal method of forming biodegradable polymeric medical devices of different shapes.

The high energy electron beam method of sterilization induced terpolymers degradation and decreased their molecular weight. Despite of the influence on the test materials, the h EB sterilization appears to be a good method of biodegradable polymeric materials sterilization. It allows to obtain sterile polymer matrices, ready for implantation to living organism. However, it seems to be reasonable to check the impact of other low-temperature sterilisation methods such as gamma irradiation or ethylene oxide sterilization on the tested shape memory polymer materials.

Designing of shape memory devices for the use in the human body requires precise adjustment of the glass transition temperature near 36,6 °C, and degradation rate adequate for fulfilling their mechanical purpose on the implantation site. Changes observed in processing of the tested shape memory polymers should be taken into account in producing of matrices for medical applications.

Wnioski

Prasowanie wtryskowe jest procesem produkcyjnym umożliwiającym formowanie implantów polimerowych z badanych terpolimerów z dużą powtarzalnością ich wymiarów i mas. Niestety jest procesem powodującym zmiany w strukturze materiału, których powstawanie trzeba uwzględnić podczas projektowania implantów do zastosowania w medycynie. Zmiany te mogą mieć istotny wpływ na przebieg procesu degradacji matryc polimerowych w organizmie. Pomimo swojego wpływu na badane materiały, prasowanie wtryskowe wydaje się optymalną metodą formowania z biodegradowalnych materiałów polimerowych z pamięcią kształtu wyrobów medycznych o skomplikowanych kształtach.

Metoda sterylizacji wiązką elektronów o wysokiej energii miała swój wpływ na badane materiały, a w szczególności na ich masy cząsteczkowe, który uległy znacznemu zmniejszeniu na skutek degradacji. Mimo swojego wpływu na badane materiały, sterylizacja ta wydaje się być dobrą metodą sterylizacji biodegradowalnych materiałów polimerowych i pozwala na otrzymanie produktów jałowych, gotowych do wszczepienia do żywego organizmu. Jednakże wydaje się być sensownym sprawdzenie wpływu innych niskotemperaturowych metod sterylizacji takich jak promieniowanie gamma czy sterylizacja tlenkiem etylenu na badane materiały polimerowe z pamięcią kształtu.

Zaobserwowane w procesie przetwórstwa i sterylizacji terpolimerów z pamięcią kształtu zmiany, zwłaszcza spadek temperatury T_g , powinny zostać wzięte pod uwagę w procesie projektowania materiałów z pamięcią kształtu do zastosowań medycznych. Bardzo ważne jest by temperatura T_g w takich materiałach była ściśle ustalona i bliska temperaturze ciała ludzkiego, a proces degradacji przebiegał w tempie umożliwiającym spełnienie implantom zadanych im funkcji mechanicznych w miejscu wszczepienia.

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

References

- [1] F. El Feninat, G. Laroche, M. Fiset, D. Mantovani.: Shape Memory Materials for Biomedical Applications [Review], Adv. Eng. Mater, vol. 4, no. 3, (2002) 91–104.
- [2] Venkatraman S.S. et al.: Biodegradable stents with elastic memory, Biomaterials. 27 (2006) 1573–1578.
- [3] Ratna D., Karger-Kocsis J.: Recent advances in shape memory polymers and composites: a review. J. Mater. Sci.43 (2008), 254-269.
- [4] Lendlein A., Kelch S.:Shape memory polymers, Angew. Chem. Int. Ed., 41 (2002) 2034. –2057.
- [5] Zini E., Scandola M., Dobrzynski P., Kasperczyk J., Bero M.: Shape Memory Behavior of Novel (L-Lactide-Glycolide-Trimethylene Carbonate) Terpolymers, Biomacromolecules, 8 (2007), 3661-3667.
- [6] Behl M., Lendlein A.: Shape-memory polymers, Mater. Today, 10 (4) (2007) 20-28.
- [7] Vert M.: Polymeric biomaterials: strategies of the past vs. strategies of the future, Polym. Sci. 32 (2007) 755-761.
- [8] Williams D.F Definitions in biomaterials. Proceedings of a Consensus Conference of the European Society for Biomaterials. Chester, England, March 3-5Elsevier Amsterdam, 1986, 4.
- [9] Lisa Pruiitt, Jevan Furmanski, Polymeric Biomaterials for Load-bearing Medical Devices, JOM, 2009, September, 61 (9).
- [10] Błażewicz S, Stoch S. Biomateriały. Warszawa: Akademicka Oficyna Wydawnicza Exit;2003: 5-11, 257-288, 301-305, 425-429.

Acknowledgments

This study has been financially supported by MEMSTENT (Grant No: UDA-POIG.01.03.01-00-123/08-03).