

Podziękowania

Praca finansowana jest przez Ministra Nauki i Informatyzacji - projekt badawczy nr: 08/PBZ-KBN 082/T08/2002

ACETYLACETONIAN CYRKONU (IV) JAKO NOWY INICJATOR KOPOLIMERYZACJI TMC I DMC Z LAKTYDAMI I ϵ -KAPROLAKTONEM

PIOTR DOBRZYŃSKI, JANUSZ KASPERCZYK, MACIEJ BERO

CENTRUM CHEMII POLIMERÓW PAN W ZABRZU
PIOTRDB@CCHP-PAN.ZABRZE.PL

[Inżynieria Biomateriałów, 46,(2005),3-5]

Wstęp

Syntetyczne bioresorbowalne polimery są znane od kilkadziesiąt lat i stosowane z powodzeniem w formowaniu różnorodnych tymczasowych implantów chirurgicznych, jako nośniki leków w systemach ich kontrolowanego uwalniania, jak również jako materiał z którego wykonuje się podłoża hodowlane komórek dla inżynierii tkankowej. Bardzo interesujące dla wielu zastosowań, ze względu na swe właściwości tj. zwiększoną elastyczność i niską kwasowość produktów degradacji stanowią polimery zawierające ugrupowania węglanowe [1]. W większości dotychczas opisanych w literaturze metod otrzymywania kopolimerów TMC czy DMC z laktydami lub ϵ -kaprolaktonem stosowanym inicjatorem, który był efektywny i pozwalał otrzymywać produkt o wysokich masach cząsteczkowych, były związki cyny (chlorki, lub oktenian cyny(II)). Niestety ze względu na znaną powszechnie dużą toksyczność tych związków, przy jednoczesnym praktycznie braku możliwości całkowitego usunięcia ich z otrzymywanego tą drogą materiału [2], syntezowane poliestrowęglały nie mogą być w pełni biokompatybilne. Należy więc szukać innych efektywnych inicjatorów o znacznie niższej toksyczności. Takimi inicjatorami są kompleksy cyrkonu (IV), charakteryzujące się relatywnie niską toksycznością [3], co objawia się stwierdzoną wyższą przeżywalnością hodowli komórkowych prowadzonych na kopolimerze otrzymanym z udziałem $Zr(acac)_4$ w porównaniu do hodowli rosnących na identycznym materiale otrzymanym w kopolimeryzacji inicjowanej $Sn(oct.)_2$ [4].

Standardową, skuteczną metodą stosowaną do wyznaczenia struktury łańcuchów polimerowych jest analiza wykorzystująca wysokorozdzielczą spektroskopię NMR. Jak dotąd, brak jest szczegółowych danych spektroskopowych kopolimerów laktydów z TMC, czy DMC pozwalających na szczegółową charakterystykę ich mikrostruktury. Określenie przez nas dokładnego pochodzenia odpowiednich sygnałów i ich analiza pozwoliła na formułowanie wzorów bardzo pomocnych w określaniu struktury łańcucha kopolimeru.

Piśmiennictwo

References

3

- [1] E. Czarnowska, T. Wierzchon, A. Maranda-Niedbała, E. Karczarewicz E. J. Mat. Sci. Mat. Med., 11, (2000), 3.
- [2] G. Sovak, A. Weiss, J.J. Gotmans. Bone Joint. Surg. 82B, (2000), 290.
- [3] A. Zajackowska, A. Sowinska, E. Sikorska, B. Cukrowska, T. Wierzchon, E.Czarnowska. Eng. 38-42, (2004), 139
- [4] T. Wierzchon. Mat. Sci. Forum 428, (2003), 2563
- [5] E. Czarnowska, A. Sowinska, B. Cukrowska et al. Ann. Transplant. 9, (2004), 72.
- [6] K. Derhami, J.F. Wolfaardt, A. Wennerberg, P.G.J. Scott. Biomed. Mater. Res. 52, (2000), 315.

ZIRCONIUM (IV) ACETYLACETONATE AS NEW INITIATOR OF TMC AND DMC COPOLYMERIZATION WITH LACTIDES AND ϵ -CAPROLACTONE

PIOTR DOBRZYŃSKI, JANUSZ KASPERCZYK, MACIEJ BERO

CENTER OF POLYMER CHEMISTRY POLISH ACADEMY OF SCIENCES,
ZABRZE, POLAND, PIOTRDB@CCHP-PAN.ZABRZE.PL

[Engineering of Biomaterials, 46,(2005),3-5]

Introduction

Synthetic bioresorbable copolymers are well known and are typically used to manufacture temporary medical devices, as carriers in drug controlled release processes as well as scaffolds in tissue engineering. The polymers and copolymers containing carbonate groups are very interesting for many applications, because the properties - high elasticity and low acidity of degradation products [1]. In most of the copolymerization reactions of TMC or DMC with lactides or ϵ -caprolactone that have been described so far, the initiators that have been used to obtain high molar mass were stannous compounds. However, stannous compounds are known to be highly toxic, and while it is virtually impossible to totally remove them from the final material [2], the copolyester carbonates cannot be fully biocompatible. Thus, it is vital that new initiators, as much effective but less toxic, were searched. A good example are zirconium (IV) complexes, which are relatively low-toxic, and virtually inert for human metabolism. Their low toxicity is proved by higher viability of cells cultured on copolymers obtained with the use of $Zr(acac)_4$, in comparison to those cultured on identical materials, obtained with copolymerization initiated by $Sn(oct.)_2$ [3].

A standard method for successful determination of polymer chain microstructure is high resolution NMR spectroscopy. However, no data enabling us to characterize the microstructure of carbonate esters copolymers in detail have been provided yet. On the basis of our investigation on the origin and analysis of certain signals in the NMR spectrum, we have managed to invent equations, which emerged very useful in determining the TMC or DMC copolymers' chain structure, or the meaning of intermolecular transesterification processes, which occur simultaneously with chain propagation processes. Once, we are able to understand those mechanisms, it will be possible to plan out the physico-chemical properties of the copolymers in advance, not only by changing their content, but also the

merów TMC czy DMC oraz wpływu i przebiegu, towarzyszącym procesowi wzrostu łańcucha, reakcji transestryfikacji międzycząsteczkowej. Zrozumienie przebiegu tych reakcji pozwala na projektowanie fizykochemicznych właściwości otrzymywanych kopolimerów poprzez nie tylko zmiany składu kopolimerów, ale również poprzez zmiany warunków i sposobu prowadzonej reakcji.

Kopolimeryzacja TMC i DMC z glikolidem

Charakterystykę otrzymanych kopolimerów TMC z glikolidem przedstawiono w TABELI 1, a DMC z glikolidem w TABELI 2. W czasie kopolimeryzacji glikolidu z TCM czy DCM zaobserwowano zjawisko bardzo silnej transestryfikacji międzycząsteczkowej ugrupowań glikolidylowych. W wyniku ataku aktywnych końców łańcucha rosnącej cząsteczki kopolimeru na wiązania estrowe segmentów glikolidylowych innej cząsteczki powstają segmenty łańcucha zawierające nieparzyste ilości ugrupowań glikolidylowych. Pomimo dużych różnic w reaktywnościach komonomerów; glikolidu i TMC czy DMC, otrzymane kopolimery zawierające porównywalne ilości glikolidylu i sekwencji węglanowych charakteryzowały się dużą bezładnością mikrostruktury łańcucha (TABELA 1, No.3, 4, TABELA 2, No. 3, 4). W wypadku dużej zawartości glikolidu w startowej mieszaninie reakcyjnej (powyżej 60% mol.) w pierwszym etapie kopolimeryzacji tworzy się długi blok glikolidylowy, który bardzo słabo ulega dalszej transestryfikacji. W wyniku czego otrzymana końcowa struktura łańcucha ma charakter blokowy.

Kopolimeryzacja TMC z L-laktydem

Podczas kopolimeryzacji TMC z L-laktydem otrzymano kopolimery o zakładanym składzie (TABELA 3). Postęp reakcji ilustrują zamieszczone wykresy (RYS. 1, 2). Podwyższenie temperatury prowadzenia reakcji powoduje wyraźny wzrost intensywności równoległe przebiegających procesów transestryfikacji, co owocuje zwiększeniem stopnia bezładności łańcucha otrzymanych kopolimerów. Skrócenie średniej długości mikrobloków, jakie obserwujemy podczas prowadzenia reakcji w wyższej temperaturze, powoduje iż otrzymywane kopolimery są amorficzne. Wysoka temperatura reakcji oraz wzrost zawartości ugrupowań węglanowych w kopolimerze przyspieszają degradację termiczną syntezowanego kopolimeru, jaka przebiega równo-

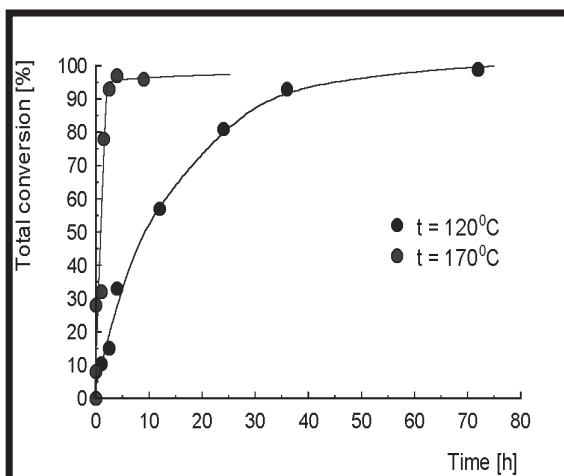


FIG. 1. Conversion as a function of TMC/L-lactide copolymerization time; molar ratio of TMC to lactide; 4:6.

No	Time [h]	TMC ⁰ [mol.%]	TMC ^N [mol.%]	Conversion [%]	Viscosity [dL/g]	L _{GG}	L _{TMC}	T _{II}	R
1	24	85	89	98	Non soluble	~12	~2	~0,2	0,5
2	24	70	69	99	1,2	~3,9	~1,7	~0,4	0,7
3	48	50	50	98	0,71	1,6	1,6	1,1	0,94
4	72	30	30	99	0,53	1,1	2,5	1,1	0,87

TABLE 1. Characteristic of obtained TMC/glycolide copolymers in bulk at 120°C, ratio initiator/comonomers I/M as 1:600, Zr(acac)₄ as initiator

reaction conditions and method.

TMC and DMC copolymerization with glycolide

Detailed characteristics of the copolymers obtained with TMC/glycolide and DMC/glycolide copolymerization were presented in TABLES 1 and 2, respectively. While carrying out the copolymerization, we observed very strong influence of intermolecular transesterification processes in the glycolidyl groups. As a result of attacking the ester bonds glycolidyl segments by the active ends of the propagating chain, new segments, consisting of odd numbers of glycolyl groups arise. Despite high differences in reactivity between the carbonate comonomers - TMC, DMC and glycolide - the copolymers that we have obtained contained similar amounts of glycolidyl and carbonate groups. A common feature of all the copolymers was also that the chain microstructure was highly randomized (TABLE 1, entry 3,4, TABLE 2, entry 3,4). If the initial reaction mixture contained high concentration of glycolide, at the first stage of the copolymerization a long glycolidyl block arises, which is not affected with transesterification at a significant level in further course of the reaction. In this case, the chain microstructure of the final product is block.

TMC/L-lactide copolymerization

The products of TMC/L-lactide copolymerization were the same as estimated (TABLE 3). The figures (FIGS. 1,2) illustrate the progress of the reaction. Turning up the reaction temperature causes significant increase in the intensity of simultaneous transesterification processes, which results in higher randomization level of the obtained copolymers' chain. Since average length of microblocks is shorter while conducting the reaction at higher temperature, the obtained copolymers will be amorphous. High temperature and more carbonate groups in the copolymer increase the rate of thermal degradation of the synthesized copolymer, which is revealed by molar mass decrease.

TMC/ε-caprolactone copolymerization

Because of high thermal degradation which takes place during this synthesis, we have obtained the copolymers at relatively low temperatures - 80 i 110°C. The products of the reaction were high-molecular copolymers of very high efficiency, reaching up to 100%, while the reaction mixture composition has no effect on this property (TABLE 4, FIG. 3). The differences in reactivity of the comonomers were much smaller than the other copolymerization processes described here (FIG. 4), that is why with simultaneous transesterification processes, the obtained copolymers'

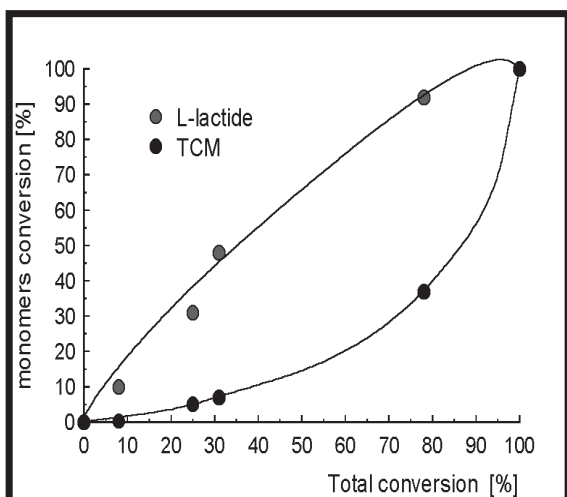


FIG. 2. Dependence of the conversion TCM and L-lactide on the total conversion of the copolymerization's reaction; monomer molar ratio of TMC, L-lactide; 4 : 6.

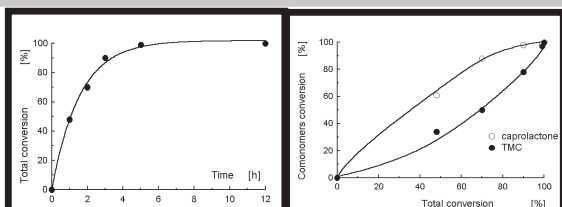


FIG. 3. Conversion as a function of TMC/ε-caprolactone copolymerization time; molar ratio of TMC to caprolactone 1:1.

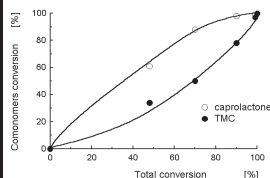


FIG. 4. Dependence of the conversion TCM and L-lactide on the total conversion of the copolymerization's reaction; monomer molar ratio of TMC, L-lactide; 1:1.

legle ze wzrostem łańcucha, co objawia się spadkiem jego mas cząsteczkowych.

Kopolimeryzacja TMC z ε-kaprolaktinem

Kopolimery, ze względu na silną degradację termiczną jaką zachodzi podczas tej syntezy, otrzymywano w względnie niskich temperaturach - 80 i 110°C. Syntezowano wysokocząsteczkowe kopolimery z wysoką wydajnością, sięgającą 100% nie zależnie od składu mieszaniny reakcyjnej (TABELA 4, RYS. 3). Różnice w reaktywnościach komonomerów były znacznie niższe niż w poprzednio omawianych reakcjach (RYS. 4), dlatego też przy równoczesnej silnej transestryfikacji międzycząsteczkowej otrzymane kopolimery charakteryzowały się bardzo dużą bezładnością łańcucha i krótkimi mikroblokami.

In tables:

TMC^0 , DMC^0

TMC^N , DMC^N

L_{TMC} , L_{DMC} , L_{GG} , L_{LL} , L_{cap}

Viscosity

M_n

D

R

- started molar concentration of TMC, DMC;
- final molar concentration of TMC, DMC comonomer in copolymers;
- average length of TMC, DMC, glycolidyl, lactydy, caproil blocks in copolymers chain;
- inherent viscosity (measurement in HFIP, concentration 2g/dL);
- number-average molecular weight;
- molecular weight distribution coefficient;
- degree of chain randomness

No	Time [h]	DMC^0 [mol.%]	DMC^N [mol.%]	Conversion [%]	Viscosity [dL/g]	L_{GG}	L_{DMC}	T_H	R
1	48	85	94	90	Non soluble	---	---	0	0
2	48	70	85	82	0,81	~18	~3,1	~0,2	0,3
3	48	50	54	95	0,62	1,9	1,6	1,2	0,91
4	72	15	16	95	0,41	0,6	3,2	1,6	1,1

TABLE 2. Characteristic of obtained DMC/glycolide copolymers in bulk at 120°C, ratio initiator/comonomers I/M as 1:600, $Zr(acac)_4$ as initiator

No	Temperature/Time	TMC^0 [% mol]	Conversion [%]	TMC^N [% mol]	L_{LL}	L_{TMC}	M_n [Da]	D
1	120°C / 72h	15	99	15	9,2	1,6	93300	2,3
2	120°C / 72h	30	100	30	4,2	1,8	98600	2,4
3	110°C / 48h	50	97	49	3,6	3,5	59100	2,6
4	110°C / 48h	70	99	69	1,5	3,3	40800	2,7
5	170°C / 6h	15	99	14	5,5	1	45300	1,6
6	170°C / 6h	30	99	29	3,2	1,3	42500	1,8
7	170°C / 6h	50	99	49	2,1	2	40700	1,8
8	170°C / 6h	70	98	70	1,3	3	37100	1,9

TABLE 3. Characteristic of obtained TMC/L-lactide copolymers in bulk, ratio initiator/

No	TMC^0 [% mol]	Conversion [%]	TMC^N [% mol]	L_{TMC}	L_{cap}	M_n [Da]	D
1	15	99	15	~1	4,7	100000	1,9
2	30	~100	31	1,1	2,3	129000	1,9
3	50	~100	50	1,7	1,7	66300	2
4	70	~100	71	2,7	1,1	70200	2,2
5	85	99	84	5,3	~1	35000	2,1

TABLE 4. Characteristic of obtained TMC/caprolactone copolymers in bulk, ratio initiator/comonomers I/M as 1: 800, $Zr(acac)_4$ as initiator, at 110°C, 48h

chain was very much randomized and consisted of short microblocks.

Piśmiennictwo

References

- [1] Rokicki, G. Prog. Polym. Sci., 25, (2000), 259-342.
- [2] Schwach G., Coudane J., Engel R., Vert M.J., Polym. Sci. Part A: Polym. Chem., 35, (1997), 3431-3440.
- [3] Czajkowska, B.; Dobrzynski, P.; Bero, M., J. Biom. Mat. Res. 2005, (in press).