

JOANNA BRZESKA^{1)*}, PIOTR DACKO²⁾, HENRYK JANECZEK²⁾, MAREK KOWALCZUK²⁾,
HELENA JANIK³⁾, MARIA RUTKOWSKA¹⁾

Wpływ syntetycznego polihydroksymaślanu na wybrane właściwości nowych, otrzymanych z jego udziałem poliuretanów do zastosowań medycznych

Cz. II. POLIURETANY Z CYKLOALIFATYCZNYM DIIZOCYJANIANEM W SEGMENTCIE SZTYWNYM

Streszczenie — Zsyntezowano poliuretany, w których segmenty giętkie były zbudowane z telechelicznego, zakończonego obustronnie grupami -OH, ataktycznego poli([R,S]-3-hydroksymaślanu) (a-PHB) i polikaprolaktonodiolu (PCL) lub z a-PHB i polioksytetrametylenodiolu (PTMG). Segment sztywny to produkt reakcji 4,4'-diizocyjanianu dicykloheksylenometanu (H_{12} MDI) i 1,4-butanodiolu (1,4-BD). Określono wpływ wprowadzenia do segmentu giętkiego a-PHB na wybrane właściwości termiczne, mechaniczne oraz sorpcję wody i oleju roślinnego nowych poliuretanowych materiałów alifatycznych przeznaczonych do zastosowań medycznych. Oznaczono masę suchej pozostałości po ekstrakcji wrzącym heksanem oraz skuteczność procesu sterylizacji i jego wpływ na właściwości mechaniczne otrzymanych produktów. Wyniki DSC wskazują, że wprowadzenie do łańcucha segmentu giętkiego a-PHB z boczną grupą metylową zaburza uporządkowanie w obszarze segmentów giętkich i sztywnych, przesuując temperaturę zeszklenia segmentów giętkich w stronę wyższych wartości. Zmniejsza się jednocześnie stopień krystaliczności poliuretanów. Obecność w łańcuchu PUR syntetycznego a-PHB zwiększa nieco sorpcję wody, zmniejsza zaś sorpcję oleju PUR zbudowanych z PTMG i a-PHB. Masa suchej pozostałości po ekstrakcji wrzącym heksanem próbek PUR, z udziałem a-PHB, nie przekracza dopuszczalnej wartości. Testy mikrobiologiczne wytworzonych PUR dowodzą skuteczności sterylizacji plazmą. Wytrzymałość na rozciąganie próbek po sterylizacji zwiększa się. Otrzymane alifatyczne poliuretany mogą być użyte jako biomateriały polimerowe w zastosowaniach medycznych, niewymagających dużej wytrzymałości na zrywanie.

Słowa kluczowe: poliuretany, diizocyjanian cykloalifatyczny, syntetyczny telecheliczny polihydroksymaślan, właściwości poliuretanów, biomateriały.

THE INFLUENCE OF SYNTHETIC POLYHYDROXYBUTYRATE ON SELECTED PROPERTIES OF NOVEL POLYURETHANES FOR APPLICATIONS IN MEDICINE. Part II. POLYURETHANES CONTAINING CYCLOALIPHATIC DIISOCYANATES IN THE HARD SEGMENT

Summary — Polyurethanes, in which the soft segments have been built from synthetic telechelic atactic poly([R,S]-3-hydroxybutyrate) with OH groups at both ends (a-PHB) and polycaprolactanodiol (PCL) or from a-PHB and polyoxytetramethylenodiol (PTMG), while the hard segments are a product of the reaction between 4,4'-methylene dicyclohexyl diisocyanate ($H_{1,2}$ MDI) and 1,4-butanediol (1,4-BD) have been synthesized (Table 1). The influence of the introduction of a-PHB into the soft segment of these novel aliphatic polyurethane materials designated for applications in medicine on selected thermal (Table 2) and mechanical (Table 6) properties and also on the sorption of water (Fig. 1.) and vegetable oil (Table 4) was determined. The weight of the dry residue after

¹⁾ Akademia Morska, Wydział Przedsiębiorczości i Towaroznawstwa, Katedra Chemii i Towaroznawstwa Przemysłowego, ul. Morska 83, 81-225 Gdynia.

²⁾ Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych PAN, ul. Marii Curie-Skłodowskiej 34, 41-800 Zabrze.

³⁾ Politechnika Gdańska, Wydział Chemiczny, Katedra Technologii Polimerów, ul. Narutowicza 11/12, 80-952 Gdańsk.

*) Autor do korespondencji; joannabrzeska16@wp.pl

boiling hexane extraction as well as the efficiency and influence of sterilization on the mechanical properties of the obtained products was evaluated. DSC results reveal that the introduction of *a*-PHB with a methyl side group into the soft segment disorders both the soft and hard segment regions and shifts the glass temperature to higher values while lowering the crystallinity of the polyurethanes. The presence of synthetic *a*-PHB in the PUR chain slightly improves water sorption, but decreases the oil sorption of PUR prepared from PTMG and *a*-PHB. The weight of the dry residues after boiling hexane extraction of the PUR/*a*-PHB samples did not exceed the standard values. Microbiological tests confirm the possibility of efficient plasma sterilization of the obtained aliphatic PUR. Increased values of elongation at break tests were obtained after sterilization of the samples. The obtained aliphatic polyurethanes are suitable as biomaterials in medical applications where high mechanical properties is not required.

Keywords: polyurethane, cycloaliphatic diisocyanate, synthetic telechelic poly(hydroxybutyrate), polyurethane properties, biomaterials.

Biodegradowalne substraty pochodzenia naturalnego lub syntetycznego są stosowane w syntezie poliuretanów (PUR) przeznaczonych do produkcji czasowych, resorbowlanych implantów oraz nośników leków, hormonów i wielu innych substancji bioaktywnych. Jak wszystkie biomateriały, również biodegradowalne poliuretany muszą charakteryzować się wysoką biogodnością. Głównymi czynnikami wpływającymi na odpowiedź organizmu po wprowadzeniu implantu są: skład, struktura oraz morfologia polimeru, jego krystaliczność, elastyczność, makro-, mikro- i nano-porowatość, zawartość wody w materiale a także jego równowaga hydrofilowo-hydrofobowa, jak również skład oraz ruchliwość makrocząsteczek na powierzchni materiału, ponadto podatność polimeru na degradację a przy tym rodzaj i toksyczność powstających produktów degradacji i oczywiście rodzaj oraz ilość dodatków, katalizatorów i zanieczyszczeń polimeru [1–3].

Szeroki zakres możliwości modelowania struktury i właściwości poliuretanów w wyniku stosowania różnych substratów [4–7], sieciowania [8], tworzenia układów hybrydowych [9] oraz szczepienia [10] sprawił, iż są one powszechnie wykorzystywane w medycynie jako implanty, zarówno stałe, jak i terminowe [11–14]. Ważnym elementem syntezy biodegradowalnych poliuretanów jest dobór substratów gwarantujący nietoksyczność i biokompatybilność produktów rozkładu materiału. Przykładem rozwiązania spełniającego ten warunek jest użycie L-lizyny do syntezy biodegradowalnych poliuretanów przeznaczonych na implanty czasowe [15].

W niniejszym artykule opisujemy przypadek syntezy PUR, w której wykorzystano ataktyczny poli([*R,S*]-3-hydroksymaślan) (*a*-PHB).

a-PHB to syntetyczny odpowiednik naturalnego poli(3-hydroksymaślanu) (PHB), zalicza się go do grupy polihydroksykwasów – wielkocząsteczkowych polimerów naturalnie produkowanych przez mikroorganizmy jako materiał zapasowy, wykorzystywanych już w medycynie w charakterze nośnika leków oraz materiału do budowy rusztowań w inżynierii tkankowej [16]. Obok PHB o dużym ciężarze cząsteczkowym, w komórkach wyizolowano również małowcząsteczkowy PHB (120–200 u),

prawdopodobnie uczestniczący w transporcie jonów oraz DNA przez błony komórkowe [17]. Produktem rozkładu PHB jest kwas 3-hydroksymasłowy, naturalny składnik ciał ketonowych komórek. Monitorowanie zawartości ciał ketonowych we krwi jest pomocne w kontroli chorób układu trawiennego, w redukcji katabolizmu białek, w obniżaniu łaknienia, a także w leczeniu cukrzycy i epilepsji [18]. Atutami *a*-PHB jest ponadto potwierdzona jego biokompatybilność i nietoksyczność w zastosowaniach – zbudowanego z jego udziałem – terminowego implantu [17].

Niniejsza praca jest kontynuacją badań dotyczących otrzymywania i właściwości poliuretanów do zastosowań medycznych [19]. Poliuretany syntezowaliśmy tym razem przy użyciu cykloalifatycznego diizocyanianu H_{12} MDI.

H_{12} MDI jest cykloalifatycznym odpowiednikiem, wykorzystywanego poprzednio, aromatycznego 4,4'-diizocyanianu difenylometanu (MDI). W zastosowaniach medycznych H_{12} MDI z powodzeniem zastępuje MDI, zwłaszcza w syntezach materiałów biodegradowalnych, eliminując tym samym ryzyko powstania w produktach biodegradacji rakotwórczej, aromatycznej diaminy [20, 21]. H_{12} MDI jest dostępny w postaci ciekłej mieszaniny stereoisomerów *cis* i *trans*. Handlowy H_{12} MDI zawiera ok. 20 % izomeru *trans,trans*, 30 % izomeru *cis,cis* i 50 % izomeru *cis,trans*. Izomer *trans,trans* ma najkorzystniejszy wpływ na właściwości otrzymywanego z niego polimeru, ze względu na zdolność do tworzenia regularnych, krystalicznych łańcuchów segmentów sztywnych PUR [22]. Zastosowanie w syntezie poliuretanów mieszaniny izomerów H_{12} MDI prowadzi do materiału o strukturze nieuporządkowanej i o małym stopniu krystaliczności, przez co bardziej podatnego na degradację pod wpływem działania środowiska żywego organizmu [3, 23].

Zsyntezowaliśmy poliuretany, w których segmenty giętkie były zbudowane z *a*-PHB i polikaprolaktonodiolu (PCL) lub *a*-PHB i polioksytetrametylenodiolu (PTMG). Dla porównania wytworzyliśmy poliuretany o segmentach giętkich zawierających jedynie oligomerole PCL lub PTMG. Segmenty sztywne uzyskaliśmy w reakcji

4,4'-diizocyanianu dicykloheksylenometanu (H_{12} MDI) z 1,4-butanodiolem (1,4-BD). Celem pracy było określenie wpływu a-PHB na wybrane właściwości termiczne, mechaniczne oraz sorpcyjne nowych zsyntetyzowanych z jego udziałem materiałów poliuretanowych, jak również ocena skuteczności procesu sterylizacji plazmą otrzymanych poliuretanów.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Materiały

– Telecheliczny, ataktyczny poli([R,S]-3-hydroksy-maślan) (a-PHB, $M = 2000$), zakończony grupami hydroksylowymi, zsyntetyzowano w Centrum Chemii Materiałów Polimerowych i Węglowych PAN, w Zabrzu [24].

– Polioksytetrametylenodiol (PTMG, $M = 2000$, firmy Aldrich).

– Polikaprolaktonodiol (PCL, $M = 1900$, firmy Aldrich).

– a-PHB, PTMG i PCL bezpośrednio przed syntezą suszono wygrzewając przez 3 h w temp. 60–70 °C, pod obniżonym ciśnieniem.

– 4,4'-Diizocyanian dicykloheksylenometanu (H_{12} MDI, firmy Alfa Aesar) oczyszczano destylując pod obniżonym ciśnieniem.

– 1,4-Butanodiol (1,4-BD, firmy Aldrich) suszono azeotropowo z benzenem, pod obniżonym ciśnieniem.

– Katalizator – dibutyldilaurylian cyny (DBTDL, firmy Akra Chem.) użyto w postaci handlowej.

– Rozpuszczalnik – *N,N*-dimetyloformamid (DMF, firmy Alfa Aesar) suszono wobec P_2O_5 , a następnie oczyszczano destylując pod obniżonym ciśnieniem.

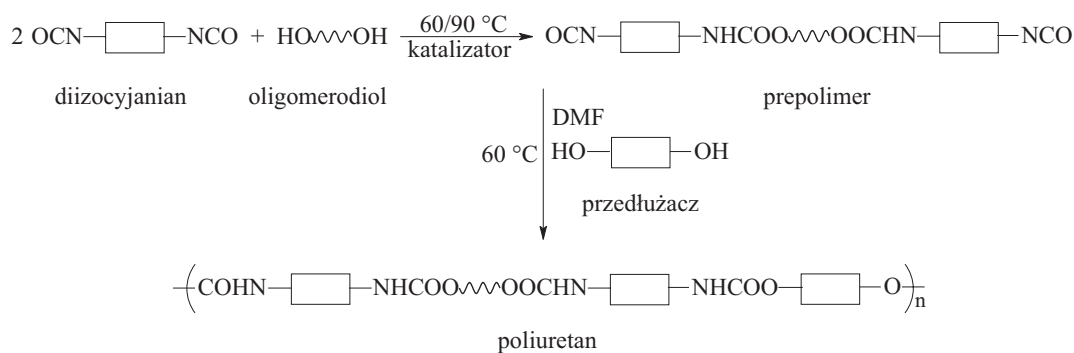
Synteza poliuretanów

Poliuretany otrzymywano dwuetapowo, zgodnie ze schematem blokowym A. Prepolimeryzację prowadzono w masie, przedłużanie łańcuchów zaś w rozpuszczalniku [25, 26].

W tabeli 1 zestawiono składy molowe oraz symbole próbek wytwarzanych poliuretanów.

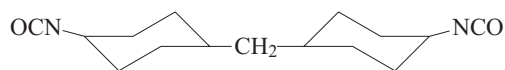
Syntezę prepolimeru realizowano w ciągu 2 h, w obecności katalizatora, w temp. 60–70 °C lub 90–100 °C, pod obniżonym ciśnieniem, mieszając w sposób ciągły zawartość reaktora. W trakcie syntezy oznaczano udział niezwiązanych grup -NCO w prepolimerze. W tym celu do pobranych próbek dodawano *N,N*-dibutyloaminę, po czym jej nadmiar odmiareczkowały kwasem solnym [27]. Uzyskane dane wykorzystano do obliczenia ilości butanodiolu dodawanego do prepolimeru na drugim etapie syntezy.

Prepolimery poliuretanowe z udziałem a-PHB w segmencie giętym, wytwarzano w temperaturze nieprzekraczającej 70 °C, natomiast PUR bez a-PHB uzyskiwano w temp. 90–100 °C.

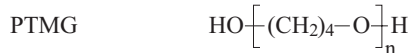


gdzie:

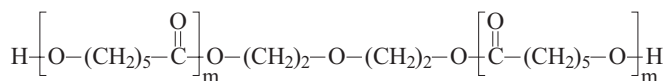
diizocyanian



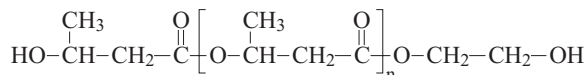
oligomerodiolo:



PCL



a-PHB



przedłużacz:



Schemat A. Uproszczony schemat otrzymywania poliuretanów
Scheme A. Simplified scheme of synthesis of polyurethanes

T a b e l a 1. Składy molowe grup funkcyjnych reagentów oraz symbole próbek otrzymanych PUR**T a b l e 1. Molar distribution of functional groups of reagents and symbols of obtained PUR samples**

Symbol próbki	Udział molowy grup -OH				Udział molowy grup -NCO(H ₁₂ MDI)	Temperatura prepolimeryzacji, °C
	PCL	a-PHB	PTMG	1,4-BD		
PUR _{HMDI/BD/PTMG}	—	—	1	2,7	3,7	90–100
PUR _{HMDI/BD/PTMG+a-PHB}	—	0,23	0,77	2,7	3,7	60–70
PUR _{HMDI/BD/PCL}	1	—	—	2,7	3,7	90–100
PUR _{HMDI/BD/PCL+a-PHB}	0,77	0,23	—	2,7	3,7	60–70

Drugi etap procesu, czyli przedłużanie łańcuchów prepolimeru 1,4-butanodiolem, przeprowadzano po dokładnym rozpuszczeniu prepolimeru w DMF, w temp. ok. 60 °C, w ciągu 1,5 h – PUR z a-PHB oraz w ciągu 1 h – PUR bez a-PHB. Folie PUR (o grubości ok. 0,3 mm) uzyskiwano w wyniku wylania 40-proc. roztworu polimeru na ogrzane do 80 °C teflonowe płytki. Po odparowaniu rozpuszczalnika w temp. 80 °C, folie wygrzewano w 105 °C przez 5 h w suszarce próżniowej.

Metodyka badań

Właściwości termiczne

Właściwości termiczne uzyskanych poliuretanów oznaczano za pomocą różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC), przy użyciu analizatora TA DSC 2010 (TA Instruments, New Castle, DE), z szybkością ogrzewania 20 deg/min, w temperaturze z zakresu -80–200 °C. Kalorymetr DSC kalibrowano stosując wysokiej czystości ind i gal. Naważka badanego polimeru wynosiła ok. 20 mg.

Sorpcja wody i oleju roślinnego

Próbki poliuretanów, przed poddaniem ich dalszym badaniom, sezonowano w temperaturze pokojowej przez 2 tygodnie, a następnie poddawano działaniu zimnego heksanu w aparacie Soxhleta przez 5 h, w celu usunięcia nieprzereagowanych resztek monomerów. Następnie suszono je do stałej masy w temp. 70 °C w suszarce próżniowej, po czym zanurzano w wodzie lub w oleju i umieszczano w cieplarni w temp. 37 °C. Oznaczano procentowy przyrost masy próbek ważonych bezpośrednio po odcisnięciu między płatkami bibuły wody lub oleju. Wyniki oznaczeń są średnią arytmetyczną z trzech pomiarów.

Sorpcję wody otrzymanych PUR oceniano na podstawie pomiarów zmiany masy próbek polimerów po 1 h, a następnie po 1, 2, 3, 7 i 14 dobach inkubacji w wodzie dejonizowanej [28], zaś sorpcję oleju roślinnego oznaczano po 24 h inkubacji w oleju [29]. Badania prowadzono w temp. 37 °C, odpowiadającej ciepłocie ciała człowieka.

Oddziaływanie wrzącego heksanu na poliuretany

Wyciągi heksanowe wykonano wg przepisu Farmakopei Polskiej [30]: w kolbie ze szkła bromokrzemiano-

wego umieszczono 1,0 g badanego poliuretanu i poddawano go działaniu 50 ml heksanu w temperaturze wrzenia, w ciągu 4 h. Następnie pobierano 25 ml wyciągu heksanowego i odparowywano rozpuszczalnik. Oznaczano masę suchej pozostałości. Ocena oddziaływania wrzącego heksanu na polimer, zgodnie z Farmakopeą Polską, jest zalecana w odniesieniu do tworzyw przeznaczonych do produkcji sprzętu medycznego.

Skuteczność sterylizacji próbek plazmą

Steryлизację plazmą przeprowadzano w aparacie STERRAD*50 (firmy Johnson & Johnson), z wykorzystaniem technologii plazmy gazu generowanego na parach nadtlenu wodoru. Całkowity czas trwania sterylizacji wynosił 45 min, a temperatura wsadu nie przekraczała 50 °C. Skuteczność procesu sterylizacji oceniano na próbkach PUR o wymiarach 1 × 1 cm. Steryлизacji poddano połowę liczby próbek. Wykonano po trzy powtórzenia dla każdego typu próbek poliuretanowych.

Próbki PUR (sterylizowane i niesterylizowane) wytrząsano przez 3 min w uniwersalnym, płynnym podłożu namnażającym BHI (*Brain Heart Infusion Broth*, firmy Becton Dickinson), w temperaturze pokojowej. Następnie z podłoży płynnych, po kontakcie z PUR, pobierano określoną objętość roztworu i wysiewano na stałe podłoże Columbia Agar, z 5-proc. zawartością krwi i inkubowano w 5-proc. atmosferze CO₂, w temp. 37 °C, przez 24 h oraz przez kolejne 24 h w temp. pokojowej (test 1).

Ponadto, płynne podłoże namnażające BHI po kontakcie z PUR dodatkowo inkubowano w warunkach tlenowych, w temp. 37 °C, przez 24 h. Po tym czasie wykonano posiew na podłoże Columbia Agar, z 5-proc. krwią baranią (firmy bioMerieux) i inkubowano w 5-proc. atmosferze CO₂, w temp. 37 °C, przez 24 h (test 2).

Przeprowadzono obserwacje wizualne próbek.

Właściwości mechaniczne

– Wytrzymałość na rozciąganie próbek PUR niesterylizowanych oraz poddanych sterylizacji plazmą oznaczano wg PN-ISO 37:2007. Paski polimerów, o wymiarach odcinka pomiarowego 10 × 50 mm umieszczano w szczękach maszyny wytrzymałościowej ProLine firmy Zwick-Roell 2020 i poddawano rozciąganiu z prędkością 4,5 mm/s. Wyniki są średnią arytmetyczną z 3–5 pomiarów.



– Twardość (metodą Shore'a w skali A) uzyskanych poliuretanów wyznaczano twardościomierzem Zwick-Roell HPE wg PN-C-04238:1980.

WYNIKI BADAŃ I ICH OMÓWIENIE

Właściwości termiczne

W tabeli 2 zamieszczono odczytane ze wszystkich termogramów DSC wartości temperatury topnienia segmentów giętkich (T_{m1}) i sztywnych (T_{m2}) oraz wartości ich entalpii topnienia (ΔH_s , ΔH_h), tabela 3 przedstawia natomiast wartości temperatury zeszklenia segmentów giętkich (T_g).

Tabela 2. Wartości temperatury topnienia segmentów giętkich (T_{m1}), segmentów sztywnych (T_{m2}) oraz ich entalpie topnienia (ΔH_s , ΔH_h)

Tabela 2. Values of melting temperatures of soft (T_{m1}) and hard (T_{m2}) segments and their enthalpy of melting (ΔH_s and ΔH_h)

Symbol próbki	T_{m1} , °C	ΔH_s , J/g	T_{m2} , °C	ΔH_h , J/g
PUR _{HMDI/BD/PTMG}	39,8 (bardzo rozmyty)	0,8	164,5	17,0
PUR _{HMDI/BD/PTMG+a-PHB}	37,8 (bardzo rozmyty)	0,7	107,4; 135,9; 157,5	2,5; 4,0; 2,2
PUR _{HMDI/BD/PCL}	50,2 (ostrzy)	19,5	107,7; 131,6; 143,0	5,0; 5,1; 2,9
PUR _{HMDI/BD/PCL+a-PHB}	50,7 (rozmyty)	3,6	90,2; 138,1	4,7; 9,1

Tabela 3. Wartości temperatury zeszklenia (T_g) segmentów giętkich

Tabela 3. Values of glass transition temperatures of soft segments (T_g)

Symbol próbki	T_g , °C
PTMG	-70,8
PUR _{HMDI/BD/PTMG}	-55,3
PUR _{HMDI/BD/PTMG+a-PHB}	-55,3; -10,5
PCL	-60,1
PUR _{HMDI/BD/PCL}	-49,1 (słabo zaznaczony)
PUR _{HMDI/BD/PCL+a-PHB}	-32,4 (wyraźny)
a-PHB	-12,3

Z danych DSC wynika, że w otrzymanych PUR krystaliczne są zarówno segmenty giętkie (endotermy topnienia w zakresie 40–50 °C), jak i sztywne (endotermy topnienia w zakresie 90–165 °C), przy czym piki topnienia segmentów giętkich PUR wytworzonych z udziałem PCL są znacznie wyraźniejsze niż PUR otrzymanych z PTMG (por. tabela 2).

Wprowadzenie do łańcucha PUR a-PHB nie wpływa na wartość temperatury topnienia segmentów giętkich. Wartości te wynoszą 50 °C (PUR_{HMDI/BD/PCL}) i 40 °C

(PUR_{HMDI/BD/PTMG}) i są porównywalne z danymi literaturowymi dotyczącymi wytworzonych PUR z podobnymi segmentami giętkimi [19, 31]. Natomiast udział a-PHB w syntezie PUR_{HMDI/BD/PCL+a-PHB} znacznie zmniejsza entalpię topnienia segmentu poliestrowego (PCL), co świadczy o tym, że łańcuchy a-PHB łatwo mieszają się z łańcuchami polikaprolaktanu, obniżając ich mobilność i utrudniając tym samym krystalizację [31]. Za taką interpretacją przemawiają także wyniki pomiarów T_g (por. tabela 3), gdyż obserwujemy jedną wartość T_g odnoszącą się do próbki PUR_{HMDI/BD/PCL+a-PHB}. Nie zaobserwowano znacznego obniżenia ΔH_1 w przypadku próbek PUR, w których segmenty giętkie zbudowane były z a-PHB i polieteru (próbka PUR_{HMDI/BD/PTMG+a-PHB}), co wskazuje na to, że PTMG i a-PHB nie mieszają się, a potwierdzeniem są również dwie wartości temperatury zeszklenia segmentów giętkich tej próbki.

Ponadto, na termogramach można odczytać 3 wartości endoterm topnienia segmentów sztywnych w przedziale 90,2–164,5 °C, w przypadku próbek o składzie PUR_{H₁₂MDI/BD/PCL}, PUR_{H₁₂MDI/BD/PCL+a-PHB} i PUR_{H₁₂MDI/BD/PTMG+a-PHB} oraz jedną endotermy topnienia odnoszącą się do próbki PUR_{H₁₂MDI/BD/PTMG}.

Zastosowanie w syntezie poliuretanów nieliniowego diizocyjanianu, będącego mieszaniną stereoizomerów, może być przyczyną istnienia różnych wartości endoterm topnienia, gdyż w obecności H₁₂MDI mogą powstawać krystality o różnej budowie i wymiarach oraz może mieć miejsce polimorfizm. Zastanawiający natomiast jest fakt obserwowania tylko jednej endoterm topnienia segmentów sztywnych wówczas, gdy do budowy segmentów giętkich użyto PTMG. Na obecnym etapie badań jest to zjawisko trudne do wyjaśnienia, zagadnienie zostało podjęte w dalszych naszych pracach wykorzystujących X-Ray i mikroskopię elektronową (badania są w toku).

Właściwości sorpcyjne

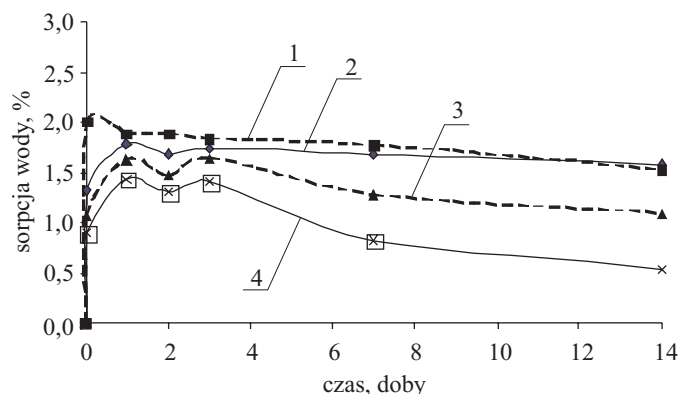
Istotnym wyznacznikiem przydatności polimeru do celów medycznych jest jego hydrofilowy charakter, uważa się bowiem, że hydrofilowość sprzyja hemokompatybilności, jednak liczne hydrofobowe materiały, np. handlowy poliuretan Pellethane, również wykazują znaczną biokompatybilność [32].

Rysunek 1 ilustruje zależność sorpcji wody od czasu inkubacji próbek poliuretanów w wodzie dejonizowanej, a tabela 4 zawiera wyniki badań sorpcji oleju roślinnego.

Tabela 4. Sorpcja oleju roślinnego wytworzonych PUR
Tabela 4. Oil sorption of the synthesized PUR

Symbol próbki	Sorpcja oleju, %
PUR _{HMDI/BD/PTMG}	13,0
PUR _{HMDI/BD/PTMG+a-PHB}	6,9
PUR _{HMDI/BD/PCL}	0,6
PUR _{HMDI/BD/PCL+a-PHB}	0,7





Rys. 1. Zależność sorpcji wody od czasu inkubacji poliuretanów: 1 – $PUR_{HMDI/BD/PTMG+a-PHB}$, 2 – $PUR_{HMDI/BD/PTMG}$, 3 – $PUR_{HMDI/BD/PCL+a-PHB}$, 4 – $PUR_{HMDI/BD/PCL}$
 Fig. 1. Water uptake vs. time of incubation of polyurethanes: 1 – $PUR_{HMDI/BD/PTMG+a-PHB}$, 2 – $PUR_{HMDI/BD/PTMG}$, 3 – $PUR_{HMDI/BD/PCL+a-PHB}$, 4 – $PUR_{HMDI/BD/PCL}$

Otrzymane PUR wykazują różną, ale nieznaczną (1–2 %) skłonność do sorpcji wody, wystarczającą do wprowadzenia, np. rozpuszczalnych w wodzie leków antybakteryjnych. Nie są to jednak poliuretany o właściwościach hydrożeli. Porównanie krzywej 1 i 2 oraz 3 i 4 wskazuje, że wprowadzenie do struktury poliuretanów a-PHB zawierającego boczną grupę metylową powoduje nieznaczny wzrost sorpcji wody, co można wytłumaczyć zwiększeniem odległości między łańcuchami polimeru. Kinetyka sorpcji wody jest nieco inna w przypadku $PUR_{H_{12}MDI/BD/PTMG+a-PHB}$ niż pozostałych próbek. Jak widać poliuretany z udziałem PTMG oraz a-PHB w łańcuchu giętkim, już po jednej dobie inkubacji w wodzie uzyskiwały stan nasycenia, absorbując wodę na stałym poziomie, tj. 1,8 % swej masy. Tymczasem pozostałe próbki PUR stan równowagowy sorpcji wody osiągnęły dopiero po ok. 1 tygodniu inkubacji.

Z danych zamieszczonych w tabeli 4 wynika, że sorpcja oleju w większym stopniu zależy od udziału w strukturze PUR oligomerodiolu, występującego obok polihydroksymaślanu, niż od samego a-PHB. Największą sorpcją oleju charakteryzują się próbki $PUR_{H_{12}MDI/BD/PTMG}$ lub $PUR_{H_{12}MDI/BD/PTMG+a-PHB}$. Przyczyną może być znacznie niższy stopień krystaliczności PTMG niż PCL. Obie próbki otrzymane przy użyciu PCL (z a-PHB i bez a-PHB) wykazują podobny poziom sorpcji oleju i w obu próbkach obserwujemy znaczną ilość łańcuchów PCL w stanie krystalicznym. Dalsze badania morfologii i morfologii powierzchni wykorzystujące mikroskopię elektronową oraz mikroskopię sił atomowych a także pomiary wartości kąta zwilżania, pozwolą na głębszą analizę obserwowanych zależności.

Wyciągi heksanowe

W tabeli 5 zamieszczono wyniki oznaczania masy suchej pozostałości, po odparowaniu heksanu z wyciągu

heksanowego poliuretanów zawierających w segmencie giętkim polihydroksymaślan.

Tabela 5. Sucha pozostałość po ekstrakcji wrzącym heksanem
 Table 5. Dry residue after boiling hexane extraction

Symbol próbki	Sucha pozostałość, mg
$PUR_{HMDI/BD/PTMG+a-PHB}$	7,5
$PUR_{HMDI/BD/PCL+a-PHB}$	3,2

Według Farmakopei Polskiej masa suchej pozostałości po odparowaniu heksanu z wyciągu heksanowego elastomeru silikonowego (stosowanego jako biomateriał) nie może przekroczyć 15 mg. W przypadku obu, badanych w niniejszej pracy, nowo wytworzonych poliuretanów, masa suchej pozostałości jest znacznie mniejsza od tej wartości.

Sterylizacja plazmą

Skuteczność sterylizacji plazmą i jej wpływu na właściwości mechaniczne oceniano w odniesieniu do próbek poliuretanów zawierających w segmencie giętkim polihydroksymaślan.

Wynik posiewu (wykonanego wg testu 1) z podłoża płynnego BHI, po kontakcie z próbkami $PUR_{HMDI/BD/PTMG+a-PHB}$ i $PUR_{HMDI/BD/PCL+a-PHB}$ (sterylizowanymi i niesterylizowanymi) był ujemny, zarówno po 24 h w temp. 37 °C, jak i po kolejnych 24 h inkubacji w temperaturze pokojowej.

Natomiast próbki pobrane z podłoża płynnego BHI, po kontakcie z niesterylizowanymi PUR (test 2), inkubowane przez 24 h w temp. 37 °C były niesterylne. Na podłożu stałym Columbia Agar z 5-proc. krwią, po 24 h inkubacji obserwowano bakterie z rodziny *Bacillus spp.* pochodzące prawdopodobnie z mikroflory środowiska mającego kontakt z próbkami. Wynik posiewu na podłożu stałym Columbia Agar z 5-proc. zawartością krwi po 24 h w temp. 37 °C próbek PUR sterylizowanych plazmą był ujemny, co potwierdziło skuteczność procesu sterylizacji.

Na podstawie obserwacji wizualnych próbek PUR, z udziałem w segmentach giętkich a-PHB, można stwierdzić, że sterylizacja plazmą nie powoduje zmian w wierzchniej warstwie materiału.

Właściwości mechaniczne

Tabela 6 przedstawia twardość otrzymanych poliuretanów oraz ich wytrzymałość na rozciąganie (R_r) i wydłużenie w momencie zerwania (ϵ_r), przed i po sterylizacji plazmą.

Twardość otrzymanych PUR mieści się w granicach 79–86 Shore A i nie odbiega od twardości handlowych elastomerów poliuretanowych używanych w medycynie [33]. Nieco większe wartości twardości obserwowane są

T a b e l a 6. Twardość, wytrzymałość na rozciąganie (R_r) oraz wydłużenie do zerwania (ϵ_r) próbek wytworzonych PUR przed i po sterylizacji plazmą

T a b l e 6. Hardness, tensile strength (R_r) and elongation at break (ϵ_r) of the obtained PUR samples before and after sterilization with plasma

Symbol próbki	Twardość °Shore A	R_r , MPa	R_r (próbki sterylizowane), MPa	ϵ_r , %	ϵ_r (próbki sterylizowane), %
PUR _{HMDI/BD/PTMG}	79	7,9 ± 0,5	5,7 ± 0,8	383 ± 37	143 ± 74
PUR _{HMDI/BD/PTMG+a-PHB}	80	6,9 ± 1,9	12,0 ± 1,2	183 ± 81	403 ± 74
PUR _{HMDI/BD/PCL}	84	9,0 ± 0,5	8,2 ± 2,3	30 ± 11	29 ± 6
PUR _{HMDI/BD/PCL+a-PHB}	86	8,3 ± 1,5	9,4 ± 1,5	361 ± 80	287 ± 99

w odniesieniu do próbek PUR wytworzonych z udziałem PCL (z a-PHB i bez a-PHB), gdyż zawierają one, w odróżnieniu od próbek PUR z PTMG, segment zarówno giętki, jak i sztywny, częściowo w stanie krystalicznym. Wyniki wskazują, iż użycie w syntezie a-PHB, w ilości 23 % mas. ogólnej zawartości oligomerów, nie wpływa wbrew oczekiwaniom (jest on amorficznym polimerem) w istotny sposób na twardość uzyskanych materiałów.

Wytrzymałość mechaniczną otrzymanych poliuretanów określono na podstawie wyników pomiaru wytrzymałości na rozciąganie R_r i wydłużenia względnego w chwili zerwania ϵ_r . Jak widać, wbudowanie w makrołańcuch poliuretanu a-PHB nieznacznie zmniejsza wytrzymałość mechaniczną na rozciąganie wytworzonych polimerów. Obserwowano przy tym zaskakujący wzrost wartości ϵ_r z 30 % (PUR_{HMDI/BD/PCL}) do 361 % (PUR_{HMDI/BD/PCL+a-PHB}). Obecność bocznej grupy metylowej w a-PHB jest przyczyną rozsunięcia łańcuchów zsyntezowanego poliuretanu, co może sprzyjać ich uporządkowaniu w czasie rozciągania, zwiększając w ten sposób sprężystość polimeru.

Steryliczacja plazmą próbek poliuretanów bez udziału a-PHB, w niewielkim stopniu pogorszyła wytrzymałość na rozciąganie (jedynie wydłużenie względne PUR_{HMDI/BD/PTMG} uległo znacznemu zmniejszeniu). W istotnym stopniu natomiast zwiększyła się wytrzymałość próbek PUR_{HMDI/BD/PTMG+a-PHB} i PUR_{HMDI/BD/PCL+a-PHB} poddanych sterylizacji, co przypuszczalnie wynika z wtórnego sieciowania poliuretanów w obecności wolnych rodników generowanych w trakcie procesu.

PODSUMOWANIE

Wprowadzenie poli([R,S]-3-hydroksymaślanu) do łańcucha segmentu giętkiego poliuretanów otrzymanych przy użyciu alifatycznego H₁₂MDI spowodowało zaburzenie, obserwowanego w próbkach nie zawierających a-PHB, uporządkowania w obszarze segmentów zarówno giętkich, jak i sztywnych.

Próbki PUR wytworzone z a-PHB i PCL wykazywały jedną wartość temperatury zeszklenia segmentów giętkich, przesuniętą w stronę wyższych wartości (w stosunku do T_g próbek syntezowanych bez a-PHB), co wskazuje na częściową mieszalność obu oligoestrów. Ponadto

obecność a-PHB w alifatycznych poliuretanach (z H₁₂MDI w segmencie sztywnym) ma wpływ na krystalizację segmentów giętkich i sztywnych, zmniejszając podatność PCL do krystalizacji.

Udział a-PHB w segmencie giętkim poliuretanów zwiększa nieco ich sorpcję wody, sorpcja oleju zaś, ulega znacznemu zmniejszeniu jedynie w przypadku próbek, w których segmenty giętkie zawierają także PTMG. Masa suchej pozostałości poliuretanów zawierających w segmencie giętkim a-PHB, po ekstrakcji wrzącym heksanem nie przekracza dopuszczalnej dla biomateriałów wartości.

Testy mikrobiologiczne wskazują, że poliuretany z diizocyjanianem cykloalifatycznym można poddawać procesowi sterylizacji plazmą. Zwiększa się przy tym nieco wytrzymałość na rozciąganie sterylizowanych próbek poliuretanów, zawierających w łańcuchu a-PHB. Ocenione właściwości mechaniczne otrzymanych poliuretanów wskazują, że mogą one być użyte jako biomateriały (po przeprowadzeniu badań *in vivo*), w zastosowaniach medycznych niewymagających dużych wytrzymałości na zrywanie.

LITERATURA

- Williams D. F.: *Biomaterials* 2008, **29**, 2941.
- Pavithra D., Doble M.: *Biomed. Mater.* 2008, **3**, 1.
- Kaczmarek H., Bajer K.: *Polimery* 2008, **53**, 631.
- Balas A., Dębowski M., Haponiuk J.: *Polimery* 1994, **39**, 441.
- Janik H.: *Macromol. Symp.* 1998, **130**, 179.
- Janik H., Palys B., Petrovic Z.: *Macromol. Rapid Commun.* 2003, **24**, 265.
- Janik H.: *Macromol. Rapid. Commun.* 2004, **25**, 1167.
- Janik H., Balas A.: *Polimery* 2009, **54**, 195.
- Słomkowski S.: *Polimery* 2006, **51**, 87.
- Jastrzębska M., Rutkowska M., Janik H.: *Polimery* 2002, **47**, 837.
- Frost M., Meyerhoff M. E.: *Anal. Chem.* 2006, **1**, 7371.
- Pat. WO 010 278 A1* (2006).
- Olędzka E., Sobczak M., Kołodziejski W. L.: *Polimery* 2007, **52**, 795.
- Sobczak M., Olędzka E., Kołodziejski W. L., Kuźmicz R.: *Polimery* 2007, **52**, 411.
- Masiulani B.: *Elastomery* 2003, **7**, nr 2, 3.



16. Zinn M., Witholt B., Egli T.: *Adv. Drug Delivery Rev.* 2001, **53**, 5.
17. Piddubnyak V., Kurcok P., Matuszowicz A., Głowala M., Fiszler-Kierzkowska A., Jedliński Z., Juzwa M., Krawczyk Z.: *Biomaterials* 2004, **25**, 5271.
18. Chen G.-Q., Wu Q.: *Biomaterials* 2005, **26**, 6565.
19. Brzeska J., Dacko P., Janeczek H., Kowalczyk M., Janik H., Rutkowska M.: *Polimery* 2010, **55**, 41.
20. Santerre J. P., Woodhouse K., Laroche G., Labow R. S.: *Biomaterials* 2005, **26**, 7457.
21. Gulcher S. A.: *Tissue Eng.* 2007, **1**, 3.
22. Dearth R. S., Metres H., Jacobs P. J.: *Prog. Org. Coat.* 1996, **29**, 73.
23. Brzeska J., Rutkowska M., Janik H., Dacko P., Kowalczyk M.: Proceedings of V Scientific-Technical Conference: „Advance in Petroleum and Gas Industry and Petrochemistry”, Lwów 2009, mat. konf., str. 249.
24. Scandola M., Focarete M. L., Gazzano M., Sikorska W., Adamus G., Kurcok P., Kowalczyk M., Jedliński Z.: *Macromolecules* 1997, **30**, 7743.
25. *Zgłosz. pat.* P 385 530 (2008).
26. Brzeska J., Szymczyk I., Dacko P., Kowalczyk M., Rutkowska M.: *Ann. Pol. Chem. Soc.* 2004, **3**, 995.
27. Hepburn C.: „Polyurethane Elastomers”, Elsevier Science Publishers Ltd., London, New York 1992, str. 293.
28. Gorna K., Gogolewski S.: *Polym. Degrad. Stab.* 2002, **75**, 113.
29. Masiulianis B., Brzeska J., Tercjak A.: *Elastomery* 2000, **4**, nr 4, 3.
30. Farmakopea Polska 2002, t. VI.
31. Saad G. R., Khali T. M., Sabaa M. W.: *J. Polym. Res.* 04 kwietnia 2009 online, DOI 10.1007/s10965-009-9287-6.
32. Chen K.-Y., Kuo J.-F., Chen Ch.-Y.: *Biomaterials* 2000, **21**, 161.
33. Gogolewski S.: *Colloid Polym. Sci.* 1989, **267**, 757.

Otrzymano 7 XII 2009 r.