

RZECZPOSPOLITA  
POLSKA



Urząd Patentowy  
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **235484**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **408417**

(51) Int.Cl.

**C08G 63/08 (2006.01)**

(22) Data zgłoszenia: **02.06.2014**

(54) **Sposób wytwarzania bioresorbowalnych materiałów polimerowych  
o kontrolowanym stopniu usieciowania do zastosowań medycznych**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:  
**07.12.2015 BUP 25/15**

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:  
**24.08.2020 WUP 12/20**

(73) Uprawniony z patentu:

**CENTRUM MATERIAŁÓW POLIMEROWYCH  
I WĘGLOWYCH POLSKIEJ AKADEMII NAUK,  
Zabrze, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**MICHAŁ KAWALEC, Cieszyn, PL  
MICHAŁ SOBOTA, Częstochowa, PL  
MAŁGORZATA PASTUSIAK, Zabrze, PL  
ANNA SMOLA, Bytom, PL  
PIOTR DOBRZYŃSKI, Zabrze, PL  
JANUSZ KASPERCZYK, Katowice, PL  
PIOTR KURCOK, Gliwice, PL**

**PL 235484 B1**

## Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania biozgodnych i bioresorbowalnych materiałów polimerowych do zastosowań medycznych o zwiększonej wytrzymałości mechanicznej.

Polimery biodegradowalne, a zwłaszcza alifatyczne kopolimery otrzymywane w wyniku polimeryzacji z otwarciem pierścienia (ROP) cyklicznych laktydów, laktonów czy sześcioczłonowych węglanów są znanymi i cennymi biodegradowalnymi biomateriałami stosowanymi od lat we współczesnej chirurgii w formie tymczasowych implantów. Materiały te wykorzystywane są również do formowania porowatych, trójwymiarowych rusztowań stosowanych, jako podłoża do zasiedlania komórkami w technikach inżynierii tkankowej czy w formowaniu różnorodnych nośników leków w procesach ich kontrolowanego uwalniania.

W zastosowaniach chirurgii ortopedycznej i urazowej zaczęto dość powszechnie stosować polimerowe bioresorbowalne implanty, do stabilizacji uszkodzonych kości. Niewątpliwą zaletą wszczepianych przedmiotów wykonanych z materiałów bioresorbowalnych jest uniknięcie ingerencji w ustrój pacjenta, związanej z usunięciem tego przedmiotu z organizmu, wymaganą w wypadku implantów ze stopów metali, ceramicznych czy innych materiałów nieresorbowalnych. Wykorzystanie implantów z materiałów bioresorbowalnych w ortopedii i w wielu zabiegach chirurgii szczękowo-twarzowej czy naczyniowej jest często limitowane zbyt niską wytrzymałością mechaniczną elementów wszczepianych, szczególnie szybko ulegającą pogorszeniu już od pierwszych tygodni po wszczępieniu do ustroju pacjenta, na skutek zachodzącej degradacji.

Literatura naukowa donosi o chemicznie usieciowanym poli(laktydzie) otrzymanym w wyniku reakcji stopu polimeru z izocyjanuranem triallilu oraz nadtlaniem dikumylu (S. Yang, Z.-H. Wu, W. Yang, M.-B. Yang *Polymer Testing* 27 (2008) 957–963). Otrzymane materiały wykazywały większą wytrzymałość na rozciąganie i stabilność termiczną oraz obniżenie temperatury topnienia. Jednocześnie materiały te były kruche, a sieciowanie materiału było prowadzone w dodatkowym etapie, a co więcej w stopie, gdzie ekspozycja na wysoką temperaturę i silne ścinanie w maszynach przetwórczych promuje degradację poliestrów. Podobną strategię sieciowania polilaktydu izocyjanuranem triallilu wykorzystano również w innej pracy (T. M. Quynh, H. Mitomo, N. Nagasawa, Y. Wada, F. Yoshii, M. Tamada *European Polymer Journal* 43 (2007) 1779–1785). Filmy otrzymane z mieszanin izocyjanuranu triallilu z PLLA lub PDLA były poddawane działaniu promieniowania  $\beta$  w różnych dawkach. W tak modyfikowanych materiałach frakcja żelu zależała od dawki promieniowania. Usieciowanie polilaktydów spowodowało spadek temperatury topnienia jednak materiał stał się twardszy i bardziej kruchy w niższych temperaturach. Podobną metodę zastosowano później ((Piotr Rytlewski, Rafał Malinowski, Krzysztof Moraczewski, Marian Żenkiewicz *Radiation Physics and Chemistry* 79 (2010), 1052–1057; R. Malinowski, P. Rytlewski, M. Żenkiewicz, *Archives of Materials Science and Engineering* 49 (2011) 25–32). Autorzy przygotowali mieszaniny PLA z izocyjanuranem w formie granulowanej lub wycieków, a następnie poddawali działaniu wysokoenergetycznego promieniowania  $\beta$  (ok. 10 MeV), które inicjowało sieciowanie mieszaniny PLA z izocyjanuranem. W tym wypadku opisano wzrost temperatury zeszklenia, zaś otrzymane materiały wykazywały ograniczone płynięcie lub nawet jego brak. Nieco inną strategię przyjęli autorzy innej pracy (A. O. Helminen, H. Korhonen, J. V. Seppälä *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.*, 41 (2003) 3788–3797) którzy przygotowali resorbowalne sieci poli(estro-bezwodnikowe). W pierwszym etapie otrzymali telecheliczne oligomery  $\epsilon$ -kaprolaktonu, L-laktydu oraz D,L-laktydu, które w drugim etapie zostały sfunkcjonalizowane bezwodnikiem bursztynowym, a następnie przereagowane z bezwodnikiem metakrylowym. Tak przygotowany materiał był sieciowany w reakcji rodnikowej inicjowanej nadtlaniem dibenzoilu w temperaturze 120°C. Usieciowany materiał wykazywał temperaturę zeszklenia wyższą o około 10°C niż oligomeryczny półprodukt. Natomiast testy degradacji *in vitro* wykazały całkowitą degradację sieci w ciągu 4 dni. Ci sami autorzy opracowali również metodę bezrozpuszczalnikowego sieciowania oligomerycznego polilaktydu sfunkcjonalizowanego (3-izocyjanianopropylotrietoksylianem, w reakcji katalizowanej kwasem w obecności wody (A. Helminen, H. Korhonen, J.V. Seppälä *Polymer* 42, (2001) 3345–3353). Otrzymane materiały po ostatecznym sieciowaniu charakteryzowały się wysoką wytrzymałością mechaniczną oraz biodegradowalnością. Metoda chemicznego sieciowania została również wykorzystana podczas przygotowywania usieciowanego poli(D,L-laktydu-co-węgla trimetyleny) (R.F Storey, S.C. Warren, C.J Allison, A.D Puckett *Polymer* 38(1997) 6295–6301). Autorzy wykorzystali wieloetapową syntezę o konsekwentnych krokach; (i) przygotowania trójramiennego prepolimeru poli(D,L-laktydu-ko-węgla trimetyleny), (ii) funkcjonalizacji grup terminalnych chlorkiem meta-kroilu oraz (iii) rodnikowym sieciowaniu grup metakrylanowych. W literaturze naukowej opisano również

otrzymywanie wzmocnionego poli(laktydu) poprzez zmieszanie i przereagowanie z usieciowanym poliuretanem (G.-C. Liu, Y.-S. He, J.-B. Zeng, Y. Xua, Y.-Z. Wang I Polym. Chem., 2014, Advance Article DOI: 10.1039/C3PY01649H). Formowanie materiału usieciowanego odbywało się w procesie reaktywnego wytlaczania, a otrzymany materiał charakteryzował się ok. 30 krotnym wzrostem właściwości mechanicznych w stosunku do PLA. W odróżnieniu od chemicznego sieciowania, literatura naukowa opisuje również przykłady tworzenia sieci amfifilowych i żeli usieciowanych fizycznie (X. Fan, M. Wang, D. Yuan, C. He Langmuir, 29 (2013) 14307–14313). Sieciowaniu poddano hydrofilowy monoakrylan poli(glikolu etylenowego) i hydrofobowe kopolimery: monoakrylan poli[glikolu etylenowego-*blok*-(L-laktydu)] i monoakrylan poli[glikolu etylenowego-*blok*-(D-laktydu)], inicjując reakcję rodnikową grup akrylanowych i faworyzując oddziaływania fizyczne i tworzenie się stereokompleksu pomiędzy poli(L- i D-laktydami).

W przytoczonych powyżej przykładach stosowano jednak metody wielostopniowe, stosując najczęściej toksyczne inicjatory sieciowania lub promieniowanie jonizujące powodujące degradację samego materiału, a przez to obniżające właściwości mechaniczne końcowego materiału. Innym rozwiązaniem było wprowadzanie, na etapie syntezy, niedegradowalnych fragmentów w sieć polimerową.

W literaturze naukowej wzmiankowane jest również tworzenie się kopolimerów rozgałęzionych oraz usieciowanych w procesie kopolimeryzacji L-laktyd lub  $\epsilon$ -kapolaktonu z węglanem benzylu w obecności oktanianu cyny jako inicjatora w procesie prowadzonym w temperaturach przekraczających 135°C (R.F. Storey, B.D. Mullen, K.M. Melchert J. Macromol. Sci. – Pure Appl. Chem., A38 (2001) 897–917) (praca nie wskazuje na możliwość kontroli stopnia usieciowania otrzymywanych materiałów). W procesie kopolimeryzacji prowadzonym w niższych temperaturach obserwuje się tworzenie odpowiednich rozpuszczalnych kopolimerów.

Nieoczekiwanie, okazało się, iż metoda wytwarzania biozgodnych i bioresorbowalnych (ko)polimerów do zastosowań medycznych, która jest przedmiotem wynalazku, pozwala otrzymać materiały polimerowe, które charakteryzują się zwiększoną wytrzymałością mechaniczną, w porównaniu do dotychczas znanych, powszechnie akceptowanych i używanych syntetycznych materiałów polimerowych stanowiących (ko)polimery laktydów, glikolidu,  $\epsilon$ -kapolaktonu czy cyklicznych sześciocłonowych węglanów oraz materiałów naturalnych jak poli(3-hydroksyalkanian)y, bez zaburzenia biokompatybilności syntetyzowanego kopolimeru i bez udziału dodatkowych reakcji sieciowania. Według prezentowanego wynalazku można otrzymywać nie tylko sam materiał, ale również ostateczny, uformowany wyrób medyczny gotowy do zastosowania, a proces jego wytwarzania może być kontrolowany poprzez dobór odpowiedniego czynnika sieciującego oraz jego ilość/udział w tworzonego kopolimerze jak również temperaturę prowadzenia kopolimeryzacji tak aby otrzymywany według wynalazku materiał lub gotowy wyrób (implant), cechowały właściwości mechaniczne, przetwórcze i biodegradacyjne pozwalające zwłaszcza na zastosowanie w ortopedii, chirurgii urazowej czy szczękowo-twarzowej, w postaci śrub czy płytek do osteosyntezy.

Sposób wytwarzania bioresorbowalnych materiałów polimerowych o kontrolowanym stopniu usieciowania do zastosowań medycznych, według wynalazku polega na tym, że otrzymuje się go w procesie kopolimeryzacji monomeru sieciującego, którym jest sfunkcjonalizowany ugrupowaniem estrowym cykliczny sześciocłonowy węglan, czyli ester kwasu 5-metylo-2-okso-1,3-dioksano-5-karboksyowego, o ogólnym wzorze 1, gdzie R to prosta lub rozgałęziona grupa alkilowa o liczbie atomów węgla od 1 do 8, halogenopochodne alkilowe, grupa 2-*tert*-butoksy-2-oksoetylowa, korzystnie 5-metylo-2-okso-1,3-dioksano-5-karboksyłan (2-*tert*-butoksy-2-oksoetylu), przy czym, kopolimeryzację prowadzi się w masie lub rozpuszczalniku, w obecności inicjatora i/lub katalizatora wybranego z grupy obejmującej acetyloacetoniany, alkilki, halogenki, alkoholany i/lub triflaty cyrkonu (IV), żelaza (III), tytanu (IV) i/lub skandu (III).

Korzystnie, według wynalazku stosuje się cykliczny sześciocłonowy węglan zawierający podstawnik 2-*tert*-butoksy-2-oksoetylowy, czyli 5-metylo-2-okso-1,3-dioksano-5-karboksyłan (2-*tert*-butoksy-2-oksoetylu), który kopolimeryzuje się z laktydem/ami i/lub glikolidem i/lub  $\epsilon$ -kapolaktonem i/lub cyklicznymi sześciocłonowymi węglanami.

W sposobie według wynalazku stosuje się inicjator o udokumentowanej aktywności w procesach transestryfikacji, wybrany z grupy obejmującej acetyloacetoniany, alkilki, halogenki, alkoholany cyrkonu (IV), tytanu (IV), i/lub skandu (III), korzystnie acetyloacetonian cyrkonu (IV), butanolan tytanu (IV) lub triflat skandu, przy czym synteza prowadzona jest w masie lub rozpuszczalniku.

Przebieg reakcji kontroluje się zarówno ilością dodawanego sfunkcjonalizowanego monomeru węglanowego jak i warunkami procesu, prowadząc syntezę w stopie lub w roztworze rozpuszczalnika

organicznego, wybranego z grupy obejmującej tlenki cykliczne, korzystnie tetrahydrofuran, węglowodory aromatyczne korzystnie toluen, chlorobenzen, alkiliosulfotlenki korzystnie dimetylosulfotlenek oraz etery i estry, w temperaturze od  $-20^{\circ}\text{C}$  do  $130^{\circ}\text{C}$  przez okres od 5 s do 150 h, wobec nietoksycznego katalizatora promującego transestryfikację, korzystnie wybranego z grupy obejmującej acetylacetoniany, alkilki, halogenki, alkoholany i/lub triflatty cyrkonu (IV), żelaza (III), tytanu (IV), skandu (III), korzystnie acetylacetonian cyrkonu (IV), acetylacetonian żelaza (III) lub butanolan tytanu (IV) lub triflat skandu.

Otrzymany, częściowo usieciowany kopolimer ((pre)polimer – materiał o stopniu usieciowania, korzystnie w zakresie od 1% do 15%) przetwarza się technikami w roztworze, korzystnie wylewanie filmu, przędzenie włókien, jak i bezrozpuszczalnikowymi technikami typowymi dla przetwórstwa termoplastów, korzystnie wyłaczanie, wylewanie ze stopu i wtrysk.

Według wynalazku, nieoczekiwanie stało się możliwe nadanie zaprojektowanego kształtu biodegradowalnym materiałom polimerowym o dużym stopniu usieciowania, w typie duroplastu, których nie można przetwarzać metodami stosowanymi w przetwórstwie termoplastów, już na etapie prowadzenia syntezy tego materiału. Z tego powodu syntezę polimeru prowadzi się w odpowiednio skonstruowanej formie, odwzorowującej kształt przedmiotu docelowego.

Korzystnie, według wynalazku miesza się ze sobą monomery będące cyklicznymi laktonami lub/i laktydami lub/i cyklicznymi węglanami w mieszalniku z dodatkiem czynnika sieciującego, którym jest sfunkcjonalizowany ugrupowaniem estrowym cykliczny sześciocząonowy węglan, szczególnie korzystnie 5-metylo-2-okso-1,3-dioksano-5-karboksylan(2-*tert*-butoksy-2-oksoetylu), w ilości od 3 do 60% mol i ewentualnie dodaje się polimeryczne polialkohole o liczbie grup hydroksylowych w cząsteczce większej od 2, korzystnie otrzymywane na drodze reakcji polimeryzacji ROP węglanu trimetylenu lub/i  $\varepsilon$ -kaprolaktonu w obecności alkoholi wielowodorotlenowych, korzystnie pentaerytrytolu lub/i gliceryny lub/i mannitolu. Mieszaninę topi się i utrzymuje temperaturę w zakresie od  $50^{\circ}\text{C}$  do  $130^{\circ}\text{C}$ . Do otrzymanego stopu następnie wprowadza się typowy katalizator reakcji otwarcia pierścienia tego typu monomerów, korzystnie acetylacetonian cyrkonu (IV) lub jednowodny acetylacetonian cynku (II), utrzymując temperaturę w zakresie od  $50^{\circ}\text{C}$  do  $130^{\circ}\text{C}$ . Reakcję pre(ko)polimeryzacji prowadzi się w mieszalniku przez okres od 5 s do 30 minut, a następnie tak otrzymany prepolimer przelewa się do przygotowanej podgrzewanej formy o temperaturze od  $80^{\circ}$  do  $130^{\circ}\text{C}$ , gdzie następuje właściwy etap polimeryzacji. W czasie biegnącego procesu (ko)polimeryzacji należy utrzymywać temperaturę formy od  $80^{\circ}\text{C}$  do  $130^{\circ}\text{C}$  przez cały odpowiednio dobrany czas prowadzenia reakcji, tak aby przereagowanie wszystkich substratów było bliskie 100%. Po tym czasie formę wychładza się stopniowo do temperatury pokojowej, po czym można ją otworzyć i wyjąć gotowy lity przedmiot, o wcześniej zaplanowanym kształcie zgodnym z odwzorowaniem formy, wykonany z bioresorbowalnego materiału polimerowego.

W sposobie według wynalazku, korzystnie prowadzi się polimeryzację w szczelnej formie odwzorowującej docelowy kształt, pozwalającej otrzymać gotowe implanty medyczne zarówno o zaplanowanym kształcie jak i sterylności umożliwiającej ich zastosowanie biomedyczne bez dodatkowych operacji, pod warunkiem zachowania odpowiednich warunków sterylności w czasie czynności odformowania i konfekcjonowania produktu, oraz prowadzenia polimeryzacji powyżej  $110^{\circ}\text{C}$ , w czasie powyżej 1 h, korzystnie w temperaturze  $120^{\circ}\text{C}$ , w czasie powyżej 18 h.

Istotną zaletą metody otrzymywania gotowych produktów do zastosowań biomedycznych według wynalazku w odróżnieniu od obecnie stosowanych ciągów technologicznych, jest możliwość pominięcia operacji sterylizacji, dzięki czemu materiał przed implantacją nie ulega degradacji, która towarzyszy sterylizacji, powodującej spadek wytrzymałości mechanicznej wyrobu podczas ekspozycji na czynniki sterylizujące.

Szybkość biowchłaniania, jak i własności mechaniczne otrzymywanych sposobem według wynalazku implantów, można regulować tak, aby skorelować ją z szybkością regeneracji tkanki, poprzez dobranie optymalnego składu mieszaniny reakcyjnej, w tym ilości czynnika sieciującego lub/i polialkoholu i warunków reakcji rodzaju inicjatora lub/i katalizatora oraz temperatury prowadzenia reakcji. Wszystkie te czynniki decydują o składzie, strukturze i stopniu usieciowania formującego się w procesie polimeryzacji łańcucha bioresorbowalnego materiału polimerowego, korzystnie alifatycznych poli(estrów-co-węglanów) takich jak poli(L-laktyd-co- $\varepsilon$ -kaprolakton-co-węglan(y)) lub poli(D,L-laktyd-co-glikolid-co-węglan(y)) lub poli(L-laktyd-co-glikolid-co- $\varepsilon$ -kaprolakton-co-węglan(y)) lub poli(bursztynian butylu-co-L-laktyd-co-węglan(y)) lub poli(L-laktyd-co-węglan(y)).

Wynalazek ilustrują następujące, przedstawione poniżej przykłady. Przykłady stanowią jedynie ilustrację wynalazku, nie ograniczając jego zakresu.

### Przykład I

W celu otrzymania biodegradowalnego i biodegradowalnego terpolimeru o podwyższonych właściwościach mechanicznych, w warunkach bezwodnych, stopiono mieszaninę suchych związków oksacyklicznych składającą się z 10,8 g L-laktydu (75% mol.), 2,3 g glikolidu (20% mol.) oraz 1,4 g 5-metylo-2-okso-1,3-dioksano-5-karboksylianem (2-*tert*-butoksy-2-oksoetylu) (5% mol.). Następnie dodano 0,06 g acetyloacetonianu cyrkonu (IV), wymieszano i przeniesiono do ogrzewanej formy, ciągle utrzymując warunki bezwodne, którą po napełnieniu szczelnie zamknięto. Formę termostatowano przez okres 36 h w 120°C, a następnie 72 h w 110°C. Po ostudzeniu formy do temperatury pokojowej, otrzymano produkt w postaci transparentnego żółtawego pręta o średnicy 10 mm. Konwersja monomerów, wyznaczona techniką  $^1\text{H NMR}$ , wynosiła 99,3%.

W identycznych warunkach przeprowadzono typowo prowadzoną kopolimeryzację L-laktydu z glikolidem, otrzymując pręt z kopolimeru PLAGA o składzie zawierającym 83% mol. laktydu i 17% mol glikolidu, stanowiący materiał referencyjny.

Otrzymany terpolimer rozpuszczał się w chloroformie tylko częściowo, a powstały roztwór był opalizujący, w odróżnieniu od materiału referencyjnego, który w chloroformie rozpuszczał się całkowicie. Temperatura zeszklenia otrzymanego terpolimeru ( $T_g$ ), oznaczona metodą różnicowej kalorymetrii skaningowej wynosiła  $T_g = 50^\circ\text{C}$  ( $T_g$  materiału referencyjnego =  $55^\circ\text{C}$ ), jednocześnie wykazano brak temperatury topnienia dla obu materiałów. Testy zginania trójpunktowego wykazały: maksymalne naprężenie przy zginaniu  $\sigma = 37\text{ MPa}$ ; moduł sztywności  $E = 1783\text{ MPa}$ ; podczas gdy materiał referencyjny cechowała wyraźnie niższa wytrzymałość na zginanie ( $\sigma = 20\text{ MPa}$ ;  $E = 1259\text{ MPa}$ , odpowiednio).

### Przykład II

W celu otrzymania implantu stosowanego w chirurgii do spajania uszkodzeń kostnych, biodegradowalnego i biodegradowalnego terpolimeru o podwyższonych właściwościach mechanicznych, na wstępie otrzymano oligomer, na drodze polimeryzacji z otwarciem pierścienia, 20 g cyklicznego trimetylenowęglanu, katalizowanej 0,03 g jednowodnego acetylacetonianu cynku (II) w obecności 0,25 g tetra(hydroksymetylo) metanu, jako inicjatora. Polimeryzację prowadzono w stopie, w temperaturze  $130^\circ\text{C}$  przez 4 h. Otrzymany oligomer charakteryzował się liczbą końcowych grup hydroksylowych około 4 na cząsteczkę i zawierał 6% wag. frakcji żelowej, nierozpuszczalnej w chloroformie. Średnia masa molowa oligomeru, wyznaczona na podstawie obserwacji końcowych grup łańcucha techniką NMR, wynosiła około 3100 g/mol.

Następnie do podgrzewanego reaktora o pojemności 50 ml, zaopatrzonego w mieszadło, dopływ gazu obojętnego, w warunkach bezwodnych wprowadzono 14 g L-laktydu (70% wag.), 2 g glikolidu (10% wag.) oraz 4 g otrzymanego wcześniej oligomeru (20% wag.). Utworzoną mieszaninę podgrzewano pod poduszką suchego gazu obojętnego do temperatury  $130^\circ\text{C}$ , przy intensywnym mieszaniu. W momencie otrzymania jednorodnego stopu, do zawartości reaktora dodano 0,07 g acetylacetonianu cyrkonu (IV), nie przerywając ogrzewania i mieszania. Po 15 minutach, zawartość reaktora przelano do wcześniej przygotowanej ogrzanej do  $150^\circ\text{C}$  formy ciągle utrzymując warunki bezwodne, którą po napełnieniu szczelnie zamknięto. Formę termostatowano przez okres 80 h w  $120^\circ\text{C}$ . Konwersja monomerów, wyznaczona techniką  $^1\text{H NMR}$ , wynosiła 98,5%. Po ostudzeniu formy do temperatury pokojowej, otrzymano produkt w postaci transparentnej śruby do osteosyntezy o średnicy 5 mm, wysokości gwintu 2 mm i skoku gwintu 4 mm. Wytrzymałość otrzymanej śruby na rozciąganie w momencie zerwania wynosiła 59 MPa, a moduł Young'a wynosił 1850 MPa.

### Przykład III

W celu otrzymania biodegradowalnego i biodegradowalnego terpolimeru o podwyższonych właściwościach mechanicznych, w warunkach bezwodnych, do reaktora zaopatrzonego w dopływ argonu, mieszadło i chłodnicę zwrotną umieszczono 30 cm<sup>3</sup> bezwodnego THF, a następnie stopniowo dodawano, przy stałym mieszaniu, 10,8 g L-laktydu (75% mol.), 2,3 g glikolidu (20% mol.) oraz 1,4 g 5-metylo-2-okso-1,3-dioksano-5-karboksylianem (2-*tert*-butoksy-2-oksoetylu) (5% mol.). Zawartość reaktora podgrzano do temperatury  $45^\circ\text{C}$ , po rozpuszczeniu monomerów dodano 0,06 g acetyloacetonianu cyrkonu (IV). Reakcję prowadzono w temperaturze około  $50^\circ\text{C}$  pod poduszką argonu przez następne 48 h, przy stałym mieszaniu. Po tym czasie produkt reakcji wytrącono z zimnego metanolu i suszono pod próżnią do stałej masy. Konwersja monomerów, wyznaczona techniką  $^1\text{H NMR}$ , wynosiła około 80%. Otrzymano częściowo nierozpuszczalny w chloroformie, zawierający około 20% wag. frakcji żelowej terpolimer. Produkt ten można było przetwarzać metodą prasowania w temperaturze  $180^\circ\text{C}$ . Testy zginania trójpunktowego przeprowadzone na beleczkach wykonanych z otrzymanego materiału wykazały: maksymalne naprężenie przy zginaniu  $\sigma = 30\text{ MPa}$ ; moduł sztywności  $E = 2200\text{ MPa}$ .

## Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania bioresorbowalnych materiałów polimerowych o kontrolowanym stopniu usieciowania do zastosowań medycznych, w procesie (ko)polimeryzacji laktydu/ów i/lub glikolidu i/lub  $\epsilon$ -kapolaktonu i/lub innych laktonów i/lub cyklicznych sześcioczłonowych węglanów, **znamienny tym**, że materiał polimerowy stanowiący kopolimer laktydu/ów, glikolidu,  $\epsilon$ -kapolaktonu i/lub cyklicznych sześcioczłonowych węglanów, otrzymuje się w wyniku kopolimeryzacji wymienionych monomerów z dodatkiem czynnika sieciującego, którym jest sfunkcjonalizowany ugrupowaniem estrowym cykliczny sześcioczłonowy węglan o ogólnym wzorze 1, gdzie R to prosta lub rozgałęziona grupa alkilowa o liczbie atomów węgla od 1 do 8, halogenopochodne alkilowe, grupa 2-*tert*-butoksy-2-oksoetylowa, korzystnie 5-metylo-2-okso-1,3-dioksano-5-karboksylan (2-*tert*-butoksy-2-oksoetylu), przy czym, kopolimeryzację prowadzi się w masie lub rozpuszczalniku, w obecności inicjatora i/lub katalizatora wybranego z grupy obejmującej acetylacetoniany, alkilki, halogenki, alkoholany i/lub triflatty cyrkonu (IV), żelaza (III), tytanu (IV) i/lub skandu (III),
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kopolimeryzację odpowiednich monomerów z sześcioczłonowym węglanem sfunkcjonalizowanym ugrupowaniem estrowym prowadzi się w obecności znanych, powszechnie stosowanych w polimeryzacji laktydów i laktonów katalizatorów koordynacyjnych promujących transestryfikację, korzystnie butanolan tytanu (IV) lub acetylacetonianu cyrkonu (IV).
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że sześcioczłonowy węglan sfunkcjonalizowany ugrupowaniem estrowym stosowany jest w ilości 3% do 95% molowych, korzystnie 3% do 10% molowych, dla materiałów do przetwórstwa w stopie i do 60% molowych dla materiałów polimeryzowanych w formie.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że (ko)polimeryzację prowadzi się w stopie.
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że (ko)polimeryzację prowadzi się w rozpuszczalniku organicznym wybranym z grupy obejmującej etery, korzystnie tetrahydrofuran, węglowodory aromatyczne korzystnie toluen, chlorobenzen, alkilosulfotlenki, korzystnie dimetylosulfotlenek oraz estry.
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że (ko)polimeryzację prowadzi się w temperaturze -20 do 130°C przez okres 5 s do 150 h, korzystnie w temperaturze od 50°C do 120°C.