

## Samenvatting

Dit proefschrift beschrijft een onderzoek naar de synthese, eigenschappen en mogelijke biomedische toepassingen van een aantal (hoofdzakelijk vernette) polyurethanen. De term "polyurethaan" heeft betrekking op een klasse polymeren die slechts de aanwezigheid van urethaan bindingen ergens in de polymere ketens gemeen hebben. De naam polyurethaan gegeven aan een polymeer materiaal zegt weinig over de chemische structuur en de fysische eigenschappen ervan. Polyurethanen kunnen licht of sterk vernet of onvernet zijn, hoog kristallijn, rubberachtig of amorf en glasachtig zijn. In de biomedische wereld heeft de naam polyurethaan doorgaans betrekking op thermoplastische polyurethaan elastomeren. Deze zogenaamde gesegmenteerde polyurethanen zijn lineaire blokcopolymeren bestaande uit harde segmenten ("chainextended" diisocyanaten) die gedispergeerd zijn in een matrix gevormd door zachte polyol segmenten. Door hun goede mechanische eigenschappen (hoge treksterkte, taaiheid, goede scheursterkte) en acceptabele bloed- en biocompatibiliteit, hebben multifase elastomere polyurethanen succesvolle medische toepassing gevonden, bijvoorbeeld als kunsthart, hartklep, kunstaders, wondbedekking. In Groningen werden dergelijke polyurethanen door Gogolewski, Leenslag en Pennings gemengd met 5-20 % hoog moleculair poly(L-melkzuur) (PLLA). De zo verkregen elastomere, biodegradeerbare mengsels voldeden opmerkelijk goed in een aantal degradeerbare biomedische toepassingen.

Aangezien deze elastomere polyurethanen niet chemisch vernet zijn, maar te beschouwen zijn als fysische netwerken, vertonen ze zogenaamde "stress softening" bij cyclische belasting. Dit probleem kan verholpen worden door de lineaire ketens alsnog chemisch te verknopen, bijvoorbeeld met peroxides (zie hoofdstuk 5). Een ander nadeel van de commercieel verkrijgbare biomedische polyurethanen heeft betrekking op de chemische samenstelling. Bijna al deze polyurethanen (Biomer, Estane, Pellethane, enz.) zijn opgebouwd uit een aromatisch diisocynaat 4,4'-methyleendifenyl diisocynaat (MDI). Degradatie, door hydrolyse, van het polymeer kan uiteindelijk leiden tot de vorming van het toxische, carcinogene, mutagene 4,4'-methyleendianiline (MDA), het degradatieproduct van het

geïncorporeerde aromatische diisocyaanat. Alhoewel het gezegd dient te worden dat de implantatie van een polyurethaan op basis van MDI niet ondubbelzinning aantoonbaar geleid heeft tot de vorming van een vorm van kanker, zou het toch eleganter en veiliger zijn om te zoeken naar een vervanger voor MDI in de polyurethaan samenstelling. In plaats van aromatische diisocyanaten zijn cycloalifatische diisocyanaten gebruikt (bijvoorbeeld in Tecoflex), hetgeen ook gesegmenteerde polyurethanen met goede eigenschappen oplevert. Vooral alifatische diisocyanaten, die er voor zorgen dat niet toxische diamines (lysine, 1,4-diaminobutaan) als degradatieproducten kunnen worden gevormd, lijken een goede keuze voor de synthese van biomedische (vernette) polyurethanen.

In hoofdstuk 2 worden dergelijke rubberachtige polyurethaan netwerken op basis van ethyl 2,6-diisocyaanathexanoaat ("lysine diisocyaanat") beschreven. Deze polyurethaan netwerken, die zodanig ontworpen zijn dat bij degradatie uitsluitend verbindingen worden gevormd die niet toxisch zijn, worden verkregen door hexafunctionele stervormige prepolymeren te vernetten met het diisocyaanat op basis van lysine, een aminozuur. De prepolymeren op hun beurt worden gesynthetiseerd via de ringopeningscopolymerisatie van hetzij L-lactide of glycolide, en  $\epsilon$ -caprolacton, geïnitieerd door myo-inositol, een vitamine. De zo gevormde biodegradeerbare polyesterurethaan netwerken zijn rubberachtig ( $T_g$ 's in de orde van 0-10 °C). Opmerkelijk is dat de rubber netwerken na extractie met chloroform (de netwerken hebben gel percentages in de orde van ca. 90-95 %) zeer goede mechanische eigenschappen bezitten in vergelijking met de niet geëxtraheerde netwerken, hetgeen wordt toegeschreven aan "strain-induced crystallization". Na extractie van de sol fractie, die als weekmaker fungeert en daardoor strain-induced crystallization verhindert, stijgt de treksterkte van deze rubber netwerken van ca. 10 MPa naar 30-40 MPa. In hoofdstuk 3 wordt de biomedische toepasbaarheid van de polyurethaan netwerken zoals beschreven in het voorgaande hoofdstuk geëvalueerd, en dan met name de toepasbaarheid van deze materialen als biodegradeerbare, poreuze onderlaag in een meerlagen kunst huid. Een amorf, rubberachtig, poreus, poly(glycolide-co- $\epsilon$ -caprolacton)urethaan netwerk op basis van lysine diisocyaanat bleek in vitro snel te degraderen. Hetzelfde materiaal bleek in vivo (subcutane implantaties bij cavia's) nog sneller

afgebroken te worden. De poreuze implantaten waren na 4-8 weken bijna volledig gedegradéerd. Ondertussen was in de poreuze materialen duidelijke celingroei waarneembaar. Het polyurethaan op basis van lysine diisocyaanat bleek geen ongunstige weefsel/ontstekingsreactie te veroorzaken en zou als biocompatibel bestempeld mogen worden.

Hoofdstuk 4 beschrijft de vervaardiging en eigenschappen van een poreuze polyurethaan wondbedekking. Door middel van een fase inversie proces werd een zeer dunne, poreuze membraan (15-20  $\mu\text{m}$ ) verkregen. Deze elastische film, gemaakt van een cycloalifatisch polyetherurethaan (Tecoflex), bevat een groot aantal microgaatjes ter grootte van ca. 5  $\mu\text{m}$ . De poreuze polyurethaan wondbedekking bleek ondoorlaatbaar voor bacteriën (en voor water in vloeibare vorm, b.v. wondvocht), maar zeer permeabel voor waterdamp. Bij cavia's bleek dat de epidermale wondgenezing van 0,3 mm diepe schaafwonden bedekt met de polyurethaan wondbedekking sneller verliep dan die van onbedekte wonden en wonden bedekt met een occlusieve wondbedekking (Op-Site). Deze stimulerende werking op het wondgenezingsproces komt waarschijnlijk door de hoge waterdampdoorlaatbaarheid van de poreuze polyurethaan film die het wondvocht concentreert tot een soort gelachtige substantie. De belangrijkste conclusie van het klinisch gebruik op 20 split-skin donorplaatsen was dat de polyurethaan wondbedekking de pijn duidelijk vermindert, in vergelijking met een conventionele behandeling met ingezwachteld paraffine gaas (tulle gras). De polyurethaan wondbedekking zorgde ervoor dat wondvochtretentie werd voorkomen, maar de epithelisatie niet meer werd versneld dan bij gebruik van paraffine gaas.

In hoofdstuk 5 wordt een tweelagen biodegradeerbare kunstader, gemaakt van polyurethaan en poly(L-melkzuur) beschreven. De microporeuze binnenlaag van de kleine-diameter vaatprothese werd vervaardigd van een cycloalifatisch gesegmenteerd polyurethaan (Tecoflex), dat vernet werd met behulp van dicumylperoxide in de aanwezigheid van linolzuur. Op deze wijze werd de kruipweerstand van het polyurethaan sterk verbeterd. Bovendien zorgden de carbonzuur groepen van het linolzuur voor een niet trombogene binnenoppervlak van de vaatprothese. Ten derde zorgt de toevoeging van linolzuur bij het vernetten met peroxides dat de sterkte als gevolg van de vernetting niet afneemt. De macroporeuze buitenlaag van de prothese werd

gemaakt van een snel uit oplossing neergeslagen polyurethaan/PLLA (95/5) fysisch mengsel. De tweelagen kunstaders bleken in vivo (vervanging van 1 cm van de buikslagader in ratten) goed te functioneren. Alle protheses waren na 1 jaar nog functioneel en lieten geen aneurysma's (catastrofale verwijding van de ader) zien, hetgeen toegeschreven dient te worden aan de sterk verbeterde weerstand tegen kruip van de protheses als gevolg van de chemische vernetting. De essentiële componenten van een natuurlijke vaatwand bleken te zijn geregenereerd: de binnenlaag van de protheses was volledig bedekt met endotheelcellen en enkele lagen gladde spiercellen.

Hoofdstuk 6 beschrijft de synthese en eigenschappen van zeer dicht vernette polyurethanen, alsmede de potentiële toepassing van deze materialen in de oogheelkunde, bijvoorbeeld als intraoculaire lens (ter vervanging van de door staar troebel geworden natuurlijke ooglens) of als keratoprothese (kunsthoornvlies). Deze sterk vernette polyurethanen werden gesynthetiseerd door verschillende laag moleculaire polyolen te laten reageren met (cyclo)alifatische diisocyanaten in de afwezigheid van een oplosmiddel. De zo verkregen polyurethaan netwerken zijn optisch transparante, kleurloze en amorfe, glasachtige materialen. De eigenschappen van een bepaald polyurethaan thermoharder, representatief voor de hier gesynthetiseerde netwerken, verkregen door de stapreactie in de bulk van een tetrafunctioneel aminoalcohol tetrakis(2-hydroxypropyl)-ethyleendiamine (Quadrol) en hexamethyleendiisocyanaat (HDI) in stoichiometrische hoeveelheden, werden nader onderzocht. Bij volledige uitharding heeft dit glasachtig polyurethaan netwerk een maximale  $T_g$  van 85 °C, een zeer lage zwelgraad in chloroform (1,27) en goede mechanische eigenschappen (treksterkte 80-85 MPa, rek bij breuk ca. 15 %, Young's modulus 1,5 GPa). Uit het infrarood spectrum bleek dat alle (toxische) isocyanaat groepen, bij volledige uitharding, weggereageerd waren.

In tegenstelling tot polymethylmethacrylaat (PMMA), dat de laatste 15 jaar met veel succes als intraoculaire lens materiaal gebruikt is, kunnen deze vernette polyurethanen gesteriliseerd worden door autoclaving. De mogelijkheid om een kunstlens te kunnen autoclaveren is met name interessant voor de oogchirurgie in ontwikkelingslanden, waar de meerderheid van alle blinde mensen leven. Implantaties van het polyurethaan netwerk op basis van Quadrol en HDI in konijnneogen lieten

zien dat het materiaal goed getolereerd werd. Een jaar na de implantatie van een polyurethaan keratoprothese was het oog nog steeds rustig. De resultaten van de polyurethaan keratoprothese waren vergelijkbaar met implantaties van PMMA of metaal/glas keratoprotheses. Al deze resultaten laten zien dat het dicht vernette polyurethaan netwerk geschikt lijkt voor toepassing in de oogheelkunde.