

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

**Biológiailag lebomló poliuretán alapú
szövetámaszok előállítási lehetőségei**

Kordován Marcell Árpád

Témavezető: Prof. Dr. Kéki Sándor



DEBRECENI EGYETEM

Kémiai Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2023.

1. Bevezetés, célkitűzés

Napjainkban a műanyagok az élet minden területén megjelentek. Széleskörben használhatók építőanyagként, élelmiszeripari segédanyagként, vagy akár a gyógyszeripar is előszeretettel alkalmazza ezeket. A gyógyászatban beépíthető protézisek, varratok és különböző szöveti támaszokként (scaffold) elterjedtek. Ennek a felhasználásnak követelménye, hogy az adott anyag biokompatibilis legyen. Emellett fontos lehet az is, hogy a segédeszköz a feladat elvégzése után felszívódjon. Ezt biodegradációnak nevezzük.

A kutatómunkám során célom volt olyan polimerek előállítása, amelyek alkalmas lehetnek olyan szöveti támaszanyagok készítésére, amely csontszöveti ciszták helyén támogatja a szövet növekedését, és a feladat elvégzése után maradéktalanul elbomlik. Erre a feladatra a poliuretánok tűnnek a legalkalmasabbnak, azon belül is olyanok, amelyek alifás izocianát felhasználásával készültek. A polimer fő tömegét adó poliol pedig valamilyen polikaprolakton (PCL), politejsav (PLA) vagy polietilén- glikol (PEG) származék adja. A poliolok külön-külön vagy együttes alkalmazásával „programozható” tulajdonságokkal ruházhatjuk fel a vázanyagot. Ilyen például a bomlási idő, valamint a hatóanyag leadást befolyásoló vízfelvétel. A kutatásaim során ezeket a változatokat hasonlítottam össze, vizsgáltam a fizikai tulajdonságait, és tanulmányoztam, hogyan reagálhatnak ezekre az alapanyagokra a szervezetben lévő fogcsont ossejtek.

2. Alkalmazott vizsgálati módszerek

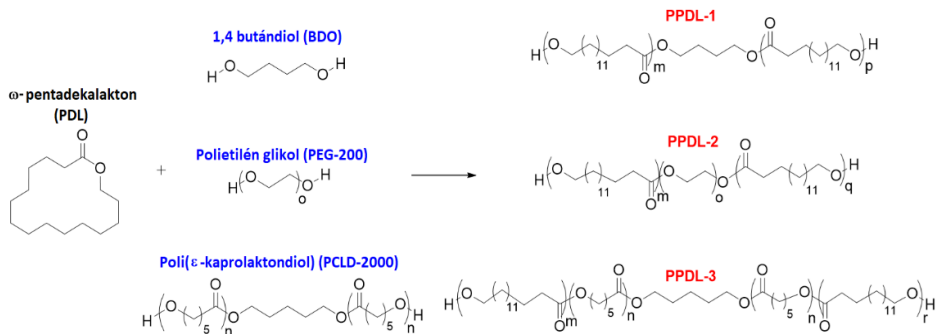
Az előállított poliol alapanyagok, valamint a kész poliuretán minták szerkezetvizsgálatát méretkizárásos kromatográfia (SEC), infravörös spektroszkópia (FTIR-ATR), mágneses magrezonancia spektroszkópia ($^1\text{H-NMR}$), valamint repülési idő analizátorral szerelt mátrix-segített lézer deszorpció/ionizáció tömegspektrometria (MALDI-TOF) segítségével végeztük el. A mechanikai tulajdonságok feltárását húzóvizsgálatok segítségével végeztük. A termomechanikai és alakemlékező tulajdonságokat dinamikus mechanikai analízis (DMA), valamint differenciális pásztázó kalorimetriával (DSC) vizsgáltuk. A különböző összetételű poliuretán minták térhálósűrűségét duzzasztási kísérletek, valamint DMA készülék segítségével is meghatároztuk. A minták felületét, valamint a vázanyagok belső morfológiáját pásztázó

elektronmikroszkópia (SEM) segítségével ismertük meg. A minták szervezetre gyakorolt hatásait fogcsont ossejtekkel való tenyésztés segítségével térképeztük fel.

3. Új tudományos eredmények

3.1. Újtípusú poli- ω -pentadecalaktont tartalmazó lineáris és térhálós poliuretánokat állítottunk elő. Az előállított poliuretánok összetétele valamint a mechanikai és termikus tulajdonságai között szoros összefüggést állapítottunk meg.

A ω -pentadecalaktont tartalmazó poliuretánok (PU-k) előállításához először szintetizáltuk a poli- ω -pentadecalaktont (PPDL) gyűrűfelníylásos polimerizációval. A szintézist az 1. ábra szemlélteti. Az így előállított polimereket ezt követően 1,6-hexametilén-diizocianát (HDI), valamint poli- ϵ -kaprolakton (PCL) felhasználásával lineáris és térhálós poliuretánokat szintetizáltunk. A térhálós szerkezetet allofanát kötés segítségével hoztuk létre. A poliuretán összetételét és előállítását a 1. és 2. táblázat valamint a 2. ábra mutatja be.



1. ábra: A PPDL 1-3 szintézise

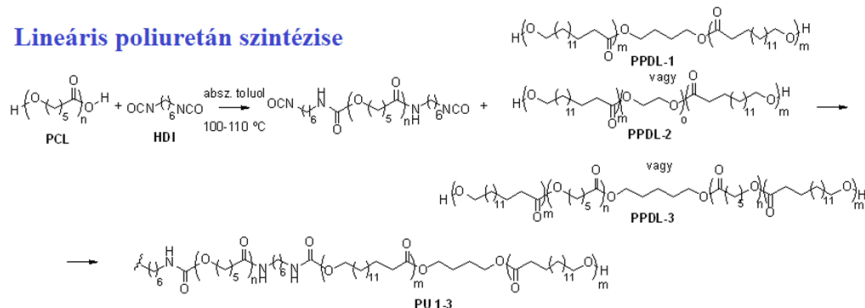
1. táblázat: Az elkészült PPDL tartalmú lineáris PU minták összetétele

Minta	Kiindulási összetétel mólarányokkal
PU- 1	PCL (50) – HDI – (PPDL- 1) / 1 : 3 : 1
PU- 2	PCL (50) – HDI – (PPDL- 2) / 1 : 3 : 1
PU- 3	PCL (50) – HDI – (PPDL- 3) / 1 : 3 : 1

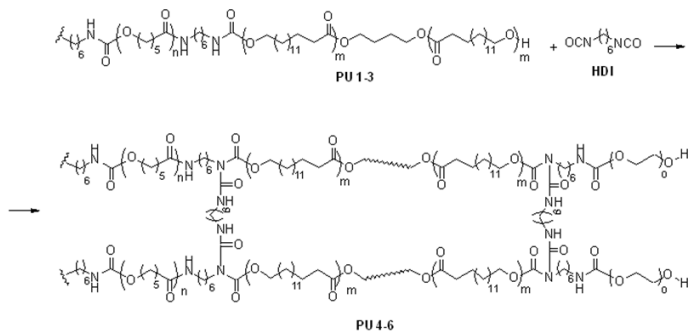
2. táblázat: Az elkészült PPDL tartalmú térhálós PU minták összetétele

Minta	Kiindulási összetétel mólarányokkal
PU- 4	PCL (50) – HDI – (PPDL- 1) – HDI / 1 : 3 : 1 : 1
PU- 5	PCL (50) – HDI – (PPDL- 2) – HDI / 1 : 3 : 1 : 1
PU- 6	PCL (50) – HDI – (PPDL- 3) – HDI / 1 : 3 : 1 : 1

Lineáris poliuretán szintézise



Térhálós poliuretán szintézise

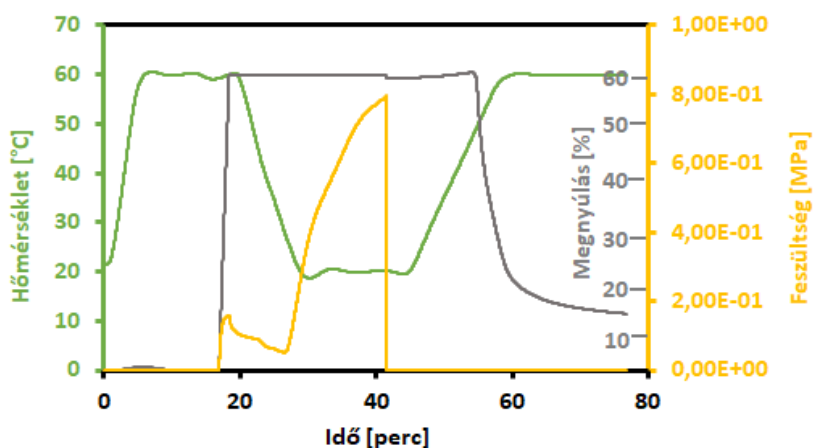


2. ábra: A PPDL tartalmú poliuretánok szintézisútja

Megállapítottuk, hogy a felhasznált PCL szegmensnek nagy molekulatömege ($M_n=50$ kg/mol) növeli a rugalmasságot. A húzás során látható részleges opálosodás pedig alátámasztja azt az elképzelésünket, amely szerint a mintának több felkeményedési szakasza is van. Ezen felül a PPDL egységek kemény szegmensként funkcionálnak, de a lánc alapját adó iniciátorok lánc hosszuk növekedésével lágyító hatást mutatnak. A térhálósított minták (PU 4-6) esetén viszont ez a tendencia már nem mutatható ki. A PU 4-6 minták esetén

a PPDL szegmensek kristályosodását a kialakult térhálós szerkezet gátolja, így a rugalmasságuk megmarad, de a rögzített jellegük miatt a szakadási nyúlás értékük csökken. A térhálós minták esetén feszültségrelaxációt is vizsgáltuk, és ez alapján felállítottuk a minták SLS (Standard Linear Solid) modelljét, ami molekulaméernökség szempontjából fontos.

A minták DSC és DMA vizsgálataiból kiderült, hogy a PCL és PPDL szegmensek kristályos részei jól elkülönülő tartományban lágyulnak, így feltételeztük az alakemlékező tulajdonságukat is, melyet a 3. ábra igazol. A vizsgált PU 4-es minta alakrögzítési aránya 99 % és az alakvisszanyerési aránya 81 %-nak adódott.

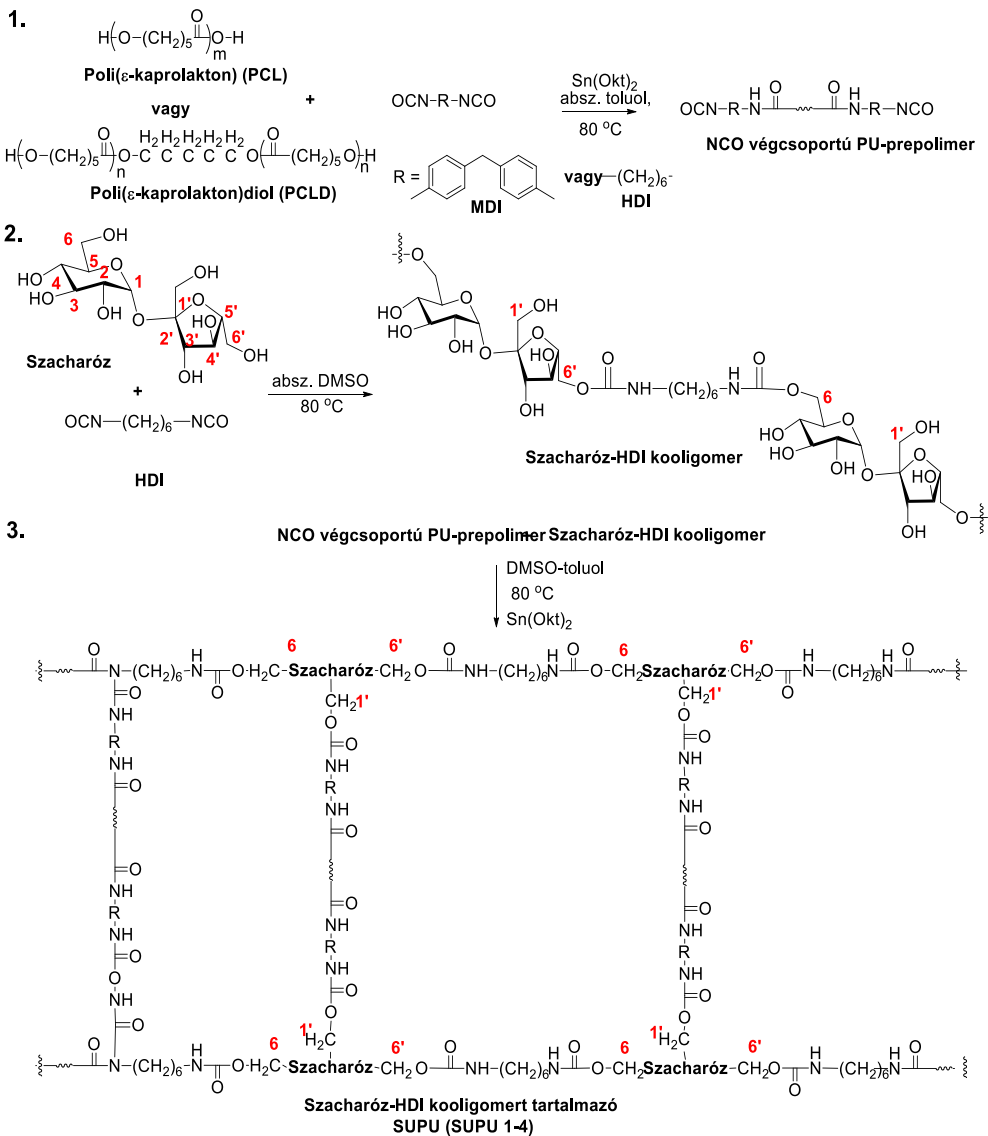


3. ábra: A PU 4 minta alakemlékező tulajdonságának vizsgálata DMA készülék segítségével

3.2. Potenciálisan biodegradálható, biokompatibilis szacharóz-HDI kooligomereket tartalmazó lineáris és térhálós poliuretánokat állítottunk elő. Az előállított poliuretánok összetétele valamint a mechanikai és termikus tulajdonságai között szoros összefüggést állapítottunk meg.

Az előállításukhoz először meghatároztuk a szacharóz-HDI kooligomer optimális reakciókörülményeit. Az előállított szacharóz-HDI kooligomert tartalmazó reakcióelegyhez különböző molekulatömegű izocianát végcsoportokat

tartalmazó polioloikat adtunk. A reakciósémát és az egyes minták összetételeit a 4. ábra és 3. táblázat tartalmazza.



4. ábra: A SUPU minták előállításának reakciósémája

3. táblázat: A SUPU 1-4 minták összetétele

Minta	Szacharóz-HDI kooligomer		PU-prepolimer			
	szacharóz g/(mmol)	HDI (mL)	PCL(10) g/(mmol)	PCLD(2) g/(mmol)	HDI (mL)	MDI g/(mmol)
SUPU 1	0,5/(1,5)	0,24	3,65/(0,4)	–	–	0,18/(0,8)
SUPU 2	0,5/(1,5)	0,24	3,65/(0,4)	–	0,12	–
SUPU 3	1,5/(4,4)	0,70	–	2,2/(1,1)	–	0,55/(2,4)
SUPU 4	1,5/(4,4)	0,70	–	2,2/(1,1)	0,36	–

Az MDI-t tartalmazó SUPU 1-3 minták esetében nagyobb Young modulust és szakítószilárdságot tapasztaltunk, amely az aromás izocianát láncmervítő hatására utal. Megállapítottuk a térhálós minták esetén a nagy molekulatömegű PCL egységeket tartalmazó SUPU 1-2 minták Young modulusa nagyobb, mint a kis molekulatömegű PCLD szegmenseket tartalmazó változatok. Ez a PCL részek nagyobb kristályossági fokával magyarázható. A vizsgált minták szakítógörbéire egy kiterjesztett SLS modellt állítottunk elő, amely a feszültség hatására bekövetkező felkeményedést is le tudja írni.

A minták DSC vizsgálatával megállapítottuk, hogy a PCL egységeket tartalmazó minták esetében a kialakult térhálós szerkezet csökkenti a képződő poliuretán kristályos jellegét, mivel gátolja a szegmensmozgást. Ezt az elképzelést támasztja alá az is, hogy a SUPU 4 minta, -amelyben nem volt kimutatható térháló- kristályossági foka nem tér el jelentősen a tiszta PCLD kristályosságától.

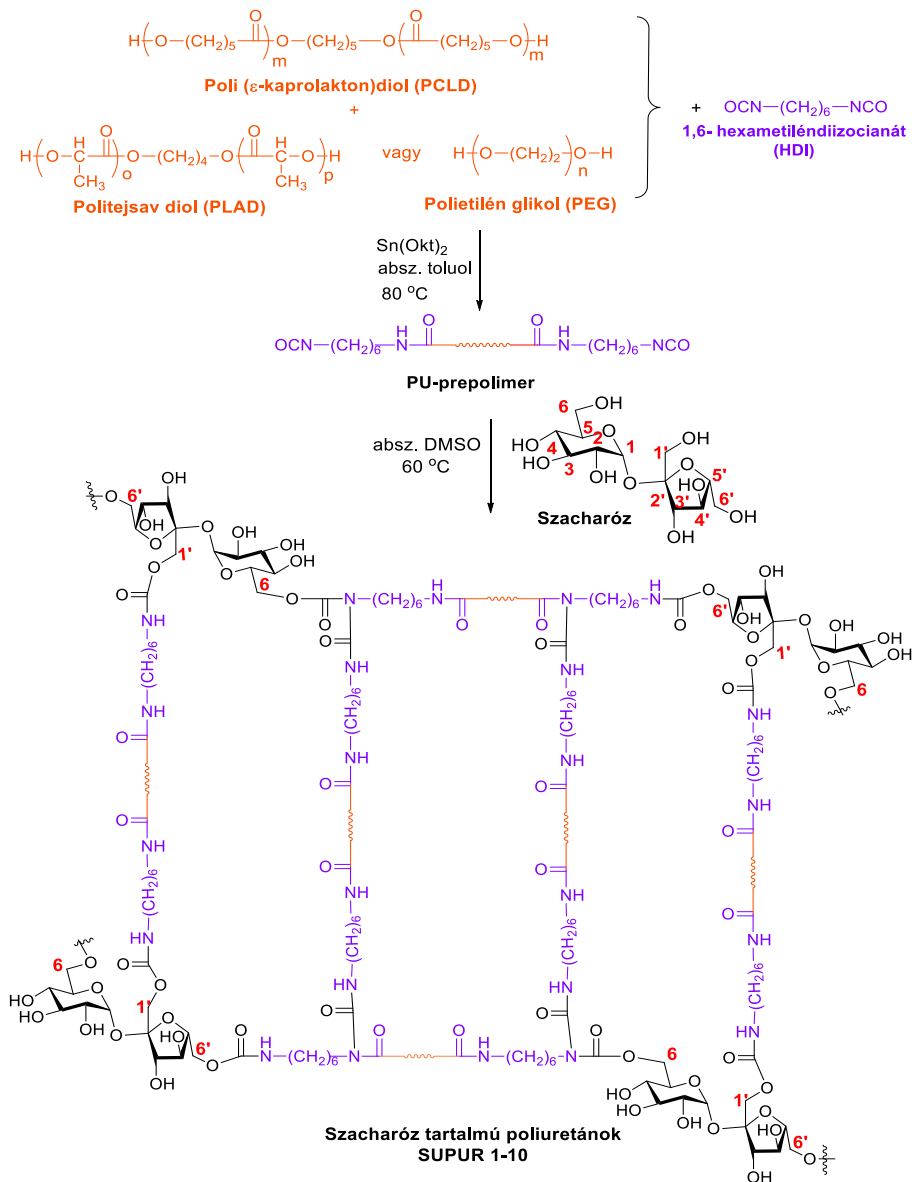
3.3. Fogászati célra alkalmazható PCLD alapú, PEG-600-zal és PLAD-1000-rel módosított térhálós poliuretánokat szintetizáltunk és részletesen meghatároztuk ezek mechanikai és termomechanikai tulajdonságait.

A PCL alapú orvosi segédeszközök széles körben elterjedtek, akár implantátumként, vagy gyógyszerhordozóként. Az ilyen típusú anyagok esetében, fontos lehet, hogy a szervezetben lebomoljanak, azaz biodegradálhatóak legyenek. Célunk volt olyan kopolimerek előállítása, amely

programozhatóan tud elbomlani, vagy gyógyszerhatóanyagot leadni. A szintézis során, ezért poli ϵ -kaprolakton mellett a biodegradációt növelő PLAD-t és a biokompatibilitást fokozó PEG-t alkalmaztunk. A szintézishez alifás izocianátot használtunk, hogy a vázanyag bomlástermékei se legyenek toxikusak. A termékek szintézisútját az 5. ábra szemlélteti, az elkészült összetételeket pedig a 4. táblázat tartalmazza.

4. táblázat: A SUPUR 1-10 minták pontos összetétele

Minta	Prepolimer	PCLD-PEG / Szacharóz mól arány
	PCLD / PEG / HDI mól arány	
SUPUR 1	0,9/0,1/2	10/1
SUPUR 2	0,8/0,2/2	10/1
SUPUR 3	0,7/0,3/2	10/1
SUPUR 4	0,6/0,4/2	10/1
SUPUR 5	0,5/0,5/2	10/1
	PCLD / PLAD / HDI mól arány	PCLD-PLAD / Szacharóz mól arány
SUPUR 6	0,9/0,1/2	10/1
SUPUR 7	0,8/0,2/2	10/1
SUPUR 8	0,7/0,3/2	10/1
SUPUR 9	0,6/0,4/2	10/1
SUPUR 10	0,5/0,5/2	10/1



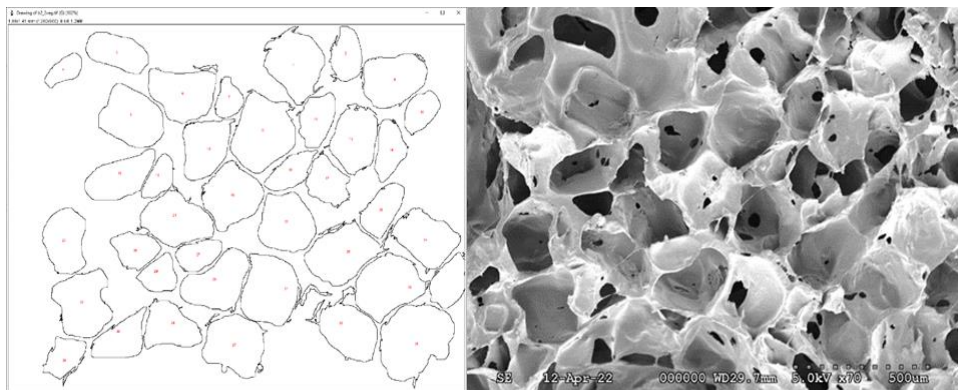
5. ábra: A PCLD- alapú, PEG vagy PLAD módosítót tartalmazó térhálós poliuretánok szintézisútja

Megfigyeléseink alapján a PEG mólarányának növekedésével kezdetben a szakítószilárdság jelentős mértékben nem változott, a Young modulusa pedig csökkenő tendenciát mutatott, azonban 40 n/n % már látható volt jelentősebb csökkenés a szakítószilárdságban, majd 50 n/n % esetében pedig drasztikusan változtak a fizikai paraméterek. A minta kifehéredése és a későbbi DSC mérés eredményi alapján is jelentős kristályosodás indult meg a mintákban. Tehát a PEG kis mértékben lágyítóként, azonban nagyobb mennyiségben kemény szegmensként viselkedett. Ez annak tudható be, hogy túl közel kerültek egymáshoz a térhálópontok. Az anyagok tervezhetősége érdekében a szakítógörbékre alkalmaztam a már korábban bevezetett kibővített SLS modellt is.

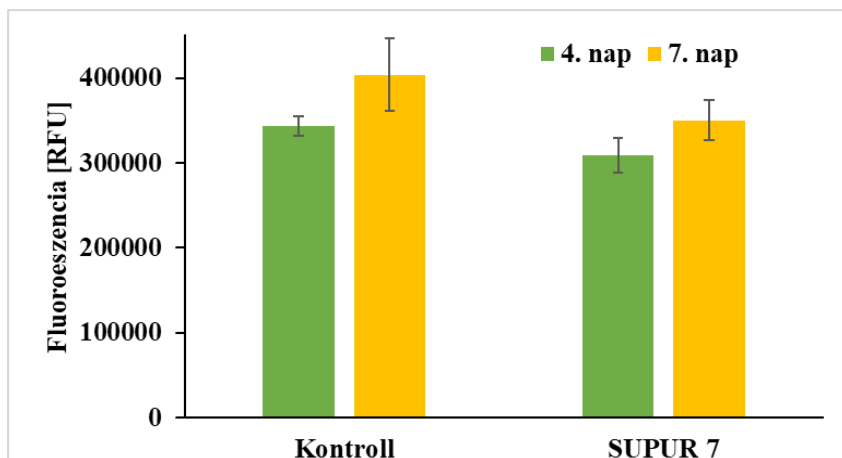
Minden minta esetében DSC és DMA méréseket végeztünk, és az eredmények alapján a mintákban a korábban említetten kívül jelentős mértékű kristályosság nem mutatható ki. A DMA mérések alapján meghatároztuk a térhálósűrűség értékeket is, amelyek egy nagyságrendbe estek, $3,9 \cdot 10^{-3}$ és $1,9 \cdot 10^{-3} \text{ mol/cm}^3$ között változtak.

3.4. PCLD alapú, PEG-600-zal és PLAD-1000-rel módosított térhálós poliuretánokból szöveti vázanyagot készítettünk és bizonyítottuk ezek biológiai kompatibilitását.

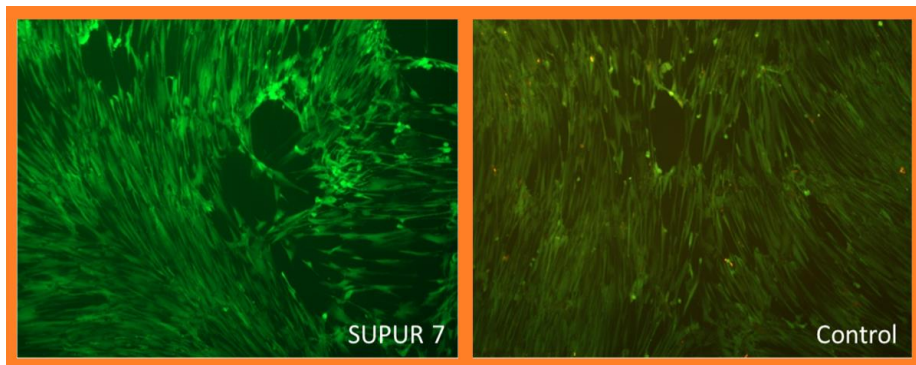
Az egyes összetételekből só kioldósos technikával vázanyagot készítettünk. A kész támaszanyagokról készült elektronmikroszkópos felvételeket a 6. ábra szemlélteti. A felvételekről szoftveres elemzés segítségével meghatároztuk a SUPUR minták átlagos pórusméretét. A mintákat sterilizálást követően fogcsont összejtes tenyésztésnek vetettük alá. Az eredményeket a 7. ábra mutatja. A tenyésztést követően a mintákat sejtfestéssel jelöltük meg, hogy láthatóvá tegyük az élő és halott sejteket. A vizsgálat eredményeit a 8. ábra mutatja. Az eredmények alapján megállapítható, hogy a vázanyag felületén a sejtek száma nem tér el a kontroll felület adataitól és az életképességük is jó egyezést mutat ez alapján kimondható, hogy a vázanyag nem toxikus.



6. ábra: A SUPUR 2 alapú vázanyag SEM képe (jobbra) valamint a szoftver által felismert üregeinek körvonala (balra)



7. ábra: A SUPUR 7 minta életképesség vizsgálatának eredményei



8. ábra: A SUPUR 7 minta sejtfestésének optikai mikroszkópos felvételei

4. Az eredmények alkalmazási lehetőségei

Az általunk előállított, új típusú poli- ω -pentadecalaktont tartalmazó lineáris és térhálós poliuretán jó mechanikai tulajdonságokkal rendelkezik, emellett az összetett makromolekuláris szerkezetének köszönhetően alakemlékező tulajdonsága is van. Ezek alapján az általunk előállított anyag magában vagy esetleg szendvics szerkezetben kompozitként is használható lehet orvosi eszközök gyártására a megfelelő biológiai környezetben végzett kísérletek sikeressége után.

Az orvosi biológiai területen további jelentős előrelépésnek számít az általunk szintetizált PLAD-lal és PEG-lal módosított poliuretán, ugyanis ezen módosító polioloak használatával gyógyszerhatóanyag leadás időbeli változtatása, valamint a degradációs idő szabályozása is lehetségessé válhat. Az említett alapanyagok felhasználásával sikerült létrehozni szöveti támaszanyagokat is melyek biológiai kompatibilitását fogcsont összejtek segítségével igazoltuk is.

Köszönetnyilvánítás

Dolgozatom elkészültét először is szeretném megköszönni témavezetőmnak Prof. Dr. Kéki Sándornak, az Alkalmazott Kémiai Tanszék vezetőjének, aki a munka során kimagasló szakmai segítséggel támogatta munkámat.

Nagy köszönet és megbecsülés illeti Illyésné Dr. Czifrák Katalint és Dr. Lakatos Csillát, akik a munka során töretlen lelkesedéssel támogattak és szakmai segítségük nélkülözhetetlen volt a hétköznapiak során.

Köszönöm a segítséget Prof. Dr. Zsuga Miklósnak, aki tapasztalatával és tanácsaival helyes irányban tartotta a kutatásomat.

Köszönet illeti a Debreceni Egyetem Fogorvostudományi Karáról Prof. Dr. Hegedüs Csabát és a Bioanyag-tani és Fogpótlástani Tanszék kutatólaborjának minden dolgozóját, a biológiai vizsgálatokban nyújtott segítségért.

Hálával tartozom Dr. Nagy Lajosnak, Dr. Nagy Tibornak és Vadkerti Bencének a tömegspektrometriai mérések miatt.

Köszönettel tartozom Dr. Deák Györgynek és Nagyné Berzovicz Ceciliának a méretkizárásos kromatográfiai mérések miatt, valamint Nyul Dávidnak az IR spektroszkópiai mérésekért.

Köszönöm Dr. Daróczi Lajosnak, hogy segített elkészíteni a mintáim pásztázó elektronmikroszkópos felvételeit.

Köszönet illeti a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Polimertechnikai Tanszékről Prof. Dr. Karger-Kocsis[†] Józsefet és Pinke Balázs Gábort, akik az alakemlékező tulajdonságok és a DSC mérésekben voltak a segítségemre.

Köszönöm az alábbi pályázatoknak az anyagi támogatást: a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFI) FK-12878, GINOP-2.3.3-15-2016-00021, GINOP-2.3.3-15-2016-00004, GINOP-2.3.2-15-2016-00008, Debreceni Egyetem Felsőoktatási Kiválósági Program Biotechnológia tématerület, NKFIH-1150-6/2019, TKP2020-IKA-04

Mindezekon felül köszönöm az Alkalmazott Kémiai Tanszék minden régi és jelenlegi dolgozójának, a családomnak, a páromnak és a barátaimnak, hogy segítették a munkámat és támogattak a hétköznapiakban.



Nyilvántartási szám: DEENK/358/2023.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Kordován Marcell Árpád

Doktori Iskola: Kémiai Tudományok Doktori Iskola

MTMT azonosító: 10078040

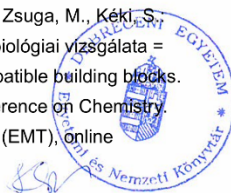
A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (3)

1. **Kordován, M. Á.**, Hegedűs, C., Czifrák, K., Lakatos, C., Kálmán-Szabó, I., Daróczi, L., Zsuga, M., Kéki, S.: Novel Polyurethane Scaffolds Containing Sucrose Crosslinker for Dental Application.
Int. J. Mol. Sci. 23 (14), 1-18, 2022. ISSN: 1661-6596.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23147904>
IF: 5.6
2. Lakatos, C., **Kordován, M. Á.**, Czifrák, K., Nagy, L., Vadkerti, B., Daróczi, L., Zsuga, M., Kéki, S.: Synthesis of Sucrose-HDI Cooligomers: new Polyols for Novel Polyurethane Networks.
Int. J. Mol. Sci. 23 (3), 1-13, 2022. ISSN: 1661-6596.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23031444>
IF: 5.6
3. Czifrák, K., Lakatos, C., **Kordován, M. Á.**, Nagy, L., Daróczi, L., Zsuga, M., Kéki, S.: Block Copolymers of Poly(omega-Pentadecalactone) in Segmented Polyurethanes: Novel Biodegradable Shape Memory Polyurethanes.
Polymers. 12 (9), 1-17, 2020. EISSN: 2073-4360.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/polym12091928>
IF: 4.329

Magyar nyelvű absztrakt kiadványok (3)

4. **Kordován, M. Á.**, Hegedűs, C., Kálmán-Szabó, I., Czifrák, K., Lakatos, C., Zsuga, M., Kéki, S.: Biokompatibilis építőelemeket tartalmazó poliuretánok előállítás és biológiai vizsgálata = Production and biological testing of polyurethanes containing biocompatible building blocks.
In: XXVII. Nemzetközi Vegyészkonferencia = 27th International Conference on Chemistry.
Ed.: Majdik Kornélia, Erdélyi Magyar Műszaki Tudományos Társaság (EMT), online [Kolozsvár], 1, 2021, (ISSN 2734-7109)





5. Lakatos, C., **Kordován, M. Á.**, Czifrák, K., Nagy, L., Vadkerti, B., Zsuga, M., Kéki, S.: Új típusú szacharóz-hexametilén-diizocianát (HDI) oligomer tartalmú poliuretánok előállítása és vizsgálata = Synthesis and characterization of new types of polyurethanes containing sucrose-hexamethylene diisocyanate (HDI) oligomer.
In: XXVII. Nemzetközi Vegyészkonferencia = 27th International Conference on Chemistry.
Ed.: Majdik Kornélia, Erdélyi Magyar Műszaki Tudományos Társaság (EMT), Kolozsvár, 1, 2021, (ISSN 2734-7109)
6. **Kordován, M. Á.**, Nagy, L., Nagy, M., Vadkerti, B., Daróczi, L., Deák, G., Zsuga, M., Kéki, S.: Új típusú poliuretánok előállítása szacharóz, 1,6-hexametilén diizocianát (HDI) és (epszilon)-kaprolakton felhasználásával = Preparation of New Type Polyurethanes Containing Sucrose, 1,6-hexamethylene Diisocyanate (HMDI) and epsilon-Caprolacton.
In: 25th International Conference on Chemistry = XXV. Nemzetközi Vegyészkonferencia.
Szerk.: Majdik Kornélia, Erdélyi Magyar Műszaki Tudományos Társaság (EMT), Kolozsvár, 55, 2019, (ISSN 1843-6293)

Idegen nyelvű absztrakt kiadványok (1)

7. Lakatos, C., **Kordován, M. Á.**, Czifrák, K., Nagy, L., Vadkerti, B., Daróczi, L., Zsuga, M., Kéki, S.: Monitoring and characterization of sucrose-HDI cooligomer formation by MALDI-TOF mass spectrometry.
In: International Mass Spectrometry Conference 2022 : Poster Abstract book, [S. n.], Maastricht, 49-50, 2022.

További közlemények

Magyar nyelvű absztrakt kiadványok (2)

8. Kuki, Á., Nagy, T., Nagy, L., Deák, G., **Kordován, M. Á.**, Róth, G., Zsuga, M., Kéki, S.: Új irányok a környezetbarát fém-levegő akkumulátorok fejlesztésében = Development of novel environmentally friendly metal-air batteries.
In: XXVIII. Nemzetközi Vegyészkonferencia = 28th International Conference on Chemistry.
Szerk.: Majdik Kornélia, Erdélyi Magyar Műszaki Tudományos Társaság (EMT), Kolozsvár, 30, 2022, (ISSN 2734-7109)
9. **Kordován, M. Á.**, Nagy, L., Vadkerti, B., Batta, G., Fehér, P. P., Zsuga, M., Kéki, S.: A biokompatibilis poliuretán alapú polimerek térhálósítójaként használt szacharóz reaktiválásának vizsgálata fenil-izocianát jelenlétében.
In: Biotechnológia a Debreceni Egyetemen Tudományos szimpózium: Program és összefoglalók, Debreceni Egyetem Természettudományi és Technológiai Kar Biotechnológiai Intézet, Debrecen, 37, 2019.





Idegen nyelvű absztrakt kiadványok (2)

10. Czifrák, K., Lakatos, C., **Kordován, M. Á.**, Nagy, L., Daróczi, L., Zsuga, M., Kéki, S.: Application of MALDI-TOF MS for the structural identification of new polyol building blocks for polyurethanes.

In: IMSC 2022 : Poster Abstract book

11. **Kordován, M. Á.**, Nagy, T., Nagy, L., Kuki, Á., Erdélyi, Z., Baradács, E., Deák, G., Zsuga, M., Kéki, S.: Környezetbarát akkumulátorok fejlesztése 3D nyomtatással támogatva = Development of environmentally friendly secondary battery supported by 3D printing technology.

In: XXVIII. Nemzetközi Vegyészkonferencia = 28th International Conference on Chemistry.
Szerk.: Majdik Kornélia, Erdélyi Magyar Műszaki Tudományos Társaság (EMT), Kolozsvár, 29, 2022.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 15,529

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 15,529

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudásmetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2023.07.24.

