



Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

ifj. Pukánszky Béla

Szegmentált Poliuretán Elasztomer Fejlesztése Endovaskuláris Műtétekhez: Kinetika, Tulajdonságok, Alkalmazás

Ph.D. Tézis

Témavezető:
Varga József

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék
Műanyag és Gumiipari Laboratórium



2008



1. Bevezetés

Az agyérbetegségek gyakorisága fokozatosan emelkedett az elmúlt évtizedekben. Ennek oka egyes országokban az életszínvonal illetve az életkörülmények romlása, a kockázati tényezők halmozódása. Különösen az agyi erekben keletkező elváltozások veszélyesek, ugyanis ezek vérzését a betegek közel 50 %-a nem éli túl, és még szerencsés lefolyás esetén is nagyon nagy a maradandó agyi károsodások kialakulásának veszélye. Az artériákon előforduló aneurizmák (verőértágulat) túlnyomó része is érfejlődési rendellenesség miatt keletkezik. Különösen veszélyesek az agyi érrendszerben keletkező aneurizmák, melyek vérzést okozva a beteg túlélési esélyeit jelentősen csökkentik [1]. Ezért a vérzést még nem okozó aneurizmák megszüntetése műtéti beavatkozással elengedhetetlen. A műtét során megkeresik és elzárják a tágulatot, vagy megerősítik a gyenge falú artériát. Az eljárást az aneurizma elhelyezkedése, alakja döntően befolyásolja, ezért több módszert is kidolgoztak, melyek közül az adott esetben legkisebb kockázattal járó alkalmazzák. A műtétekhez ma egyre gyakrabban alkalmaznak éren belüli technikát, mely a sebészeti eljárásokhoz képest kedvezőbb indikációkkal rendelkezik. Ma legelterjedtebben a neuro-endovascularis (éren belüli) technikát használják, mely a nyitott műtétekkel szemben kedvezőbb hatásokkal, eredményekkel rendelkezik. Ezen belül is több módszert különböztethetünk meg, melyek közül a legújabb, a polimer alapú embolizáló anyagot használó eljárás [2].

A jelenleg alkalmazott embolizáló rendszer jó hatékonysága mellett számos tulajdonságában nem felel meg az orvosi követelményeknek. Ebből következően intenzív kutatómunka folyik ezen a területen, mind a meglévő készítmények fejlesztésén, mind teljesen új polimerek irányában. A Pécsi Orvostudományi Egyetem sebészei megkeresték a Műanyag és Gumiipari Laboratóriumot, hogy közös erőfeszítéssel találjunk egy polimert, mely optimális tulajdonságokkal rendelkezik endovaszkuláris műtétekhez. Egy széleskörű háttérkutatás során megállapították, hogy bizonyos poliuretán polimerek jobban megfelelnek ilyen eljárásokhoz, mint a jelenleg kereskedelmi forgalomban kapható etilén-vinil alkohol kopolimer alapú készítmény. Az általuk vizsgált poliuretán egy kereskedelmi termék, amely kifejezetten orvosi célú felhasználásra készült, de nem endovaszkuláris műtétekhez. Ennek köszönhetően tulajdonságai nem optimálisak ilyen felhasználáshoz, jellemzése hiányos és előállítási technológiája sem ismert, ebből kifolyólag nem lehet engedélyeztetni, mint embolizáló készítmény komponensét.

1. Valtonen, S., *Operat. Tech. Neurosurg.* **3**, 231 (2000)
2. Guglielmi, G., *Operat. Tech. Neurosurg.* **3**, 191 (2000)

A kutatás első pár lépése során komoly nehézségekbe ütköztünk. A rendelkezésre álló információk alapján megkíséreltük azonosítani az összetételét és a kémiai szerkezetét az említett poliuretán elasztomernek. Kísérleteink során több reakció utat és előállítási technikát is megvizsgáltunk. Az első pár kísérlet során megállapítottuk, hogy a megfelelő tulajdonságokkal rendelkező polimer mellett az egész készítmény viselkedését figyelembe kell vennünk. Komoly figyelmet kellett fordítanunk a kontrasztosítási módszerekre illetve az adott kontraszt szuszpenzió stabilitását befolyásoló tényezőkre [3]. A kereskedelmi forgalomban kapható kontrasztosító anyagok, gyakran kiülednek az alkalmazott szuszpenzióból. Számos ezek közül a problémák közül teljesen új volt számunkra, néhány esetben rossz irányba tévedtünk a kutatás során, vagy teljesen elakadtunk. Az itt bemutatott munka elsőre nem tűnhet teljesen összefüggőnek, az egyes fejezetek többnyire különböző problémákra összpontosítanak, de mindegyik fontos lépést jelent a végső cél elérésének irányában. A vizsgált poliuretánok az összetétel és a komponensek típusa szerint igen széles tartományt fednek le, számos kérdést megvizsgáltunk, mint a polimerizáció kinetikája, szerkezet-tulajdonság összefüggések vagy a kontrasztosítás problémája. Az itt bemutatott eredmények illetve az elvégzett munka jelentős előrelépést jelent a végső cél megvalósítása felé, még jobb anyagok és tudományos eredmények eléréséhez, amelyek a sebészi eljárás során hasznosíthatóak.

A poliuretán kémia néhány alapkérdését fontos kiemelnünk. A poliuretán előállítása poliaddíciós reakció, vagyis a reakció kivitelezése során rendkívül nagy jelentőségű a két funkciós csoport aránya, mivel ez jelentősen befolyásolhatja a polimerizációs fokot. Azt is meg kell jegyezni, hogy az izocianát és alkohol, vagy izocianát és víz reakciójában keletkező termékek még tartalmaznak aktív hidrogén atomokat, amelyek képesek továbbreagálni izocianáttal, uretán kiindulási vegyület esetén alfofannát kialakulása közben, míg carbamid vegyületek esetén biuret jellegű vegyületet kapunk. Az izocianát és az alkohol reakciója során elektron transzfer lép fel az izocianát elektrofil szénatomja és a hidroxil csoport nukleofil oxigén atomja között. Az irodalom nem egyértelmű a reakció leírása. Az irodalomban komplexek képződésén keresztül magyarázzák a reakciót, de a létrejövő komplex szerkezetét tekintve, a kutatók egyaránt feltételeznek alkohol-alkohol, alkohol-uretán, izocianát-alkohol és izocianát-uretán komplexek létrejöttét is [4].

A vizsgált poliuretán reakció kinetikájának mélyebb megismerése komolyan segítheti a felhasználás szempontjából jobb tulajdonságokkal rendelkező polimerok előállítását. Azonban csak viszonylag kis számú mo

3. Brinker, J., *Rev. Cardiovasc. Med.* **4**, S19 (2005)
4. Crawford, D. M., Bass, R. G., Haas, T. W., *Thermo. Acta* **323**, 53 (1998)

dell létezik a poliuretánok szintézisének kinetikai leírására. A poliuretánok leírására használt legegyszerűbb modell, az n -ed rendű modell (1) olyan esetekben alkalmazható, ha a kezdeti maximális reakciósebesség időben folyamatos csökkenést mutat.

$$\frac{d\alpha}{dt} = k(1 - \alpha)^n \quad (1)$$

Ha a mért értékek nem mutatnak folytonos csökkenést, szükségessé válik valamilyen visszacsatolás feltételezése. Ilyen esetben jól használható az egyszerű autokatalitikus modell. Ez olyan reakciók leírására alkalmas, ahol a kezdeti reakciósebesség nulla majd a reakció előrehaladtával nő, végül pedig ismét csökken. Ilyen viselkedést abban az esetben látunk, ha a keletkező termék katalitikus hatást fejt ki a reakcióra, a képződő uretánnak is ilyen hatása van. Mivel az autokatalitikus modell nulla kezdeti reakciósebességet feltételez, önmagában képtelen a teljes folyamat leírására, ezért az n -ed rendű modellel kombinálva szokás alkalmazni poliuretán rendszerekre. Ezt az összefüggést az irodalom Kamal-Sourour egyenletként említi [5] (2).

$$\frac{d\alpha}{dt} = (k_1 + k_2\alpha^m)(1 - \alpha)^n \quad (2)$$

Ez az egyesített modell már képesek a paraméterek megfelelő megválasztása mellett leírni a vizsgált képződési reakciót, azonban az egyenletből meghatározott kinetikai paraméterek fizikai tartalma nehezen meghatározható. A Sato által alkalmazott egyenlet (3) sokkal precízebb megközelítést nyújt [6,7]. Itt egy alkohol és egy uretánkatalizált folyamat kombinációjaként írjuk le a szintézist.

$$\frac{d\alpha}{dt} = (K'_1 + K'_2\alpha)(1 - \alpha)^2 \quad (3)$$

A kinetika pontos leírásához ömledékes reakcióknál fontos a diffúzió kontroll figyelembe vétele is. A vizsgált reakcióknál a kezdeti szakasztól eltekintve a tényleges reakciósebesség általában kisebb az egész konverzió tartományban, mint amit a kémiai megfontolások alapján várnánk. Ezen felül a reakció számos esetben nem megy el 100 %-os átalakulásig. Bármelyik kinetikai modell alkalmazása során ezért előnyös a kinetikai leírás Fournier egyenlettel történő kiegészítése, hogy figyelembe vegyük a diffúzió kontrollt, mivel ennek jelentős hatása lehet a reakció lefutására.

5. Kamal, M. R., Pol. Eng. Sci. 13, No. 1, (1973)
6. Sato, M., J. Am. Chem. Soc. 82, 3893 (1960)
7. Sato, M., J. Org. Chem. 27, 819 (1962)

Az alkalmazott poliuretán típusától függetlenül ezek a polimerek szegmentált szerkezetet mutatnak. A lágy szegmensek, amelyek a nagy molekulatömegű polioloak alakítanak ki, nagyobb mobilitásúak és általában gombolyodott formában vannak jelen, míg a kemény szegmensek, amelyeket általában az izocianát és a lánchosszabbító alakít ki, merevek és kis mozgékonyaságúak. Mivel a kemény szegmensek kovalens kötésekkel kapcsolódnak a lágy szegmensekhez, lényegében térhálópontot alkotnak, megakadályozva a polimer plasztikus folyását, elasztomerekhez hasonló viselkedést mutatva. Mechanikai igénybevétel hatására a lágy szegmensek kiegyenesednek, a kemény szegmensek pedig az igénybevétel irányába rendeződnek. A kemény szegmensek ilyen átrendeződése nagyszámú hidrogénhid kialakulásához vezet, nagy szakító szilárdság, szakadási nyúlás és tépőszilárdság kialakulása közben. A kialakuló hidrogénhidak és van der Waals kölcsönhatások fázisszeparáció kialakulásához vezetnek, ami az alacsony olvadáspontú lágy szegmensek és a magas olvadáspontú poláris kemény szegmens inkompatibilitásából adódik. A poliolt lánchosszának növelésével nő a lánc flexibilitása, a polimer elasztomerekhez hasonló viselkedést fog mutatni, ezzel szemben a poliuretánok, amelyek rövidebb lánccal poliolot tartalmaznak, merevebb anyagok nagy szilárdsággal. A kemény és lágy szegmensek mérete, szerkezete és tulajdonságai széles határok között változnak a lánc kémiai felépítésétől függően. A fázisszeparáció mértéke a láncok között létrejövő kölcsönhatásoktól függ, és ez a kialakuló fázisszerkezet határozza meg döntően a mechanikai tulajdonságokat. A kemény és lágy szegmensek mikrokristályokat és fibrillákat is kialakíthatnak.

Mint említettük a polimer tulajdonságai mellett az egész embolizáló készítmény viselkedését figyelembe kell venni a fejlesztés során. Pár követelményt érdemes bemutatni. Az alacsony viszkozitás nagyon fontos (az eljárás 0,1 mm vastag katéterben történik); fontos követelmény még a nagy aneurizmák gyors kitöltése; gyors kicsapódás, de nem a katéterben; a kicsapódás során a polimer vegye fel az aneurizma alakját; az anyag rugalmas legyen; képesek legyünk a készítményt kis ideig visszaszívni a katéterbe; ne legyen előzetes DMSO mosásra szükség; stabilitás turbulens vérárammal szemben; a katéter könnyen elválasztható legyen a kivált polimertől és a készítmény ne ragadjon az érfalhoz. A követelmények alaposabb vizsgálata után megállapíthatjuk, hogy a feltételek nagy része kielégíthető a polimer megfelelő megválasztásával. Ezzel szemben több követelmény is függ a kontrasztanyag vagy az oldószer tulajdonságaitól, viselkedésétől. Az oldat viszkozitását például jelentősen befolyásolja mindhárom komponens.

Kontrasztanyag szükséges az emberi szervezet vizsgálatához röntgen sugárzáson alapuló képalkotó eljárások során. A különböző kontraszt anyagok alkalmazhatóságát sebészeti eljárásokban, az anyag elektron sűrűsége és a belőle készített szuszpenzió stabilitása határozza meg, ami viszont a részecske mérettől, sűrűségétől és a diszperzió viszkozitásától függ. Az alkalmazott anyagokat két kategóriába sorolhatjuk. Az egyik esetben fém vagy fémsó, mint például bárium szulfát biztosítja a kontrasztosságot. Számos egyéb anyagot is alkalmaznak orvosi gyakorlatban, mint az arany vagy a tantál. A másik csoportba a jód alapú vegyületek tartoznak. Ez jelen lehet az anyagban kötött formában (nem ionos), vagy ionként. Az ionos vegyületek kerültek előbb kifejlesztésre és még ma is széles körben használják őket, azonban az ionos anyagok kevésbé előnyösek mellékhatásaiknak köszönhetően. A szerves anyagok, ahol a jód kémiaiilag kötött formában van jelen, kevesebb mellékhatást mutatnak, mivel ezeknél az anyag nem képes disszociálni. Jelenleg az aneurizmák vizsgálatához jód alapú kontrasztanyagot, míg az aneurizmák kezeléséhez tantál alapút használnak. Azonban komoly problémák merülnek fel a jelenleg alkalmazott tantállal. Bár rendelkezik az összes szükséges orvosi engedéllyel, nem mutat optimális viselkedést a műtétek során. A fő problémát az jelenti, hogy a tantál hajlamos a katéterben kiülepedni, eltömni azt. A jelenség rendkívül veszélyes, mivel a komplikáció csak nagy nyomások alkalmazásával oldható fel, ha egyáltalán kezelhető az ilyen komplikáció.

Mint korábban leírtuk, a szegmentált poliuretánok kémiája és a szerkezet-tulajdonság összefüggések is nagyon bonyolultak ezekben az anyagokban. Ennek következtében számos nyitott kérdés van még ezen a területen az évtizedek óta folyó kutatás és ipari alkalmazás ellenére. A mi feladatunkat, egy sebészeti felhasználáshoz optimális tulajdonságokkal rendelkező polimer kifejlesztését tovább bonyolítják az alkalmazás összetett követelményei és a szigorú elvárások. Mint említettük ez a kutatómunka különböző témaköröket tárgyal, amelyeket az a közös cél kapcsol össze, hogy a munka egészét továbbvigyük. Ahelyett hogy véletlenszerűen vizsgáljuk a felmerülő tudományos problémákat, a kutatás aktuális irányát mindig az alkalmazás szempontjából előnyösebb polimerek előállítására határozta meg. A gyakorlati kérdések nagy hangsúlya ellenére a munka során végig a vizsgált problémák mélyebb megértésére törekedtünk abban a reményben, hogy megtaláljuk azokat az általános érvényű összefüggéseket, amelyek segítenek a téma továbbvitelében. Ebből kifolyólag ez a munka több olyan kérdést érint, amelyet eddig nem vizsgáltak vagy nem tudtak kielégítően megmagyarázni. Végül megemlítjük, hogy ez a kutatás egy új területet jelent laboratóriumunk számára is, ahol figyelmünket polimerek orvosi alkalmazása

felé fordítjuk.

2. Felhasznált anyagok és kísérleti módszerek

Poliuretánokat állítottunk elő difenilmetán-4,4'-diizocianát (MDI), 1,4-butándiol lánchosszabbító (BD) és 1000 g/mol molekulatömegű poli-(tetrahidrofuran) (PTHF) poliéter poliolt felhasználásával. Kinetikai tanulmányunk során 2000 g/mol molekulatömegű poliészter poliolt alkalmaztunk. Az MDI-t és a lánchosszabbítót a Sigma-Aldrich Kft.-től, a kereskedelmi forgalomban kapható Lupraphen 8101 poliészter poliolt az Elastogran Kemipur Kft.-től szereztük be.

Kinetikai vizsgálatainkhoz differenciális pásztázó kalorimetriás vizsgálatokat (DSC) Perkin Elmer Diamond DSC készülékkel végeztük 80, 90, 100, 110 és 120 °C-on állandó helium áramban. A szerkezet-tulajdonság összefüggések meghatározásához nagyszámú mérési módszert alkalmaztunk mintáink részletes jellemzéséhez. Differenciális pásztázó kalorimetriás (DSC), infravörös spektroszkópiás (FTIR), dinamikus mechanikai analízis (DMA), szélesszögű röntgenszórás (WAXS), gél permeációs kromatográfiás (GPC), szakító vizsgálatok és fényáteresztés méréseket végeztünk.

A kontrasztosítás vizsgálata során bárium szulfát részecskéket állítottunk elő oldatból, bárium klorid (99,0%, Spektrum 3D) és nátrium szulfát (99,5%, Reanal) oldatok elegyítésével. Az anyagokat további kezelés nélkül használtuk fel. Az előállítás során számos paramétert változtattunk, az oldatok koncentrációját, a reakció hőmérsékletét, az oldatok adagolásának módját és sorrendjét. Az öregedés meggátlásához etanol (96%, Spektrum 3D) adtunk a rendszerhez. A részecskék méretét pásztázó elektron mikroszkóppal (SEM) és dinamikus fényszórással (LLS) határoztuk meg. A mikroszkópos vizsgálatokhoz 1 g mintát szuszpendáltunk 100 ml etanolban. Egy csepp szuszpenziót juttatunk a tárgylemezre, az oldószert elpárologtattuk, majd arannyal bevontuk a szemcséket. A felvételeket JEOL JSM-6380 típusú készülékkel készítettük. A dinamikus fényszórás vizsgálatokhoz Brookhaven BI 9000 típusú berendezést használtunk 90° szórási szög mellett, etanolban és DMSO oldószerben. A minták koncentrációja 0,1 g/100 ml volt, a szuszpenziót 10 percig ultrahanggal ráztattuk a vizsgálat megkezdése előtt. A részecskék ülepedését az ülepedési front haladásának mérésével határoztuk meg. A vizsgálatához 1 g mintát szuszpendáltunk 10 ml oldószerben egy mérőhengerben, majd a szuszpenziót intenzíven ráztattuk 5 percig. A szedimentációs front haladását kamerával követtük, a Vision GS és Bulent's Screen

Recorder szoftverek felhasználásával. Az ülepedést vízben, etanolban és DMSO-ban vizsgáltuk.

3. Összefoglalás

Az utóbbi években jelentősen növekedett az érdeklődés a biológiai témájú polimerek kutatásában, illetve polimerek orvosi alkalmazása irányában. Több vállalat is egyre nagyobb érdeklődést mutat a természetes polimerek iránt, ezért számos kutatás témája a természetes szál, faliszt, vagy keményítő. Laboratóriumunkban kisebb kutatások során szövetek és térd ízületek mechanikai vizsgálatával foglalkozunk, vagy többek között poliuretán alkalmazásán agyműtétek során. Ezt az utolsó témát sebészek felkérésére, velük szorosan együttműködve vizsgáljuk. Az első viszonylag egyszerű cél egy ilyen kutatás során a jelenleg alkalmazott polimer reprodukálása, illetve egy sor hasonló viselkedést mutató poliuretán polimer előállítása volt. A munka előrehaladásával azonban egyre újabb célokkal bővítettük ki a kutatást. A konkrét betegség kezelésére alkalmas polimer létrehozásán túl, tudományos és a gyakorlatban is jelentős ismeretek megszerzése volt a cél, amelyek elősegíthetik a jövőbeni kutatásokat. Ez a dolgozat az embolizálásra alkalmas poliuretán elasztomer előállítás és vizsgálat több jelentős kérdését részletezi. A bemutatott munka során a polimerizáció kinetikájára, a szerkezet és szerkezet-tulajdonság összefüggések jellemzésére koncentrálnak. Bár minden fejezet végén röviden összefoglaljuk eredményeinket, itt ismét bemutatjuk őket, hogy egy egységes képet mutassunk eredményeinkről.

A három komponensű szegmentált poliuretán elasztomeren végzett kinetikai vizsgálataink bebizonyították feltételezéseinket, vagyis az ömledékes polimer szintézis igen komplex folyamat és nagyszámú tényező befolyásolja. Primer vizsgálataink eredményét a Sato-Fournier modell segítségével meglehetősen jól lehet elemezni, míg az egyszerű n -ed rendű és a Kamal-Sourour kinetikai modellt nem lehetett kellő pontossággal alkalmazni. Eredményeink azt mutatták, hogy a hidroxil és uretán katalizált reakciók relatív aránya az összetétellel változik. Az uretán katalízis hiánya egy adott összetételi tartományban változó morfológiával magyarázható, de ezt a feltételezést további kísérletekkel szükséges alátámasztani. A fázis szeparáció és a T_g változása meggátolta a 100% konverzió elérését nagy butándiol tartalmaknál, ami alátámasztotta a diffúzió kontroll figyelembevételének fontosságát. Vizsgálataink arra is rámutattak, hogy egy mellékreakció, nagy valószínűséggel alfofannát képződés jelentkezik a nagy butándiol tartalmú összetételknél, amit azonban az alkalmazott modell nem képes figyelembe venni. Az aktiválási energiák és sebességi állandók vizsgálata bebizonyította, hogy a

változó reakció sebesség koncentráció viszonyokra vezethető vissza és nem a két diol eltérő reaktivitására. Az alkalmazott kísérleti, és adatfeldolgozási módszer figyelembe veszi a legtöbb reakciót befolyásoló tényezőt, és értékes információt szolgáltat a vizsgált összetett rendszerről.

A kutatás következő részében bemutattuk, hogy az NCO/OH arány változtatása az előállítás során várakozásainknak megfelelő hatással van a molekulatömegre. Más tulajdonságok azonban nem csak molekulatömeg függést mutattak. A szakítószilárdság és a szakadási nyúlás nőtt az izocianát tartalommal az egyensúlyi összetételig, de csupán enyhe változást tapasztaltunk a nagyobb funkciós csoport arányoknál, vagyis asszimmetrikus összefüggést láttunk. A rugalmassági modulusz ezzel szemben minimumot mutatott a funkciós csoportok egyensúlyi összetételénél. A létrejövő kölcsönhatások vizsgálatával kialakítottunk egy hipotézist, amely szerint a fázisszeperáció jelentős szerepet játszik a tulajdonságok meghatározásában. A láncvégi OH csoportok kölcsönhatása dominál alacsony NCO/OH aránynál, míg a kemény szegmensek kölcsönhatása jelentősebb a nagy izocianát tartalmú összetételeknél. A fázisszeperáció mértéke az eqvimoláris összetételnél a legkisebb, míg a mobilis lágy szegmensek száma itt a legnagyobb. A viszkozitás csupán a molekulatömegtől függ, de a deformálhatóságra a kölcsönhatások is nagy befolyással vannak. A kölcsönhatások határozzák meg a fázisszeperáció mértékét és ez meghatározza a merevséget. További kísérleteink alátámasztották elképzelésünket. A létrejövő kölcsönhatások erőssége határozza meg a tulajdonságokat nagy izocianát tartalomnál, míg a molekulatömeg a meghatározó tényező diol felesleg esetén. A fázisok szerkezete és tulajdonságai az összetétel tartomány két szélén nagymértékben eltérnek egymástól.

A munka utolsó részében bárium szulfátot állítottunk elő különböző körülmények között, hogy összehasonlítsuk őket alkalmazásuk szempontjából kontrasztosításhoz. Eredményeink azt mutatták, hogy a részecskejellemzők nagymértékben függenek az előállítás körülményeitől. Részecskéket állítottunk elő eltérő alakokkal (gömb és lap), különböző méretekben. Több minta bimodális szemcseméret eloszlást mutatott. A részecskejellemzők, amit SEM vagy dinamikus fényszórással határoztunk meg, illetve amit ülepedési sebességből számítottunk gyakran eltértek egymástól. Ezeket az eltéréseket az anyagban jelen lévő különböző frakciók eltérő viselkedése és a mérési módszerek különböző érzékenysége okozza. Néhány minta esetén öregedési viselkedést figyeltünk meg DMSO oldószerben, amely során nagyobb szemcsék alakultak ki, vagy az aggregátumok szétestek. Kísérleteink azt is bizonyították, hogy a kísérleti körülmények megfelelő kiválasztásával olyan ré-

szecskéket tudunk létrehozni, amelyekből stabil szuszpenzió hozható létre. A munka további részében bemutattuk, hogy egy anyag hatékonysága mint kontrasztósiszter endovaszkuláris műtétekhez röntgen elnyelésükön és a belőlük készített szuszpenziók stabilitásán múlik. A röntgenelnyelést első sorban az atomszám határozza meg. A szuszpenziók stabilitása szintén elsődleges fontosságú. A részecskék ülepedési sebessége méretüktől függ, a vizsgált részecske és az oldószer közötti sűrűség különbségtől, illetve a közeg viszkozitásától. A részecskejellemzők és ülepedési viselkedés a vizsgált anyagok között széles határok között változik. Kísérleteink bebizonyították, hogy a kereskedelmi forgalomban kapható kontrasztanyagok nem minden esetben ideálisak az ilyen alkalmazáshoz és az anyag megfelelő kiválasztása stabil szuszpenziókhoz vezethet, amelyet nagy biztonsággal lehet endovaszkuláris műtétek során alkalmazni.

4. Új tudományos eredmények

1. A 3 komponensű lineáris poliuretánok kinetikai vizsgálata során megállapítottuk, hogy a rendszer összetett viselkedése nem írható le egy egyszerű n – ed rendű kinetikai egyenlettel. A rendszerben lévő uretán és hidroxil egyszerre katalizálják a reakciót, és a két reakció aránya erősen függ az alkalmazott diol komponensek arányától.
2. A szintézis kinetikai vizsgálata során egy mellékreakció megjelenését figyeltük meg a nagy BD tartalmú reakcióelegyekben. A reakció valószínűleg az alfofnátok megjelenésére jellemző, amely a nagy funkciós csoport koncentrációknak, a rövid butándiol láncoknak, és a gyors uretán katalizált reakciónak köszönhető. Feltételezésünket alátámasztja a mellékreakció intenzitásának növekedése magasabb hőmérsékletek esetén.
3. Kidolgoztunk egy adatfeldolgozó technikát amely lehetővé tette a létező kinetikai modellek alkalmazhatóságát. Megmutattuk, hogy a Sato-Fourrier modell az egyetlen, amely kellő pontossággal alkalmazható a rendszerünk vizsgálatához. A módszerből meghatározott kinetikai paraméterek bebizonyították, hogy a két diol reaktivitása hasonló, és a nagy különbségek a reakciósebességekben a koncentráció viszonyokra vezethetőek vissza.
4. A szerkezet-tulajdonság összefüggések részletes tanulmányozásával megállapítottuk, hogy a tulajdonságokat meghatározó két legfontosabb paraméter a molekulatömeg és a létrejövő kölcsönhatások jellege és mértéke. A tulajdonságok eltérően függenek a két tényezőtől, egyes tu-

lajdonságokat csak a molekulatömeg befolyásol, több esetben azonban a kölcsönhatás a meghatározó tényező. A kölcsönhatások erőssége szintén nagy fontossággal bír, nagy –OH feleslegnél a molekula tömeg határozza meg a szakadási tulajdonságokat, míg nagy izocianát tartalomnál a kölcsönhatások szerepe a döntő.

5. Megállapítottuk, melyek azok a kölcsönhatások, amelyek meghatározzák a fázis szeparációt a vizsgált poliéter poliuretánokban. Az uretán kötések kölcsönhatása mellett, a polimer végső csoportjai is kölcsönhatásba lépnek, nagy mértékű fázis szeparáció kialakulása mellett. A kialakuló fázisok tulajdonságai jelentősen eltérnek egymástól.
6. Különböző BaSO₄ mintákat állítottunk elő endovaszkuláris műtétek kontrasztosításának céljára. Megállapítottuk, hogy az előállítás körülményei jelentősen befolyásolják a részecskék alakját és méretét. DMSO alapú szuszpenziók esetén a bárium szulfát öregedését figyeltünk meg, a szemcsék aggregálódhatnak vagy széteshetnek, jelentősen befolyásolva az anyag alkalmazhatóságát műtétek során.
7. Kifejlesztettünk egy módszert a kontrasztosító szuszpenziók jellemzésére. Segítségével több kontrasztanyagot jellemeztünk. A módszerrel meghatároztuk az ülepedési sebességet és az ülepedési térfogatot.
8. Megállapítottuk, hogy a kereskedelmi forgalomban kapható kontrasztanyagok igen széles szemcse alak és mérettartományt fednek le. Ezek nagy része azonban nem alkalmas endovaszkuláris műtétekhez, mivel az ezekből készített szuszpenzió nem stabil. A készítmény szétválása a kontrasztanyag szedimentációjával, komoly komplikációkhoz vezethet a műtétek során.

5. Irodalomjegyzék

5.1. A tézis alapjául szolgáló közlemények

1. Pukánszky, B. Jr., Bagdi, K., Tóvölgyi Zs., Dóczy T., Hudák I., Botz L., Varga J., Pukánszky, B.: Polymerization Kinetics of Three-component Segmented Linear Polyurethane Elastomers: Effect of Composition, submitted to *Polymer*
2. Pukánszky, B. Jr., Bagdi, K., Tóvölgyi Zs., Dóczy T., Hudák I., Botz L., Varga J., Pukánszky, B.: Effect of Interactions, Molecular and Phase

Structure on The Properties of Polyurethane Elastomers, accepted in *Progr. Colloid. Polym. Sci.*

3. Figyelmesi, Á., Pukánszky, B. Jr., Bagdi, K., Tóvölgyi, Zs., Varga, J., Dóczy, T., Hudák, I., Botz, L., Pukánszky, B.: Nanophase Separation in Segmented Polyurethane Elastomers; Effect of Specific Interactions on Structure and Properties, accepted in *Eur. Polym. J.*
4. Figyelmesi, Á., Pukánszky, B. Jr., Bagdi, K., Tóvölgyi, Zs., Varga, J., Dóczy, T., Hudák, I., Botz, L., Pukánszky, B.: Preparation and Characterization of Barium Sulfate Particles as Contrast Materials for Surgery, accepted in *Progr. Colloid. Polym. Sci.*
5. Figyelmesi, Á., Pukánszky, B. Jr., Bagdi, K., Tóvölgyi, Zs., Varga, J., Dóczy, T., Hudák, I., Botz, L., Pukánszky, B.: Contrast Materials for Endovascular Surgery: Efficiency and Characterization, submitted in *Neuroradiology*
6. Bagdi, K., Pukánszky, B. Jr.: Poliuretánok felhasználása érrendszeri betegségek gyógyítására, *Műanyag- és Gumiipari Évkönyv* **5**, 73 (2007)

5.2. Egyéb közlemények

1. Rácz, L., Pukánszky, B. Jr, Pozsgay, A., Pukánszky, B.: PA6/Montmorillonite Nanocomposites: Effect of Interaction on Structure and Properties, *Progr. Colloid. Polym. Sci.* **125**, 96-102 (2004)
2. Százdí, L., Pukánszky, B. Jr., Földes, E., Pukánszky, B.: Possible mechanism of interaction among the components in MAPP modified layered silicate PP nanocomposites, *Polymer* **46**, 8001-8010 (2005)
3. Százdí, L., Ábrányi, Á., Pukánszky, B. Jr., Vancsó, Gy., Pukánszky, B.: Morphology Characterization of PP/Clay Nanocomposites Across the Length Scales of the Structural Architecture, *Macromol. Mater. Eng.* **291**, 858-868 (2006)
4. Ábrányi, Á., Százdí, L., Pukánszky, B. Jr., Vancsó, Gy., Pukánszky, B.:

Formation and Detection of Clay Network Structure in Polypropylene/Layered Silicate Nanocomposites, *Macromol. Rapid. Commun.* **27**, 132-135 (2006)

5. Százdí, L., Pukánszky, B. Jr., Vancso, G. J., Pukánszky, B.: Quantitative estimation of the reinforcing effect of layered silicates in PP nanocomposites, *Polymer* **47**, 4638-4648 (2006)
6. Dominkovics, Z., Renner, K., Pukánszky, B. Jr., Pukánszky, B.: Quantitative characterization of the structure of PP/layered silicate nanocomposites at various length scales, *Macromol. Symp.* in print

5.3. Előadások jegyzéke

1. Pukánszky, B. Jr., Százdí, L., Ábrányi, Á.: Multiscale structure of Montmorillonite/PP nanocomposites, *Hungarian Nanotechnology Symposium 2005*, March 21-22, 2005, Budapest
2. Százdí, L., Pukánszky, B. Jr., Pukánszky, B.: Quantitative estimation of the reinforcing effect of layered silicates in PP nanocomposites, *IIMM 2005 Conference*, September 12-14, 2005, Lyon, France
3. Bagdi, K., Pukánszky, B. Jr., Pukánszky, B.: Poliuretán neuro-endovascularis em-bolizáló anyag fejlesztése, *Gyógyszerkutató szimpózium*, November 24, 2006, Debrecen
4. Bagdi, K., Pukánszky, B. Jr., Pukánszky, B.: Poliuretán neuro-endovascularis em-bolizáló anyag fejlesztése – kémiai vonatkozások, *Gyógyszerkutató szimpózium*, November 24, 2006, Debrecen (poster)
5. Dóczy, T., Hudák I., Botz, L., Pukánszky, B. Jr., Bagdi, K., Pukánszky, B.: Poliuretán alapú készítmények fejlesztése érrendszeri üregek kitöltésére vagy keringésből történő kiiktatására, *Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XIII*, May 25, 2006, Budapest
6. Bagdi, K., Pukánszky, B. Jr., Pukánszky, B., Dóczy, T., Hudák, I., Botz, L.: Poliuretán alapú készítmények fejlesztése érrendszeri üregek kitöltésére vagy keringésből történő kiiktatására – kémiai vonatkozások, *Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XIII*, May 25, 2006, Budapest

(poster)

7. Pukánszky, B. Jr., Bagdi K., Pukánszky, B., Dóczy, T., Hudák, I., Botz, L.: Poliuretán (PU) alapú készítmények fejlesztése vertebroplasztika céljaira – kémiai vonatkozások, *Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XIII*, May 25, 2006, Budapest (poster)
8. Pukánszky, B. Jr.: Többszintű szerkezet PP/Montmorillonit nanokompositokban, *BME Doktoráns Konferencia*, February 7, 2006, Budapest
9. Bagdi, K., Pukánszky, B. Jr., Pukánszky, B.: Érrendszeri betegségek embolizációs gyógyítása poliuretánnal, *VII. Téli Iskola*, January 27, 2007, Balatonfüred
10. Pukánszky, B. Jr., Bagdi, K., Pukánszky, B.: Érrendszeri betegségek embolizációs gyógyítása poliuretánnal, *VII. Téli Iskola*, January 27, 2007, Balatonfüred
11. Bagdi, K., Pukánszky, B.: Poliuretán Neuro-endovascularis embolizáló anyag fejlesztése - Előállítás és szerkezet-tulajdonság összefüggések, *BME Doktoráns Konferencia*, February 7, 2007, Budapest
12. Pukánszky, B. Jr., Bagdi, K., Pukánszky, B.: Poliuretán Neuro-endovascularis embolizáló anyag fejlesztése - Az alapanyag készítménnyé fejlesztése, *BME Doktoráns Konferencia*, February 7, 2007, Budapest
13. Szőke, I., Bagdi, K., Pukánszky, B. Jr., Pukánszky, B.: Poliuretán elasztomer fejlesztése agyérrendszeri betegségek gyógyítása céljából, *Jubileumi Vegyész Konferencia*, May 29, 2007, Sopron
14. Bagdi K., Pukánszky B. Jr., Pukánszky B.: Structure property relationships in three component TPU elastomers, *VIII. COST Meeting*, September 12, 2007, Graz (poster)
15. Pukánszky B. Jr., Bagdi K., Pukánszky B.: Treatment of cardiovascular diseases with TPU based elastomers, *VIII. COST Meeting*, September 12, 2007, Graz
16. Bagdi K., Pukánszky B. Jr., Pukánszky B.: Structure property relationships in three component TPU elastomers, *9. Conference of Colloid*

Chemistry, October 03, 2007, Siófok (poster)

17. Pukanszky B. Jr., Figyelmesi Á., Bagdi K., Pukánszky B.: Treatment of cardiovascular diseases with TPU based elastomers – with special regards to contrast, *9. Conference of Colloid Chemistry*, October 03, 2007, Siófok (poster)