

Polymelkzuur

Een nieuwe medische toepassing



Thomas Thijs

Begeleiders:

Mr. Weenen & Mevr. Kahmann

Vakken: Scheikunde, Biologie

Inleverdatum: 1 februari 2008

Inhoudsopgave

1	Inleiding	2
2	Wat is polymelkzuur?	3
	2.1 Historie	3
	2.2 Soorten polymelkzuur	3
	2.3 Productie	5
	2.4 Vorming producten van polymelkzuur	6
	2.5 Afbraak	6
3	Welke eigenschappen heeft polymelkzuur?	8
	3.1 Gunstige eigenschappen	8
	3.2 Nadelige eigenschappen	8
4	Welke toepassingen zijn er van polymelkzuur?	9
	4.1 Orthopedische constructies	9
	4.2 Textielachtige producten	9
	4.3 Cardiovasculaire producten	9
	4.4 Drug Delivery System	10
	4.5 Overige toepassingen	10
5	Praktische deel	11
	5.1 Het ontwerp	11
	5.2 Casus	12
	5.3 Materialen	14
	5.4 Werkwijze	14
	5.5 Resultaten	15
	5.6 Conclusie	17
	5.7 Toekomst?	17
6	Discussie	18
	6.1 Theoretische deel	16
	6.2 Praktische deel	16
7	Logboek	20
8	Bronnenlijst	22
9	Bijlagen	23

1 Inleiding

Het onderwerp van mijn profielwerkstuk is het bedenken van een nieuwe toepassing van polymelkzuur. Ik heb dit gekozen omdat ik iets uit de medische wereld wilde doen, vooral omdat ik daar later ook werkzaam in wil zijn. Ik wist een aantal dingen over catgut: hechtdraad die in het lichaam oplost. Op internet las ik dat daar tegenwoordig polymelkzuur voor gebruikt wordt. Ik bedacht dat je datzelfde materiaal ook voor andere dingen zou kunnen gebruiken. En omdat het materiaal in het lichaam oplost, leek het me een ideaal materiaal om medicijnen in te brengen. Ten tweede leek het me erg leuk om zelf iets bedenken, wat daarna ook echt gemaakt wordt. Samen met de Universiteit Nijmegen heb ik dit ook kunnen realiseren.

Om mijn ontwerp het duidelijkst over te brengen, heb ik er voor gekozen om eerst de stof polymelkzuur toe te lichten. Dit voornamelijk omdat de eigenschappen begrepen moeten worden om daarna mijn ontwerp uit te kunnen leggen.

In mijn theoretische deel ga ik in op de deelvragen;

Wat is polymelkzuur?

Welke eigenschappen heeft polymelkzuur?

Welke toepassingen zijn er tegenwoordig van polymelkzuur?

In mijn praktische deel, hoop ik de hoofdvraag te kunnen beantwoorden;

Is het mogelijk om een nieuwe medische toepassing van polymelkzuur te maken, die over een constant tijdsinterval medicijnen vrijgeeft?

2 Wat is polymelkzuur?

2.1 Historie

Melkzuur is in 1780 ontdekt door de Zweedse chemicus Scheele in zure melk. Een andere chemicus Liebig ontdekte in 1847 dat het melkzuur dat Scheele ontdekte niet hetzelfde was, als wat in het lichaam voorkwam. Uit deze 2 ontdekkingen concludeerde Van 't Hoff in 1874 dat de 2 verschillende melkzuren isomeren moesten zijn en bedacht de structuurformules. De 2 verschillende melkzuren staan nu bekend als "links- en rechtsdraaiend". Zij worden zo genoemd, niet omdat zij echt draaien, maar omdat zij lichtstralen op een bepaalde manier breken. De ene dus linksom en de ander rechtsom, hierdoor zijn zij optische isomeren (waarvan de naam D- of L-lactide)

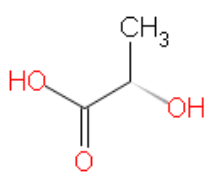
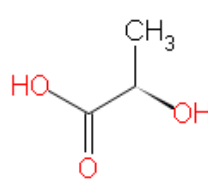
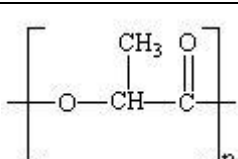
Rechtsdraaiend melkzuur (L-lactide)	Linksdraaiend melkzuur (D-lactide)
 <p>Hierbij wijst de rechtse OH-groep naar de achterkant</p> <p>Deze vorm van melkzuur wordt in het lichaam aangemaakt.</p>	 <p>Hierbij wijst de rechtse OH-groep naar de voorkant</p> <p>Deze vorm van melkzuur is te vinden in zure melk of yoghurt.</p>

Fig 1. De 2 soorten melkzuur

Na de ontdekking dat melkzuur een prima grondstof was voor levensmiddelen, cosmetica, farmaceutische en medische toepassingen, werd er in Nederland de eerste melkzuurfabriek opgericht. Deze Schiedamse Melkzuurfabriek werd in 1935 opgericht en begon met een productie van melkzuur van 150 ton. Inmiddels heeft het een aantal naamsveranderingen doorlopen en ook de productie is verhoogd. Het in Gorinchem gelegen PURAC produceert nu in Nederland 100.000 ton en heeft fabrieken over heel de wereld, zoals in Amerika, China, Rusland of Mexico. De afdeling die zich bezig houdt met afbreekbare polymeren, zoals ook polymelkzuur, heet PURASORB.

2.2 Soorten polymelkzuur

Polymelkzuur is een keten van melkzuurmoleculen (PLA of poly-lactic-acid). Er zijn 3 soorten polymelkzuur, met hun eigen karakteristieke eigenschappen. De verschillende soorten worden gemaakt door de grondstoffen te variëren. De grondstoffen kunnen het rechts- of linksdraaiend melkzuur of glycolzuur (hydroxyethaanzuur) zijn. Glycolzuur is ook een biologische stof, dat bijvoorbeeld in suikerbieten en ananas zit. Deze is ook afbreekbaar in het lichaam, dus heeft geen invloed op de oplosbaarheid of afstoting door het lichaam.

PLLA Poly-L-lactide-acid	Grondstof	Rechtsdraaiend melkzuur (L-lactide)
	Structuur	
	Eigenschappen	<ul style="list-style-type: none"> Kristallijn; de moleculen zijn ordelijk gerangschikt → volgorde lactides is bekend (er is maar 1 soort lactide) Hard, stijf
	Oplosbaarheid	Langzaam¹ (> 2 jaar)
	Medische toepassingen ²	Orthopedische constructies; botschroeven, implantaten

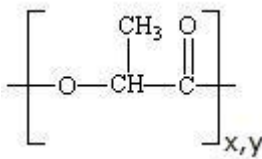
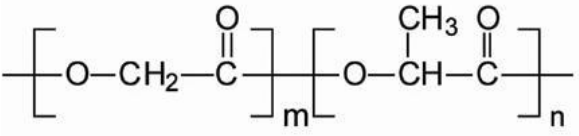
PDLLA Poly-DL-lactide-acid	Grondstof	Rechtsdraaiend melkzuur (L-lactide) en linksdraaiend melkzuur (D-lactide)
	Structuur	 <p>X = aantal L-lactide moleculen Y = aantal D-lactide moleculen</p>
	Eigenschappen	<ul style="list-style-type: none"> • Amorf; de moleculen zijn niet ordelijk gerangschikt → de D- en L-lactides zitten op willekeurige volgorde • Vervormbaar • Smeltpunt kan worden beïnvloed door het aantal D-lactide moleculen → hoe meer D-lactides, hoe hoger het smeltpunt
	Oplosbaarheid	Gemiddeld¹ (12-16 maanden)
	Medische toepassingen ²	Drug Delivery System, oplosbare capsules voor medicijnen
PLGA Poly-(lactic-co-glycolic-acid)	Grondstof	Rechtsdraaiend melkzuur (L-lactide) en glycolzuur
	Structuur	 <p>m = aantal glycolzuur moleculen n = aantal L-lactide moleculen</p>
	Eigenschappen	<ul style="list-style-type: none"> • Amorf; de moleculen zijn niet ordelijk gerangschikt → de L-lactides en het glycolzuur zitten op willekeurige volgorde • Vervormbaar
	Oplosbaarheid	Redelijk snel¹ (1-6 maanden) Afhankelijk van aantal glycolzuur moleculen → hoe meer glycolzuur, hoe sneller het oplost.
	Medische toepassingen ²	Hechtdraad, Drug Delivery System, orale implantaten
<p>1 = Afhankelijk van ketenlengte; hoe groter de ketenlengte, hoe langer het duurt voordat het oplost. 2 = Wordt verder besproken in deelvraag 4</p>		

Fig 2. De verschillende soorten polymelkzuur

De stof linksdraaiend melkzuur oftewel D-lactide wordt niet als medisch polymeer gebruikt, dus geen ketens van **alleen** D-lactide. Dit komt omdat de eigenschappen van deze stof niet bruikbaar zijn: het lost in het lichaam erg slecht op. Enzymen zijn namelijk erg gevoelig voor optische isomeren. Echter in combinatie met L-lactide kan het wel gebruikt worden als PDLLA. Het D-lactide kan de degradatie beïnvloeden, omdat deze meer kristallijn is. Ook heeft D-lactide de eigenschap dat het transparant is. Deze eigenschappen worden ook gebruikt in niet-medische toepassingen.

2.3 Productie van polymelkzuur

Omdat de productieprocessen van PLLA, PDLLA en PLGA vrijwel gelijk zijn, bespreek ik alleen die van PLLA. De andere polymelkzuren worden dus op dezelfde manier geproduceerd, hetzij met andere grondstoffen en een iets ander chemisch proces.

Er 3 processen nodig om PLLA (Poly-L-lactide) te maken uit biomassa:

- **Enzymen**

Door gebruik van het enzym α -amylase worden de koolhydraten uit bijvoorbeeld maïs of omgezet in glucose.

- **Fermentatie**

Melkzuurbacteriën (lactobacillen) zetten de glucose om in melkzuur. Er zijn veel verschillende soorten bacteriën die dit doen, zoals de Bacterium Bifidus of de Lactobacillus Plantarum. Meestal wordt een mengsel van bacteriën gebruikt om het proces zo snel mogelijk te laten verlopen. De melkzuurfermentatie vindt plaats in grote gistingsvaten.

- **Chemie**

Via polycondensatie wordt het melkzuur omgezet in een korte keten polymelkzuur. Polycondensatie betekent in dit geval niet dat een gas overgaat naar zijn vloeibare fase, maar dat de stof met zichzelf reageert onder afsplitsing van water. Hierdoor polymeriseren de melkzuur moleculen aan elkaar tot korte ketens, de zogenaamde oligomeren. Polymeriseren betekent dat er een keten wordt gemaakt van korte bouwstenen (monomeren), zoals melkzuur. Daarna kraken ze het oligomeer met verhitting, zodat specifieke bindingen worden verbroken. De losse stukken die hierbij ontstaan, vervormen tot een cyclo-molecuul van 2 melkzuren. Deze stof wordt opnieuw verhit en er worden katalysatoren toegevoegd. Als katalysatoren worden verschillende metaal-alkoxides gebruikt, bijvoorbeeld $Al(OR)_3$, hierbij is de R een organische groep. Polymelkzuur is ook een autokatalysator, hierdoor zal de reactie gaan de weg iets sneller verlopen. Door deze "ringopening-polymerisatie" wordt de ring opengebroken en de geopende moleculen binden aan elkaar, waardoor lange ketens polymelkzuur ontstaan. De stof is nu klaar en een kan worden geëxporteerd in de vorm van granulaat (korrels).

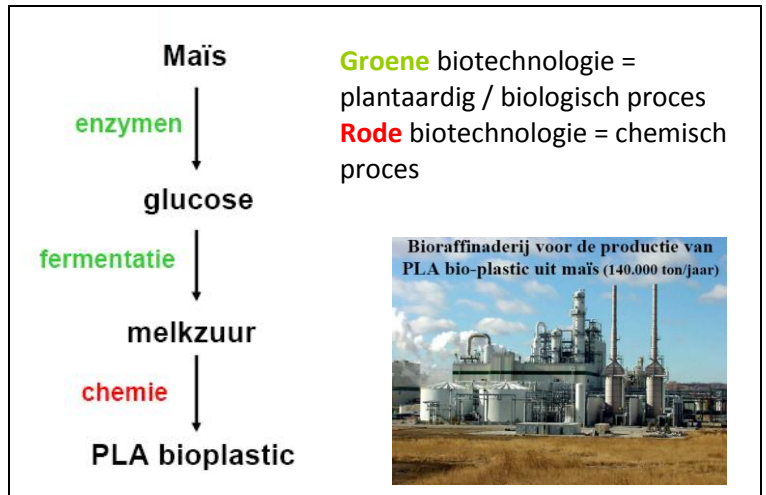


Fig 3. Gehele productieproces van polymelkzuur

The PLA Lifecycle

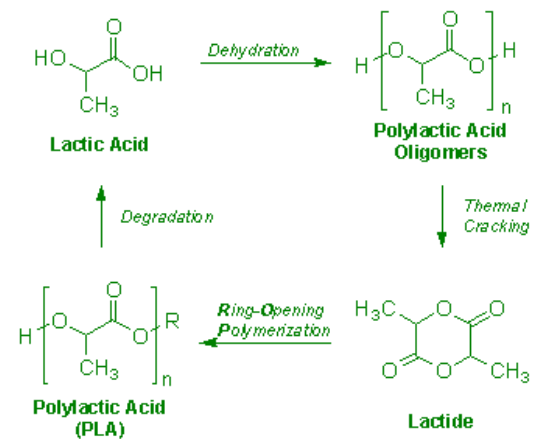


Fig 4. De levensloop van polymelkzuur

De omweg die in feite wordt gemaakt door eerst een oligomeer te maken, dit af te breken en daarna opnieuw een keten te maken, is omdat bij polycondensatie maar een keten gemaakt kan worden van maximaal 2000-5000 moleculen. Dit komt omdat niet al het water onttrokken kan worden. Bij de "ringopening-polymerisatie" is theoretisch een oneindige ketenlengte mogelijk.

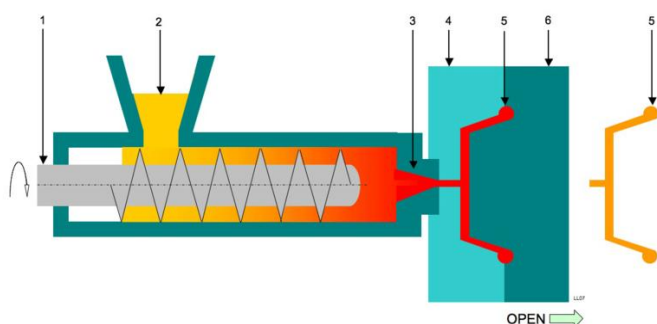
2.4 Vorming producten van polymelkzuur

Om van het granulaat een eindproduct te maken, zal het polymelkzuur vervormd moeten worden. Hiervoor zijn 2 mogelijkheden; uitdampen en spuitgieten.

Bij uitdamping wordt het polymelkzuur eerst op gelost in dichloormethaan; niet in water, want daarin breekt het af door middel van hydrolyse. Daarna wordt de oplossing in een bepaalde vorm gebracht en het dichloormethaan wordt verdampt. Een glasachtig polymeer blijft dan over. Bij deze methode is het erg moeilijk om gedetailleerde constructies te maken, omdat bij het indampen het volume sterk vermindert. Deze methode wordt voornamelijk gebruikt om het granulaat van polymelkzuur om te zetten naar grotere brokken polymelkzuur. Ook wordt het gebruikt om films (dunne plakjes polymelkzuur) te maken voor onderzoek en het maken van Drug Delivery Systems.

De andere methode maakt gebruik van de thermoplastische eigenschap van het polymelkzuur. Dit wil zeggen dat de stof bij verwarming zacht wordt en te vervormen is. Deze eigenschap wordt gebruikt bij "spuitgieten", een veel gebruikt productie proces. Hierbij is het mogelijk om zeer gedetailleerde vormen te krijgen.

Eerst wordt het granulaat in via een trechter de machine in geleid. Een grote schroef duwt de stof verder langs verwarmingselementen die het granulaat smelten tot een viskeuze substantie. De temperatuur wordt bepaald door de vloeitemperatuur van polymelkzuur, wat voornamelijk afhankelijk is van de keten lengte. Daarna wordt de vloeibare massa door een kleine opening de mal in gespoten. Doordat er een grote druk achter zit, verdeelt de stof zich goed over de mal en kunnen zeer kleine details gemaakt worden. Nadat de stof voldoende is afgekoeld opent de mal zich en kan het product eruit gehaald worden. Met deze methode is het ook mogelijk om meerdere producten tegelijkertijd te maken, door een mal met meerdere afdrukken te gebruiken. Het bedrijf PURASORB gebruikt deze methode om zijn medische producten te maken, zoals botschroeven of orthopedische constructies.



1	Extruder; schroef
2	Trechter
3	Spuitmond
4 & 6	Mal
5	Product

Fig 5. Spuitgietmachine met toelichting

2.5 Afbraak

De afbraak van polymelkzuur is een chemische reactie die ook in het lichaam voorkomt, namelijk hydrolyse. Hierbij wordt de esterverbinding van het polymeer verbroken en wordt er water opgenomen. Een polymeer kan op 2 manieren afbreken, wat afhankelijk is van de samenstelling. Deze 2 manieren worden "surface-erosion" en "bulk-erosion" genoemd, respectievelijk oppervlakte erosie en massale erosie.

Bij oppervlakte erosie reageert de buitenkant van de constructie met water. De stof breekt dus van buiten naar binnen af; een soort lolly die steeds kleiner wordt. Deze manier wordt voornamelijk gebruikt bij botprothesen die langzaam oplossen en door echt botweefsel wordt vervangen. Het nadeel aan deze manier van oplossen, zit bij het afgeven van stof. Als men bijvoorbeeld de stof impregneert met een medicijn, zal blijken dat de afgifte van

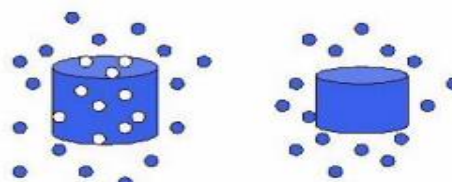


Fig 6. Bulk- en Surface Erosion

het medicijn erg onregelmatig gaat. Bij deze reactie wordt steeds een melkzuur molecuul afgesplitst van de lange keten, die meteen wordt afgevoerd.

Bij massale erosie gedraagt de constructie zich als een poreuze stof. Water kan ook in de stof komen en daardoor reageert de stof overal tegelijkertijd. Hierbij is nog een factor waar men rekening mee moet houden. De lange keten polymelkzuur wordt steeds “doormidden gehakt”, dat wil zeggen dat de hydrolyse in het midden van het polymeer plaatsvindt. Zo ontstaan steeds kleinere ketens, totdat alleen het monomeer melkzuur overblijft. Pas als het polymelkzuur volledig is omgezet naar melkzuur, lost de constructie op. Wat men dus ziet, is dat de constructie lange tijd geen reactie vertoont, waarna het plotseling in zijn geheel oplost.

Bij bulk-erosion wordt de esterbinding van het polymeer verbroken, terwijl er water wordt opgenomen. Er ontstaan 2 oligomeren van het polymelkzuur met half de ketenlengte van het origineel. Deze oligomeren hydrolyseren op dezelfde manier, totdat er alleen melkzuur over is.

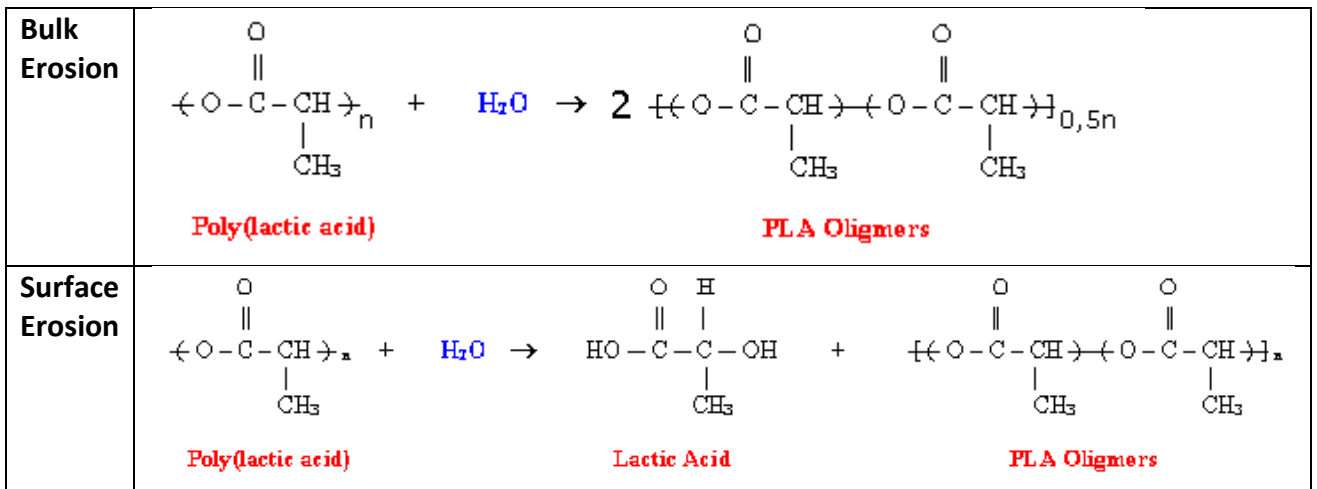


Fig 7. Hydrolyse van polymelkzuur

De tijd dat het duurt voordat het is opgelost is voornamelijk afhankelijk van de ketenlengte. Hoe langer deze is, hoe langer het duurt voordat het oplost.

Het ontstane melkzuur wordt op 2 manieren afgevoerd. Ongeveer 60% van het melkzuur wordt in de lever omgezet naar glycogeen en daarna via glycogenolyse naar glucose. Deze directe cyclus van melkzuur naar glucose, wordt de Cori-cyclus genoemd.

De andere 40% wordt gebruikt in de citroenzuurcyclus. Het melkzuur wordt door glycolyse omgezet in pyrodruivenzuur, wat gebruikt wordt in de verbranding.

Normaal zit er ongeveer 1 à 2 milimol melkzuur per liter bloed in het lichaam. Bij zware inspanning wordt dit extra door de spieren gevormd en kan het 20 keer zo veel zijn. Omdat het lichaam deze enorme verschillen makkelijk aankant, heeft het extra vrijkomende melkzuur geen directe invloed op de beide cycli.

3 Wat zijn de eigenschappen van polymelkzuur?

3.1 Gunstige eigenschappen

Polymelkzuur is een biocompatible, degradeerbaar polymeer. Het heeft de uiterlijke eigenschappen van plastic; wit en hard. Maar vooral de chemische eigenschappen zorgen er voor dat deze stof zo goed gebruikt kan worden in de medische wereld.

Het is namelijk biocompatible, wat inhoudt dat polymelkzuur in het lichaam niet als lichaamsvreemd wordt herkend. Dit komt omdat polymelkzuur een schakeling is van de stof melkzuur. Melkzuur komt zelf in het lichaam vrij bij een aantal processen, waaronder anaerobe dissimilatie of verzuring van de spieren. Het lichaam stoot deze stof dus niet af, mits het in een redelijke hoeveelheid aanwezig is.

Een andere eigenschap is dat het degradeerbaar is. Als polymelkzuur in het lichaam wordt gebracht, dan zorgt een hydrolysereactie ervoor dat de stof wordt afgebroken tot melkzuur. En omdat dit een lichaamseigen stof is, wordt dit makkelijk afgevoerd.

Een andere heel belangrijke eigenschap van polymelkzuur is dat het een thermoplast is. Dit komt doordat het lange ketens zijn zonder dwarsverbinding. De stof wordt zacht als het wordt opgewarmd, waardoor het makkelijk gevormd kan worden in de gewenste vorm. Ook kunnen hierdoor moeilijkere constructies worden gemaakt, zoals implantaten en borschroeven.

Daarbij komt nog dat het een uiterst milieuvriendelijke stof is. Het wordt gemaakt uit biomassa, zoals maïs of tarwe, en kan makkelijk gerecycled worden (als het niet wordt opgelost in het lichaam).

3.2 Nadelige eigenschappen

Polymelkzuur heeft als nadeel, dat het nooit met een constante ketenlengte kan worden gemaakt.

Het polymerisatieproces is moeilijk te beïnvloeden en de ketenlengtes van de onderlinge polymelkzuren in een stof zijn nooit gelijk. Maar omdat meestal ketens van duizenden melkzuren worden geproduceerd, is er bijna geen invloed op de werking ervan. De gemiddelde ketenlengte wordt gemeten door middel van massaspectrometrie en hierbij worden de eigenschappen bepaald.

Een ander medisch nadeel van polymelkzuur is dat bij degradatie van polymelkzuur alle stof in één keer oplost (bulk-erosion). Hierdoor komt in een keer een redelijk grote hoeveelheid melkzuur vrij op een zeer kleine plaats. En omdat melkzuur toch een zuur is, kan het lichaam al het zuur op die plaats niet goed afvoeren en kan er een abces ontstaan. Dat is een soort met pus gevulde holte, waarin witte bloedcellen het overmaat aan zuur probeert af te breken.

4 Welke toepassingen zijn er van polymelkzuur?

4.1 Orthopedische constructies

Deze medische toepassing van polymelkzuur werd als eerste gebruikt. Omdat de stof biocompatibel is, is het de ideale stof om er implantaten of fixatiemateriaal van te maken. Daarbij heeft het ook als voordeel dat het oplost in het lichaam. Na plaatsing kan het implantaat dus gewoon blijven zitten en hoeft er geen 2^{de} keer worden geopereerd om de constructie te verwijderen.



Fig 8. Botschroef

Met constructies worden plaatjes of plaatjes bedoeld. Deze plaatjes en schroeven worden gebruikt om bijvoorbeeld gebroken botten te fixeren. Nadat het bot is genezen, lost het plaatje op. Hierdoor geeft het tijdens het genezingsproces voldoende steun en lost het op als het niet meer nodig is. De oplosbaarheidstijd wordt dus bepaald aan de hand van hoelang het genezingsproces zal duren.

Er wordt ook gewerkt met scaffolds; dit zijn een soort wafeltjes van polymelkzuur, waar makkelijk weefsel in kan groeien. Met behulp van oppervlakte-erosie kan ervoor worden gezorgd, dat de scaffold steeds kleiner wordt en vervangen wordt door echt weefsel. Door bijvoorbeeld stamcellen of groeifactoren aan de scaffold toe te voegen, kan ook de herstelling sneller gaan. Dit komt omdat de benodigde stoffen voor de celgroei al in het materiaal zitten. Zo wordt de beperkende factor (het aantal stamcellen of de groeifactoren) verhoogd en gaat de herstelling beter.

4.2 Textielachtige producten

Er zijn 2 soorten textielachtige producten; draden en een soort lapjes. Draden worden gebruikt als hecht draad. Eerst gebruikte men altijd catgut; een oplosbare hecht draad, die in tegenstelling van wat de naam suggereert, gemaakt wordt van schapendarmen. Deze draad loste ook op in het lichaam, maar gaf vrijveel reactie met het omliggende weefsel. Ook konden makkelijk infecties ontstaan.

Daarom word er nu polymelkzuur voor gebruikt, omdat deze mooier oplost en in veel grotere aantallen te produceren is. Hierbij wordt de PLGA-variant gebruikt, omdat deze heel flexibel is. Deze hecht draad wordt voornamelijk inwendig gebruikt, bij het hechten van organen en dergelijke. Dit is omdat het polymeer alleen in het lichaam oplost. Hier kan immers hydrolyse plaatsvinden en buiten het lichaam niet. Daarom is bij een uitwendige hechting de helft wel en de helft niet opgelost. Hierdoor kan de hechting er wel makkelijker worden uitgethaald.



Fig 9. Hecht draad

Het andere product is polymelkzuur in de vorm van lapjes. Hierbij wordt polymelkzuur gebruikt als een soort kunst huid. Er wordt dan een lapje van het poreuze materiaal gemaakt, waarin lederhuidcellen (fibroblasten) zich kunnen nestelen. Eerst werd hier het dierlijk collageen van koeien voor gebruikt, maar door de gekkekoeienziekte (BSE) werd er naar synthetische materialen gezocht. Er is al geëxperimenteerd met polymelkzuur als kunst huid en de resultaten waren tot nu toe positief.

4.3 Cardiovasculaire producten

Cardiovasculaire producten oftewel "stents", zijn dunne holle buisjes van polymelkzuur die bijvoorbeeld in een bloedvat worden gebracht. Hierdoor blijft het bloedvat goed open staan. De zogenaamde stents



Fig 10. Stent

geven steun aan het bloedvat, totdat hij zelf weer goed kan functioneren. Ook worden ze gebruikt om, bijvoorbeeld na een hartoperatie, ervoor te zorgen dat de bloedvaten weer aan elkaar kunnen groeien.

De stents kunnen uitwijden, zodat ze makkelijk doormiddel van een katheder in het lichaam kunnen worden gebracht. Zit de stent eenmaal op de goede plaats, dan wordt deze doormiddel van een opblaasbaar ballontje verbreedt. Hierdoor houden ze het bloedvat beter op en blijven ze op hun plaats.

Een nieuwe ontwikkeling op het gebied van deze producten is het zogenaamde “drug eluting stent”. Deze biedt niet alleen stevigheid aan het bloedvat, maar geeft ook een medicijn af, zodat het bloedvat makkelijker en beter geneest.

4.4 Drug Delivery Systems

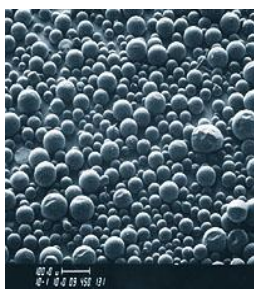


Fig 11. DDS bolletjes

Drug Delivery Systems (DDS) zijn microsferen die een bepaald medicijn of stof bevatten. Het zijn een soort bolletjes van ongeveer 50 μm groot. Deze bolletjes kunnen met water of een ander middel gericht het lichaam in worden gespoten, bijvoorbeeld in de lever. De bolletjes worden gemaakt door het polymelkzuur eerst op te lossen in dichloormethaan, waarna aan de oplossing een klein beetje gedemineraliseerd water wordt toegevoegd. Door de oplossing nu met een vortexer (schudapparaat) goed te mengen en een aantal stoffen toe te voegen, vormen zich een soort micellen om de

waterdruppeltjes. Daarna wordt de hele oplossing gespoeld zodat er geen stoffen meer aan de bolletjes zitten. Hierna kunnen de bolletjes worden geïmpregneerd met het beoogde medicijn. Hierna worden ze door middel van een injectiespuit in het lichaam gebracht.

Door verschillende bolletjes te gebruiken, variërend in ketenlengte, kan worden bereikt dat het medicijn vrijkomt over een aantal dagen. Bijvoorbeeld een bolletje met een korte ketenlengte lost na 2 dagen op en laat het medicijn vrij. Een ander bolletje met een langere ketenlengte lost pas na 4 dagen op en laat dan het medicijn vrij. Door dit meerdere keren te doen kun je bijvoorbeeld ervoor zorgen dat om de 2 dagen een dosis medicijn vrijkomt.

Een nadeel is wel, dat de bolletjes door het bloed over het hele lichaam verspreid worden. Daarom is de effectieve dosis op de goede plaats, redelijk laag. Maar er zijn zelfs al DDS's die zich binden aan immunoglobuline, om zo wel op de plaats te komen waar ze moeten zijn. De immunoglobuline is namelijk verhoogd aanwezig op de plek van de infectie of de wond. Hierdoor zitten er dus ook meer DDS's op die plaats, waardoor er daar ook meer medicijn wordt vrijgelaten.

Deze toepassing wordt bijvoorbeeld gebruikt bij kanker, zodat het medicijn alleen bij de tumor wordt vrijgelaten. Zo ondervinden omliggende cellen geen schade.

4.5 Overige toepassingen

Polymelkzuur kan ook worden gebruikt als een soort botox, ook wel Sculptra genoemd. Het polymelkzuur stimuleert de aanmaak van nieuw collageen. Het polymelkzuur wordt dan door het lichaam afgebroken, maar het collageen blijft gewoon zitten.

Het bedrijf NatureWorks® produceert ook polymelkzuur, maar niet voor medische toepassingen. Zij maken het als kunstvezel voor verpakkingen, kleding of wegwerpproducten zoals bekertjes. Hiervoor wordt polymelkzuur gebruikt omdat het biologisch afbreekbaar is en omdat het een relatief makkelijk stof is om mee te werken.

Het automerk Toyota gebruikt polymelkzuur zelfs in zijn nieuwe auto's. In de Toyota Raum zit een paneel dat het reservewiel afdekt en is gemaakt van PLA. De fabriek heeft een eigen productie van polymelkzuur en gebruikt het in auto-onderdelen, maar doet ook onderzoek naar andere toepassingen zoals kleding en verpakkingsmateriaal.

5 Praktisch deel

5.1 Het ontwerp

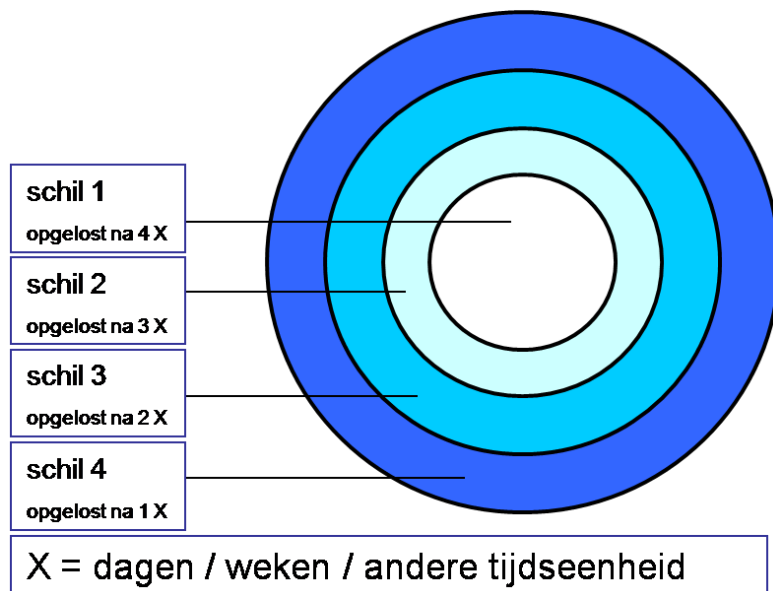


Fig 12. Het ontwerp

Mijn ontwerp is gebaseerd op het Drug Delivery System (DDS); het laat ook om de zoveel tijd een dosis medicijnen vrij. De bolletjes gebruikt bij het DDS zijn rond de 50 μm en zijn van polymelkzuur met dezelfde ketenlengte. Mijn ontwerp is ongeveer 1 cm en heeft verschillende ketenlengtes.

Het polymelkzuur dat ik gebruik is PLGA, omdat deze redelijk snel oplost. Het is namelijk niet de bedoeling dat het bolletje 2 jaar in het lichaam blijft zitten. Het ontwerp is opgebouwd uit 4 verschillende lagen, met elk een

ander ketenlengte. Zo lost ook elke laag of schil op een ander tijdstip op, waardoor kan worden bereikt dat bijvoorbeeld om de 2 dagen een dosis medicijn vrijkomt.

Het polymelkzuur wordt gemengd met het beoogde medicijn of groeifactoren. Groeifactoren zijn stoffen die de genezing (groei) van cellen positief beïnvloedt, bijvoorbeeld glucosamine bij botherstel. Omdat ik het duidelijk zichtbaar wilde maken, heb ik de medicijnen vervangen door een rode en blauwe kleurstof. Zo is goed te zien, of het ook echt werkt.

Omdat polymelkzuur van een zeer lage ketenlengte helaas niet beschikbaar was, heb ik het ontwerp gemaakt met PLGA van een redelijk lange ketenlengte. Dit betekent dat de schillen om de maand oplossen. Ik wilde het ontwerp eerst in een soort namaakbloed laten oplossen (PBS, zie bijlage 1), maar omdat dit te lang zou duren, heb ik ervoor gekozen om het in 1 molair natronloog (pH ongeveer 13,7) te doen. Want hoe verder de pH van neutraal (7) afwijkt, hoe sneller het oplost. Dit komt omdat er bij een hogere of lagere pH vrije H^+ of OH^- ionen zitten, die de verzeeping of hydrolyse van de stof versnellen.

De voordelen van mijn ontwerp op andere methodes is dat goed blijft zitten waar het hoort. Het bolletje kan door zijn grootte niet door het bloed worden opgenomen en blijft hierdoor waar het zit. Daarom wordt het medicijn vrijgelaten waar het moet en niet door heel het lichaam. Doordat het ook niet eerst door het bloed hoeft te gaan, maar regelrecht naar de weefselvloeistof, gaat het ook sneller en nauwkeuriger. Het bolletje wordt immers recht naast de wond geplaatst in de weefselvloeistof en niet in de bloedbaan.

Ook is bij de huidige DDS's dat ze verschillende bolletjes maken met andere ketenlengtes. Bij mijn ontwerp zit alles in één bolletje. Bij een medicijnenkuur van meerdere soorten medicijnen, kunnen deze ook tegelijkertijd in het bolletje worden gebracht. Bijvoorbeeld dat eerst een dosis pijnstillers vrijkomt, waarna een ander medicijn. Of dat eerst een sterke dosis medicijnen vrijkomt en de dosis per schil wordt afgebouwd.

Het bolletje kan bijvoorbeeld na een operatie, direct naast het te herstellen weefsel worden gelegd. En een chirurg kan dit bolletje op het eind van de operatie er makkelijk bij leggen en hoeft daarna geen verdere injecties met medicijnen meer toe te dienen. Handig voor mensen met "spuit-vrees".

Het bolletje heeft echter ook een paar mogelijke nadelen. Doordat het bolletje relatief groot is, zou het lichaam dit eerder als lichaamsvreemd kunnen beschouwen. Ook komt er, omdat er redelijk veel melkzuur in zit, op een geconcentreerde plek veel melkzuur vrij.

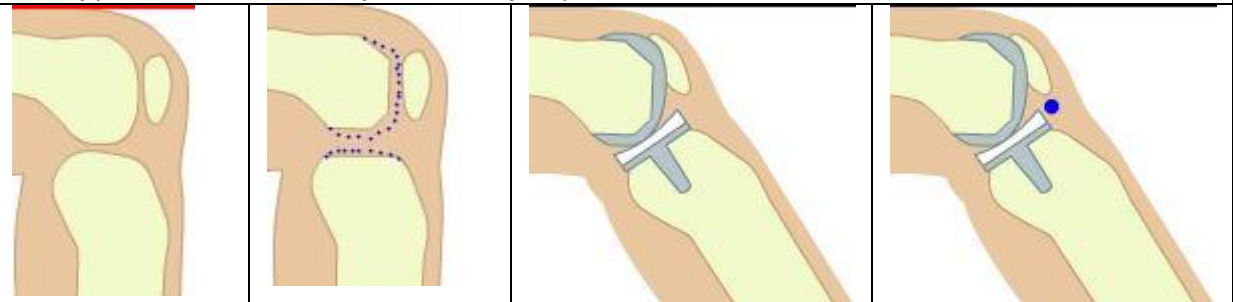
De bolletjes van het Drug Delivery System worden “microspheres” genoemd. Omdat mijn ontwerp groter is en meerdere lagen heeft, heb ik het de naam “multi-layered sphere” of MLS gegeven.

5.2 Casus

Om de praktische mogelijkheden van mijn ontwerp te verduidelijken, ligt ik deze toe aan de hand van een casus. In dit geval wordt een patiënt geopereerd aan zijn knie, omdat deze erg versleten is. Hij krijgt een knieprothese, die er door een orthopedisch chirurg zal worden ingezet.

Operatie

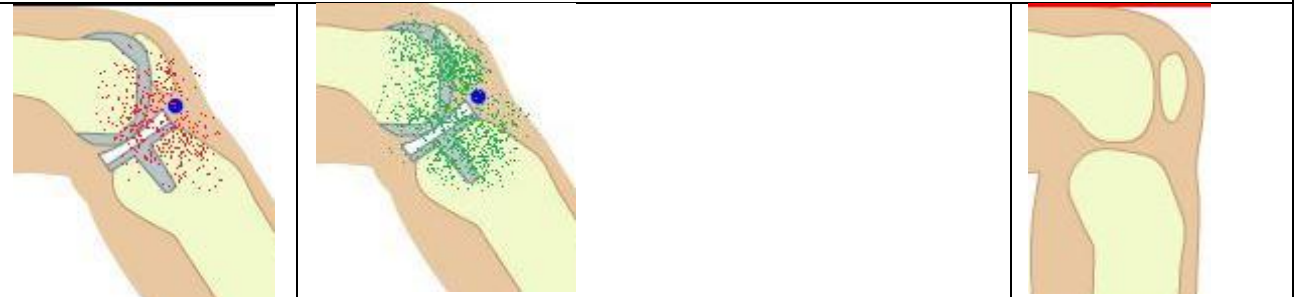
1. De orthopedisch chirurg maakt een incisie (snee) om het kniegewricht bloot te leggen.
2. Hij verwijdert de beschadigde oppervlakten van het dijbeen en het scheenbeen. Zo wordt er ruimte gemaakt voor de prothese.
3. De chirurg plaatst de prothese.
4. Hij plaatst een MLS-bolletje (blauw) bij de prothese en hecht de snee dicht.

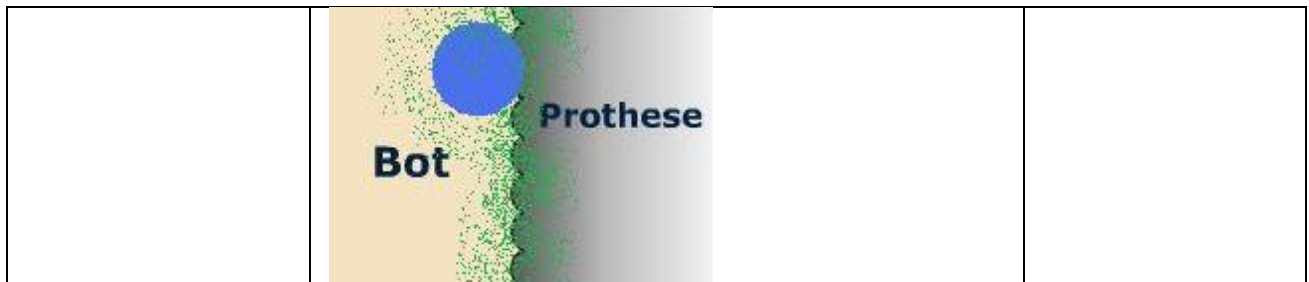


De operatie is geslaagd en de patiënt mag na een aantal dagen weer naar huis.

Genezing

1. Het bolletje begint met oplossen en geeft in de 1^{ste} week elke dag een dosis pijnstiller (rood) af. Zo hoeven deze niet te worden geïnjecteerd of doormiddel van een infuus worden ingediend.
2. Na de 1^{ste} week geeft het bolletje een maand lang om de week een dosis groeifactoren (groen) af. In dit geval is dat bijvoorbeeld glucosamine. Deze stof bevordert het botherstel en zorgt dat het bot en de prothese goed met elkaar vergroeien. Zo krijgt men een sterkere verbinding tussen bot en prothese.
3. Het bolletje is opgelost en het genezingsproces is volbracht.





Het bolletje heeft dus 2 verschillende soorten lagen; met pijnstillers en groeifactoren. Er kunnen per soort wel meerdere lagen worden gebruikt, afhankelijk van het aantal dosissen dat men wil laten vrijkomen. De lagen van de pijnstillers zitten dus aan de buitenkant en hebben een korte ketenlengte, zodat zij binnen een dag oplossen. De lagen van de groeifactoren zitten aan de binnenkant en hebben een langere ketenlengte, zodat zij binnen een week oplossen. De voordelen van het bolletje zijn in dit geval dus dat er gericht pijnstillers vrijkomen. Hierdoor is de pijn minder en wordt niet het hele lichaam 'suf' van de medicijnen. Er komen dus groeifactoren (glucosamine) vrij, die het botherstel bevordert én ervoor zorgt dat er een stevige binding wordt gevormd tussen bot en prothese.

Bij een knieoperatie moet de patient ook dagelijks een injectie krijgen om trombose tegen te gaan. Dit zou eventueel ook in het bolletje verwerkt kunnen worden. Ook kunnen er stoffen in worden gedaan die infecties tegen gaan. Het bolletje verkleint dus de kans op infecties en bevordert het genezingsproces.

Het bolletje kan natuurlijk ook bij vele andere aandoeningen worden gebruikt. Denk aan een gebroken arm, een kapot bloedvat, een gescheurde spier, een beschadigd orgaan of zelfs bij tumoren. Kortom overal waar gericht medicijnen moeten worden vrijgelaten, kan het MLS-bolletje worden gebruikt!

5.3 Materialen

Stoffen

- Polymelkzuur PLGA (PURASORB®, Gorinchem), L-lactide/Glycolzuur verhouding; 50/50

PLGA 1	Zeer hoog moleculair gewicht ¹	???	Binnenste laag
PLGA 2	Hoog moleculair gewicht	34734 ± 379 g/mol	2 ^{de} laag
PLGA 3	Middel moleculair gewicht	7439 ± 569 g/mol	3 ^{de} laag
PLGA 4	Laag moleculair gewicht	2837 ± 34 g/mol	Buitenste laag

1 = moleculair gewicht staat in rechtevenredige verhouding met de ketenlengte. Hoe zwaarder het molecuul, des te meer schakels melkzuur, des te hoger de ketenlengte.

2 = alle moleculaire massa's zijn gemeten met de massaspectrometer van de Universiteit Nijmegen. Helaas was, op de dag dat ik het 4^{de} polymelkzuur wilde meten, een ander belangrijk onderzoek aan de gang. Hiervan is dus geen moleculair gewicht. Er werd verwacht dat dit ongeveer rond de 50.000 – 60.000 zou liggen.

- Dichloormethaan
- Basische Fuchsine (kleurstof; rood)
- Methyleen Blauw (kleurstof; blauw)
- 1 molair natronloog
- Proefbakje

Benodigdheden

- 4 bekersglazen
- 4 horlogeglazen
- Vortexer (triller)
- Ultrasoon triller
- Lab-oven (op graden nauwkeurig)
- Groot pincet
- Stopwatch

5.4 Werkwijze

Productie (zie bijlage 2)

Van het PLGA 1 wordt 0,5 gram opgelost in 4 mL dichloormethaan, hetzelfde wordt gedaan bij PLGA 2 t/m 4. Dan worden er 5 druppels (250µL) kleurstof aan toegevoegd, volgens onderstaande verdeling.

PLGA 1	Basische Fuchsine	Rood
PLGA 2	Methyleen Blauw	Blauw
PLGA 3	Basische Fuchsine	Rood
PLGA 4	Methyleen Blauw	Blauw

De suspensie wordt doormiddel van de vortexer en ultrasoon triller gemengd. Na het volledig oplossen van het PLGA en de kleurstof wordt het materiaal op een horlogeglas gegoten en uitgedampt aan de lucht.

Halverwege wordt van PLGA 1 (binnenste laag) een bolletje gerold, waarna het verder uitdampmt aan de lucht.

Als al het dichloormethaan verdampt is, kan het bolletje van PLGA 1 gecoat worden met respectievelijk PLGA 2, 3 en 4. Hiervoor worden de horlogeglazen van PLGA 2 t/m 4 in de lab-oven verwarmt tot 240°C. Bij deze temperatuur is het PLGA een vloeibaar kleverige substantie en wordt het bolletje gerold, zodat er een laagje achterblijft. Dit word eerst gedaan met PLGA 2, daarna wordt het afgekoeld tot het materiaal hard is geworden. Deze stap wordt herhaalt voor PLGA 3 en 4.

Op dezelfde manier wordt een 2^{de} bolletje gemaakt.

Testen

Van het proefbakje worden 2 bakjes gevuld met 1 molair natronloog. Daarna worden de bolletjes apart in een bakje gedaan en tegelijkertijd de stopwatch wordt ingedrukt. Om het kwartier wordt er een foto gemaakt.

Als het natronloog in het bakje voldoende verkleurt is (rood of blauw), wordt het bolletje er met een pincet uitgehaald. Dit geeft namelijk aan dat de laag PLGA is opgelost en alle kleurstof is vrijgekomen. Er wordt dan een nieuw bakje met natronloog gevuld en het bolletje wordt erin gedaan. Dit om zo het kleurverschil beter te kunnen zien. Als men namelijk het bolletje in hetzelfde bakje laat zitten, kun je niet zien dat de volgende laag oplost. Dit komt omdat de kleurstof van de vorige laag er nog in zit.

5.5 Resultaten zie bijlage 3

Tijd (uur)	Bolletje 1	Afgifte van laag	Bolletje 2	Afgifte van laag
00.00 (start)	Kleurloos		Kleurloos	
00.15	Roodachtige gloed		Kleurloos	
00.30	Roodachtige gloed		Roodachtige gloed	
01.15	Paars		Roodachtige gloed	
01.30	Nieuwe oplossing		Rood	
02.00	Blauw – Paars		Paars	
02.30	Nieuwe oplossing	Nieuwe oplossing		
03.30	Helder blauw	Blauw – Paars		
03.45	Helder blauw	Nieuwe oplossing		
04.15	Helder blauw	Helderblauw		
09.45	Blauw, beetje rood		Helderblauw	
10.00	Blauw, beetje rood		Blauw, beetje rood	
10.30	Blauw, beetje rood		Blauw, beetje rood	
11.00	Nieuwe oplossing		Blauw, beetje rood	
13.00	Helder rood		Nieuwe oplossing	
14.00	Helder rood		Helder rood	
16.00	Helder rood	Helder rood		

In het groene gebied (0 – 01.30) was het natronloog licht roodachtig gekleurd. Ik vermoed dat de kleurstof die niet goed vast zat aan het polymelkzuur, is opgelost in het natronloog. Dit kan gebeuren omdat het bulk-erosie is, dus het natronloog komt door het hele bolletje. Je zou kunnen zeggen dat dit een soort achtergrond-ruis is.

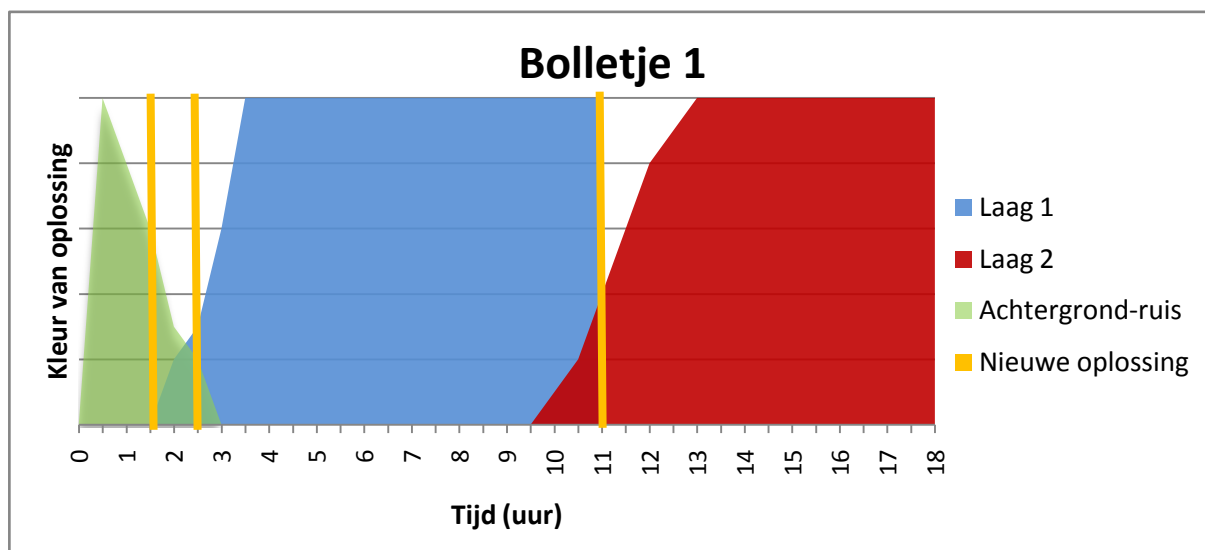


Fig 13. Tabel van kleur oplossing van bolletje 1

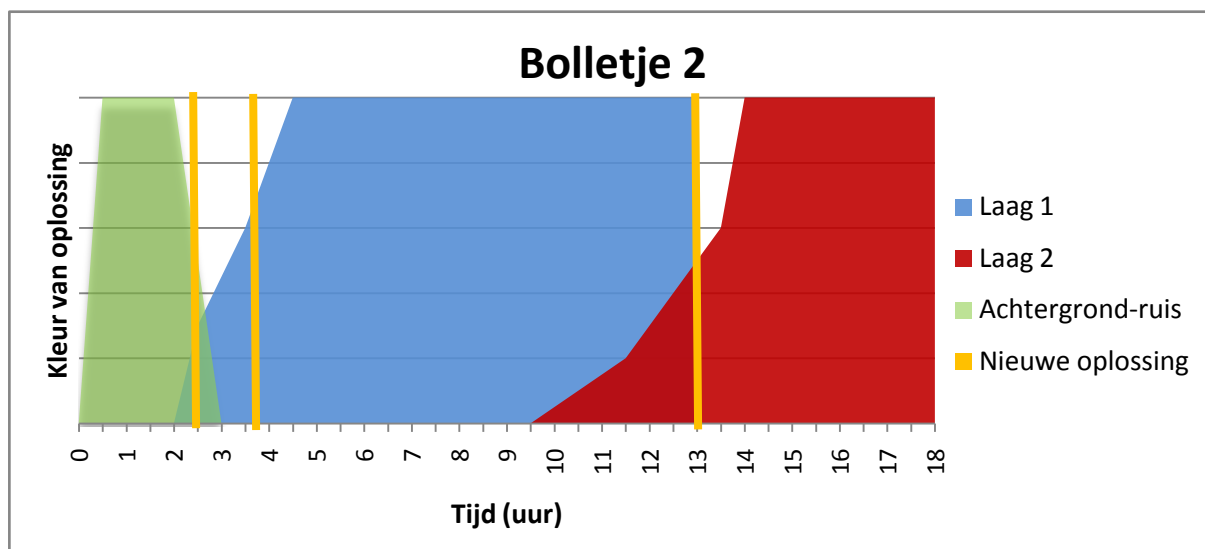


Fig 14. Tabel van kleur oplossing van bolletje 2

Let op: bij de tabel van bolletje 1 en 2 geeft een blauw vlak niet de constante afgifte, maar de kleur. Een blauw vlak tot bovenaan geeft dus niet aan dat hij constant de maximale stof afgeeft, maar de kleur van de natronloog oplossing. Dus af te lezen als volgt; bijvoorbeeld bij bolletje 1 na 10 uur (tijd = 10) is de oplossing blauw gekleurd, met een beetje rood.

Na 7 uur (tijd = 07.00) heb ik de bolletjes eruit gehaald om een andere dag verder te gaan. Ik heb de bolletjes toen afgedept met een papieren doekje (rol van BINAS-lokaal) en daarop was duidelijk de blauwe kleurstof op te zien (zie bijlage 4). De afgifte werkt dus prima.

Bij bolletje 1 was na 3 uur (tijd = 03.00) duidelijk te zien dat een laag aan het oplossen was. Je zag duidelijk deeltjes loskomen van de bol en daarna oplossen. Ook kwam hier meer kleurstof vrij, dan andere tijdstippen.

5.6 Conclusie

In de grafiek is duidelijk te zien dat de lagen in ongeveer 2 uur oplossen.

Laag 1 (blauw) begint bij bolletje 1 na ongeveer 1,5 uur op te lossen en bolletje 2 na ongeveer 2 uur. Laag 2 (rood) lost zowel bij bolletje 1 als 2 na ongeveer 9,5 uur op.

De tijden zijn helaas niet representatief voor gebruik bij de mens. Dit komt omdat ik een natronloog met pH 13.7 heb gebruikt. De pH van een mens is ongeveer 7,4. Maar de werking van het bolletje wordt wel bevestigd, want de pH heeft geen invloed op de werking van het bolletje, maar alleen op de **tijd** waarin de lagen oplossen. Het bolletje zou in het menselijk lichaam dus wel precies hetzelfde doen, alleen duurt het veel langer. Gelukkig is dit te compenseren door PLGA te gebruiken van een kortere ketenlengte. Helaas was dit niet voorradig voor mijn onderzoek.

De *in vitro* test van de "multi-layered sphere" bewijst dus dat het ontwerp goed werkt. Ze geven een dosis medicijn (kleurstof) af na een bepaalde tijd en de verschillende lagen lossen goed na elkaar op. De werking van het bolletje is dus bevestigd!

5.7 Toekomst?



Fig 15. Pipetjes

Nu bewezen is dat het ontwerp werkt, kan er nagedacht worden over de toekomst. Het proces om de bolletjes te maken duurt erg lang en dat maakt het niet zo geschikt voor massaproductie. Bij toeval ben ik erachter gekomen dat er nog een manier is om de bolletjes te maken. Ik wilde namelijk wat opgelost polymelkzuur in een mal doen om zo laag 1 te krijgen (beginbolletje). Hiervoor heb ik toen de bovenkant van een pipetje afgeknipt en daar het polymelkzuur in gedaan. Toen het was uitgedampt, zag ik dat er geen solide massa was ontstaan, maar dat het polymelkzuur als een soort vliesje aan de binnenkant van het pipetje zat. Het was een holle schil van een halve bol. Je zou dus voor massaproductie, halve schillen kunnen maken van verschillende grootte en deze daarna in elkaar stoppen en dicht maken. Het dicht maken zou je kunnen doen doormiddel van smelten. Je zou op deze manier, makkelijk verschillende soorten medicijnen kunnen gebruiken. Elk medicijn heeft namelijk al een voorgemaakte schil, en voor de medicatie van verschillende medicijnen, hoeven alleen maar de schillen in elkaar worden geschoven. Zo kan je dus makkelijk een medicatie op maat maken, zonder dat het een tijdrovend proces wordt.

Een andere manier zou zijn om het ongeveer te doen zoals wij hebben gedaan. Hierbij worden dan meerdere bolletjes van laag 1 in een vloeibaar bad gedoopt van het gesmolten polymelkzuur van laag 2 t/m 4. Maar waarschijnlijk is het erg moeilijk om zo'n polymelkzuur bad constant in gesmolten fase te laten, omdat er ook de kans bestaat dat de verbindingen door de temperatuur worden verbroken.

5 Discussie

6.1 Theoretische deel

Sommige stukken in het theoretische deel waren redelijk moeilijk te maken, omdat er zoveel verschillende onderzoeken over polymelkzuur te vinden zijn. De resultaten van deze onderzoeken liepen heel erg uit een en vaak kwam voor dat ze tegenstrijdige informatie bevatten. Dit komt doordat de eigenschappen van polymelkzuur heel erg variabel zijn, door verschil in soort, ketenlengte, verhouding tussen grondstoffen en toegevoegde stoffen. Doordat ieder onderzoek zijn eigen versie van polymelkzuur had met daarbij de eigenschappen gunstig voor hun onderzoek, was er bijna geen algemeen overzicht te vinden over polymelkzuur.

Ook zijn die onderzoeken meestal bedoelt voor mensen die dezelfde opleiding hebben gehad. Zo stonden de teksten vol met scheikundige en medische termen. Hierdoor waren sommige stukken moeilijk te begrijpen. Hetzelfde geldt voor het feit, dat de onderzoeken meestal zijn geschreven voor mensen die een vergelijkbaar onderzoek doen. Dit betekent dat voor het begrijpen van deze teksten een enorme voorkennis nodig is.

Ik wist dat een overmaat aan zuur op een geconcentreerde plek een ziekteverschijnsel kan opleveren; een abces. Hier ben ik niet helemaal zeker van, want het officieel medisch woordenboek op internet, gaf dit niet als oorzaak van dit verschijnsel. De begeleiders van de Universiteit Nijmegen dachten ook dat het abces was, maar konden dit niet voor 100% garanderen.

6.2 Praktische deel

Het moeilijkste was om de methode te bedenken voor het maken van de bolletjes. Ik heb verschillende manieren uitgetoetst, zoals mallen, uitdampen, verwarmen, etc. Uiteindelijk was de simpelste manier ook de meest nauwkeurige. Helaas denk je meestal pas als laatste aan de simpelste manier.

Ik heb bij de resultaten alleen de tijdstippen genomen waar ook echt een verandering te zien was, anders zouden de resultaten onoverzichtelijk worden. Helaas is op de foto's niet alles even goed te zien.

De "achtergrondruis" ontstaat waarschijnlijk doordat de kleurstof op sommige plekken niet goed aan het polymelkzuur is gehecht. Doordat natronloog overal komt binnen het bolletje, kan de kleurstof makkelijk oplossen en via de vloeistof buiten het bolletje gaan. Waarom de achtergrondruis meer roodachtig is dan blauw, is waarschijnlijk omdat de basische fuchsine kleurstof slechter hecht aan het polymelkzuur dan de methyleen blauw. De achtergrondruis zou voorkomen kunnen worden door hydroxyapatiet aan het bolletje toe te voegen. Deze stof is een soort lijmstof (komt inderdaad ook in het lichaam voor als lijmstof) en verbindt de 2 soorten stof beter met elkaar.

Waarom het bolletje 1 sneller oploste weet ik niet precies, maar waarschijnlijk ligt het aan het PLGA. De het moleculair gewicht daarvan is namelijk gemiddeld, maar er komen zowel langere als kortere ketens in voor. Waarschijnlijk zaten in bolletje 2 langere ketens, die er dus langer over deden om op te lossen. Ook was bolletje 2 iets kleiner. Ik denk niet dat deze factor meespeelt, want het natronloog komt door heel het bolletje en het volume of de oppervlakte heeft dus geen invloed op de hoeveelheid natronloog dat wordt blootgesteld aan het polymelkzuur.

Het is erg moeilijk te zien, wanneer de volgende laag gaat oplossen, voornamelijk omdat de kleurstof van de vorige laag er nog in zit. Het is dan niet zo duidelijk om in een blauwe oplossing net dat beetje rood te zien dat aangeeft dat de volgende laag begint met oplossen.

Dat de lagen niet in een constant interval oplossen, bijvoorbeeld elke laag na 4 uur, is te wijten aan de ketenlengte van het polymelkzuur. Omdat ik het moest doen met het PLGA dat op dat moment voorradig was, heb ik geen verdeling kunnen maken qua ketenlengte. De lagen lossen wel steeds na elkaar op, maar een duidelijk tijdstip was niet haalbaar. Toch heeft het oplossen genoeg bewezen dat het werkt en dat bij verdere productie de ketenlengte wél kan worden veranderd.

Het oplossen van de 2^{de} laag duurde bijna 10 uur. Deze laag had een ketenlengte van ongeveer 7000. Laag 3 had een ketenlengte van 34000, wat betekent dat het dus een aantal dagen zou duren voordat dit is opgelost. Omdat dit zo lang duurde heb ik besloten mijn resultaten te baseren op de 1^{ste} en 2^{de} laag. Ik vind dat dit voldoende bewijs geeft dat het ontwerp werkt.

Op de foto's is de blauwe kleurstof heel duidelijk te zien, helaas de rode kleurstof wat minder. Waarschijnlijk zat er iets te weinig basische fuchsine kleurstof bij. Een andere oorzaak kan zijn, dat er minder basische fuchsine kleurstof aan het bolletje zit, omdat er veel rode kleurstof bij de achtergrond ruis zat. Omdat deze kleurstof dus eerder al is opgelost, zit er nog minder van de basische fuchsine in het bolletje zelf.

7 Logboek

Week	Dag	Aantal uur	Waar	Wat
13	Woensdag	2	Thuis	Kiezen onderwerp
	Vrijdag	1	School	Kiezen onderwerp
14	Woensdag	2	Thuis	Kiezen onderwerp
15	Hele week	2	School / Thuis	Oriënteren op onderwerp
16	Woensdag	3	Thuis	Oriënteren op onderwerp Contact leggen met Universiteit Nijmegen
17	Vrijdag	2	Thuis	Lezen informatie toegestuurd door Universiteit Nijmegen
Zomervakantie				
35	Maandag	2	School	Vorbereiden bezoek Universiteit Nijmegen
	Dinsdag	5	Nijmegen	Bezoek Universiteit Nijmegen voor polymelkzuur, afdeling Toegepaste Biologie
	Zondag	2	Thuis	Uitwerken informatie van bezoek aan Nijmegen Contact leggen met PURAC; PURASORB®
37	Dinsdag	2	Thuis	Maken opdracht 1 ^{ste} beoordelingsmoment
38	Hele week	4	School / Thuis	Bedenken van "het ontwerp". Volgende afspraak gemaakt voor Nijmegen. Lezen informatie toegestuurd door PURAC Schrijven inleiding
39	Hele week	2	School / Thuis	Bedenken van "het ontwerp". Hoe te maken?
40	Maandag	5	Nijmegen	Bezoek Nijmegen, afdeling Biomaterials. Chemische eigenschappen en methode voor het maken van de bolletjes besproken. Volgende afspraak gemaakt.
	Woensdag	1	Thuis	Uitwerken informatie bezoek aan Nijmegen
42	Hele week	3	School / Thuis	Schrijven 1 ^{ste} deelvraag; Paragraaf 1 en 2
43	Hele week	3	School / Thuis	Schrijven 1 ^{ste} deelvraag; Paragraaf 3, 4 en 5
44	Dinsdag	5	Nijmegen	Bezoek Nijmegen, afdeling Biomaterials. Bekijken Drug Delivery Systems. Methode voor het maken besproken en al getest.
	Woensdag	1	Thuis	Bedenken alternatieve methode voor het maken van de bolletjes
46	Hele week	3	Thuis	Schrijven 2 ^{de} deelvraag
47	Woensdag	5	Nijmegen	Bezoek Nijmegen, afdeling Biomaterials. Maken van de polymelkzuur bolletjes.
	Zondag	3	Thuis	Schrijven 3 ^{de} deelvraag
48	Woensdag	1	Thuis	Schrijven 3 ^{de} deelvraag
50	Hele week	2	Thuis	Vorbereiden praktische deel Schrijven van Praktische deelvraag

Kerstvakantie				
4	Woensdag	5	School	Praktische deel in Binaslokaal
	Vrijdag	3	School	Praktische deel in Binaslokaal
	Zaterdag	3	Thuis	Controleren gemaakte deelvragen
	Zondag	2	Thuis	Ordenen tot nu toe verworven resultaten van Praktische deel
5	Dinsdag	6	School	Praktische deel in Binaslokaal
	Woensdag	2	School	Praktische deel in Binaslokaal
	Woensdag	3	Thuis	Uitwerken resultaten Maken conclusie
	Donderdag	3	School	Alles controleren Schrijven discussie en logboek
Totaal aantal uren		88		

8 Bronnenlijst

Afbeelding verantwoording:

- Fig 1. Zelfgemaakt
Fig 2. Zelfgemaakt
Gebruikte informatie uit artikel; PLGA-PEG Block Copolymers for Drug Formulations, Prof. Kang Moo Huh, ea.
Fig 3. De transitie van een fossiel-gebaseerde naar een bio-gebaseerde economie, Prof. Wim Soetaert
Fig 4. Agromaterials: Polymers for the Environment and Medicine, Prof. Milton R. Smith
Fig 5. S spuitgielen, Wikipedia
Fig 6. Polyanhydrides, Wikipedia
Fig 7. Hipco International, Department Material Science and Engineering of MIT
Fig 8. www.puracbiomaterials.com
Fig 9. www.puracbiomaterials.com
Fig 10. Project Huangqiang, School of Material Science and Engineering, Singapore
Fig 11. Project PLGA drug delivery systems, School of Pharmaceutical Science, Genève
Fig 12. Zelfgemaakt
Fig 13. Zelfgemaakt
Fig 14. Zelfgemaakt
Fig 15. www.k-sera.com

Artikels

- 42 Chemische Feitelikheden, oktober 2003
- 10 Chemische Feitelikheden, mei 1994
- PLGA-PEG Block Copolymers for Drug Formulations, Prof. Kang Moo Huh, ea. 2007
- Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 94, no. 9, September 2005
- Injectable PLGA microsphere, W.J.E.M Habraken, ea. 2007
- Journal of Controlled Release 83, T.H. Lee, 2002
- Synthesis of Poly(L+) Lactic Acid) by Polycondensation Method in Solution, Institute of Chemical Fibres, Poland, 2003

Internet pagina's

- <http://www.puracbiomaterials.com>
<http://www.kennislink.nl/web/show?id=149276>
<http://www.composteerbaar.nl/materialen.htm>
<http://www.havovwo.nl/vwo/vsk/bestanden/vsk105iopg1.pdf>
<http://www.dermatoclinic.be/nl/page/polymelkzuur.aspx>
<http://www.drugdeliverytech.com/cgi-bin/articles.cgi?idArticle=152>
http://www.unige.ch/sciences/pharm/fagal/Anglais/projets_EN.html
http://www.fibtex.lodz.pl/43_17_66.pdf
<http://natuurlijkgezond.skynetblogs.be/tag/1/fermentatie>
<http://www.flandersdc.be/view/nl/3303611-Hernieuwbare+materialen+bij+de+autofabricage.html>
<http://www.denico.eu/default.aspx?lc=nl&CatID=75>
http://www.velthuiskliniek.nl/?pub_Id=539

9 Bijlage

Bijlage 1

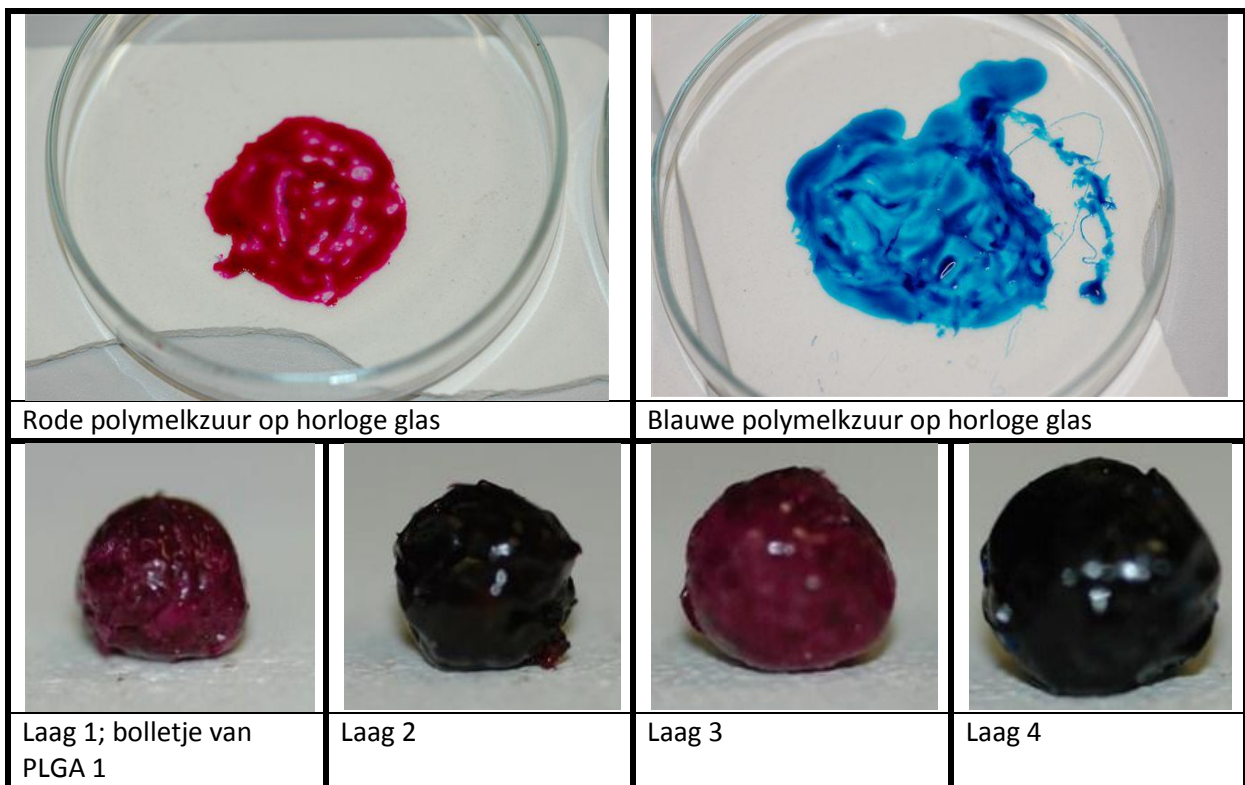
Protocol van PBS (Phosphate Buffered Saline) Nepbloed

PBS

- 137 mMol NaCl 8,0 gr/L
- 13 mMol Na₂HPO₄·2H₂O 2,3 gr/L
- 3 mMol KH₂PO₄ 0,4 gr/L
- pH = 7,2


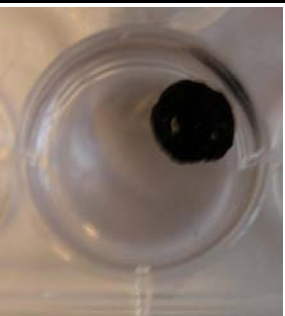
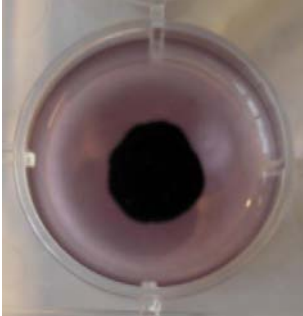
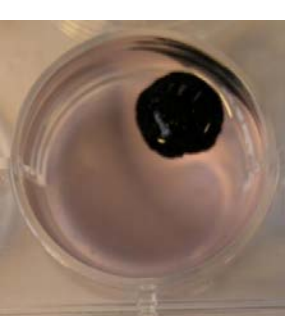



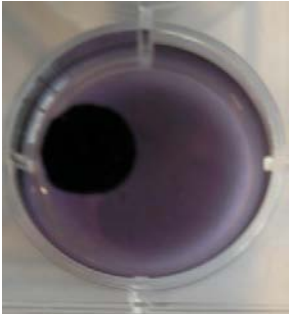

Bijlage 2

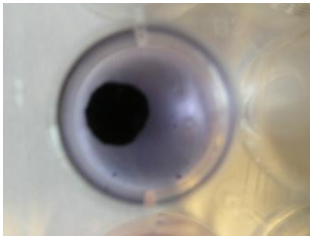
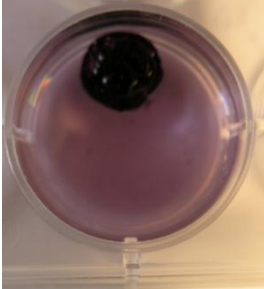

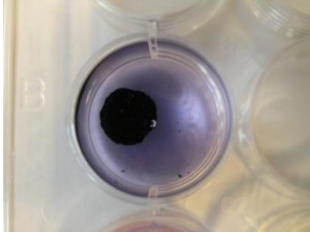


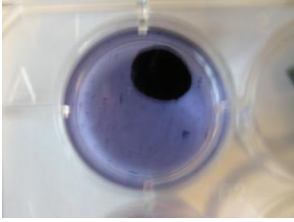
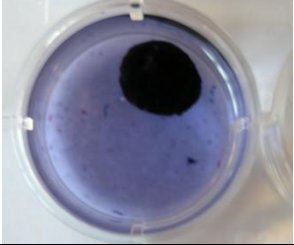
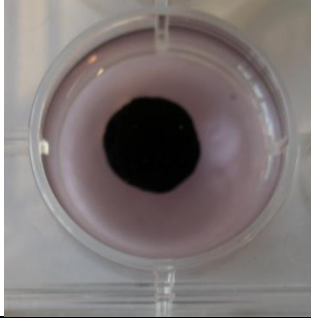
Foto's van het productie proces van mijn ontwerp

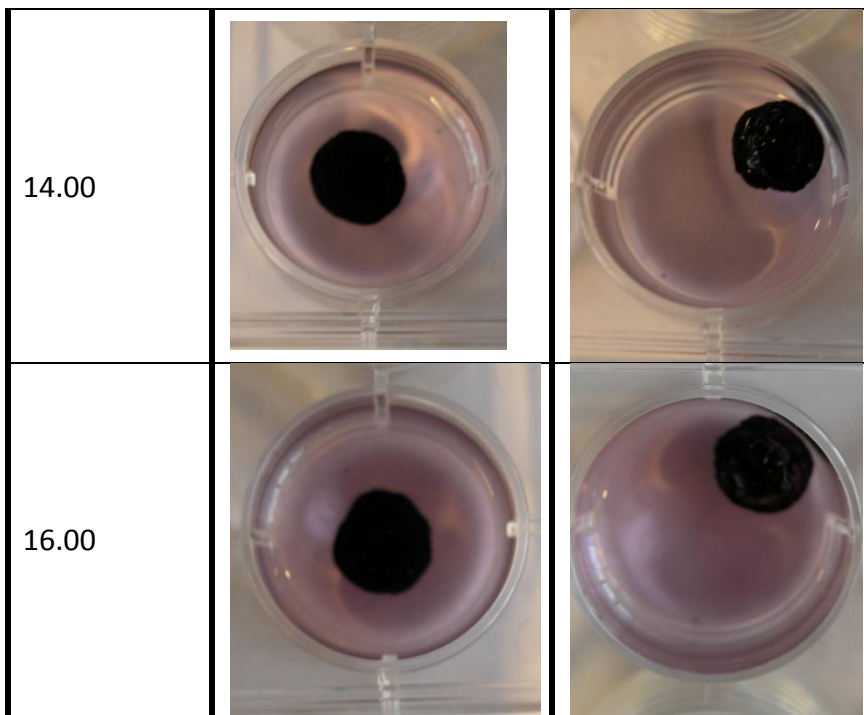


Bijlage 3

Foto's van resultaten

Tijd (uur)	Bolletje 1	Bolletje 2
00.00 (start)		
00.30		
01.15		
01.30	Nieuwe oplossing	
02.00		

02.30	Nieuwe oplossing	Nieuwe oplossing
03.30		
03.45		Nieuwe oplossing
09.45		
10.30		
11.00	Nieuwe oplossing	
13.00		Nieuwe oplossing



Foto's met geen duidelijke verandering zijn weggelaten



Duidelijk kleurverandering

Bijlage 4



Duidelijke blauwe kleurstof op het doekje