

University of Groningen

Stimuli-responsive polymeric composites for advanced controllable biomaterials

Siebenmorgen, Clio

DOI:

[10.33612/diss.1088296277](https://doi.org/10.33612/diss.1088296277)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2024

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Siebenmorgen, C. (2024). *Stimuli-responsive polymeric composites for advanced controllable biomaterials*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.1088296277>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

SAMENVATTING

Tegenwoordig zijn polymeren een integraal onderdeel geworden van het vakgebied van biomaterialen. Het gebruik van polymere matrices in de biomedische sector is uitgebreid en reikt van nanogeneeskunde en geneesmiddelafliftesystemen tot weefseltechniek en medische implantaten. Onderzoek heeft voornamelijk gedurende de afgelopen decennia de enorme mogelijkheden aangetoond om de chemische en fysische eigenschappen van polymeren fijn af te stemmen, waardoor polymere systemen zeer veelzijdig zijn. Dit maakt het uiteindelijk mogelijk om de gewenste functies te ontwerpen, afhankelijk van het beoogde gebruik. Het synthetiseren van op stimuli reagerende polymeren stelt het materiaal in staat om te reageren op veranderingen in de omgeving door conformationele veranderingen te ondergaan. Dit is vooral belangrijk voor toekomstige toepassingen in de precisiegeneeskunde, waar het aanpassingsvermogen van biomedische materialen cruciaal is om complexe gezondheidsuitdagingen onder handen te nemen. **Hoofdstuk I** geeft een korte introductie in polymeren die gebruikt worden voor biomedische toepassingen. Een specifieke focus ligt op de mogelijkheden om verschillende stimulusreacties te integreren in polymere matrices, namelijk fysieke, chemische en biochemische stimuli.

Hoofdstuk II geeft een uitgebreid overzicht van de mogelijkheden om chemische reacties te induceren door toepassing van ultrageluid. Dit nieuw opkomende vakgebied, sonochemie genaamd, biedt enorme mogelijkheden bij het werken onder milde omstandigheden. Het blootstellen van chemische reacties aan akoestische golven leidt tot een versnelling van de reactiesnelheden, verandert de fysische eigenschappen en maakt het mogelijk om reactiepaden te wijzigen. Sonochemie heeft vele toepassingen gevonden in de industrie, variërend van voedselproductie, farmaceutica, cosmetica tot milieusanering. Het overzicht in dit hoofdstuk richt zich op de intrigerende mogelijkheden van het gebruik van ultrageluid in de industrie, met name op het gebied van biogeneeskunde. We laten zien dat echogene toepassingen in de biomedische techniek reiken van verbeterde ultrasone beeldvorming met behulp van contrastmiddelen voor ultrageluid, tot sonodynamische therapie en geneesmiddelafliftesystemen op basis van microbellen.

Gebaseerd op de inzichten verkregen uit **Hoofdstuk II**, hebben we een diacetyleen-gestabiliseerde microbel (diacMB) ontwikkeld die reageert op medisch ultrageluid. De bevindingen worden gepresenteerd in **Hoofdstuk III**. Een met 10,12-pentacodiynisch

zuur (PCDA) gestabiliseerde olie-in-water emulsie, en de daaropvolgende covalente crosslink van diacetyleenbindingen, leidde tot stabiele microdruppelvorming. Deze zeer stabiele microdruppels konden differentiële centrifugatie doorstaan, waardoor de verzameling van een monodisperse emulsie mogelijk werd. Verdere lyofilisatie maakte de integratie van diacMBs in verschillende polymeermatrices mogelijk, variërend van PHEMA-coatings tot polyacrylamide-hydrogels. De laatste toonde een significante verbetering van de echogene visualisatie in vergelijking met de controlegroep, die bestond uit dezelfde chemische samenstelling van de polymeermatrix zonder de integratie van diacMBs. Terwijl diacMBs ingebed in een polyacrylamidehydrogel zelfs bij hoge mechanische index geen geactiveerde demontage vertoonden, begonnen diacMBs gesuspenderd in water te scheuren bij een mechanische index van 0,75. Het ontwikkelde systeem toont veelbelovend echogeen gedrag en dient als basis voor toekomstige experimenten om het potentieel ervan als toekomstige theranostische platform te valideren.

Gebaseerd op de intrigerende mogelijkheden van gestabiliseerde emulsies, richtte **Hoofdstuk IV** zich op dynamisch crosslinked microstructuren gebaseerd op nanogel gestabiliseerde Pickering-emulsies. N-Isopropylacrylamide (NIPAM) nanogels werden gefunctionaliseerd met amine- of ketongroepen. De keton-gefunctionaliseerde nanogels werden gesuspenderd in een organische fase, terwijl de amine-gefunctionaliseerde nanogels in water werden gesuspenderd. Emulsificatie van de niet-mengbare fasen leidde tot dynamisch covalent crosslinked microstructuren door de vorming van iminebinden tussen de amine- en keton-gefunctionaliseerde nanogels. De resulterende fysiochemische eigenschappen van de microstructuur toonden pH-triggerbaar responsief gedrag, waarbij lage en hoge pH-waarden leidden tot de diffusie van de microstructuur, terwijl licht zure omstandigheden stabiele matrices in stand hielden. Het gebruik van nanogels als oppervlakte stabilisatoren voor Pickering-emulsies is voordelig, omdat de synthese van nanogels een hoge controle biedt over de grootte, het temperatuurgevoelig gedrag en hun chemische functionalisatie. Dit maakt het uiteindelijk mogelijk om de resulterende eigenschappen van de microstructuur nauwkeurig af te stemmen, waardoor dit systeem veelbelovend is voor een breed scala aan toepassingen.

In **Hoofdstuk V** vervolgden we ons onderzoek naar dubbel-responsieve op NIPAM-gebaseerde systemen. Door ferromagnetische deeltjes homogeen te integreren via vrije radicalaire polymerisatie binnen het NIPAM-netwerk, hebben we een thermo- en magnetisch responsieve zachte robot gefabriceerd. Deze robot vertoont uitstekende

controle over beide stimuli, wat complexe locomotie mogelijk maakt, zoals het oppakken en loslaten van objecten met behulp van onafhankelijke triggers. Eerst wordt de robot magnetisch geactiveerd in een grijptoestand, en een daaropvolgende temperatuurstijging brengt de robot van een gezwollen naar een in elkaar gezakte toestand, waardoor de robot uiteindelijk in een beveiligde configuratie kan blijven zonder magnetische activering. Door de temperatuurstijging kan de robot in de grijptoestand worden vergrendeld, terwijl hij secundaire bewegingen uitvoert via magnetische activering. Uiteindelijk kan het object worden losgelaten op de doelplaats door de temperatuur te verlagen, waarbij het polymeernetwerk terugkeert naar zijn gezwollen toestand. Deze dubbel-responsieve zachte robot kan met name nuttig zijn voor biomedische toepassingen waar gecontroleerde en programmeerbare reacties cruciaal zijn, zoals bij minimaal invasieve operaties.

Hoofdstuk VI belicht de bevindingen van dit proefschrift en biedt een algemene discussie van de voorgaande hoofdstukken. Toekomstperspectieven worden gegeven over hoe stimuli-responsieve polymeren de verschuiving van gestandaardiseerde naar precisiegeneeskunde kunnen versterken om op maat gemaakte medische oplossingen te bieden.