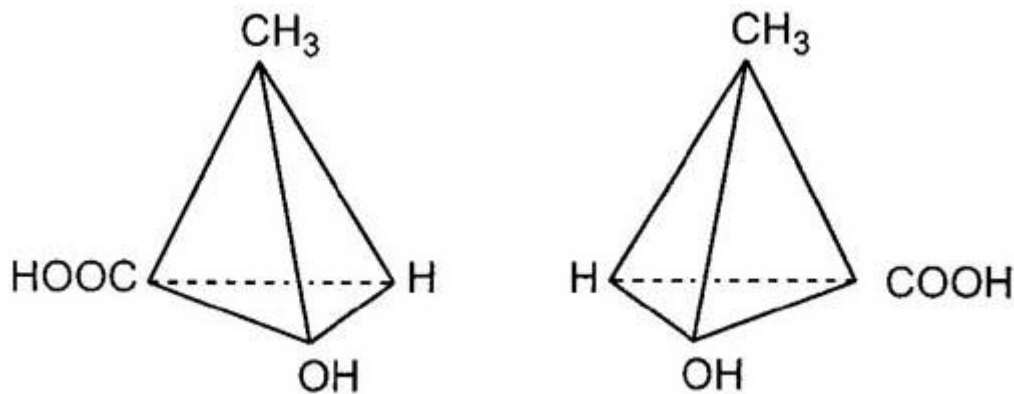


Kennislink artikel 1 oktober 2001

Polymelkzuur: van suiker tot chirurgisch hechtmateriaal

Melkzuur zit – hoe kan het anders – in melk. Vooral in gefermenteerde natuurproducten zoals karnemelk zit veel melkzuur of 2-hydroxypropaanzuur zoals dit zuur officieel heet. Het is een natuurproduct dat tevens voorkomt in de lichaamscellen van mens en dier en daar helpt in de energievoorziening. Een volwassen mens maakt 120-150 gram melkzuur per dag aan.

In 1780 ontdekte de Zweedse chemicus Scheele melkzuur. Vervolgens vond Liebig in 1847 dat melkzuur dat uit spierweefsel werd gewonnen (nu bekend als rechtsdraaiend, L-(+)-melkzuur) niet dezelfde stof was als die uit zure melk (nu bekend als racemisch, een mengsel van L- en D-melkzuur). Het was Van 't Hoff die in 1874 een geometrisch model bedacht en daarmee de verklaring voor de optische activiteit van de twee isomeren van melkzuur (fig. 1). De twee vormen (isomeren) van melkzuur zijn driehoekige piramides die elkaars spiegelbeeld (thans *enantiomeer* genoemd) blijken, zo toonde Van 't Hoff aan.



Figuur 1. Van 't Hoff's tekening van de twee isomeren van melkzuur. Bron: J.A. van Velthuisen/Purac Biochem

De eerste Nederlandse producent in Nederland was in 1931 de Schiedamsche Melkzuurfabriek (SMF) met een productie van 150 ton per jaar. In 1963 werd de fabriek overgenomen. Na diverse naamswisselingen werd in 1982 CSM de enige eigenaar en de naam van de fabriek (inmiddels in Gorinchem) veranderde in de huidige naam PURAC. Het fermentatieproces waarbij suiker door melkzuurbacteriën omgezet wordt tot melkzuur, in aanwezigheid van kalk of krijt (*calciumcarbonaat*) en eerst *calciumlactaat* verkregen wordt, is nog steeds het meest gebruikte proces.



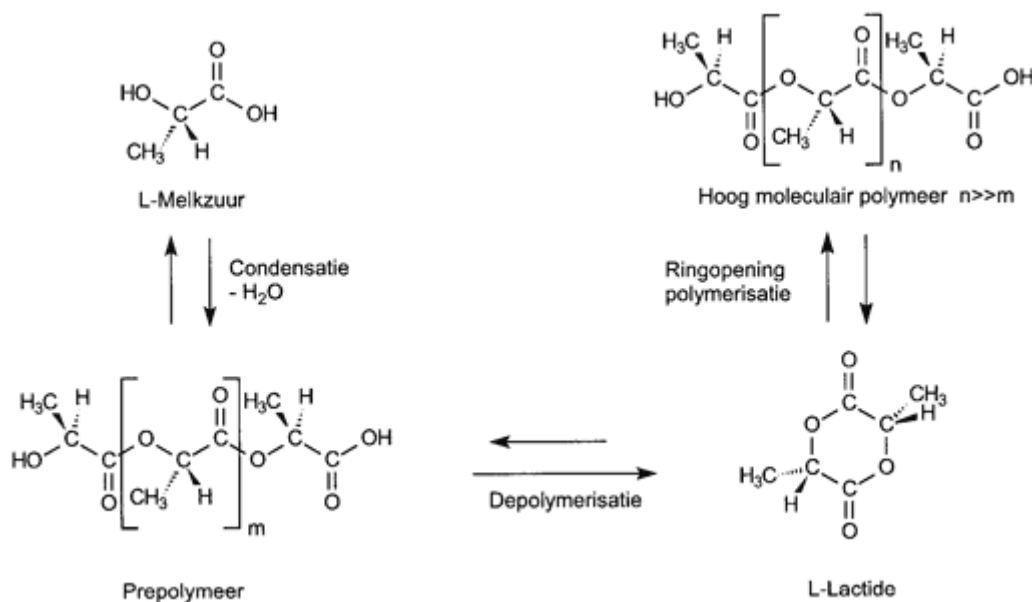
Figuur 2. Schroeven en pinnen gebruikt in de chirurgie.

Spiegelbeeld

Terwijl het industriële melkzuur vroeger een wisselende verhouding van beide spiegelbeelden bevatte, was het een Nederlandse vinding het fermentatieproces zodanig te veranderen dat vrijwel zuiver rechtsdraaiend melkzuur geproduceerd wordt bij PURAC.

Melkzuur en lactaten, zowel de zouten als esters, kennen veel toepassingen: industrieel technische, vooral in levensmiddelen, cosmetische, farmaceutische en medische. De productie groeide van circa 10.000 ton per jaar in 1960 tot meer dan 100.000 in 2000. Deze groei betreft vooral het rechtsdraaiende melkzuur, het lichaamseigen spiegelbeeld, als energiebron en bouwstof. Linksdraaiend melkzuur wordt op een andere manier gemetaboliseerd.

Omdat melkzuur zowel een *carboxylaat* als een *hydroxyl*-groep bevat, kunnen de moleculen met elkaar veresteren. Dat gebeurt al bij het concentreren van de oplossing in water: een 90% oplossing in water bevat slechts 55% monomeer. De rest is aanwezig als dimeer en oligomeren.

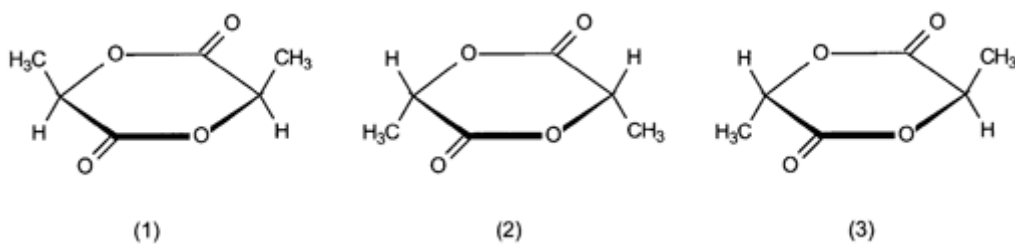


Figuur 3. Bereiding van poly-L-melkzuur door condensatie van L-melkzuur en via L-lactide. Een gelijksoortig schema geldt voor de bereiding van polymelkzuur uitgaande van D-melkzuur of racemisch melkzuur. Uit racemisch melkzuur ontstaat een mengsel van meso-lactide (zowel L- als D-melkzuur in de ring) en D- en L-lactide. De configuraties van de drie stereo-isomeren zijn weergegeven in fig.3, waarbij L- en D-lactide weer spiegelbeelden van elkaar zijn en optische activiteit hebben, terwijl meso-lactide niet meer asymmetrisch is en dus niet optisch actief.

Polymelkzuur kan bereid worden door een directe condensatiepolymerisatie van melkzuur. Daarbij ontstaat water dat verdampt. Aangezien het moeilijk is de laatste restjes water te verdampen, kan hierbij een polymeer met maximaal moleculair gewicht van 2000-5000 bereikt worden. Dit polymelkzuur is een glasachtige massa en wordt gebruikt om het cyclische dimeer, *lactide*, te bereiden.

Chirurgisch bruikbaar

Hoogmoleculair poly(L-lactide) (PLLA) is semi-kristallijn, biodegradeerbaar (afbreekbaar) en thermoplastisch (kneedbaar bij temperatuursverhoging). De ontwikkeling van dit polymeer tot chirurgisch bruikbaar materiaal is begonnen in de USA, maar ook aan de RU Groningen is fundamenteel werk gedaan. PURAC heeft bijgedragen om op commerciële schaal PLLA te produceren voor hecht draad of botschroeven. Het bijzondere aan PLLA en andere afbreekbare polyesters is dat ze lichaamsvriendelijk (biocompatibel) zijn en in het lichaam langzaam oplossen: een watermolecuul wordt opgenomen, gevolgd door hydrolyse van een esterbinding. Implantaten van PLLA worden geleidelijk afgebroken tot polymeren met steeds lager wordend molecuulgewicht. De oligomeren van melkzuur worden uiteindelijk gehydrolyseerd tot de lichaamseigen stof rechtsdraaiend melkzuur. Met andere woorden, hecht draad en ander chirurgisch materiaal hoeft, nadat de wond gedicht is of de botbreuk hersteld, niet verwijderd te worden. Het lost langzaam in het lichaam op.



Figuur 4. Drie isomeren van Lactide: D (a), L (b) en meso (c)

Polymelkzuur met hoog moleculair gewicht heeft de mechanische eigenschappen die vereist zijn voor toepassingen zoals hecht draad, vezels voor beschadigde pezen en kruisbanden, of materialen voor het herstellen van botfracturen, of sportblessures (schroeven voor het vastzetten van een nieuwe kruisband in de knie of 'weerhaakjes' voor reparatie van een gescheurde meniscus). Een niet-medische toepassing is de vervanging van petrochemische plastics. In 1997 is Cargill Dow ontstaan, gericht op productie op grote schaal van polymelkzuur voor degradeerbare plastics, coatings en verpakkingsmateriaal.