

Novel radiopaque biomaterials for spinal surgery

Citation for published version (APA):

Boelen, E. J. H. (2007). *Novel radiopaque biomaterials for spinal surgery*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/2007

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Back pain is a major problem in society, and the costs related to it are enormous. Disc problems and compression fractures are among the most common ailments to the back. With our present knowledge on radiopaque polymers, we hoped to contribute to the field of spinal surgery, by providing orthopaedic surgeons with intrinsically radiopaque biomaterials. Intrinsic radiopacity is essential for completely visualizing an implanted biomaterial. The basis for rendering our biomaterials radiopaque lies with the monomer 4IEMA, which contains covalently bound iodine. This monomer can be copolymerized with other monomers, depending on the desired application.

Chapter 2 deals with a first investigation towards radiopaque hydrogels for nucleus pulposus replacement. Ideally a nucleus replacement mimics the functions and behaviour of the natural nucleus. In an attempt to create radiopaque hydrogels, the iodine-containing monomer 4IEMA was copolymerized with either one of the hydrophilic monomers NVP and HEMA in different ratios. The copolymerization reaction of NVP + 4IEMA was studied in detail using $^1\text{H-NMR}$. It was found that 4IEMA is far more reactive than NVP. For the nucleus prosthesis eight different copolymers were synthesized with 5 – 20 mol% 4IEMA. These copolymers could be swollen in aqueous media to yield hydrogels. The resulting hydrogels were investigated for their water content, cytotoxicity, X-ray opacity, stiffness, rheological properties and hysteresis.

The reactivity ratios of NVP and 4IEMA clarified the polymerization dynamics and explained the mass loss of the NVP-based hydrogels in water. This mass loss is due to the dissolution of NVP oligomers. It was also found that the incorporation of 4IEMA has a significant effect on the water content of the hydrogels, but not on the cytotoxicity; all hydrogels were non-cytotoxic. The X-ray opacity of all swollen copolymers was sufficient for visualizing them in between two vertebrae. The hydrogels with the highest water content came closest to the natural nucleus pulposus in terms of rheological behaviour. The hydrogels containing 5 mol% 4IEMA were in range of the desired stiffness, the others were too stiff for the intended application. All hydrogels displayed hysteresis when subjected to cyclic loading, as does the natural nucleus. From this study we concluded that approximately 5 mol% 4IEMA in combination with either NVP or HEMA results in promising biocompatible, radiopaque hydrogels for replacing the nucleus pulposus.

Consequently, in Chapter 3 we continued the investigation of the radiopaque hydrogels. This time the focus was on biocompatibility *in vivo*, implantability and visualization using X-rays. Copolymers were prepared with 6 mol% 4IEMA and 94 mol% of either NVP or HEMA, indicated by N94 and H94 respectively. The stiffness and swelling of both materials was studied and small discs were implanted in mice. A prototype nucleus prosthesis was lathe cut from N94 and implanted in a lumbar disc of a porcine cadaver. The porcine spine was then visualized using CT and MRI. This study demonstrated the feasibility of our approach, the biocompatibility of the materials and the excellent visibility of the prototype prosthesis *in situ* using either CT or MRI.

Realizing that both N94 and H94 still have their shortcomings, being oligomer dissolution and low swelling capacity respectively, we fine-tuned these materials as described in Chapter 4. To overcome the dissolution of NVP-oligomers from N94, a chemical crosslinker was introduced. Also, NVP, HEMA and 4IEMA were combined in a new terpolymer, in an attempt to combine the high water content of NVP-based hydrogels with the elasticity of the HEMA-based materials. This new terpolymer was also chemically crosslinked. The new crosslinked materials were evaluated and compared to N94 and H94 for an array of relevant properties. The mass loss was significantly reduced for the crosslinked materials and they also seemed to perform better mechanically. Only the water content was somewhat lower than N94. A preliminary fatigue experiment on the new materials suggested fatigue resistance.

Especially the terpolymer has great potential to serve as a functional nucleus prosthesis and it will be evaluated *in vivo* in a suitable animal model in the near future.

In Chapter 5 a switch has been made from the radiopaque hydrogel to a highly radiopaque cement for the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures. This chapter describes the comparison of 2 highly radiopaque cements for use in vertebroplasty or kyphoplasty. One cement was made radiopaque by the incorporation of iodine-containing copolymer in the powder phase of the cement (IO cement). In the other cement, radiopacity was introduced by the addition of barium sulphate (BA cement), as is commonly done in clinical practice. Because the addition of high levels of barium sulphate has raised concerns in the orthopaedic community, the all-polymeric IO cement was developed and compared to BA cement. Both cements were tested for a wide array of relevant properties. For a majority of these properties, the difference between these cements was not significant. Therefore we believe that IO cement is a viable alternative to BA cement for use in vertebroplasty and kyphoplasty.

Samenvatting

Rugpijn is een groot probleem in de samenleving, en de kosten die ermee gepaard gaan, zijn enorm. Problemen met een tussenwervelschijf en compressiefracturen behoren tot de meest voorkomende rugaandoeningen. Met onze huidige kennis van röntgenzichtbare polymeren hoopten we te kunnen bijdragen aan de wervelkolomchirurgie, door orthopedisch chirurgen te voorzien van intrinsiek röntgenzichtbare biomaterialen. Intrinsieke röntgenzichtbaarheid is essentieel voor het compleet in beeld brengen van een geïmplanteed biomateriaal. De basis voor het röntgenzichtbaar maken van onze biomaterialen ligt bij het monomeer 4IEMA, dat covalent gebonden jood bevat. Dit monomeer kan copolymeriseren met andere monomeren, afhankelijk van de gewenste toepassing.

Hoofdstuk 2 behandelt een eerste studie naar röntgenzichtbare hydrogelen om de nucleus pulposus te vervangen. Idealiter bootst een vervanging van de nucleus, de functies en het gedrag van een natuurlijke nucleus na. In een poging röntgenzichtbare hydrogelen te maken, is het joodhoudende monomeer 4IEMA gecopolymeriseerd met een van de hydrofiele monomeren NVP en HEMA, in verschillende ratio's. De copolymerisatie-reactie van NVP + 4IEMA is in detail bestudeerd met $^1\text{H-NMR}$. Hieruit bleek dat 4IEMA veel reactiever is dan NVP. Voor de nucleus prothese zijn acht verschillende copolymeren gemaakt met 5 – 20 mol% 4IEMA. Deze copolymeren konden zwellen in waterige oplossingen tot hydrogelen. Deze hydrogelen zijn onderzocht op hun waterpercentage, cytotoxiciteit, röntgenzichtbaarheid, stijfheid, reologische eigenschappen en hysteresis.

De reactiviteitsratio's van NVP en 4IEMA hielden de polymerisatie-dynamica op en verklaarden het massaverlies van de NVP-hydrogelen in water. Dit massaverlies is het gevolg van het oplossen van NVP-oligomeren. Tevens bleek dat het toevoegen van 4IEMA een significant effect had op het waterpercentage van de hydrogelen, maar niet op de cytotoxiciteit; geen van de hydrogelen was toxisch. De röntgenzichtbaarheid van alle gezwollen copolymeren was voldoende om ze in beeld te brengen tussen twee wervels. De hydrogelen met het hoogste waterpercentage leken reologisch het meest op de natuurlijke nucleus pulposus. De hydrogelen met 5 mol% 4IEMA zaten in het gebied van de gewenste stijfheid, de overigen waren te stijf voor de bedoelde toepassing. Alle hydrogelen vertoonden hysteresis, net als de natuurlijke nucleus. Uit deze studie concludeerden wij dat ongeveer 5 mol% 4IEMA, samen met NVP of

HEMA, resulteert in veelbelovende, biocompatibele, röntgenzichtbare hydrogelen voor het vervangen van de nucleus pulposus.

Vervolgens zijn we in Hoofdstuk 3 verder gegaan met het bestuderen van de röntgenzichtbare hydrogelen. Dit keer lag de focus op biocompatibiliteit *in vivo*, implanteerbaarheid en röntgenzichtbaarheid. Hiervoor werden copolymeren gemaakt met 6 mol% 4IEMA en 94 mol% NVP of HEMA, aangeduid respectievelijk als N94 en H94. De stijfheid en het zwellen van beide materialen is bestudeerd en kleine schijfjes zijn geïmplantéerd in muizen. Een prototype nucleus prothese van N94 werd gemaakt op de draaibank en geïmplantéerd in een lumbale tussenwervelschijf van een varkenskadaver. De wervelkolom werd vervolgens in beeld gebracht met CT en MRI. Deze studie toonde de uitvoerbaarheid van onze benadering, de biocompatibiliteit van de materialen en de uitstekende zichtbaarheid van ons prototype *in situ* met zowel CT als MRI.

Omdat we ons realiseerden dat zowel N94 als H94 nog steeds tekortkomingen hebben, zijnde respectievelijk massaverlies en lage zwelcapaciteit, hebben we deze materialen verder geoptimaliseerd, zoals beschreven in Hoofdstuk 4. Om het oplossen van oligomeren uit N94 te voorkomen, werd een chemische crosslinker geïntroduceerd. Tevens zijn NVP, HEMA en 4IEMA gecombineerd in een nieuw terpolymeër, in een poging het hoge waterpercentage van de NVP-hydrogelen te combineren met de elasticiteit van de HEMA-hydrogelen. Dit nieuwe terpolymeër is ook gecrosslinkt. De nieuwe gecrosslinkte materialen zijn getest op een aantal relevante eigenschappen en vergeleken met N94 en H94. Het massaverlies was aanzienlijk verminderd bij de gecrosslinkte materialen en ze leken mechanisch ook beter te voldoen. Enkel het waterpercentage was iets lager dan N94. Een voorlopig vermoeiingsexperiment leek te duiden op vermoeiingsweerstand.

Voornamelijk het terpolymeër is veelbelovend als functionele nucleus prothese, en dit zal in de nabije toekomst *in vivo* worden getest in een geschikt diermodel.

In Hoofdstuk 5 maken we een omschakeling naar een extra röntgenzichtbaar cement ter behandeling van osteoporotische compressiefracturen in de wervels. Dit hoofdstuk beschrijft de vergelijking van twee extra röntgenzichtbare cementen voor gebruik in vertebroplastie of kyphoplastie. Een cement is röntgenzichtbaar gemaakt door toevoeging van een joodhoudend copolymeër in het poeder van het cement (IO cement), het andere is röntgenzichtbaar gemaakt door bariumsulfaat toe te voegen (BA cement), zoals gewoonlijk gedaan wordt in de kliniek. Omdat in de orthopedische wereld ongerustheid bestaat over de toevoeging van grote hoeveelheden bariumsulfaat, werd het

volledig-polymere IO cement ontwikkeld en vergeleken met BA cement. Beide cementen zijn getest op een aantal relevante eigenschappen. Voor de meeste hiervan was het verschil tussen de cementen niet significant. Daarom denken wij dat IO cement een goed alternatief is voor BA cement in vertebroplastie en kyphoplastie.