



UNIVERSITEIT GENT  
Faculteit wetenschappen  
Vakgroep Organische Chemie

**Synthese en oppervlakmodificatie van poly(carbonaat-  
urethanen) voor biomedische toepassing**

Proefschrift voorgelegd tot het bekomen van de graad:  
Doctor in de Wetenschappen, Groep Scheikunde

Promovendus : Kristof Callewaert, 2004  
Promotor: Prof. Dr. E. Schacht

***“Ingenium res adversae nudare solent, cedare secundae”***

*Talent wordt gewoonlijk onthuld door tegenspoed  
en verborgen door voorspoed.  
(Horatius, Sermones 2, 8, 73/74)*



**UNIVERSITEIT GENT**

**Faculteit Wetenschappen**

**Vakgroep Organische Chemie**

**Onderzoeksgroep Polymeermaterialen**

**Synthese en oppervlakmodificatie van  
poly(carbonaat-urethanen) voor biomedische  
toepassing**

**Proefschrift voorgelegd tot het bekomen van de graad  
Doctor in de Wetenschappen, Groep Scheikunde**

**Kristof Callewaert**

**2004**

**Promotor: Prof. Dr. E. Schacht**

## INHOUDSTABEL

<b><u>HOOFDSTUK I: Situering en doelstellingen van het onderzoek</u></b>	<b>1</b>
<b>I.1. Situering van het onderzoek</b>	<b>2</b>
<b>I.2. Doelstellingen</b>	<b>12</b>
<b>I.3. Referenties</b>	<b>18</b>
<b><u>HOOFDSTUK II: Synthese van amfifiele poly(carbonaat-urethanen)</u></b>	<b>25</b>
<b>II.1. Inleiding</b>	<b>25</b>
<b>II.2. Isocyanaatreacties</b>	<b>28</b>
II.2.1. Mechanisme	28
II.2.2. Reacties van alcoholen en aminen met isocyanaten	29
II.2.3. Nevenreacties	30
II.2.3.1. Cycloadditiereacties	30
II.2.3.2. Reacties met andere protische nucleofielen dan alcoholen en aminen	31
II.2.3.3. Reacties met water	32
<b>II.3. De commerciële bouwstenen</b>	<b>34</b>
II.3.1. De diisocyanaten	34
II.3.2. De ketenverlengers	36
II.3.3. De katalysatoren	38
II.3.4. De macroglycolen	41
<b>II.4. Synthese van de poly(carbonaat-urethanen)</b>	<b>43</b>
II.4.1. Doelstelling	43
II.4.2. Reactieverloop van de poly(carbonaat)urethaan synthese	44
II.4.3. Synthese van het polyethyleenoxide bevattend macrodiol	46
II.4.4. Keuze van de ketenverlenger	48
II.4.5. Strategie voor de incorporatie van polyethyleenoxide-macromonomeren in het polyurethaan	51
II.4.6. Synthese van polycarbonaat prepolymeardiolen	53
II.4.6.1. Historiek	53
II.4.6.2. Literatuuroverzicht omtrent de synthese van alifatische poly(alkyl)- carbonaten	54

II.4.6.3. Synthese van alifatische poly(alkyleen)carbonaten	59
II.4.6.3.1. Synthese van ongeënte alifatische poly(alkyleen)carbonaten	59
II.4.6.3.2. Synthese van geënte alifatische poly(alkyleen)carbonaten	63
<b>II.5. Karakterisering van de poly(carbonaat-urethanen)</b>	<b>71</b>
II.5.1. De polyurethanen met PEO in het harde segment ingebouwd	71
II.5.1.1. Chemische karakterisatie: <sup>1</sup> H-NMR spectroscopie en GPC	71
II.5.1.2. Thermische en mechanische eigenschappen	74
II.5.1.2.1. De ongeënte poly(carbonaat-urethanen)	74
II.5.1.2.2. Invloed van de inbouw van PEO als ketenverlenger op de thermische en mechanische eigenschappen	81
II.5.1.2.3. Amfifiliciteit van de polyurethanen met polyethyleenoxide in het harde segment	84
II.5.2. De polyurethanen met PEO in het zachte segment ingebouwd	90
II.5.2.1. Chemische karakterisatie: <sup>1</sup> H-NMR spectroscopie en GPC	90
II.5.2.2. Thermische en mechanische eigenschappen	92
II.5.2.3. Amfifiliciteit van de polyurethanen met polyethyleenoxide in het zachte segment	94
<b>II.6. Besluit.</b>	<b>96</b>
<b>II.7. Referenties</b>	<b>98</b>
<b><u>HOOFDSTUK III: Oppervlakmodificatie van poly(carbonaat-urethanen)</u></b>	<b>105</b>
<b>III.1. Situering</b>	<b>105</b>
<b>III.2. Inleiding tot de fotopolymerisatie</b>	<b>108</b>
III.2.1. Principes	108
III.2.2. De fotofysische processen	111
III.2.3. Foto-initiatoren	112
<b>III.3. Het foto-enten van polymeersubstraten</b>	<b>117</b>
<b>III.4. Oppervlakmodificatie van polyurethanen</b>	<b>121</b>
III.4.1. Keuze van de foto-initiator	121
III.4.1.1. Antrachinon-2-sulfonaat (AQS)	121
III.4.2.2. Eosine Y(ellowish)	124
III.4.2. Methode en strategie	128
III.4.3. Keuze van het substraat	128
III.4.4. Keuze van de monomeren	130

III.4.4.1. Acrylamide	130
III.4.4.2. Polyethyleenoxide	131
III.4.4.3. AMPS®	133
III.4.5. Foto-enting met antrachinon-2-sulfonaat	136
III.4.5.1. Adsorptie en desorptie van AQS aan het polymeersubstraat	136
III.4.5.1.1. Inleiding	136
III.4.5.1.2. Absorptie van AQS	136
III.4.5.1.3. Desorptie van AQS	138
III.4.5.2. Enting van polyacrylamide met antrachinon-2-sulfonaat	140
III.4.5.2.1. Inleiding	140
III.4.5.1.2. Effect van de co-initiator concentratie	140
III.4.5.1.3. Invloed van de bestralingstijd	151
III.4.5.1.4. Invloed van de monomeerconcentratie	153
III.4.6. Foto-enting met Eosine Y	154
III.4.6.1. Adsorptie en desorptie van Eosine aan het polymeersubstraat	154
III.4.6.1.1. Inleiding	154
III.4.6.1.2. Absorptie van Eosine Y	154
III.4.6.1.3. Desorptie van Eosine Y	157
III.4.6.2. Enting van polyacrylamide met Eosine Y	158
III.4.6.2.1. Inleiding.	158
III.4.6.2.2. Effect van de co-initiatorconcentratie	159
III.4.6.2.3. Invloed van de bestralingsduur	160
III.4.6.2.4. Invloed van de monomeerconcentratie	162
III.4.6.3. Modificatie met polyethyleenoxide	165
III.4.6.4. Modificatie met AMPS en acrylzuur-gebaseerde copolymeren	173
<b>III.5. Excimeerlaser-ablatie voor het inschrijven van gemodificeerde polyurethanen</b>	<b>178</b>
III.5.1. Inleiding	178
III.5.2. Excimeerlasers: principes en eigenschappen	179
III.5.3. Excimeerlaser-ablatie van polymeren	181
III.5.4. Oppervlakstructurering van substraten met potentieel nut bij de ontwikkeling van biosensoren	185
<b>III.6. Besluit</b>	<b>191</b>
<b>III.7. Referenties</b>	<b>193</b>

<b><u>HOOFDSTUK IV: Experimenteel deel</u></b>	<b>206</b>
<b>IV.1. Uitgangproducten</b>	<b>206</b>
<b>IV.2. Gebruikte toestellen</b>	<b>207</b>
<b>IV.3. Experimenten</b>	<b>210</b>
IV.3.1. Hoofdstuk II	210
IV.3.1.1. Synthese van de ketenverlengers	210
IV.3.1.1.1. Synthese van ketenverlenger A (2,2'-bishydroxy oxalamide)	210
IV.3.1.1.2. Synthese van ketenverlenger B	210
IV.3.1.1.3. Synthese van het PEO bevattend macrodiol	211
IV.3.1.1.3.1. Synthese van $\alpha$ -tosyl- $\omega$ -methoxy polyethyleenglycol	211
IV.3.1.1.3.2. Omzetten van het tosylaat naar het diol.	211
IV.3.1.2. Synthese van de prepolymeerdiolen	212
IV.3.1.2.1. Synthese van de ongeënte poly(alkyl)carbonaten	212
IV.3.1.1.2. Synthese van de PEO-geënte poly(alkyl)carbonaten	212
IV.3.1.3. Analyse van de bouwstenen - volgen van het reactieverloop	213
IV.3.1.3.1. Titratie van de prepolymeerdiolen	213
IV.3.1.3.2. Titratie van de diisocyanaten.	213
IV.3.1.3.3. Volgen van het reactieverloop van de polyurethaansynthese.	213
IV.3.1.4. Synthese van de polyurethanen	214
IV.3.2. Hoofdstuk III.	214
IV.3.2.1. Persen van de polymeerfilm en de spincoatprocedure	214
IV.3.2.2. Studie van de adsorptie en desorptie van de foto-initiator	215
IV.3.2.3. De oppervlakmodificatie	215
<b><u>HOOFDSTUK V: Algemeen besluit</u></b>	<b>217</b>
<b><u>APPENDIX I: English Summary</u></b>	<b>218</b>
<b>I. State of the art</b>	<b>218</b>
<b>II. Results and discussion</b>	<b>220</b>
II.1. Synthesis of amphiphilic polyurethanes	220
II.1.1. Synthesis of linear poly(carbonate)urethanes	220
II.1.1.1. Influence of the soft segment: molecular weight of the prepolymer	221
II.1.1.2. Influence of the hard segment: chain extender and diisocyanate	222
II.1.2. Synthesis of PEO-grafted poly(carbonate)urethanes	223

II.2. Surface modification of polyurethanes by photografting	227
II.2.1. Adsorption and desorption of anthraquinone-2-sulphonate and eosin Y on the polyurethane	227
II.2.1.1. Adsorption of eosin Y and anthraquinone-2-sulphonate	227
II.2.1.2. Desorption of eosin Y and anthraquinone-2-sulphonate	228
II.2.2. The photografting of vinylic monomers	229
II.2.2.1. The photografting of Chronoflex AL 80 A with anthraquinone-2-sulphonate, in combination with isopropanol	229
II.2.2.2. The photografting of Chronoflex C 80 A with eosin Y, in combination with <i>N</i> -methyldiethanolamine	232
II.3. Patterning of surface-modified polyurethanes	234
<b>III. Conclusions</b>	<b>236</b>
<b>IV. References</b>	<b>237</b>
<b><u>APPENDIX II: Lijst met publicaties</u></b>	<b>238</b>

### **LIJST MET GEBRUIKTE AFKORTINGEN**

Aac	Acrylzuur
AQS	Antrachinon-2-sulfonaat
Am	Acrylamide
AMPS	2-Acrylamido-2-methylpropaan-sulfonzuur
BD	1,4-Butaandiol
BHOA	<i>N,N'</i> -bis(2-hydroxy-ethyl)oxalamide
DES W en HMDI	4,4'-Methaanbis(cyclohexylisocyaan)
Eosine Y	Eosine Yellowish
HDI	1,6-Hexamethyleen-diisocyaan
MDI	4,4'-Methaanbis(fenylisocyaan)
Mol%	Molprocent
NMDEA	<i>N</i> -Methyldiethanolamine
PCU	Poly(carbonaat-urethaan)
PC	Polycarbonaat
PEO	Polyethyleenoxide
Vol%	Volumeprocent

## DANKWOORD

In deze paragraaf had ik graag een bijzonder woord van dank toegevoegd aan iedereen die heeft bijgedragen aan het tot stand brengen van dit doctoraatswerk. In het bijzonder wens ik mijn promotor, Prof. Dr. Etienne Schacht te danken. Niet alleen voor het beschikbaar stellen van de nodige middelen en de financiering van het onderzoek, maar ook voor het onvoorwaardelijk intellectueel krediet dat ik heb ontvangen. Heel veel dank aan Prof. Dr. G. Geuskens (Dept. Macromol. Chem., ULB), die steeds beschikbaar was voor wetenschappelijk advies en tevens als leescommissaris heeft bijgestaan in de aanmaak van de eindversie van het manuscript. Ook Prof. Dr. D. De Keukeleire (Dept. Geneesmiddelenleer, UG) wens ik te bedanken, die ook de moeilijke taak van leescommissaris op zich heeft genomen, voor het grondig nalezen van deze scriptie. Prof. Dr. R. Baets en zijn medewerker Dr. K. Naessens (Dept. Inform. Techn., UG) dank ik voor hun medewerking in verband met het inschrijven van polymeerstalen en de karakterisatie met de SEM-apparatuur. Ook de vlotte samenwerking met Prof. Dr. L. Vanvaeck (SSIMS-analyse, Dept. Fys. Chem., UA), Prof. Dr. P. VanderMeeren (Statische contacthoekmeting, Dept. Toeg. Anal. & Fys. Chem., UG) en Prof. Dr. P. Rouxhet (Celcompatibiliteitsmeting, Dept. Chem., ULC) wens ik niet te vergeten in dit dankwoord. De rechtsreekse bijdragen van Klaartje De Buyser, Lien Breban en Shirley Werniers, door het uitvoeren van labowerk, mogen zeker niet worden vergeten in dit dankwoord. Het technisch personeel en de glasblazerij, wens ik te bedanken elke vorm van verleende hulp, die heel dikwijls noodzakelijk blijkt voor het al dan niet slagen van experimenten.

Naast alle 'zichtbare' bijdragen zijn er uiteraard een heel aantal mensen die mij op meer indirecte, maar toch bepalende wijze hebben bijgestaan. In het bijzonder wens ik mijn broer, Bart Callewaert, en Guido Debruyne te bedanken voor het beschikbaar stellen van de nodige hard- en software, gebruikt voor het schrijven van dit boek. Voor de 'crash-recoveries' bij computerincidenten werd steeds beroep gedaan op de expertise van Bart, David DeBurggraeve (mijn toekomstig schoonbroer) en mijn collega, Tom Baekelandt. Stefan Vansteenkiste, Roeland Mijnheer, Chris Bécu en Frank Bécu hielpen regelmatig met wetenschappelijk advies, met de bijkomstige vriendschappelijke fundering, waarvoor mijn dankbetuiging. Dr. P. Vanhee, Ing. G. Decraecker, docenten aan De Hogeschool en Dr. A. Vidts, mijn vroegere thesisbegeleidster, moeten worden vermeld voor hun succesvolle inleiding in de polymeerwetenschappen en het wetenschappelijk onderzoek .



Natuurlijk mag de rest van de ‘labo-omgeving’ niet worden vergeten. In de periode van mijn doctoraat was het een plezier om lid te zijn van de onderzoeksgroep polymeermaterialen. Hierin kreeg ik het genoegen samen te werken met mensen die, zowel binnen als buiten het labo, de sociale (en wetenschappelijke) ondersteuning vormden. Deze banden vormen een absoluut criterium voor het succesvol doorlopen van een doctoraat. Zo zal ik altijd met veel vreugde terugdenken aan de tijd in en uit het labo met Wouter Reyntjens, Yves Martelé, Tom Baekelandt, Ilse DePaepe, Mieke Heyde en Geert Jackers. In het bijzonder Yves en Tom, met wie ik respectievelijk 3 en 2 jaar aan het front van de wetenschap heb gestreden. Tevens moet Piet Wildemeersch worden vermeld, voor de aangename coöperatie tijdens mijn onderzoek.

Buiten het labo zijn er ook een aantal mensen die mij gezelschap hielden en steun bezorgden tijdens het doctoreren in Gent. Hierbij denk ik aan Kevin (Huvaere), Joni (wiens achternaam nog steeds onbekend is voor velen), Gunter, Els, Tom (Vanbeirendonck), Tom (Vanrenthergem), Stefaan (Blommaert), Sam, Ives, Bert, Stefaan (Meeuws), Mark, Servaas, Shirley, Caroline, Eline, Petra, Peter, Moh, Bjorn,... Ook veel dank voor de steun aan Stefaan (Lameire), Nick (Depoortere), Laurent (Vandemaele) en Eric (Neirinck), die stabiele, sociale peilers vormden voor en tijdens deze periode.

Een speciaal woord van dank aan Dr. J. Vermeersch, mijn nonkel, voor het leggen van de contacten met Prof. Dr. Schacht, de technisch-wetenschappelijke hulp, en de verscheidene adviezen, vooral op vlak van loopbaanstrategie.

Tot slot wens ik mijn ouders en familie (Bart, Tom, Petra, Sandra, David en Marie-Julie) te bedanken, dankzij hun is dit alles verwezenlijkt. En natuurlijk, mijn vriendin Ellen, voor haar onvoorwaardelijke troost, hulp, vriendschap en zoveel meer.

Kristof,

# **Hoofdstuk I:**

## **Situering en doelstellingen**

## I.1. Situering van het onderzoek

Omdat de gemiddelde leeftijd van de mens in de geïndustrialiseerde landen blijft toenemen, wordt de nood voor vervanging of ondersteuning van slecht of niet functionerende lichaamsonderdelen hoger<sup>1</sup>. Hierbij bieden kunstimplantaten een goed alternatief, maar de complexiteit van het lichaam stelt hoge eisen en aanvaardt niet altijd elk materiaal. In de geneeskunde wordt, sinds de jaren 60, in toenemende mate gebruik gemaakt van materialen, zoals keramieken, metalen en polymeren voor tijdelijke of permanente implantatie in het lichaam<sup>2</sup>.

Deze biomaterialen worden gebruikt in omstandigheden waarin ze gedurende kortere of langere tijd in contact wordt gesteld worden met een complex biologisch milieu. Tijdens hun gebruik zijn vooral de wisselwerkingen aan het grensvlak van het materiaal en de biologische omgeving van belang voor het goed functioneren van het materiaal<sup>3</sup>. Het toepassen van polymeren voor medische problemen is parallel meegegroeid met de ontwikkeling van de polymeren zelf. Tabel I.1 illustreert het geschatte jaarlijkse, kwantitatieve gebruik van polymeren als biomaterialen in de VS (1990) in functie van hun specifieke toepassing.

Toepassing	Jaarlijks gebruikt	Toepassing	Jaarlijks gebruikt
<u>Optisch</u>		<u>Cardiovasculair</u>	
intra-oculaire lenzen	1.100.000	Vasculaire graften	250.000
Contact lenzen	2.000.000	Hartkleppen	75.000
Retinale implantaten	50000	Pacemakers	130.000
Prothesen	5000	Bloedzakken	30.000.000
<u>Reconstructie</u>		<u>Orthopedisch</u>	
Borstprothesen	100.000	Heupen	90.000
Neus, kin	10.000	Knieën	65.000
Tandimplantaten	20.000	Schouders, vingers	50.000
<u>Andere</u>		Oxygenators	500.000
Ventriculaire bijpassen	21.500	Dialyse	16.000.000
Catheters	20.000.0000		

Tabel I.1: Biomedische toepassing van polymeren in de VS : geschat jaarlijks gebruik<sup>2</sup>

Tot midden de jaren '80 werden biomaterialen hoofdzakelijk geselecteerd uit de reeds beschikbare materialen, zoals PVC, PE en metalen<sup>4</sup>. Het ideale biomateriaal werd in deze periode vooral nagestreefd door met 'trial en error' te optimaliseren. Daar interacties tussen

het lichaamsvreemde materiaal en de biologische omgeving dikwijls complicaties met zich meebrachten, richtte het onderzoek zich tot het minimaliseren van deze wisselwerking. Vandaar dat binnen dit onderzoeksstadium, het ‘ideale’ biomateriaal bijgevolg ‘bioinert’ zou zijn<sup>5</sup>.

Later groeide het besef dat volledige bioinertie nooit zou bereikt kunnen worden en dat de interacties tussen biomateriaal en omgeving onvermijdelijk blijken. Dit groeiende besef culmineerde zich in een vernieuwende definitie van biocompatibiliteit<sup>6</sup>.

*‘biocompatibility is the ability of a material to perform with an appropriate host respons in a specific application.’ – DF Williams*

Deze definitie verduidelijkt dat de biocompatibiliteit van een materiaal slechts zinvol beoordeeld kan worden binnen het kader van zijn specifieke applicatie<sup>7</sup>. Zo wordt bijvoorbeeld, intensief onderzoek gevoerd om ongewenste afzettingen van minerale zouten op kunstaders, urinaire en vasculaire catheters en hartkleppen tot een minimum te herleiden<sup>8</sup>. Simultaan wordt eveneens gezocht naar nieuwe materialen die mineraalafzetting bevorderen. Concreet worden hierbij orthopedische toepassingen beoogd, zoals versnelde botregeneratie of een verbeterde kunstheupfixatie door ingroei van natuurlijk botweefsel<sup>9</sup>. Het huidige onderzoek naar biomaterialen is dan ook hoofdzakelijk afgestemd op de bereiding van zogenaamde ‘tailor-made’ materialen, die zeer specifiek afgestemd zijn op een bepaalde functie in het lichaam.

In deze definitie van biocompatibiliteit is eveneens het concept ‘biological safety’ vervat<sup>10</sup>. Zo moeten materialen, die in het menselijk lichaam een schadelijk effect induceren (promotie van tumoren, thrombogeniciteit, hemolyse,...), voor biologische toepassing uitgesloten worden.

Er moet dus aan een aantal vereisten, naar performantie toe, voldaan worden, opdat een materiaal kan worden gebruikt voor het contact met levende systemen. Veel van deze standaarden zijn onder te verdelen in twee hoofdcategorieën: het effect van het organisme op het implantaat en het effect van het implantaat op het organisme.

Deze minimum standaarden bevatten de volgende criteria:

- Het implantaat mag geen oplosbare componenten afgeven in het levende organisme, tenzij dit effectief de bedoeling is, zoals bij gecontroleerde geneesmiddel-afgiftesystemen.
- Het levend systeem mag het implantaat niet degraderen, tenzij dit expliciet gewenst en ontworpen binnen het implantaat. Met degradatie wordt ondermeer hoofd- en zijketenbreuk bedoeld.
- De mechanische en fysische eigenschappen van het polymeer moeten aangepast zijn aan de beoogde functie. (bvb. een tandimplantaat moet de gewenste sterkte hebben, een dialysemembraan moet de goede permeabiliteit bezitten) De verwachte mechanische eigenschappen moeten behouden blijven binnen de duur van applicatie (bvb. significante stressrelaxatie mag niet optreden in elastomeren). Daarbij moet het polymeer verwerkbaar blijven.
- Het materiaal moet biocompatibel zijn, waarbij de hoger vermelde definitie van kracht is, en eventueel kan worden uitgebreid worden met het carcinogeen potentieel van het materiaal en de directe interactie met het immunologisch systeem van de gastheer.
- Het implantaat moet steriliseerbaar zijn.

Vooraleer een potentieel biomateriaal als dusdanig kan gebruikt worden, dient het met succes een aantal testen te doorstaan. Teneinde deze te standaardiseren, werd in 1992 een handleiding opgesteld door de Europese Commissie, gebaseerd op de 'International Standardisation Organisation' (ISO) 10993 normen<sup>11</sup>.

Wanneer een biomateriaal in een complex biologisch milieu wordt geplaatst, zal het oppervlak van onmiddellijk interageren met het lichaam. Wat materialen betreft die geen uitloging vertonen, zullen deze interacties uitsluitend gestuurd worden door de aard van het oppervlak. Een materiaaloppervlak heeft een oppervlakte-energie die kan wijzigen, bijvoorbeeld verlagen, door heroriëntatie van de moleculen aan het oppervlakte of door adsorptie van chemische species op het oppervlak. In beide gevallen wordt de oppervlaktestructuur verschillend van de bulkfase<sup>2</sup>.

Bij implantatie in het lichaam treden een aantal opeenvolgende stappen op. De cellen van het lichaam interageren in het algemeen zelf niet direct met het implantaatoppervlak. Dit komt omdat nagenoeg onmiddellijk aan het grensvlak watermoleculen en ionen worden uitgewisseld tussen biomateriaal en biologische omgeving. Vervolgens treedt het materiaal in wisselwerking met het proteïnen<sup>12,13</sup>, via adhesie als initiële stap. Men schat dat het bloed minstens een 200-tal verschillende proteïnen bevat, elk met hun eigen specifieke functie(s)<sup>14</sup>. Bij de proteïneadhesie zijn de oppervlakte-eigenschappen van het materiaal bepalend. Omdat de conventionele technieken, die enkel informatie leveren over de bulkfase en niet over het oppervlak, binnen dit studiegebied niet voldoen, moeten andere technieken worden aangewend. Tabel I.2 geeft een samenvatting van de meest gebruikte methoden die kunnen gebruikt worden om polymeer-oppervlakken te karakteriseren en zo de aard van het oppervlakte dat de biologische reacties veroorzaakt, te bestuderen.

Deze technieken hebben aangetoond dat verscheidene oppervlakkenkarakteristieken van het polymeersubstraat een rol spelen in de adhesiviteit naar proteïnen toe en, bijgevolg zo ook de wisselwerking tussen implantaat en omgeving. Figuur I.1 geeft een overzicht van de meest bepalende factoren.

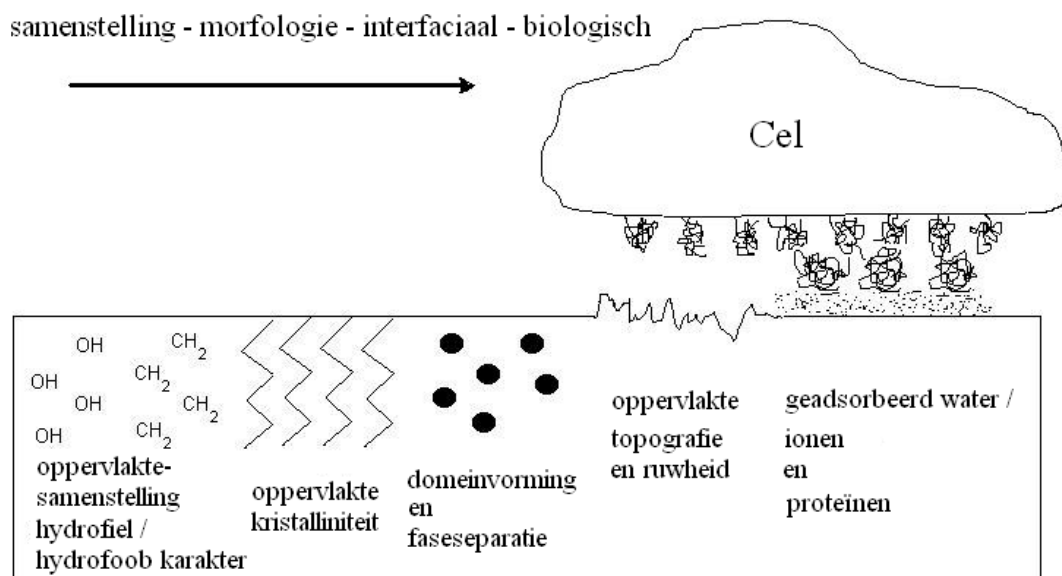
Naast het feit dat de interactie van de proteïnen vooral afhankelijk is van de oppervlakkenkarakteristieken<sup>15</sup>, heeft men ook vastgesteld dat proteïneadhesie hoofdzakelijk een dynamisch proces is<sup>16,17</sup>. In eerste instantie zullen proteïnen die in hoge concentratie aanwezig zijn in het milieu, zoals albumine, interageren met het materiaaloppervlak. Geleidelijk aan zullen deze eiwitten verdrongen worden door proteïnen, die in een geringere concentratie aanwezig zijn, doch een grotere affiniteit vertonen met het oppervlak. Dit fenomeen staat bekend als het 'Vroman effect'<sup>18</sup>.

Naast het type, is ook de conformatie, die bepalend is voor de activiteit van een eiwit, belangrijk<sup>19,20</sup>. De oorspronkelijke driedimensionale structuur van een eiwit kan volledig verloren gaan door interactie met een biomateriaal. Deze wijziging kan op positieve of negatieve manier, de interactie met andere biologische responsen beïnvloeden. In het geval van fibrinogeen is bekend dat adhesie van dit eiwit aan een biomateriaal leidt tot een verhoogde affiniteit van dit gemodificeerd materiaal met bloedplaatjes<sup>21</sup>. Wanneer deze hematocrieten worden geactiveerd, treden er allerhande morfologische wijzigingen op, simultaan met de vrijstelling van verscheidene factoren. De belangrijkste gevolgen hiervan

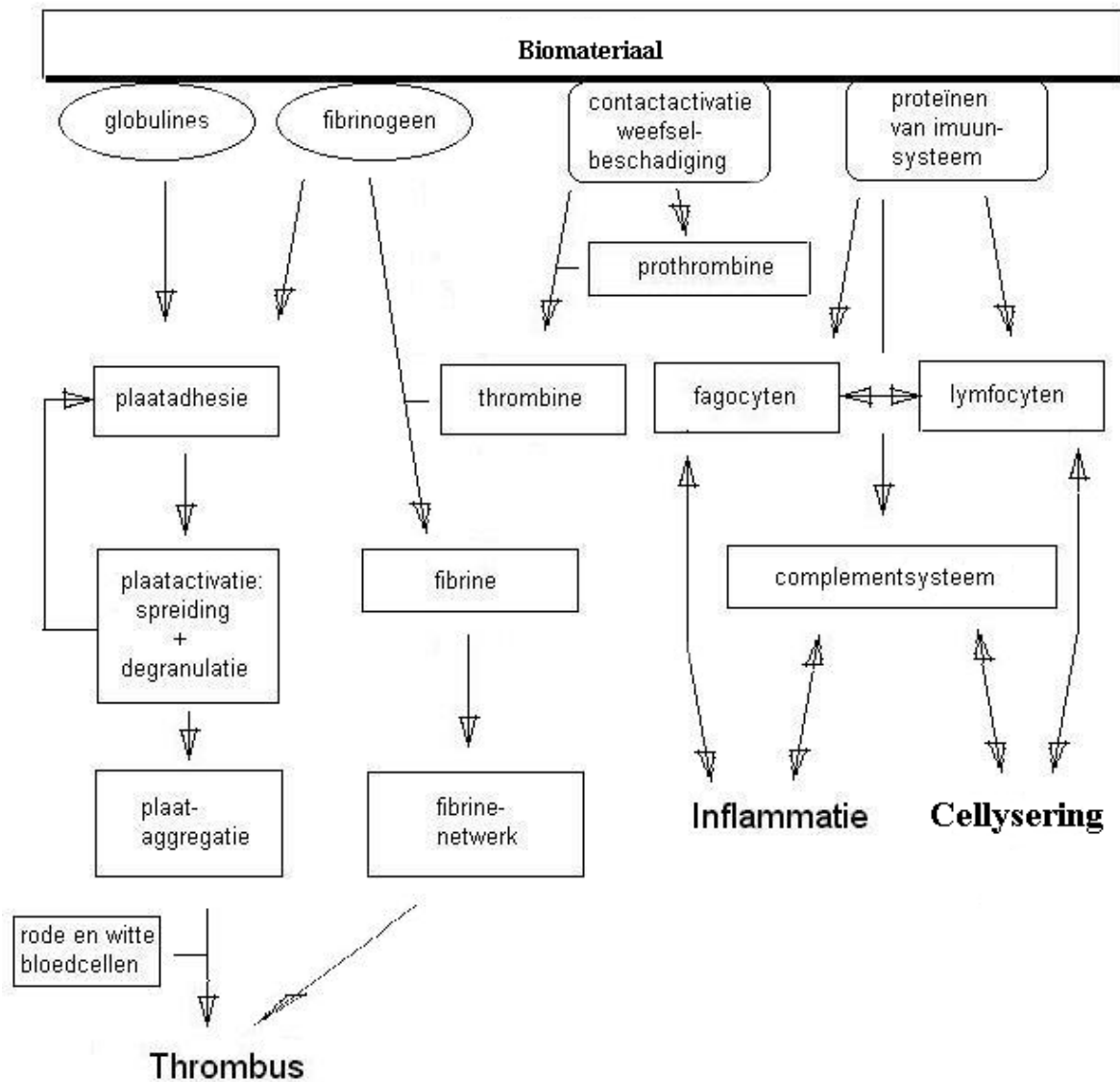
worden voorgesteld in figuur I.2: het ontstaan van een thrombus en activatie van het immuumsysteem<sup>22</sup>.

<u>Optisch-microscopisch</u> Lichtmicroscopie Elektronen microscopie <i>SEM : Scanning electron microscopy</i> <i>AFM : Atomic force microscopy</i> <i>TEM : Transmissie electron microscopy</i> Profielmetrie LEED : Lage energie elektronendiffractie Scanning tunneling microscopie <u>Vibratoire spectroscopie : Infrarood</u> ATR : Attenuated total reflectance DRIFT : Diffuse Reflectance FTIR PPAS : Photoacoustic ERS : External reflectance ELS : Energy loss IETS : Inelastic electron tunneling	<u>Elektronspectroscopie</u> ESCA : Electron Spectroscopy for Chemical Analysis XPS : X-ray Photoelectron Spectroscopy Auger Electron Spectroscopy <u>Ionspectroscopie</u> ISS : Ion scattering RBS : Rutherford backscattering SIMS : Secondary ion mass <u>X-ray emission</u> SEXAFS : Surface Extended X-ray Absorption Fine Structure <u>Thermodynamisch</u> Contacthoek Sorptie-desorptie <i>SPR : Surface Plasmon Resonance</i>
---	--

Tabel I.2: Overzicht van de meest frequente oppervlaktekarakterisatie technieken



Figuur I.1: Factoren die een invloed hebben op de proteïneadhesie en de wisselwerking tussen implantaat en biologische omgeving<sup>2</sup>



Figuur I.2: Interacties tussen biomateriaal en het lichaam<sup>22</sup>

De interactie tussen biomateriaal en proteïnen vindt plaats na enkele minuten na het initiële contact. Nadien volgt een wisselwerking van het materiaal met lichaamscellen (plaatjes, witte bloedcellen) of zelfs eventuele aanwezige micro-organismen<sup>23</sup>. Deze complexe interactie met proteïnen zou de uiteindelijke reactie van het lichaam op het implantaat bepalen<sup>24</sup>. Zowel verspreiding van de cellen (door afvlakking), als beweging over het oppervlak kunnen voorkomen na blootstelling aan een lichaamsvreemd substraat. Na deze initiële gebeurtenissen kunnen cellen beginnen delen, hun beschikbare membraanproteïnen activeren om adhesief (of interactief) te worden naar andere componenten toe, of op een actieve manier reageren met het materiaal door reactieve species op het substraat af te sturen<sup>25</sup>.



Het lichaam zal met een aantal ‘verdedigingsmechanismen’ reageren op het lichaamsvreemd biomateriaal. Bij deze wordt een onderscheid gemaakt tussen:

- Het immuunsysteem is gericht op het neutraliseren van lichaamsvreemde stoffen en bestaat uit twee verschillende delen: een aangeboren en een adaptief immuunsysteem. Het eerste fungeert als eerste verdedigingslijn en is continu actief bij ieder individu<sup>26</sup>. Hierbij wordt de belangrijkste functie vervuld door fagocyterende cellen, die ‘vreemde’ partikels intracellulair kunnen opnemen en vernietigen. Het adaptief immuunsysteem wordt slechts geactiveerd bij het falen van het aangeboren immuunsysteem. Hier maken de lymfocyten bij activatie een eiwit aan, dat antilichaam wordt genoemd en op heel specifieke wijze de niet-lichaamseigen stof kan herkennen. Simultaan wordt een verdedigings-cascade geactiveerd, die leidt tot de vernietiging van het lichaamsvreemd materiaal. Bij een hernieuwde blootstelling reageert het adaptief heftiger en sneller op de stimulans. Voor een succesvolle toepassing van een biomateriaal is het noodzakelijk de activatie van het immuunsysteem tot een minimum te beperken.
- Het complimentensysteem behoort tot het immuunsysteem en omvat een twintigtal eiwitten en celreceptoren<sup>27</sup>. Deze zijn hoofdzakelijk actief bij de opsonatie, celactivatie en de cellyse<sup>26</sup>.
- Inflammatie is de niet specifieke respons op weefselbeschadiging, die geactiveerd wordt na trauma, infectie, binnendringen van vreemde partikels en celdood<sup>28</sup>. Bij inflammatie zal de vasculaire endotheelwand permeabel worden en het bloedvat lokaal verwijden. De fagocyterende cellen kunnen op deze wijze het weefsel binnendringen en door fagocytose de binnendringer onschadelijk maken. Hierbij worden de geïnfecteerde en beschadigde cellen specifiek vernietigd.
- In afwezigheid van een biomateriaal wordt de ‘coagulatiecascade’ geactiveerd bij beschadiging aan de bloedvatwand en voorkomt zo overmatig bloedverlies door de vorming van de thrombus of hemostatische prop die het bloedvat tijdelijk afsluit. Principieel kan dit mechanisme geactiveerd worden door het intrinsieke (Faktor XII) en het extrinsieke pad (Tissue factor)<sup>29</sup>. Uiteindelijk leiden beide paden tot de conversie van het bloedeiwit prothrombine tot thrombine. Dit eindproduct activeert vervolgens fibrinogeen, ook een bloedeiwit, zodat tenslotte een fibrinenetwerk wordt gevormd<sup>30</sup>. Bloedplaatjes, witte en rode bloedcellen worden in het groeiend fibrinogeen netwerk gevangen, waardoor een thrombus ontstaat, die het bloedvat afsluit. Deze wordt in een verder stadium tot oplosbare peptiden afgebroken door plasmine. Naast de beschadiging

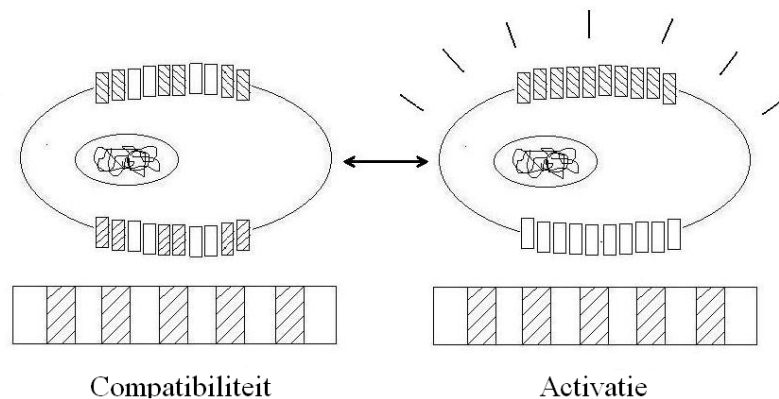
van de bloedvaatwand tijdens de implantatie, als de specifieke interacties met het implantaat zelf, kunnen de coagulatiecascade activeren<sup>31</sup>.

Ook micro-organismen kunnen met een biomateriaal interageren. Kolonisatie van een biomateriaal door bacteriën, eventueel met vorming van een biofilm, geeft aanleiding tot een van de ernstigste klinische complicaties, namelijk biomateriaal geassocieerde infecties<sup>32-34</sup>. Zowel tijdens de implantatie, als door de huid kunnen micro-organismen zich de toegang verschaffen toe het materiaaloppervlakte. De adherende bacteriën kunnen zich binnen een periode van enkele uren aggregeren, delen en biofilmen vormen<sup>35,36</sup>. Deze koloniserende bacteriën vertonen steeds een verhoogde resistentie tegen de werking van antibiotica en het immuunsysteem van de gastheer<sup>37</sup>. Dit fenomeen maakt de verwijdering van het implantaat dikwijls noodzakelijk om een succesvolle bestrijding te garanderen<sup>38</sup>. Onderzoek heeft aangetoond dat ongeveer 45 % van de infecties in het ziekenhuis aan de implantatie of biomedische apparatuur kunnen worden toegeschreven<sup>39</sup>.

Hoewel veel onderzoek verricht werd, is het proces van de proteïne-adsorptie nog niet volledig opgehelderd. Door een beter begrip van dit proces hoopt men de globale biocompatibiliteit van materialen, te optimaliseren. In de literatuur kunnen, omtrent het onderzoek naar meer biocompatibele materialen, in hoofdzaak drie globale strategieën onderscheiden worden.

Een eerste benadering tot de biocompatibilisering van materiaaloppervlakken berust op fysisch-chemische principes. Lyman en medewerkers zijn van oordeel dat hydrofobe oppervlakken een lage vrije oppervlakte energie bezitten en bijgevolg slechts een kleine neiging tot interactie met het waterig milieu zullen vertonen. Deze groep verrichtte dan ook onderzoek op de modificatie van het oppervlak met uitgesproken hydrofobe groepen<sup>40</sup>. Wat de interactie met het bloed betreft, kunnen deze hydrofobe materiaaloppervlakken als bio-inert worden beschouwd<sup>41</sup>. Door Andrade en medewerkers wordt gesteld dat een ideaal bloedcompatibel polymeer een minimale interfaciale vrije energie dient te hebben<sup>42,43</sup>. Polyethyleenoxide (PEO) is een typisch voorbeeld binnen dit concept<sup>44,45</sup>. Het is een polymeer dat met water een kleine interfaciale energie bezit en tevens een grote mobiliteit vertoont. Experimenteel werd reeds aangetoond dat hydrogelen over het algemeen een lager proteïne-adsorptie vertonen dan niet gehydrateerde oppervlakken<sup>46,47</sup>. Recent werd ook veel aandacht besteed aan het concept van het microheterogeen oppervlak. Synthetische

blokcopolymeren met hydrofiele/hydrofobe of amorfe/kristallijne microdomeinstructuren<sup>48</sup>, blijken een goede biocompatibiliteit te bezitten omwille van hun analoge opbouw als cellen en weefsels<sup>41,49-52</sup>. Uit proteïneadsorptie studies blijkt dat proteïnen een voorkeur vertonen voor bepaalde microdomeinen, wat resulteert in een meer geordende adhesie. Deze geordende proteïnelaag zou een inhiberende invloed hebben op de bloedcelactivering door het onderdrukken van de glyco-proteïne – herverdeling op het celmembraan<sup>53</sup> (Figuur I.3).



Figuur I.3: Invloed van de microdomeinvorming op de compatibiliteit

Een tweede benadering tracht het celmembraan zo natuurgetrouw mogelijk na te bootsen. Een biomembraan bestaat hoofdzakelijk uit fosfolipiden, proteïnen en suikers. Chapman en Hayward stelden voor dat materialen op basis van deze componenten een betere biocompatibiliteit zouden vertonen<sup>54</sup>. Experimenteel werd een vertraging in de bloedcoagulatietijd waargenomen bij oppervlakken gecoat met fosfolipiden<sup>55</sup>. In die context situeert zich ook de interesse voor het invoeren van negatieve ladingen aan het oppervlak (met behulp van sulfonaat- en carboxylaatgroepen) naar analogie met de negatief geladen bloedvaatwand<sup>56</sup>. Het effect van negatieve ladingen op de bloedcompatibiliteit werd onder andere bestudeerd door Cooper<sup>57</sup> en medewerkers, die een commercieel polyurethaan modificeerden door middel van propylsulfonaat-groepen. Ze vonden in vitro een sterke reductie van het aantal adherende bloedcellen, evenals een verminderde activering van de bloedplaatjes.

Een interessant alternatief, die de derde benadering omvat, bestaat erin om de oppervlaktekarakteristieken van polymeren te beïnvloeden door het inbouwen van biologisch actieve moleculen (heparine, polypeptiden) aan het polymeeroppervlak. Heparine<sup>58,59</sup> is een

negatief geladen polysaccharide met anti-coagulatie-eigenschappen dat routinematig gebruikt wordt wanneer biomaterialen in contact komen met bloed<sup>43</sup> (vb dialyse). Door het binden van heparinoïden aan een materiaaloppervlak worden biomaterialen met verhoogde anticoagulatie-eigenschappen bekomen<sup>60,61</sup>. Materialen met lage thrombogeniciteit kunnen ook worden verkregen door inhibitoren voor bloedplaat-activatie te fixeren op het materiaal<sup>62</sup>. Endothelialisatie werd eveneens voorgesteld om tot een verhoogde bloedcompatibiliteit van het materiaal te komen<sup>63,64</sup>. Het tripeptide Arg-Gly-Asp (RGD) wordt door endotheelcellen herkend, zodat het binden van deze sequentie aan het oppervlak de endotheelceladhesie verhoogt en het implantaat als bloedvaatwand wordt gecamoufleerd<sup>65,66</sup>.

Uit het voorgaande kan worden afgeleid dat het onderzoek naar geschikte biomaterialen, gezien de enorme complexiteit van het menselijk lichaam en de vele mogelijkheden qua structuur en samenstelling van de polymeren, een grote uitdaging vormt. Dit vergt een multidisciplinaire aanpak waarbij de samenwerkende aanpak van klinici, biologen, histologen en polymeerchemici en fysici noodzakelijk is.

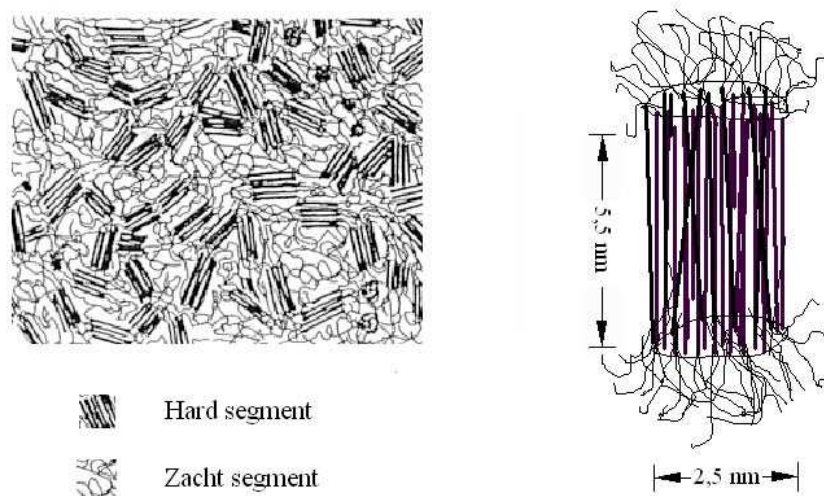
## I.2. Doelstellingen

Het doel van dit werk is een bijdrage te leveren in het onderzoeksgebied van biocompatibele materialen. Om een verband te leggen tussen chemische samenstelling van een polymeer en de daarmee corresponderende (oppervlak)eigenschappen, worden in een eerste deel een aantal polyurethanen met variërende bouwstenen gesynthetiseerd. Het is de bedoeling amfifiele polyurethanen te maken met wijzigend hydrofiel-hydrofoob karakter. Deze worden vervolgens chemisch en fysisch gekarakteriseerd op zowel bulk- als oppervlakeigenschappen. De hieruit voortvloeiende kennis kan een bijdrage leveren tot nieuwe materialen met verbeterde anti-adhesieve eigenschappen. In een tweede luik van dit werk worden biomedische, commercieel gebruikte polyurethanen aan hun hydrofoob oppervlak gemodificeerd. Dit laat toe de oorspronkelijke bukeigenschappen te behouden in de gewenste gevallen. Door het substraatoppervlak te enten met hydrofiele en amfifiele monomeren, worden een lagere interfaciale oppervlakspanning en een significant verminderde proteïneadhesie beoogd. Hiervoor wordt een nieuwe methode ontwikkeld, die, aan de hand van UV-bestraling, toelaat om verschillende vinylmonomeren te enten. Daarmee kan in een latere onderzoeksfase, de relatie tussen oppervlaktekarakteristieken en proteïne- en/of celadhesie, bestudeerd worden om potentieel een beter inzicht te verwerven in de complexe interactie tussen biomateriaal en biologische omgeving.

De interesse voor polyurethanen in medische toepassing betreft hun excellente mechanische eigenschappen, waaronder elastomeer gedrag, hoge treksterkte, lage stress-relaxatie en hun weerstand tegen falen onder invloed van een langdurige cyclische belasting<sup>67,68</sup>. Daarboven bezitten ze een relatief hoge biocompatibiliteit en resistentie tegen afbraak<sup>69,70</sup>. Door met verschillende chemische bouwstenen te werken zijn de eigenschappen van deze materialen richtbaar naar de beoogde applicatie. Polyurethanen werden voor het eerst in de jaren '60 als biomateriaal gebruikt en zijn momenteel aanwezig in een brede waaier van klinische toepassingen zoals het totale artificiële hart, hartkleppen, pace-maker isolatiemateriaal, vasculaire enten en en borstvergrotingsimplantaten. Polyurethaan blokkopolymeren zijn trouwens het meest gebruikte materiaal voor veneuze katheters, aangewend voor het toedienen van medicamenten, voeding en vochtvervanging<sup>71-73</sup>.

Verscheidene types van polymeren kunnen worden geclassificeerd onder de algemene naam 'polyurethaan', dat refereert naar de typische  $-\text{[NHCOO]}-$  repeterende eenheid uit de

hoofdketen. Polyurethaan elastomeren zijn multi-fase blokcopolymeren, bestaande uit een zachte component, het prepolymer segment, en een hard segment, opgebouwd uit de ketenverlenger en het diisocyaanat. De goede mechanische eigenschappen van deze materialen kan worden toegeschreven aan een fase-separatie tussen het zachte segment en de urethaancomponent (hard segment). Het zacht segment draagt bij tot de het elastomeer karakter van het materiaal, terwijl het hard segment op een niet-covalente wijze het polymeer vernet en verantwoordelijk is voor de mechanische sterkte en stijfheid (Figuur I.4). Dergelijke polyurethanen behoren tot de klasse van de thermoplastische elastomeren<sup>71</sup>.



Figuur I.4: Fase-separatie bij gesegmenteerde polyurethanen: vorming van een tertiäre structuur (rechts) en cilindrisch model van een hard domein (links)<sup>74</sup>

De poly(ester-urethanen) werden als eerste materialen op de markt gebracht. Experimentele gegevens toonden echter aan dat deze in sterke mate onderhevig zijn aan hydrolytische degradatie van het zachte segment, zodat ze onbruikbaar bleken voor toepassing met lange termijn<sup>75</sup>. Daarom werden ze in een volgend stadium door de meer hydrolytisch stabiele poly(ether-urethanen) vervangen. Recent is echter aangetoond dat ook deze onderhevig zijn aan oxidatieve degradatiemechanismen, zoals ‘metaalion’ (MIO) oxidatie, auto-oxidatie (AO) en ‘environmental stress cracking’ (ESC)<sup>76-79</sup>. De aanwezigheid van etherbindingen zou deze polyurethaansoort, in aanwezigheid van metaalionen en/of fagocyterende cellen, vatbaar maken voor chemische reacties met vrijgekomen enzymen en oxidantia. Deze biologische afbraak wordt erger als er residuele spanningen aanwezig zijn in het implantaat. Om de

biostabiliteit te verhogen wil men het ethersegment vervangen door andere componenten, zoals poly(butadien)-<sup>80</sup>, poly(dimethylsiloxaan)-<sup>81</sup>, poly(carbonaat)-segmenten<sup>82-87</sup> en alifatische koolwaterstoffen<sup>87-92</sup>. De poly(carbonaat-urethanen) blijken experimenteel veel beter weerstand te tonen tegen *in vitro* hydrolyse<sup>93</sup> en blijken *in vivo* veel stabiel t.o.v. de poly(ether-urethanen)<sup>82-84,87,94</sup>

Ondanks alle bovenstaande argumenten wordt nog steeds intensief onderzoek gevoerd naar de verbetering van de oppervlak-eigenschappen en corresponderende bio- en bloedcompatibiliteit van gesegmenteerde polyurethanen<sup>95,96-98</sup>. Binnen dit onderzoeksdomein kadert dit werk. Hierin wordt de synthese van nieuwe poly(carbonaat-urethanen) beoogd, die een verlaagde adhesiviteit voor proteïnen en micro-organismen vertonen. In de literatuur wordt de rol van polyethyleenoxide (PEO) als anti-adhesief onderstreept<sup>99-104</sup>. Polyethyleenoxide wordt tot op heden aanvaard als één van de meest biocompatibele polymeren<sup>105</sup>. Dit polymeer bezit geen toxiciteit of immunogeniciteit<sup>106,107</sup> en werd door de FDA goedgekeurd voor gebruik in een aantal orale en lokale applicaties<sup>108</sup>. PEO wordt gebruikt om ongewenste biologische reacties te onderdrukken (korte bloedlevensduur van macromoleculen en liposomen, immunogeniciteit en thrombogeniciteit) en frequent aangewend om biomateriaal oppervlak te modificeren. Het is dan ook hier één van de objectieven om poly(carbonaat-urethanen) te synthetiseren, waarin PEO als ent is ingebouwd, en deze te gebruiken als deklaag op de traditionele materialen.

Parallel met de synthese van nieuwe coatingmaterialen, wordt in deze studie ook aandacht besteed aan de modificatie van het substraat zelf. Over het algemeen hebben polymeer-materialen met de gewenste bulkeigenschappen reeds decennia een industriële toepassing gevonden. Hierbij wordt het materiaal gekozen op basis van verscheidene criteria, waarbij de bulkeigenschappen en de verwerkbaarheid verreweg het belangrijkste zijn. De oppervlakeigenschappen van deze materialen blijken dikwijls inefficiënt te zijn. Hoofdzakelijk situeert het tekort zich bij de polariteit van de functionele groepen aan het oppervlak. Meer concreet betekent dit dat haast alle industrieel gebruikte polymeren hydrofoob zijn. Bijgevolg is het moeilijk om deze materialen te hechten aan andere substanties, zoals adhesieven, inktten, verven,.. die zelf vooral polaire componenten bevatten. Om deze problemen te overbruggen werden verscheidene strategieën uitgewerkt om de oppervlakken karakteristieken te sturen zonder de bulkeigenschappen te veranderen<sup>109,110</sup>. Voorbeelden hiervan zijn de modificaties door behandeling met plasma<sup>111,112</sup>, corona<sup>113,114</sup>, vlam<sup>115,116</sup>, hoogenergetische straling zoals  $\gamma$ -<sup>117,118</sup>, elektron- en ion straling<sup>119,120</sup> of, UV en laserbronnen<sup>121,122</sup>.

Ook de biomedische materialen, en ook de polyurethanen, beschikken dikwijls niet over de gewenste oppervlak-hydrofliciteit, zodat reeds veel onderzoek werd verricht naar het gebruik van dergelijke methodes binnen het kader van een optimalisatie van hun biocompatibiliteit. Tabel 3 geeft een overzicht van de meest gebruikte oppervlakmodificaties binnen de biomedische wereld.

I. Fysico-Chemisch	II. Biologisch
A. Fysische depositie of bedekking	A. Pre-adsorptie van proteïnen
B. Directe chemische modificatie	B. Enzyme immobilisatie
C. Grafting*	C. Celkweking
D. Plasmabehandeling	D. Voorbehandeling met bloed
1. Ablatie	
2. Depositie	
Grafting*	
A. Polymere koppelreacties	
B. Ent polymerisatie	
1. Directe grafting	2.3. Fotochemisch
2. Bestraling	2.4. Corona-voorbehandeling
2.1. Gamma straling	2.5. Plasma-voorbehandeling
2.2. Elektronen	2.6. Ozon

Tabel I.3 : Oppervlakmodificatie-methodes voor biomaterialen<sup>123, 124</sup>

Alhoewel er verscheidene oppervlakmodificatietechnieken beschikbaar zijn, biedt fotochemisch geïnduceerde grafting met UV licht een aantal voordelen bieden t.o.v. de andere procedures. Zo grijpt de modificatie slechts plaats tijdens de belichting met een controleerbare dosis lichthoeveelheid en bij kamertemperatuur. De fotochemisch geproduceerde aangeslagen toestanden van de gebruikte initiators zijn zo reactief dat ze bruikbaar zijn voor vele polymere substraten. Bovenop de eenvoud van vereiste apparatuur, is een strikte controle mogelijk over de aard en de kwantiteit van de ingevoerde chemische componenten en/of functionele groepen. Deze procedurekarakteristieken maken UV-geïnduceerde modificatie zeer aantrekkelijk binnen het onderzoeksgebied van de biomedische materialen. Ondanks de voordelen en het brede potentieel wordt deze methode slechts zelden op industrieel niveau gehanteerd, omdat het vereiste onderzoek voor een succesvolle grootschalige toepassing, nog in de beginfase zit.



Met de ontwikkeling van een nieuwe entingmethode binnen dit werk is het dan ook één van de objectieven dit kennisgebied te verruimen. Hierin worden commerciële poly(carbonaat-urethanen) aan hun oppervlak gemodificeerd met hydrofiele vinylmonomeren zoals acrylamide, 2-acrylamido-2-methyl-1-propylsulfonzuur (AMPS), acrylzuur (Aac) en amfifiele polyethyleenoxide acrylaten. De PEO macromonomeren zijn hier gekozen omwille van de hoger vernoemde redenen. Het enten met acrylamide zorgt voor een verlaagde interfaciale spanning en zou het oppervlak een hogere anti-thrombogeniciteit verlenen<sup>125</sup>. AMPS is een vinylmonomeer dat recent steeds meer interesse wekt in de biomedische wereld, hetgeen zich overduidelijk profileert in het aantal patenten<sup>126</sup>. Bovenop het gebruik voor medische elektroden<sup>127-129</sup> en hydrogelsynthese<sup>130-134</sup> blijkt dit product ook aanwendbaar voor de inductie van thromboresistentie<sup>135-137</sup> en microbiële inhibitie<sup>138-141</sup> bij polymeersubstraten. Dit vinylmonomeer bevat een sulfonzure groep, zodat er, samen met acrylzuur, copolymeren kunnen worden geënt met een vaste verhoudingen sulfonaat- en carboxylaatgroepen (pH = 7.4). Heparine, dat een krachtige anti-coagulant van het bloed is, bevat deze groepen in een 7/2 verhouding. Volgens de literatuur zou het enten van een analoog copolymeer uit AMPS en Aac tot verhoogde anti-coagulatie eigenschappen leiden<sup>135,136</sup>.

Het UV-geïnduceerd enten van al deze monomeren, dat een aantal supplementaire voordelen biedt t.o.v. de traditionele modificatiemethoden, vormt een van de hoofdstukken van dit werk. De bijkomstige verregaande oppervlakkaracterisatie met moderne technieken, staat toe om een dieper inzicht te verwerven in de relaties tussen modificatie, vernieuwde oppervlakte-eigenschappen en de corresponderende biologische respons.

Simultaan met dit doctoraatswerk werd, binnen onze onderzoeksgroep een studie gestart omtrent de ontwikkeling van nieuwe polymeermaterialen voor lithografische toepassing<sup>142</sup>. Daarin werden polyurethanen uit verschillende bouwstenen gescand op hun ablatieve eigenschappen en blijken sommige polyurethanen bijzonder geschikt voor het inschrijven van hun oppervlak met UV-excimer lasers<sup>143</sup>.

Excimeerlasers<sup>144-154</sup> zijn gaslasers, die intense, korte ultravioletpulsen genereren, energetisch genoeg om sommige materialen op gecontroleerde wijze weg te ablateren. Excimeerlaserablatie is essentieel een niet-contact structureringsmethode, die kan toegepast worden op verschillende substraten. Deze techniek wordt meestal aangewend in een late fase van een heteroog ontwikkelingsproces voor oppervlak structurering, zoals het introduceren van

micro-optische functies op een opto-elektronische toestel. Typische toepassingen van laser-ablatie zijn “via-drilling” in printing circuit borden, het verwijderen van short cuts in elektronische borden, wire stripping<sup>155</sup>, ontwikkeling van waveguides<sup>156</sup>, microlenzen<sup>157</sup>, alignment structuren in polymeren en het verwijderen van weefsel in medisch georiënteerde toepassingen<sup>158-160</sup>.

De controle over de topografie en de fysisch-chemische eigenschappen van een ingeschreven (lees ‘patterned’) substraat heeft vele toepassingen in het domein van de biosensoren en geneesmiddelenonderzoek, waarbij vooral het gecontroleerde ‘cell patterning’ grote interesse wekt. In de literatuur wordt dit concept vaak omschreven als de ‘precieze controle over de celgroei via modificatie van het materiaaloppervlak’<sup>161</sup>. De modificatie van het substraat kan zowel topografisch, als chemisch gebeuren en wordt ingedeeld in twee types, nl. topografische en fysisch-chemische ‘patterning’. Fysisch-chemische ‘patterning’ refereert naar een substraat met verschillende chemische en/of elektrisch patronen. Bij topografisch ‘patterning’ induceert men een reliëfverandering op het substraat aan de hand van bepaalde technieken.

In dit werk wordt tevens bestudeerd of een combinatie van de twee bovenstaande benaderingsmethoden met de ontwikkelde modificatieprocedures mogelijk is. Deze studie heeft als eerste objectief om cellen op een gecontroleerde manier te laten groeien op een substraat. De hierbij verworven kennis kan bijdragen tot de ontwikkeling van een aantal belangrijke toepassingen in de medische wereld, zoals de ontwikkeling van chipsystemen<sup>162</sup> voor detectie en evaluatie van geneesmiddelenafgifte in de cellen.

### I.3. Referenties

1. Van Blitterswijk C., *Chemisch Magazine*, Juli/Aug. 1996, 287.
2. Ratner B.D., in 'Comprehensive Polymer Science, Pergamon Press, 1<sup>st</sup> ed., Vol. 7, 1989, 201.
3. Piglowski J., Gancarz I., Stanizewska-Kus J., Paluch D., Szymonowicz M., Konieczny A., *Biomaterials*, 15, 1994, 909.
4. Bruck S.D., *Med. Prog. Tech.*, 9, 1982, 1.
5. Kohn J., *Medical Device Technology*, Nov/Dec, 1990, 34.
6. Williams D.F., *Mater. Sci. Technol.*, 3, 1987, 797.
7. Hunt J.A., Flanagan B.F., Mclaughlin P.J., Strickland I., Williams D.F., *J. Biomed. Mater. Sci.*, 31, 1996, 139.
8. Kambic H.E., Marubayashi S., *Chemical and Engineering News*, 14 April, 1986, 31.
9. Doillon C.J., *Scanning Electron Microsc.*, 3, 1981, 1313.
10. Williams D.F., *Medical Device Technology*, Jan-Feb, 1991, 44.
11. ISO 10993-1: 1992 (E).
12. Hoght A.H., Dankert J., Feyen J., *Zbl. Bakt. Suppl.*, 16, 1987, 113.
13. Colton C.K., Wardt R.A., Shaldon S., *Nephrol. Dial. Transplant*, 9, 1994, 11.
14. Schwick G.H., Heide K., *Trends Biomater. Sci.*, 2, 1977, 125.
15. Altankov G., Grinnell F., Groth T., *J. Biomed. Mater. Res.*, 30, 1996, 385.
16. Brash J.L., Thibodeau J.A., *J. Biomed. Mater. Res.*, 20, 1986, 1263.
17. Slack S.M., Bohnert J.L., Horbett T.A., *Ann. NY Acad. Sci.*, 516, 1987, 223.
18. Turbill P., Beugeling T., Poot A.A., *Biomaterials*, 17, 1996, 1279.
19. Williams D.F., Bagnell R.D., in 'Fundamental aspects of biocompatibility', Vol. 2, Williams D.F., (Ed.), Boca Raton, FL: CRC Press, 1981.
20. Ito Y., Imanishi Y., *CRC Crit. Rev., Biocomp.*, 5, 1989, 45.
21. Sevastianov V.I., in 'High Performance Biomaterials', Szycher M. (ED.), Technomic Publications., 1993, 313.
22. Courtney J.M., Lambda N.M.K., Sundaram S., Forbes C.D., *Biomaterials*, 15, 1994, 737.
23. Nojiri C., Okano T., Koyanagi H., Nakahama S., Park K.D., Kim S.W., *J. Biomater. Sci.: Pol. Ed.*, 4, 1992, 75.
24. Lelah M.D., Grassel T.G., Pierce T.A., Cooper S.L., *J. Biomed. Mater. Res.*, 20, 1986, 433.

25. Andrade J.D., Hady V., *Adv. Polym; Sci.*, 79, 1986, 1.
26. Remes A., Williams D.F., *Biomaterials*, 13, 1992, 731.
27. Johnson R.J., *Nephrol. Dial. Transplant*, 9, 1994, 36.
28. Kaplan S.S., *Med. Prog. Technol.*, 20, 1994, 209.
29. Davie A.W., *Thrombosis Haemostasis*, 74, 1995, 1.
30. Vogler E.A., Graper J.C., Harper G.R., Sugg. H.W., Lander L.M., Brittain W., *J. Biomed. Mater. Res.*, 29, 1995, 1005.
31. Forbes C.D., Courtney J.M., in 'Haemostasis and Thrombosis', Bloom A.L., Forbes C.D., Thomas D.P., Tuddenham E.G.D., (Eds), Edinburgh : 3th Edn., Vol. 2, Edinburgh Churchill Livingstone, 1994, 1301.
32. Silver F., Doillon C., in 'Infections Associated with Indwelling Medical Devices', ASM, Washington DC, 1990.
33. Clarke D.E., Raffin T.A., *Chest*, 97, 1990, 966.
34. Edminston C.E., Schmitt D.D., Seabrook G.R., in 'Pathogenesis of Wound and Biomaterial-associated Infections', Wadström T., Elliason I., Holder I.A. (Eds), Springer, London, 1990, 465.
35. Nickel J.C., Gristina A.G., Costerton J.W., *Can. J. Surgery*, 28, 1985, 50.
36. Anwar H., Dasgupta M., Costerton J.W., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 34, 1990, 2043.
37. Naylor P.T., Myrvik Q.N., Gristina A., *Clin. Orthopedics Related*, 261, 1990, 126.
38. Costerton J.W., Lappin-Scot H.M., *ASM News*, 55, 1989, 650.
39. Glaser Z.R., *Pharmacopeial Forum*, 19, 1993, 5035.
40. Lyman D.L., Muir W.M., Lee E.J., *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 11, 1965, 301.
41. Ishikara K., in 'Hydrogels', Peppas E. (Ed), CRC Press Inc., 1993, 89.
42. Andrade J.D., Lee H.B., Jhon M.S., Kim S.W., Hibbs Jr.B, *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 19, 1973, 11.
43. Hsu L.C., *Perfusion*, 6, 1991, 45.
44. Nagaoka S., Nakao A., *Biomaterials*, 11, 1990, 137.
45. Brinkman E., Poot A., van der Does L., Bantjes A., *Biomaterials*, 11, 1990, 5.
46. Norde W., in 'Adhesion and Adsorption of Polymers', Lee L., (Ed.), Plenum Press, NY, 1979, 801.
47. Horbett T.A., Weathersby R.K., *J. Biomed. Mater. Res.*, 15, 1981, 403.
48. Okano T., Kataoka K., Abe K., Sakurai Y., *J. Biomed. Mater. Res.*, 20, 1986, 919.
49. Noishihi Y., *Biomater. Sci.*, 2, 1982, 71.

50. Aoyagi T., Shimada M., Kataoka K., Sakurai Y., Shinihara I., *J. Biomed. Mater. Res.*, 20, 1986, 191.
51. Kawahito K., Tasai K., Murata S., Yamagushi A., Mizuhara A., Adachi H., Ino T., *Artif. Organs*, 19, 1995, 587.
52. Singer S.J., Nicolson G.L., *Science*, 175, 1972, 720.
53. Kataoka K., *Makromol. Chem.* . 9, 1985, 53.
54. Hayward J.A., Chapman D., *Biomaterials*, 5, 1984, 135.
55. Ishikara K., Otha S.I., Yoshikuwa T., Nakabayashi N., *J. Polym. Sci., Part A: Polymer Chem.*, 30, 1992, 292.
56. Sawyer P.N.; *Surgery*, 56, 1964, 1020.
57. Okkema A.Z., Yu X.H., Cooper S.L., *Biomaterials*, 12, 1992, 3.
58. Yu J., Nordman Montelius M., Paulsson M., Gouda L., Montelius L., Ljungh H., *Biomaterials*, 15, 1994, 805.
59. Park K.D., Okano T., Norjiri G., Kim S.W., *J. Biomed. Mater. Res.*, 22, 1988, 977.
60. Kang I., Kwon O.H., Lee Y.M., Sung Y.K., *Biomaterials*, 17, 1996, 841.
61. Ito Y., Liu L.S., Imanishi Y., *J. Biomed. Mater. Res.*, 25, 1991, 99.
62. van der Heiden A.P., Willems G.M., Lindhout T., Pijpers A.P., Koole L.H., *J. Biomed. Mater. Res.*, 40, 1998, 195
63. Ito Y., Imanishi Y., *Critical Rev. Biocompatibility*, 5, 1989, 31.
64. Liu L.S., Ito Y., Imanishi Y., *Biomaterials*, 13, 1992, 50.
65. Piersbacher M.D., Ruoslahti E., *Science*, 238, 1967, 61.
66. Hern D.L., Hubbell J.A., *J. Biomed. Mater. Res.*, 39, 1998, 266.
67. Hayashi K., Takano K., Matsuda T., Umezu M., *J. Biomed. Mat. Res.*, 19, 1985, 179.
68. McMillin C.R., *Artif. Organs*, 11, 1987, 395.
69. Lyman D.J., Knotson K., McNiel B., Shibatani K., *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 21, 1975, 49.
70. Boretos J.W., Pierce W.S., Bair R.E., Lory A.F., Donachy H.J., *J. Biomed. Mater. Res.*, 9, 1975, 327.
71. Lelah M.D., Cooper S.L., in 'Polyurethanes in Medicine', 1986, Boca Raton, Florida, CRC Press.
72. Tyler B.G., Ratner B.D., Castner D.G., *J. Biomed. Mater. Res.*, 26, 1992, 273.
73. Joshi R.R., Underwood T., Frautschi J.R., Philips R.E. Jr, Schoen F.J., Levi R.J., *J. Biomed. Mater. Res.*, 31, 1996, 201.
74. Berger W., Kammer H.W., *Macromol. Chem. Macromol. Symp.*, 12, 1987, 145.

75. Pinchuck L., in 'Problems in General Surgery : Biomaterials', Klitzman B, Lippincot J.B. (Eds), Philadelphia P.A., 1994, 179.
76. Zhao Q., Agger M.P., Fitzpatrick M., Anderson J.M., Hiltner A., Stokes K., Urbanski P., J. Biomed. Mater. Res., 24, 1990, 621.
77. Takahara A., Hergenrother R.W., Coury A.J., Cooper S.L., J. Biomed. Mater. Res., 25, 1991, 341.
78. Stokes K., Coury A., J. Biomater. Appl., 1, 1987, 411.
79. Stokes K., Cobian K., Biomaterials, 3, 1992, 25.
80. Thomas V., Kumari T.V., Jayabalan M., Biomacromolecules, 2, 2001, 588.
81. Takahara A., Coury A.J., Hergenrother R.W., Cooper S.L., J. Biomed. Mater. Res., 25, 1991, 341.
82. Stokes K., Anderson J.M., McVenes R., J. Biomater. Appl., 9, 1995, 321.
83. Szycher M., Reed A., Potter J., J. Biomater. Appl, 8, 1994, 210.
84. Pinchuck L., Kato Y.P., Eckstein M.L., Wilson G.J., MacGregor D.C., Transactions of the 19<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Biomaterials, Charleston, SC, April 28 - May 2, 1993, 22.
85. Coury A.J., Hobot C.M., Slaikou P.C., Stokes K.B., Cahalan P.T., Transactions of the 19<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Biomaterials, Charleston, SC, May 20-23, 1990, 158.
86. Edwards A., Carson R.J., Bowals S., Quist W.C., J. Biomater. Appl, 10, 1995, 171.
87. Capone C.D., J. Biomater. Appl, 7, 1992, 108.
88. Yang C.W., Hwang K.K.S., Cooper S.L., Makrom. Chem., 184, 1983, 651.
89. Li C., Goodman S.L., Albrecht R.M., Macromolecules, 21, 1988, 2367.
90. Yang J.M., J. Membrane Sci., 208, 2002, 105.
91. Vallat M.F., Bessaha N., Schultz J., J. Appl. Pol. Sci., 76, 2000, 665.
92. Yeh .J., Gordon B., Rosenberg G., J. Mater. Sci. Lett., 13, 1994, 1390.
93. Ward R.S., White K.A., Gill R.S., Lim F., Trans. Am. Soc. Artif. Org. Meeting, Washington, 4, 1996, 17.
94. Mathur A.B., Collier T.O., Kao W.J., Wiggins M., Schubert M.A., Hiltner A., Anderson J.M., J. Biomed. Mater. Res, 39, 1997, 246.
95. Brash J.L., Curr. Opin. Coll. Interf. Sci, 1, 1996, 682.
96. Anderson A.B., Novak A.E., Med. Dev. Technol., 13, 2002, 14.
97. Rechavia E., Litvack F., Fishbien M.C., Nakamura M., Eigler N., Catherer. Cardio. Diagn., 45, 1998, 202.

98. Loyd W. A., *Dev. Technol.*, 13, 2002, 8.
99. Nickel J.C., Gristina A.G., Costerton J.W., *Can. J. Surgery*, 28, 1985, 50.
100. Anwar H., Dasgupta M., Costerton J.W., *Antimic. Agents Chemother.*, 34, 1990, 2043.
101. Arciola C.R., Radin L., Alvergnà P., Cenni E., Pizzoferrato A., *Biomaterials*, 14, 1993, 1161.
102. Gristina A.G., *Science*, 237, 1987, 1588.
103. Paulsson M., Gauda L., Larm O., Ljungh H., *J. Biomed. Mat. Res.*, 28, 1994, 311.
104. Fabrizio-Homan D.J., Cooper S.L., *J. Biomed. Mat. Res.*, 25, 1991, 935.
105. Bailey J.F.E., Koleske J.V., in 'Polyethyleneoxide', 1976, Academic Press.
106. Dreborg S., Akerblom E.B., *Crit. Rev. Ther. Carriers Syst.*, 6, 1990, 315.
107. So T., Ito H., Koga T., *Immunol. Lett.*, 49, 1996, 91.
108. Gombotz W.R., Guanghui W., Horbett T.A., Hoffman A.S., *J. Biomed. Mater. Res.*, 25, 1991, 1547.
109. Peng L.S., Wang H., *Polym. Adv. Technol.*, 5, 1994, 809.
110. Ikada Y., Uyama Y., *Lubricating Polymer Surfaces*, Technomic Publications, Lancaster, 1993.
111. Strobel M., Lyous C.S., in 'Plasma Surface Modification of Polymers: Relevance to Adhesion', Mittal K.L., (Ed), VSP, Zeist, 1994.
112. Chan C.M., Ko T.M., Hiraoka H., *Surf. Sci. Reports*, 24, 1996, 1.
113. Briggs D., Kendall C.R., *Int. J. Adhesives*, 2, 1982, 13.
114. Iwata H., Kashida A., Suzuki M., D-Hata Y., Ikada Y., *J. Appl. Polym. Sci.*, 26, 1988, 3209.
115. Briggs D., Woods D.M., Kanieczko I.M., *J. Mater. Sci.*, 14, 1979, 1344.
116. Sutherland I., Brewis D.M., Heath R.J., Sheng E., *Surf. Interf. Anal.*, 17, 1991, 507.
117. Hoffman A.S., *Adv. Pol. Sci.*, 57, 1984, 141.
118. Stannett V.T., *Int. J. Radiat. Appl. Instrum., Part C*, 35, 1990, 82.
119. Klein P.G., Woods D.M., Ward I.M., *J. Polym. Sci., Polym. Phys. Ed.*, 25, 1987, 1359.
120. Wang L., Angert N., Trautmann C., Votter J., *J. Adhesion Sci. Technol.*, 9, 1995, 1523.
121. Owens D.K., *J. Appl. Pol. Sci.*, 19, 1975, 3315.
122. Niino H., Jabe A., *Appl. Phys. Lett.*, 63, 1993, 3527.
123. Hoffman A.S., *Macromol. Symp*, 101, 1996, 443.
124. Uyama Y., Kato K, Ikada Y., *Adv. Polym. Sci.*, 137, 1998, 1.
125. Fujimoto K., Tadokoro H., Ikada Y., *Biomaterials*, 14, 1993, 442.
126. AMPS® Bibliografie, The Lubrizol Company, <http://www.lubrizol.com>.

127. WO 98/19311, Perrault J.J. Cardtronics Systems Inc.
128. US 4,581,821, Calahan P.T., Coury A.J., Medtronic Inc.
129. US 5,674,275, Mdruk M.J., Tang J., Graphics Control Corp.
130. US 4,909,244, Quarfoot A.J., Hyla P.H., Patience D., The Kendall Company.
131. US 5,480,717, Kundel N.K., Johnson and Johnson Consumer Product Inc.
132. US 4,300,820, Shah K.R., The Kendall Company.
133. US 4,593,053, Jevne A.H., Vegoe B.R., Holmblad C.M., Cahalan P.T., Medtronic Inc.
134. US 4,768,523, Calahan P.T., Jevne A.H., Coury A.J., Kallok M.J., Lifecore Biomedical Inc.
135. US 5,278,200, Coury A.J. Keogh J.R., Hobot C.M., Howland W., Medtronic Inc.
136. US 5,429,618, Keogh J.R., Medtronic Inc.
137. US 5,344,455, Keogh J.R., Hobot C.M., Eaton J.W., Jevne A.H., Bergan M.A., Medtronic Inc.
138. US 4,412,024, Klein K., Bator P.E., Pact H.H., Henkel Corporation.
139. US 4,695,453, Tuominen F.W., Maier H.K., Howland W.W., Henkel Corporation.
140. US 4,891,216, Kross R.D., Zamojcin C.A., Alcide Corporation.
141. US 4,126,631, Lundmark L.D., Melby A., Chun H., General Mills Chemicals Inc.
142. Martelé Y., in 'Ontwikkeling en ablatie van thermische en fotodegradeerbare polymeren voor lithografische toepassingen', Doctoraatsthesis UGent, 2004.
143. Martelé Y., Callewaert K., Swennen I., Naessens K., Baets R., Van Speybroeck V. , Waroquier M., Van Aert H., Dierickx P., Schacht E., *Polym. Int.*, 51, 2002, 1172.
144. Boyd I.W. in 'Laser Processing of Thin Films and Microstructures.', Springer, 1987.
145. Bauerle D. I 'Chemical Processing with lasers.', Springer, 1986
146. Brannon J., *IEEE Circuits Dev.*, 13, 1997, 11.
147. Ashby C.I.H., *Thin Solid Films*, 218, 1992, 252.
148. Houle F., *Appl. Phys.: Part A*, 41, 1986, 315.
149. Srinivasan R., Braren B., *Chem. Rev.*, 89, 1989, 1303.
150. Miller J.C., Haglund R.F., 'Laser Ablation-Mechanisms and Applications', Vol. 389 of *Lecture Notes in Physics*. Berlin: Springer, 1991. Proceedings of a Workshop in Oak Ridge, TN.
151. Rothschild M., Ehrlich D., *J. Vacuum Sci. Technol. B*, 6, 1988, 1.
152. Osgood R.M., *Ann. Rev. Phys. Chem.*, 34, 1983, 77.
153. Ehrlich, D., Tsao, J. *J. Vacuum Sci. Technol. B*, 1, 1983, 969.
154. Braren B., *Optics and Photonics News*, 3, 1992, 20.



155. Brannon, J.H., Tam, A.C., Kurth, R.H. *J. Appl. Phys.*, 70, 1991, 3881.
156. Booth B. L., Hohman J. L., Keating K. B., Marchegiano J.E., Witman S.L., *Abstr. Pap. Am. Chem.*, 202, 1991, 175.
157. Lazare S., Lopez J., Turlet, J.-M., Kufner M., Kufner S., Chavel P., *Appl. Opt.*, 35, 1996, 4471.
158. Wang X., Leger, J. R., Rediker R. H., *Appl. Opt.*, 36, 1997, 4660.
159. Vainos N. A., Mailis S., Pissadakis S., Boutsikaris L., Parmiter P.J.M., Dainty P., Hall T. J., *Appl. Opt.*, 35, 1996, 6304.
160. Mihailov S., Lazare S., *Appl. Opt.*, 32, 1993, 6211.
161. Willner I., Riklin A., Shoham B., Rivenson D., Katz, E. *Adv. Mater.*, 5, 1993, 912
162. Obeng Y.M., Laing M.E., Friedli A.C., Yang H.C., Wang D., Thulstrup E.W., Bard A.J., Michl J., *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 1992, 9943.

## **Hoofdstuk II:**

### **Synthese van amfifiele poly(carbonaat- urethanen)**

## II.1. Inleiding

Alhoewel voor de synthese van polyurethanen een diversiteit aan methoden voorhanden is, blijft de productie ervan hoofdzakelijk gebaseerd op de reactie van di- of polyolen met di- of polyfunctionele isocyanaten.

Isocyanaten zelf en hun fundamentele reactiemogelijkheden zijn reeds meer dan een eeuw bekend<sup>1</sup>. Zo bereidde Wurtz in 1849 monoisocyanaten en liet deze vervolgens reageren met primaire alcoholen en secundaire aminen ter vorming van een urethaan en een gesubstitueerde ureaverbinding<sup>2</sup>. Toch duurde het tot 1937 vooraleer Otto Bayer (IG Farbenfabriken) de ‘diisocyanaat polyadditie methode’ ontwikkelde om tot de bereiding van polyurethanen en andere isocyanaat-gebaseerde polymeren te komen<sup>3,4</sup>. Dit onderzoek was gericht op het vinden van een materiaal dat kon concurreren met de door Carothers en medewerkers ontwikkelde polyamide (Nylon) van Du Pont, zonder te interfereren met de overeenkomstige patenten. Oorspronkelijk leidde dit tot de ontwikkeling van polyureas op basis van 1,6-hexamethyleendiisocyanaat en 1,6-hexamethyleendiamine. Deze bleken echter vanwege hun hoge smeltemperatures moeilijk bruikbaar voor de aanmaak van vezels en kenden dus een beperkt succes. In verder stadium werden de diaminen vervangen door diolen en werden taaiere polyurethaan thermoplastics bekomen.

Het lineaire polymeer op basis van 1,4-butaandiol en 1,6-hexamethyleendiisocyanaat werd gecommmercialiseerd onder de naam Perlon U, maar kende een gering succes, daar de technologie om hiervan flexibele films en vezels te produceren slechts jaren later volgden<sup>5,6</sup>. In dezelfde periode werden door Slack en medewerkers flexibele polyurethaan materialen met een laag smeltpunt bereid op basis van polyesterdiolen<sup>7</sup>. Analoog onderzoek werd uitgevoerd door Christ en Handford<sup>6</sup>. De eerst ‘high strength’ polymeren werden bekomen door toevoegen van kleine hoeveelheden triol aan de samenstelling<sup>8</sup>.

In 1950 werd door de IG Farbenindustrie een urethaanrubber op basis van aromatische isocyanaten en polyesterdiolen geïntroduceerd onder de naam Vulcollan<sup>9</sup>. In het midden van de jaren ‘50 werden poly(ether-urethanen) op basis van propyleenoxide, ethyleenoxide<sup>10</sup> en tetramethyleenoxide<sup>11,12</sup> ontwikkeld. Tijdens de jaren ‘60 werden de eerst commerciële thermoplastische urethaan elastomeren in de handel gebracht.

Door hun goede mechanische eigenschappen en hun relatief goede biocompatibiliteit werden de polyurethanen snel geïntegreerd in het toepassingsgebied van de biomaterialen<sup>13</sup>. ‘Biomer<sup>TM</sup>’ was één van de eerste biomedische polyurethanen, in feite een familie van polyether(urea)urethanen, waarvan de samenstelling oorspronkelijk gepatenteerd werd voor de Lycra<sup>TM</sup> vezels door Du Pont de Nemours in 1960 (Steuber)<sup>14</sup> en later door Ethicon, Inc. Biomer<sup>TM</sup> werd voor het eerst als biomedisch elastomeer geëvalueerd in Science door Boretos en Pierce in 1967<sup>15</sup>. Dit materiaal kreeg algemene erkenning tengevolge van de hoge elasticiteit en streksterkte<sup>16</sup>, de grote weerstand tegen fatigue<sup>17</sup>, de fysiologische aanvaarding<sup>18</sup>, de hoge bloedcompatibiliteit<sup>19,20</sup>, de hydrolytische stabiliteit<sup>21</sup> en de *in vitro* stabiliteit<sup>22</sup>. De Biomer<sup>TM</sup> materialen bevatten 1,2-ethyleendiamine als ketenverlenger en dus ureabindingen, die de thermoplasticiteit bij hoge verwerkingstemperaturen van de smelt verlagen. Dit maakte het materiaal ongeschikt voor casting en toepassingen waarbij ‘coating’ en ‘dipping’ vanuit oplossing vereist was, zodat deze polymeersoort in 1991 uit de handel werd genomen.

Om dit probleem tegemoet te komen, ontwikkelden Nyilas en medewerkers een product op basis van polydimethylsiloxaan, dat vanuit oplossing goed bruikbaar is<sup>23</sup>. Oorspronkelijk werd dit verhandeld onder de merknaam Acvothane, maar wordt het heden Cardiothane<sup>TM</sup> genoemd. De doorbraak voor TPU’s op basis van polyethers, kwam eind de jaren ‘70 door de introductie van Pellethane® 2363 door Upjohn Co. Deze serie polyetherurethanen met verschillende hardheden werden speciaal voor biomedische toepassingen ontwikkeld<sup>23</sup> en later gebruikt voor de aanmaak van vasculaire catheters, bloedzakken, implantaten in zowel zacht als hard weefsel en een aantal andere componenten van medische apparatuur. Als antwoord kwam Vialon® hierop (Deseret Medical Inc.), een familie polyurethanen, speciaal ontwikkeld voor catheters, die na implantatie een gecontroleerd afname van de hardheid vertoonden, om de abrasie met de bloedvaatwanden te verminderen. Zowel de Pellethane® als de Vialon® polymeren hadden 4,4’-methyleen bis(fenylisocyanaat) (MDI) als bouwsteen, waardoor ze onderhevig waren aan vergeling bij blootstelling aan daglicht. Om deze tekortkoming te compenseren, introduceerde men de alifatische diisocyanaten.

Szycher en medewerkers ontwikkelden Tecoflex in 1979, een nieuwe familie TPU’s, op basis van het cycloalifatische, gehydrogeneerde MDI<sup>24-26</sup>. Om de performantie en duurzaamheid van de TPU’s te verhogen, werden alternatieve bouwstenen ingebracht, zoals een tweede

zachte segment. Het gebruik van polytetramethyleenoxide samen met polyethyleenoxide laat toe materialen te synthetiseren met een afgebakende hydrofliciteit/hydrofobiciteits balans, die een verhoogde heamocompatibiliteit en oppervlaktegladheid bezitten<sup>27</sup>. Poly(ester-urethanen) werden gebruikt als materiaal voor catheters, maagballonnen en prothesen, maar ze bleken in zuur milieu onstabiel<sup>28</sup>. Ook het ethersegment van de poly(ether-urethanen) bleek op lange termijn oxidatieve degradatie te vertonen in *in vivo* omstandigheden<sup>29-32</sup>. Om dit effect te reduceren werden antioxidantia als additief toegevoegd, zoals bijvoorbeeld Santowhite<sup>33</sup>, maar werden ook alternatieven gezocht voor het ether segment. Zo werden polydimethylsiloxanen ingebracht om de duurzaamheid te verbeteren en de proteïne-adhesie te reduceren<sup>34</sup>.

Dit zijn slechts enkele voorbeelden van de duizenden technische en wetenschappelijke publicaties die de jongste decennia zijn verschenen omtrent deze vernieuwende biomaterialen. Deze zijn uiteraard niet samen te vatten binnen dit werk, maar voor achtergrondinformatie omtrent vernieuwingen wordt verwezen naar de werken van Plank<sup>35,36</sup> en Pinchuk<sup>37</sup>. Momenteel is een verscheidenheid aan commerciële producten beschikbaar met uiteenlopende eigenschappen. De versatiliteit van polyurethanen maakt deze materialen bijzonder geschikt voor verschillende toepassingen. Tabel II.1 geeft een overzicht van de meest bekende commerciële producten, met hun fabrikant.

Materiaal	Bouwstenen	Fabrikant - Leverancier
Biomer	MDI-ED-PTMO	Thoratec, Inc - Cardiotech International Polymer Technology Group
Pellethane	MDI-BD-PTMO	Dow Chemical, Inc
Vialon	MDI-BD-PTMO	Becton-Dickinson
Tecoflex	HMDI-BD of EG-PC	Thermedics, Inc
Biospan	MDI-BD of EG-PTMO-additieven	Polymer Technology Group, Inc
Bionate (Corethane)	MDI-BD of EG-PC	Polymer Technology Group, Inc
Cardiothane	MDI-BD-PTMO-PDMS	Kontron, Inc
Chronoflex C-AL	HMDI(MDI)-BD(EG)-PC	Cardiotech International, Inc
Estane	MDI-BD-PE	B.F. Goodrich, Inc

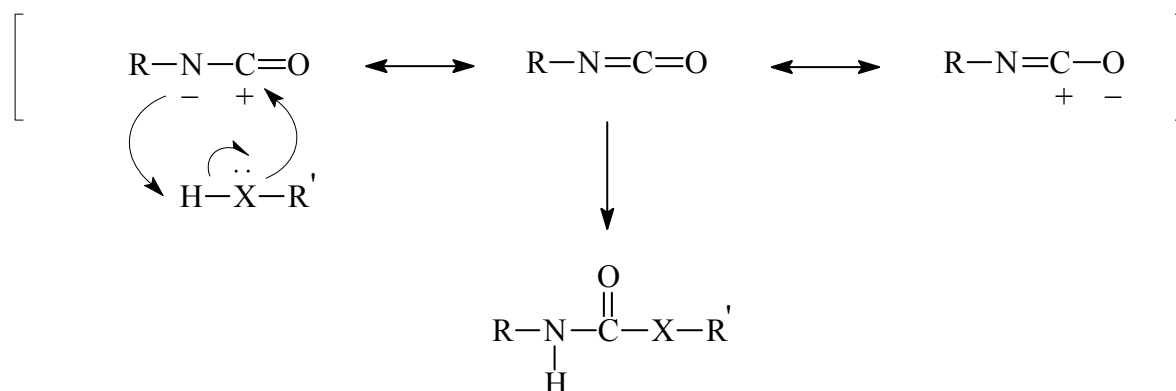
Tabel II.1: Enkele bekende commerciële polyurethanen. Met ED = 1,2-ethyleendiamine, BD = 1,4-butaandiol, EG = ethyleenglycol, MDI = 4,4'-methaanbis(fenylisocyaan), HMDI = 4,4'-methaanbis(cyclohexylisocyaan), PTMO = polytetramethyleenoxide, PDMS = polydimethylsiloxaan

De Chronoflex<sup>®</sup> materialen vormen een nieuwe reeks polyurethanen op basis van polycarbonaatdiolen die een hoger weerstand vertonen tegen afbraak onder mechanische belasting in een biologisch milieu<sup>38-40</sup>.

## II.2. Isocyanatreacties

### II.2.1. Mechanisme

De reactie tussen een isocyanaat en een protisch nucleofiel staat centraal in de polyurethaansynthese. Afhankelijk van de functionaliteit van beide componenten laagmoleculaire reactieproducten ( $f = 1$ ), lineaire polymeren ( $f = 2$ ) of netwerken ( $f > 3$ ). De mogelijkheid tot verschillende elektronische resonantiestructuren vormt de pijler van de reactiviteit van de isocyanaten. Het elektrofiële karakter van het centrale koolstofatoom van de isocyanaatfunctie komt hierin duidelijk tot expressie.

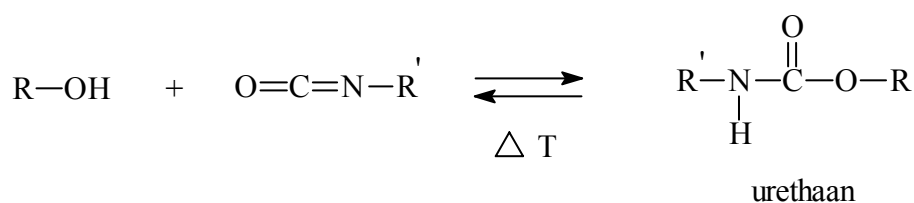


Figuur II.1: Additie van een protisch nucleofiel aan de isocyanaatfunctie

De reactiviteiten van de isocyanaten hangt af van de elektronische en sterische effecten. De reactiviteit zal verhoogd worden door de aanwezigheid van elektronzuigende en/of de afwezigheid van volumineuze componenten en vice versa. Aromatische isocyanaten reactiever zijn dan de alifatische. Omwille van sterische redenen reageren ook gesubstitueerde aromatische isocyanaten trager. Analoog zullen alifatische primaire isocyanaten reactiever zijn dan secundaire en tertiare. Ook de aanwezigheid van katalysatoren is bepalend voor de reactiesnelheid en selectiviteit.

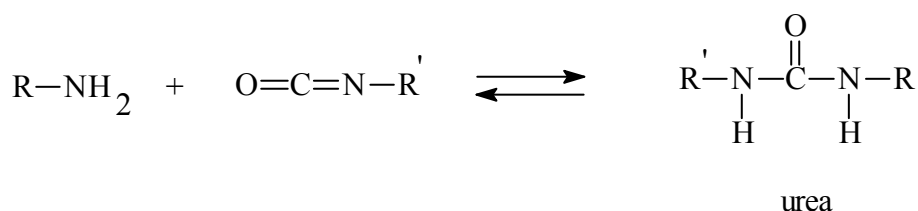
## II.2.2. Reacties van alcoholen en aminen met isocyanaten

De reactiviteit van de alcoholen in hun reactie met isocyanaten neemt toe in de reeks primair - secundair - tertiair<sup>41</sup>. Aromatische diolen zijn hierdoor verschillende grootte-orden minder reactief, zodat steeds een katalysator dient toegevoegd, met nevenreacties als gevolg. De urethanen bezitten een lage thermostabiliteit tengevolge van een volledig reversibiliteit van de reactie bij verhoogde temperatuur.



Figuur II.2: Reactie van een isocyanaat en een alcohol tot een urethaan

Deze reversibiliteit laat toe om isocyanaten te maskeren. Industrieel wordt deze eigenschap gebruikt in de coatingtechnologie, waarbij de isocyanaat eindgroepen worden geblokkeerd met fenol. Hierdoor verliezen ze hun reactiviteit bij kamertemperatuur, maar kunnen ze door verwarming vrijgesteld en vatbaar worden voor verdere reactie<sup>42</sup>.



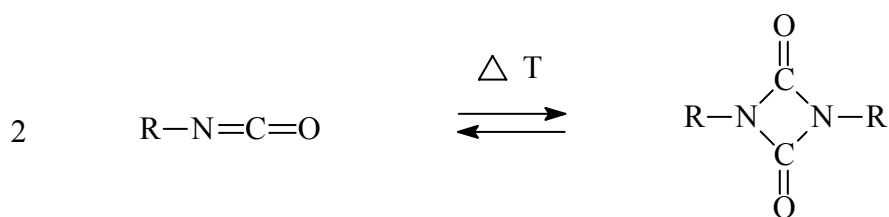
Figuur II.3: Reactie van een isocyanaat en een amine tot een urea

De reactie van isocyanaten met aminen om bigesubstitueerde ureaverbindingen te vormen is snel en kwantitatief. Zo wordt bijvoorbeeld di-*n*-butylamine gebruikt voor kwantitatieve bepalingen aan de hand van titratie<sup>43</sup>. De snelheid van de reactie van aminen wordt bepaald door hun basiciteit. Zo worden sterisch gehinderde en elektronisch gedesactiveerde aminen gebruikt in de synthese van polyurethaanelastomeren, om zo de reactiesnelheden te beperken<sup>44</sup>. De reactie van primaire aminen met isocyanaten kan tevens gepaard gaan met nevenreacties, zoals biureetvorming (zie verder).

## II.2.3. Nevenreacties

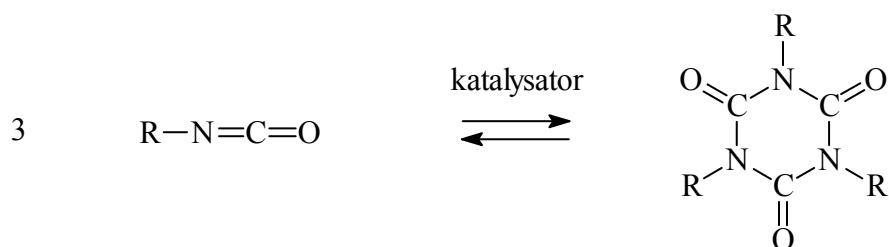
### II.2.3.1. Cycloadditiereacties

Isocyanaten zijn onderhevig aan cycloaddities aan de C-N dubbele binding en andere substraten die dubbele of driedubbele bindingen bevatten. De dimerisatie en trimerisatie zijn goede voorbeelden. De aromatische isocyanaten dimeriseren spontaan, zowel in aan- of afwezigheid van fosfinen (tributylfosfine) en pyridines als efficiënte katalysatoren, met vorming van een uretidinedion<sup>45</sup>. Deze zijn vaak onoplosbaar in het oorspronkelijke isocyanaat zelf, zodat het noodzakelijk is de temperaturen bij fabricage en opslag nauwkeurig gecontroleerd te houden, om precipitatie te voorkomen. De dimerisatie is reversibel en de dimerisatiesnelheid is afhankelijk van de electronegativiteit en sterische hindering van de substituenten in *ortho*-positie.



Figuur II.4: Dimerisatie van aromatische isocyanaten

Isocyanuraten of isocyanaat trimeren worden gevormd bij temperaturen hoger dan 200° C of bij minder hoge temperaturen in aanwezigheid van geschikte katalysatoren.

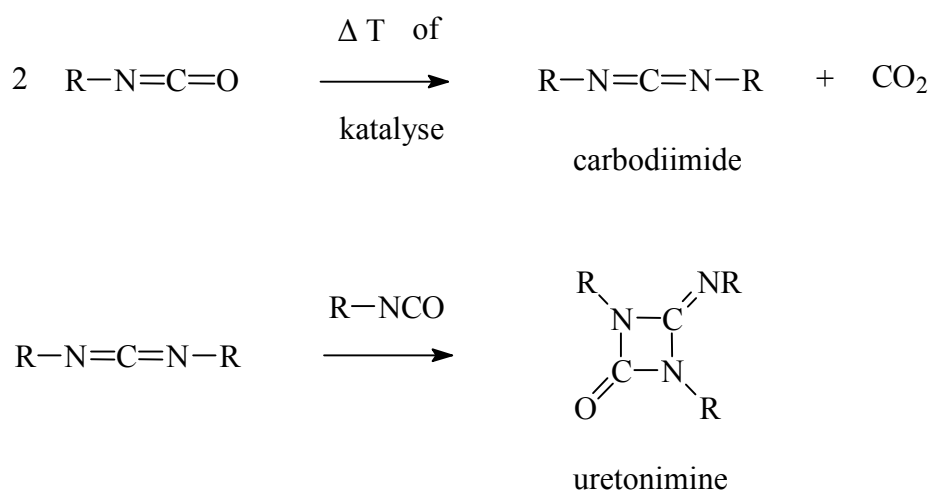


Figuur II.5: Trimerisatie van aromatische isocyanaten

Isocyanuraten zijn thermisch stabiel dan andere potentiële vernettingsfuncties zoals de allofanaten. Ook hier zijn sterische hinder (*ortho*-substituenten) en elektronische effecten op de aromatische ring bepalend voor de vormings- en ontbindingsnelheden.



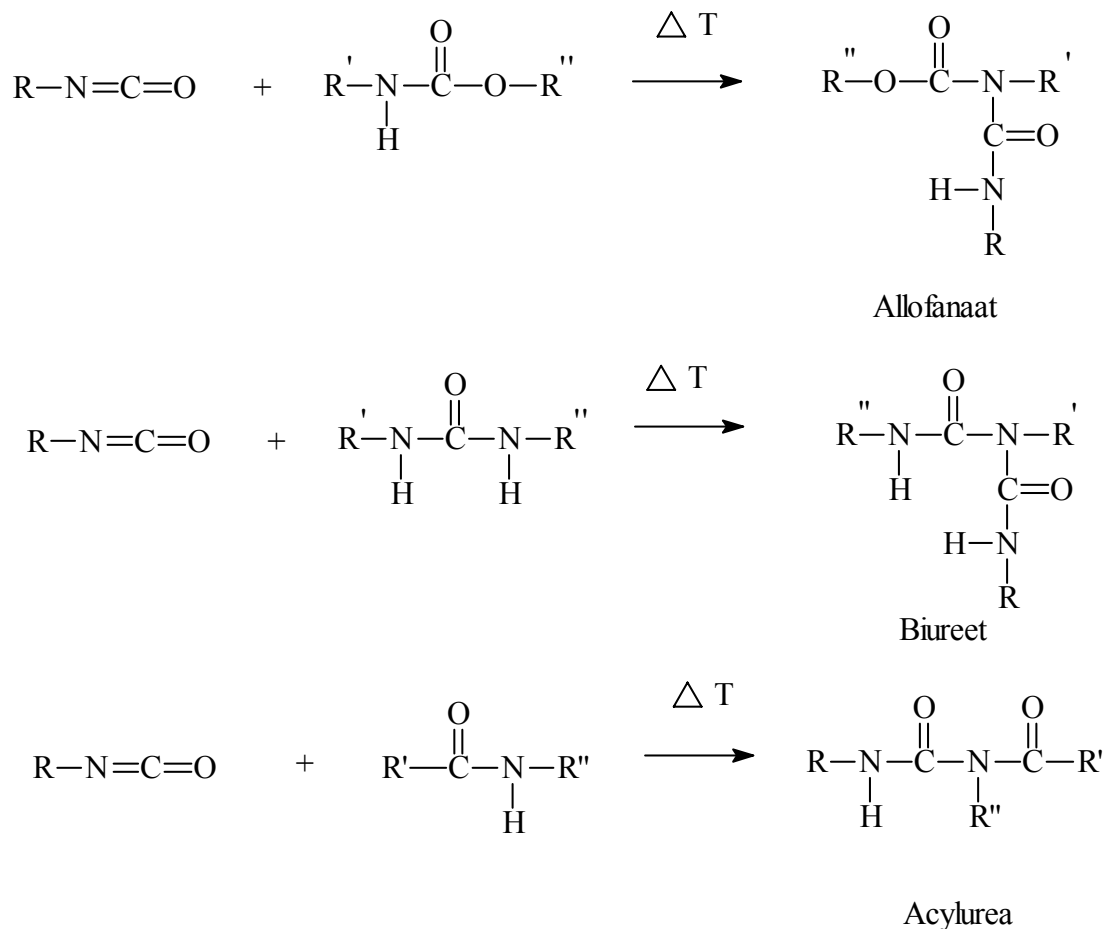
De omzetting van isocyanaten tot carbodiimides gebeurt enkel bij hogere temperaturen, maar kan ook in mildere omstandigheden worden gekatalyseerd door fosfolenoxiden<sup>48</sup>. Bij deze reactie zal slechts een deel worden omgezet naar het carbodiimide. Dit reactieproduct reageert op zijn beurt verder met de overmaat diisocyanaat met vorming van urethoneimines. Carbodiimide gebaseerde polymeren bezitten een hoge thermische stabiliteit. Bij de vorming van een carbodiimide ontstaat een equivalent koolstofdioxide, dat als "blowing agent" fungeert bij de fabricage van de overeenkomstige schuimen<sup>46</sup>. De nevenreactie is irreversibel.



Figuur II.6: Vorming van carbodiimiden en uretoniminen

### II.2.3.2. Reacties met andere protische nucleofielen dan alcoholen en aminen

Isocyanaten reageren met de NH-binding uit urethanen, ureas en amiden, bij een temperatuur van 100 à 140 °C, om respectievelijk een allofanaat-, een biureet- of een acylureaverbinding te vormen<sup>41</sup>. Daar in de gevormde producten nog een actief proton voorhanden is, kan ook dit verder reageren, resulteren in verbindingen met een relatief hoge moleculaire massa. Door het optreden van allofanaat- en biureetvorming worden, tijdens de polymerisatiereactie, vertakkingen in de groeiende keten geïntroduceerd. Dit impliceert dat de stoeichiometrie tijdens de stapsgewijze polyadditiereactie verloren gaat. De allofanaatbinding is echter thermisch labiel en dissocieert boven de 150 °C, met vorming van de oorspronkelijke reagentia. Daar de actieve protonen van de ureaverbindingen minder reactief worden door het verlaagde elektronisch effect van de carbonylgroep wegens de aanwezige stikstofatomen, zijn deze minder reactief dan het actieve urethaanproton.



Figuur II.7: Vorming van allofanaat-, biureet- en acylureaverbindingen

### II.2.3.3. Reacties met water

Isocyanaten reageren met water tot een carbaminezuur, dat inmiddelijk decarboxyleert tot een amine met vrijstelling van koolstofdioxide. Deze reactie is zeer hevig en het gevormde amine reageert spontaan verder met vorming van een ureaderivaat. Die verder een biureet-verbinding kan geven. Binnen het kader van de polyurethaansynthese betekent een reactie met water het verlies van de stoichiometrie door het verlies van isocyanaat, het ontstaan van vertakkingen en het vrijkomen van koolstofdioxide. Dit gas kan fungeren als 'blowing agent', zodat deze reactie frequent binnen de schuimtechnologie gebruikt wordt<sup>44</sup>. Naast directe decarboxylering van het carbaminezuur, kan tevens een symmetrisch anhydride gevormd worden. In dit geval reageert het actieve proton van de carbamine binding met een ander isocyanaat. Ook dit anhydride is labiel met uitstoot van koolstofdioxide als gevolg (figuur II.8).

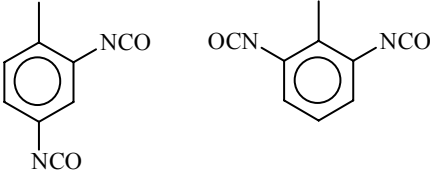
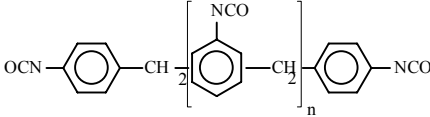
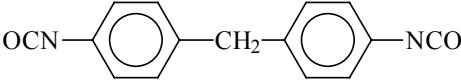



### II.3. De commerciële bouwstenen

De diversiteit van toepassingen van de polyurethaanmaterialen eist een verscheidenheid aan beschikbare bouwstenen. Binnen de polyurethaantechnologie wordt een onderscheid gemaakt tussen de polymeriseerbare ingrediënten (diisocyaanat, prepolymerdiolen, ketenverlengers en water) en de additieven (katalysator, 'blowing agent', solvent, 'plasticizer', stabilisatoren, pigmenten) Hierna wordt een bondig overzicht gegeven van de belangrijkste commerciële polymeriseerbare ingrediënten en katalysatoren.

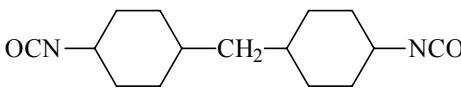
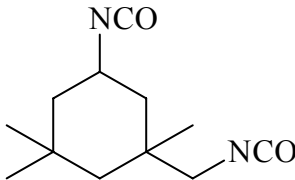
#### II.3.1. De diisocyanaten

Deze kunnen ingedeeld worden volgens functionaliteit (bifunctioneel, polyfunctioneel) of chemische structuur (aromatisch, alifatisch). De meest gebruikte diisocyanaten in de polyurethaansynthese zijn toluendiisocyaanat (TDI) en 4,4-methaanbis(fenylisocyaanat) (MDI)<sup>1</sup>. Het TDI wordt meestal verhandeld als een mengsel van 2,4- en 2,6 isomeren. MDI is reactiever dan TDI en de bekomen polyurethanen bezitten betere mechanische eigenschappen. PMDI is de polymere vorm van MDI met een gemiddelde functionaliteit tussen 2,1 en 3,0.

Diisocyaanat	Structuur	Fabrikant
2,4-Toluendiisocyaanat 2,6-Toluendiisocyaanat (TDI)		BASF, Dow, Olin, Bayer, ICI, Mitsui
Polymeer MDI (PMDI)		BASF, Dow, Bayer, ICI, Mitsui
4,4'-Methaanbis- (fenylisocyaanat) (MDI)		BASF, Dow, Bayer, ICI, Mitsui
<i>p</i> -Fenyleendiisocyaanat (PDI)		Akzo

Tabel II.2: Commerciële aromatische diisocyanaten

In de coatingindustrie wordt voornamelijk gebruik gemaakt van alifatische diisocyanaten, wegens hun grotere lichtstabiliteit in vergelijking met de aromatische verbindingen. De belangrijkste vertegenwoordigers zijn 4,4'-methaanbis(cyclohexylisocyaanaat) (HMDI), 1,6-hexamethyleendiisocyaanaat (HDI) en isophorondiisocyaanaat (IPDI). De alifatische polyurethanen bezitten tevens een verhoogde resistentie tegen hydrolyse en thermische degradatie<sup>45,46</sup>. Ook voor biomedische toepassing zijn aromatische diisocyanaten minder gewenst omwille van de toxiciteit (carcinogeniciteit) van de aromatische diaminen, die bij eventuele hydrolyse van de polyurethanen, kunnen ontstaan<sup>37,46</sup>. HDI bezit een relatief hoge vluchtigheid en toxiciteit en wordt industrieel weinig in monomeer vorm gebruikt<sup>1</sup>. Beide isocyaanaatgroepen van HDI bezitten dezelfde reactiviteit, die echter verschillende malen lager is dan deze van de aromatische diisocyanaten. HMDI wordt bereid door hydrogenatie van methyleendianiline met een rhodium- of ruthidium-katalysator, waarbij een mengsel van *trans,trans*-, *trans,cis*- en *cis,cis*- perhydromethyleendiamine wordt gevormd. De conversie tot de overeenkomstige isocyanaten gebeurt aan de hand van fosgenatie<sup>47</sup>. De overeenkomstige harde segmenten van HMDI zijn steeds amorf (tabel II.3).

Diisocyaanaat	Structuur	Fabrikanten
1,6-Hexamethyleen-diisocyaanaat (HDI)	$\text{OCN}-(\text{CH}_2)_6-\text{NCO}$	Bayer, Rhône-Poulenc, Mitsui
4,4'-Methaanbis-(cyclohexylisocyaanaat) (HMDI of DesmW)		Bayer
Isoferondiisocyaanaat (IPDI)		Veba

Tabel II.3: Commerciële alifatische diisocyanaten

### II.3.2. De ketenverlengers

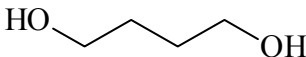
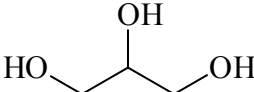
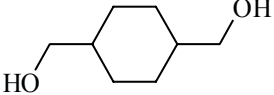
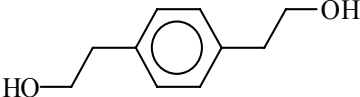
De ketenverlenger in de polyurethaansynthese heeft als functie om het isocyaanat getermineerd prepolymeer om te zetten tot polyurethaan en de lengte van het hard blok te verhogen. De reactie van equivalente hoeveelheden macrodiol en isocyaanat geeft aanleiding tot polyurethanen die een geringe mate van faseseparatie vertonen. Bijgevolg zijn meestal ook de mechanische eigenschappen van deze materialen inferieur<sup>41</sup>.

Het gebruik van een ketenverlenger (diol, diamine) met lage moleculaire massa leidt tot een verhoogd aantal urethaangroepen (urea) per mol macrodiol, waardoor de aggregatie van harde segmenten in de polymeermatrix bevorderd wordt en de faseseparatie tussen harde en zachte segmenten toeneemt. De harde segmenten gedragen zich als fysische en reversibele vernettingspunten in de elastomere matrix, wat algemeen de mechanische eigenschappen van het materiaal ten goede komt. Het is duidelijk dat de mechanische eigenschappen kunnen gestuurd worden door het type ketenverlenger en de verhouding ten opzichte van het macrodiol te variëren.

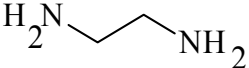
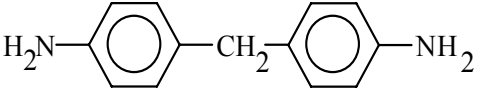
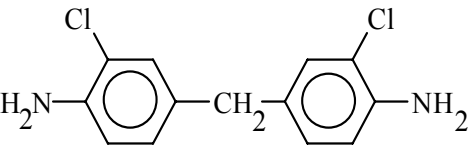
Net als de diisocyanaten kunnen ook de ketenverlengers ingedeeld worden volgens chemische structuur (aromatisch versus alifatisch, alcohol versus amine) of functionaliteit (bifunctioneel of multifunctioneel). Bij alifatische ketenverlengers blijkt het aantal koolstofatomen in hun structuur een invloed te hebben op de sterkte van de polymeerketen. Zo geven ketenverlengers met een even aantal koolstofatomen aanleiding tot een polyurethaan met betere mechanische eigenschappen. Ook het gebruik van diaminen geeft de materialen een hogere stijfheid dan bij het aanwenden van diolen<sup>41</sup>. De polyureas zijn echter meestal moeilijk in oplossing te brengen of te verwerken in de smeltfase.

In de polyurethaanindustrie zijn de ketenverlengers meestal primaire alcoholen of aromatische aminen. Alifatische aminen kunnen gebruikt worden bij minder reactieve alifatische isocyanaten. Tabel II.4 geeft een overzicht van de meest frequent toegepaste diolen. 1,4-Butaandiol is als ketenverlenger het meest gebruikte diol omdat deze de beste elastomere eigenschappen geeft bij diisocyaanatformuleringen<sup>41,44,47</sup>. *p*-Bis(2-hydroxyethoxy)benzeen geeft om dezelfde redenen, het materiaal een hogere stijfheid ten gevolge van de rigidere structuur<sup>48</sup>. 1,4-Bis(hydroxymethyl)cyclohexaan biedt geen voordelen, in vergelijking met andere diol-ketenverlengers, bij gebruik met aromatische diisocyanaten, maar vertoont een

betere compatibiliteit met alifatische diisocyanaten<sup>47</sup>. Glycerol is het meest courant gebruikte triol bij de aanmaak van polyurethaanschuimen. In tabel II.5 zijn een aantal aminen weergegeven, die gebruikt worden bij de fabricage van polyureas.

Ketenverlenger	Structuur	Fabrikant
1,4-Butaandiol (BD)		Bayer
1,2,3-Propanetriol (Glycerol)		BASF
1,4-Bis(hydroxymethyl)cyclohexaan (CHDM)		Bayer
<i>p</i> -Bis(2-hydroxyethoxy)benzeen (HQEE)		Bayer

Tabel II.4: Frequent gebruikte alcoholen als ketenverlenger

Ketenverlenger	Structuur	Fabrikant
Ethyleendiamine (ED)		Dow Chemical
Methyleendianiline (MDA)		Bayer
3,3'-Dichloor-4,4'-diaminodifenylmethaan (MOCA)		Anderson Development

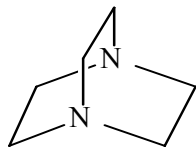
Tabel II.5: Frequent gebruikte aminen als ketenverlengers

Voor de aanmaak van TPU's voor biomedische toepassingen bedoeld, wordt hoofdzakelijk gebruik gemaakt van ethyleendiamine. In de RIM-technologie ('Reaction Injection Molding')

geeft men de voorkeur aan methyleendianiline en derivaten, zoals 4,4'-methyleendi(*o*-chloraaniline), maar deze verbindingen worden in opspraak gebracht vanwege hun carcinogeniciteit. Vandaar dat alternatieve verbindingen toegepast worden, zoals 2,4-diamino-3,5-diëthyltolueen<sup>49</sup>.

### II.3.3. De katalysatoren

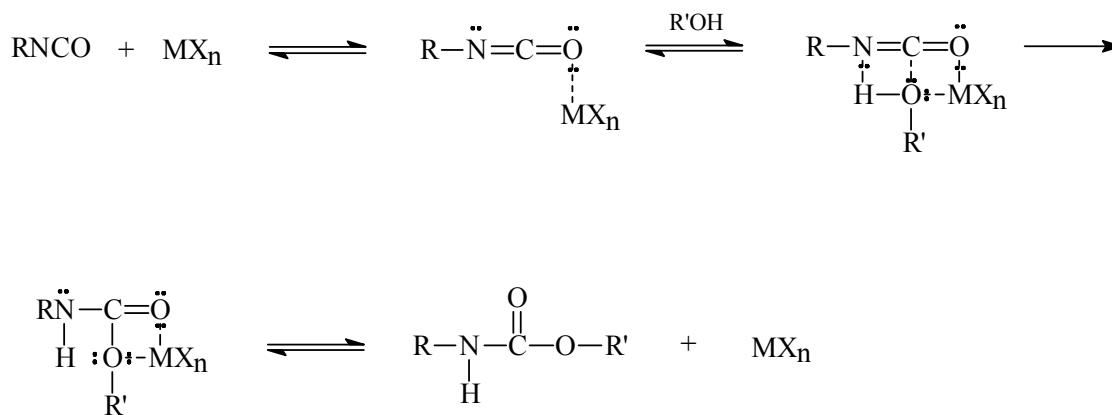
Bij de reactie tussen isocyanaten en protische nucleofielen kunnen zowel Lewis-basen (aminen), als Lewis-zuren (metaalverbindingen) aangewend worden als katalysator (Tabel II.6)<sup>1</sup>. Voor de industriële polyurethaansynthese wordt hoofdzakelijk gebruik gemaakt van mengsels van beide types.

Naam	Code	Structuur
1,4-Diazabicyclo-[2,2,2]- octaan	DABCO	
Dibutyltindiacetaat	DBTDAc	$[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3]_2\text{Sn}[\text{OOCCH}_3]_2$
Tinoctoaat	TOct	$[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CO}_2]_2\text{Sn}$
Dibutyltindilauraat	DBTDL	$[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3]_2\text{Sn}[\text{OOC}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3]_2$

Tabel II.6: Katalysatoren in de reactie tussen isocyanaat en protisch nucleofiel

De Lewis-zuren (zoals tinoctoaat) oefenen een sterk katalytisch effect uit op de reactie van een isocyanaat met een alcoholfunctie. Het exacte mechanisme is nog steeds niet opgehelderd. Verschillende theorieën werden voorgesteld, waarvan de belangrijkste in de onderstaande figuren zijn weergegeven. De reactie kan worden geïnitieerd door complexatie van het Lewis-zuur met het elektronegatieve zuurstofatoom van de isocyanaatfunctie (Figuur II.9)<sup>50</sup>.



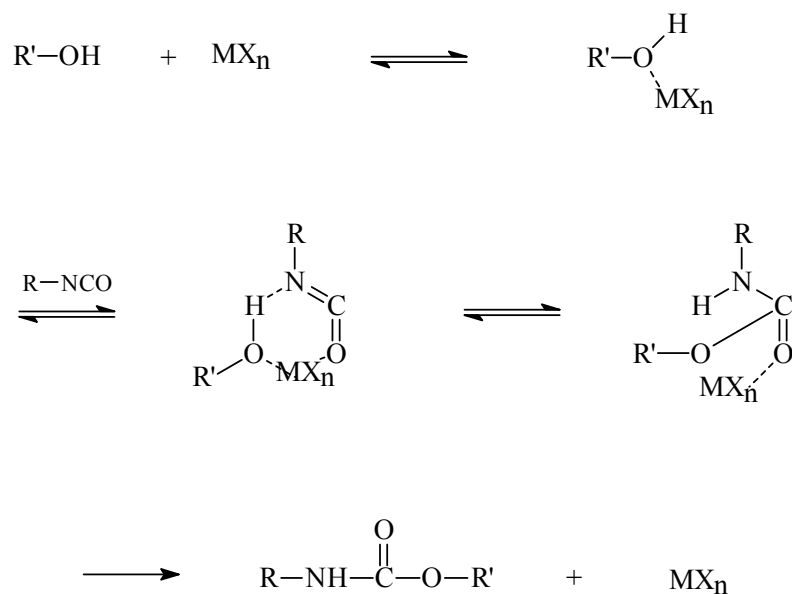


Figuur II.9: Lewis-zuur gekatalyzeerde reactie van een isocyaanaat met een alcohol door initiële complexatie van katalysator en isocyaanaat

Hierdoor wordt het koolstofatoom van de isocyaanaat functie elektrofieler en wordt de nucleofiele aanval van een hydroxylgroep bevorderd.

Voor tinoctoaat is bekend dat de liganden coördinatieve bindingen aangaan met het metaalatom, waarbij een niet gebonden elektronenpaarvrij is<sup>13,51</sup>. De tinkatalysator is actief via vrije  $sp^3d^2$ -orbitalen, waarbij de octaangroep zich als een monodentaatligand gedraagt<sup>52</sup>. Op deze manier zijn er 3  $sp^3d^2$  orbitalen vrij. De hoge Lewiszuurcapaciteit van tinoctoaat wordt veroorzaakt door de noodzaak het vierde orbitaal te vullen. Met een vierde ligand ontstaat immers een tetrahydrale configuratie. Dit interactiemechanisme houdt restricties in voor de structuur van de katalysator<sup>53</sup>. Het is noodzakelijk dat de twee carbonylzuurstofatomen van de katalysator zich in *cis*-positie ten opzichte van elkaar bevinden.

De niet-covalent gebonden zuurstofatomen van de katalysator kunnen tijdens de reactie verdrongen worden door isocyaanaat en alcohol, daar deze beide laatste componenten in overmaat aanwezig zijn ten opzichte van de katalysator. Het tinatoom kan via een  $sp^3d^2$  orbitaal een coördinatieve binding vormen met het zuurstofatoom van de isocyaanaat-functie. Een alternatief mechanisme verloopt via initiële complexatie van het Lewis-zuur met een hydroxylgroep, waarna het isocyaanaat een elektrofiële aanval uitvoert op het gevormde complex<sup>54</sup> (Figuur II.10).



Figuur II.10: Lewis-zuur gekatalyseerde reactie van een isocyaanaat met een alcohol door initiële complexatie van katalysator en alcohol

Voor de katalyse van sommige nevenreacties zijn een aantal specifieke verbindingen bekend. De voornaamste worden weergegeven in tabel II.7.

Naam	Specificiteit	Structuur
Tributylfosfine	Dimerisatie van aromatische diisocyanaten	$\left[ \text{CH}_3(\text{CH}_2)_3 \right]_3 \text{P}$
Tetrametylammonium-2-ethylhexanoaat	Monomere isocyanuraat synthese	$(\text{CH}_3)_4 \text{N}^+ \text{OOC}(\text{CH}_2)_3 \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$
Alkalimetaalzouten	Trimerisatie	$\text{CH}_3\text{COO}^- \text{K}^+$
1-Ethyl-3-methyl fosfoleenoxide	Carbodiimidevorming	

Tabel II.7. Katalysatoren voor specifieke isocyaanaatreacties

Fosfinen vertonen een grote activiteit voor het katalyseren van de dimerisatie van aromatische isocyanaten<sup>55</sup>. Recentelijk is aangetoond dat deze verbindingen ook geschikt zijn voor het selectief aanmaken van alifatische dimeren, bijvoorbeeld van IPDI<sup>56</sup>. Vele alkali-metaalzouten, zoals natrium- en kaliumzouten, zijn welbekende, trimerisatiekatalysatoren<sup>44</sup>. Drievoudig gesubstitueerde fosfolineoxiden vertonen de unieke eigenschap om de omzetting van isocyanaten tot carbodiimiden met hoog rendement te promoten<sup>57</sup>.

#### II.3.4. De macroglycolen

Wanneer enkel gebruik zou worden gemaakt van diolen met een lage moleculaire massa, dan zouden harde en stijve materialen bekomen worden. Om de polyurethanen een elastomeer karakter te geven, zal men naast deze diolen of diaminen ook polymeerdiolen of (in sommige gevallen) van polymeren met amine-eindgroepen toepassen<sup>41</sup>. Ook bij deze bouwstenen zal de keuze omtrent moleculaire massa, ketenstructuur en reactiviteit, de producent de mogelijkheid bezorgen om eindproducten met een diversiteit van eigenschappen te bereiden. Naargelang lineaire of vernette polymeren gewenst zijn, kan gebruik gemaakt worden van polymeren met een verschillende functionaliteit. Voor de synthese van het zachte segment van biomedische polyurethanen worden hoofdzakelijk polyester- en polyetheralcoholen aangewend. Deze vertonen echter een geringe stabiliteit in biologische midden, zodat recentelijk een beroep gedaan wordt op polycarbonaat-, polydimethylsiloxaan- en polyalkylalcoholen. In tabel II.8 wordt een overzicht gegeven van de gebruikte polymeerdiolen met hun corresponderende eigenschappen en enkele relevante referenties.

Tot voor enkele jaren waren de meest gebruikte polyolen voor de synthese van biomedische polyurethanen van het polyether-type. Deze worden industrieel gefabriceerd door ring-openingspolymerisatie van het corresponderende cyclisch monomeer: ethyleenoxide, propyleenoxide of tetrahydrofuran<sup>83,84</sup>. De levende polymerisatie biedt het grote voordeel dat er blokcopolymeren kunnen worden aangemaakt van de verschillende monomeren en dat de moleculaire massa controleerbaar is.

Macroglycol	Polyurethaan	Referenties
Polyester	Goede mechanische eigenschappen Hydrolysegevoelig Bereiding van elastomeren	58-62
Polyether	Goede mechanische eigenschappen Niet hydrolyse gevoelig Afbraak door oxidatie Bereiding van elastomeren	63-67
Polycarbonaat	Goede mechanische eigenschappen Hydrolyse- en oxidatieresistent Bereiding van coatings en elastomeren	68-72, 38-40
Polyalkyl	Hoge lichtstabiliteit en resistentie tegen hydrolyse en thermische afbraak Lage vochtabsorptie Moeilijke polymeersynthese Minder goede mechanische eigenschappen	73-78
Polydimethylsiloxaan	Goede lage temperatuurseigenschappen	79-82

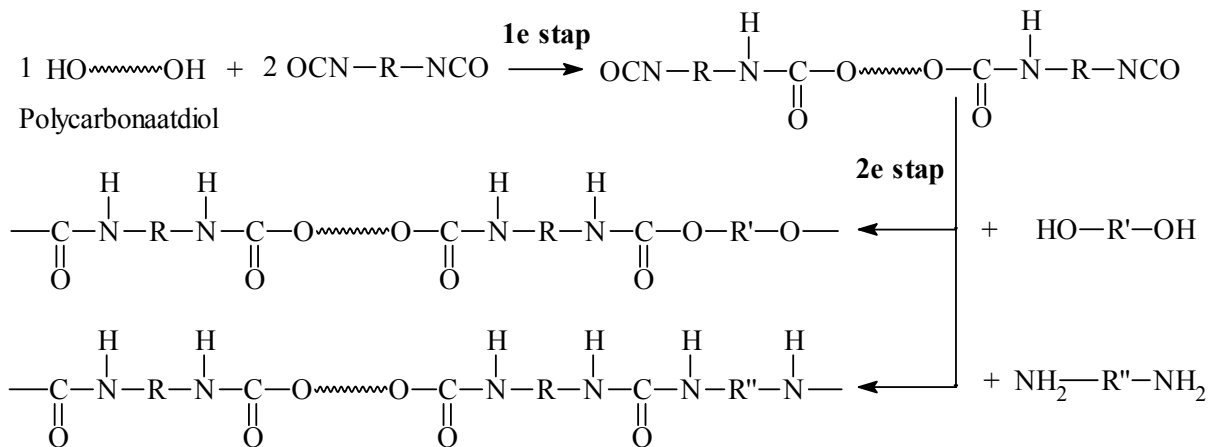
Tabel II.8: Enkele commerciële polyolen vanuit de polyurethaansynthese

De polyesterdiolen worden aangemaakt aan de hand van stapsgewijze polymerisatie. Deze polycondensatie heeft als karakteristiek dat ze een brede moleculaire dispersiteit geeft aan de eindproducten. Oxaalzuur en de drie isomere ftalzuuren zijn in combinatie met ethyleenglycol, diethyleenglycol, 1,4-butaandiol en 1,6-hexaandiol, de meest gebruikte monomeren. Hoe langer het alifatische deel van het diol is, hoe hoger de bestendigheid tegen hydrolyse, de toename in flexibiliteit en de verlaging van de glastransitietemperatuur van het zachte segment. Zowel de poly(ether)- als de poly(ester-urethanen) bezitten een relatief geringe in vivo stabiliteit ten gevolge van respectievelijk oxidatieve afbraak en hydrolyse van het zachte segment. Recent werden polydimethylsiloxaan-, polyalkyl- en polycarbonaatdiolen als vervangers ontwikkeld. Cardiotech Inc. was voorloper met het succesvol op de markt brengen van de Chronoflex<sup>®</sup>-type poly(carbonaat-urethanen). Deze materialen, op basis van poly(1,2-ethyleen-1,6-hexamethyleen)carbonaat, zouden volgens de literatuur beter bestand zijn tegen afbraak in een biologisch milieu dan de polyester- en polyetheranalogen<sup>38-40</sup>.

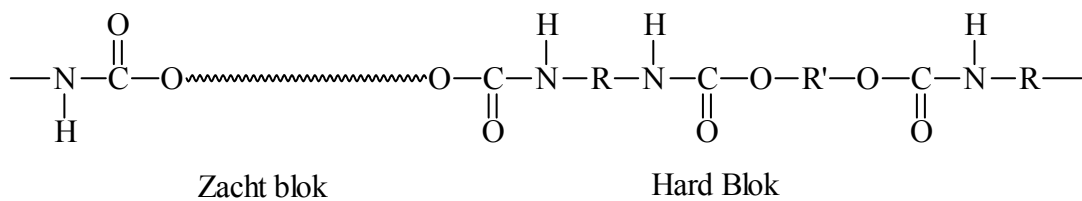
## II.4. Synthese van de poly(carbonaat-urethanen)

### II.4.1. Doelstelling

Algemeen worden de gesegmenteerde polyurethanen bereid aan de hand van de klassieke tweestapsprocedure in oplossing. Deze laat toe om, in combinatie met de ketenverlenger, een chemisch goed gedefinieerde structuur te bekomen, waarin een hard en een zacht segment te onderscheiden zijn. In een eerste reactie worden twee equivalenten diisocynaat toegevoegd aan het prepolymerediol dat omgezet wordt in een prepolymerediisocynaat. In een tweede stap gebeurt de reactie met de ketenverlenger. Figuren II.11 en II.12 tonen respectievelijk de synthesemethode en de chemische structuur van het eindproduct.



Figuur II.11: Overzicht van de tweestapssynthese



Figuur II.12: Structuur van gesegmenteerde polyurethanen

Deze welafgebakende structuur heeft een positieve invloed op het fase-separatieve karakter van de corresponderende polymere matrix en bevordert dus het elastomere karakter van het eindproduct<sup>85-87</sup>. Zowel hard als zacht segment beïnvloeden de eigenschappen, die gestuurd kunnen worden door keuze van de verschillende structurelementen.

Concreet werden in dit werk een aantal polymeren gesynthetiseerd op basis van verschillende diisocyanaten (Des W en HDI), ketenverlengers (1,4-butaandiol en *N,N'*-bis(2-hydroxyethyl)oxalamide) en twee poly(1,6-hexamethyleen)carbonaten met variërende moleculaire massa (860 en 2000 Da). Op basis van de eigenschappen van deze polymeren, konden de bouwstenen (isocyanaat, prepolymerediol en ketenverlenger) worden gekozen, waarmee de polyethyleenoxide-geënte poly(carbonaat-urethanen) werden bereid.

#### II.4.2. Studie van de synthese van de poly(carbonaat-urethanen)

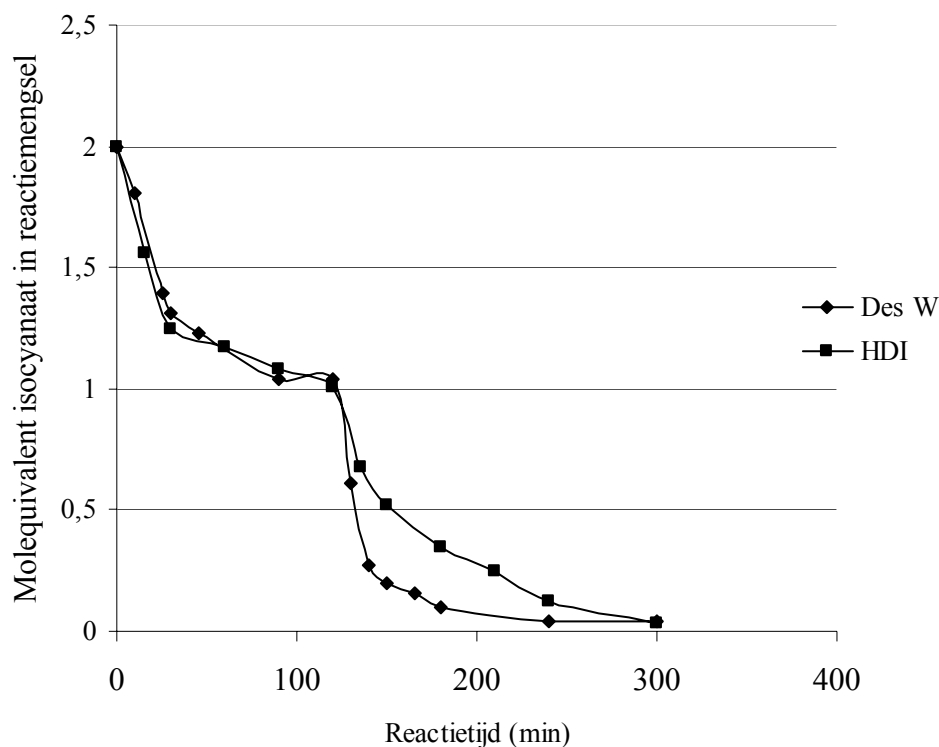
In dit werk werden alle uitgangproducten voor synthese grondig aan analyse onderworpen. Aangezien de stoeïchiometrie bij een stapsgewijze polymerisatie van essentieel belang is om producten met hoge moleculaire massa te bekomen, werden de functionaliteiten van de polycarbonaatdiolen en de diisocyanaten vooraf gecontroleerd.

De moleculaire massa's van de gebruikte polymeerdiolen en hun eindgroepanalyse werd onderzocht door verestering van de hydroxylgroepen met een overmaat ftaalzuuranhydride en terugtitratie met een overmaat zuur. De functionaliteit van de isocyanaten werd geëvalueerd aan de hand van een kwantitatieve reactie met *n*-butylamine, waarbij teruggetitreerd werd met een gestandaardiseerde HCl-oplossing over broomcresolgroen (kleuromslag groen → geel)<sup>43</sup>.

Op deze wijze kan tevens het reactieverloop van de poly(carbonaat)urethaansynthese worden gevolgd in functie van de tijd. Praktisch wordt de analyse uitgevoerd door een synthese op te starten en, na toevoegen van de prepolymeroplossing aan het diisocyanaat, op verschillende tijdstippen een staal in vloeibare stikstof in te vriezen. Titratie van de verschillende stalen geeft het verloop van de isocyanatinhoud van het reactiemedium in functie van de tijd weer. Op analoge wijze kan de tweede stap van de synthese worden gevolgd.

Deze procedure staat toe om naast de stoeïchiometrie, ook de vorderingsgraad van de reactie in te schatten. Figuur II.13 geeft de resultaten weer van de synthese op basis van het commerciële polycarbonaatdiol ( $M_n = 860$ ), 1,6-hexamethyleendiisocyanaat (HDI) of 4,4'-methaanbis(cyclohexylisocyanaat) (HMDI of Des W) en 1,4-butaandiol met tinoctoat als katalysator (THF als solvent,  $T=65^\circ\text{C}$ ).

Uit deze resultaten blijkt dat het HDI reactiever is in analoge omstandigheden dan Des W, doch dit is enkel waarneembaar in de 2<sup>o</sup> syntheses stap. Ook blijkt een totale reactietijd van 4 h ruim voldoende om de reactie kwantitatief te laten verlopen voor beide diisocyanaten.



Figuur II.13: Reactieverloop van een tweestaps-polyurethaansynthese

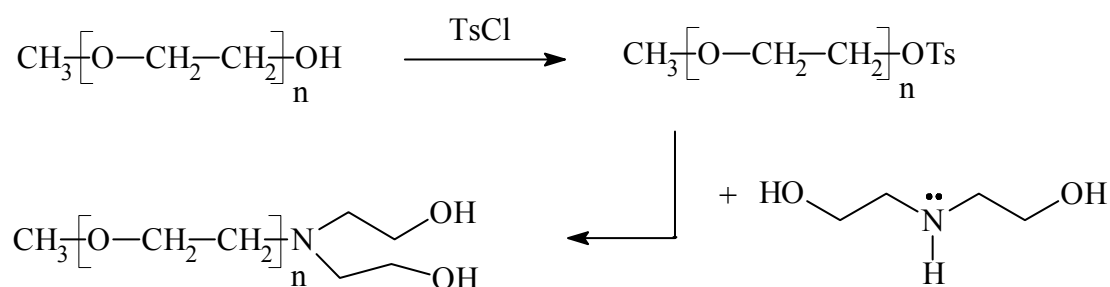
De aangewende polycarbonaten en ketenverlengers worden vooraf gedroogd onder verminderde druk gedurende 24 h bij 60 °C. In een eerste fase van het onderzoek werd een methode ontwikkeld om de prepolymerdiolen te synthetiseren, daar geen commerciële diolen voorhanden waren. Pas later kwam Aldrich op de markt met twee poly(1,6-hexamethyleen carbonaat)diolen met verschillende moleculaire massa's ( $M_n = 860$  en  $2000$  g/mol). Beide polymeren worden aangewend, naast enkele andere zelfgesynthetiseerde polymeren.

THF wordt als solvent gebruikt, omdat het na reactie gemakkelijk kan verwijderd worden. Daarnaast is het belangrijk dat de ontwikkelde polymeren oplosbaar zijn in een vluchtig solvent. De polyurethanen worden, immers, voor hun toepassing dikwijls als een coating aangebracht op een substraat via spincoating of solvent-casting.

In de eerste stap worden het macrodiol en het diisocynaat in een 1/2 verhouding met elkaar gemengd in aanwezigheid van tinocctoat in kokend THF gedurende 2 h. Het gevormde prepolymeër, isocynaat-getermineerd, wordt in een tweede stap gereageerd met een ketenverlenger gedurende 4 h bij dezelfde temperatuur. De polymerisatiereacties verlopen onder inerte atmosfeer. Isolatie van de polymeren gebeurt door toedruppelen van het reactiemengsel aan een overmaat gedestilleerd water. Het polymeër wordt uiteindelijk bekomen door filtratie, drogen bij 60 °C en vriesdrogen.

#### II.4.3. Synthese van het polyethyleenoxide bevattend macrodiol

Polyethyleenoxide-geënte poly(carbonaat-urethanen) (PEO-PCU) kunnen worden gesynthetiseerd door, ofwel PEO als zijgroep in te bouwen in het prepolymeërdiol of door een PEO-geënte ketenverlenger te gebruiken. In beide gevallen is het noodzakelijk een macrodiol op basis van polyethyleenoxide te synthetiseren, dat bifunctioneel is aan één zijde van de keten. De hydroxylgroep van  $\alpha$ -methyl- $\omega$ -hydroxy-polyethyleenoxide wordt omgezet in een tosylaat-ester door reactie met een overmaat tosylchloride bij 4 °C. Deze reactie gebeurt in pyridine, met DMAP (*N,N*-dimethylaminopyridine) als katalysator. Na 12 h wordt het ester geïsoleerd door precipitatie en drogen onder verminderde druk. Aansluitend wordt het tosylaat kwantitatief met een overmaat diëthanolamine omgezet. De zuivering van het eindproduct gebeurt aan de hand van extracties en herprecipitaties (figuur II.14).

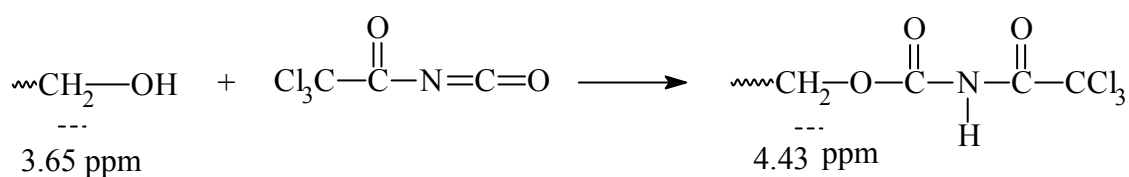


Figuur II.14: Synthese van de polyethyleenoxide macromeren

Er wordt geopteerd voor een PEO-diol met een moleculaire massa van 550 g/mol. Enkel verbindingen met minder dan 5 % bifunctionaliteit komen als bouwstenen in aanmerking. De analyse van de hydroxyl-eindgroepen in de prepolymeërdiolen gebeurt door middel van <sup>1</sup>H-NMR aan de hand van de trichlooracetylisocynaat (TAIC)-methode<sup>88</sup>. De reactie van TAIC met een alcoholfunctie resulteert in een verschuiving van het signaal van de  $\alpha$ -

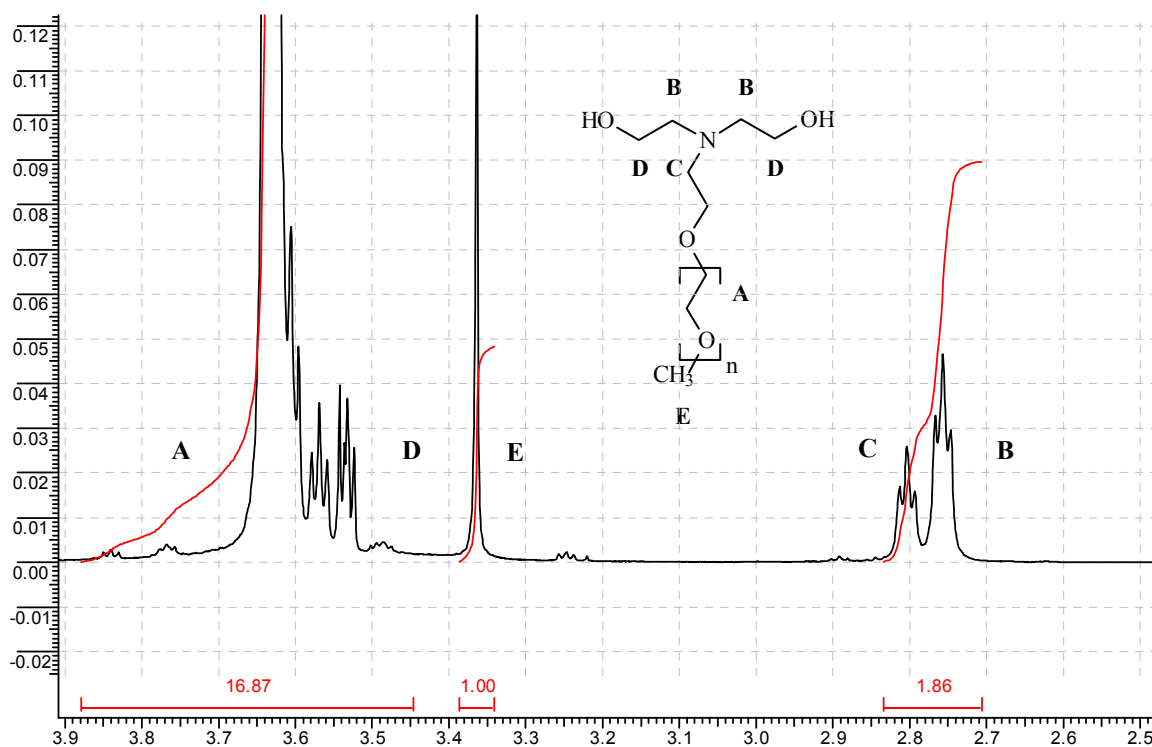


hydroxymethyleenprotonen van 3,65 ppm naar 4,43 ppm (Figuur II.15). Vergelijking van de piekintegraties met deze van de methoxyprotonen laat toe het percentage diol te bepalen.



Figuur II.15: <sup>1</sup>H-NMR karakteristiek van de PEO-bouwstenen met trichloroacetylisocyaan

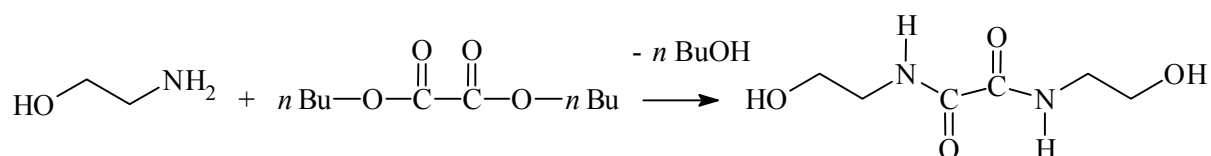
De structuur van het gesynthetiseerde macromeer wordt aan het hand van <sup>1</sup>H-NMR bevestigd. De pieken bij 2,73 en 2,68 ppm corresponderen met de α-N- en β-O- methyleenprotonen van respectievelijk het PEO-gedeelte en het diëthanolamine gedeelte, respectievelijk. Als de integratiehoogte van deze laatste het dubbel is van de integratiehoogte van de methyleenprotonen van de methoxygroep (3,30 ppm), is de omzetting kwantitatief verlopen. In figuur II.16 wordt het <sup>1</sup>H-NMR spectrum van het diol getermineerde monomethoxy-polyethyleenoxide 550 weergegeven.



Figuur II.16: <sup>1</sup>H-NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) van het diol-getermineerde monomethoxy-polyethyleenoxide 550

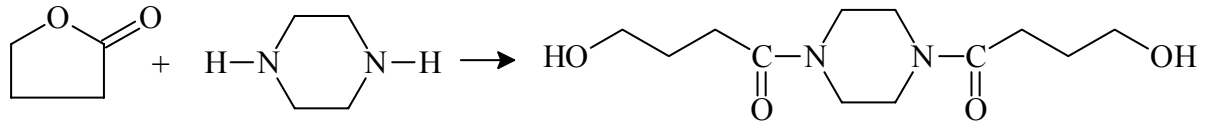
#### II.4.4. Keuze van de ketenverlenger

1,4-Butaandiol is de meest gebruikte ketenverlenger voor de aanmaak van commerciële biomedische polyurethaanreeksen, zoals Pellethane<sup>®</sup>, Tecoflex<sup>®</sup> en Corethane<sup>®</sup>. Ook diaminen zoals ethyleendiamine en 1,4-diaminocyclohexaan worden gebruikt voor de fabricage van Lycra<sup>®</sup>, Biomer<sup>®</sup> en Coremer<sup>®</sup>. De ureagroepen geven aan de eindmaterialen een moeilijkere oplosbaarheid en smeltverwerkbaarheid, zodat de mogelijkheden voor ‘dip coating’ en ‘solvent casting’ eerder beperkt blijven. Hergenrother en medewerkers toonden aan dat polyurethanen op basis van 1,4-butaandiol een verhoogde biostabiliteit vertonen ten opzichte van deze bereid met ethyleendiamine<sup>89</sup>. In dit werk werd hoofdzakelijk geopteerd wordt voor het commerciële 1,4-butaandiol. Binnen het kader van het fundamenteel onderzoek worden ook twee ketenverlengers zelf aangemaakt. Uit het doctoraatswerk van Siska Corneillie is immers gebleken dat het inbouwen van een PEO-geënte ketenverlenger leidt tot partiële verstoring van het harde segment<sup>90</sup>. Daarom wordt de mogelijkheid onderzocht dit te compenseren met nieuwe ketenverlengers, die kunnen resulteren in hardere segmenten met hoger gehalte waterstofbruggen en/of een hogere rigiditeit. Een eerst verbinding werd bekomen door reactie van dibutyloxalaat met een overmaat ethanolamine in methanol onder reflux (65°C). Het eindproduct (Ketenverlenger A) precipiteert spontaan uit het reactiemengsel. De afzondering gebeurde door filtratie (Figuur II.17).



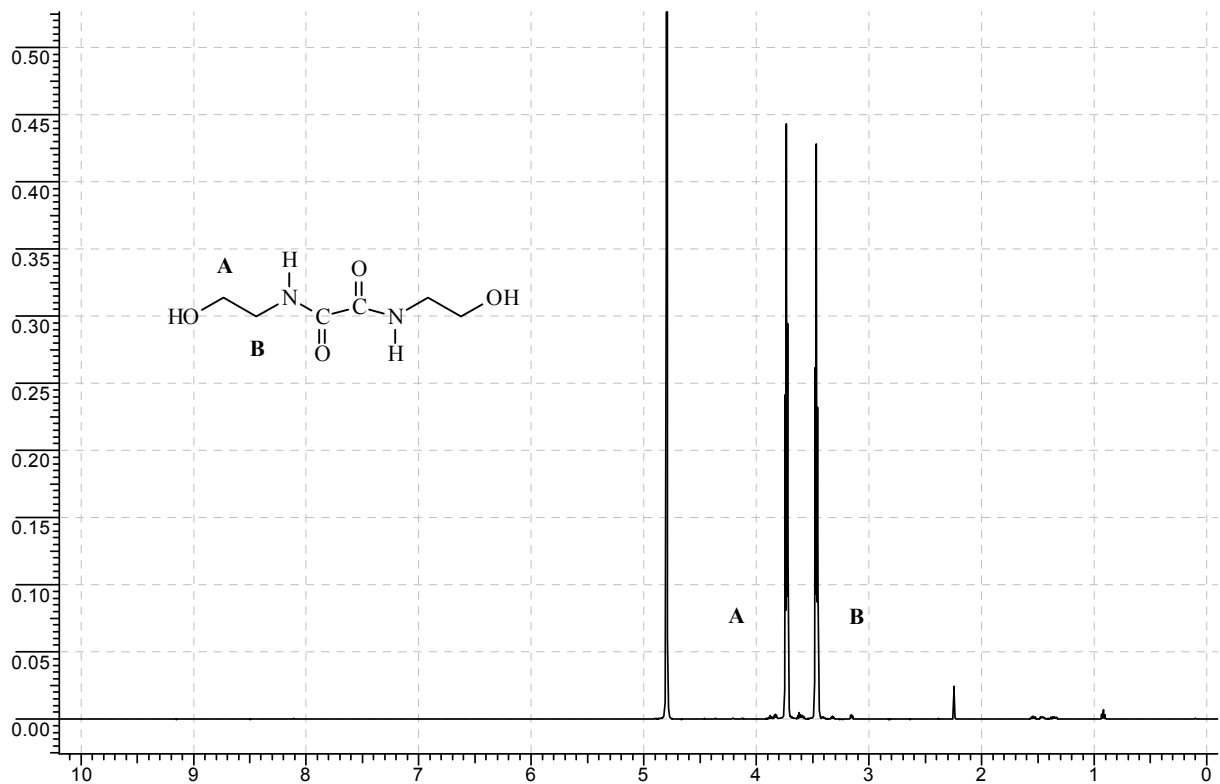
Figuur II.17: Synthese van *N,N'*-bis(2-hydroxy-ethyl)-oxamide (ketenverlenger A)

Een alternatief product werd aangemaakt door reactie tussen beide aminefuncties van piperazine met  $\gamma$ -butyrolacton. De reactie van een overmaat piperazine met het lacton gebeurde in dimethylformamide, bij 110 °C, gedurende 6 h. Vervolgens werd het product gezuiverd door toevoeging van ethylacetaat aan het reactiemedium en extractie met een zure (0.1 M HCl) en een neutraliserende (verzadigd NaHCO<sub>3</sub>) oplossing. Precipitatie in diethylether laat toe zuiver eindproduct te isoleren.

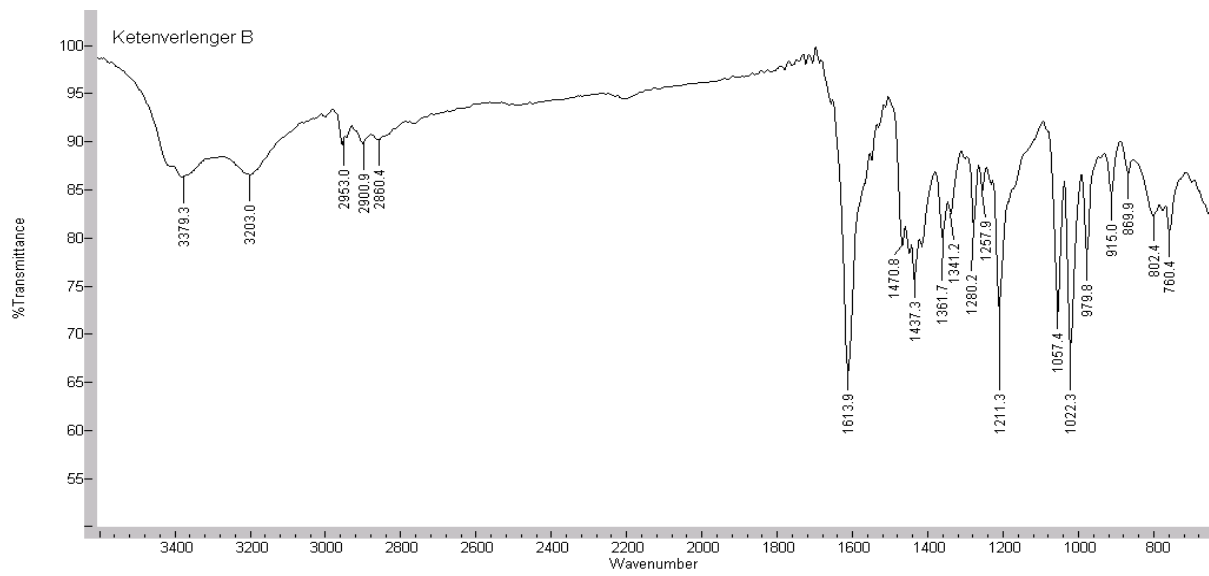


Figuur II.18: Synthese van ketenverlenger B

Ketenverlengers A en B werden respectievelijk, uit een primair en een secundair amine bereid. Bij de inbouw van ketenverlenger B zijn er geen H-atomen beschikbaar in de amide-groep, om waterstofbruggen te vormen. Ook het aantal alifatische C-atomen is hoger, zodat een minder sterk verstevigend effect van het harde segment toe kan worden verwacht. Tabel II.2 geeft de  $^1\text{H-NMR}$ -waarden weer van beide ketenverlengers A en B. Ter illustratie worden het  $^1\text{H-NMR}$  spectrum van ketenverlenger A en het FT-IR spectrum van ketenverlenger B weergegeven, respectievelijk in de figuren II.19 en II.20.



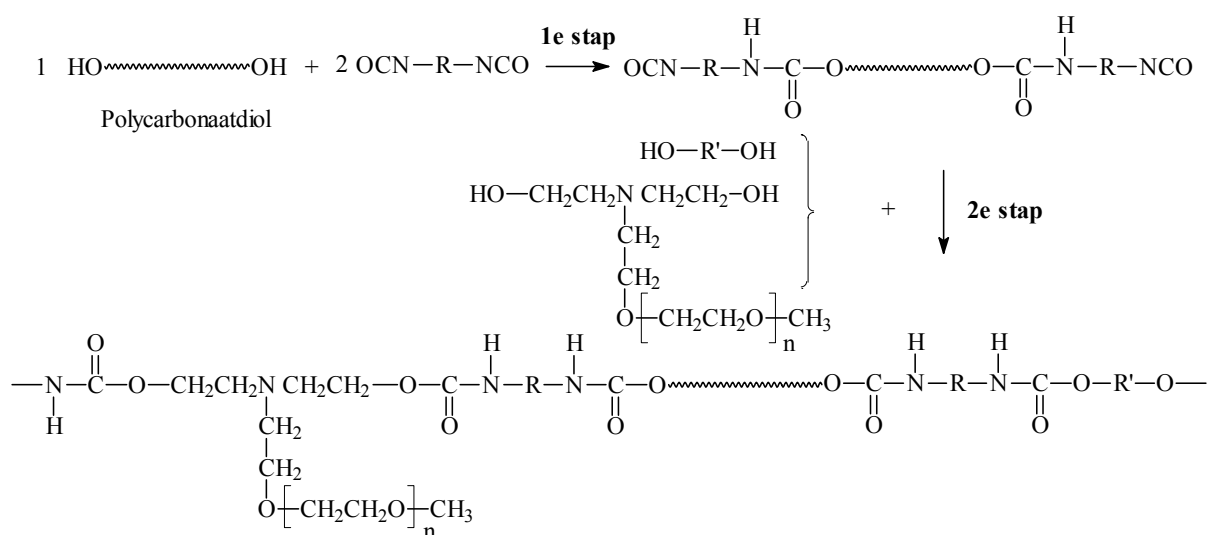
Figuur II.19:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) spectrum van N,N'-bis(2-hydroxy-ethyl)-oxalamide (BHOA, ketenverlenger A)



Figuur II.20: FT-IR-spectrum van ketenverlenger B

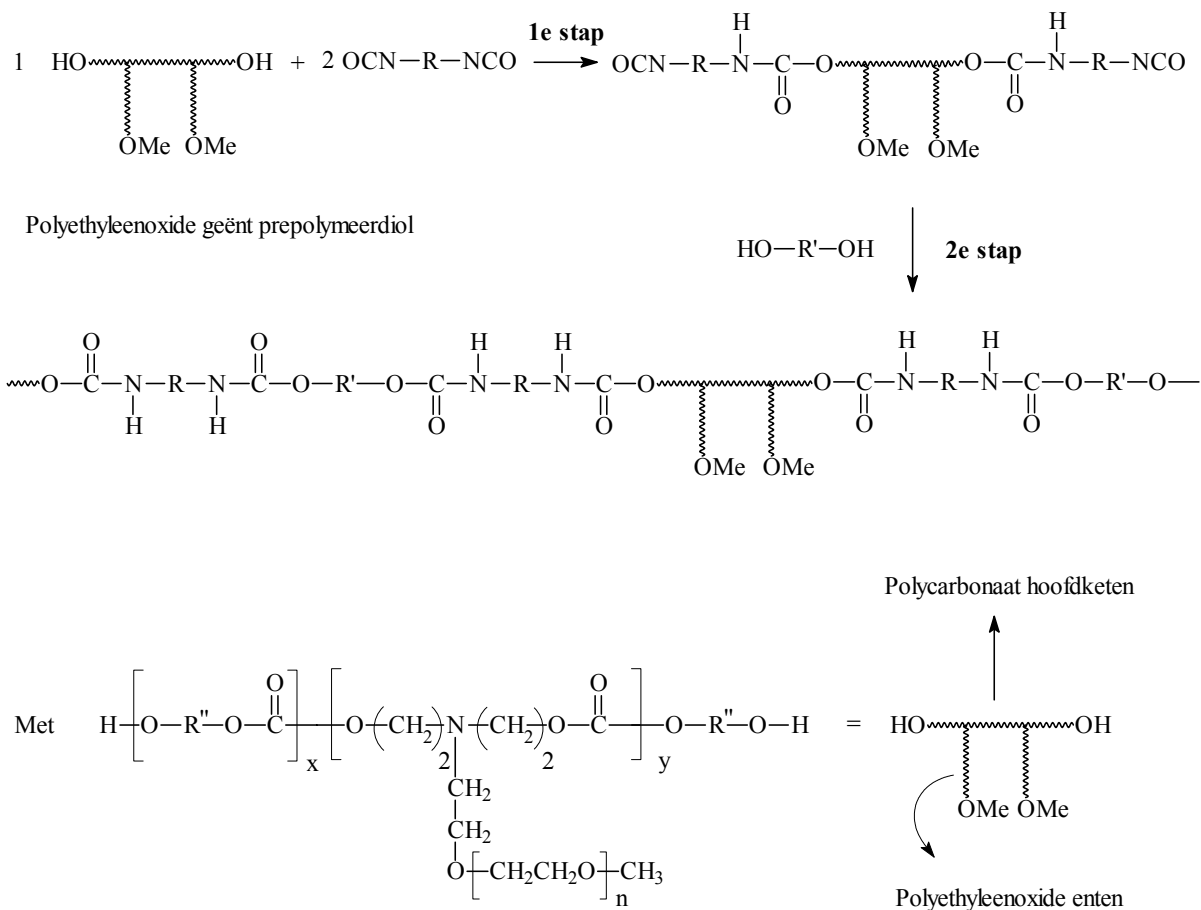
## II.4.5. Strategie voor het inbouwen van polyethyleenoxide-macromonomeren in polyurethaan

De synthese van gesegmenteerde polyurethanen met de tweestapsmethode laat toe om polyethyleenoxide als macrodiol op twee verschillende wijzen te incorporeren. In een eerste strategie (Figuur II.20) worden de macrodiolen in de tweede stap toegevoegd als ketenverlenger. Door gebruik van commerciële polycarbonaatdiolen, blijft de complexiteit van de synthese beperkt en kan er een snelle, eenvoudige sturing van de eigenschappen worden verwacht. Het inbrengen van polyethyleenoxide in het harde segment leidt tot een verstoring van de waterstofbruggen. Hierdoor kunnen de mechanische eigenschappen van het uiteindelijke polyurethaan sterk beïnvloed worden. Bovendien kan de lage reactiviteit van de macrodiolen leiden tot een lagere omzettingsgraad, waardoor de inbouw van polyethyleenoxide niet overeenstemt met de gebruikte monomerensamenstelling.



Figuur II.21: Inbouw van polyethyleenoxide-enten door gebruik van de macrodiolen als ketenverlengers

De verstoring van het harde segment kan omzeild worden via een alternatieve strategie, waarbij vooraf polyethyleenoxide-geënte polycarbonaatdiolen worden aangemaakt (Figuur II.21). De incorporatie van de macrodiolen in het zachte segment biedt aan de enten een grotere flexibiliteit, in vergelijking met de eerste methode. Dit suggereert een efficiëntere werking van polyethyleenoxide aan het oppervlak in het beoogde biologische midden. De nadelen van deze methode schuilen in de de synthese van het prepolymer zelf en de moeilijke verdere conversie naar het polyurethaan.



Figuur II.22: Incorporatie van polyethyleenoxide enten door het gebruik van geënte polycarbonaat prepolymerdiolen

Binnen dit onderzoeksproject werden beide strategieën voor de inbouw van polyethyleenoxide toegepast. In een eerste fase werden de polyurethanen aangemaakt aan de hand van de eerste en eenvoudigste methode. In een verder stadium werd tevens overgeschakeld naar de incorporatie van PEO in het zachte segment. Beide benaderingen vereisen de synthese van alifatische polycarbonaten als prepolymerdiolen, zodat voorafgaand onderzoek noodzakelijk was.

## II.4.6. Synthese van polycarbonaat prepolymeerdiolen

### II.4.6.1. Historiek

Polycarbonaten zijn lineaire thermoplastische polyesters van koolzuur met aromatische of alifatische diolen. Een eerste synthese van dit type polymeren werd uitgevoerd door Einhorn<sup>91</sup>, die de alkalische zouten van hydrochinon en resorcinol in een waterige fase liet reageren met fosgeen. Identieke producten werden bekomen door Bisschoff en Hedenström, die dezelfde diolen lieten reageren met difenylcarbonaat<sup>92</sup>. Het eerste systematisch onderzoek naar de aanmaak van polycarbonaten werd uitgevoerd door Carothers, in samenwerking met Hill<sup>93,94</sup> en Natta<sup>5</sup>. Deze bereidden laagsmeltende, alifatische polycarbonaten met lage moleculaire massa aan de hand van twee benaderingen: (a) transesterificatie van alifatische diolen met diethylcarbonaat, en (b) ringopeningspolymerisatie van cyclische carbonaten. De transesterificatie-procedure werd geoptimaliseerd door Peterson, zodat bruikbare materialen konden worden aangemaakt met mogelijkheden tot de productie van films en vezels op basis van 1,6-hexaandiol en dibutylcarbonaat<sup>96</sup>. De synthese van aromatische polycarbonaten met Bisfenol A (2,2-bis(4-hydroxyfenyl)propan) werd uitgevoerd door Schnell en medewerkers<sup>97</sup>. Deze polycarbonaten waren de eerste met technologische toepasbaarheid en ze werden bereid via interfaciale condensatie aan de hand van een bulk-transesterificatieprocédé. In contrast tot alifatische polycarbonaten, waren de aromatische polymeren uniek, gezien ze de goede mechanische eigenschappen combineerden met een hoge transparantie en temperatuurbestendigheid. Ook bleken ze een excellente compatibiliteit met andere polymeren te vertonen. In dezelfde periode begon ook General Electric's Company met de aanmaak van dit soort polymeren<sup>98</sup>. Door het grote commerciële succes raakte de interesse voor de alifatische analogen verloren. Recentelijk is er echter een vernieuwde aandacht voor deze polycarbonaten omwille van hun potentieel als prepolymeerdiolen bij de aanmaak van thermoplastische polyurethanen. Bij aanvang van dit onderzoek waren nog geen commerciële poly(alkyl)carbonaten beschikbaar in de handel. Vandaar dat binnen dit werk ook onderzoek is verricht naar de synthese van polycarbonaatdiolen.

#### II.4.6.2. Literatuuroverzicht omtrent de synthese van alifatische poly(alkyl)carbonaten

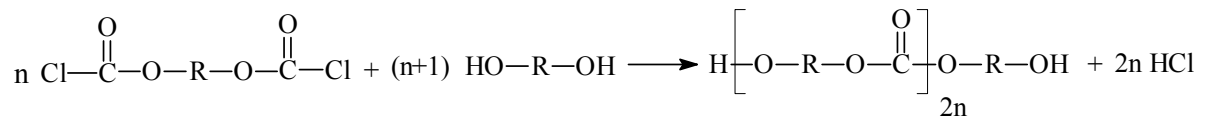
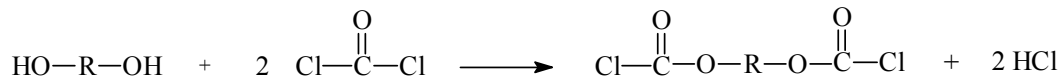
In de literatuur zijn een aantal methoden voorhanden waarbij poly(alkyl)carbonaten kunnen worden bereid op basis van:

1. de reactie van alifatische diolen met fosgeen of 1,1'-carbonyldiimidazol<sup>99</sup>.
2. de copolymerisatie van epoxiden met CO<sub>2</sub> in aanwezigheid van organometallische katalysatoren<sup>100</sup>.
3. de ringopeningspolymerisatie van cyclische carbonaten met nucleofiele initiatoren<sup>101-104</sup>.
4. de transesterificatie van alifatische diolen met diaryl- of dialkylcarbonaten in aanwezigheid van alkalimetalen, alkalimetaaloxides of alkalimetaalacetaat katalysatoren<sup>93-95, 105-111</sup>.
5. de directe condensatie van alifatische diolen met CO<sub>2</sub> of alkalimetaalcarbonaten<sup>112-115</sup>.

Hoewel voor de aanmaak van polycarbonaten diverse methoden beschikbaar zijn, komen slechts een paar procedures in aanmerking voor laboratorische doeleinden. De tweede methode is slechts toepasbaar om poly(alkyl)carbonaten op basis van ethyleenoxide en propyleenoxide te bereiden. De derde methode werkt slechts in bepaalde gevallen, zoals bij trimethyleencarbonaat. Beide methoden zijn onderhevig aan ongecontroleerde decarboxylatie, waardoor een mengsel van ether- en carbonaatbindingen in het eindproduct bekomen wordt. De vijfde methode verkeert tot op heden nog in het onderzoeksstadium, maar kan de universeel gebruikte synthese met fosgeen in de toekomst verdringen.

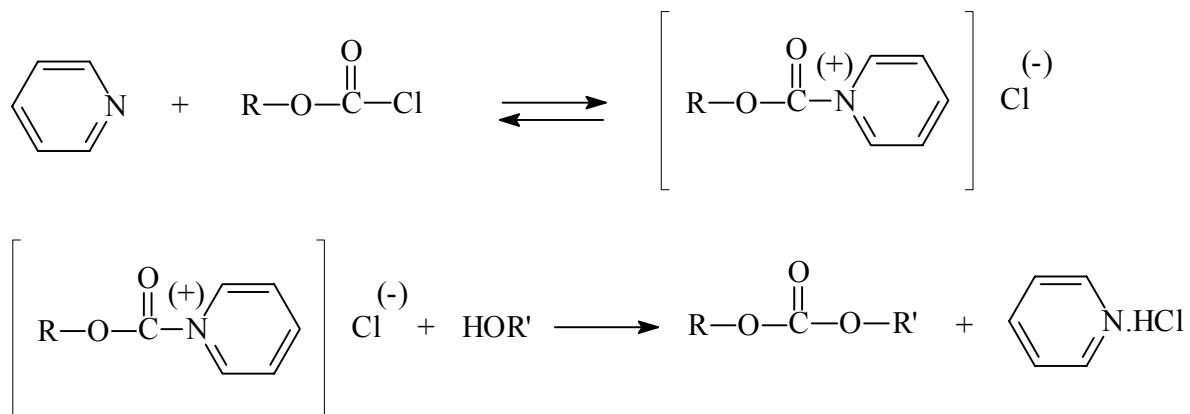
De basisreacties van alifatische diolen met fosgeen om polycarbonaten te vormen zijn weergegeven in figuur II.23. Eerst reageert het diol tot een bishloorformiaat om verder het polymeer te vormen. Deze reactie kan plaatsgrijpen bij een temperatuur van 0 °C of lager. Bishloorformiaten worden bekomen, wanneer het corresponderend diol toegevoegd wordt aan vloeibaar (di)fosgeen of een oplossing ervan<sup>116</sup>. Onder deze condities kunnen 1,2- en 1,3-glycolen tot cyclische carbonaten leiden.





Figuur II.23: Reactie van alifatische diolen met fosgeen

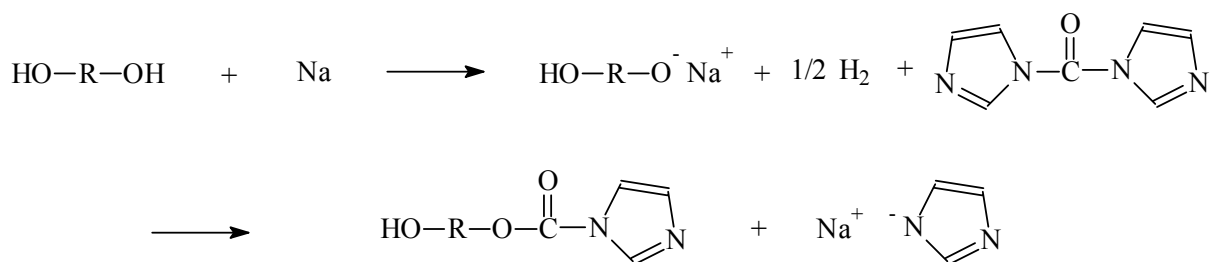
De vorming van carbonaten uit chloorformiaten en alcoholen is relatief traag en wordt gewoonlijk uitgevoerd rond de 50 °C. Wanneer hogere temperaturen worden aangewend, zal het vrijgestelde chloride (zie figuur II.22) leiden tot de vorming van alkylchloriden als eindgroep. Dit verlies van hydroxylgroepen is ongewenst voor polycondensatie-toepassing. Hetzelfde geldt bij een verlies van de functionaliteit door de hydrolyse van de chloorformiaten, zodat in anhydrisch milieu moet worden gewerkt. Om het vrijgestelde zoutzuur te neutraliseren, wordt een base toegevoegd. Hoewel het gebruik van inorganische verbindingen als poedervormige alkali- en aardalkalicarbonaten, -oxiden en -hydroxiden in de literatuur vermeld is<sup>117</sup>, wordt de voorkeur gegeven aan tertiäre aminen<sup>118</sup>. Deze laten toe om het milieu homogeen te houden en bieden het bijkomstig voordeel dat ze de reactie katalyseren. De overeenkomstige reacties zijn weergegeven in figuur II.24.



Figuur II.24: Reactie van chloorformiaten met alcoholen in aanwezigheid van pyridine

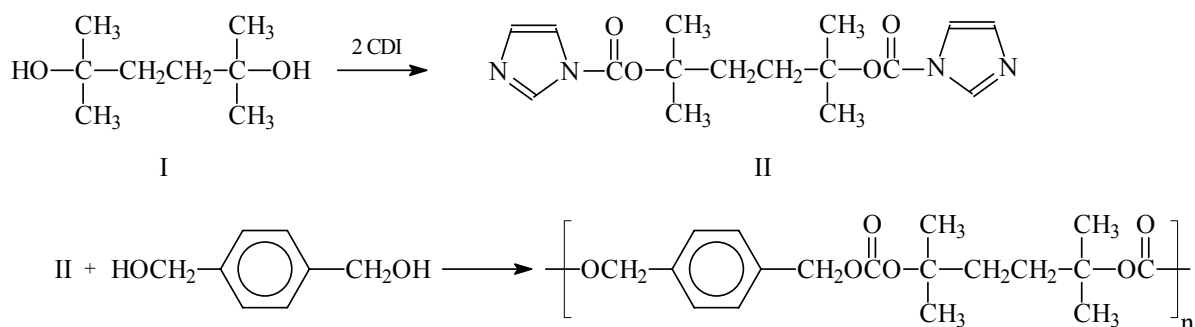
Pyridine vormt een adducten met fosgeen en chloorformiaten, die reactiever zijn dan het reagens zelf<sup>119</sup>. Bij hoge temperaturen ontbinden de organische zouten<sup>120</sup>. Er dient een overmaat amine aangewend te worden. Polycarbonaten met een alternerende structuur van verschillende alcoholen kunnen worden bereid, wanneer in twee stappen wordt gewerkt. Deze

procedure wordt bemoeilijkt door de aanmaak, afzondering en zuivering van de bischloorformiaten<sup>121</sup>. Dit probleem kan verholpen worden door gebruik van carbonyldiimidazol. Op basis van de resultaten van Staab<sup>122,123</sup>, die carbonaatesters van alcoholen bereidde door reactie met fosgeen of carbonyldiimidazol, beschreef Fréchet<sup>124</sup> een dergelijke tweestapssynthese. In een eerste stap wordt een kleine hoeveelheid natrium (1 mol%) gebruikt als initiator om alkoxidegroepen te genereren in het reactiemengsel (Figuur II.25).



Figuur II.25: Activeringsstap in de polycondensatiereactie met 1,1'-carbodiimidazol

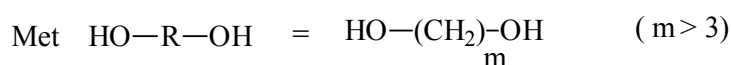
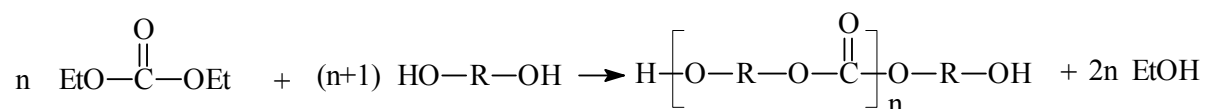
Door reactie met carbonyldiimidazol wordt het imidazol-anion gevormd, dat een proton kan onttrekken van de overige alcoholfuncties. Op deze manier wordt het bis(carbonylimidazol)-intermediair van het diol gevormd. In een laatste stap wordt het intermediair behandeld met 1,4-benzeendimethanol in aanwezigheid van een basische katalysator, anhydrisch kaliumcarbonaat en een 18-crown-6-ether om het lineaire copolycarbonaat te vormen (Figuur II.26).



Figuur II.26: Synthese van copolycarbonaten

Ook transesterificatie van een diol met een carbonaatester is een veelgebruikte methode om alifatische polycarbonaten te bereiden. Bij deze polymerisatie wordt een monoalcohol gevormd dat door destillatie verwijderd. Carothers, Natta, Hill en Sarel lieten een reeks  $\omega, \omega'$ -

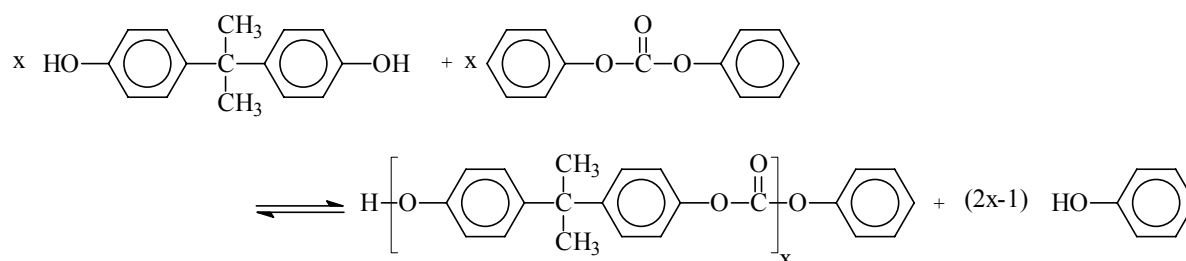
glycolen met diëthyl- of dibutylcarbonaat reageren<sup>93,95,125,126</sup>. Ethyleenglycol en 1,3-propyleenglycol en *p*-xyleenglycol gaven een cyclisch carbonaat. De reactie met glycolen, waarbij de tenminste 4 methyleengroepen zich bevonden tussen de twee hydroxylgroepen, resulteerden in een polymeer met beperkt moleculaire massa. Deze reactie werd uitgevoerd in de aanwezigheid van sterke alkalische katalysatoren en bij temperaturen tussen 120 en 220 °C. De partiële decarboxylering onder deze omstandigheden leidt tot het verlies van de stoeïchiometrie en de geringe moleculaire massa's.



Figuur II.27: Synthese van poly(alkyl)carbonaten aan de hand van transesterificatie

De transesterificatie van aromatische carbonaten met alifatische en zelfs aromatische diolen, is eenvoudiger uitvoerbaar ten gevolge van het thermodynamisch gunstiger evenwicht. In de literatuur zijn voorbeelden beschreven van de synthese van polyalkylcarbonaten bij lagere temperaturen en zonder katalysator<sup>127</sup>. De eerste ontwikkeling van poly(bisfenol A)carbonaat gebeurde eveneens door een transesterificatie van het bisfenol A monomeer met difenylcarbonaat<sup>93,97</sup>.

De reactie verliep bij voldoende hoge temperaturen (150-350 °C), zodat de monomeren, oligomeren en uiteindelijk het polymeer in gesmolten toestand bleven gedurende het proces. Door te werken onder verminderde druk (150-200 torr in het begin tot 0.1-1 torr) werd het gevormde fenol geleidelijk aan verwijderd uit het reactiemengsel (Figuur II.28).



Figuur II.28: Transesterificatie van bisfenol A

De bepalende reactie in de oligomeer/polymeer ontwikkelingsstap is de additie van een fenoxyl-anion aan een carbonaatbinding met vorming van een fenoxide-anion. Na protonuitwisseling van bisfenol A of een andere hydroxyl-geïmmerde molecuule met het vrijgekomen fenoxide-anion wordt fenol afgedestilleerd. De omzetting van monomeren tot polymeren wordt gestuurd door continue verwijdering van fenol, wat leidt tot de vorming van polymeren met hoge moleculaire massa. Deze procedure voor de ontwikkeling van poly(bisfenol A)carbonaat geeft aanleiding tot zuivere polymeren gezien geen solvent, fosgeen of andere additieven worden gebruikt.

Alifatische polycarbonaatdiolen kunnen ook gesynthetiseerd worden door ringopeningspolymerisatie van cyclisch carbonaten. Recente studies tonen aan dat zowel anionische<sup>103,104,128-132</sup>, als kationische<sup>101, 133-136</sup> ringopeningspolymerisaties mogelijk zijn voor bereiding van de corresponderende polycarbonaten. Hieruit blijkt dat anionische polymerisatie van gesubstitueerde zesringen op efficiënte wijze kan worden aangewend, terwijl kationische polymerisatie steeds gepaard gaat met decarboxylatie, waarbij etherbindingen worden gevormd. Baanbrekend werk werd verricht door Kühling en medewerkers, die cyclische carbonaten anionisch polymeriseerden met *sec*-butyllitium en een diol als initiatorsysteem. Kricheldorf en medewerkers gebruikten tin(II)ethyl hexanoaat in combinatie met een diol als initiator, om kationische polymerisaties uit te voeren. Voor meer gedetailleerde informatie wordt verwezen naar het werk van Kricheldorf<sup>133,134</sup> en Hocker<sup>129</sup>. Een nadeel aan de ringopeningspolymerisatie is de bereiding van de monomeren, door reactie van alifatische diolen met fosgeen, dialkyl- of diarylcarbonaten of door depolymerisatie van de corresponderende polycarbonaten.

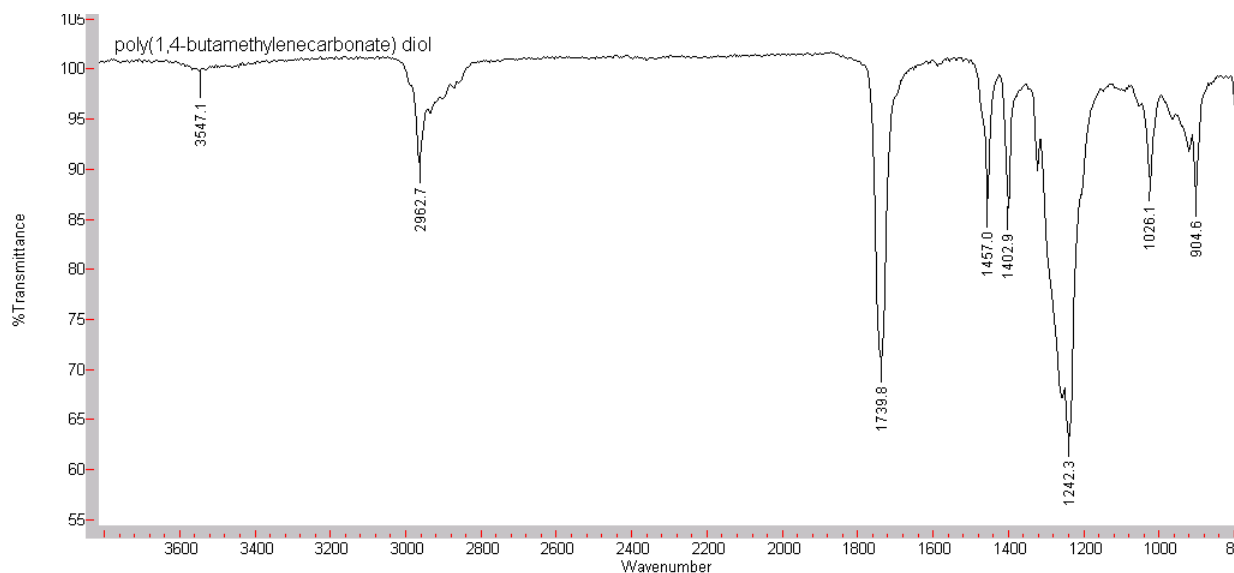
### II.4.6.3. Synthese van alifatische poly(alkyleen)carbonaten

#### II.4.6.3.1. Synthese van ongeënte alifatische poly(alkyleen)carbonaten

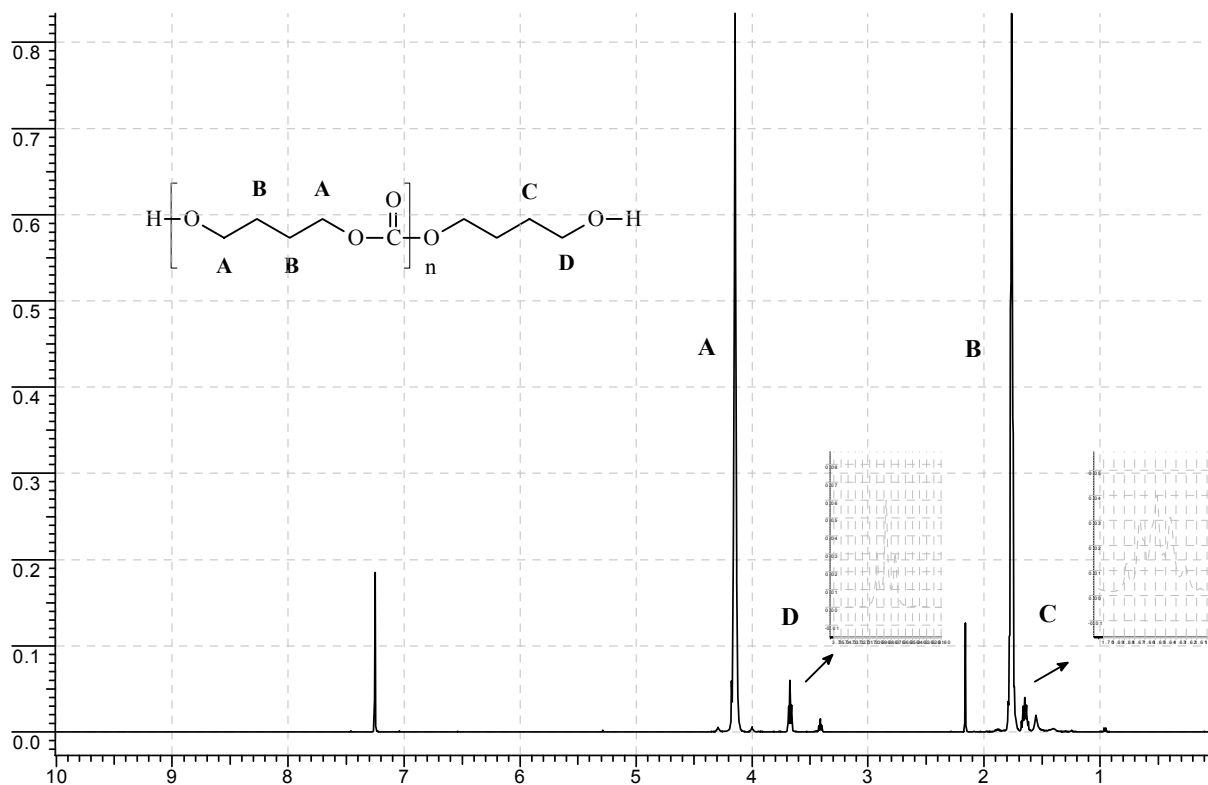
Gezien geen alifatische polycarbonaten commercieel beschikbaar waren in het begin van dit doctoraatswerk, diende een economisch haalbare synthesemethode worden aangewend. Er werd geopteerd voor de methode van Carothers en Hill, waarbij diëthylcarbonaat in bulkfase een transesterificatie ondergaat met een diol. Het benutten van een temperatuursgradient en het afdistilleren van de gevormde ethanol in combinatie met het verlagen van de druk op het einde van de reactie, liet toe polymeren te bereiden met hogere moleculaire massa's dan de huidige commerciële producten. Om de nucleofiliciteit van de diolen te verhogen, werd kalium-*tertiair*-butoxide toegevoegd.

De procedure laat toe alifatische polycarbonaten op reproduceerbare wijze te synthetiseren met diverse bouwstenen, zoals N-methyldiëthanolamine. Dit diol is tevens een tertiaire amine, zodat na protonatie een positieve lading zou gegeven worden aan het polymeer en daardoor het finaal poly(carbonaat)urethaan complexeerbaar is met heparine. Heparine is een negatief geladen polysaccharide met anticoagulatie eigenschappen dat routinematig gebruikt wordt bij toepassingen waarbij biomaterialen in contact komen met bloed. Door het aanrijken van heparinoïden aan een materiaaloppervlak worden biomaterialen met verbeterde anti-coagulatie eigenschappen en bloedcompatibiliteit verkregen<sup>137</sup>.

Figuur II.29 toont het FT-IR-spectrum van een niet commercieel poly(1,4-butamethyleen)carbonaatdiol. Tevens wordt het <sup>1</sup>H-NMR spectrum weergegeven in figuur II.30. Bij een onvolledige bifunctionaliteit zou een triplet worden waargenomen bij een chemische verschuiving van 1.25 ppm, zoals in het spectrum van diëthylcarbonaat. De bifunctionaliteit van de prepolymeren is noodzakelijk voor verdere omzetting naar gesegmenteerde polyurethanen.



Figuur II.29: FT-IR spectrum van een poly(1,4-butamethyleen)carbonaatdiol



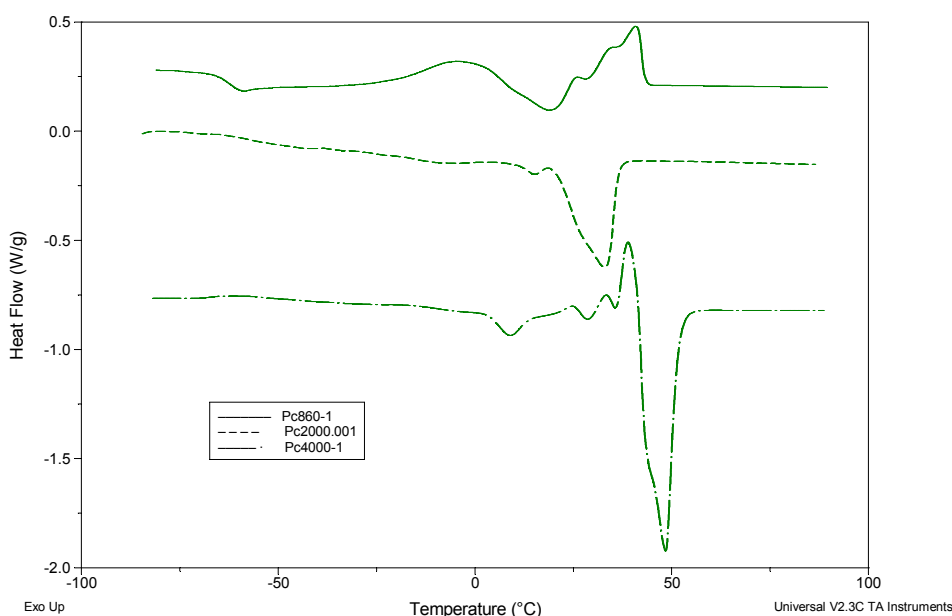
Figuur II.30:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) van een poly(1,4-butamethyleen)carbonaatdiol

Deze transesterificatiemethode is niet alleen voor eigen synthese aangewend, maar tevens gebruikt in de onderzoeksgroep binnen het kader van de ontwikkeling van fotodegradeerbare polymeren voor lithografische toepassing.

In de literatuur werden geen consistente waarden gevonden voor de smelt- en glastransitietemperaturen van alifatische polycarbonaten. De verschillen zijn te wijten aan de afhankelijkheid van deze faseovergangstemperaturen van de moleculaire massa en de moeilijkheid om alifatische verbindingen met een hoge moleculaire massa te bereiden.

Een adequate methode om faseovergangstemperaturen bij polymeren te bestuderen is differentiële scanning calorimetrie (DSC). Bij deze techniek worden een materiaalstaal en een referentiemateriaal op gecontroleerde wijze opgewarmd en afgekoeld. Tijdens analyse wordt ervoor gezorgd aan de hand van temperatuursensoren, dat de temperatuur van het monster steeds identiek is aan deze van het referentiemateriaal. Een fase-overgang gebeurt in het te onderzoeken materiaal wordt uitgedrukt als een verandering van de vereiste warmtetoevoer of afvoer t.o.v. de referentie. De weergave is in een DSC-thermogram, waarbij, de Y-as de enthalpie per tijds(temperatuurs)eenheid voorstelt en de X-as een temperatuur (tijd) as weergeeft.

De afhankelijkheid van de faseovergangstemperaturen van de moleculaire massa's wordt gedetecteerd in de DSC-thermogrammen (Figuur II.31) van drie poly(1,6-hexamethyleen)-carbonaten met moleculaire massa's van respectievelijk 860, 2000 en 4000 Da.



Figuur II.31: DSC-thermogrammen van drie poly(1,6-hexamethyleen)carbonaten met moleculaire massa's van respectievelijk 860, 2000 en 4000 Da

Hierbij worden de polymeerstalen eerst vlug afgekoeld tot een temperatuur ( $-100^{\circ}\text{C}$ ) onder de  $T_g$ , en vervolgens wordt met een constante snelheid ( $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ) opgewarmd tot boven de smelttemperatuur ( $100^{\circ}\text{C}$ ). Dit temperatuursprogramma wordt tweemaal uitgevoerd en de resultaten van de tweede cyclus worden verwerkt.

In tabel II.9 worden de experimentele waarden samengevat. De DSC-resultaten zijn karakteristiek voor een semi-kristallijn polymeer. Bij toenemende moleculaire massa verhoogt de kristalliniteit. Hierdoor wordt de beweging van de polymeerketens in de rubbertoestand beperkt wat tot uiting komt in een moeilijker detectie van de glastransitie-overgang en een bijkomende verhoging van de corresponderende temperatuur. Naast de grootte van de smeltpiek verhoogt tevens de overeenkomstige smelttemperatuur.

$M_n^a$ (Da)	$M_w/M_n^b$ (-)	$T_g$ ( $^{\circ}\text{C}$ )	$\Delta C_p$ ( $\text{J}/\text{g}/^{\circ}\text{C}$ )	$T_m$ ( $^{\circ}\text{C}$ )	$\Delta H(m)$ ( $\text{J}/\text{g}$ )	$T_{kr}$ ( $^{\circ}\text{C}$ )	$\Delta H(kr)$ ( $\text{J}/\text{g}$ )
860	1,3	-62,2	0,4720	19,2	*	*	*
2000	1,5	-57,9	0,3397	37,2	36,79	-7,0	30,73
4000	1,6	-45,1	0,1994	49,6	85,75	20,1	47,21

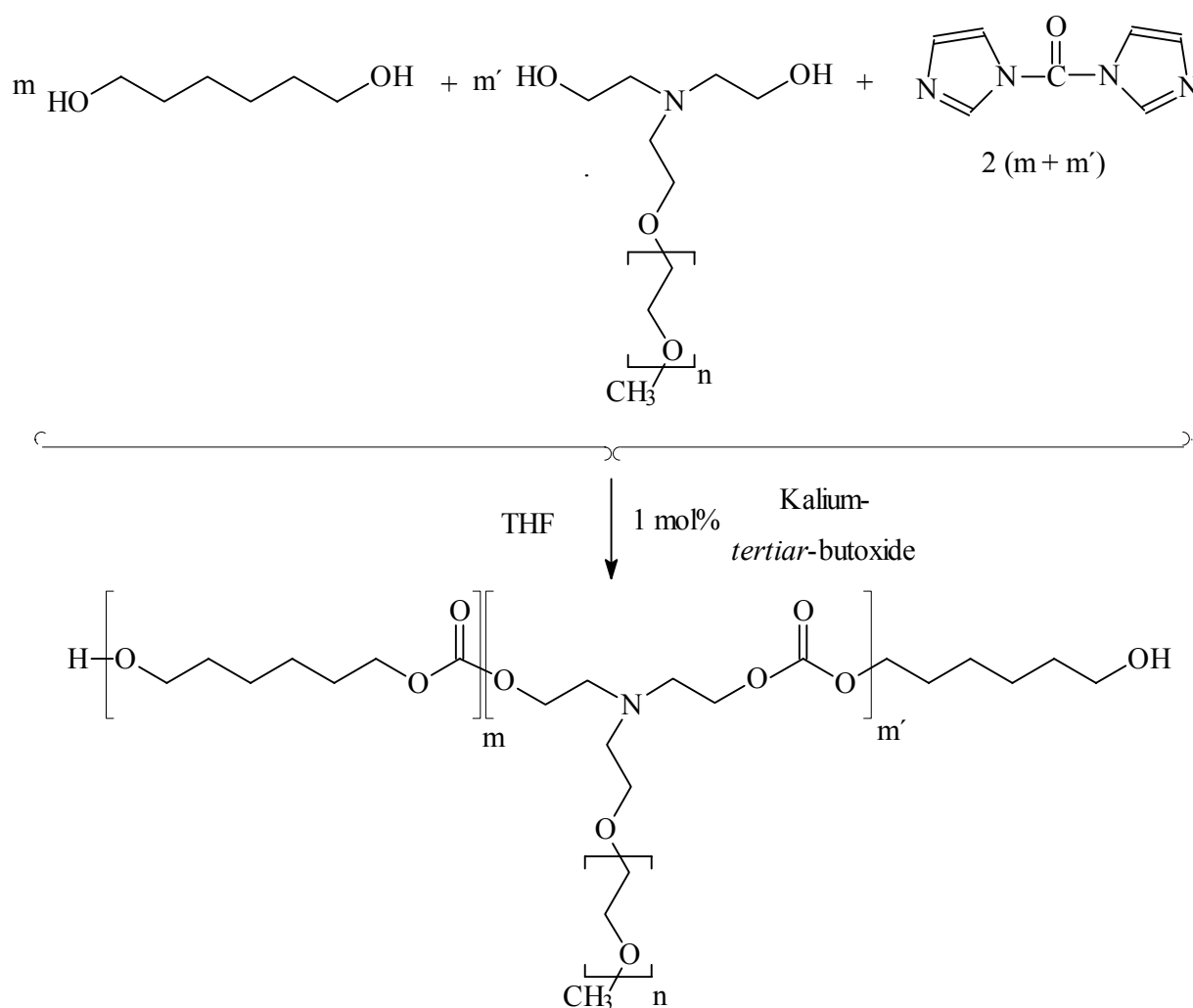
Tabel II.9: Fasetransitietemperaturen (DSC) en corresponderende enthalpieveranderingen voor drie poly(1,6-hexamethyleen)carbonaten. a:  $^1\text{H-NMR}$  berekening, b: GPC bepaling,  $T_m$ : smelttemperatuur,  $T_{kr}$ : kristallisatietemperatuur, \*: niet waarneembaar of berekenbaar

Uit verder onderzoek blijkt dat een moleculaire massa van 2000 Da voor de prepolymeerdiolen ruim voldoende is voor de verdere bereiding van thermoplastische elastomeren. Verscheidene pogingen om met deze omesteringsmethode ook polyethyleenoxide-macromonomeren te gebruiken en aldus PEO-geënte polycarbonaat prepolymeerdiolen te synthetiseren, bleken zonder resultaat. De oorzaak wordt gezocht in de verminderde reactiviteit van de hydroxylgroepen. Vandaar dat voor de bereiding van PEO-geënte polycarbonaten, naar een alternatief werd gezocht, met een hogere reactiviteit van het omesteringsreagens bij een lagere temperatuur.



### III.4.6.3.2. Synthese van PEO-geënte alifatische poly(alkyleen)carbonaten

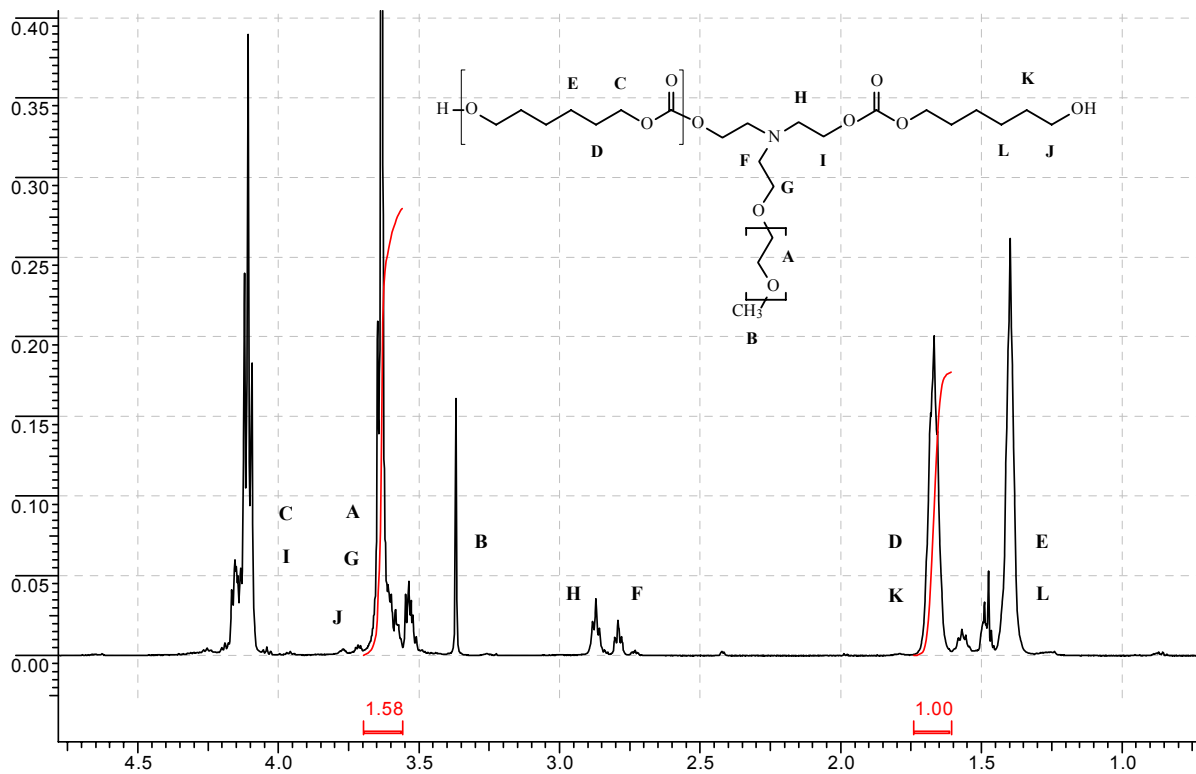
Op basis van de resultaten van Staab<sup>122,123</sup>, die carbonaat esters van alcoholen bereidde door reactie met carbonyldiimidazol, werd een syntheseweg gevonden om tot PEO geënte polycarbonaat-prepolymeerdiolen te komen. Via deze syntheseweg kan een variërende combinatie van 1,6-hexaandiol en het macrodiol worden aangewend, zoals weergegeven in figuur II.30. Door toevoeging van een kleine hoeveelheid kalium-*tertiar*-butoxide (1 mol%) als initiator worden alkoxidegroepen gegenereerd in het reactiemengsel. Hierdoor wordt, in een tweede reactiestap het imidazol-anion gevormd dat een proton kan onttrekken aan alcoholfuncties. Door te werken in THF (reflux, 6 h) blijft de temperatuur beperkt tot 68 °C. Zuivering gebeurt door extractie met een waterige oplossing van 1,2-aminoëthanol.



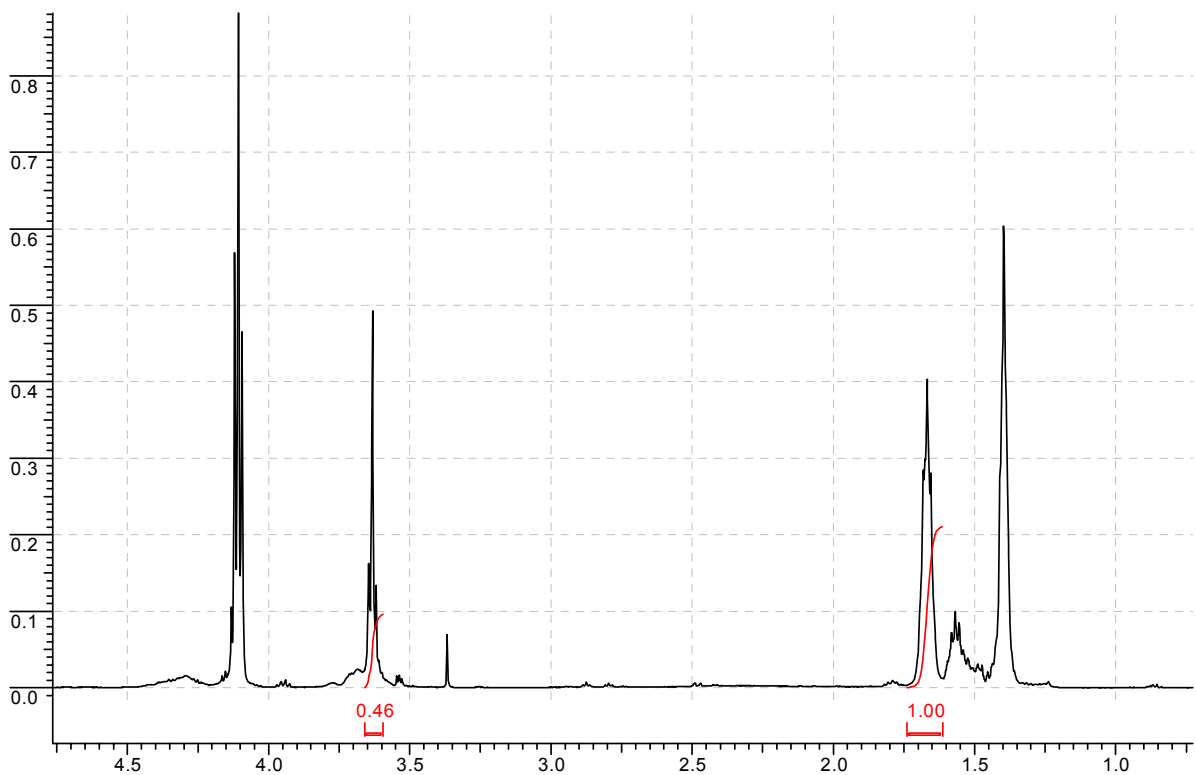
Figuur II.32: Synthese van de PEO-geënte polycarbonaat-prepolymeerdiolen

In de gevormde prepolymerdiolen heeft de hoofdketen een hydrofoob karakter, terwijl de enden amfifiel zijn. Het wijzigen van de verhouding monomeer/macrodiool laat toe prepolymeren te bereiden met verschillende amfifiele eigenschappen. Bij verdere omzetting tot polyurethanen zal deze samenstelling eveneens bepalend zijn voor de chemische oppervlakkenkarakteristieken.

De verandering in monomeerverhouding impliceert dat de reactiviteit van de macrodiolen hoog genoeg moet zijn om deze op representatieve wijze met de monomerensamenstelling te incorporeren. Dit wordt nagegaan met  $^1\text{H-NMR}$ . Figuren II.33 en II.34 tonen de  $^1\text{H-NMR}$ -spectra van poly(1,6-hexamethyleen)carbonaat met 5 en 20 mol% PEO diol (550 Da) toegevoegd.

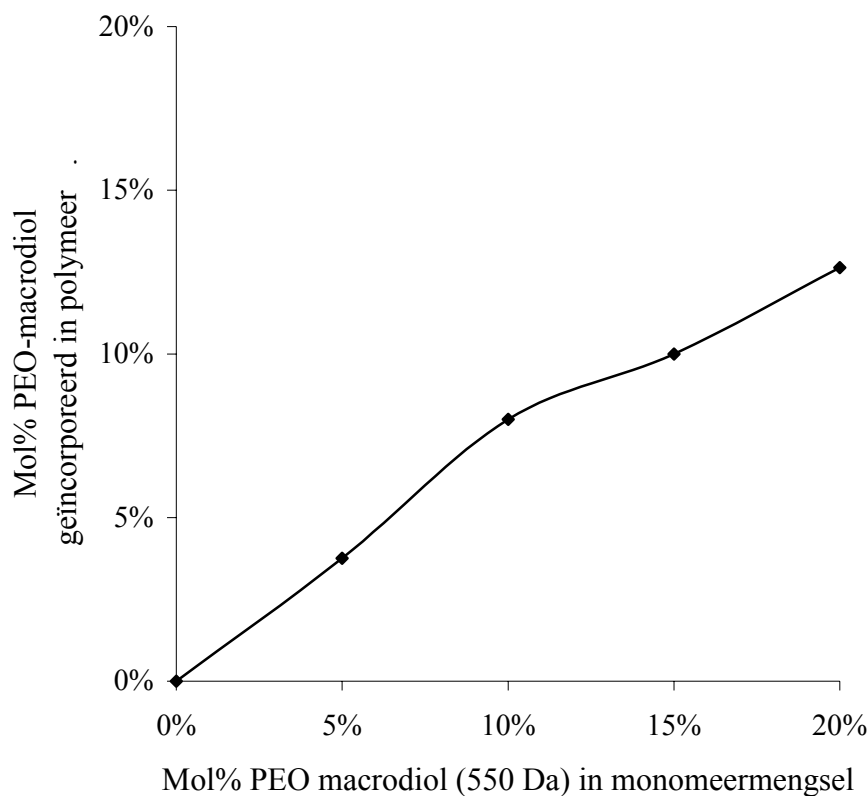


Figuur II.33: <sup>1</sup>H-NMR-spectrum (CDCl<sub>3</sub>) van een polyethyleenoxide geënt polycarbonaat-diol. Monomeersamenstelling: 20 mol% PEO-macrodiol 550 Da – 80 mol% 1,6-hexaandiol



Figuur II.34: <sup>1</sup>H-NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) van een polyethyleenoxide geënt polycarbonaat-diol. Monomeersamenstelling: 5 mol% PEO-macrodiol 550 – 95 mol% 1,6-hexaandiol

Door de relatieve integraties van de  $\alpha$ -ether en  $\alpha$ -carbonaat protonen te bepalen, kan de hoeveelheid ingebouwde (geënt) polyethyleenoxide zijketens berekend worden. De gegevens (in mol%) voor vier geënte polycarbonaten zijn weergegeven in figuur II.35.



Figuur II.35: Incorporatie van PEO-macrodiol (550 Da) in de poly(alkyl)carbonaten

Hieruit blijkt dat incorporatie van het macrodiol niet overeenstemt met de monomerensamenstelling. De hoofdoorzaak is de verlaagde reactiviteit van de hydroxylgroepen, die omgeven worden door de eigen polymeerketen. Op het einde van de polycondensatie worden deze diolen door sterische restricties moeilijker ingebouwd dan 1,6-hexaandiol, wat bij een onvolledige omzetting tot een verlaagde inbouw leidt. Dit effect komt nog meer tot uiting bij hogere concentraties macrodiol, zodat bij gebruik van 20 mol%, slechts 63% van het monomeer wordt ingebouwd.

De moleculaire massa's van deze polymeren werden bepaald via titratie en GPC-analyse. Deze zijn van dezelfde grootte orde, wat betekent dat de omzettingsgraad van alle synthesereacties, vergelijkbaar is.

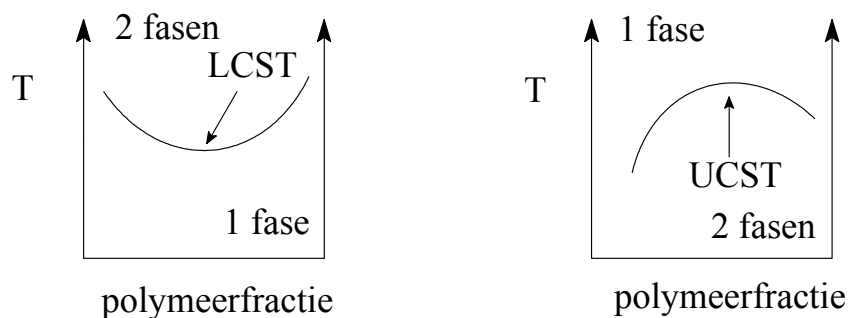
Belangrijk is de vaststelling dat de reactiviteit van de macrodiolen in de synthese nog hoog genoeg is:

- Grote hoeveelheden polyethyleenoxide kunnen ingebouwd worden: 12,5 mol% geënt polyethyleenoxide (550 Da) stemt overeen met ongeveer 50 gewichts% in het polymeer.
- Prepolymeren met verschillende entingshoeveelheden kunnen bereid worden. Door het benaderende lineaire verband tussen ingebouwd en toegevoegd macrodiol (tot op een hoge waarde) wordt de sturing van het amfifiele karakter van het prepolymeer mogelijk.

Om de amfifiliciteit van polymeren te karakteriseren, wordt meestal statische of dynamische contacthoekanalyse met water uitgevoerd, op voorwaarde dat het polymeer onoplosbaar is in het solvent. De aanwezigheid van zowel een wateroplosbare (PEO-enten), als een wateronoplosbare component (PC-hoofdketen) in hetzelfde polymeer leidt tot specifieke oplosbaarheidseigenschappen in water. Hierdoor worden contacthoekmetingen onmogelijk in geval van volledige oplosbaarheid. Een alternatieve methode diende te worden gebruikt om het hydrofiele/hydrofobe karakter van de wateroplosbare polymeren te analyseren.

Een polymeeroplossing ontmengt zich bij bepaalde thermodynamische omstandigheden in 2 fasen: een polymeerrijke en een polymeearme fase<sup>138,139</sup>. In het eenvoudige geval van vloeistof-vloeistof fasescheiding worden twee gevallen onderscheiden. Ofwel treedt er ontmenging op bij afkoeling en is de hoogste temperatuur, waarbij twee fasen naast elkaar bestaan, de ‘upper critical solution temperature’ (UCST). Ofwel vertoont het systeem een ‘lower critical solution temperature (LCST) en treedt er ontmenging op bij het opwarmen.

Figuur II.36 stelt een UCST- en LCST-fasendiagramma voor, waarbij de temperatuur wordt uitgezet in functie van de concentratie. De ‘cloudpoint’-temperatuur ( $T_c$ ) is de temperatuur waarbij fasenontmenging optreedt. Bij temperaturen hoger (UCST) en lager (LCST) dan  $T_c$  is het systeem stabiel en vormen polymeer en solvent 1 fase. Bij temperaturen, die respectievelijk lager en hoger zijn dan de  $T_c$ , wordt een tweefasensysteem bekomen. De UCST en LCST worden hierbij gedefinieerd als, respectievelijk, het hoogste en het laagste punt op de curve.

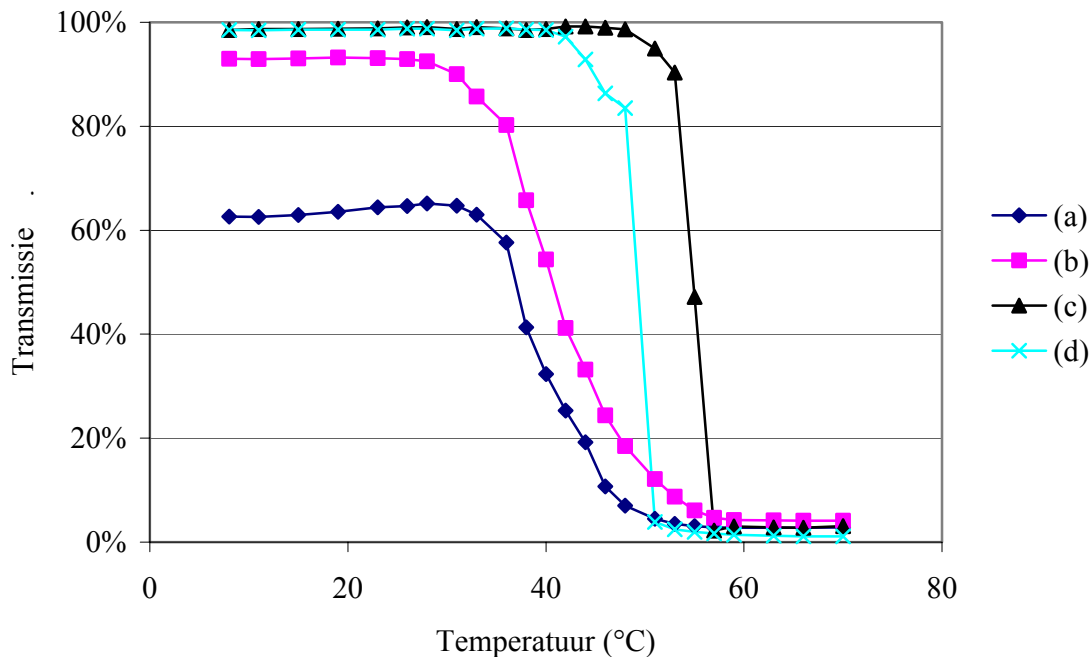


Figuur II.36: Illustratie van 2 fasendiagramma met LCST (links) en UCST (rechts)

Uit de literatuur is bekend dat polyethyleenoxide-bevattende polymeren met een hydrofoob segment veelal in waterige oplossing een fasendiagramma met LCST vertonen<sup>140,141</sup>. Veel bestudeerde voorbeelden zijn de triblokcopolymeren op basis van polyethyleen- en polypropyleenoxide<sup>140</sup>. Deze producten, bekend als Pluronics®, kennen toepassing als surfactantia t.g.v. hun micelvormende eigenschappen in waterige oplossing. Zowel in het onderzoek naar analoge producten<sup>142</sup>, als bij de karakterisering van de traditionele polymeren<sup>143</sup>, wordt ‘cloudpoint’ temperatuursbepaling gebruikt om de amfifiliciteit te karakteriseren.

Voor de bepaling van een  $T_c$  van een oplossing wordt frequent turbimetrie gebruikt. Het meten van de doorgelaten lichtintensiteit in functie van de temperatuur is gebaseerd op de optredende lichtverstrooiing, bij het opsplitsen van de oplossing in 2 fasen.

Figuur II.37 geeft het verloop van de transmissie weer van een oplossing (1 w/v %) van diverse prepolymere. Bij deze analyse werden zowel de monsters, als de blanco-oplossing gethermostatiseerd en werd de transmissie telkens bij een evenwichtswaarde (van T) gemeten. Hiervoor werd geopteerd voor een golflengte van 520 nm, die gebruikelijk is voor het meten van ‘cloudpoint’-temperaturen.



Figuur II.37: Turbimetrische ‘cloudpoint’-bepaling van PEO-(550 Da)-geënt poly(1,6-hexamethyleen)carbonaat (520 nm, 1 w/v % in water). Met (a) = 3,8 (b) = 8,0 (c) = 10,0 en (d) = 12,6 mol% PEO macrodiol in het polycarbonaat

Zoals bij Pluronic® heeft een toename van relatieve hoeveelheid PEO een verhogend effect op  $T_c$  wegens de goede oplosbaarheid van dit segment<sup>138</sup>. Opmerkelijk is echter dat een maximum kan worden vastgesteld bij inbouw van 10 mol% PEO-diol. Blijkbaar speelt de grafdensiteit een rol in de omclustering van de hydrofobe hoofdketen in water. Waarschijnlijk wordt micel- of aggregaatvorming verhinderd door onderlinge interacties van de PEO-segmenten, bij een te hoge entconcentratie, zodat het systeem reeds fase-separatie vertoont bij lagere temperaturen. Een analoge verlaging van de  $T_c$  bij verhoging van het PEO gehalte werd eveneens vastgesteld door Natalya en medewerkers<sup>144</sup> bij de ontwikkeling van thermoresponsieve netwerken op basis van poly(*N*-vinylcaprolactam). Wanneer te weinig PEO werd ingebouwd (5 mol%), werd slechts een matige oplosbaarheid van het polymeer in water gemeten.

In tabel II.10 zijn de voornaamste gegevens opgenomen van de geënte polyalkylcarbonaten. Voor eindgroeptitratie en DSC-analyse werden dezelfde methoden gebruikt als voor de ongeënte carbonaten.

Polymeercode	PCPEO(550 - 5%)	(550 - 10%)	(550 - 15%)	(550 - 20%)
Mol% PEO (M)	5,0%	10,0%	15,0%	20,0%
Mol% PEO (P) <sup>a</sup>	3,8%	8,0%	10,0%	12,6%
Weight% PEO (P) <sup>a</sup>	16,7%	29,8%	40,6%	48,9%
Mn (Da) <sup>b</sup>	2000	2800	1800	2700
Mw/Mn <sup>c</sup>	1,63	1,43	1,62	1,99
Tg (°C) <sup>d</sup>	-64	-67,7	-62,0	-63,7
$\Delta C_p$ (J/g/°C) <sup>d</sup>	0,46	0,34	0,76	0,93
Tm (°C) <sup>d</sup>	41,4	26,2	29,3	31,9
$\Delta H(m)$ (J/g) <sup>d</sup>	49,9	37,1	22,9	17,5
Tkr (°C) <sup>d</sup>	12,4	-19,1	-11,5	*
$\Delta H(kr)$ (J/g) <sup>d</sup>	60,5	16,2	19,5	*
Tc(°C) <sup>e</sup>	38	42	57	51

Tabel II.10: Karakterisering van PEO-geënte poly(1,6-hexamethyleen)carbonaat diolen. Bepalingen aan de hand van (a) <sup>1</sup>H-NMR, (b) eindgroeptitratie, (c) GPC, (d) DSC, (e) turbimetrie. Met M = in monomerenmengsel bij synthese, P = in eindpolymeer, Tm = smelttemperatuur, Tkr = kristallisatietemperatuur, \* : niet waarneembaar of berekenbaar

In de tabel worden enkel de smelt- en kristallisatiewaarden weergegeven, die toegewezen worden aan het polycarbonaatgedeelte. De aanwezigheid van PEO (Tm macrodiol = 6,5 °C; 53,78 J/g) komt tot uiting in de thermogrammen van alle polymeren, maar interfereert met andere fasetransitiefenomenen, conform met deze in figuur II. 32, die geldt voor de ongeënte polycarbonaten. Daardoor wordt wegens onduidelijke afbakening van de pieken, interpretatie niet mogelijk. Voor alle polymeren wordt slechts één Tg waargenomen, die zowel de polycarbonaatsegmenten van de hoofdketen als de polyethyleenoxide enten weergeeft. De verhoging van glastransitietemperatuur van de PEO-enten ten opzichte van het macrodiol (Tg = -74,4 °C;  $\Delta C_p$  = 0,39 (J/g/°C)), kan worden toegewezen aan de verminderde mobiliteit van de segmenten omwille van de binding van de eindgroep aan de hoofdketen. De verlaging van Tg van de hoofdketen t.ov. de ongeënte polymeren met dezelfde moleculaire massa, wordt verklaard door de hogere beweeglijkheid van de enten.

Er wordt ook gewezen op de hoge de oplosbaarheid van de polymeren in water bij lagere temperaturen (0 - 40°C) wat wijst op een hoge hydrofliciteit. Dit vormt een belangrijk gegeven met het oogpunt op de verdere aanmaak van amfifiele polyurethanen.



## II.5. Karakterisering van de poly(carbonaat-urethanen)

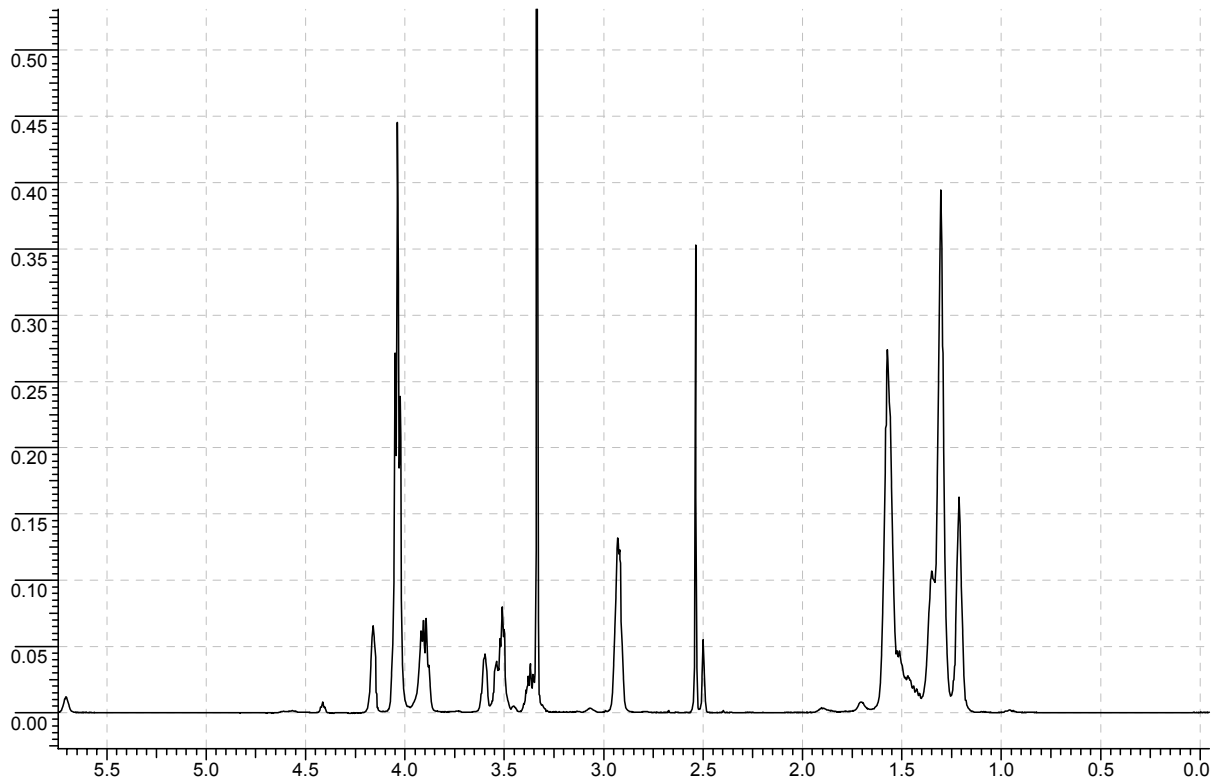
### II.5.1. De polyurethanen met PEO ingebouwd in het harde segment

#### II.5.1.1. Chemische karakterisatie: <sup>1</sup>H-NMR spectroscopie en GPC

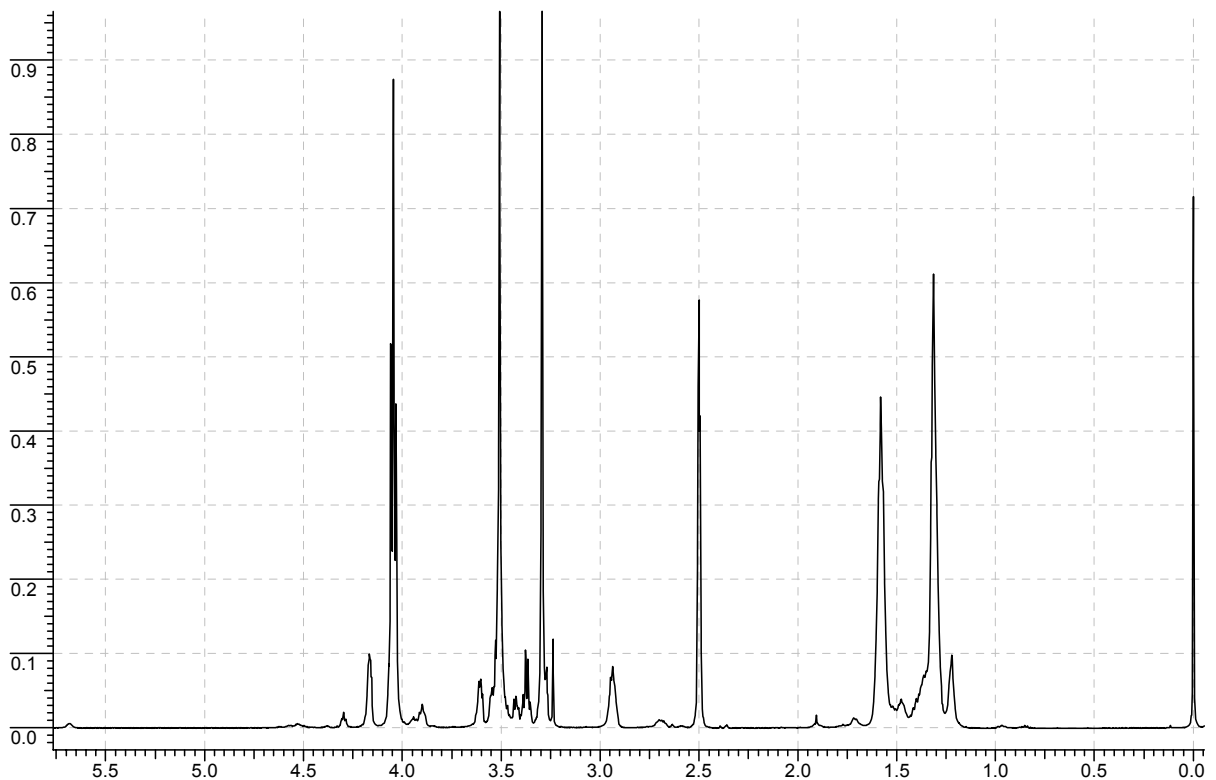
<sup>1</sup>H-NMR spectroscopie laat toe om de polymeersamenstelling te bepalen. Tabel II.11 geeft een overzicht van de belangrijkste signalen van zowel het hard als het zacht segment. Ter illustratie wordt een spectrum van een ongeënt en een PEO-geënt polyurethaan, met enten in het harde segment, respectievelijk weergegeven in de figuren II.38 en II.39.

Bouwsteen	Toewijzing	Verschuiving (ppm) DMSO-d <sub>6</sub>
Poly(1,6-hexamethyleen)- carbonaat	-OC(O)OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4.05
	-OC(O)OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	1.6
	-OC(O)OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	1.3
	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3.6
HDI	-OC(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2.9
	-OC(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	1.6
	-OC(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	1.3
DesmW	-OC(O)NHCH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	3.15
	-OC(O)NHCH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	1.3-1.6
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	1.5
1,4-Butaandiol	-NHC(O)OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4.15
	-NHC(O)OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	1.6
	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	3.6
BHOA	NHC(O)OCH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> NHC(O)-	4.4
	NHC(O)OCH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> NHC(O)-	3.24
	HOCH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> NHC(O)-	3.7
PEO-Macrodiol	-NHC(O)OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-(PEO)-OCH <sub>3</sub>	4,1
	-NHC(O)OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-(PEO)-OCH <sub>3</sub>	2,75
	-N-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> [OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> OCH <sub>3</sub>	2,55
	-N-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> [OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> OCH <sub>3</sub>	3,3

Tabel II.11: <sup>1</sup>H-NMR karakterisatie van de gesegmenteerde polyurethanen



Figuur II.38:  $^1\text{H}$ -NMR-spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ ) van een ongeënt poly(carbonaat)urethaan. Monomeren: poly(1,6-hexamethyleen)carbonaat (860 Da), HDI en 1,4-butaandiol



Figuur II.39:  $^1\text{H}$ -NMR-spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ ) van een polyethyleenoxide geënt poly(carbonaat)urethaan. Monomeren: poly(1,6-hexamethyleen)carbonaat (860 Da), HDI en 20 mol% 1,4-butaandiol met 80 mol% PEO-macromonomeer als ketenverlengers

De relatieve numerieke en gewichtsgemiddelde moleculaire massa's van de polyurethanen (Tabel II.12) werden bepaald m.b.v. gel permeatie chromatografie (GPC) (kolom: polystyreen-co-divinylbenzeen; poriëngrootte:  $10^3$ - $10^4$ Å, deeltjes grootte : 10 µm) in DMSO. Als calibratiestandaarden werd gebruikt gemaakt van polystyreen met moleculaire massa's 170600, 66000, 11300, 3050g/mol. De polymeren werden voorzien van een code waarin de bouwstenen vermeld zijn in de sequentie: (1) de molecuulair massa van het prepolymeer (2) het diisocyaan (3) de ketenverlenger (4) het percentage PEO-macrodiol als ketenverlenger en (5) de molecuulair massa van het macrodiol. Een polyurethaan dat gesynthetiseerd is met :

- poly(1,6-hexamethyleen)carbonaat als prepolymeerdiool,
- 1,6-hexamethyleendiisocyaan,
- 1,4-butaandiol (95 mol%),
- PEO macrodiol 550 Da (5 mol%),

wordt door de code PC860-HDI-BD-5%550 weergegeven.

Polymeercode	Mol% PEO/M	Mol% PEO/ZS	W% PEO/ZS	Mn	Mw	Mw/Mn
PC860-HDI-BD	0	0,0%	0,0%	14600	42300	2,91
PC860-DES W-BD	0	0,0%	0,0%	17000	46600	2,73
PC2000-HDI-BD	0	0,0%	0,0%	32300	46500	1,44
PC2000-DES W-BD	0	0,0%	0,0%	17300	36000	2,08
PC860-HDI-BHOA	0	0,0%	0,0%	39600	73000	1,84
PC860-DES W-BHOA	0	0,0%	0,0%	39000	67000	1,72
PC2000-HDI-BHOA	0	0,0%	0,0%	8800	15200	1,72
PC2000-DES W-BHOA	0	0,0%	0,0%	15400	24000	1,56
PC860-HDI-BD-5%550	5%	*	*	10500	14200	1,36
PC860-HDI-BD-7,5%550	7,5%	*	*	82400	118300	1,44
PC860-HDI-BD-10%550	10%	9,1%	5,8%	33400	65800	1,97
PC860-HDI-BD-20%550	20%	14,5%	9,3%	24600	53600	2,18
PC860-HDI-BD-40%550	40%	25,8%	16,5%	18800	40900	2,18
PC860-HDI-BD-60%550	60%	33,3%	21,3%	11400	26800	2,36
PC860-HDI-BD-80%550	80%	30,8%	19,7%	10500	22400	2,14
PC860-HDI-BD-100%550	100%	40,0%	25,6%	8400	18500	2,20

Tabel II.12: Chemische karakterisatie van de polyurethanen. Met: mol%, W% = mol- en gewichts% PEO ten opzichte van ZS (zacht segment) en M (in monomerenmengsel); \*: niet bepaald

Uit de tabel wordt duidelijk dat de inbouw van polyethyleenoxide door toevoeging van het macrodiol als ketenverlenger beperkt is en niet overeenstemt met de gebruikte monomerensamenstelling. Omwille van sterische hindering wordt 1,4-butaandiol gemakkelijker ingebouwd worden dan het macrodiol. Bij aanwenden van een hoge concentratie aan macrodiol, zijn de resulterende moleculaire massa's van de bekomen polyurethanen significant lager.

## II.5.2.2. Thermische en mechanische eigenschappen

### II.5.2.2.1. De ongeënte poly(carbonaat-urethanen)

Een gesegmenteerd polyurethaan bestaat uit een hard en een zacht segment. Wegens de incompatibiliteit van deze twee segmenten treedt microfaseseparatie op, waarbij de harde segmenten aggregeren en waterstofbrug bindingen vormen. De graad van faseseparatie is bepalend voor de thermische en mechanische eigenschappen van de polyurethanen.

De mate, waarin faseontmenging gebeurt, heeft een invloed op de glastransitietemperatuur ( $T_g$ ) van het zacht segment. Hoe beter de faseseparatie is, hoe dichter de  $T_g$  van het zacht segment in het polyurethaan ligt bij de oorspronkelijke waarde ( $T_g$  prepolymer). De faseseparatie hangt af van verschillende factoren, zoals de flexibiliteit van het hard segment, de interactie tussen hard en zacht segment, de molecuulair massa van het prepolymer. Voor de bepaling van de  $T_g$  van een polymeer werd beroep gedaan op DSC-analyse.

Bij de DSC-analyse worden de polymeren eerst afgekoeld tot een temperatuur ( $-100\text{ °C}$ ) onder de  $T_g$  van het zacht segment en vervolgens met een constante snelheid ( $10\text{ °C/min}$ ) opgewarmd tot  $150\text{ °C}$ . De polymeren worden 5 min bij  $170\text{ °C}$  gehouden om vervolgens af te koelen tot  $-100\text{ °C}$  aan  $10\text{ °C/min}$ . Tenslotte worden de materialen opnieuw opgewarmd tot  $170\text{ °C}$  aan  $10\text{ °C/min}$ , waarbij de glastransitietemperatuur bepaald wordt.

De mechanische eigenschappen van de polyurethanen werden geëvalueerd door middel van trekproeven. Hiervoor wordt het staafje geklemd in een trekbank en wordt het met een constante snelheid aan een vervorming onderworpen, bij een constante reksnelheid en een constante temperatuur. Er wordt een curve gemeten die het verband weergeeft tussen de

spanning  $\sigma$  en de elongatie  $\varepsilon$ , met  $\varepsilon = (l-l_0)/l_0$ . Met  $l$  de 'in situ' lengte van de trekstaaf tijdens de analyse en  $l_0$  de initiële lengte.

In het eerste deel van de curve is er een lineair verband tussen spanning en elongatie. In dit gebied is er een elastische vervorming, die voldoet aan de wet van Hooke. Bij het opdrijven van de spanning zal het staal plastisch vervormen tot het uiteindelijk breekt.

Via trek-rek analyse van elastomeren worden enkele karakteristieke grootheden bepaald die als volgt worden gedefinieerd :

- Elasticiteitsmodulus (E): de richtingscoëfficiënt van het lineaire deel van de trek-rek curve.

$$E = (F/A_0) / (\Delta l/l_0) = (F/A_0) / (l-l_0)/l_0$$

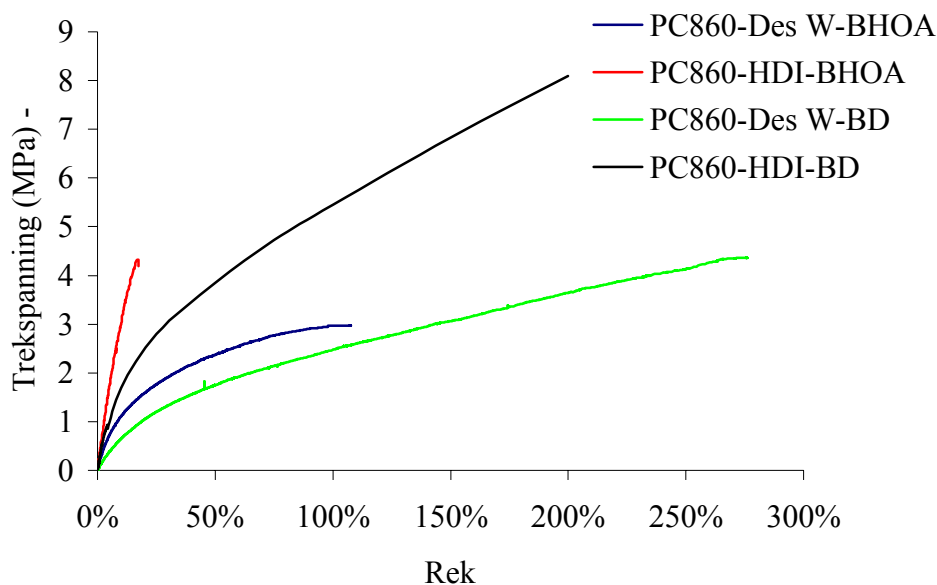
$F/A_0$ : de verhouding van de kracht tot het initiële oppervlak.

$\Delta l/l_0$ : verhouding van de relatieve vervorming tot de initiële lengte.

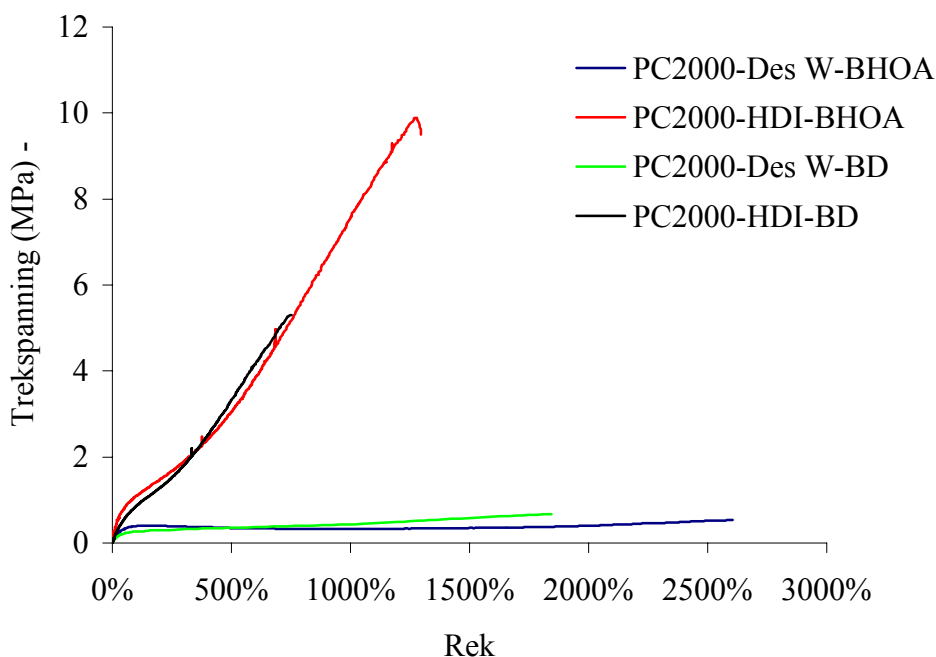
- Treksterkte: kan gedefinieerd worden als de maximale kracht om het monster te vervormen.
- Elongatie bij breuk: kan gedefinieerd worden als de maximale relatieve vervorming.

Tijdens een trek-rek experiment worden de moleculen gedwongen om zich te oriënteren in de richting van de vervorming. Op een bepaald moment bevinden de polymeerketens zich in een geordende toestand. Hierdoor zal de sterkte van het materiaal in grote mate bepaald worden in de mogelijkheid van het hard segment om efficiënte H-brugbindingen te vormen.

De invloed van de diverse bouwstenen (moleculaire massa van het prepolymeer, het type diisocyaanaten en ketenverlenger) op zowel de thermische als mechanische eigenschappen werd onderzocht. Op deze manier werd er getracht een verband te leggen tussen de chemische structuur van de monomeren en de eigenschappen van het polymeer. Hierbij werd gebruik gemaakt van de ongeënte polymeren. De figuren II.40 en II.41 tonen de trek-rekcurves van de verschillende PCU's. Telkens werd een treksnelheid van 10 mm per minuut gebruikt en hadden de trekstaven een vorm in overeenstemming met DIN 53455, waarbij het vervormstuk 4.2 mm breed, 20 mm lang en ongeveer 0,4 mm dik is, afhankelijk van het staal. De polymeerfilmen werden gemaakt via van 'heat compression'.



Figuur II.40: Invloed van het diisocyaanaat en de ketenverlenger: moleculaire massa van het prepolymeerdiool = 860 Da



Figuur II.41: Invloed van het diisocyaanaat en de ketenverlenger: moleculair massa van het prepolymeerdiool = 2000 Da

De mechanische analyse illustreert duidelijk dat het elastomere karakter van de polyurethanen hoofdzakelijk bepaald wordt door de moleculaire massa van het prepolymeerdiool, wat tot uiting komt in de elasticiteitsmoduli en de mogelijke plastische vervorming tot breuk. Het is

evident dat een verdubbeling van de verhouding zacht segment op hard segment het relatieve aantal fysische knooppunten in de elastomere matrix doet dalen. Hierdoor wordt de plastische rekbaarheid van het materiaal aanzienlijk verhoogd en de weerstand tegen de elastische vervorming (E) verlaagd.

Binnen de polymeergroep op basis van PC 2000 blijkt de samenstelling van het harde segment van minder belang voor de grootte van de elasticiteitsmodulus. Dit toont aan dat de elastische (begin) vervorming op moleculair vlak mag toegewezen worden aan conformationele vervorming binnen het zachte segment, terwijl de plastische vervorming te wijten is aan een translatie van de ketens, met een doorbreken van de fysische knooppunten. De breukcoördinaten worden bepaald door het type diisocyaanaat. Blijkbaar vormen de polymeren op basis van 1,6-hexamethyleendiisocyaanaat veel hechtere harde segmenten (en dus knooppunten) dan deze op basis van Des W (4,4'-methaanbis-(cyclohexylisocyaanaat)), omwille van de aanwezigheid van *cis*-, *trans*-stereoisomeren bij gebruik van Des W. Door vermindering van de mogelijkheid tot waterstofbrugvorming heeft de chemische structuur van de ketenverlenger een geringe invloed op de breukrek en -spanning. De materialen die zijn aangemaakt met HDI als diisocyaanaat, vertonen hogere breukcoördinaten. In dit geval zullen de twee secundaire amide bindingen van N,N'-bis(2-hydroxy-ethyl)-oxalamide (BHOA) als ketenverlenger, tot hogere breukcoördinaten leiden in vergelijking met de polymeren op basis van 1,4-butaandiol. Tevens kan binnen de groep van polymeren op basis van het PC 2000, worden opgemerkt dat de vergelijkbare (lage) elasticiteitsmoduli wijzen op een hoge graad van faseseparatie, wat tot uiting komt bij het meten van de Tg's (zie verder).

Binnen de polymeergroep op basis van PC 860 is het aantal fysische knooppunten door het harde segment hoger, wat resulteert in hogere elasticiteitsmoduli voor alle materialen (invloed van de opbouw van het harde segment). Gebruik van BHOA in plaats van 1,4-butaandiol leidt tot een hogere stijfheid. Ook leidt het stereoisomere karakter van Des W tot een vermindering in weerstand tegen elastische vervorming en breuk. De hogere relatieve hoeveelheid hard segment verhoogt het aantal knooppunten, maar verlaagt de flexibiliteit van de ketens om waterstofbruggen te vormen. Dit leidt tot een verlaagde efficiëntie van de fysische knooppunten, wat tot uiting komt in de breukcoördinaten: de starre BHOA vermindert het elastomere karakter, met corresponderende brossere en minder sterke eigenschappen als gevolg.

Een overzicht van de fasetransitiegegevens en de elasticiteitsmoduli van de polymeren wordt gegeven in tabel II.13. Bij geen enkel polyurethaan werd herkristallisatie in de tweede cyclus vastgesteld met de gebruikte methode. Voor de bespreking van de samenhang tussen de mechanische en de thermische analyse, wordt verwezen naar de Tg's van de prepolymerdiolen. Bij verdere omzetting van de polycarbonaatdiolen tot polyurethanen wordt de beweeglijkheid van de eindsegmenten verhinderd, waardoor de Tg stijgt. Dit wordt versterkt door de aanwezigheid van H-bruggen in het harde segment bij een goede fase-separatie. Wanneer deze fase-separatie gering is, krijgen we een minder uitgesproken afbakening van hard en zacht segment naast elkaar. Door de mogelijke interacties tussen carbonaat- en urethaangroepen, wordt een versterkt effect van verminderde flexibiliteit van het zachte segment verwacht, waardoor de Tg van het zachte segment verhoogt.

Polymeercode	Tg (°C)	$\Delta C_p$ (J/g/°C)	Tm (°C)	$\Delta H$ (J/g)	E (MPa)
PC860	-62.2	0.47	19.2	*	*
PC2000	-57.9	0.34	37.2	36.8	*
PC860-HDI-BD	-37.9	0.39	*	*	29.8
PC860-DES W-BD	-22.5	0.30	*	*	7.6
PC2000-HDI-BD	-48.8	0.34	24.9	3.50	1.4
PC2000-DES W-BD	-41.9	0.33	36.4	5.40	0.9
PC860-HDI-BHOA	-35.7	0.30	*	*	39.0
PC860-DES W-BHOA	-23.7	0.38	*	*	18.4
PC2000-HDI-BHOA	-47.4	0.28	34.8	4.00	1.4
PC2000-DES W-BHOA	-41.4	0.30	35.7	4.60	1.3

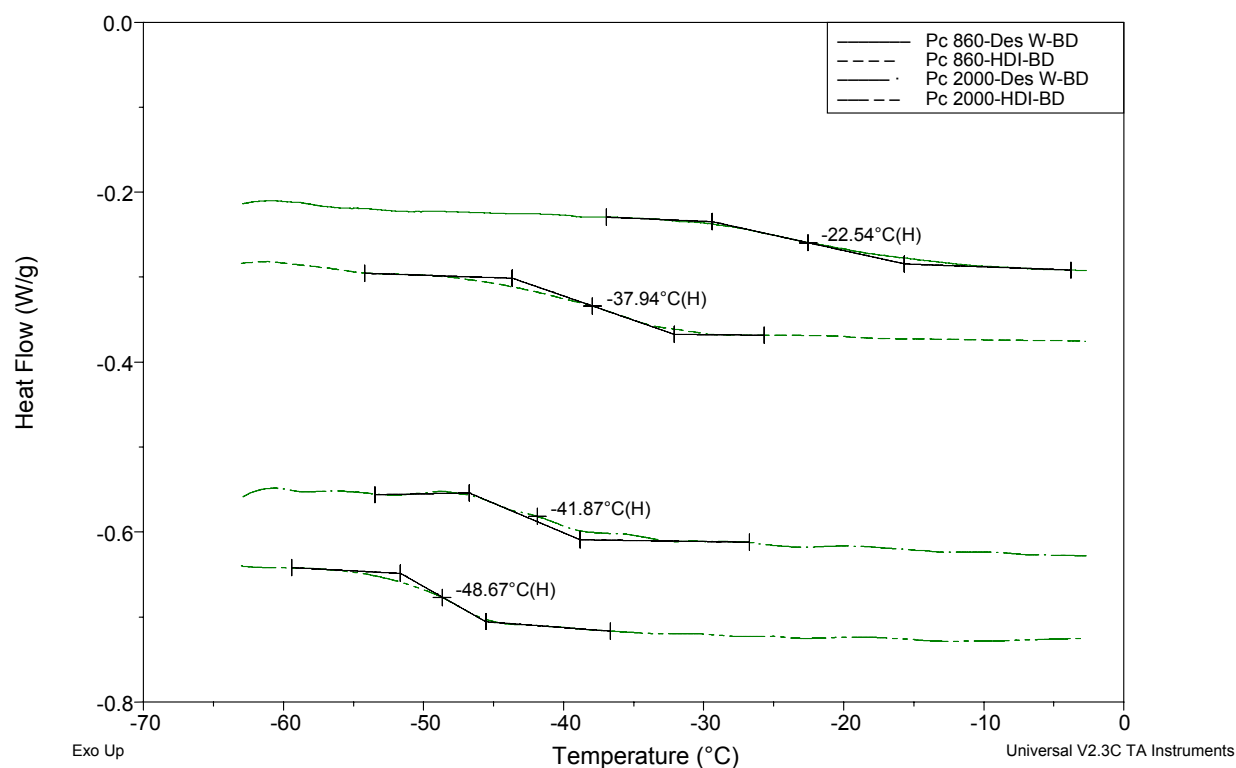
Tabel II.13: Overzicht van de Tg's van de zachte segmenten van de ongeënte PCU's

Voor de PCU's op basis van PC2000 is de verhoging van de Tg's van het zachte segment ongeveer 15 °C t.o.v. de oorspronkelijke prepolymeren, terwijl ongeveer 30 °C genoteerd wordt voor deze op basis van PC 860. Deze waarden illustreren heel duidelijk het effect van de omzetting naar polyurethaan op de beweeglijkheid van het zachte segment.

Het verschil in Tg van het zachte segment bij gebruik van Des W of HDI is in overeenstemming met de mechanische analyse. De hogere treksterktes en de verschuivingen in Tg's tonen aan dat de polyurethanen op basis van HDI een betere fase-separatie vertonen dan deze op basis van Des W. Ook de breedte van de fasetransitie-overgang in de DSC thermogrammen wijst hierop (figuur II.42). Hier zijn de de DSC-thermogrammen van de



PCU's op basis van 1,4-butaandiol weergegeven. De invloed van dit verschil in separatie is echter meer uitgesproken met betrekking tot de Tg's en de treksterktes dan op de elasticiteit.

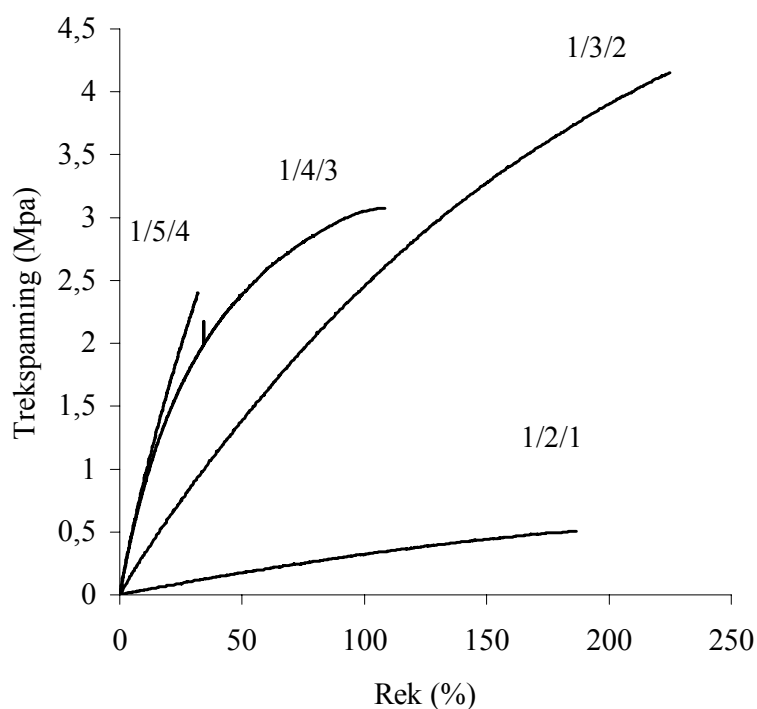


Figuur II.42: Tg's van het zachte segment van de PCU's op basis van 1,4-butaandiol

Gezien de Tg's bij gebruik van BHOA of 1,4-butaandiol vergelijkbaar zijn, kan de verstoring van het harde segment toegeschreven worden aan het type diisocyaanat. Hieruit werd besloten om ketenverlenger B niet meer verder te gebruiken.

Het is bekend dat de mechanische en thermische eigenschappen gerelateerd zijn met de morfologie van de polyurethanen. Deze worden beïnvloed door verschillende factoren, zoals de chemische van de bouwstenen aard<sup>145,149-151</sup>, de wijze waarop de polyurethanen worden ontwikkeld<sup>147</sup>, maar ook de stoeïchometrische verhouding tussen de verschillende componenten<sup>148</sup>. In de rand van dit onderzoek zijn ook een aantal polymeren gesynthetiseerd met verschillende verhoudingen prepolymer-diisocyaanat-ketenverlenger. Hierbij werden een aantal polymeren ontwikkeld met PC (860 Da), methyleendifenylisocyaanat (MDI) en

1,4-butaandiol als bouwstenen. Vervolgens werd nagegaan welke de invloed de verhouding van de bouwstenen heeft met betrekking op de mechanische eigenschappen.



Figuur II.43: Invloed van de bouwstenen-verhouding op de mechanische eigenschappen

Uit figuur II.43 blijkt dat, met toename aan hard segment, een hogere E-modulus bekomen wordt. De 'tensile strength' stijgt in een eerste stadium door toename van waterstofbrugvorming tussen de harde segmenten. Vervolgens treedt een daling op met stijgend aantal equivalenten MDI en BD op (verhoudingen 1/4/3 en 1/5/4). Een te groot aantal H-bruggen induceert de vorming van een bros materiaal, met verhoogde elasticiteit, maar verlaagde breukcoördinaten. De toename van de E-modulus kan verklaard worden door het feit dat een polyurethaan met een hoog aantal H-bruggen tussen de harde segmenten meer weerstand biedt tegen vervorming. De glastransitietemperatuur (-24 °C) van de verschillende polymeren blijft echter constant. Bij deze materialen werd echter waargenomen dat de filmvormende eigenschappen van het polymeer verloren gaan bij gebruik van een te hoge verhouding van hard tot zacht segment, wat enigszins nadelig is voor de beoogde toepassingen als potentieel deklaagmateriaal. Het polymeer op basis van PC860, HDI en 1,4-butaandiol vertoont goede elastomere eigenschappen, zodat ook deze bouwstenen aangewend werden bij de verdere aanmaak van PEO-geënte polymeren.

#### II.5.2.2.2. Invloed van de inbouw van PEO als ketenverlenger op de thermische en mechanische eigenschappen

De polyurethanen werden bereid met verschillende hoeveelheden polyethyleenoxide in het harde segment ingebouwd. Hiervoor werd het PEO-macrodiol in de tweede stap van de synthese toegevoegd als ketenverlenger. Alle polymeren zijn gesynthetiseerd met 1,6-hexamethyleendiisocynaat als diisocynaat en het commerciële poly(1,6-hexamethyleen)carbonaat diol (860 Da) als prepolymeerdiol. Het PEO-macrodiol werd telkens met 1,4-butaandiol gebruikt als ketenverlenger. Telkens werd de reactie uitgevoerd in kokend THF, met tinoctoaat als katalysator.

Het inbrengen van polyethyleenoxide in het harde segment zal uiteraard een invloed uitoefenen op de mechanische eigenschappen van het polymeer. Bij een te hoge hoeveelheid ingebouwd PEO, zal verstoring van de fysische vernettingspunten ten gevolge van het harde segment leiden tot een verminderde weerstand tegen elastische vervorming. Dit bemoeilijkt de aanmaak van trekstaven voor trekrek-analyse.

Eén alteratieve methode die frekvent wordt aangewend bij polymeren om de weerstand tegen vervorming te testen is het opmeten van de compressibiliteit Traditioneel (cfr. metallurgie) dient hier de plastische vervorming te worden bepaald, onder invloed van een opgelegde belasting. Wanneer gewerkt wordt met elastomeren wordt enkel een reversibele vervorming beoogd, en de compressibiliteitsmodulus  $\beta$  opgemeten<sup>152</sup>.

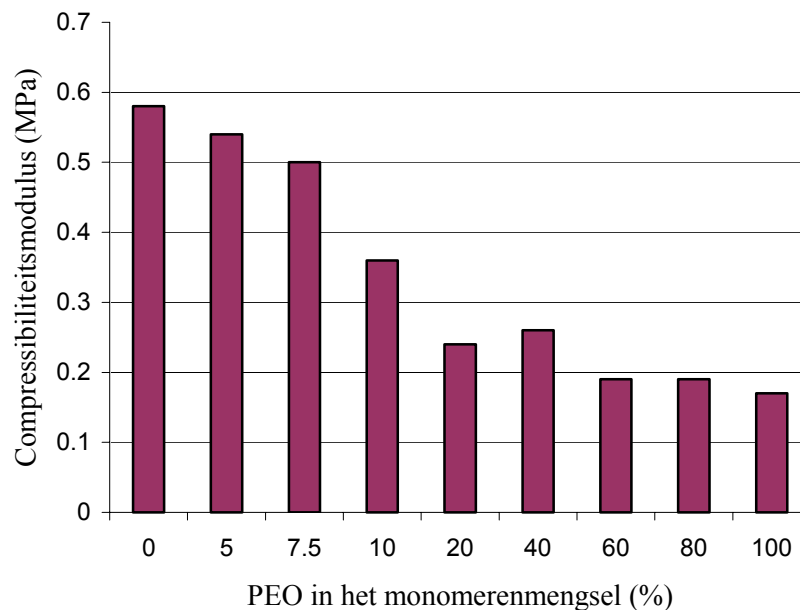
Analoog als bij de trekbelasting van een ideaal elastisch materiaal, ontstaat een relatieve vervorming, die evenredig is met de uitgeoefende drukkracht ('stress'). Bij het wegnemen van die kracht keert het materiaal terug tot de oorspronkelijke toestand. De vervorming is dan reversibel.

Zoals bij een trekbelasting, verloopt de opgelegde spanning t.o.v. de reversibele vervorming lineair, volgens de wet van Hooke :

$$\sigma = \beta \cdot \varepsilon$$

met  $\sigma$ : de opgelegde spanning [Pa],  $\beta$ : de compressibiliteitsmodulus [Pa],  $\epsilon$ : de relatieve vervorming[/].

De bepaling van deze moduli werd uitgevoerd met proefstalen van 2 mm dik en 10 mm in diameter. Een cilindrische plunjer met een diameter van 3 mm werd gebruikt en indruksnelheid van 0,04 mm/min, tot een vervorming ( $\epsilon$ ) van 40 %. Tijdens de meting kon het materiaal onder de belasting uitzetten. In figuur II.44 zijn de compressibiliteitsmoduli voor diverse polyurethanen weergegeven.

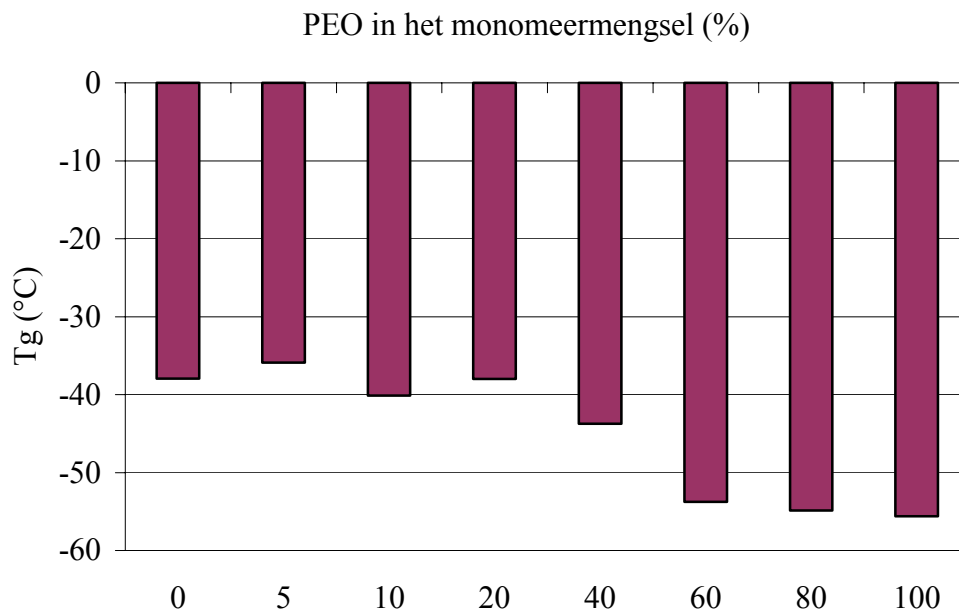


Figuur II.44: Invloed van de inbouw van polyethyleenoxide in het harde segment op de compressibiliteitsmodulus

De inbouw van polyethyleenoxide oefent een verzwakkende invloed uit op de weerstand tegen drukvervorming van het materiaal. Ook de maximale rek voor elastische vervorming daalt: bij aanwenden van 60 mol% PEO macrodiol wordt de vervorming reeds plastisch bij een rek van 20 %.

Een verstoring van het harde segment door de inbouw van polyethyleenoxide zal leiden tot een verminderde faseseparatie. Dit betekent dat er PEO-ketens zullen mengen met het zachte segment. Het PEO macromonomeer heeft een  $T_g$  die lager is dan de  $T_g$  van het polycarbonaatsegment. Bij een menging van beide polymeren, zal dit onvermijdelijk voor een verlaging van de  $T_g$  van het zachte segment zorgen. Dit wordt geïllustreerd in figuur II.45,

waarin de invloed van de incorporatie van PEO op de Tg van het zachte segment wordt weergegeven. Bij deze DSC-analyse werden de polymeerstalen eerst vlug afgekoeld tot een temperatuur ( $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) onder de Tg en vervolgens met een constante snelheid ( $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ) opgewarmd tot  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Dit temperatuurprogramma werd tweemaal uitgevoerd en de resultaten van de tweede cyclus zijn weergegeven.

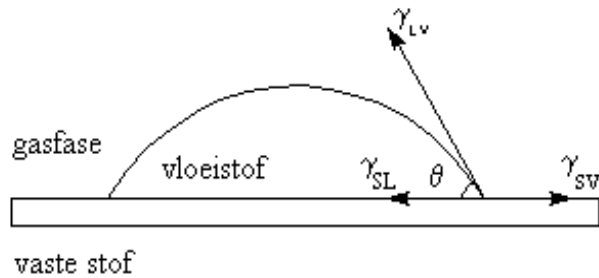


Figuur II.45: Invloed van de inbouw van polyethyleenoxide in het harde segment op de Tg van het zachte segment

Incorporatie van polyethyleenoxide in het harde segment brengt onvermijdelijk een verstoring mee in zowel hard als zacht segment, wat een negatieve invloed heeft op de fase-separatie. Ook de lager moleculaire massa's van de polymeren met hogere concentratie aan ingebouwd polyethyleenoxide, heeft een verzwakkende invloed hebben op deze materialen. Om de mechanische eigenschappen te verhogen, was het aangewezen polymeren te synthetiseren met een hogere verhouding van hard tot zacht segment of om polyethyleenoxide te incorporeren in het zachte segment. Ook de moleculaire dienen omhooggehaald door bij hogere temperaturen te werken (solvent met hoger kookpunt dan tetrahydrofuraan). Tevens zou de incorporatie van het PEO-macrodiol bevord worden.

### II.5.2.2.3. Amfifiliciteit van de polyurethanen met polyethyleenoxide in het harde segment

Voor de karakterisatie van de amfifiliciteit van polymere oppervlakken, kan beroep worden gedaan op dynamische contacthoekmetingen. Aan de basis ligt de wet van Young, waarin een verband wordt gelegd tussen de oppervlaktespanning en de contacthoek<sup>153</sup>. Figuur II.47 geeft een voorstelling.



Figuur II.47: Schematische voorstelling van het driefasenevenwicht

De wet van Young wordt gegeven door :

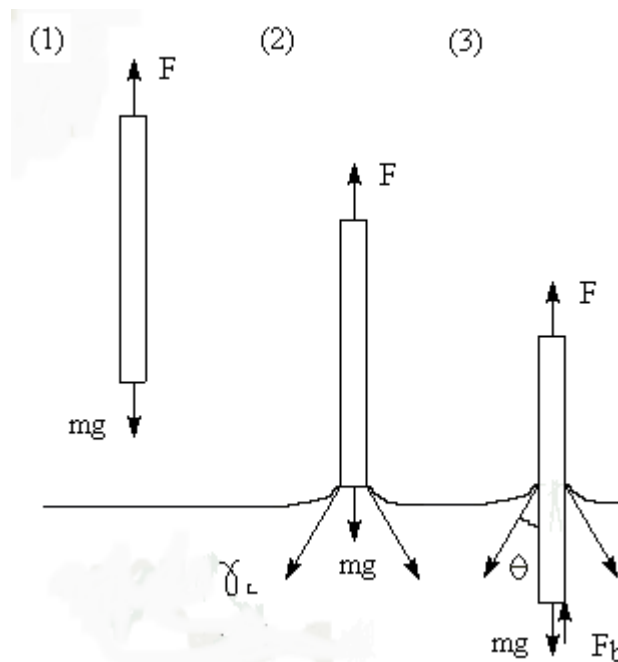
$$\gamma_{sv} - \gamma_{sl} = \gamma_{lv} \cdot \cos \theta$$

- met  $\gamma_{sv}$ : de oppervlaktespanning van een vaste stof in evenwicht met de verzadigde damp.  
 $\gamma_{sl}$ : de interfaciale spanning aan het grensvlak van vaste stof en vloeistof  
 $\gamma_{lv}$ : de oppervlaktespanning van de vloeistof in evenwicht met zijn verzadigde dampfase  
 $\theta$ : de evenwichtscontacthoek van de vloeistof in contact met het vaste stof - oppervlak

Deze relatie werd afgeleid bij evenwicht in het driefasennpunt tussen vaste stof, vloeistof en damp. Aan deze voorwaarde van evenwicht wordt bij polymeren echter zelden voldaan, zodat tijds-, temperatuurs-, en omgevingsafhankelijke wijzigingen in de experimenteel waargenomen contacthoek kunnen optreden<sup>154</sup>. Deze wijzigingen kunnen een meerwaarde aan informatie leveren omtrent het oppervlak tijdens contact met de vloeistof. Om deze

oppervlaktedynamica en de algemene eigenschappen van een vaste stof in contact met een vloeistof te bestuderen, wordt gebruik gemaakt van dynamische contacthoekmetingen ('Dynamical Contact Analysis', DCA).

Bij de Wilhelmy-plaatmethode wordt gebruik gemaakt van een plaatje met gekende afmetingen (1). Vervolgens wordt het vloeistofreservoir met een gecontroleerde snelheid omhoog gebracht tot het vloeistoffront de onderkant van het plaatje raakt (2). De massa die dan door de balans wordt geregistreerd, is hoger door het vertikaal trekken van de oppervlaktespanning langs het vaste stof-/vloeistofgrensvlak. Indien het vloeistofniveau nog verder naar omhoog wordt gebracht, wordt een derde, tegengestelde kracht geregistreerd: de Archimedes kracht (figuur II.47).



Figuur II.47: Wilhelmy plaatmethode : schematische voorstelling

Met behulp van de Wilhelmy-plaatmethode worden contacthoeken berekend uit de geregistreerde kracht in functie van de tijd, steunend de volgende relatie<sup>155</sup>:

$$F = m \cdot g + p \cdot \gamma_{lv} \cdot \cos \theta - F_b \quad \text{met} \quad F_b = \rho_L \cdot p \cdot h$$

- met :
- F: de kracht geregistreerd door de electrobalans
  - m,p: massa en omtrek (perimeter) van het plaatje
  - g: de graviteitsconstante

$\gamma_{lv}, \rho_L$ : oppervlaktespanning en dichtheid van de testvloeistof

$\theta$ : de contacthoek

$F_b$ : de opwaartse stuwkracht

$h$ : de indompeldiepte van het plaatje in de vloeistof.

Hierdoor is het noodzakelijk kennis te hebben omtrent parameters zoals de omtrek van het plaatje en de oppervlaktespanning van de testvloeistof. Deze laatste kan bepaald worden door middel van een afzonderlijke meting, waarbij gebruik wordt gemaakt van een vaste stof die volledig wordt bevochtigd door een vloeistof. In de praktijk is dit meestal een glas- of een platinaplaatje. De oppervlaktespanning van de vloeistof kan vervolgens berekend worden uit de geregistreerde kracht, bij aanname van volledige bevochtiging ( $\theta$ ) :

$$\gamma_{lv} = (F - m \cdot g + F_b) / p$$

Tijdens het indompelen van de vaste stof in de testvloeistof wordt de vooruitschrijdende of ‘advancing’ curve verkregen, terwijl tijdens het verwijderen van het testplaatje, de terugschrijdende of ‘receding’ curve wordt opgemeten. Uit beide curves wordt aan de hand van extrapolatie tot het punt van de ‘zero dept of immersion’ (ZDOI), de corresponderende ‘advancing’ of ‘receding’ hoek bekomen.

$$\cos \theta = (F_{ZDOI} - m \cdot g) / p \cdot \gamma_{lv}$$

Voor de interpretatie van de experimenteel bepaalde dynamische contacthoeken wordt gesteund op een aantal voorwaarden:

- Het oppervlakte van het substraat is vlak, niet deformeerbaar, homogeen en re-equilibratie van groepen aan het oppervlak in respons op een gewijzigde omgeving is niet mogelijk.
- De oppervlaktespanning van de vloeistof is constant tijdens de gehele duur van het experiment.
- Vaste stof en vloeistof vertonen geen interacties (zwellen, extractie).
- De spreidingsdruk ( $\pi = \gamma_s^0 - \gamma_{sv}$ ) van de vloeistof op de vaste stof is nul, de vloeistofdamp absorbeert niet aan de vaste stof.



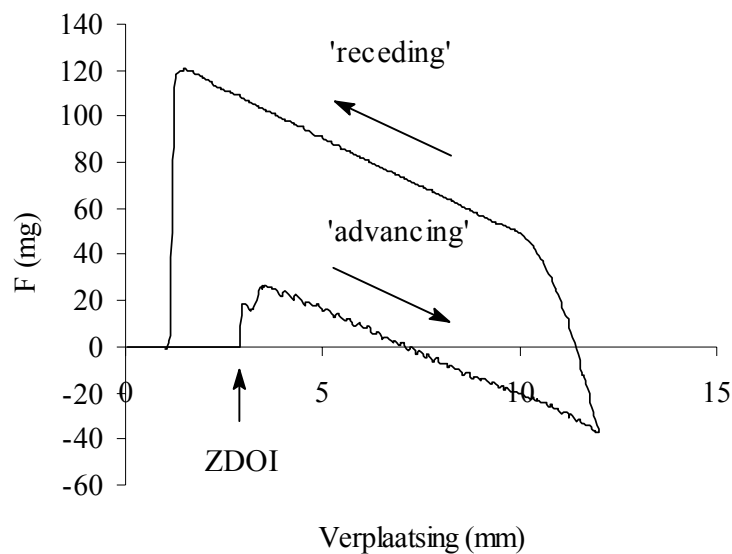
Indien alle voorwaarden gelden, wordt een contacthoek opgenomen, die eenvoudig interpreteerbaar is. Meestal wordt bij polymeren een hysteresis (H) opgemeten, die een gevolg is van het feit dat de contacthoek bij onderdompeling verschilt van deze bij terugtrekken van het plaatje uit de oplossing. Deze worden respectievelijk gerefereerd als de ‘advancing contact angle  $\theta_a$ ’ en de ‘receding contact angle  $\theta_r$ ’. De hysteresis H wordt dan gedefinieerd als :

$$H = \theta_a - \theta_r$$

Bij deze grootte wordt onderscheid gemaakt tussen:

- de thermodynamische hysteresis, die te wijten is aan stabiliteitsfenomenen en die reproduceerbaar is.
- de kinetische hysteresis, die tijds- en frequentie-afhankelijk is.

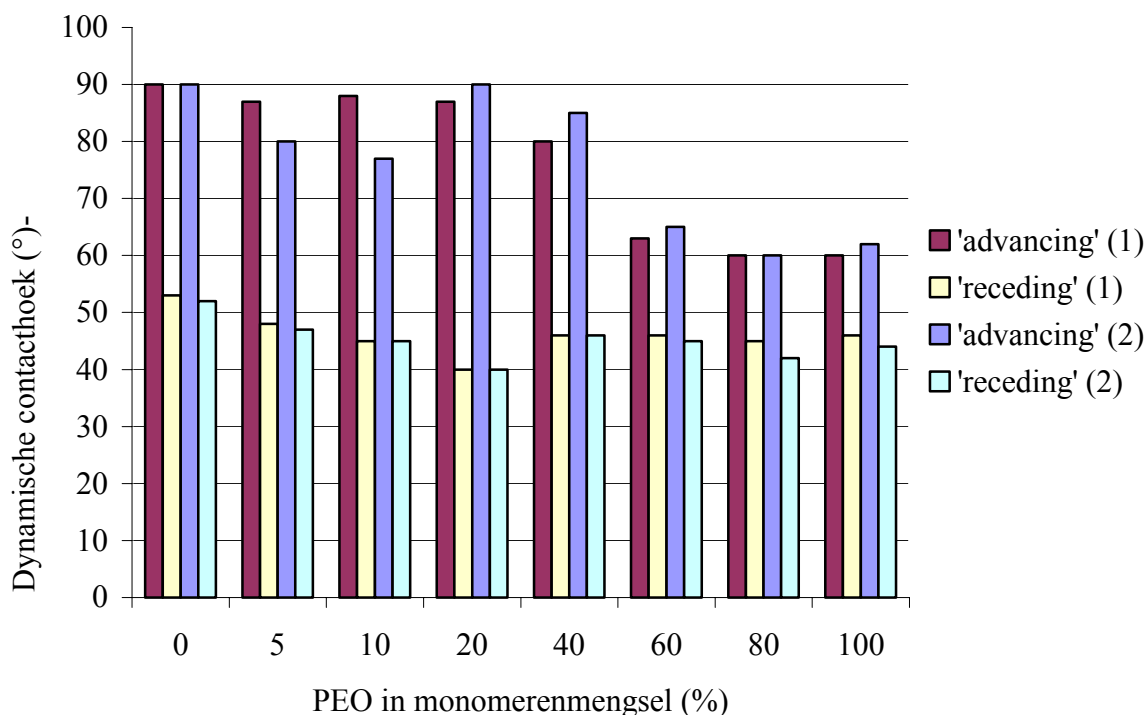
Indien voor herhaalde indompelcycli steeds gelijke curven worden waargenomen, is de hysteresis thermodynamisch. Indien de curve afhankelijk is van de tijd of de indompeldiepte, is er sprake van kinetische hysteresis. Het voorkomen van een hysteresis is te wijten aan verschillende oorzaken. Een ruw en inhomogeen gecoat oppervlak resulteert in een toenemende hysteresis. Penetratie van de testvloeistof in de coating en de daaropvolgende zwelling verhoogt eveneens de hysteresis. Een immobiel oppervlak, daarentegen, met een constante oppervlak-entropie, dat niet geheroriënteerd is tijdens de meting, heeft een negatief effect op de grootte van de hysteresis. Figuur II.48 illustreert een typische indompelcurve bekomen via dynamische contacthoekmeting.



Figuur II.48: Indompelcurve bekomen tijdens dynamische contacthoekmeting voor een plaatje gecoat met PC860-HDI-BD-40%550

Indien het testmateriaal relatief flexibel is, bestaat de mogelijkheid tot oppervlakte-reorganisatie<sup>156</sup>. Zo kunnen hydrofiele groepen vanuit de bulk naar het oppervlak migreren die zo tot een optimale interactie met het omringende milieu te komen. Deze reorganisatie die steeds optreedt als respons op de gewijzigde omgeving (lucht of water), streeft naar het minimaliseren van de vrije interfaciale energie. Bij PEO bevattende polyurethanen bevinden de amfifiele PEO-ketens zich preferentieel aan het grensvlak polymeer – water<sup>157</sup>.

De gegevens werden verzameld door gepolijste metalen plaatjes (met een bekende perimeter) te ‘dipcoaten’ vanuit een 0,5 % (w/v) oplossing in THF. Hierbij werden de plaatjes nadien ingedompeld en uit de vloeistof (water) teruggehaald met een constante snelheid van 40  $\mu\text{m/s}$  voor twee opeenvolgende cycli. Binnen de onderzoeksgroep werd vastgesteld (met PEO-geënte poly(ether-urethanen)) dat de metingen reproduceerbaar zijn met deze indompelsnelheid<sup>158</sup> en een te hoge indompelsnelheid het onmogelijk maakt de evenwichttoestand in het driefasenpunt te benaderen<sup>156</sup>. In figuur II.49 zijn de resultaten samengevat voor de verschillende polyurethanen in functie van het mol% PEO-macrodiol, dat toegevoegd werd tijdens de synthese.



Figuur II.49: Invloed van de de inbouw van polyethyleenoxide in het harde segment op de amfifiliciteit van het oppervlak: 'advancing' en 'receding' contacthoeken van de 1<sup>e</sup> (1) en 2<sup>e</sup> (2) cyclus

Er is een duidelijke correlatie tussen de verstoring van het harde en zachte segment en de amfifiliciteit van het oppervlak. Bij een slechte faseseparatie bevinden de polyethyleenoxideketens zich ook in het flexibele, zachte segment, wat oriëntering van deze naar het oppervlak toe mogelijk maakt. Reformatie van de PEO-ketens naar de waterfase wordt beperkt, of bij een lage concentratie aan ingebouwde enten, geheel verhinderd door inbouw in het harde segment. De corresponderende contacthoeken, die waargenomen worden bij een voldoende concentratie aan polyethyleenoxide, zijn dezelfde als deze gevonden door Chapman en Orban<sup>159</sup>. Deze auteurs bereidden (ongesegmenteerde) PEO-geënte poly(urea)urethanen op basis van MDI, ethyleendiamine en *N*-Bocdiëthanolamine. Deze verbindingen werden vervolgens geënt met de chloorformiaten van  $\alpha$ -methoxy-polyethyleenglycolen.

Opmerkelijk zijn de lage 'receding angles' bij de polyurethanen met een laag gehalte aan polyethyleenoxide. De geringe verschillen bij alle polymeren duiden op adsorptie van het solvent aan het polymeersubstraat<sup>160</sup> en op een hoge ruwheid van de stalen<sup>161</sup>.

## II.5.2. De polyurethanen met PEO in het zachte segment ingebouwd

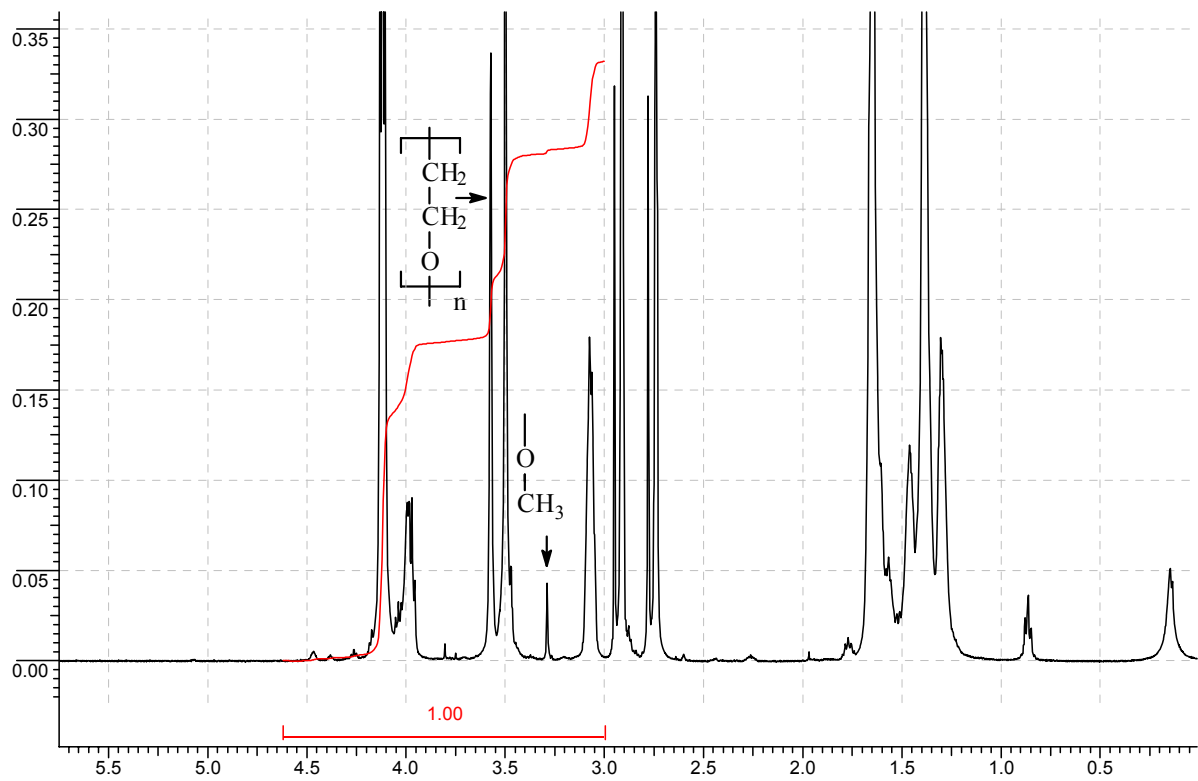
De PEO-geënte polycarbonaten omgezet naar gesegmenteerde polyurethanen met 1,6-hexamethyleendiisocyaanaten en 1,4-butaandiol, zodat enkel enten ingebouwd werden in het zachte segment. Ook hier wordt een sequentiële code gehanteerd voor de polyurethanen, die, respectievelijk, de samenstelling van het polycarbonaat, het diisocyaanaten en de ketenverlenger weergeeft. Zo staat de code [PCPEO5%550-HDI-BD] voor een polyurethaan dat gesynthetiseerd werd uit het prepolymeer met 5 mol% PEO macrodiol 550 Da (95 mol% 1,6-hexaandiol), HDI en 1,4-butaandiol.

### II.5.2.1. Chemische karakterisatie: <sup>1</sup>H-NMR spectroscopie en GPC

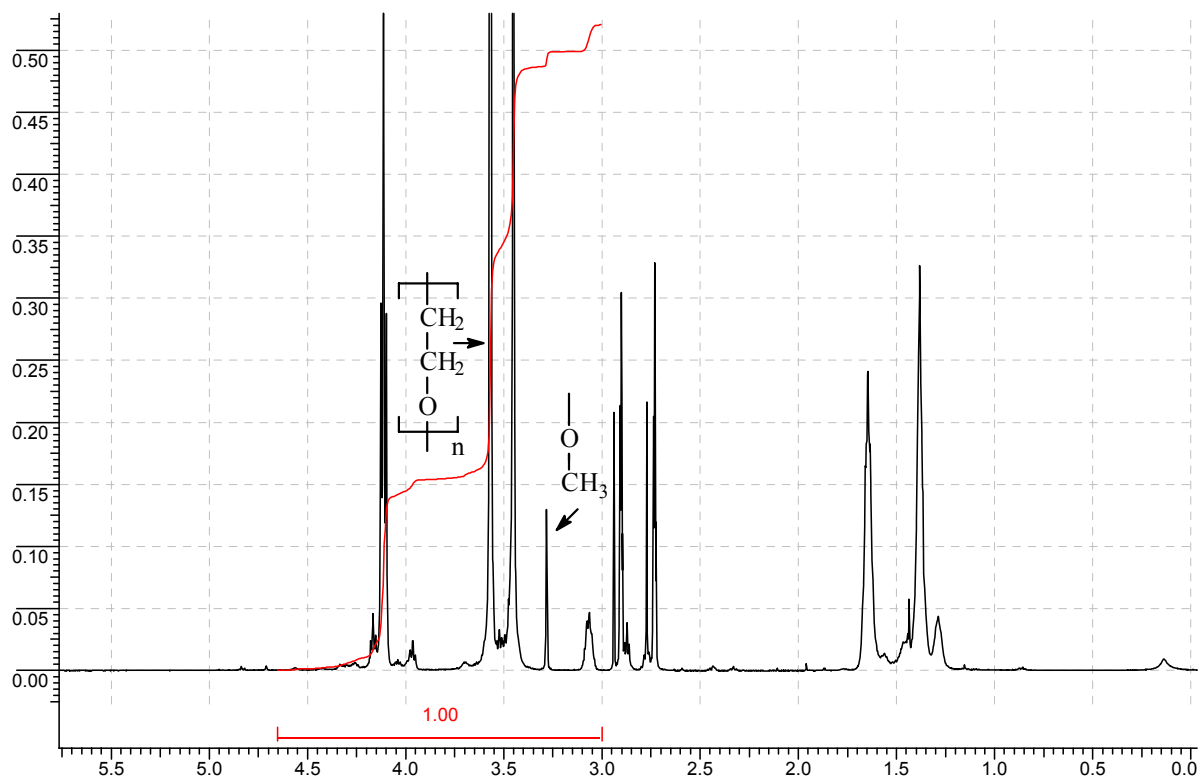
Tabel II.14 geeft een overzicht van de belangrijkste signalen van zowel het hard, als het zacht segment. Ter illustratie worden twee spectra weergegeven in figuren II.49 en II.50.

Bouwsteen	Toewijzing	Verschuiving (ppm) DMF-d <sub>7</sub>
Poly(1,6-hexamethyleen)- carbonaat	-OC(O)OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4.10
	-OC(O)OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	1.6
	-OC(O)OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	1.3
	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3.6
PEO-macrodiol	-OC(O)OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-(PEO)-OCH <sub>3</sub>	4,15
	-OC(O)OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-(PEO)-OCH <sub>3</sub>	2,75
	-(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>n</sub> CH <sub>3</sub>	3.6
	-N-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> [OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> OCH <sub>3</sub>	2,55
	-N-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> [OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> OCH <sub>3</sub>	3,3
HDI	-OC(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3.05
	-OC(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	1.6
	-OC(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	1.35
1,4-Butaandiol	-NHC(O)OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4.0
	-NHC(O)OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	1.65
	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	3.6

Tabel II.14: <sup>1</sup>H-NMR-karakterisatie van de gesegmenteerde polyurethanen



Figuur II.50:  $^1\text{H}$ -NMR-spectrum ( $\text{DMF-d}_7$ ) van het geënt poly(carbonaat)urethaan:  
[PCPEO(550–5%)–HDI–BD]



Figuur II.51:  $^1\text{H}$ -NMR-spectrum ( $\text{DMF-d}_7$ ) van het geënt poly(carbonaat)urethaan:  
[PCPEO(550-20%)–HDI–BD]

De gecontroleerde inbouw van polyethyleenoxide wordt waargenomen aan de hand van de pieken bij een chemische verschuiving van 3,6 en 3,0 ppm. De piek bij 3,5 ppm kan toegewezen worden aan residueel water, terwijl deze rond 2,95 en 2,75 ppm te wijten zijn aan ongedeutereerd solvent.

De relatieve numerieke en gewichtsgemiddelde moleculaire massa's van de polyurethanen (Tabel II.12) werden eveneens bepaald m.b.v. GPC (kolom: polystyreen-co-divinylbenzeen, poriëngrootte:  $10^3$ - $10^4$  Å, deeltjes grootte: 10 µm) in DMSO. Als calibratiestandaarden werd gebruikt gemaakt van polystyreen met moleculaire massa's van, respectievelijk 170600, 66000, 11300, 3050 Da.

Polymeercode	Mol %	Mol%	W%	Mn	Mw	Mw/Mn
	PCPEO(M)	PCPEO(P)	PCPEO(P)			
PCPEO(550-5%)-HDI-BD	5	3,8	16,7	24867	40277	2,86
PCPEO(550-10%)-HDI-BD	10	8,0	29,8	15027	36688	2,44
PCPEO(550-15%)-HDI-BD	15	10,0	40,6	10153	21422	2,11
PCPEO(550-20%)-HDI-BD	20	12,6	48,9	4996	14889	2,98

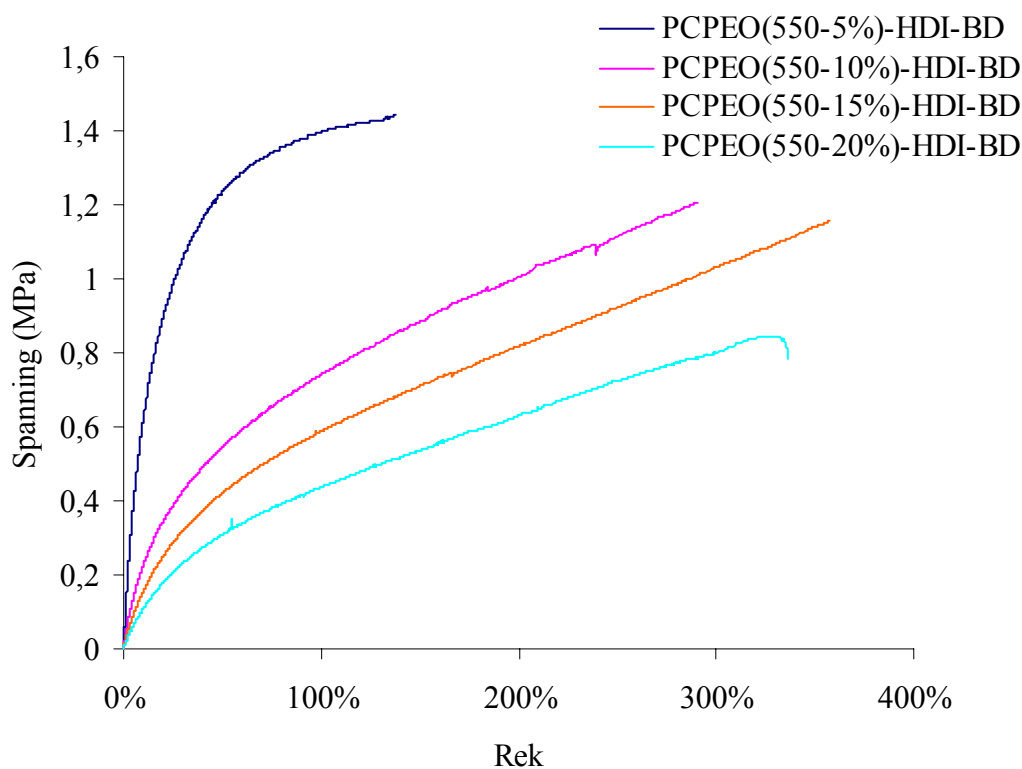
Tabel II.12: PEO-geënte polyurethanen met enten in het zachte segment. Mol%- en W%-PCPEO staan voor mol- en gewichts% PEO in polycarbonaat prepolymeer, terwijl M staat voor: 'in monomerenmengsel' en P voor: 'in prepolymeer'

### II.5.2.2. Thermische en mechanische eigenschappen

Analoog als bij de ongeënte polyurethanen werden de geënte materialen getest aan de hand van trekproeven. De resultaten zijn weergegeven in figuur II.52, en illustreren de invloed van de incorporatie van polyethyleenoxide in het zachte segment op de weerstand tegen vervorming van het totale materiaal. Ook voor deze experimentenreeks werd telkens een treksnelheid van 10 mm/min gebruikt en hadden de trekstaven een vorm in overeenstemming met DIN 53455. De polymeerfilmen werden gemaakt aan de hand van 'heat compression'.

Wanneer ongeënt polymeer vergeleken wordt (Figuur II.41) met deze materialen, wordt een verbrossing vastgesteld. Een verhoging in elasticiteit betekent dat de onderlinge verschuiving van de ketens van het zachte segment onder impuls van de trekkracht wordt bemoeilijkt. Bij deze materialen kan deze factor toegeschreven worden aan de aanwezigheid van de

polyethyleenoxide enten en de overeenstemmende fase-separatie. De afname van dit effect in functie van een hogere concentratie heeft wellicht te maken met de corresponderende fase-separatie van het totaalpolymeer. De mate, waarin de fase-ontmenging gebeurt, heeft een invloed op de glastransitietemperatuur ( $T_g$ ) van het zacht segment. Hoe beter de fase-separatie, hoe dichter de waarde van  $T_g$  van het zacht segment in het polyurethaan ligt bij zijn oorspronkelijke waarde ( $T_g$  van het prepolymeer). Wanneer we de  $T_g$ 's van de prepolymeren (Tabel II.10) vergelijken met deze van de polyurethanen (Tabel II.13), blijkt dat de fase-separatie efficiënter is bij een hogere hoeveelheid ingebouwd PEO.



Figuur II.52: Mechanische eigenschappen van de PEO-geënte poly(carbonaat-urethanen) met enting in het zachte segment

Het omzetten van de prepolymeren tot polyurethanen en de bijkomstige fase-separatie hebben gevolgen voor de smeltkarakteristieken. In tegenstelling tot de oorspronkelijke polymeren, zijn de smeltpieken van het polyethyleenoxide- en het polycarbonaatgedeelte wel degelijk onderscheidbaar. De smelt- en kristallisatietemperaturen blijven relatief constant in functie van de hoeveelheid enten.

Polyurethaan	PC2000 HDI-BD	PCPEO (550-5%) HDI-BD	PCPEO (550-10%) HDI-BD	PCPEO (550-15%) HDI-BD	PCPEO (550-20%) HDI-BD
Tg [1]	-48.8	-47.6	-53.2	-54.7	-60.3
$\Delta C_p$ [1] (J/g/°C)	0.3360	0.2191	0.3436	0.2823	0.2569
Tm [1] (°C)	24.9	37.5	38.6	35.9	37.8
$\Delta H(m)$ [1] (J/g)	3.6	4.98	5.66	4.76	9.15
Tm [2] (°C)	*	14.7	13.9	15.3	15.6
$\Delta H(m)$ [2] (J/g)	*	7.529	3.65	2.77	1.74
Tkr (°C)	-13.4	-6.8	-11.8	-9.1	-14.3
$\Delta H(kr)$ (J/g)	11.73	10.52	10.92	12.44	16.81
Elasticiteitsmodulus (Mpa)	1.4	10.4	3.3	2.0	1.3

Tabel II.13: Thermische analyse van de PEO-geënte poly(carbonaat-urethanen) met enten in het zacht segment. Met [1]: polycarbonaatgedeelte, [2]: polyethyleenoxidegedeelte

De lagere streksterkten en corresponderende rek, zijn verbonden aan de lage moleculaire massa's wegens de moeilijke omzetting van geënt prepolymeer tot polyurethaan. Polymeriseren bij hogere temperatuur (ander solvent) zou een oplossing kunnen bieden. Ook kan de verhouding hard tot zacht segment verhoogd worden door aanpassing van de monomerensamenstelling en/of door prepolymeren te bereiden met een lagere moleculaire massa.

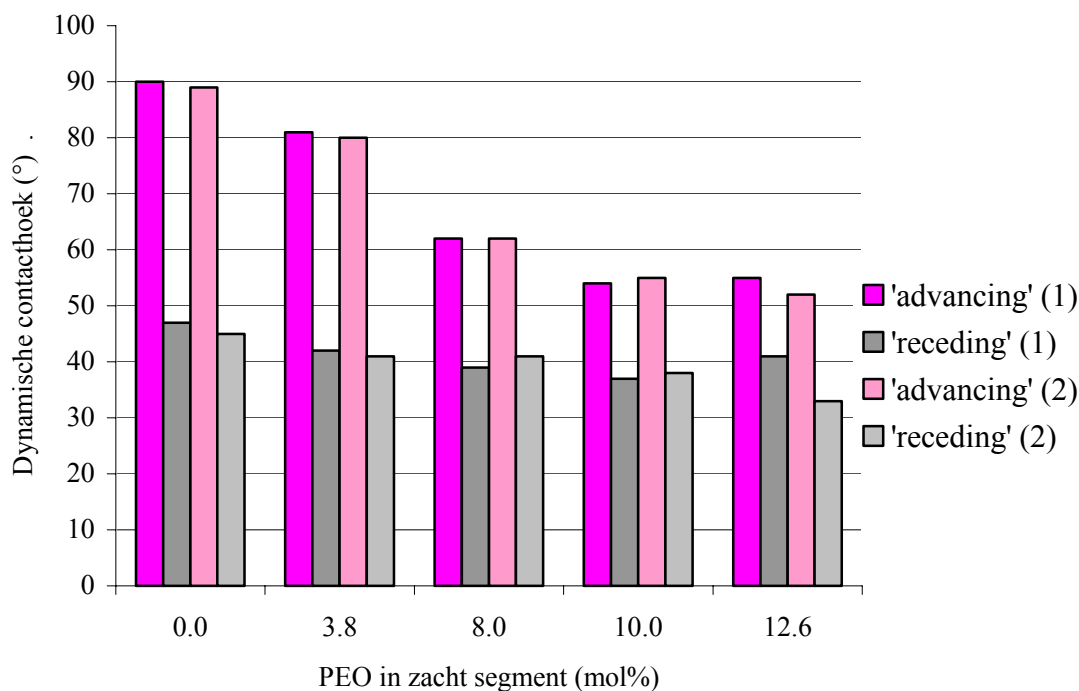
### II.5.2.3. Amfifiliciteit van de polyurethanen met polyethyleenoxide in het zachte segment

Gegevens werden eveneens verzameld door gepolijste metalen plaatjes (met een bekende perimeter) te 'dipcoaten' vanuit een 0,5 % (w/v) oplossing in THF. Daarna werden de plaatjes ingedompeld en uit de vloeistof (water) gehaald, met een constante snelheid van 40  $\mu\text{m/s}$  voor twee opeenvolgende cycli. In figuur II.53 zijn de resultaten samengevat voor de verschillende polyurethanen in functie van de molfractie polyethyleenoxide, die ingebouwd is in het prepolymerediol (zacht segment). Hierbij wordt het polymeer PC2000-HDI-BD, dat geen PEO bevat, als blanco gehanteerd.

De inbouw van het amfifiele polyethyleenoxide in het zachte segment verlaagt de 'advancing' contacthoek tot op een waarde van ongeveer  $55^\circ$ , die over het algemeen lager is dan bij een meer effectieve inbouw in het zachte segment. De beweeglijkheid van het zachte segment en



de inbouw van polyethyleenoxide hebben een meer uitgesproken effect op de hydrofilisering van het polyurethaan-oppervlak dan de inbouw in het harde segment.



Figuur II.53: Invloed van de de inbouw van polyethyleenoxide in het zachte segment op de amfifiliciteit van het oppervlak: 'advancing' en 'receding' contacthoeken van de 1<sup>e</sup> (1) en 2<sup>e</sup> (2) cyclus

In het werk van Santerre en medewerkers werd de oppervlakte-structuur van alifatische poly(carbonaat-urethanen) bestudeerd met AFM en de corresponderende biologische respons<sup>162,163</sup>. Hierin werden analoge polymeren gesynthetiseerd als in dit doctoraatswerk. Er werd gevonden dat de microdomein structuur aan het oppervlak, hoofdzakelijk afhangt van de samenstelling van het harde segment en relatief weinig afhangt van de verhouding zacht op hard segment. Wanneer HDI als diisocyaan wordt gebruikt, blijkt de oppervlaktestructuur opgebouwd uit naaldvormige kristallen, die hoofdzakelijk uit zacht segment bestaan<sup>162</sup>. De overmatige aanwezigheid van zacht segment wordt eveneens bevestigd met ATR-IR-spectroscopie in het eigen onderzoek (zie verder) en staft de hogere efficiëntie van de polyethyleenoxideketens bij inbouw in het zachte segment.

## II.6. Besluit

Een aantal nieuwe poly(carbonaat-urethanen) werden gesynthetiseerd, al dan niet geënt met polyethyleenoxide, in de bedoeling een bijdrage te leveren tot het onderzoek van amfifiele polymeren met verhoogde biocompatibiliteit in vergelijking met traditionele biomaterialen. Concreet zouden deze gesegmeneerde polyurethanen worden gebruikt als deklaag op de gebruikelijke materialen. Voor de aanmaak werden twee nieuwe ketenverlengers en een polyethyleenoxide-bevattend macrodiol ( $M_w = 550$  Da) gesynthetiseerd. Daarnaast werden twee synthesesmethoden ontwikkeld voor de aanmaak van met polyethyleenoxide-geënte en ongeënte polyalkylcarbonaat-prepolymeren. Bij de bereiding van de polyurethanen werden twee diisocyanaten gebruikt.

Er werden ongeënte, alifatische polycarbonaten aangemaakt aan de hand van een transesterificatieprocédé met dibutylcarbonaat, waarmee moleculaire massa's tot 4000 Da kunnen bereikt worden. Het reactievere 2,2-carbonyldiimidazol werd aangewend voor de synthese van de PEO-geënte prepolymerdiolen op basis van 1,6-hexamethyleendiol en het PEO-macrodiol. Deze methode maakt het mogelijk grote hoeveelheden polyethyleenoxide in te bouwen (12,5 mol% of 50 gewichts%) en om de hoeveelheid enten te sturen. Evenals ongeënte prepolymeren, vertonen deze kristalliniteit met smeltpunten tussen 30 °C en 42 °C. Het affifiele karakter van deze polymeren, zorgt voor een 'Lower Critical Solution Temperature' met water. Het meten van de 'cloudpoint' temperaturen (1% w/v), geeft waarden tussen de 38 °C en 57°C, die afhankelijk zijn van de hoeveelheid enten.

De thermische en mechanische eigenschappen van de gesynthetiseerde polyurethanen zijn hoofdzakelijk afhankelijk van de graad van fase-separatie. Uit de mechanische analyse van de ongeënte materialen werd duidelijk dat het prepolymerdiol bepalend is voor de elasticiteit (E) en dat de sterkte hoofdzakelijk wordt beïnvloed door de aard van het diisocyanaat. De ketenverlenger is van minder belang, zodat bij het synthetiseren van de PEO-geënte materialen, het commerciële 1,4-butaandiol kan worden gebruikt.

De inbouw van polyethyleenoxide in het harde segment is niet in overeenstemming met de gebruikte monomerenconcentratie en bemoeilijkt het bekomen van een hoge moleculaire massa. Bij een hoge concentratie wordt tevens de fase-separatie verstoord en gaat de samengang van het harde segment verloren, waardoor de mechanische eigenschappen minder

interessant worden. Om de kwaliteit van de mechanische eigenschappen te is het aangewezen polymeren te synthetiseren met een hogere verhouding van hard tot zacht segment of om polyethyleenoxide te incorporeren in het zachte segment. Ook de moleculaire massa's kunnen verhoogd worden door bij hogere temperaturen te synthetiseren. Deze conditie zou ook de inbouw van het PEO-macrodiool bevorderen. Vanaf een concentratie polyethyleenoxide, waarbij een verminderde faseseparatie wordt vastgesteld, blijkt evenwel de hydrofiliciteit verhoogd, zodat verlaagde contacthoeken worden gemeten.

De inbouw van polyethyleenoxide in het zachte segment leidt tot hogere elasticiteitsmoduli in vergelijking met het ongeënte analoog, wat toe te schrijven is aan de fysische knooppunten ten gevolge van de verknopingen van de enten en een verminderde faseseparatie. Deze verbetert in functie van de hoeveelheid ingebouwd polyethyleenoxide, waardoor de elasticiteitsmodulus afneemt. De inbouw van het amfifiele polyethyleenoxide in het zachte segment verlaagt de 'advancing' contacthoek tot een waarde die, over het algemeen, lager is dan meer efficiënte inbouw in het zachte segment. De beweeglijkheid van het zachte segment en de inbouw van polyethyleenoxide hebben een meer uitgesproken effect op de hydrofilisering van het polyurethaan-oppervlak dan de inbouw in het harde segment.

De mechanische eigenschappen van deze polyurethanen onvoldoende interessant. De lagere streksterkten en corresponderende rek zijn geassocieerd aan de lage moleculaire massa's wegens de moeilijke omzetting van geënt prepolymer tot polyurethaan. Polymeriseren bij hogere temperatuur of het verhogen van de verhouding hard tot zacht segment door aanpassing van de monomerenverhoudingen of door gebruik van geënte prepolymeren met een lagere moleculaire massa, kunnen oplossing bieden.

## II.6. Referenties

1. Russel D., Practical Chemistry of Polyurethanes and Diisocyanates, Section 2 : 'Polymer Chemistry of Urethanes and other Isocyanate Products', Akron Polymer Laboratory, Testing and Development services, Russel D. (Ed), 1991.
2. Wurtz A., Ann., 71, 1849, 326.
3. Bayer O., Angew. Chem., A 59, 1947, 275.
4. Bayer O., Ger Pat. No 728981, 1942.
5. Catlin W.E., USP No 2,284,637, 1941.
6. Hanford W.E., Holmes D.F., USP No 2,284,896, 1941.
7. Slack P., Ger. Pat. Appl., Jan 17, 1940.
8. Pinton H., Ger. Pat. Appl., D-90,260, 1942.
9. Bayer O., Rubber Chem. Technol., 1950, 23, 812.
10. Lunsted L.G., USP No 2,674,619, 1954.
11. Barringer C.M., Teracol 30 – Polyalkylether glycol, Bulletin HR-11, Dupont 1956.
12. Hill F.B., Ind. Eng. Chem., 48, 1956, 927.
13. M.D. Lelah, S.L Cooper., Polyurethanes in Medicine, 1986, Boca Raton, Florida, CRC Press.
14. Steuber N., USP 2,929,804, 1960.
15. Boretos J.W., Pierce W.S., Science, 158, 1967, 1481.
16. Boretos J.W., Pierce W.S., Baier R.E., Leroy A.F., Donachy H.Y., J. Biomed. Mater. Res., 9, 1975, 327.
17. Ethicon Inc., Technical Product Information, 1975.
18. Boretos J.W., Pure Appl. Chem., 52, 1975, 1851.
19. Ihnfeld J.W., Mathis T.R., Riddle L.M., Cooper S.L., Tromb. Res., 14, 1979, 953.
20. Boretos J.W., Detmer D.E., Donachy H.Y, J. Biomed. Mater. Res., 5, 1971, 573.
21. Pentz J.W., Krawiec R.G., Rubber Age, 12, 1975.
22. Kolff T., Burkett G., Feijen J., Biomat. Med. Dev., Art. Org., 1, 1973, 669.
23. Nyilas E., 'Development of Blood Compatibel Elastomers, Theory, Practice and *in vivo* performance', 23<sup>rd</sup> Conference on Engineering in Medicine and Biology, 12, 1970, 147.
24. Szycher M., Poirier V., Dempsey D.J., 'Synthesis and Fabrication of Polyurethane Elastomers for Cardiac Assist Devices', 35<sup>th</sup> ANTEC, SPE, 35,71977, 43.
25. Szycher M., Poirier V., Dempsey D.J., J. Elast. Plast., 15, 1983, 81.
26. Szycher M., Brown D., Elastomerics, 7, 1984, 20.

27. Zdrahala R.J., Solomon D.D., Lentz D.J., McGary C.W.Jr., in 'Biomaterials in Clinical Applications', Pizzoferrato et al (Eds), Elsevier, 1987, 621.
28. Pinchuck L., in 'Problems in General Surgery : Biomaterials', Klitzman B, Lippincot J.B. (Eds), Philadelphia P.A., 1994, 179.
29. Zhao Q., Agger M.P., Fitzpatrick M., Anderson J.M., Hiltner A., Stokes K., Urbanski P., J. Biomed. Mat. Res., 24, 1990, 621.
30. Takahara A., Hergenrother R.W., Coury A.J., Cooper S.L., J. Biomed. Mat. Res., 25, 1991, 341.
31. Stokes K, Coury A., J. Biomater. Appl., 1, 1987, 411.
32. Stokes K., Cobian K., Biomaterials, 3, 1992, 25.
33. Schubert M.A., Wiggins M.J., Schaefer M.P., Hiltner A., Anderson J.M., J. Biomed. Mater. Res., 29, 1995, 337.
34. Takahara A., Coury A.J., Hergenrother R.W., Cooper S.L., J. Biomed. Mater. Res., 25, 1991, 341.
35. Plank H., Egbers G., Syre I., in 'Polyurethanes in Biomedical Engineering I', Elsevier 1984.
36. Plank H., Syre I., in 'Polyurethanes in Biomedical Engineering II', Dauner G., Egbers G. (Eds), Elsevier, 1987.
37. Pinchuck L., J. Biomater. Sci, Polymer Edn, 6, 1994, 225.
38. Reed A.M., Potter J., Szycher M., J. Biomater. Appl., 8, 1994, 210.
39. Szycher M., Reed A.M., Siciliano A.A., J. Biomater. Appl., 6, 1991, 110.
40. Stokes K., McVenes R., Anderson J.M., J. Biomater. Appl, 9, 1995, 321.
41. Saunders J.H., Frish K.C., in 'Polyurethane Chemistry and Technology', Part 1, John Wiley, NY, 1962.
42. Wicks Z.W., Prog. Org. Coat., 3, 1975, 73.
43. David D.J., Staley H.B., in 'Analytical Chemistry of Polyurethanes', Wiley Interscience, 1969, 85.
44. Ulrich H., in 'Urethane Polymers' in Kirk-Othmer, 3<sup>rd</sup> Ed, 576.
45. Batich C., J. Williams, J. Biomed. Mater Res.: B Appl. Biomater., 23, 1989, 311.
46. Oertel G., 'Polyurethane Handbook', Hanser Publishers, 1985.
47. Voelker Th., Balling P., Prod. S.P.I. Ann. Polyurethane Techn. , Mark. Conf. 30<sup>th</sup> Oct. 15-17<sup>th</sup>, 1986, Technomic Publications., 133.
48. Campbell G., J. Am. Chem. Soc., 84, 1962, 3673.
49. Ravey M, Pearce E.M., J. Appl. Pol. Sci., 63, 1997, 47.

50. Friesch S. Rumao B., *Comp. Pol. Sci.*, 5, 1989, 388.
51. Donaldson J.D., Jelen A., *J. Chem. Soc. Part A*, 4, 1968, 1448.
52. Kricheldorf, H.R., Kreiser-Saunders, I., Boettcher, C. *Polymer*, 36, 1995, 1253
53. Backus, J.K. in 'Encyclopaedia of Polymer Science and Engineering', NY, 13, 1988.
54. Frish K.C., *J. Pol. Sci. A.*, 35, 1967, 5.
55. Disteldorf J., Wolf E., US Patent 4,479,054, Oct 9, 1984.
56. Liebsch D., Meisert E., Stopp G., U.S. Pat., 3,748,329, 1973.
57. Monagle J.J., Campbell T.W., McShane H.F., *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 1962, 4288.
58. Blais P., *J. Appl. Biomater.*, 1, 1990, 197.
59. Furakawa M., Shiiba T., Murata S., *Polymer*, 40, 1999, 1791.
60. Bogdanov B., Toncheva V., Schacht E., *J. Therm. Anal. Chem.*, 56, 1999, 1115.
61. Dupret I., David C., Colpaert M., Loutz J.M., Vander Wauven C., *Macrom. Chem. Phys.* 2000, 1999, 2508.
62. Hirt T.D., Neuenschwander P., Suter U.W., *Macrom. Chem. Phys.* 197, 1996, 4253.
63. Kay J.M., MacCabe R.W., Morton J.L.G., *Int. Biodet. Biodegrad.*, 31, 1993, 209.
64. Martin D.J., Meijs G.F., Renwick J.M., Gunatillake P.A., McCarthy S.J., *J. Appl. Pol. Sci.*, 60, 1996, 557.
65. Hong J.L., Lillya C.P., Chien J.C.W., *Polymer*, 33, 1993, 4347.
66. Wesslén B., Kober M., Freij-Larsson C., Ljungh A., Paulsson M., *Biomaterials*, 15, 1994, 278.
67. Rasshofer W., Dieterich D., Bayer A.G., U.S. Pat 4,565,645, Jan 21 1984,.
68. Szycher M., Reed A.M., Siciliano A.A., *J. Biomed. App.*, 6, 1991, 110.
69. Gunnatillake P.A., Meijs G.F., McCarthy S.J., Adhikari R., Sherrif N., *J. Appl. Pol. Sci.*, 69, 1998, 1621.
70. Pinchuck L., Kato Y.P., Eckstein M.L., Wilson G.J., MacGregor D.C., *Trans. 19<sup>th</sup> Ann. Meeting Soc. Biomat.*, April 28-May 2., 1993, 22.
71. Coury A.J., Hobot C.M., Slaikeu P.C., Stokes K.B., *Trans. 16<sup>th</sup> Ann. Meeting Soc. Biomat.*, May 20-23, Charleston, S.C., 1990, 158.
72. Edwards A., Carsson R.J., Bowald S., Quist W.C., *J. Biomater. Appl.*, 10, 1995, 171.
73. Capone C.D., *Biomater. Appl.*, 1992, 7, 108.
74. Yang C.W., Hwang K.K.S., Cooper S.L., *Makrom. Chem.*, 184, 1983, 651.
75. Li C., Goodman S.L., Albrecht R.M., *Macromolecules*, 21, 1988, 2367.
76. Yang J.M., *J. Membrane Sci.*, 208, 2002, 105.
77. Vallat M.F., Bessaha N., Schultz J., *J. Appl. Pol. Sci.*, 76, 2000, 665.

78. Yeh J., Gordon B., Rosenberg G., *J. Mater. Sci. Lett.*, 13, 1994, 1390.
79. Speckhard T.A., Hwang K.K.S., Cooper S.L., *Polymer*, 26, 1985, 70.
80. Hergenrother R.W., Yu X.H., Cooper S.L., *Biomaterials*, 15, 1994, 635.
81. Stanciu A., Airinei A., Timpu D., Ioanid A., Ioan C., Bulacovschi V., *Eur. Polym. J.*, 3, 1999, 1959.
82. Xiao H. Ping H. Xie Y.W., Yu T.Y., *J. Polym. Sci., Part A. Polym. Chem.*, 29, 1990, 585.
83. Gaylord N.Y., (Ed) 'Polyethers', Vol XIII of High Polymers, Wiley, 1963.
84. Price C.C., ACS Symp., Ser 6, 1975.
85. Frontini P.M., Rink M., Pavan A., *J. Appl. Polym. Sci.*, 48, 1993, 2003.
86. Benli S., Yilmazer Ü., Pekel F., Özkar S., *J. Appl. Polym. Sci.*, 68, 1998, 1057
87. Lee D.K., Tsai H.B., *J. Appl. Polym. Sci.*, 75, 2000, 167.
88. Loccufier J., Van Bos M., Schacht E., *Polymer Bull.*, 27, 1991, 201.
89. Hergenrother R.W., Wabers H.D., Cooper S.L., *Biomaterials*, 14, 1993, 449.
90. Siska Corneilli, in 'Synthese en karakterisatie van amfifiele polyurethanen', Doctoraatsthesis UGent, 1998.
91. Einhorn A., *Ann.*, 300, 1898, 135.
92. Bischoff C.A., Hedenstroem A.V., *Berichte*, 35, 1902, 3431.
93. Carothers W.H., van Natta F.J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1930, 52, 314.
94. Carothers W.H., Hill J.W., *J. Am. Chem. Soc.*, 54, 1932, 1559.
95. Carothers W.H., Hill J.W., *J. Am. Chem. Soc.*, 55, 1933, 5031.
96. Peterson R.W., US Pat No 2,221,817, 1940.
97. Schnell H., Krimm L., Belg. Pat. No 532,543, 1954.
98. Fox D.W., Aust. Pat. No 221, 192, 1959.
99. Schnell H., in 'Chemistry and Physics of Polycarbonates', Wiley, 1964.
100. Inoue S., Koinuma H., Tsurata T., *Macromol. Chem.*, 130, 1969, 210.
101. Kricheldorf H., Jenssen J, Kroiser-Saunders I., *Macromol. Chem.*, 192, 1991, 2391.
102. Muller A.J., Keul H., Hocker H., *Eur. Polym. J.*, 27, 1991, 1323.
103. Hocker H., *Macromol. Chem. Macromol. Symp.*, 44, 1991, 239.
104. Hocker H., Keul H., Kuhling S., Hovestadt W., *Macromol. Chem. Macromol. Symp.* 1991, 42/43, 145.
105. Kiso Y., Shimamoto K., Jpn Patent No 02,284,918, 1990.
106. Buysch H.J., Krimm H., Rudolph H., Ger. Patent No 2,246 534, 1977.
107. Cau A., Senet J.P., Fr. Patent No 2,294,199, 1976.

108. Komya K, Shimizu A., Jpn Patent No 01,188,523, 1989.
109. Shiomura T., Sonobe Y., Yamaguchi T., Jpn Patent No 63,317,525, 1988.
110. Grey R., US Patent No 5, 171,830, 1992.
111. Piejko K.E., Boemer B., Buysche H.J., Huellmann M., Eur. Pat. Appl., EP 299,309, 1989.
112. Soga K., Toshida Y., Hosoda S., Ikeda S., Macromol. Chem., 178, 1977, 2747.
113. Soga K., Toshida Y., Hosoda S., Ikeda S., Macromol. Chem., 179, 1978, 2379.
114. Rokicki G., Kuran W., Kielkiewicz J., J. Pol. Sci., Pol. Chem. Edn., 20, 1982, 967.
115. Rokicki G., Pawlicki J., Kuran W., Polym. J., 14, 1982, 839.
116. I.G. Farbenindustrie A.G., Fr. Patent No 905,141, 1945.
117. Muller E., Bayer O., Us Patent No 2,999,884, 1961.
118. Legrand D.G., Bendler J.T., in 'Handbook of Polycarbonate Science and Technology', Hudgin D.E. (Ed), Marcel Decker, 2000.
119. Scholtissek C., Ber., 89, 1956, 2562.
120. Hopkins T., J. Chem. Soc., 117, 1920, 278.
121. Matzner M., Kurkcy R.P., Cotter R.J., Chem. Rev., 64, 1964, 645.
122. Staab H.A., Mannschreck, A. Chem. Ber. 1962, 95, 1284.
123. Staab H.A., J. Liebigs Ann. Chem., 609, 1951, 75.
124. Houlihan F.M., Bouchard F., Fréchet J.M.J., Willson C.G., Macromolecules, 19, 1986, 13.
125. Sarel S., Pohoryles L.A., J. Am. Chem. Soc., 80, 1958, 4596.
126. Sarel S., Pohoryles L.A., Ben-Shoshan R., J. Org. Chem., 24, 1959, 1873.
127. Piepenbrinck H.F., Muller E., (Ed), Houyben-Weyl, in 'Methoden Der Organische Chemie', vol VIII/III, Georg Thieme Verlag, 1952, 245.
128. Keul H., Bacher R., Hocker H., Macromol. Chem., 187, 1986, 2579.
129. Kühling S., Keul H., Hocker H., Macromol. Chem. Suppl., 15, 1989, 9.
130. Kalbe M., Keul H., Hocker H., Macromol. Chem. Phys., 196, 1995, 3305.
131. Weilandt K.D., Keul H., Hocker H., Makromol. Chem. Phys., 197, 1996, 3851.
132. Matsuo J., Kazutaka A., Fumio S., Endo T., Macromol., 31, 1998, 4432.
133. Kricheldorf H.R., Dunsing R., Albert A.S., Makromol. Chem., 199, 1986, 2453.
134. Kricheldorf H.R., Jenssen J., J. Macromol. Sci, A26, 1989, 631.
135. Kricheldorf H.R., Weegen-Schultz B., Macromolecules, 26, 1991, 5991.
136. Albertsson A.C., Sjöling M.J., Macromol. Sci. Pure Appl. Chem., A29, 1992, 43.



137. Barbucci R., Benvenuti M., Casini G., Ferruti P., Nocentini M., *Macromol. Chem.*, 186, 1985, 2291.
138. Casassa E.F., Berry G.C., in 'Comprehensive Polymer Science', Booth C., Price C. (Eds), Pergamon Press, 1989, Vol 2, 71.
139. Leibler L., in 'Encyclopaedia of Polymer Science and Technology', Wiley, 1988, 11, 30.
140. Alexandridis P., *Current Opin. Colloid Interface Sci.*, 2, 1997, 478.
141. Alami E., Rawiso M., Isel F., Beinert G., Binana-Limbele, Francois J., in 'Hydrophilic Polymers', 18, J.E. Glass (Ed), Am. Chem. Soc. Washington D.C., 1996.
142. Virtanen J., "Self assembling of thermally responsive block and graft copolymers in aqueous solutions", Doctoraatsthesis, University of Helsinki, 2002.
143. Verstraeten P., in 'Foutanalyse bij de cloudpoint bepaling van polyolen' Eindwerk 2001, Dow Chemical – KATO.
144. Yanul N.A., Kirsh Y., Verbrugge S., Goethals E.J., Du Prez F.E., *Tailored Pol. Appl.*, 1, 2000, 139.
145. Abouzahr S., Wilkers G.L., Ophir Z., *Polymer*, 23, 1982, 1077
146. Abouzahr S., Wilkers G.L., *Polymer*, 29, 1984, 2695.
147. Cooper S.L., Tobolsky, A.V. *J. Appl. Polym. Sci.*, 10, 1986, 1837
148. Cooper S.L., West J.C., Seymour, R.W. in 'Encyclopaedia of Polymer Science and Technology', Suppl. Vol. 1, N.M. Bikales and M. Brickford (eds.), Interscience Pub., New York, 1976.
149. Pigott K.A., Frye B.F., Allen K.R., Steiger S., Darr W.C., Saunders J.H., Hardy E.E., *J. Chem. Eng. Data*, 1960, 5, 391.
150. MacKnight W.J., Yang M. *J. Polym. Sci. Part. C*, 42, 1973, 817.
151. Bayer O., Mueller E., Petersen S., Piepenbrink H.F., Windemuth E., *Rubber Chem. Techol.*, 23, 1950, 812.
152. ASTM D 695, ISO 604.
153. Andrade J.D., Smith L.M., Gregoris D.E., in 'Surface and Interfacial Aspects of Biomedical Polymers, Vol. 1 : Surface Chemistry and Physics', Andrade J.D. (Ed), Plenum Press, 1985, 249.
154. Evereth D.H., in 'Solid-Gas Interface', Flood A. (Ed), vol 2., Marcel Dekker, 1967, 1055.
155. Lane J.E., Jordan D.O., *Aust. J. Chem.*, 23, 1970, 2153.
156. Johnson R.E., Dettre R., *Surf. Coll. Sci.*, 2, 1969, 85.
157. Takahara A., Jo N.J., Kajiyana T., *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, 1, 1989, 17.

158. Orbam J.M., Chapman T.B., Wagner W.R., Jankowski R., *J. Pol. Sci. Part A., Polym. Chem.*, 37, 1999, 3441.
159. Tse J., Adamson A.W., *J. Colloid Interface Sci.*, 72, 1973, 515.
160. Zografi G., Johnson B.A., *Int. J. Pharmaceutics*, 22, 1984, 159.
161. Revenko I., Tang Y., Santerre J.P., *Surface Sci.*, 491, 2001, 346.
162. Tang Y.W., Labow R.S., Santerre J.P., *J. Biomed. Mater. Res.*, 56, 2001, 516.

## **Hoofdstuk III:**

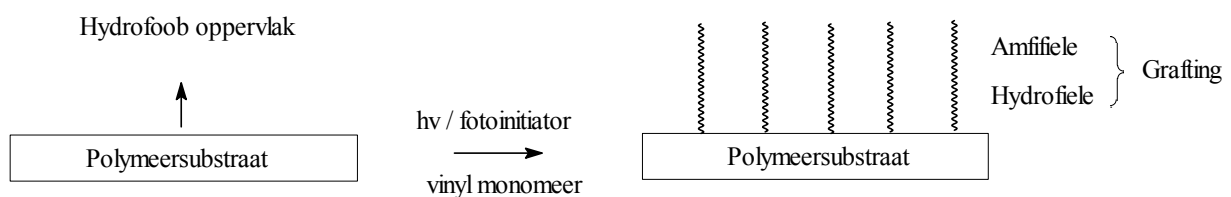
# **Oppervlakmodificatie van poly(carbonaat- urethanen)**

### III.1. Situering

De biocompatibiliteitsproblemen met polymeren zijn in belangrijke mate het gevolg van grensvlakfenomenen: interacties tussen materiaaloppervlak en biologische omgeving. De fysico-chemische structuur van het materiaaloppervlak speelt hierbij een bepalende rol. In de literatuur werd de rol onderstreept van polyethyleenoxide (PEO), aangerijkt aan het oppervlak als anti-adhesief<sup>1-6</sup>.

In een eerste deel van dit doctoraatswerk werden een aantal polyurethanen gesynthetiseerd als basis voor de zoektocht naar nieuwe materialen met verbeterde compatibiliteit, waarbij vooral aandacht werd geschonken aan de inbouw van PEO als ent in poly(carbonaat-urethanen). Tijdens deze studie werd duidelijk dat het moeilijk is de gewenste oppervlakte-eigenschappen te combineren met de juiste bulkeigenschappen, zodat het noodzakelijk wordt deze te gebruiken als deklaag op de traditionele materialen. Dit vergt een procedure, bijkomende aan de synthese van de nieuwe materialen. Daarnaast blijft deze modificatiemethode beperkt tot het aanrijken van PEO aan het oppervlak.

Vandaar dat in een tweede luik van het doctoraatsproject een methode wordt gezocht om biomedische, commercieel gebruikte polyurethanen aan hun hydrofoob oppervlak rechtsreeks te modificeren. Dit laat toe de oorspronkelijke bulkeigenschappen te behouden in de gewenste gevallen. Door het substraatoppervlak te enten met hydrofiele en amfifiele monomeren wordt eveneens een verminderde proteïne-adhesie beoogd (figuur III.1).



Figuur III.1: Schematisch overzicht van de oppervlakmodificatie

Rechtsreeks modificatie laat toe om een verscheidenheid aan monomeren te enten, zoals bijvoorbeeld polyacrylamide, polyacrylzuur. Dit universeel karakter maakt deze strategie bijzonder aantrekkelijk voor onderzoek, daar resultaten eventueel ook buiten het biomedische domein kunnen worden gebruikt.

Diverse methoden zijn bekend om het oppervlak te modificeren<sup>7</sup>, maar toch blijft het enten van substraten een steeds groeiende interesse wekken<sup>8</sup>. Dit type oppervlaktebehandeling laat toe naast hydrofiliciteit en compatibiliteit, ook andere karakteristieken te wijzigen. Voorbeelden hiervan zijn adhesiviteit, conductiviteit, esthetica. Hoewel het potentieel aan industriële toepassingen zeer groot is, blijft het aanwenden van deze techniek beperkt, omdat het vereiste onderzoek voor succesvolle grootschalige toepassingen, nog in het beginstadium verkeert. Een bijkomende reden is dat het enten van polymeren hoofdzakelijk toepassing kent in waterig midden, hetgeen voor de conventionele industriële toepassingen niet het geval is. Ook de hoge kostprijs om een graftprocedure te industrialiseren ligt hoog voor de gebruikelijke polymeertoepassing.

Toch laat de opkomst van vernieuwde oppervlakte-karakterisatietechnieken toe een dieper inzicht te verschaffen in de relatie substraat-modificatie-oppervlactestructuur.

Principieel zijn er twee mogelijkheden (figuur III.2) voor de aanmaak van enten op een substraat :

- a) directe koppeling van bestaand polymeer op het oppervlak
- b) entpolymerisatie van monomeren vanop het oppervlak



Figuur III.2: Modificatie van substraten

Wanneer er aan het oppervlak reactieve groepen aanwezig zijn, die het mogelijk maken een verbinding aan te gaan met andere componenten, kan het eerste mechanisme plaatsgrijpen. In dit onderzoeksdomein zijn ontelbare reacties in de literatuur beschreven. Binnen de context van de biocompatibilisering het werk van Han en medewerkers vermeld worden, die de urethaanbinding van PU's behandelden met HDI om, vervolgens de diisocyaanbinding met PEO te derivatiseren<sup>9</sup>. Orban en medewerkers modificeren de urethaanbinding rechtstreeks met

een chloorformiaat getermineerd momomethylpolyethyleenoxide<sup>10</sup>. Lee en Matsuda gebruikten de ‘iniferter’ techniek om PEO te enten aan aromatische SPU’s<sup>11</sup>, terwijl Stern en medewerkers de reactieve groepen op het oppervlak genereerden via een voorafgaande behandeling met fumaarzuur<sup>12</sup>. Dit zijn slechts een handvol voorbeelden waarbij polymeren door directe koppeling wordt geënt op een doelsubstraat. Voor een overzicht van deze technologie en analysemethoden verwijzen we naar het werk van Bergbreiter<sup>13</sup>.

Wanneer er geen groepen aanwezig zijn voor directe koppeling, wordt veelal een modificatie uitgevoerd door monomeren op het substraat te polymeriseren. Deze methode omvat uitsluitend enting van vinylpolymeren aan de hand van een radicalaire polymerisatie. Dit impliceert dat de aanmaak van reactieve sites zich beperkt tot de aanmaak van radicalen aan het oppervlakte. Hiervoor zijn diverse methoden voorhanden, zoals de veelgebruikte voorbehandeling met plasma, corona, vlam,  $\gamma$ -, elektron- en UV-straling en laserbronnen. Tabel III.1 geeft een illustratie van de enting van polymeersubstraat inclusief verschillende vinylmonomeren, inclusief de corresponderende voorbehandeling.

Behandeling	Hulpreagens	Substraat	Entpolymeer	Referentie
Directe enting	Kaliumperoxydisulfaat	PP, PS,	PAm,	14
Gamma straling		PAN	PMMA	
	Ar	PP	PAAc	15
Electronenstraling	*	UHMWPE	PMMa,	16
Fotochemisch	Benzofenon	PU	PAAc	
Corona	*	PP	PAm	18
Plasma	*	PU	PEO	19
Ozon	*	PA 6	PAm	20

Tabel III.1: Illustratie van de meest frequente voorbehandelingen voor de polymerisatie van enten op het substraat (\* = niet aanwezig)

In dit werk werd geopteerd polymeeroppervlakken te enten met gebruik van foto-initiatoren. Deze verbindingen en de toegepaste radicalaire polymerisatie worden gekenmerkt door een aantal specifieke karakteristieken.

## III.2. Inleiding tot de fotopolymerisatie

### III.2.1. Principes

Een foto-geïnduceerde polymerisatiereactie wordt beschouwd als een kettingreactie, waarbij de initiatiestap fotochemische verloopt<sup>21</sup>. Figuur III.3 toont een vereenvoudigd schema.

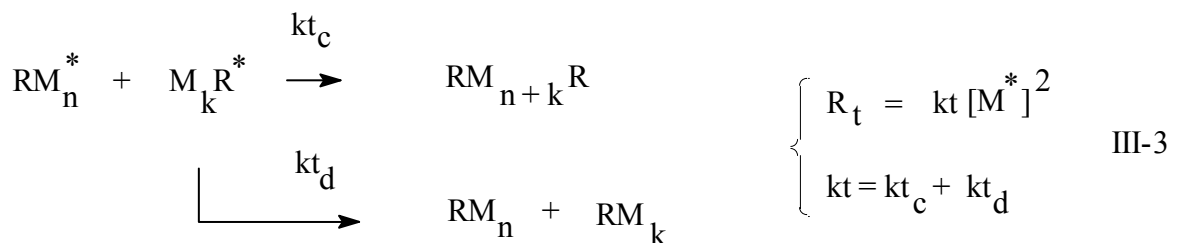
#### INITIATIE



#### PROPAGATIE



#### TERMINATIE



Figuur III.3: Schematisch overzicht van de fotopolymerisatie

Wanneer de monomeren polyfunctioneel zijn, wordt een polymeernetwerk bekomen. Bij de fotopolymerisatie zijn twee zaken fundamenteel:

- kunnen alleen geabsorbeerde fotonen een chemisch of fysisch effect veroorzaken
- leidt de absorptie van een foton tot een geëxciteerde toestand.

De verhoging in energieniveau door de fotonabsorptie kan berekend worden via de relatie

$$E = h\nu = hc/\lambda$$

met  $h$  = Plank-constante,  $\nu$  = golffrequentie,  $\lambda$  = golflengte en  $c$  lichtsnelheid. De 'quantum opbrengst voor polymerisatie'  $\Phi_m$  wordt gegeven door:

$$\Phi_m = R_p / I_{\text{abs}}$$

met  $R_p$  = polymerisatiesnelheid ( $\text{mol.l}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) en  $I_{\text{abs}}$  = geabsorbeerde lichtintensiteit ( $\text{E.l}^{-1}\text{s}^{-1}$ ), waarbij  $E$  de Einstein voorstelt, staande voor 1 mol fotonen. De geabsorbeerde lichtintensiteit en de geabsorbeerde dosis  $D$  kunnen worden berekend met:

$$I_{\text{abs}} = I_0 - I \text{ en } D = I_{\text{abs}} \cdot t$$

waarbij  $I_0$  de doorgelaten intensiteit,  $I$  de invallende intensiteit en  $t$  de bestralingstijd voorstelt. In combinatie met de wet van Lambert-Beer, die de relatie geeft tussen de absorbantie  $A$  en de concentratie van de absorberende deeltjes  $c$  ( $A = \log(I_0/I) = \epsilon \cdot l \cdot c$ ), wordt de geabsorbeerde lichtintensiteit:

$$I_{\text{abs}} = I_0 (1 - 10^{-A}) = I_0 (1 - 10^{-\epsilon \cdot l \cdot c})$$

met  $\epsilon$  = molaire extinctiecoëfficiënt ( $\text{l mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ),  $l$  = optische weglengte (cm) en  $c$  = concentratie absorberende stof in het medium ( $\text{mol l}^{-1}$ ). Wanneer  $A$  klein is, geldt:

$$I_{\text{abs}} \sim 2,3 I_0 A$$

en dus ( $e^x \sim x$  als  $x$  klein is en  $10^{-A} = e^{-2,3A}$ )

$$I_{\text{abs}} \sim I_0 \text{ en } I_{\text{abs}} \sim c$$

Wanneer absorbanties hoog zijn, gelden de benaderingen niet meer en wordt inhomogene absorptie waargenomen. In het geval dat er twee of meerdere chromoforen zijn, dan wordt de totale absorbantie  $A_{\text{tot}}$ , gegeven door:

$$A_{\text{tot}} = A_1 + A_2$$



Deze additiviteit geldt niet voor de corresponderende lichtintensiteit, zodat de lichtintensiteit die geabsorbeerd wordt door één chromofoor, is:

$$I_{\text{abs},1} = I_0 (1 - 10^{-A_{\text{tot}}}) \cdot ((\epsilon_1 c_1) / (\epsilon_1 c_1 + \epsilon_2 c_2))$$

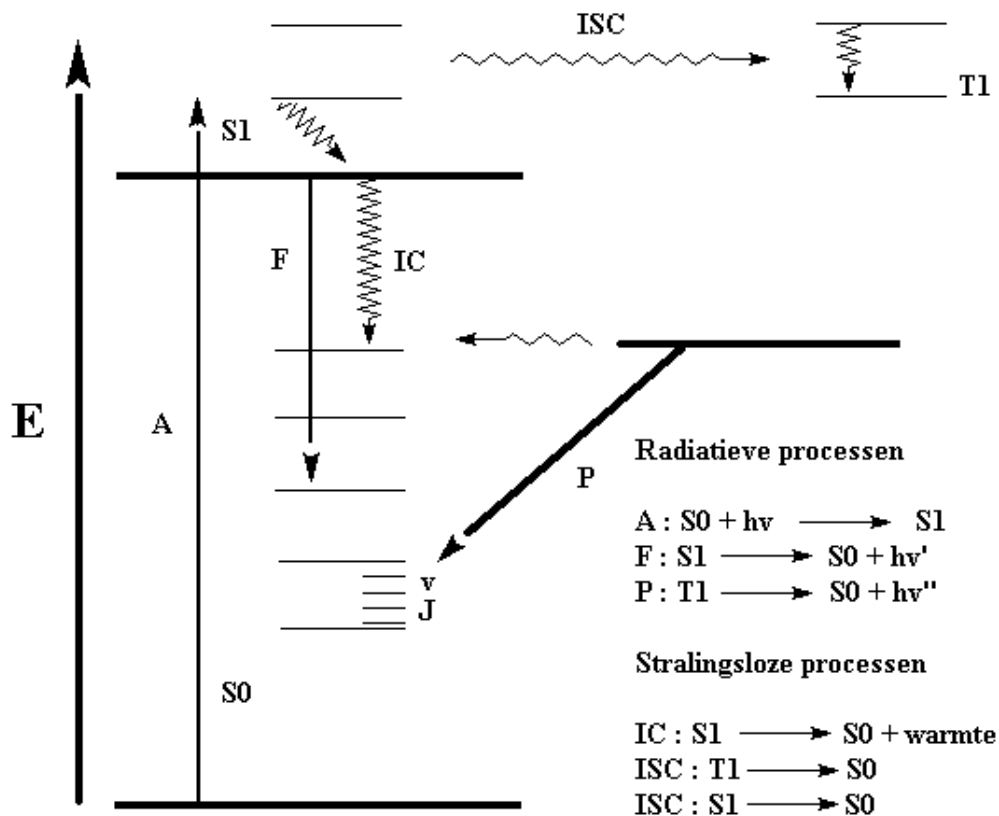
Hierbij stelt  $((\epsilon_1 c_1) / (\epsilon_1 c_1 + \epsilon_2 c_2))$  de fractie geabsorbeerd licht voor door één chromofoor.

In het geval dat met een puntlichtbron wordt gewerkt, is de invallende lichtintensiteit omgekeerd evenredig is met het kwadraat van de bron-object afstand ( $d^2$ ). Hoofdzakelijk zijn fotopolymerisaties radicalair, maar ook kationische polymerisatie (bijvoorbeeld ringopening van epoxides) met een foto-initiator zijn bekend<sup>22,23</sup>.

### III.2.2. De fotofysische processen

De absorptie van licht door een molecule en het verloop van de geëxciteerde toestanden worden traditioneel voorgesteld met een Perrin-Jablonski diagram<sup>24-26</sup> (Figuur III.4) Een aantal fotofysische processen kunnen zich voordoen:

- Stralingsprocessen (of radiatieve processen)
  - Absorptie van een foton door een molecule in de grondtoestand (A)
  - Emissie van een foton uit een elektronisch geëxciteerde toestand
    - Fluorescentie (F)
    - Fosforescentie ('Phosphorescence', P)
- Stralingsloze processen
  - Interne omzettingen ('Internal Conversions', IC)
  - Intersysteem omzettingen ('Intersystem Conversions', ISC)



Figuur III.4: Perrin-Jablonski diagram voor beschrijving van fotofysische processen

Fotochemische processen, die resulteren in omzettingen van een substraat (bijvoorbeeld bindingsplitsing, elektrontransfers, H-abstracties) grijpen meestal plaats vanuit de triplet toestanden (T) en, in geringere mate, vanuit de singlet (S) aangeslagen toestanden.  $S_0$ ,  $S_1$ ,  $S_n$  of  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_n$  stellen elektronische transitie voor, waarbij de elektronenparen respectievelijk gepaard of ongepaard zijn.

### III.2.3. Foto-initiatoren

Een foto-initiator wordt gedefinieerd als ‘een molecule (meestal organisch), zelfstandig werkzaam, die licht absorbeert en daardoor reactieve initiërende moleculen of intermediären vormt : radicalen,  $H^+$  of kation radicalen’. Een co-initiator wordt beschreven als dat deel van een chemisch systeem, dat geen licht absorbeert, maar participeert in de productie van reactieve deeltjes. Een fotosensitizer wordt gedefinieerd als een molecule die het potentieel bezit licht te absorberen en de excitatietoestand te transfereren naar een andere molecule, die fungeert als foto-initiator<sup>21</sup>.

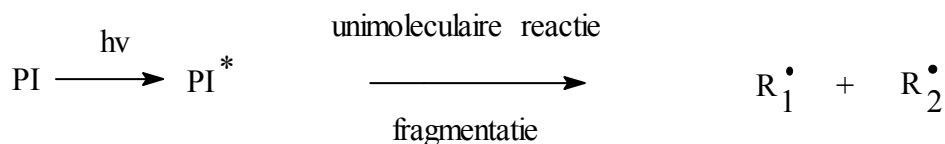
Een ideale commerciële foto-initiator wordt verwacht te voldoen aan een aantal criteria:

- lage toxiciteit en geur (ook voor de fotolyseproducten)
- stabiliteit en ‘pot life’, ook in oplossing met reactieve monomeren
- hoge molaire extinctiecoëfficiënt bij de gebruikte golflengte. Voor een elektronische transitie  $S_0 \rightarrow S_1$  wordt de vormingssnelheid van geëxciteerde singlet toestanden gegeven door:

$$I_{\text{abs}} = I_0 (1 - 10^{-A}) = I_0 (1 - 10^{-\epsilon l c}) = -d[S_0] / dt = d[S_1] / dt$$

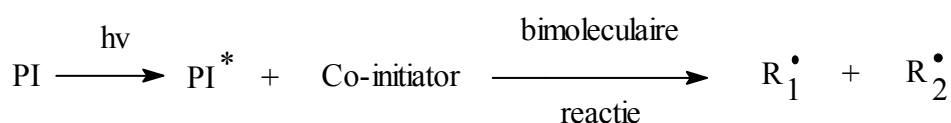
- hoge kwantumopbrengst voor intersysteemkruising naar de geëxciteerde triplet toestand
- een efficiënte productie van initiërende species van  $T_1$  (of soms  $S_1$ ) in competitie met:
  - het quenchen van de  $S_1$  of de  $T_1$  door aanwezig zuurstof
  - het quenchen van de  $S_1$  of de  $T_1$  door het monomeer
  - andere mogelijke deactivering door bijvoorbeeld inwendige conversies
- hoge reactiviteit van het initiërend species met het monomeer toe

Foto-initiatoren worden onderverdeeld in twee klassen. Componenten die een unimoleculaire bindingssplitsing vertonen, zoals in figuur III.5 voorgesteld, noemt men Type I-fotoinitiatoren<sup>27, 28</sup>.



Figuur III.5: Type I -foto-initiator: unimoleculaire fragmentatie

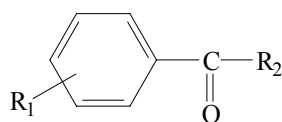
Wanneer de geëxciteerde foto-initiator interageert met een tweede molecule (co-initiator), zoals in figuur III.6, wordt het initiërend systeem een Type II-foto-initiator genoemd.



Figuur III.6: Type II-foto-initiator: bimoleculaire reactie

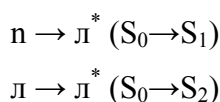
Type I-foto-initiatoren zijn reactief bij UV-bestraling, doch ze worden minder gebruikt voor vernetting bij zichtbaar licht. Type II-foto-initiatoren zijn versatiele verbindingen voor UV-vernettingssystemen en de ‘zichtbaar licht-initiatoren’ behoren haast uitsluitend tot deze groep.

Binnen de ontwikkeling van UV-foto-initiatoren speelt de aard van de geëxciteerde toestand een belangrijke rol in verband met de efficiëntie<sup>27-30</sup>. De geëxciteerde triplettoestand is hierbij belangrijkst voor het genereren van radicalen. Foto-initiatoren die gevoelig zijn voor UV-straling, bevatten gewoonlijk een benzoylgroep als chromofoor (Figuur III.7).

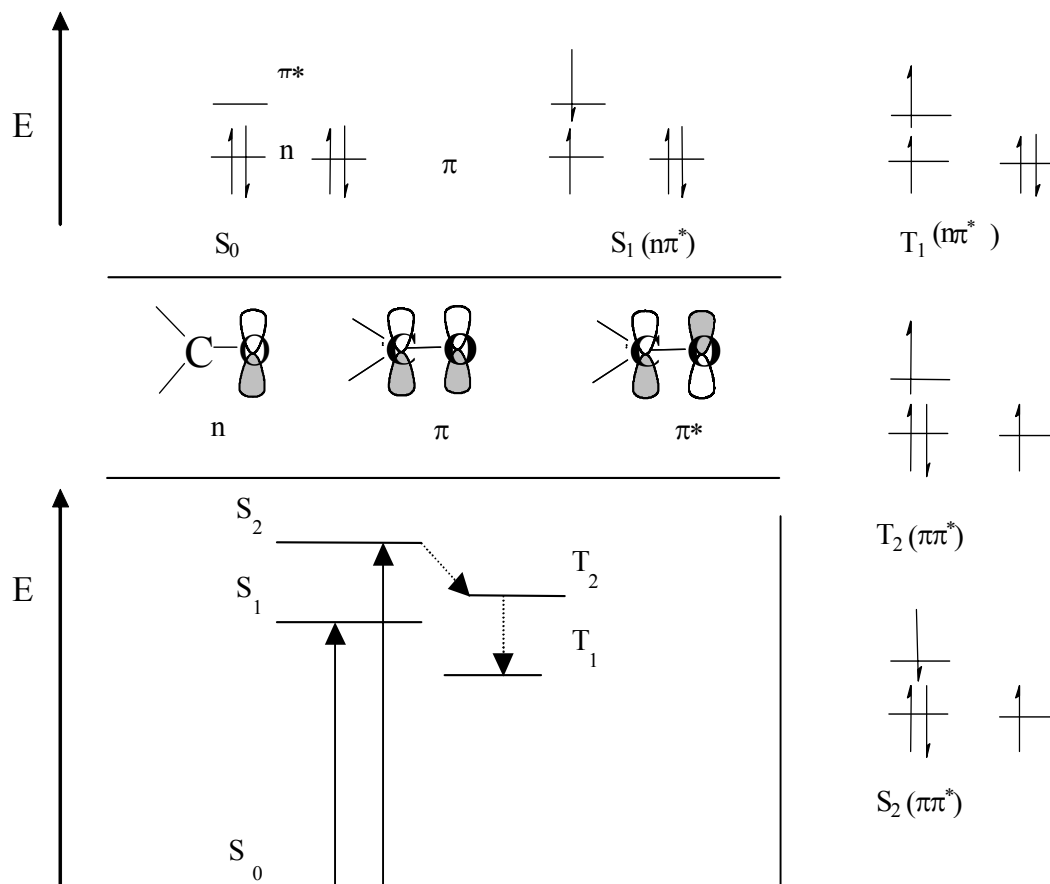


Figuur III.7: De benzoylgroep als chromofoor

Een carbonylgroep heeft twee elektronische transitie:



en bevat twee soorten triplet toestanden:  $n\pi^*$  en  $\pi\pi^*$  (figuur III.8).



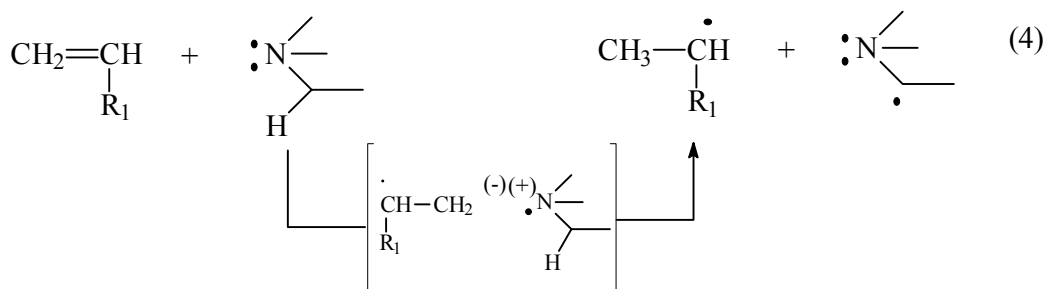
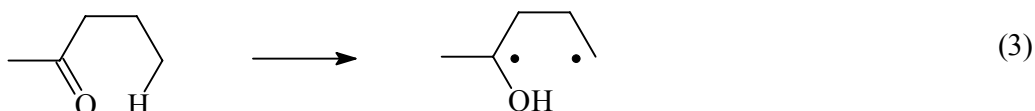
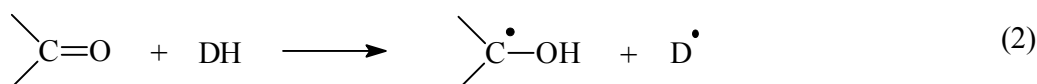
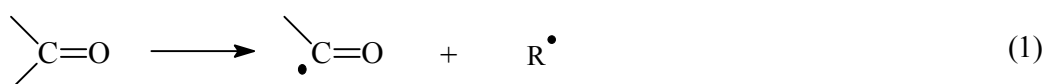
Figuur III.8: Electronische transitie van een benzoylgroep

Het spectroscopisch karakter van deze beide toestanden induceert een verschillende reactiviteit. De elektronische transitie wordt bepaalde kwantummechanische selectieregels opgelegd. Deze gebieden dat  $n \rightarrow \pi^*$  transitie, uit symmetrieoverwegingen, verboden zijn, terwijl de antisymmetrische  $\pi \rightarrow \pi^*$  transitie worden toegelaten.

De selectieregels hebben als belangrijk gevolg dat de molaire extinctiecoëfficiënt die correspondeert met  $n\pi^*$  transitie aanzienlijk lager is dan deze van de  $\pi\pi^*$  (bijvoorbeeld voor aceton in hexaan 15 en 900  $\text{l mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$ , respectievelijk).

Er zijn verschillende processen mogelijk voor de vorming van radicalen (figuur III.9) :

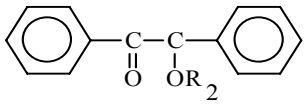
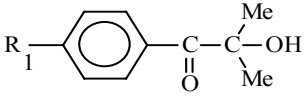
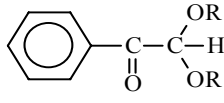
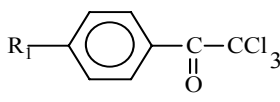
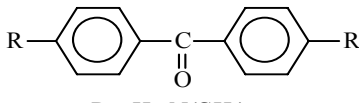
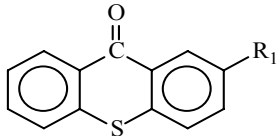
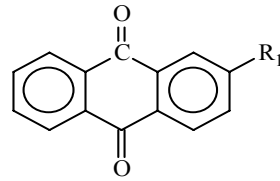
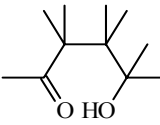
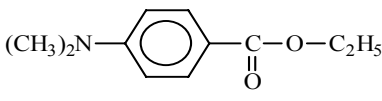
1. Fotosplitsing (photocission or cleavage): meestal in  $\alpha$ -positie (Norrish I) , maar soms in  $\beta$ -positie.
2. Intermoleculaire H-onttrekking (enkel voor de n- $\pi^*$ -transities).
3. Intramoleculaire  $\gamma$ -H-onttrekking (Norrish II)
4. Elektrontransfer gevolgd door protontransfer. Bij dit mechanisme komt een 'Charge Transfer Complex of CTC' tussen.



Charge Transfer Complex (CTC)

Figuur III.9: Mogelijke processen voor de vorming van radicalen

Op basis van deze processen zijn verschillende producten bekend, die hoofdzakelijk worden onderverdeeld volgens structuur. Tabel III.2 geeft een aantal voorbeelden met referenties naar hun corresponderend mechanisme toe.

Derivaat (fotochemisch proces)	Structuur	Referenties
Benzoïnethers (1)	 $R_2 = \text{CH}_3, \text{C}_4\text{H}_9, \text{CH}(\text{CH}_3)_2$	31-34
Hydroxyalkylfenylketonen (1)	 $R_1 = \text{CH}_3, \text{C}_4\text{H}_9$	35-37
Dialkoxyactonfenonen (1)	 $R_2 = \text{C}_2\text{H}_5$	38-40
$\alpha$ -Halo-acetofenonen (1)	 $R_1 = \text{C}(\text{CH}_3)_3$	41-44
Benzofenonen (2)	 $R = \text{H}, \text{N}(\text{CH}_3)_2$	45-47
Thioxanthonen (2)	 $R_1 = \text{CH}_3, \text{C}(\text{CH}_3)_3, \text{CH}(\text{CH}_3)_3$	48-51
Antrachinonen (2)	 $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}_3, \text{C}(\text{CH}_3)_3, \text{SO}_4^{(-2)}$	52-55
$\alpha$ -Hydroxyketonen (3)		56
Ethyl (p-N,N-dimethylamino)benzoaat (4)		57

Tabel III.2: Belangrijke foto-initiatoren

In de eerste groep worden benzoïnethers, hydroxyalkylfenylketonen, de dialkoxyactonfenonen,  $\alpha$ -halo-acetofenonen onderverdeeld. De tweede groep omvat benzofenonen, thioxanthonen en de antrachinonen. De derde groep bevat de ketonen met een  $\alpha$ -hydroxygroep. De vierde groep refereert naar verbindingen, die een CTC vormen met het monomeer.

De efficiëntie van de fotogeïnduceerde reacties is bepalend voor de monomeeromzetting en dus de moleculaire massa van de gevormde polymeren. Onder de voorwaarde van een lage absorptie van monochromatisch licht en in het geval van een stationaire toestand, wordt de snelheid van polymerisatie ( $R_p$ ) gegeven door:

$$R_p = k_p k_t^{-1/2} [M] \cdot R_i^{1/2}$$

waarbij  $k_p$  en  $k_t$  de snelheidsconstanten voor propagatie en terminatie voorstellen.  $R_i$  staat voor de initiatiesnelheid en wordt gegeven door:

$$R_i = (2,3 \cdot I_0 \cdot A \cdot \phi_i)^{1/2}$$

De kwantum opbrengst van initiatie ( $\phi_i$ ) beheerst de vorming van een eerste monomeerradicaal  $RM^*$ . Het is evident dat  $\phi_i$  afhangt van ondermeer het type initiator, de lichtintensiteit, de monomeerconcentratie, de snelheidsconstanten voor de verschillende processen, enz... Uit het voorafgaande kan de polymerisatiegraad  $DP_n$  worden afgeleid:

$$DP_n = k \cdot k_p \cdot k_t^{-1/2} \cdot [M] \cdot R_i^{-1/2}$$

Met  $k = 1$  of  $2$  voor een terminatie aan de hand van disproportionering of combinatie, respectievelijk. De lengte van de ketens evenredig is met de monomeerconcentratie, en omgekeerd evenredig met de invallende lichtintensiteit<sup>21</sup>. Dit is een belangrijk gegeven voor de oppervlakmodificatie van substraten aan de hand van UV-initiatoren.



### III.3. Het foto-enten van polymeersubstraten

Het pionierswerk van de foto-enting op polymeersubstraten werd uitgevoerd door Oster en medewerkers, die vinylmonomeren op polyethyleen entten met benzofenon<sup>58</sup>. De UV-geïnduceerde initiatie biedt een aantal voordelen ten opzichte van de alternatieven:

- De modificatie grijpt plaats aan het oppervlak zelf zonder de diepere lagen in de bulkfase te beschadigen, zoals bij  $\gamma$ -bestraling en plasmabehandeling.
- De vereiste apparatuur blijft beperkt in complexiteit en kostprijs, in tegenstelling tot elektronen- of plasmabronnen: UV-foto-initiatoren worden continu aangewend in de 'coating'-industrie, zodat, voor elke foto-initiatorsysteem, een commerciële lichtbron beschikbaar is.
- De lichtintensiteit en de lichtdosis (bepalende parameters in het entingsproces) en zijn makkelijk te controleren.
- Het oppervlak wordt niet geoxideerd: in afwezigheid van O<sub>2</sub> worden er geen peroxiden gevormd, zoals bij een ozon- en coronabehandeling.

Voor foto-enting werden systemen ontwikkeld, waarbij zowel uit de dampfase<sup>59,60</sup> als uit de vloeistoffase<sup>61</sup> monomeren worden geënt. Ook continue methodes zijn beschreven<sup>62</sup>. Daarnaast werden factoren die specifieke betrekking hebben op de fotopolymerisatie zelf, zoals UV-bestraling<sup>63</sup>, initiatoren<sup>64,65</sup> en solventen<sup>66,67</sup> grondig bestudeerd, samen met de invloed op structuur en morfologie van het substraat<sup>68-70</sup>. Vooral de vinylmonomeren zoals AAc, MAAc, MMA en Am worden voor oppervlakmodificatie aangewend<sup>71-73</sup>, maar ook onverzadigde monomeren met functionele groepen (bijvoorbeeld maleïnezuuranhydride) winnen aan interesse<sup>65,74-76</sup>.

De unimoleculaire fragmentatie (Norrish I,  $\alpha$ -splitsing) vormt de chemische basis voor UV-fotopolymerisatie, terwijl de H-onttrekking door ketonen instaat voor de radicalaire foto-enting.

Voor licht-geïnduceerde radicalaire enting op polymeeroppervlakken wordt hoofdzakelijk gebruik gemaakt van benzofenon<sup>17,61, 63-65,67,77-82</sup> en derivaten<sup>64</sup>, maar ook hydroxycyclofenylketonen, benzoyldimethylketalen en isopropylthioxanthonen zijn reeds toegepast<sup>63,65</sup>. Yang en Randy publiceerden recent resultaten van hun studie naar de

entefficiëntie van acrylzuur op LDPE met keto-initiatoren. Hierbij vergeleken ze twee types ketonen (alkylketonen, alkylfenyl ketonen, diketonen en aromatische ketonen) en twee aldehyden (formaldehyde en acetaldehyde). Bij deze studie werden geen co-initiatoren gebruikt, maar het werd het substraat als H-donor beschouwd. Zij kwamen tot de besluiten dat de voorwaarden omtrent de structuur van de foto-initiator, om efficiënte enting te bekomen, als volgt kunnen samengevat worden<sup>65</sup>:

- De moleculaire stabiliteit moet voldoende hoog genoeg zijn : de onttrekking van H-atomen moet sneller geschieden dan een fotolyse. De eerste reactie is intermoleculair, en dus veel trager dan de intramoleculaire splitsing. Wanneer er zwakke bindingen ingebouwd zijn in de foto-initiator, zullen deze veeleer intramoleculair opsplitsen.
- Het ketylradicaal, dat door additie van waterstof wordt gevormd, moet stabiel genoeg zijn om met een lage reactiviteit de reactie te initiëren. Bij H-abstractie wordt een radicaal gevormd aan het polymeeroppervlak en een ketylradicaal dat een homopolymerisatie in de monomeeroplossing kan initiëren. Bij hoge reactiviteit van het ketylradicaal zal de enting gebeuren door koppeling van homopolymeer met het oppervlak, wat een minder gunstige enting oplevert.
- Het energieniveau van de geëxciteerde triplet-toestand ( $E_T$ ) moet hoog zijn zodat de energie kan overgebracht worden op het substraat. H-onttrekking gaat meestal gepaard met de splitsing van een C-H binding, die relatief sterk is (90kcal/mol of 375 kJ/mol). Hoe hoger  $E_T$  is, des te kleiner de te overbruggen energiebarrière is om de ontbinding te verwezenlijken. In Tabel III.3 zijn de  $E_T$  en  $E_S$  (singlet-toestand) waarden voor enkele ketonen samengevat.
- Een hoge absorptie (hoge molaire extinctiecoëfficiënt) van UV-licht is vereist om voldoende geëxciteerde ketonen te maken.

Keton	$E_S$ (kJ/mol)	$E_T$ (kJ/mol)
Aceton	351	326
Acetofenon	334	309
Fluorenon	272	213
Benzofenon	318	288
Xanthon	326	309

Tabel III.3: Enkele foto-initiatoren met energieniveaus van hun geëxciteerde toestanden

Benzofenon, xanthon, 9-fluorfenon en acetofenon blijken geschikte initiatoren voor het graften van dikke lagen, terwijl 4,4-dichloorbenzofenon, 4-benzylbenzofenon, benzoylformiaat, biacetyl en anthrachinon geschikt zijn voor dunne-laag-modificatie. De lage efficiëntie van anthrachinon in vergelijking met analogen zoals benzofenon, xanthon en 9-fluorfenon, wordt verklaard aan hand van een hoge polymerisatiereactiviteit van het ketylradicaal. Een radicaal-conjugatie-transfer-mechanisme zou hiervan aan de basis liggen<sup>83</sup>.

Uit het voorafgaande is duidelijk dat er een diversiteit aan systemen voorhanden is, zodat een aantal criteria kunnen gebruikt worden bij het onderzoek naar de modificatie van polyurethanen.

## III.4. Oppervlakmodificatie van polyurethanen

### III.4.1. Keuze van de foto-initiator

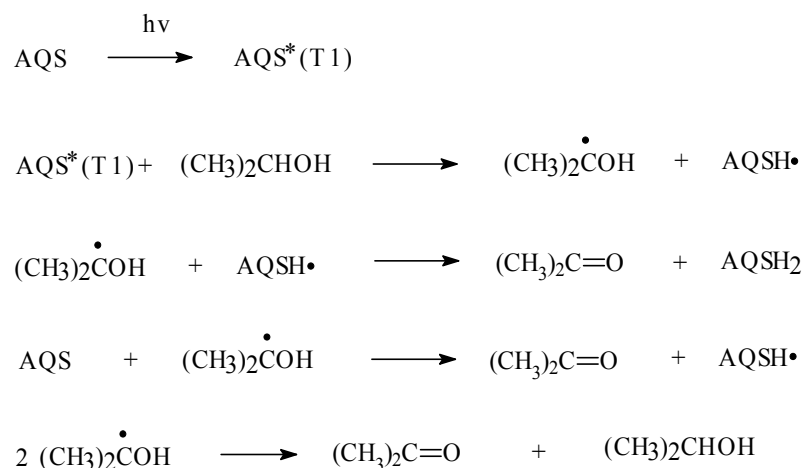
#### III.4.1.1. Antrachinon-2-sulfonaat

De ontwikkeling van een gebruiksvriendelijke methode voor de foto-enting van vinylische monomeren op gesegmenteerde polyurethanen, vormt een belangrijk onderdeel van dit deelaspect van eigen werk. Om de interacties tussen biomateriaal en biologisch midden te sturen, is enkel een modificatie van de toplaag vereist, zodat de efficiëntie van de foto-initiator hierbij geen uitsluitend criterium vormt. Bij aanvang van dit onderzoek werd geopteerd voor antrachinon-2-sulfonaat (AQS) als foto-initiator. Dit omwille van een aantal redenen:

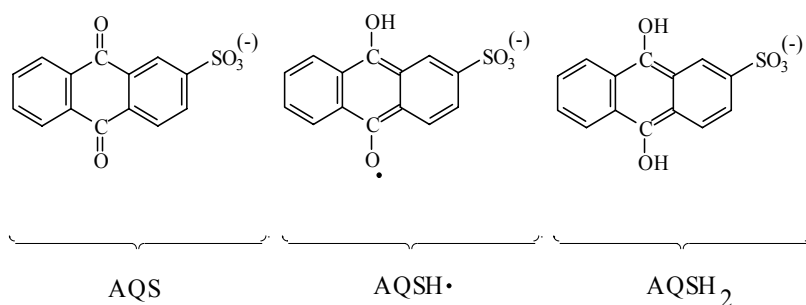
- Anthraquinon-2-sulfonaat is wateroplosbaar, net als de beoogde monomeren, zodat in de procedure geen organische solventen moeten worden gebruikt.
- Het aromatische karakter van het product sterkt het vermoeden dat dit derivaat genoeg absorbeert aan het te modificeren, hydrofobe oppervlakte. Dit product werd reeds gebruikt voor een analoge studie door Geuskens en co<sup>84</sup>, zodat ervaring met de adsorptie en de chemie voorhanden is.
- De reeds aangetoonde werkbaarheid van antrachinonen om polyethyleen<sup>65</sup> en polypropyleen<sup>84,85</sup> te modificeren opent perspectieven voor een analoge werkzaamheid bij de beoogde polyurethanen, daar deze tevens een alifatisch segment bevatten<sup>86</sup>.
- Er is geen absorptie van het substraat bij de  $\lambda_{\max}$  van de absorptieband van de  $\pi \rightarrow \pi^*$  transitie (365 nm) van AQS. Dit vormt een voordeel bij het opmeten van de adsorptie van de foto-initiator aan het substraat door middel van UV-spectrometrie. Om tot radicalen te komen dient tevens binnen deze absorptieband te worden bestraald, zodat het uitblijven van bijkomende absorptie door het substraat, ongewenste neveneffecten uitsluit.
- Na studie van de adsorptie van AQS aan het polymeersubstraat, bleek het mogelijk van zelfs bij  $\lambda_{\max}$  (als brongolflengte), toch met een homogene absorptie te werken.

Het is bekend in de literatuur dat antrachinonen in aanwezigheid van co-initiatoren zeer reactief zijn<sup>52,53</sup>. Voor niet-waterige toepassing wordt hoofdzakelijk gebruik gemaakt van 2-ethyl- of 2-*tert*-butylantrachinon, terwijl antrachinon-sulfonaten bruikbaar zijn in waterige systemen.

De chemie van de antrachinonderivaten in water is grondig bestudeerd door Wilkinson en medewerkers<sup>92</sup>. Het is welbekend dat voor de 2-gesubstitueerde derivaten (met de n- $\pi^*$  triplet toestand energetisch laagst gelegen) geen co-initiator vereist is voor polymerisatie, maar wel aangewezen is voor een verhoogde reactiviteit. In afwezigheid van zuurstof en co-initiator leidt de belichting (290-380 nm) van AQS in waterig milieu tot het resonantie gestabiliseerd semi-radicaal AQSH•, dat bijdraagt tot ketenterminatie<sup>93-96</sup>. In aanwezigheid van isopropanol, wordt AQS kwantitatief gereduceerd tot het 5,9-dihydroxy derivaat AQSH<sub>2</sub>, terwijl het alcohol wordt geoxideerd tot aceton (Figuur III.10).



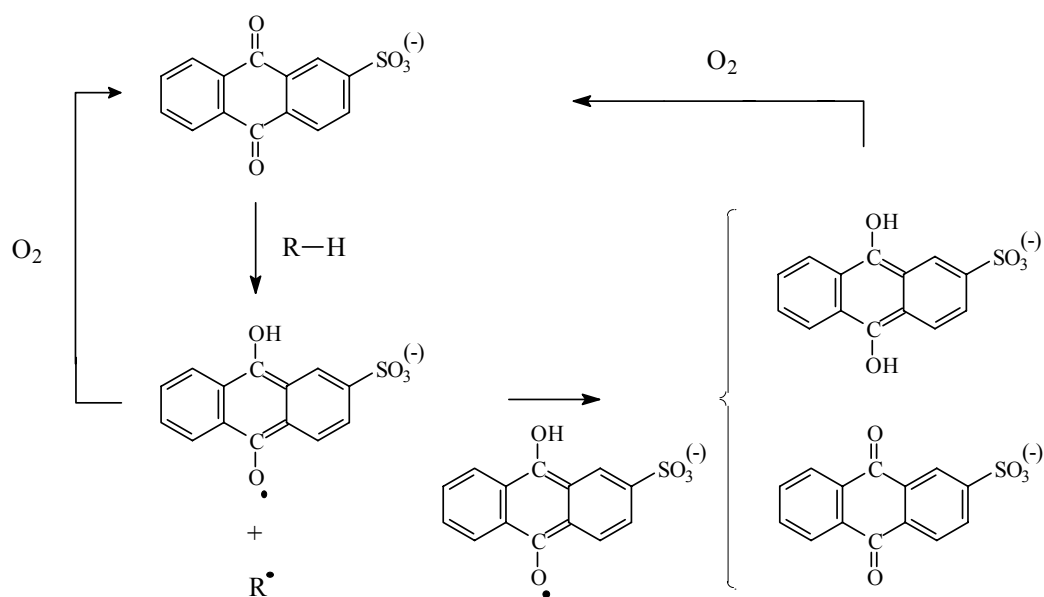
Met :



Figuur III.10: Interactie tussen antrachinon-2-sulfonaat en isopropanol

Voor de initiatie van een homopolymerisatie zal de co-initiator het initiërende radicaal bevatten na H-abstractie, terwijl het half-gereduceerde antrachinon derivaat zal disproportioneren naar het 5,9-dihydroxyderivaat en het oorspronkelijke antrachinon. De laatste reactie, waarbij twee AQSH· radicalen disproportioneren tot aceton en isopropanol, is verwaarloosbaar, omdat de omzetting van AQS naar het dihydroxyderivaat kwantitatief is<sup>92</sup>. Het vermogen van het semi-gereduceerd alcohol om een radicalaire polymerisatie te initiëren, maakt van isopropanol een ideale co-initiator van AQS.

In het algemene geval vertonen de semi-gereduceerde antrachinonen wel disproportionering naar het dihydroxyderivaat en het oorspronkelijk antrachinon<sup>27</sup>. Hierdoor wordt het inhiberend effect van het AQSH· radicaal beperkt. Zowel het semi-gereduceerd AQSH· als het 5,9-dihydroxyderivaat AQSH<sub>2</sub> bezitten de unieke eigenschap om in aanwezigheid van O<sub>2</sub> te oxideren naar het startproduct<sup>97</sup>. Dit wordt weergegeven in figuur III.11.



Figuur III.11: Verbruik van O<sub>2</sub> door AQS

Foto-enting met UV-fotoinitiatoren is moeilijk bruikbaar voor substraten die zelf UV-straling absorberen. Deze absorptie door het substraat komt niet voor bij kleurloze, transparante biomateriale materialen, wanneer zichtbaar licht fotoinitiatoren worden gebruikt. Naast fysico-chemische motiveringen, moet binnen het gebied van de biomaterialen ook de

biocompatibiliteit, stabiliteit en cytotoxiciteit in beschouwing worden genomen<sup>21,98</sup>. Vandaar dat naast antrachinon-2-sulfonaat werd gezocht naar een alternatief.

#### III.4.1.2. Eosine Y(ellowish)

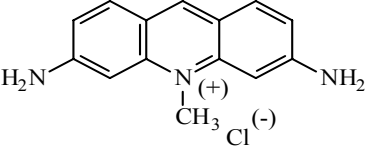
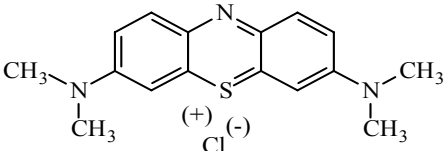
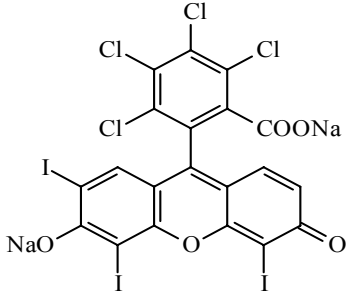
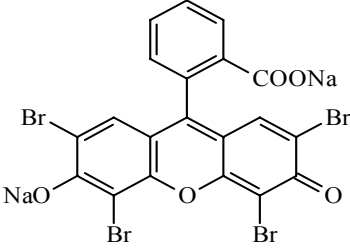
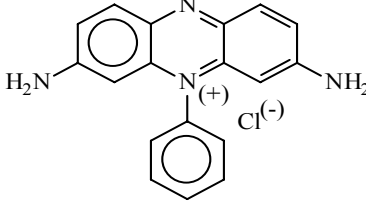
Polymerisaties die geïnitieerd worden met zichtbaar licht aan de hand van kleurstoffen als chromoforen ('dyes') werden uitvoerig beschreven in de literatuur<sup>98-102</sup>. Dit proces wordt algemeen gerefereerd als 'dye sensitized polymerization'. Energietransfer tussen de geëxciteerde molecule en de andere chromofoor is energetisch ongunstig. De term 'dye sensitised' duidt dan ook op de interactie tussen een molecule in geëxciteerde toestand en één in de grondtoestand. Deze interactie grijpt plaats tussen de kleurstof en een tweede molecule die activator of co-initiator wordt genoemd. Dit is niet het monomeer, maar een bijkomstig reagens dat aan de formulering wordt toegevoegd. Met de interactie, zonder energietransfer, tussen deze twee moleculen, gaat hoofdzakelijk een elektron-transfer gepaard. Vandaar dat binnen deze context onderscheid wordt gemaakt tussen:

- 'Photoreducible dye sensitization': Hier fungeert de kleurstof als elektronacceptor. De elektrontransfer van een co-initiator genereert een neutraal, geoxideerd radicaal, dat direct, of na omzetting, reactief genoeg is voor initiatie. Het kleurstofradicaal komt niet tussen in de initiatie en wordt meestal verder gereduceerd.
- 'Photo-oxidizable dye sensitization': De co-initiator neemt een elektron op en het resulterend radicaal-anion, staat in voor initiatie. De dye wordt positief geladen en komt niet tussen bij de initiatie.

Het tweede type reactie komt zelden voor, zodat we verwezen wordt naar de specifieke literatuur<sup>27</sup>. Binnen de groep van de fotoreductieve initiatie onder impuls van zichtbaar licht, wordt een onderscheid gemaakt op basis van de moleculaire skeletstructuur. Tabel III.4 toont enkele van de meest voorkomende kleurstoffen, met de corresponderende  $\lambda_{\max}$ .

Voor alle kleurstoffen zijn er co-initiatoren in de literatuur beschreven en commercieel beschikbaar. Dit zijn uiteraard verbindingen die electronen kunnen afstaan. Voorbeelden hiervan zijn ethanolaminen<sup>99-101</sup> (triethanolamine), fosfines (trifenyfosfine)<sup>102</sup>, sulfinaaten<sup>103</sup> (natrium-*p*-tolylsulfinaat) en enolaten<sup>104</sup> (dimedon enolaat).

Naast hun toepassing als foto-initiatoren en het gebruik als kleurstof in inktformules<sup>27,105</sup>, werd gedurende het laatste decenium onderzoek verricht naar het gebruik van deze kleurstoffen in zonnecellen (fotogestimuleerde elektrontransfer)<sup>106</sup>.

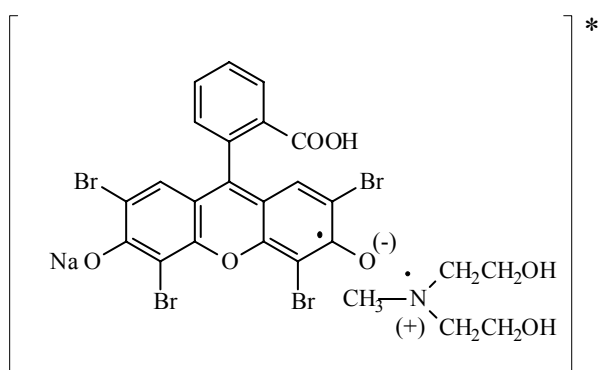
Kleurstof	Structuur	$\lambda_{\max}$ (nm)	Skelet
Acriflavine		460	Acridinium
Methyleen Blauw		668	Thiazeen
Bengals Rood		565	Xantheen
Eosine Y		517	Xantheen
Fenosafranine		520	Fenazine

Tabel III.4: Enkele voorbeelden van kleurstoffen als fotosensitisatoren



Eosine Y(ellowish) (2',4',5',7',-tetrabromofluoresceïn) en Eosine B(lue) (4',5'-dibromo-2',7'-dinitrofluoresceïn) beheersen de xantheenkleurstoffen. Eosine Y kent nog steeds wereldwijd toepassing als antisepticum<sup>107</sup> en als histologisch kleurmiddel<sup>108-111</sup>, bijvoorbeeld in de Romanowski-Giemsa en de Papanicolaou formuleringen<sup>112</sup>. Recentelijk is onderzoek verricht naar het gebruik als reagens voor het kwantificeren van proteïnes<sup>113-117</sup>. De grote affiniteit van Eosine Y voor weefseloppervlaktes, maakt deze verbinding bijzonder aantrekkelijk als foto-initiator voor interfaciale polymerisatie<sup>118-125</sup>. Hierbij wordt een hydrogel-precursor oplossing in contact gebracht met weefsel, dat de foto-initiator aan het oppervlak bevat. Belichten leidt tot polymerisatie van de hydrogel, waar foto-initiator aanwezig is, namelijk aan het oppervlak zelf. Zo kan een lokale immunologische barrièrege creëerd worden, terwijl 'in situ' geneesmiddel kan worden vrijgesteld<sup>121,124, 125</sup>.

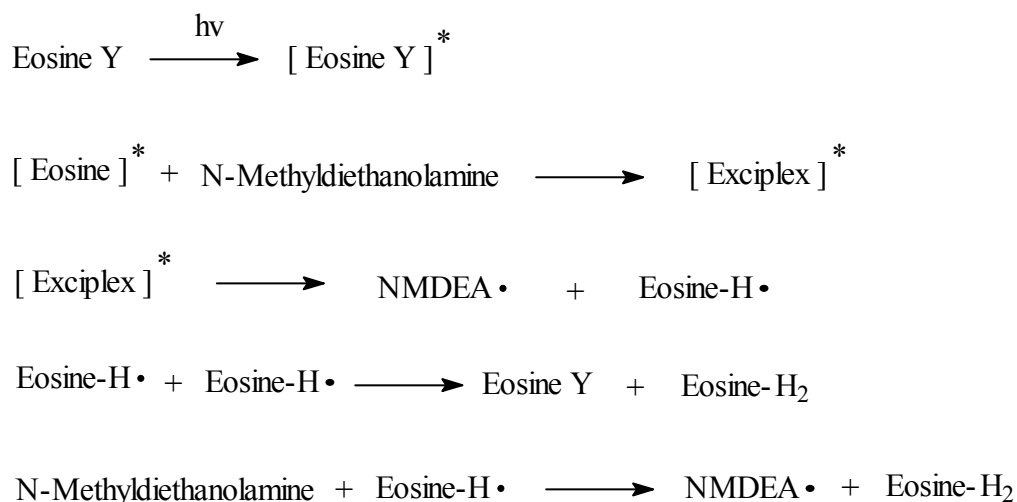
Fotoreductie van aminen aan de hand van foto-initiatoren is reeds lang bekend. Vooral Davidson en Bartolomew bestudeerden de elektrontransfer tussen aromatische ketonen en tertiaire aminen met  $\alpha$ -H-atomen<sup>127-133</sup>. Voor een algemeen overzicht wordt verwezen naar het werk van Cohen en zijn medewerkers<sup>126</sup>. Eosine Y en N-methyldiëthanolamine blijken in anaërobe omstandigheden onder belichting, een exciplex te vormen ( Figuur III.12)<sup>134,135</sup>.



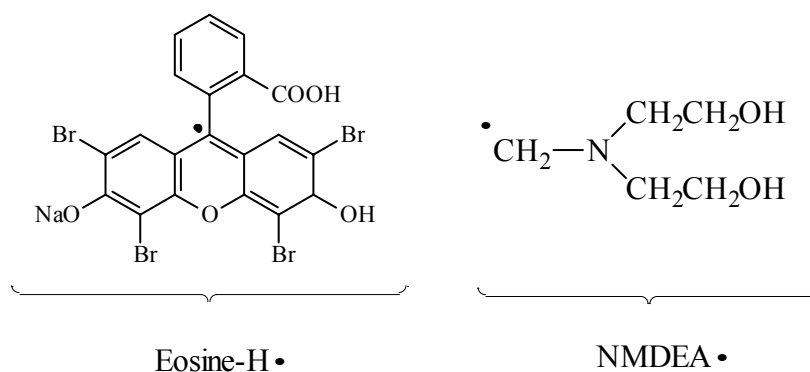
Figuur III.12: Exciplex van Eosine Y en N-methyldiëthanolamine

Binnen dit exciplex grijpt elektrontransfer plaats, met een H-transfer van amine naar kleurstof. Het gevormde amineradicaal (NMDEA $\cdot$ ) staat in voor de initiatie van de polymerisatie, terwijl het radicaal op de kleurstof (Eosine-H $\cdot$ ) verantwoordelijk is voor inhibitie. Zoals het reactieschema van figuur III.13 laat zien, ondergaan de kleurstof gebaseerde radicalen een disproportionering, ofwel kunnen ze verder reageren met N-methyldiëthanolamine. In beide gevallen wordt het gereduceerde Eosine-H<sub>2</sub> gevormd, dat bekend is als de leuco-vorm<sup>30,134</sup>. In

aanwezigheid van O<sub>2</sub> wordt, net als bij AQS, de zuurstof geconsumeerd met oxidatie van de leuco vorm naar het oorspronkelijke Eosine Y<sup>105</sup>. Davidson en medewerkers vonden bij de polymerisatie van acrylaten, dat *N*-methyl-diëthanolamine een uitstekende co-initiator voor EosineY was<sup>150</sup>. Vandaar dat voor de uitbouw van een model, EosineY werd gekozen, met *N*-methyl-diëthanolamine als activator.



Met :



Figuur III.13: Vorming van radicalen met Y en *N*-methyl-diëthanolamine

Zoals vermeld wordt reeds meer en meer beroep gedaan op foto-initiatoren voor de aanmaak van nieuwe biomaterialen. Voor een recentelijk overzicht, refereren we naar het werk van Fisher en medewerkers<sup>135</sup>. Binnen deze context wordt dan ook uitgebreid onderzoek geleverd naar de celinteractie met foto-initiatoren. Volgens Orban en medewerkers blijkt het foto-initiatie systeem EosineY – triëthanolamine, geen invloed te hebben op de celviabiliteit<sup>136</sup>. Bij de bereiding van stalen voor compatibiliteitsstudie werd daarom triëthanolamine gebruikt, die een analoge potentieel bezit als activator<sup>150</sup>.

### III.6.2. Methode en strategie

In het fundamentele onderzoek naar foto-enting, wordt de initiator veelal simultaan in oplossing gebracht met het monomeer en de eventuele co-initiator<sup>63-70,72,77-82</sup>. Andere methoden werden eveneens gebruikt. Randby en medewerkers belichtten film of vezels door een residuele laag van monomeer, foto-initiator en solvent, na het weken van het substraat in een corresponderende oplossing<sup>71,88</sup>. Anderzijds gebruikten Kubota en medewerkers een tweestapsmethode waarbij de polymeerfilm eerst werd gecoat met een dunne laag polyvinylacetaat, vooraleer de monomeeroplossing belicht werd<sup>89-91</sup>.

In dit werk wordt de foto-initiator vooraf geadsorbeerd aan de polymeerfilm:

- Allereerst om het verbruik ervan te optimaliseren. Bij de gebruikelijke methode wordt, na polymerisatie, de monomeeroplossing samen met de overmaat aan foto-initiator verwijderd, terwijl slechts een klein deel participeert in de foto-enting. Voorafgaande adsorptie van de initiator staat toe om grote hoeveelheden film te bewerken met één oplossing.
- In tweede instantie wordt beoogd de experimentele condities van de modificatie in te stellen, zodat de methode ook bruikbaar blijft in het geval van niet-transparante of zeer dikke films. Dit wordt mogelijk, wanneer niet door een geconcentreerde initiatoroplossing dient te worden belicht.

Aanvullend werd ervoor geopteerd om de enting uit te voeren conform de methode van Tazuke, die erin bestond om door de polymeerfilm (transparant) te bestralen<sup>61,86,87</sup>. Hierdoor wordt het UV-licht vooral geabsorbeerd door de geadsorbeerde foto-initiator, of foto-initiator die zich dicht bij het polymeersubstraat bevindt. Dit promoot de onttrekking van H-atomen van de polymeerfilm.

### III.3. Keuze van het substraat

Als substraat werd gekozen voor twee 'biomedical grade' poly(carbonaat-urethanen): Chronoflex AL 80 A en C 80 A. Deze producten bevatten een alifatisch polycarbonaat als zacht segment op basis van 1,6-hexaandiol en 1,2-ethyleenglycol. Het harde segment is

opgebouwd uit 1,4-butaandiol (als ketenverlenger) met Des W en MDI (als diisocynaat), respectievelijk voor de Chronoflex C en de AL reeks.

Beide polymeren worden gefabriceerd en verhandeld door CardioTech Inc. en behoren tot de Chronoflex® reeks. De firma focusteert zich hoofdzakelijk op ontwikkeling en aanmaak van biomedische polyurethanen, met een diversiteit aan bouwstenen en corresponderende eigenschappen. Tabel III.5 geeft een overzicht van de aangeboden polymeerreeksen.

Naam	Samenstelling	Toepassingsgebied
Chronoflex C - AL	PC / BD / MDI - HMDI	Cardiovasculair, catheters
Chronoflex AR	PC / ? / MDI in DMAC	Coatings voor stent, hartklep
Chronothane	Polyether / ?	Cardiovasculair, catheters
Hydrothane	?	Coating
Chronoprene	Styreen / olefine-isopreen copolymeer	Nieuw ontwikkeld
Hydromed C	Polyether / ?	Coating

Tabel III.5: Aangeboden polymeerreeksen door Cardiotech Inc (? = niet gekend)

Elke polymeerreeks bevat een aantal producten, met een verscheidenheid aan mechanische eigenschappen. Binnen de Chronoflex materialen zijn producten met verschillende E-moduli beschikbaar, onderverdeeld naar hun hardheid, zoals in tabel III.6 weergegeven.

Chronoflex	AL			C		
	80 A	55 D	65 D	80 A	55 D	65 D
Shore hardness	80 A	55 D	65 D	80 A	55 D	65 D
E - Modulus (100% rek)	650	2900	3200	775	1900	5500
E - Modulus (300 %)	600	*	*	600	*	*
Treksterkte (psi)	5500	8400	9000	6600	7500	9000
Breukrek (%)	585	325	300	475	325	250

Tabel III.6: Enkele mechanische karakteristieken van de Chronoflex C en AL producten (ASTM D 638)

Deze materialen werden goedgekeurd door de FDA en ze werden herhaaldelijk bestudeerd op hun biostabiliteit. Ze vertonen een significant hogere ‘in vivo’ stabiliteit dan de polyether-gebaseerde analogen<sup>183-185</sup>.

In het werk van Siska Corneilli werd aangetoond dat polyurethanen met PEO als graft ingebouwd, een hogere bloedcomptibiliteit vertoonden<sup>186</sup>. Aldus werd geopteerd om deze bestaande polymeren aan hun oppervlak te modificeren met een hydrofiele deklaag, via een gebruiksvriendelijke methode.

Bij de modificatie met AQS, werd steeds het alifatische polymeer (AL 80 A) gebruikt, dat geen absorptie toont bij de brongolflengte (365 nm). Voor de oppervlakte-enting van het aromatische analoog (Chronoflex C 80 A), dat UV-straling absorbeert in hetzelfde golflengtegebied als AQS, werd overgeschakeld naar Eosine Y.

#### III.4.4. Keuze van de monomeren

##### III.4.4.1. Acrylamide

In een eerste fase werd acrylamide gebruikt:

- Dit monomeer is wateroplosbaar, bezit een hoge reactiviteit en vertoont weinig transferreacties die tot vernetting leiden (in tegenstelling tot HEMA bijvoorbeeld). Hierdoor wordt acrylamide veelvuldig gebruikt als modelmonomeer om fundamenteel onderzoek op een entingsprocedure uit te voeren<sup>84,86,87,137-142</sup>.
- De polymerisatie van acrylamide in water werd grondig bestudeerd<sup>142-147</sup>, zodat deze achtergrondkennis mede kan bijdragen tot het gecontroleerd sturen en interpreteren van de entkarakteristieken.
- Het enten van hydrofiel polyacrylamide verlaagt de interfaciale oppervlaktetension, zodat een vermindering van interacties met het biologische medium kan worden verwacht<sup>148</sup>.

Ikada en medewerkers stelden een verlaagde proteïne en bloedplaatjes-adhesie ‘in vitro’, ‘ex vivo’ en ‘in vivo’ vast, nadat een polyurethaanoppervlak met polyacrylamide was geënt<sup>149</sup>. Voor de enting werd het poly(ether)urethaan-oppervlak met een plasma (Ar) voorbehandeld en het monomeer geënt met behulp van Mohr’s zout ( $\text{FeSO}_4(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ).

Van Wachem en zijn medewerkers bedekten een polyurethaansubstraat met een geënte matrix van poly(acrylamide-co-acrylzuur) en verzadigden deze deklaag met het antibioticum

gentamicine. Ze stelden een verhoogde infectieresistentie tegen *Staphylococcus aureus* vast ‘in vivo’. Hier werd de modificatie geïnitieerd aan de hand van cerium (Ce IV+) ammonium-nitraat<sup>151</sup>.

Ichijima vond in samenwerking met Ikada, dat PMMA platen, bedekt met poly(acrylamide-co-acrylzuur) en vervolgens behandeld met Collageen I, goede substraten vormen voor het ‘in vitro’ cultiveren van endotheelcellen<sup>152</sup>. Ook hier werd het substraat met plasma (Ar) voorbehandeld.

#### III.4.4.2. Polyethyleenoxide

Door de aanwezigheid van PEG-ketens aan het grensvlak tussen biomateriaal en biologische omgeving, wordt gepoogd om de adsorptie van biologische componenten, evenals de adhesie van cellen tot een minimum te herleiden. Hoewel de oorsprong van de anti-adhesieve eigenschappen van PEG-grensvlakken nog niet ten volle zijn begrepen, wordt aangenomen dat deze terug te brengen zijn door een combinatie van factoren<sup>153</sup>.

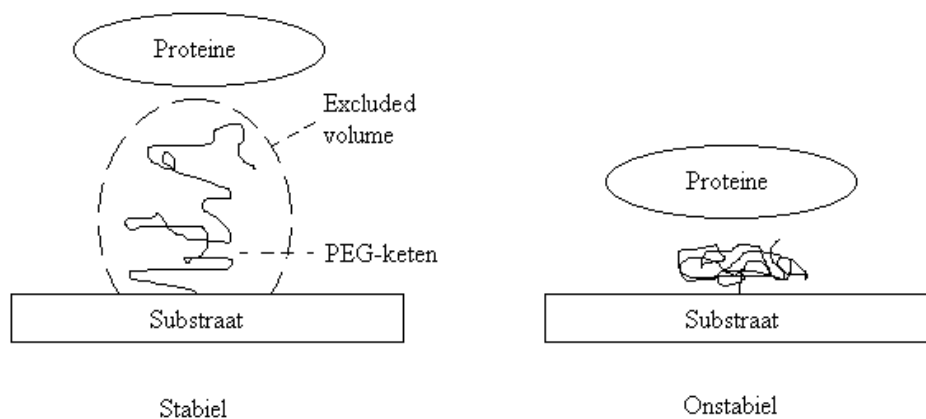
Bij kamertemperatuur vertoont PEG in alle verhoudingen en voor elke moleculaire massa een onbeperkte mengbaarheid met water. Dit is niet het geval met structureel verwante polymeren als polypropyleenoxide en polymethyleenoxide, die bij kamertemperatuur water-onoplosbaar zijn<sup>154,155</sup>. Het PEG-water systeem werd grondig onderzocht door Kjellander en Florin, die suggereerden dat de wateroplosbaarheid van PEG kan verklaard worden door de goede structurele overeenkomst tussen de water-rooster-structuur en het polymeer<sup>156</sup>. Hierbij neemt de PEG keten een zodanige (gauche) conformatie aan, dat de ether-zuurstofatomen en de ethyleensegmenten zich, respectievelijk, op en tussen de roosterpunten bevinden. Ook het dynamisch gedrag van PEG in water werd grondig onderzocht. Daar PEG een niet geladen polymeer is, zonder volumineuze zijgroepen, bezit het een grote flexibiliteit, die blijft toenemen tot een ketenlengte met een moleculaire massa van 4400 Da (eindgroepeffect)<sup>158-159</sup>.

De resistentie tegen eiwitadhesie door PEG aan aangerijkte oppervlakken wordt door drie mechanismen verklaard :

1. Een minimale interfaciale vrije energie met water: met afnemende interfaciale energie neemt ook de drijvende kracht voor adsorptie aan het grensvlak af<sup>160-163</sup>.

## 2. Sterische stabilisatie effecten:

- Het volume restrictie-effect<sup>164,168</sup>: of entropisch stabiliseringseffect wordt geassocieerd met een afname in totaal aantal toegankelijke conformaties van oppervlak 1 bij nadering van oppervlak 2. Dit effect kan worden afgeleid bij aanname van ondoordringbaarheid van oppervlak 2. Het omvat enkel een entropische factor (Figuur III.14).
  - Het ‘excluded volume’-effect<sup>164,166,169</sup>: of osmotische-druk-repulsie effect wordt geassocieerd met de wijzigingen door mengen van polymeersegmenten en solventmoleculen bij nadering van oppervlakte 2. Bij dit effect wordt aangenomen dat beide oppervlakken kunnen overlappen (entropische en enthalpische factor).
3. Snel bewegende hydraterende PEG ketens: per structuureenheid van PEG zijn 2 à 3 watermoleculen gebonden<sup>170,171</sup>. De afwezigheid van ladingen en de aanwezigheid van één zuurstofatoom per PEG-eenheid, laten een nagenoeg ongehinderde ketenmobiliteit toe, waardoor de proteïnen niet de kans krijgen om met de ketens te interageren<sup>154,165</sup>.



Figuur III.14: Schematische voorstelling van het sterisch stabilisatie-effect

(Meth)acrylaat getermineerde methoxy-polyethyleenoxide macromonomeren zijn geschikte monomeren voor foto-enting. De radicalaire polymerisatie van PEG-mono(meth)acrylaten aan een oppervlak werd reeds beschreven door verscheidene auteurs.

Zhang, Ishihara en Chen modificeerden met, respectievelijk gesilaneerd staal, cellulose-membraan en polyaniline-film, met deze macromonomeren met het oog op een verbetering van de bloedcompatibiliteit. In het werk van Zhang kreeg het substraat een plasma-voorbehandeling<sup>172</sup>, Chen oxideerde de filmen met ammoniumpersulfaat<sup>173</sup> en Ishihara werkte in waterig milieu met cerium (IV)<sup>174,175</sup> om reactieve radicalen aan het oppervlak te genereren. Bij elk onderzoek werd verlaagde proteïne-adhesie vastgesteld.

Hubbell en medewerkers bestudeerden de foto-enting van PEG-monoacrylaten op PTFE-films met benzofenon. Ze vonden de hoogste entdensiteit bij kleinere monomeren (200, 400 Da), terwijl geen enting werd vastgesteld bij de hogere moleculaire massa's<sup>176</sup>. In verder werk maakt deze auteur melding van een geringe topografische verandering bij de gemodificeerde substraten<sup>177</sup>.

Ook polyurethanen werden op deze wijze gemodificeerd en hun bloedcompatibiliteit geëvalueerd, met een verlaagde proteïne adhesie als gevolg<sup>178-181</sup>. Ikada en medewerkers gebruikten PEG-acrylaten met verschillend moleculaire massa's (Dp = 4, 9, 23) en toonden aan dat de kleinste monomeren (Dp = 4,9) de laagste proteïneadhesie gaven<sup>178</sup>. Dit werd gestaafd door het werk van Lee en co, die een analoog onderzoek deden met PEO-acrylaten van lagere moleculaire massa's (Dp = 1, 5, 10) een Dp van 10 als meest biocompatibiliserend vooropstelden<sup>179</sup>.

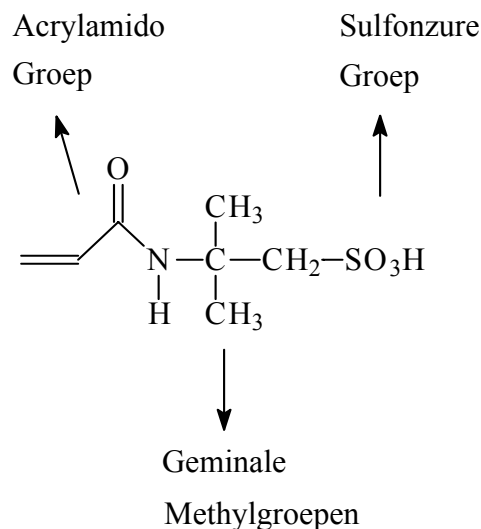
Op basis van de resultaten van Hubble, Ikada en Lee werd besloten om, binnen dit doctoraatswerk gebruik te maken van een commercieel methoxypolyethyleenoxide acrylaat met een moleculaire massa van 450 Da (Dp = 10) als modelmonomeer.

#### II.4.4.3. AMPS®

AMPS® of 2-acrylamido-2-methylpropane-sulfonzuur is een vinylmonomeer dat wordt geproduceerd en verhandeld door Lubrizol Corporation. De structuur wordt weergegeven in figuur III.15 en bevat een acrylamido functie, twee geminale methylgroepen en een sulfonzure groep. De acrylamido functie maakt het product geschikt voor radicalaire polymerisatie, terwijl de geminale methylgroepen instaan voor een verhoogde thermische en hydrolytische stabiliteit van de amidebinding. De aanwezigheid van een sulfonzure groep geeft het



monomeer een goede wateroplosbaarheid, specifieke zuur-base karakteristieken en een aparte functionaliteit ten opzichte van de gebruikelijke esters, amiden en carboxzuren.



Figuur III.15: Structuur van AMPS®

AMPS is een vinylmonomeer dat het laatste decennium steeds meer interesse wekt in de biomedische wereld, wat bevestigd wordt door een aantal patenten<sup>187</sup>. Bovenop het gebruik voor medische electrodes<sup>188-190</sup> en hydrogelsynthese<sup>191-195</sup>, wordt dit product ook aangewend voor de inductie van thromboresistentie<sup>135-137,196-199</sup> en microbiële inhibitie<sup>196</sup> (in combinatie met gentamycine) bij polymersubstraten of voor de aanmaak van desinfectantia<sup>199-202</sup>.

Normaal intact endothelium is niet-thrombo-inductief door de aanwezigheid van heparine, dat gebonden is aan de endotheelcellen en thrombine desactiveert. Heparine<sup>203,204</sup> is een negatief geladen polysaccharide met anti-coagulatie-eigenschappen, dat routinematig gebruikt wordt wanneer biomaterialen in contact komen met bloed<sup>205</sup> (bijvoorbeeld dialyse). Thrombine is het enzyme, dat verantwoordelijk is voor de omzetting van fibrinogeen tot fibrine. Bijgevolg bestaat er een ruime interesse om deze anti-coagulant aan het oppervlak van een biomateriaal te binden<sup>206,207</sup>.

AMPS® bevat een sulfonzure groep, zodat bij copolymerisatie met acrylzuur, copolymeren kunnen worden bekomen met een gekozen verhoudingen aan sulfonaat- en carboxylaat groepen (pH = 7.4). Heparine, bevat deze groepen in een 7/2 verhouding. Volgens de patentliteratuur zou het enten van een copolymeer van AMPS en acrylzuur eveneens tot

verhoogde anti-coagulatie-eigenschappen leiden<sup>196-198</sup>. Kheog en medewerkers (Medtronic Inc) modificeerden polyurethaan met copolymeren van AMPS en acrylzuur aan de hand van cerium (IV) en  $K_2S_2O_8$ . Ze stelden een hogere thrombine IV inactivatie vast dan bij modificatie met heparine zelf, met eenzelfde sulfonaat/carboxylaat verhouding. Vandaar dat ook in dit werk het idee gegroeid is om dit monomeer te gebruiken, in combinatie met acrylzuur.

### III.4.5. Foto-enting met antrachinon-2-sulfonaat (AQS)

#### III.4.5.1. Adsorptie en desorptie van AQS aan het polymeersubstraat

##### III.4.5.1.1. Inleiding

Bij radicalaire entingsmechanismen kan een monomeer worden geënt vanop het substraat door initiatie van radicalen op het oppervlak, ofwel treedt een directe koppeling op van een reactief radicaal aan het oppervlak en een polymeerketen, aanwezig in de monomeeroplossing. In beide gevallen zijn er reactieve, vrije radicalen vereist aan het oppervlak. Om deze met UV-initiatoren optimaal te genereren, is het aangewezen dat de foto-initiator, zich dicht bij het oppervlak bevindt. Het was noodzakelijk om vooraf de absorptie en desorptie van AQS aan het substraat te onderzoeken. Hiervoor werd beroep gedaan op UV-Vis spectroscopie bij een golflengte van 325 nm :

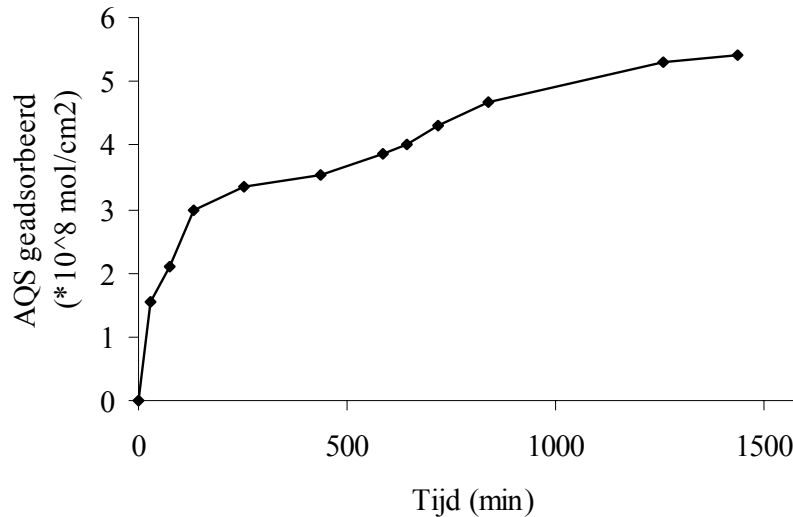
- Het substraat absorbeert geen straling van deze golflengte.
- 325 nm is de  $\lambda_{\max}$  van de  $n \rightarrow \pi^*$ -transitieband van AQS en de molaire extinctie-coëfficiënt bij deze golflengte bedraagt  $5200 \text{ l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ .
- De hoeveelheid absorptie en de molaire extinctie-coëfficiënt bij deze golflengte, staan toe om de Lambert-Beer wet toe te passen, die een kwantitatieve bepaling toelaat.

##### III.4.5.1.2. Absorptie van AQS

De aromatische structuur van het antrachinon skelet liet vermoeden dat adsorptie zou optreden vanuit het waterig oplosmiddel aan het hydrofobe polyurethaanoppervlak. Om dit te achterhalen werden substraatplaatjes ingedompeld en de hoeveelheid van geadsorbeerde foto-initiator opgemeten in functie van de gebruikte concentratie in de oplossing.

Aangezien het adsorberen en het desorberen van de foto-initiator een dynamisch evenwicht voorstellen, was een preliminair onderzoek van de evenwichtsinstelling vereist. Figuur III.16 toont het verloop van de adsorptie in functie van de indompeltijd. De foto-initiator adsorbeert heel snel na het in contact stellen met de oplossing, tot op een waarde van  $3 \cdot 10^3 \text{ mol} \cdot \text{cm}^{-1}$ , corresponderend met een periode van 180 min. Na 16 h wordt een evenwicht benaderd, maar niet geheel bereikt. Deze traag toenemende adsorptie werd toegeschreven aan diffusie van

AQS in het substraat. De flexibiliteit van de polycarbonaatketens ( $T_g = -2 \text{ }^\circ\text{C}$ ) bij kamertemperatuur maakt migratie van de foto-initiator naar de bulkfase mogelijk waardoor de evenwichtsinstelling vertraagd wordt.

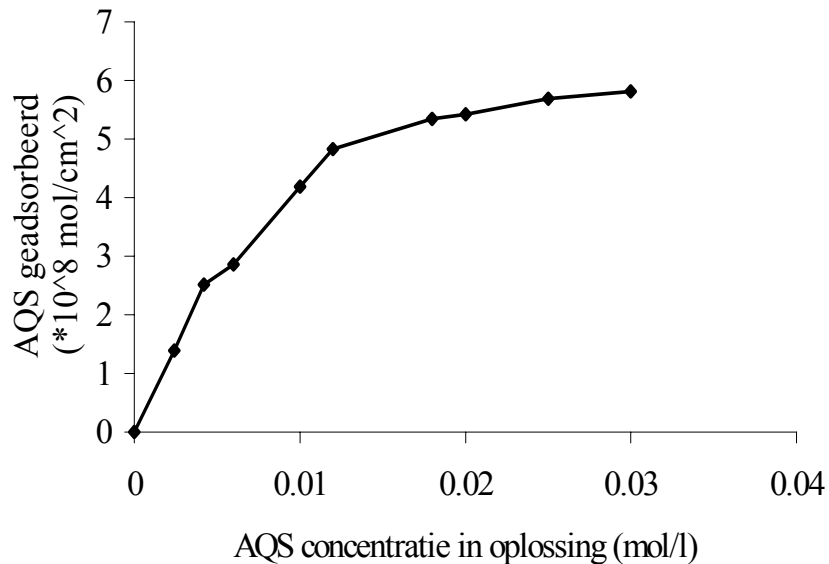


Figuur III.16: Adsorptie van AQS op Chronoflex AL 80 A in functie van de indompeltijd (concentratie AQS in oplossing = 0.02 mol/l)

De grafiek maakt ook duidelijk dat een periode van 16 uur voldoende is om het bovenste oppervlak te verzadigen. Van de gegevens wordt verder gebruik gemaakt in de entingsprocedure en om de adsorptie van AQS in functie van de concentratie in de waterige oplossing te bepalen.

Hoeveel AQS moleculen er zich per oppervlakte adsorberen na een periode van 16 h, is afhankelijk van de gebruikte concentratie in de bovenliggende oplossing, zoals weergegeven in figuur III.17. De oppervlakedensiteit van de geadsorbeerde foto-initiator neemt toe met toenemende concentratie, tot een plateauwaarde bereikt wordt. Vanaf een concentratie van  $1,8 \text{ mol.l}^{-1}$  AQS, bevat het substraat ongeveer  $5,5 \cdot 10^{-8}$  mol AQS per vierkante centimeter. Dit is een tienvoud van de densiteit die Geuskens en medewerkers publiceerden bij analoog onderzoek op polypropyleen<sup>84</sup> en een tweehondervoud van de theoretische densiteit indien alle moleculen zich planair zouden positioneren op het oppervlak.

De hoge absorptie wijst op zeer snelle diffusie van de foto-initiator in het gesegmenteerde polyurethaan, aangezien reeds na 3 h een absorbantie werd opgemeten, die correspondeert met  $3 \cdot 10^{-8}$  mol AQS per vierkante centimeter.



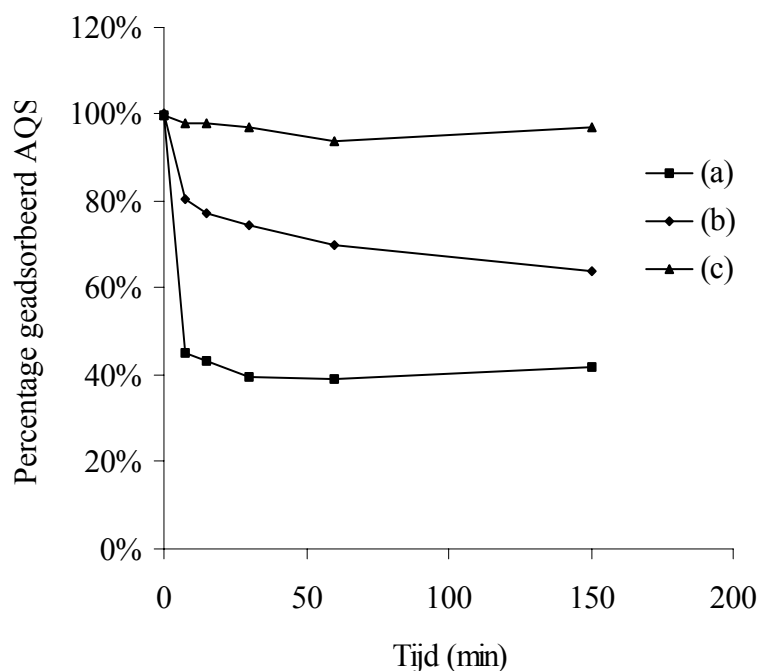
Figuur III.17: Adsorptie van AQS op Chronoflex AL 80 A

Om inzicht te krijgen in de invloeden van verschillende parameters op de ent-karakteristieken, is het aangewezen om met een vaste dichtheid van foto-initiator te werk te gaan. Uit de voorafgaande gegevens is duidelijk dat best gewerkt wordt met een AQS oplossing, overeenstemmend met de plateauwaarde en een indompeltijd, die langer is dan 500 minuten. Bij de volgende experimenten werden de substraatplaatjes 16 h blootgesteld aan een oplossing van  $0,02 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$  AQS.

#### III.4.5.1.3. Desorptie van AQS.

Om het oppervlak efficiënt te kunnen modificeren, is het noodzakelijk dat het hoofdaandeel van de geadsorbeerde foto-initiator, geadsorbeerd blijft, wanneer het substraat in contact wordt gebracht met de monomeeroplossing. Enkel partiële desorptie mag plaatsgrijpen en het evenwicht moet bij voorkeur bereikt zijn binnen een aanvaardbare periode. Deze laatste voorwaarde is noodzakelijk om een goed gecontroleerde procedure te ontwikkelen.

Voor deze studie werden verzadigde plaatjes ingedompeld in water, een 50/50 (v/v) mengsel van water en isopropanol, en isopropanol. De resultaten zijn samengevat in figuur III.18.



Figuur III.18: Desorptie van AQS na indompelen van Chronoflex AL 80 A in verschillende solventen: (a) isopropanol, (b) 50/50 (v/v) water/ isopropanol, (c) water

De indompeling in water leidt toe een heel geringe adsorptie, ook na een termijn van 3 uur. Dit is toegankelijk aan de migratie van de foto-initiator in het polyurethaan. De desorptie wordt ook duidelijk beïnvloed door de aanwezigheid van isopropanol, dat diffundeert in het substraat en de migratie van AQS uit het polymeer tot in de oplossing bevordert. Dit werd bevestigd door het wegen van 5 plaatjes voor en na indompeling in de verschillende solventen. Indompeling in water leidde tot een gemiddelde gewichtstoename van 0,80 % van de plaatjes, terwijl dit 27 % was bij gebruik van isopropanol.

Uit adsorptie- en desorptie-experimenten kan worden afgeleid dat toepassen van een bronwavelength van 325 nm zou leiden tot inhomogene lichtabsorptie ( $\%T < 90$ ), wat de stuurbaarheid van de graftprocedure bemoeilijkt. Bovendien zal de belichting van niet-transparante films, doorheen de oplossing, sterk gehinderd worden. Daarom werd geopteerd om een bronwavelength (in de  $n \rightarrow \pi^*$ -transitieband) van 365 nm aan te wenden. De molaire extinctie coëfficiënt van AQS bedraagt bij deze golflengte  $640 \text{ l mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ , wat ongeveer

een vierde is van  $\epsilon_{325 \text{ nm}}$  ( $5200 \text{ l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ ) en een minimum lichttransmissie van 90 % (corresponderend met een maximale absorptie van 0,04) garandeert. Hierdoor wordt de methode toepasbaar voor transparante en niet-transparante (belichting door monomeeroplossing) substraten.

### III.4.5.2. Enting van polyacrylamide met antrachinon-2-sulfonaat

#### III.4.5.2.1. Inleiding

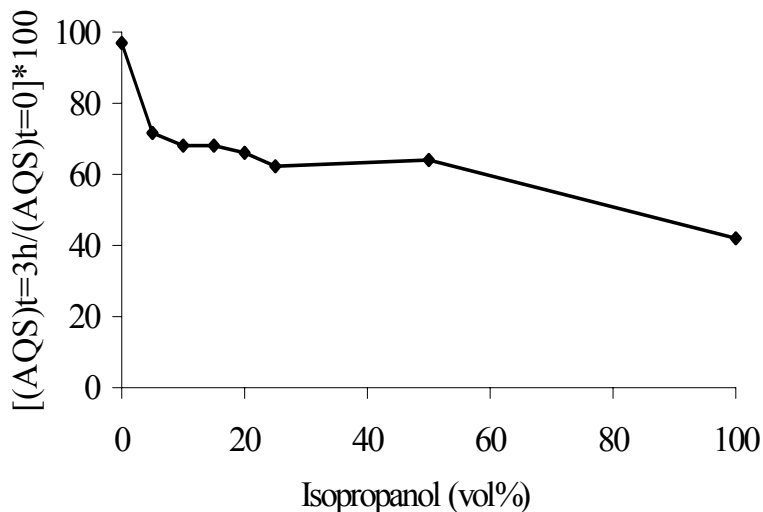
Er werd aangetoond dat het oppervlak van het commerciële polyurethaan (Chronoflex AL 80 A) kan verzadigd worden met foto-initiator, door de plaatjes gedurende 16 h in een oplossing van 0,02 mol/l AQS te dompelen. De invloeden van de verschillende parameters, zoals co-initiator- en monomeerconcentratie op de entingskarakteristieken werden bestudeerd aan de hand van verzadigde plaatjes. Bij de entingsexperimenten wordt belicht met een bronwavelength van 365 nm, zodat in voorwaarden van homogene lichtabsorptie kan worden gewerkt.

#### III.4.5.1.2. Effect van de co-initiatorconcentratie

Het vermogen van het semi-gereduceerd alcohol om een radicalaire polymerisatie te initiëren, maakt van isopropanol een ideale co-initiator van AQS, zodat voor deze combinatie werd geopteerd in dit doctoraatswerk. Het is echter algemeen bekend dat isopropanol interfereert als radicalair transferreagens in de polymerisatie van acrylamide<sup>208</sup>. Daarbij werd in vorig onderzoek aangetoond dat deze co-initiator een verdringende invloed heeft op de geadsorbeerde foto-initiator, waardoor de oppervlakedensiteit van geadsorbeerde AQS-moleculen afneemt. Om dit verdringingseffect nader te bestuderen werd een voorafgaand experiment uitgevoerd. Figuur III.19 geeft de desorptie weer van verzadigde substraatplaatjes in contact met verschillende mengsels van isopropanol en water. Toevoeging van een geringe hoeveelheid isopropanol leidt tot een significante verdringing (30 %) van AQS.

Anderzijds kan het alcohol fungeren als 'swelling agent', waardoor een verhoogde enting kan worden verwacht bij hogere concentraties. Dit effect wordt benut bij de fotoenting van acrylamide op PET substraten. De chemische structuur van PET inhibeert de mogelijke vorming van reactieve radicalen. Daarbij wordt de diffusie van monomeer in het substraat

bemoeilijkt vanwege de hoge kristalliniteit, zodat de voorbehandeling met een solvent dikwijls wordt toegepast om de entefficiëntie te verhogen<sup>209-212</sup>. Ook toevoegen van monomeer kan een effect hebben op de entingsefficiëntie ten gevolge van solvent effecten<sup>209</sup>.



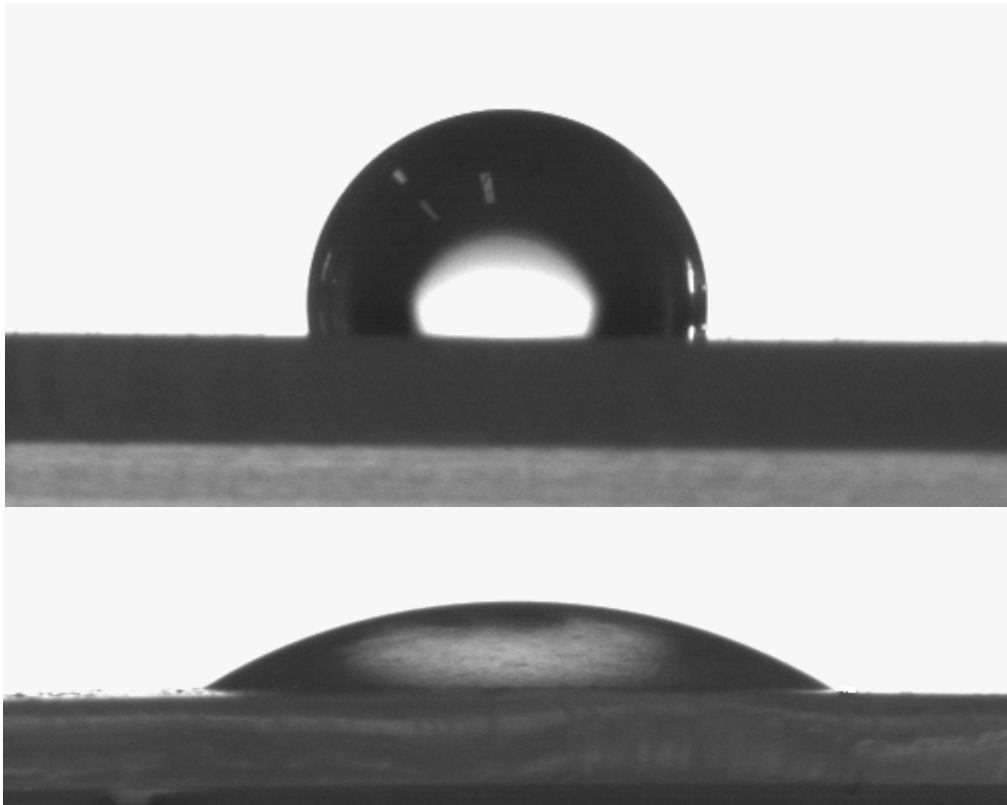
Figuur III.19: Invloed van de co-initiator op geadsorbeerde foto-initiator, na indompeling (3 h) in verschillende mengsels van isopropanol en water (v/v %). Met  $(AQS)_{t=3h}$ ,  $(AQS)_{t=0}$  = hoeveelheid AQS geadsorbeerd aan substraat na 3 h indompelen en voor aanvang

Om de modificatie van een oppervlak kwalitatief te bestuderen, wordt beroep gedaan op statische contacthoekmetingen. Deze techniek laat toe om de polariteit van de functionele groepen aan een oppervlakte te evalueren en is gebaseerd op het concept van een drie-fasen evenwicht tussen vaste stof, vloeistof en gasfase (wet van Young)<sup>213</sup>.

Wanneer de metingen in water worden uitgevoerd, vormt de contacthoek een maat voor de hydrofiliciteit. Het oppervlak van de gesegmenteerde polycarbonaaturethanen is hydrofoob, zodat het modificeren ervan met een hydrofiel monomeer tot een significante verlaging van de contacthoek leidt. Hierdoor kan deze karakteristieke grootte als kwalitatief criterium worden gehanteerd om op snelle manier de modificatie vast te stellen.

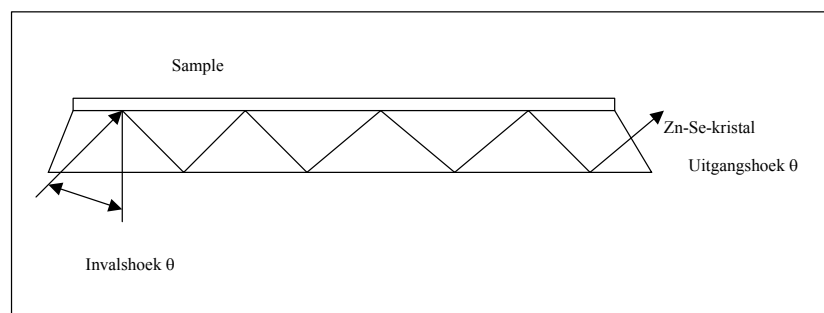
Na de behandeling van het polymeersubstraat blijkt de contacthoek te dalen van 95° tot 32°, typerend voor een met polyacrylamide geënt oppervlakte. Figuur III.20 illustreert de verandering in contacthoek voor en na oppervlakmodificatie.





Figuur III.20: Illustratie van de contacthoek van het oppervlak voor (boven) en na (onder) modificatie met polyacrylamide. De behandeling met 1,0 mol/l Am, 10 vol % isopropanol en 3 h bestralingstijd (365 nm)

‘Attenuated Total Reflectance IR-Spectroscopy’ (ATR – IR) is een karakterisatietechniek die structurele informatie van het oppervlak verstrekt. Deze spectroscopische methode is gebaseerd op transmissie IR-spectroscopie en totale inwendige reflectie. Bij ATR-IR wordt een stralingsbundel doorheen een kristal gestuurd onder een hoek  $\theta$ , zodat deze inwendig totaal reflecteert binnen het kristal om dan naar de detector te worden geleid, zoals in figuur III.21 schematisch is weergegeven.

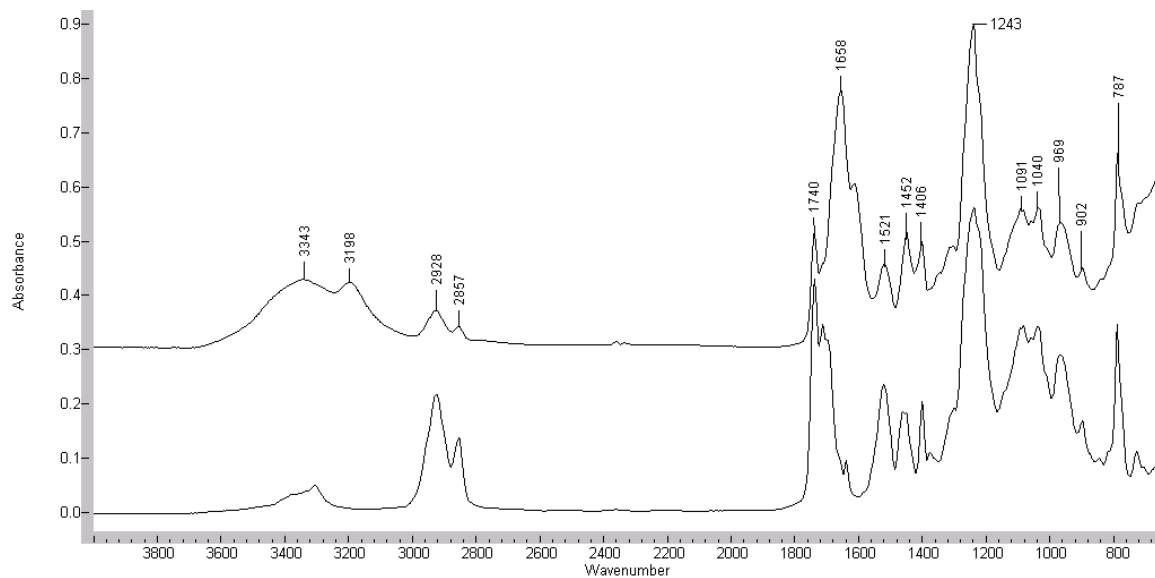


Figuur III.21: Schematische voorstelling van de werking van ATR-IR

Indien er een staal aan het kristaloppervlak wordt gebracht, dan zal bij reflecteren van de stralingsbundel, aan het contactoppervlak met het staal, een fractie van deze bundel absorberen in de bovenlaag van het staal zelf. Vergelijking van deze bundel met de referentie-stralingsbundel, staat toe een IR-spectrum van het oppervlak van het materiaal te registreren.

De indringdiepte van de straling in het staal is afhankelijk van de brekingsindices van kristal en analysestaal, de golflengte en de invalshoek van de lichtbundel. Voor polymeerstaal varieert deze tussen 0,5 en 2,5  $\mu\text{m}$ .

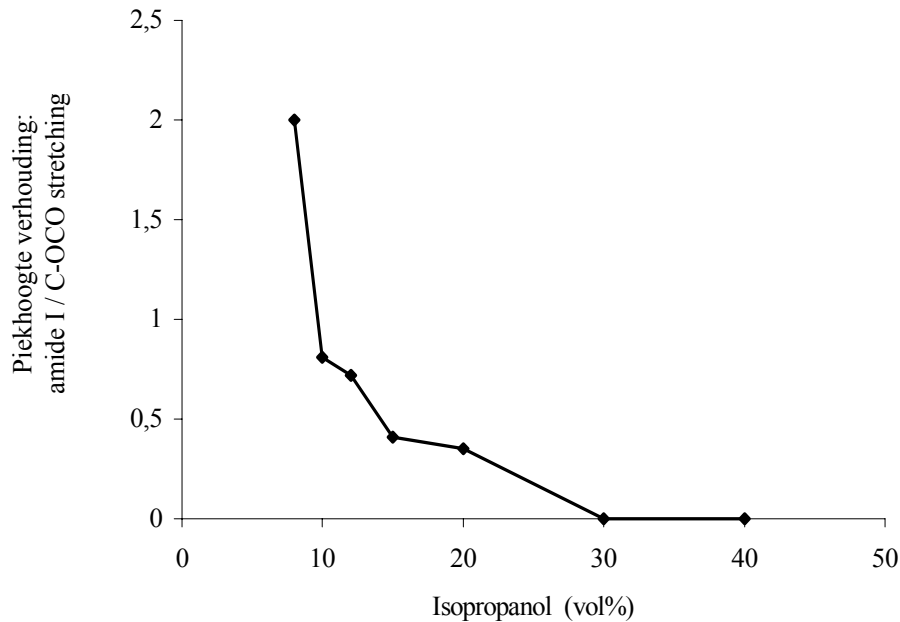
Wanneer het ATR-IR spectrum van polyacrylamide-geënt substraat vergeleken wordt met niet-gemodificeerd polyurethaan, wordt een dubbele piek bij  $1660\text{ cm}^{-1}$  and  $1615\text{ cm}^{-1}$  opgemerkt (Figuur III.22), toegeschreven aan, respectievelijk, de vrije- en waterstofbruggebonden amide I-vibraties.



Figuur III.22: ATR-IR spectrum voor en na modificatie van Chronoflex AL 80 A. Enttingsomstandigheden: 1.0 mol/l Am, 10 vol% isopropanol en 3 h bestraling (365 nm)

De meest intense piek bij  $1240\text{ cm}^{-1}$  wordt toegeschreven aan de C-O stretching van de carbonaatbinding van het zachte segment. Uit de verhouding van de piekhoogtes van de absorptiebanden bij  $1660\text{ cm}^{-1}$  and  $1240\text{ cm}^{-1}$ , kan de relatieve hoeveelheid geënt materiaal bepaald worden. Figuur III.23 geeft deze verhouding weer in functie van de gebruikte

hoeveelheid co-initiator, voor isopropanolconcentraties hoger dan 8 vol%. Voor lagere concentraties herleidt het ATR-spectrum zich tot dat van polyacrylamide.



Figuur III.23: Invloed van de isopropanol-concentratie op de relatieve hoeveelheid enting. Modificatie uitgevoerd met 1,0 M Am en 3 h bestraling (365 nm)

De invloed van de transferreacties en de verdringing van de foto-initiator van het oppervlak door isopropanol zijn duidelijk waarneembaar. Toch wordt, zelfs bij hoge concentraties aan co-initiator, het oppervlak volledig bedekt met een relatief dikke laag geënt polyacrylamide.

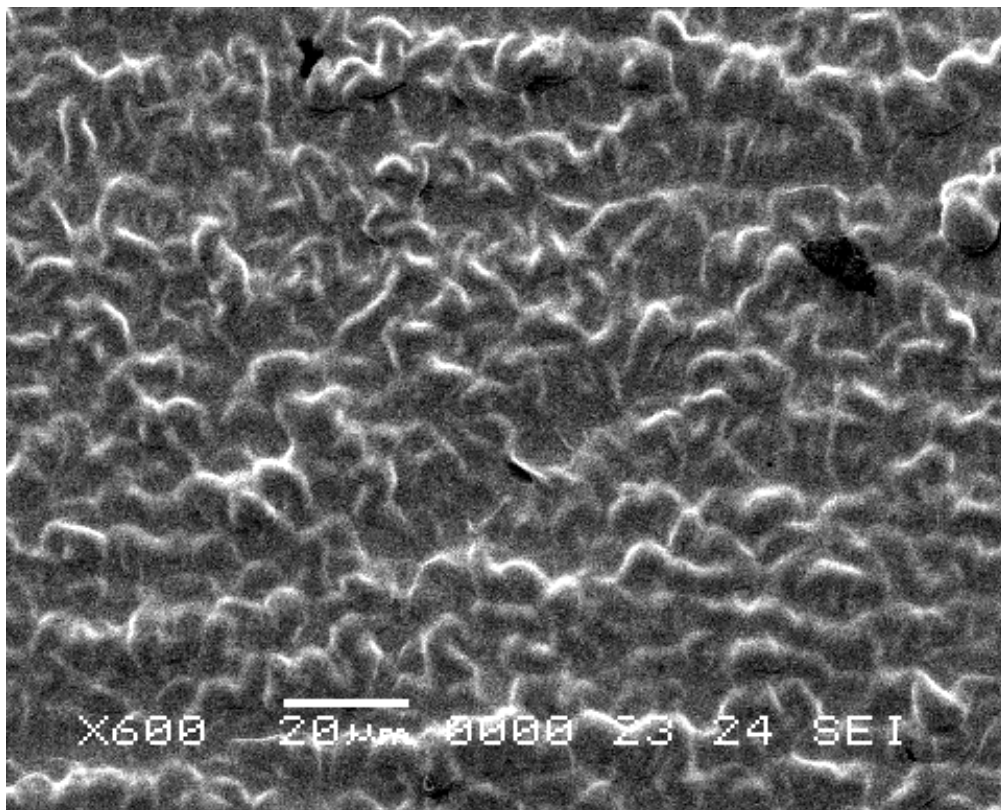
Indien enkel de transfer reacties met isopropanol, in aanmerking worden genomen, wordt de gemiddelde polymerisatiegraad ( $DP_{gem}$ ) gegeven door:

$$1/DP_{gem} = 1/DP_{gem,0} + C_{tr} [Am] [isopropanol]$$

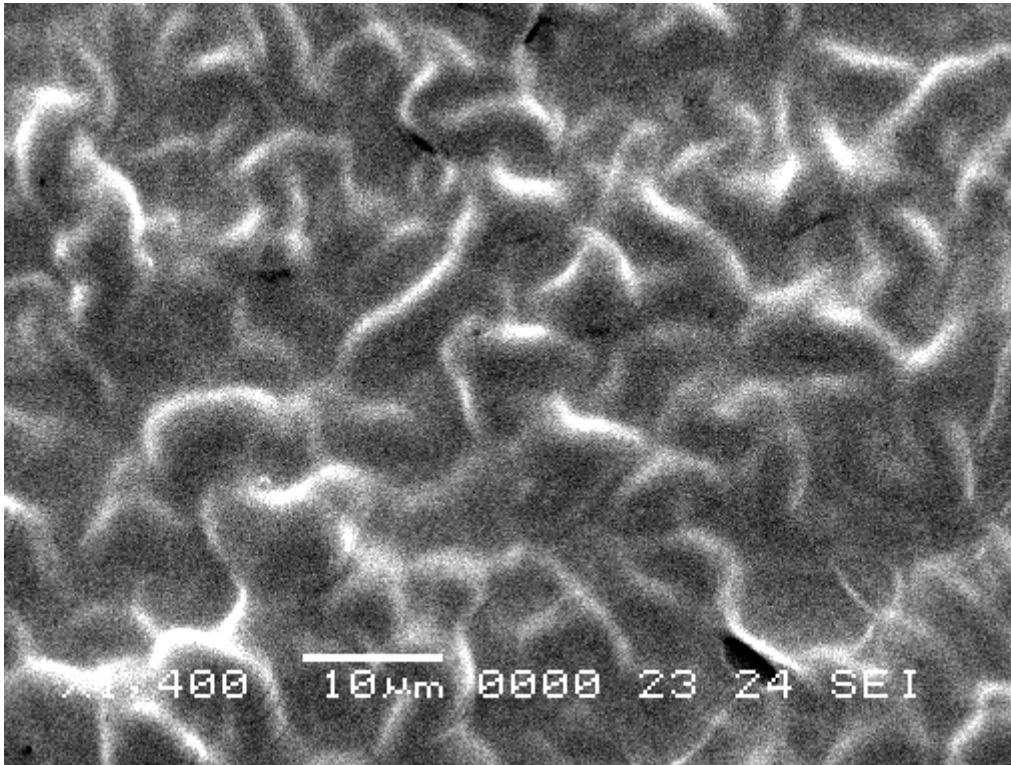
waarin  $DP_{gem,0}$  de gemiddelde polymerisatiegraad voorstelt, zonder transferreacties<sup>144</sup>. De transferconstante  $C_{tr}$ , vertegenwoordigt alle transferreacties met isopropanol, die leiden tot een terminatie van de ketengroei. Indien de enting rechtstreeks in overeenstemming is met de voorafgaande afleiding, zou een belangrijke daling van entendensiteit waargenomen worden bij de toevoeging van isopropanol. Deze daling is duidelijk zichtbaar met 'Scanning Electron

Microscopy' (Figuren III.24 - III.26). De grote laagdikte bij 3 vol% isopropanol wordt toegewezen aan het zwellings-effect. Gezien isopropanol diffundeert in het polymeersubstraat, wat leidt tot zwellen, zullen een aantal polymeersegmenten (net onder de bovenste toplaag) beschikbaar worden voor enting.

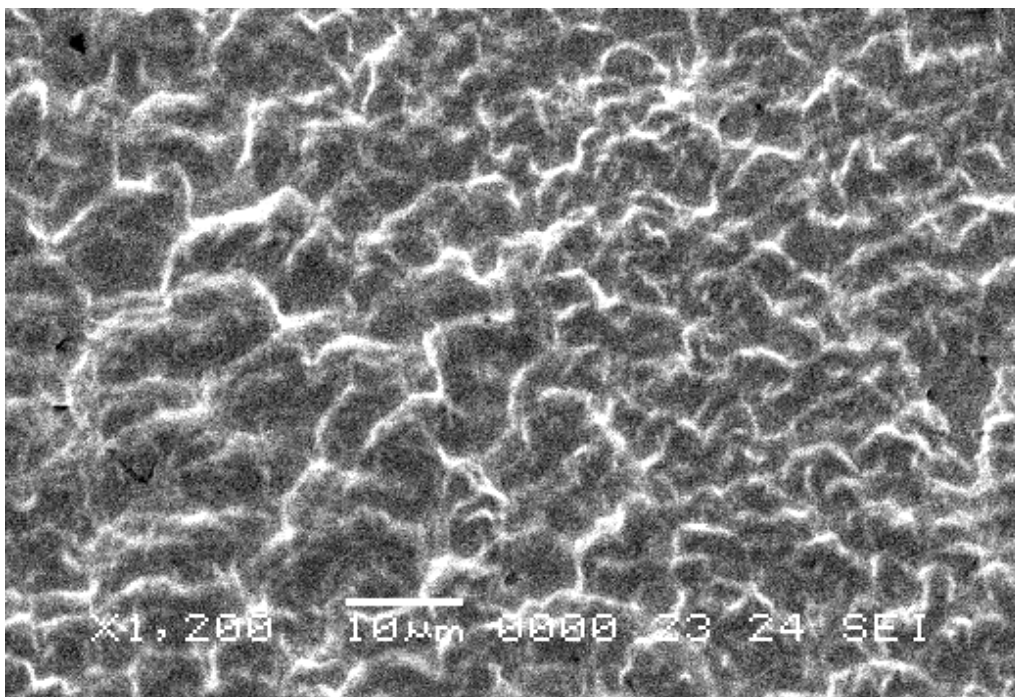
Niet alleen het zwellings-effect kan aan de basis liggen van de hoge entensiteit, maar ook het entingsmechanisme kan een invloed hebben. In het werk van Geuskens en medewerkers, werd de enting door een combinatie van homopolymeer in de oplossing en actieve radicalen als mechanisme vooropgesteld<sup>84</sup>. In dit geval zouden kortere ketens in de monomeerfase een hogere migratie mobiliteit vertonen en zich gemakkelijker enten op het oppervlak. Het is te verwachten dat ook in dit werk eenzelfde mechanisme zich voordoet.



Figuur III.24: Invloed van de isopropanol concentratie op de relatieve hoeveelheid enting. Modificatie uitgevoerd met 1,0 M Am zonder toevoeging van isopropanol en 3h bestraling (365 nm). (Vergroting = 600)

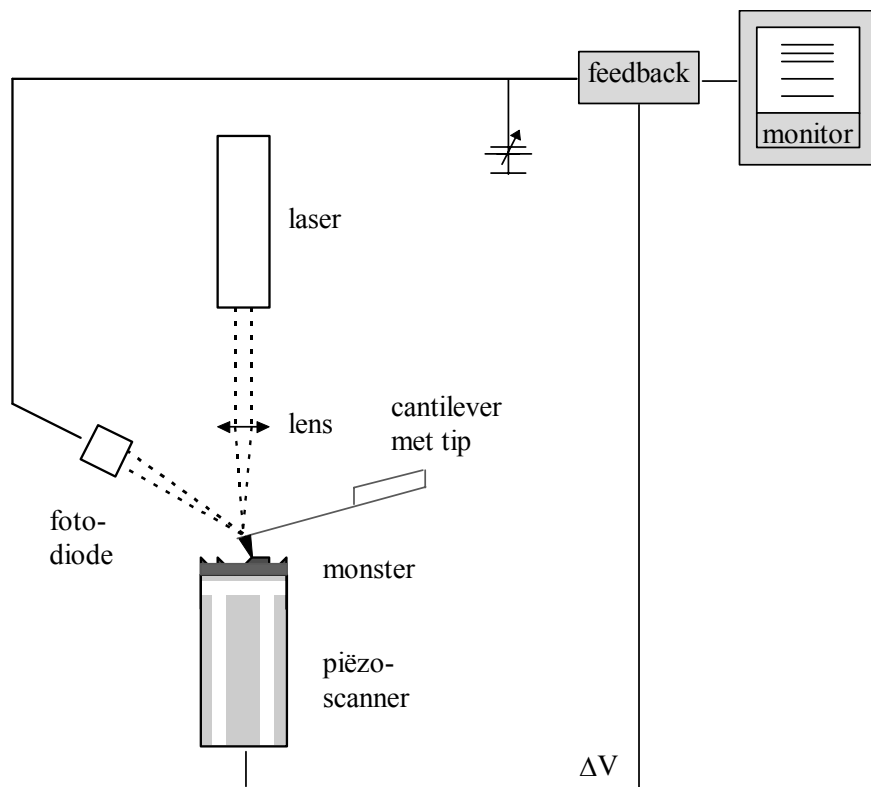


Figuur III.25: Invloed van de isopropanol concentratie op de relatieve hoeveelheid enting. Modificatie uitgevoerd met 1,0 M Am zonder toevoeging van isopropanol en 3h bestraling (365 nm). (Vergroting = 1400)



Figuur III.26: Invloed van de isopropanol concentratie op de relatieve hoeveelheid enting. Modificatie uitgevoerd met 1,0 M Am 3 vol% isopropanol en 3h bestraling (365 nm). (Vergroting = 1200)

Om een beeld te krijgen van de topografie van de stalen, werd gebruik gemaakt van ‘Atomic Force Microscopy’ (AFM). De onderzoeksgroep beschikt over een Nanoscoop III (Digital) AFM-toestel. Bij AFM wordt het substraat afgetast met een haarscherpe tip, bevestigd aan het uiteinde van een uiterst kleine bladveer. Door contact van de tip met het oppervlak buigt de bladveer lichtjes door. Deze doorbuiging, die kan beschreven worden door de wet van Hooke, is het gevolg van interactiekrachten. Ze worden door het AFM-toestel gedetecteerd via een ‘optische hefboom’. Hierbij wordt gebruik gemaakt van de reflectie van een sterk gefocuseerde laserbundel (Figuur III.27).



Figuur III.27: Schematische voorstelling van ‘Atomic Force Microscopie’

Wanneer deze kracht constant wordt gehouden, terwijl de tip over het preparaat scant, kan pixel per pixel een 3D-topografisch beeld van het substraat bekomen worden. De resolutie die wordt bekomen met behulp van AFM is dan ook afhankelijk van de scherpste van de tip en de minimale kracht ( $\approx 10$  pN), die kan gemeten worden. Door toepassing van deze geavanceerde techniek kan in de eerste plaats de topografie van de modificatie op nanometerschaal worden gevisualiseerd, zowel lucht als in fysiologische omstandigheden.

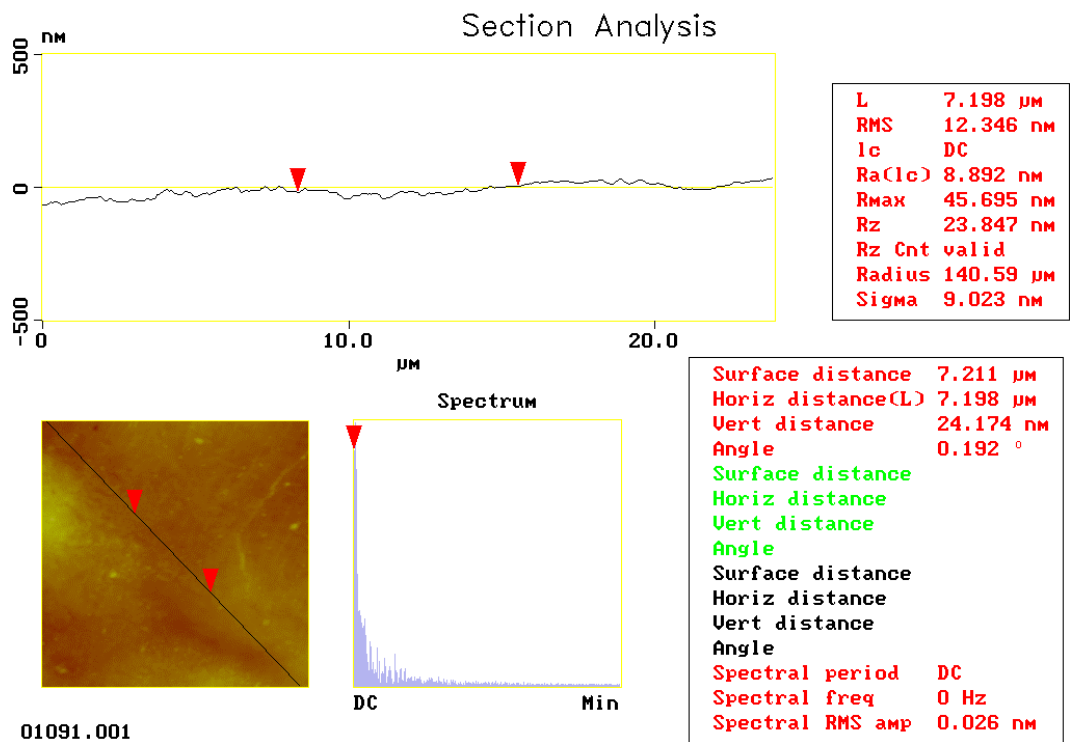
Bij een eerste generatie AFM-apparaten was het noodzakelijk de tip continu in contact te houden met het oppervlak. Dit verhoogde in grote mate de kans op beschadiging door de tip van vooral zachte monsters (gesolvateerde polymeerfilmen, eiwitten). Om hieraan te verhelpen opereren de huidige generatie AFM-toestellen volgens de ‘tapping mode’. De tip oscilleert met hoge frequentie in de directe nabijheid van het oppervlak. Dit biedt het voordeel dat ongewenste destructieve interacties tot een minimum worden herleid.

Het toepassen van de ‘tapping mode’ heeft recent geleid tot een nieuwe wijze van beeldvorming namelijk ‘phase imaging’ of faseverschil-beeldvorming. Interacties die optreden tussen het oppervlak en de tip resulteren immers in een faseverschil in vergelijking met de oorspronkelijk opgelegde trilling. Door het meten van deze ‘phase lag’ of fasehoekverschillen in het XY-vlak kan eveneens een 3D-beeld bekomen worden, waarbij de z-as niet meer bestaat uit een hoogte (nm), doch uit een hoekverschil. Hierbij wordt complementaire informatie bekomen over heterogene oppervlakken.

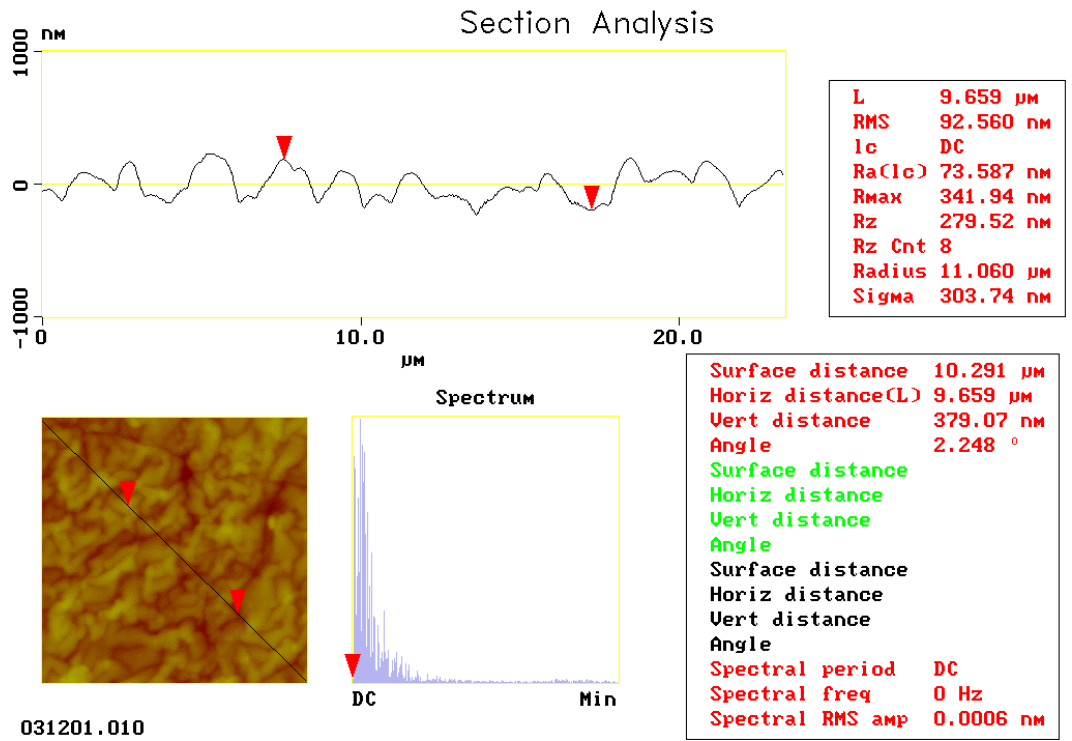
Om de verhoogde ruwheid van het oppervlak na enting weer te geven worden de figuren III.28 en III.29 bijgevoegd. Deze bevatten de topografische secties van een ongemodificeerde en een gemodificeerde film. De behandeling van de film werd uitgevoerd met 1,0 mol/l acrylamide, 10 vol% isopropanol en een bestralingsduur van 3 h. Volledigheidshalve wordt hierbij vermeld dat de ruwheid weergegeven wordt door de gemiddelde ruwheid  $R_a$ , die gegeven wordt door :

$$R_a = (1/L_x L_y) \int f(x,y) dx dy$$

met  $f(x,y)$  het gemeten oppervlak, en  $L_x$ ,  $L_y$  de scandimensies in, respectievelijk, de X- en de Y-richting<sup>220</sup>.



Figuur III.28: Topografische sectie van ongemodificeerde polyurethaanfilm (Chronoflex AL 80 A)

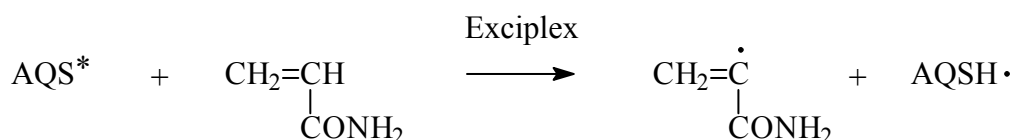


Figuur III.29: Topografische sectie van gemodificeerde polyurethaanfilm (Chronoflex AL 80 A) met polyacrylamide. Modificatie met 1,0 mol/l Am, 10 vol% isopropanol en 3 h bestralingsduur (365 nm)



Het enten zonder co-initiator is eigen aan de gebruikte foto-initiator. Het is algemeen bekend dat 2-gesubstitueerde antrachinon derivaten zeer goede foto-initiatoren zijn<sup>126</sup>. Indien een  $\pi$ - $\pi^*$ -triplettoestand energetisch het laagst gelegen is, kan polymerisatie niet geïnitieerd worden zonder een alcohol of amine.

Bij de derivaten met een lagere n- $\pi^*$ -triplet toestand kan, in sommige gevallen, het monomeer zelf als activator fungeren<sup>213</sup>, zoals bij de polymerisatie van acrylamide met AQS, wanneer er geen co-initiator wordt toegevoegd. Het is bekend dat acrylamide in staat is de geëxciteerde triplet toestand van tryptofaan en derivaten te kunnen uitdoven ('quenchen') via exciplexvorming<sup>214</sup>. Door Geuskens en medewerkers werd gesuggereerd dat ook bij de polymerisatie van acrylamide een exciplex met AQS wordt gevormd<sup>84</sup>. Dit maakt elektrontransfer mogelijk, gevolgd door H-onttrekking (Figuur III.30).



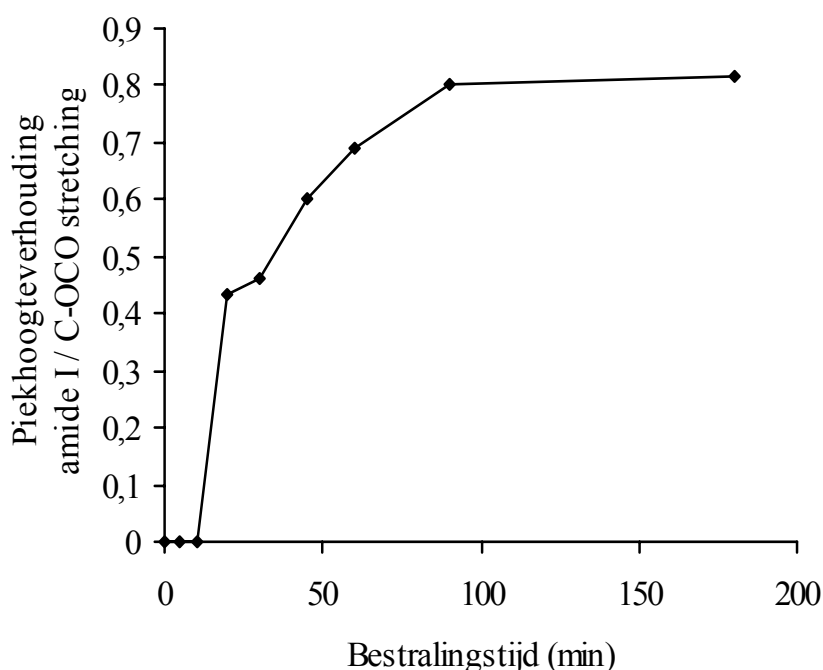
Figuur III.30: Initiatie van polyacrylamide met AQS, zonder co-initiator

Het resonantie-gestabiliseerd semi-chinon radicaal AQSH $\cdot$  is geen efficiënte initiator, maar kan wel bijdragen tot ketenterminatie<sup>93</sup>. Daar geen fotoreductie optreedt in aanwezigheid van acetamide in plaats van acrylamide, wordt de rechtreekse onttrekking van een H-atoom van de amidebinding door de auteurs uitgesloten. De mogelijkheid van AQS om zonder co-initiator homopolymeren in de monomeerfase te initiëren, sluit de mogelijkheid niet uit dat de enting ook in deze condities optreedt aan de hand van koppeling van homopolymeren met het oppervlak.

### III.4.5.1.3. Invloed van de bestralingstijd

Bij deze experimenten werd gewerkt met een monomeerconcentratie van 1,0 mol/l Am, die 10 volume% isopropanol bevat. Een te efficiënte enting tot ATR-IR spectra, die hoofdzakelijk polyacrylamide weergeven. Bij de bepaling van de relatieve hoeveelheid enting, is echter ook een bepaalde piekhoogte in het spectrum van het substraat vereist.

In deze studie werd de verhouding van de piekhoogtes van de absorptiebanden bij  $1660\text{ cm}^{-1}$  and  $1240\text{ cm}^{-1}$  gebruikt om de relatieve hoeveelheid enting in te schatten. Figuur III.31 geeft deze verhouding weer in functie van de bestralingstijd.

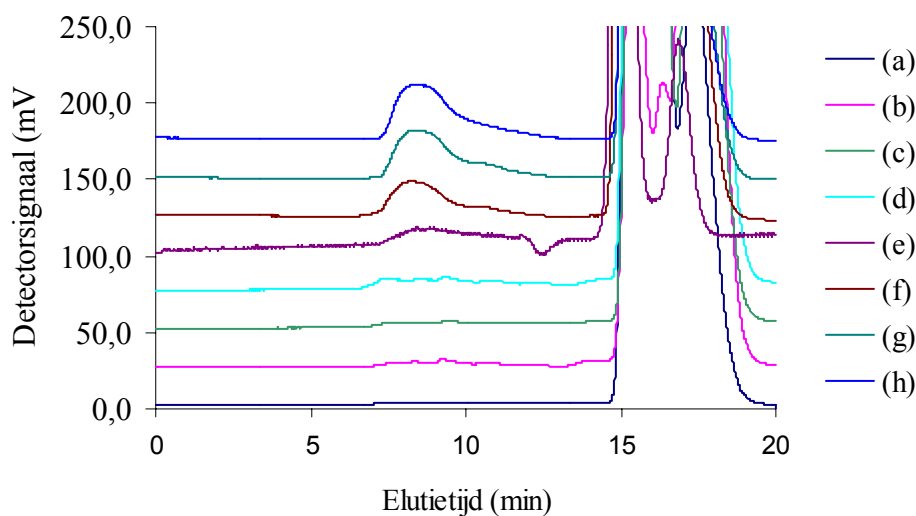


Figuur III.31: Invloed van de bestralingstijd (365 nm) op de relatieve hoeveelheid enting. Modificatie uitgevoerd met 1,0 M Am en 10 vol% isopropanol

Er werd een inductieperiode van 20 min vastgesteld, wat erop wijst dat de modificatie gebeurt door de combinatie van groeiende ketens, in de monomeeroplossing aanwezig, met radicalen (of korte ketens) aan het oppervlak. De inductieperiode kan toegeschreven worden aan de tijd, vereist voor migratie van de ketens naar het oppervlak. Voorafgaand werd een viskeuze polymereoplossing gevormd dichtbij het substraat, zodat de diffusie van macroradicalen

gereduceerd werd en de levensduur van de macroradicalen werd verlengd (Trommsdorf effect)<sup>214</sup>.

Om een beeld te krijgen van de samenstelling van de bovenliggende (monomeer)oplossing tijdens dit experiment, werden, op verschillende tijdstippen stalen genomen en gemengd met een oplossing van *tertiar*-butylcatechol in methanol (inhibitie). De GPC chromatogrammen van deze stalen zijn weergegeven in figuur III.31 en tonen de aanwezigheid van homopolymeren in de bovenliggende oplossing, nog voor het optreden van enting.

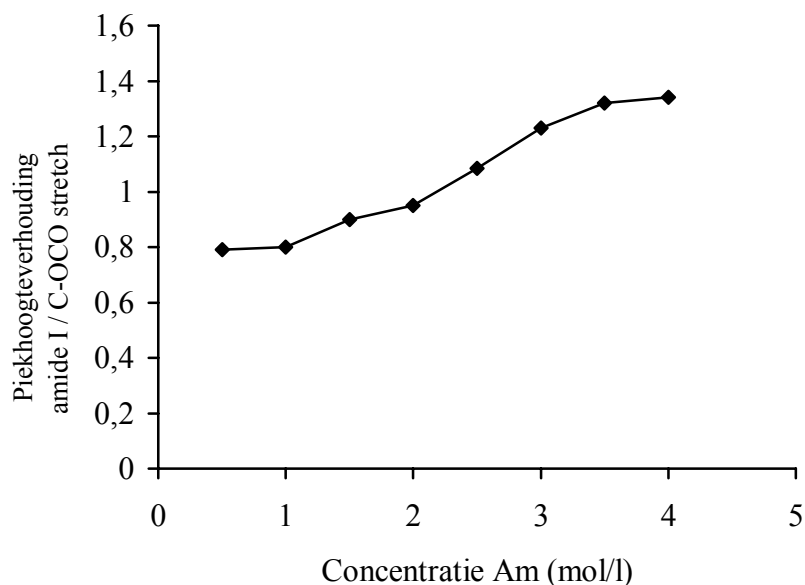


Figuur III.31: GPC-analyse van de monomeeroplossing (1.0 M Am, 10 vol% isopropanol) bij verschillende bestralingstijden (325 nm) : (a) = 15 s, (b) = 45 s, (c) = 60 s, (d) = 90 s, (e) = 2 min, (f) = 3 min, (g) = 10 min, (h) = 20 min

De resultaten van de oppervlakte-analyse met ATR-IR zijn volledig in overeenstemming met statische contacthoekmeting, waarbij slechts vanaf 20 minuten bestraling een hoek van  $32^\circ$  wordt waargenomen. De aanwezigheid van groeiende polymeerketens in de bovenliggende monomeeroplossing, in afwezigheid van enting, versterkt de hypothese dat de modificatie plaatsgrijpt door combinatie van homopolymeren met radicalen aan het oppervlak.

#### III.4.5.1.4. Invloed van de monomeerconcentratie

Naast de invloed van de co-initiator en de bestralingstijd, was het logisch tevens na te gaan hoe de entingsdensiteit afhankelijk is van de gebruikte monomeerconcentratie. Figuur III.33 toont de verhouding van piekhoogtes van de absorptiebanden bij  $1660\text{ cm}^{-1}$  and  $1240\text{ cm}^{-1}$ , respectievelijk afkomstig van polyacrylamide en substraat.



Figuur III.33: Invloed van de monomeerconcentratie op de entingsdensiteit. Bestralingstijd = 3 h, concentratie co-initiator = 10 vol%

De entingsdensiteit verhoogd toenemende acrylamide concentratie. Dit geldt niet voor het interval tussen 0,5 en 1,0 mol/l. De hoger verwachte waarde bij 0,5 M kan worden verklaard door de lagere viscositeit en, bijgevolg hogere migratiemobiliteit van de ketens. Tevens is de sterische hindering geringer zijn wanneer een lagere concentratie van monomeer wordt gehanteerd. In een studie van Papirer and Nuygen werd de entingsdensiteit onderzocht voor de reactie van een levend polymeer met een actieve oppervlakte site<sup>216</sup>. Deze bleek eveneens onafhankelijk van de moleculaire massa, bij lagere polymeerconcentratie. Zoals in deze studie werd bij hogere concentraties een plateauwaarde bereikt. Dan wordt het oppervlak met een maximale densiteit gemodificeerd en wordt het ATR-spectrum gedomineerd door de absorptiebanden van polyacrylamide. Binnen het kader van de beoogde toepassing is dit onnodig en kan met lagere concentraties worden gewerkt.

### III.4.6. Foto-enting met Eosine Y

#### III.4.6.1. Adsorptie en desorptie van Eosine Y aan het polymeersubstraat

##### III.4.6.1.1. Inleiding

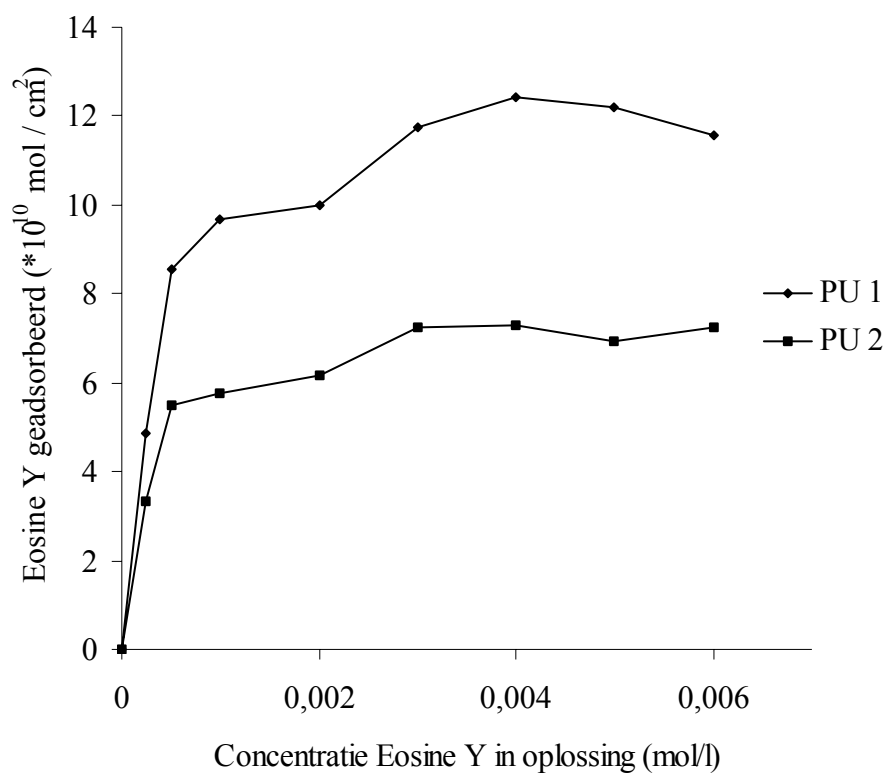
In de vorige bespreking (III.4.5.1.1) werd geargumenteed waarom het noodzakelijk is om vooraf de absorptie en desorptie van de foto-initiator aan het substraat te onderzoeken. In dit deelaspect werd eveneens beroep gedaan op UV-VIS-spectroscopie, bij een golflengte van 517 nm. Dit omwille van analoge redenen als bij de studie met AQS:

- Het substraat absorbeert geen straling bij deze golflengte.
- 517 nm is de  $\lambda_{\max}$  van de  $n-\pi^*$ -transitieband en de corresponderende molaire extinctie-coëfficiënt bij deze golflengte bedraagt  $75200 \text{ l} \cdot \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$ .
- De hoeveelheid absorptie en de molaire extinctie-coëfficiënt bij deze golflengte, staan toe om de Lambert–Beer wet toe te passen, die een kwantitatieve bepaling toelaat.

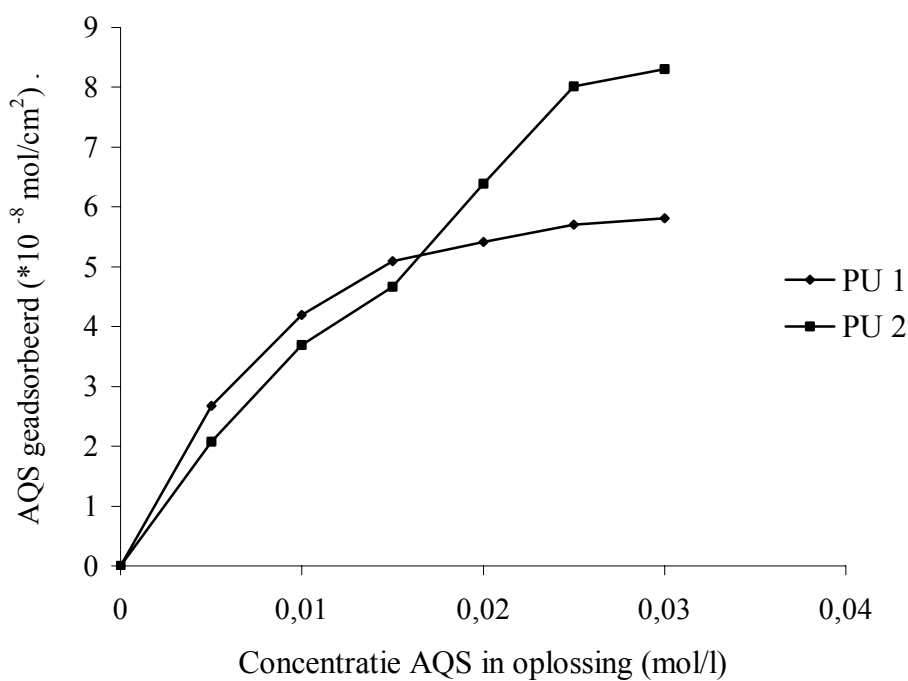
##### III.4.6.1.2. Absorptie van Eosine Y

Op dezelfde wijze als uitgevoerd voor AQS, werden geperste plaatjes gedurende 16 h ingedompeld in Eosine Y-oplossingen van variërende concentraties, totdat een evenwicht werd benaderd. Vooraf werd met een preliminair experiment geverifieerd of 16 h voldoende is.

Figuur III.34 geeft de gemiddelde adsorptie weer van de foto-initiator in functie van de verschillende concentraties en voor twee verschillende substraten. PU 1 refereert naar Chronoflex C 80 A, terwijl PU 2 staat voor het alifatische analoog Chronoflex AL 80 A. De grafiek toont een duidelijk hogere adsorptie van Eosine Y op het aromatische polyurethaan dan op het alifatische analoog. Dit verschil tussen de twee substraten werd eveneens waargenomen voor AQS, zoals weergegeven in figuur III.35.



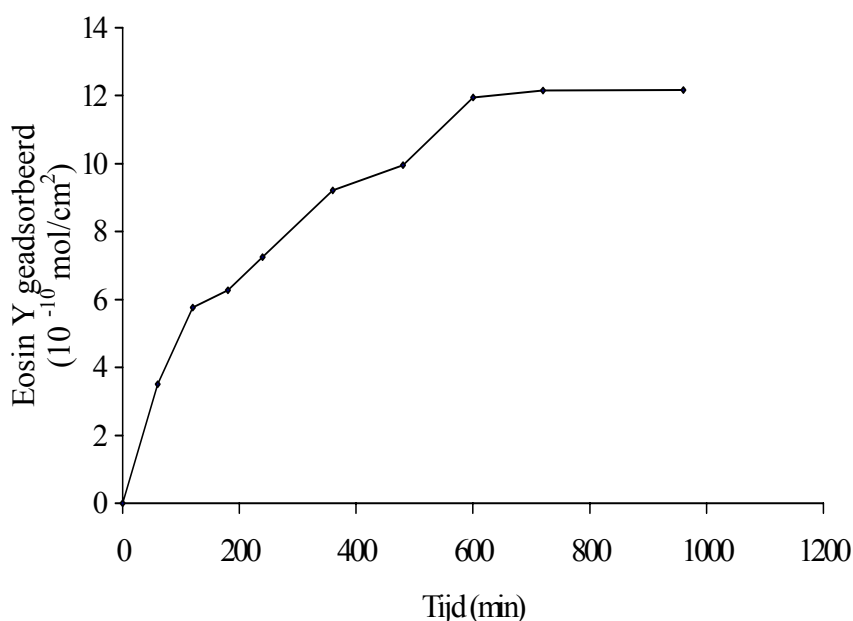
Figuur III.34: Adsorptie van Eosine Y op Chronoflex C 80 A (PU 1) en AL 80 A (PU 2)



Figuur III.35: Adsorptie van Eosine Y op Chronoflex C 80 A (PU 1) en AL 80 A (PU 2)

Het is duidelijk dat de affiniteit van Eosine Y voor de polyurethaan substraten significant geringer is dan voor AQS. De minimale concentratie is evenwel veel lager voor het antrachinon derivaat. Dit bewijst dat AQS veel vlotter kan diffunderen in de polymeerfase. Ook het verschil in verzadigingsdensiteit van bevestigt deze hypothese.

De gemiddelde adsorptie van Eosine Y aan Chronoflex C 80 A wordt weergegeven in figuur III.36 en bevestigt een verzadiging na 10 h. De evenwichtsdensiteit van  $12 \cdot 10^{-10} \text{ mol/cm}^2$ , correspondeert met een transmissie van 92 % bij 480 nm. Dit maakt homogene lichtabsorptie mogelijk, zodat de methode bruikbaar blijft voor de modificatie van zeer dikke of non-transparante films. In dit geval verandert de bestraling doorheen de monomeeroplossing weinig aan de behandelingsomstandigheden en kunnen dezelfde parameters worden behouden. Dit is van toepassing op aluminium of goudplaatjes, die een polymere deklaag bevatten.



Figuur III.36: Adsorptie van Eosine Y aan Chronoflex C 80 A in functie van de tijd. (concentratie in oplossing = 0,005 mol/l)

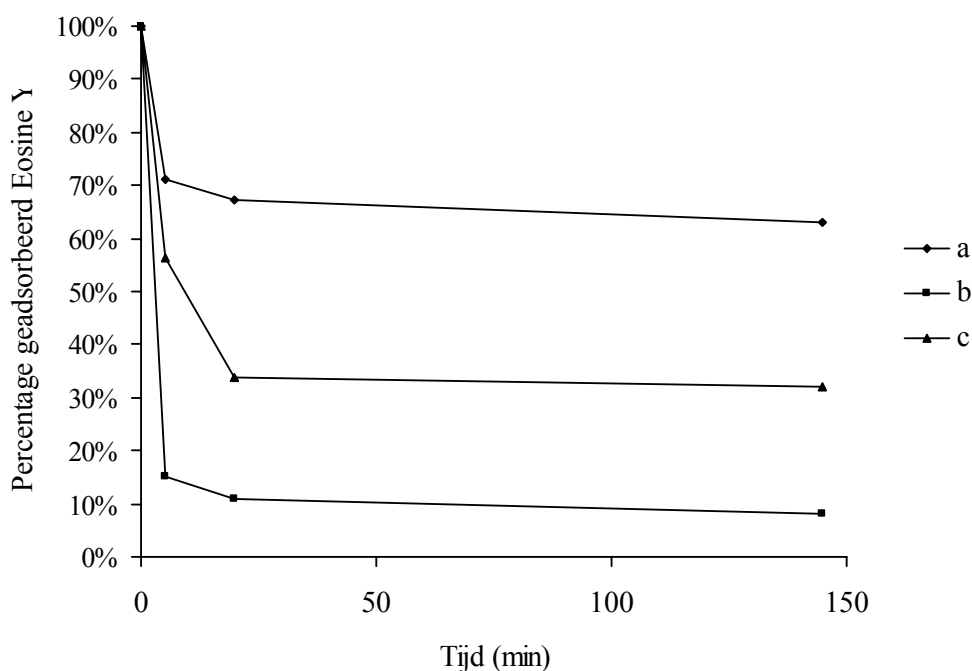
Initieel wordt de helft van de plateauwaarde (dynamisch evenwicht) reeds bereikt na 3 h indompeling. Daarna vermindert de adsorptiesnelheid (richtingscoëfficiënt) met toenemende tijd. Indien alle foto-initiator moleculen zich vlak positioneren op het oppervlak, dan zou een verzadigingsdensiteit van ongeveer  $6 \cdot 10^{-10} \text{ mol/cm}^2$  worden gemeten, wat overeenstemt met de helft van de experimentele waarde. Dit betekent dat een deel van de Eosine Y moleculen in

het polymeer migreert. Uiteraard is deze migratie trager dan directe adsorptie en slechts waarneembaar bij een benaderende verzadiging van de bovenste laag. Aldus daalde de adsorptiesnelheid na 3 h indompeling.

Het verschil in adsorptie tussen beide substraten illustreert tevens de geringe difussie van Eosine in het substraat in vergelijking met AQS. Reeds bij lagere concentratie in oplossing is een verschil bij Eosine Y waarneembaar, terwijl dit niet het geval was met AQS. Het verschil in verzadigingsdensiteit voor beide substraten is dan ook belangrijker voor Eosine Y.

#### III.4.6.1.3. Desorptie van Eosine Y

Met dezelfde methodiek als beschreven voor antrachinon-2-sulfonaat, werd de desorptie van Eosine Y bestudeerd. Figuur III.37 geeft de desorptie weer van verzadigde Chronoflex C 80 A plaatjes in functie van de tijd, na indompeling in diverse solventen.



Figuur III.37: Desorptie van Eosine Y na indompelen van Chronoflex C 80 A substraat in (a) water, (b) isopropanol en (c) 80/20 (v/v) water/ *N*-methyldiethanolamine

In alle solventen werd zeer snel een evenwicht benaderd. In isopropanol werd 92 % van de foto-initiator van het oppervlak verwijderd. Wanneer de verzadigde plaatjes in een mengsel van 20 vol% *N*-methyldiethanolamine in water werden gebracht, werd ongeveer 65 %



geëxtraheerd. Bij het gebruik van water leidde dit tot 35 % reductie van Eosine Y aan het oppervlak, in overeenstemming met een dichtheitsafname van respectievelijk,  $12 \cdot 10^{-10} \text{ mol/cm}^2$  tot  $4.2$  en  $7.6 \cdot 10^{-10} \text{ mol/cm}^2$ . Het effect van isopropanol wijst opnieuw op diffusie in het plaatje te diffunderen, wat bevestigd werd door gravimetrische analyse. Tabel III.7 bevat de gemiddelde gewichtstoename voor 5 plaatjes na een indompeling van 24 h in de diverse solventen.

Solvent	Massa/oppervlakte (t=0)	Gewichtstoename
Water	61,50 mg/cm <sup>2</sup>	0,75%
Isopropanol	61,50 mg/cm <sup>2</sup>	10,12%
NMDEA	63,73 mg/cm <sup>2</sup>	2,15%
20 vol% NMDEA/water	70,28 mg/cm <sup>2</sup>	1,02%

Tabel III.7: Gemiddelde gewichttoename van 5 substraatplaatjes (Chronoflex C 80 A) na 24 h indompeling in verschillende solventen

De opname van *N*-methyl-diëthanolamine is laag in vergelijking met deze van isopropanol, maar de desorptie van de foto-initiator is toegenomen in aanwezigheid van de co-initiator ten opzichte van water. Het verschil in oplosbaarheid van Eosine Y in beide solventen wordt hiervoor verantwoordelijk geacht.

### III.4.6.2. Enting van polyacrylamide met Eosine Y

#### III.4.6.2.1. Inleiding

Zoals bij de studie met AQS, werd steeds gewerkt met een oppervlak, dat verzadigd is met foto-initiator. Dit gebeurt door de plaatjes gedurende 16 h in een oplossing van 0,005 mol/l Eosine Y te dompelen. De bedoeling was te onderzoeken wat de invloed was van verschillende parameters op de modificatiekarakteristieken. Bij de experimenten wordt belicht met een golflengte van 480 nm  $\epsilon_{325 \text{ nm}} (49800 \text{ l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1})$ , zodat condities van een homogene lichtadsorptie toepasbaar zijn, zonder achtergrondabsorptie van het substraat.

### III.4.6.2.2. Effect van de co-initiatorconcentratie

Polymeersubstraten kunnen geënt worden wanneer ze in contact worden gebracht met een acrylamide-oplossing en wanneer foto-initiator geadsorbeerd is aan het oppervlak<sup>84,90</sup>. De fotochemische eigenschappen van Eosine Y werd in de literatuur uitvoerig beschreven<sup>127-130</sup>. Het is bekend dat bij bestraling in de  $n-\pi^*$  transitieband, een protondonor vereist is voor de initiatie van een radicalaire polymerisatie. Belichting van het xantheenderivaat met groen licht (480 nm) leidt tot een geëxciteerde triplet-toestand. Deze aangeslagen toestand kan interageren met een amine, zoals N-methyldiëthanolamine (NMDEA), waarbij, achtereenvolgens, elektron- en protontransfer plaatsgrijpen, wat resulteert in de vorming van vrije radicalen op zowel de foto-initiator als het amine. Bij het optreden van transferreacties tussen deze reactieve species en het substraat, worden actieve radicalen aan het oppervlak gegenereerd.

De modificatie van het doelsubstraat met polyacrylamide is uiteraard, afhankelijk van de concentratie van co-initiator in de monomeeroplossing, wegens optredende transferreacties en de invloed van het amine op de adsorptie van de foto-initiator. Tabel III.8 geeft de waarden van de statische contacthoeken na behandeling van het substraat met verschillende concentraties N-methyldiëthanolamine.

Vol% NMDEA	Statische contacthoek
0%	85°
1%	48°
2%	32°
3%	32°
4%	65°
5%	60°
6%	71°
8%	75°
10%	87°

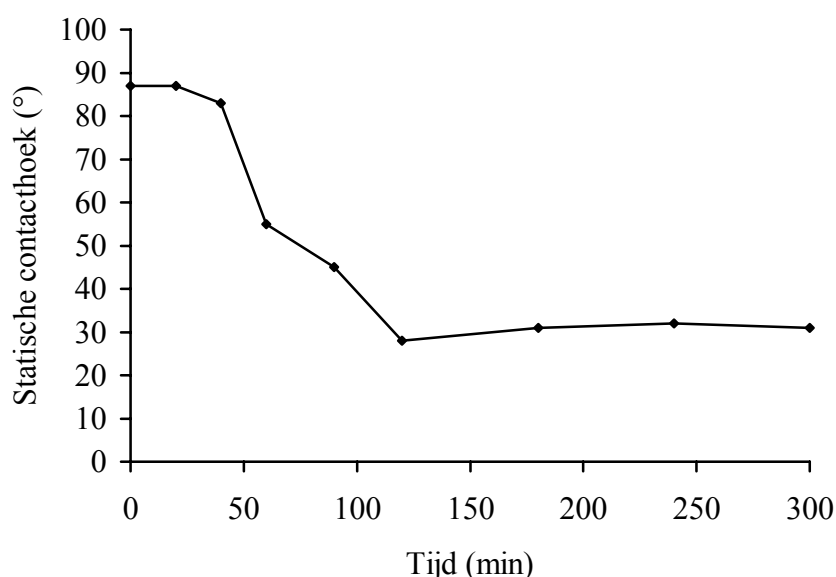
Tabel III.8: Statische contacthoeken van gemodificeerd polyurethaan (2.5 mol/l Am en 3 h bestraling bij 365 nm) met variërende concentratie aan N-methyldiëthanolamine in de monomeeroplossing

Deze vertoont een efficiënte modificatie bij 3 vol% NMDEA. Dit is in overeenkomst met de resultaten van Davidson zijn werk op de fotopolymerisatie van acrylaten<sup>150</sup>. Het corresponderend ATR-IR spectrum vertoont eveneens een dubbele piek bij  $1660\text{ cm}^{-1}$  and  $1615\text{ cm}^{-1}$ . In tegenstelling tot AQS, trad geen modificatie op wanneer geen NMDEA werd toegevoegd. Bij lagere concentraties wordt onvolledige enting toegeschreven aan de trage polymerisatiesnelheid.

Indien de oplossing 10 volume% of meer aan co-initiator bevat, blijkt de concentratie hoog genoeg om de enting volledig te verhinderen. Toch waren er nog homopolymeren aanwezig in de monomeeroplossing, waarvan de moleculaire massa varieerde tussen 200 en 250 kDa. De polymerisatie in de oplossing, met het uitblijven van de modificatie aan het oppervlak, tonen aan dat de vorming van vrije radicalen aan het oppervlak volledig wordt verhinderd door de hoge amineconcentratie.

#### III.4.6.2.3. Invloed van de bestralingsduur

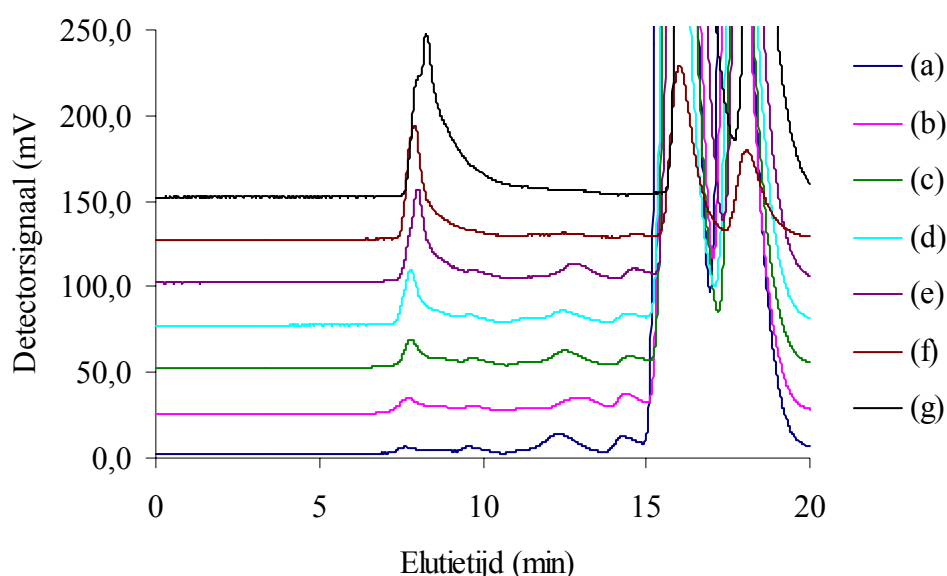
Ook de invloed van de duur van de bestraling op de hydrofiliciteit werd onderzocht. Binnen deze experimenten werd een monomeerconcentratie van  $2.5\text{ mol/l Am}$ , die 3 vol% NMDEA bevat, gebruikt. De statische contacthoeken worden weergegeven in figuur III.38.



Figuur III.38: Invloed van de bestralingstijd (480 nm) op de statische contacthoek van het oppervlak. Modificatie uitgevoerd met 2,5 M Am en 3 vol% NMDEA

Er werd een duidelijk inductieperiode waargenomen (zoals bij AQS), ook al treedt er direct homopolymerisatie op bij bestraling in de monomeeroplossing. De inductieperiode is langer dan bij gebruik van het antrachinon. Dit wordt toegeschreven aan de lagere adsorptie van Eosine Y in vergelijking met AQS aan het substraat. Een lagere dichtheid van foto-initiator leidt tot een vermindering van het aantal gegenereerde radicalen (aan het substraat) per tijds- en oppervlakte-eenheid.

De corresponderende gelpermeatie-chromatogrammen van de bovenliggende oplossing (na inhibitie met *tert*-butylcatechol) worden weergegeven in figuur III.39.

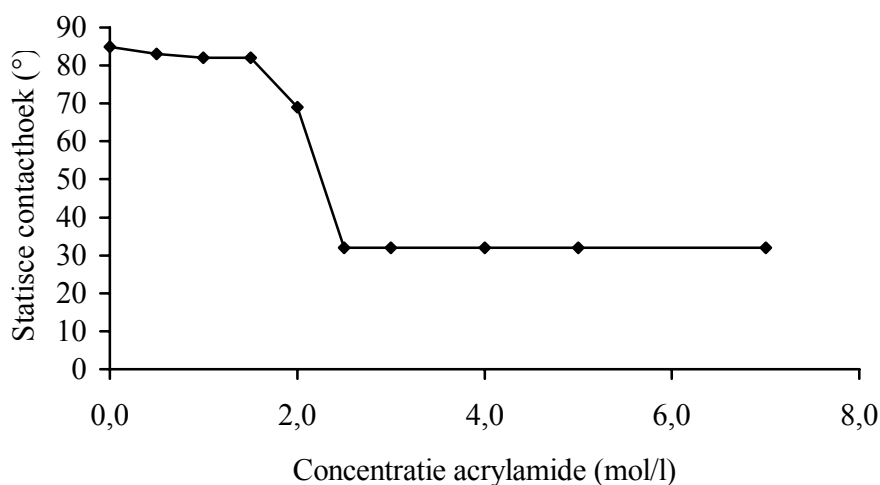


Figuur III.39: GPC-analyse van de monomeeroplossing (2,5 M Am, 3 vol% NMDEA) bij verschillende bestralingstijden (480 nm) : (a) = 15 s, (b) = 30 s, (c) = 45 s, (d) = 60 s, (e) = 90 seconden, (f) = 2 min, (g) = 5 min

De aanwezigheid van homopolymeren in de bovenliggende oplossing, zonder het optreden van enting, suggereert dat de modificatie plaatsgrijpt door combinatie van groeiende ketens met vrije radicalen aan het oppervlak. De inductieperiode wordt dan toegewezen aan de trage diffusie van de homopolymeren in oplossing naar het substraat, in analogie met de resultaten van Geuskens en medewerkers<sup>84</sup>.

#### III.4.6.2.4. Invloed van de monomeerconcentratie

De invloed van de monomeerconcentratie op de hydrofiliciteit wordt weergegeven in figuur III.40, waarin de statische contacthoeken van de substraten opgenomen zijn na behandeling met de diverse monomeerconcentraties. Op basis van de vorige resultaten werd bij deze experimenten 3 vol% co-initiator gebruikt met een bestralingsperiode van 3 h, om zo volledig mogelijke enting te waarborgen.

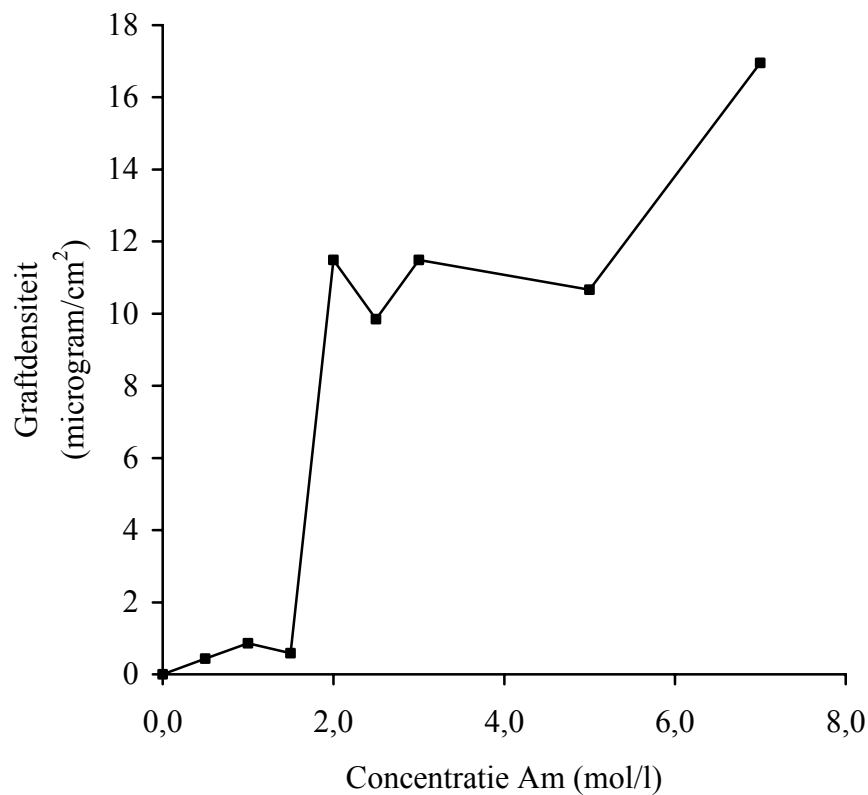


Figuur III.40: Invloed van de monomeerconcentratie op de hydrofiliciteit. Bestralingstijd = 3 h, concentratie co-initiator (NMDEA) = 3 vol%

De statische contacthoek neemt af met toenemende concentratie tot een minimumwaarde bij 2,0 M acrylamide. Om een beeld te krijgen van de entingsdensiteit werd gebruik gemaakt van totale-reflectieve-IR. Deze techniek steunt op dezelfde principes als de transmissie-IR, maar hier wordt de laserstraal onder een hoek (hier 30°) op een totaal reflecterend staal (metaalplaatje) gestuurd om daarna naar de detector geleid te worden. In dit experiment werden aluminiumplaatjes gespinoat met het polyurethaan en op analoge manier gemodificeerd als de vorige stalen. Hier werd belicht doorheen de monomeeroplossing, wat door de homogene lichtabsorptie van de modificatieprocedure, weinig veranderde aan de entingsomstandigheden.

Om de entdensiteit te kwantificeren werd de absorptie bij 1660  $\text{cm}^{-1}$  gemeten. De molaire extinctiecoëfficiënt van de amidegroep bij deze golflengte bedraagt 650  $\text{l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$  en de

densiteit van polyacrylamide is  $1,27 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-1}$ . Met deze gegevens kon de entdensiteit in functie van de gebruikte monomeerconcentratie gemeten worden (Figuur III.42).

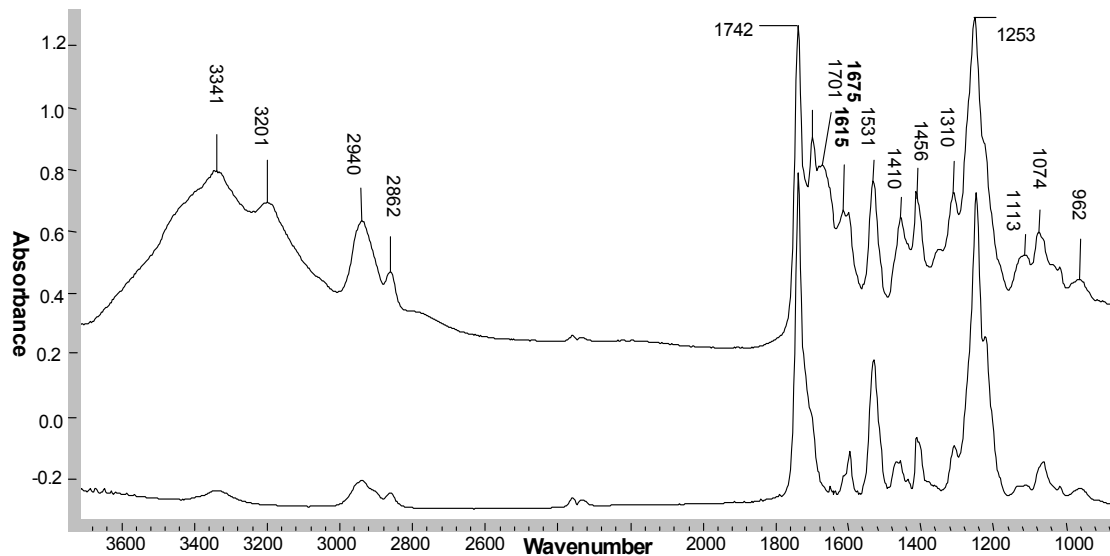


Figuur III.42: Invloed van de monomeerconcentratie op de entingsdensiteit. Bestralingstijd = 3 h, concentratie co-initiator = 3 vol%

Zoals verwacht, vertoont de curve een negatieve correlatie met de hydrofliciteit. Het feit dat een minimale concentratie vereist is om tot een modificatie te komen, steunt de hypothese dat de gebeurde enting door de combinatie van groeiende ketens in de bovenliggende oplossing en het oppervlak. Een entdensiteit van  $12 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  is in dezelfde grootte-orde als deze, genoteerd in werk van Ikada en medewerkers. In hun studie entten ze polyacrylamide op een commercieel polyurethaan met behulp van een plasmavoorbehandeling, in combinatie met een redoxinitiatie (Mohr's zout)<sup>149</sup>.

Bij vergelijken van de gebruikte initiator-systemen blijkt dat de entdensiteit bij gebruik van AQS veel hoger is. Dit wordt niet alleen toegeschreven aan de efficiëntere activiteit van het antrachinon, maar ook aan adsorptiekracht, die voor Eosine Y veel geringer is. Het substraat (Chronoflex C wordt gemodificeerd met Eosine Y, Chronoflex AL met AQS) speelt hierin

wellicht weinig rol, daar het oppervlak hoofdzakelijk bestaat uit het zachte segment (ATR-IR), wat voor beide materialen hetzelfde is. De laagdikte bij aanwenden van 2,5 M Am kan met Eosine Y als foto-initiator geschat worden op 100 nm. Ter illustratie wordt in Figuur III.42 een 30°-reflectie-IR-spectrum weergegeven van het onbehandelde en het geënte Chronoflex C 80 A.



Figuur III.42: 30°-Reflectie-IR-spectrum voor (boven) en na modificatie (onder) van Chronoflex C 80 A. Entingsomstandigheden: 2,5 mol/l Am, 3 vol% NMDEA en 3 h bestraling (480 nm)

Samengevat werden naast de adsorptie en desorptie van Eosine Y, tevens de enting van polyacrylamide op Chronoflex C 80 A besproken. Het onderzoek leidde tot de volgende conclusies:

- De adsorptie van Eosine Y laat toe met homogene adsorptie te werken. Dit impliceert dat de controleerbaarheid van de entingskarakteristieken hoog is. Bovendien wordt de methode toepasbaar voor niet-transparante substraten of voor vormstukken, waarbij geen bestraling doorheen substraat mogelijk is.
- Het adsorptie-desorptie evenwicht zorgt voor de aanwezigheid van foto-initiator in de monomeeroplossing. Bij bestraling in aanwezigheid van een co-initiator leidt dit tot de polymerisatie van homopolymeren.
- Samen met N-methyldiëthanolamine is het systeem in staat om polyacrylamide te enten op het substraat. Hiervoor is de vorming van vrije radicalen aan het oppervlak noodzakelijk, zodat kan worden ondersteld dat tranferreacties tussen het gereduceerd

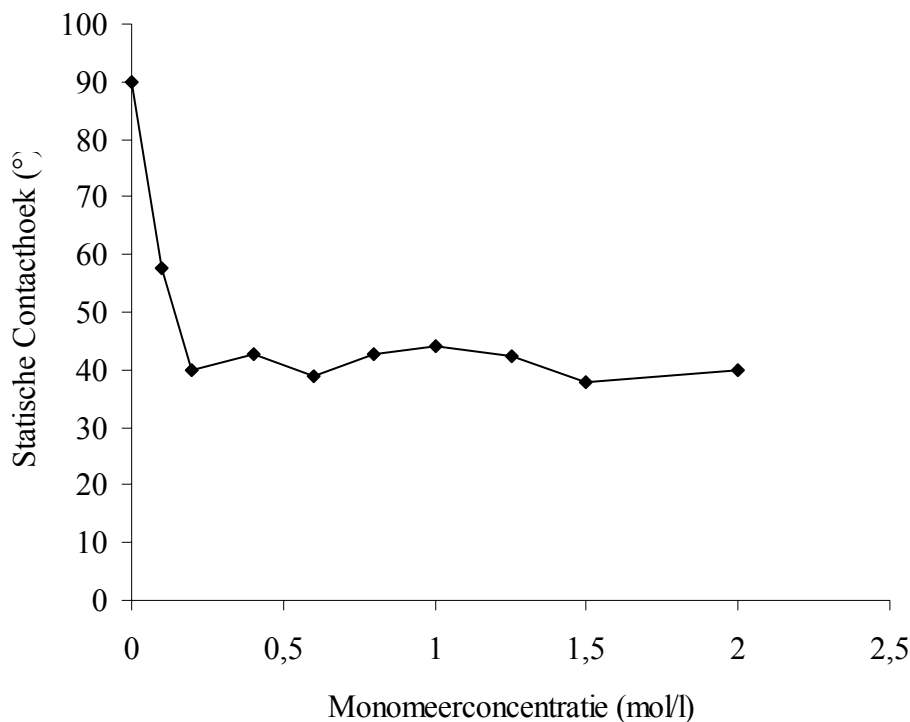
amine en het oppervlak optreden. Een concentratie van 3 vol% amine blijkt goede resultaten te geven.

- Er zijn een aantal aanwijzingen dat het modificatiemechanisme via combinatie van groeiende ketens in de monomeeroplossing. Dit impliceert dat een minimale bestralingperiode vereist is. Een bestralingstijd van 3 h blijkt ruim voldoende om tot een volledige bedekking van het substraat te komen.

### III.4.6.3. Modificatie met polyethyleenoxide

Binnen dit deel van was het de bedoeling om de ontwikkelde methode aan te wenden voor de aanmaak van PEO-geënte polyurethaansubstraten. Hiervoor werd een vinylisch PEO-macromonomeer met een moleculaire massa van 450 Da gebruikt en een co-initiatorconcentratie van 3 vol% NMDEA.

Figuur III.43 geeft de statische contacthoeken weer van geënte substraten in functie van de gebruikte monomeerconcentratie, met een bestralingstijd van 3 h. De metingen werden uitgevoerd met water (3  $\mu$ l), en berekend met de methode van Young-Laplace.



Figuur III.43: Statische contacthoek in functie van de concentratie polyethyleenoxide-acrylaat (450 Da) in monomeer oplossing

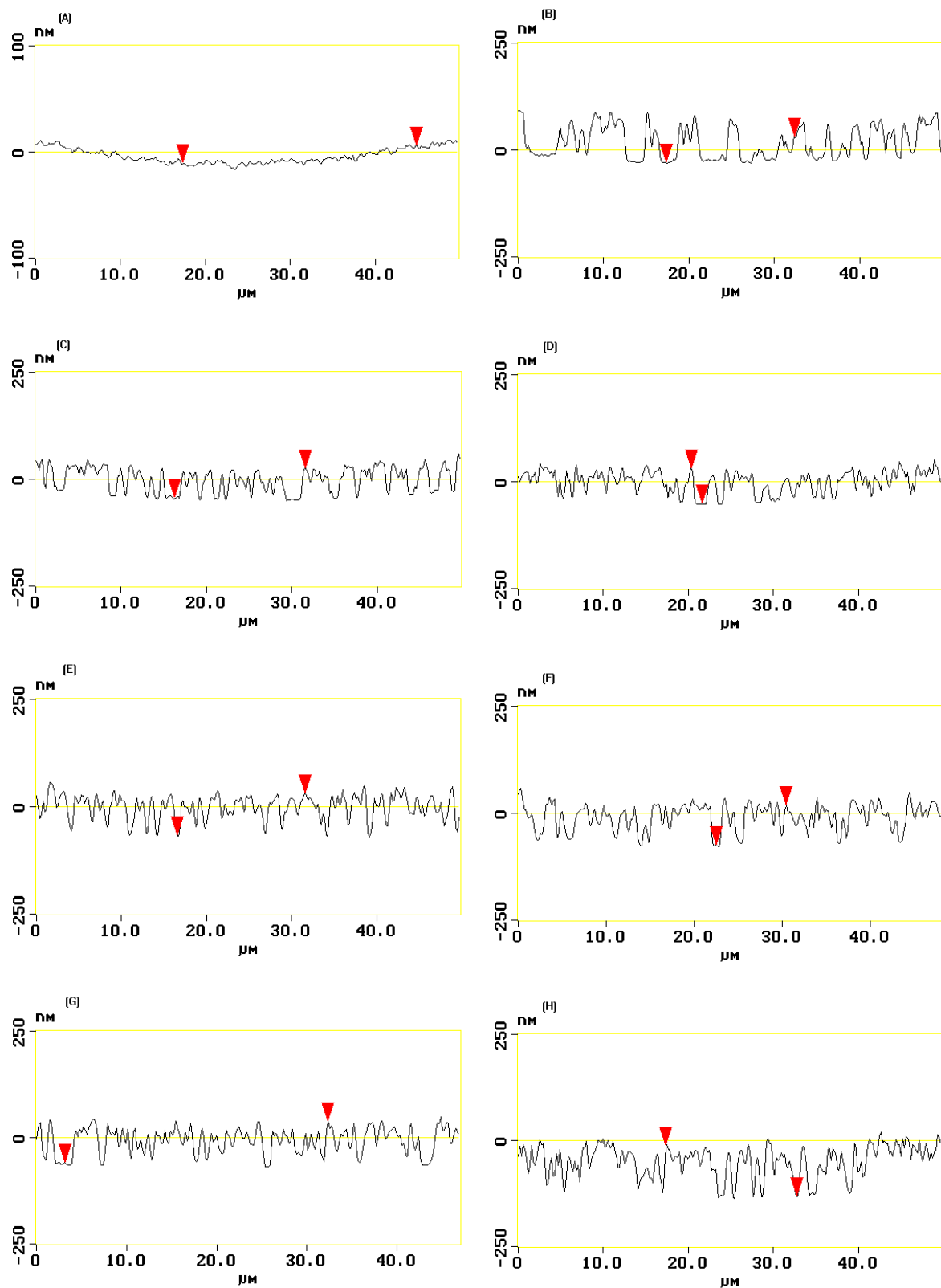


Reeds bij lagere concentraties daalt de hydrofobiciteit van het oppervlak, tot een onderste limietwaarde die correspondeert met een contacthoek van ongeveer 40°. Deze waarde weerspiegelt het amfifiele karakter van polyethyleenoxide, wat ook door andere auteurs werd weergegeven voor een oppervlakmodificatie met PEG-mono(meth)acrylaat-macromeren<sup>176,177,179,180</sup>.

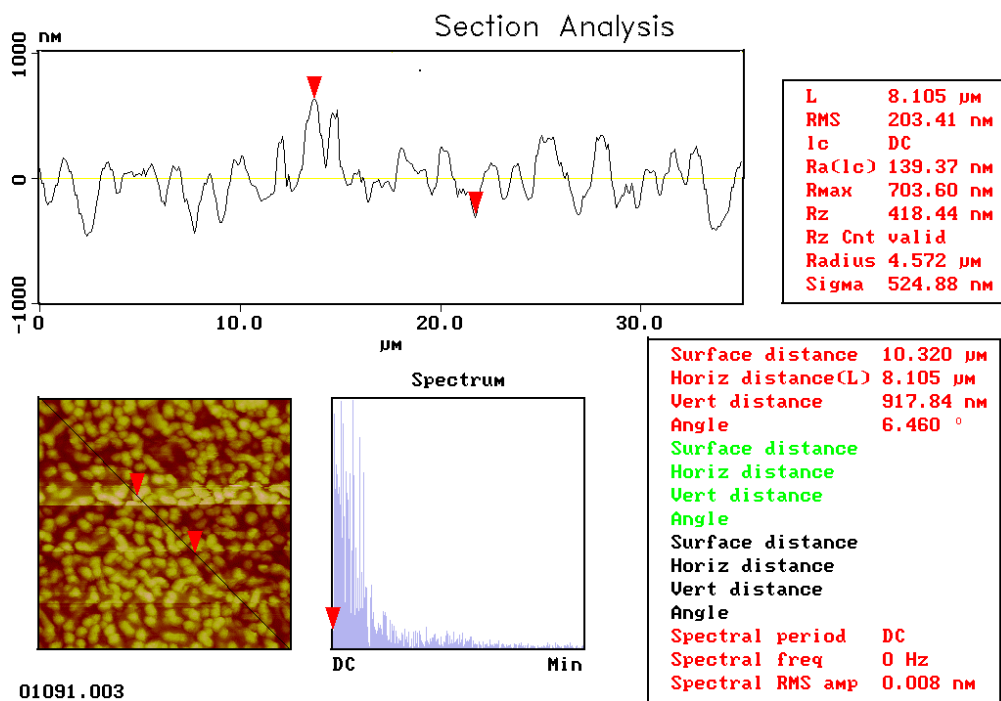
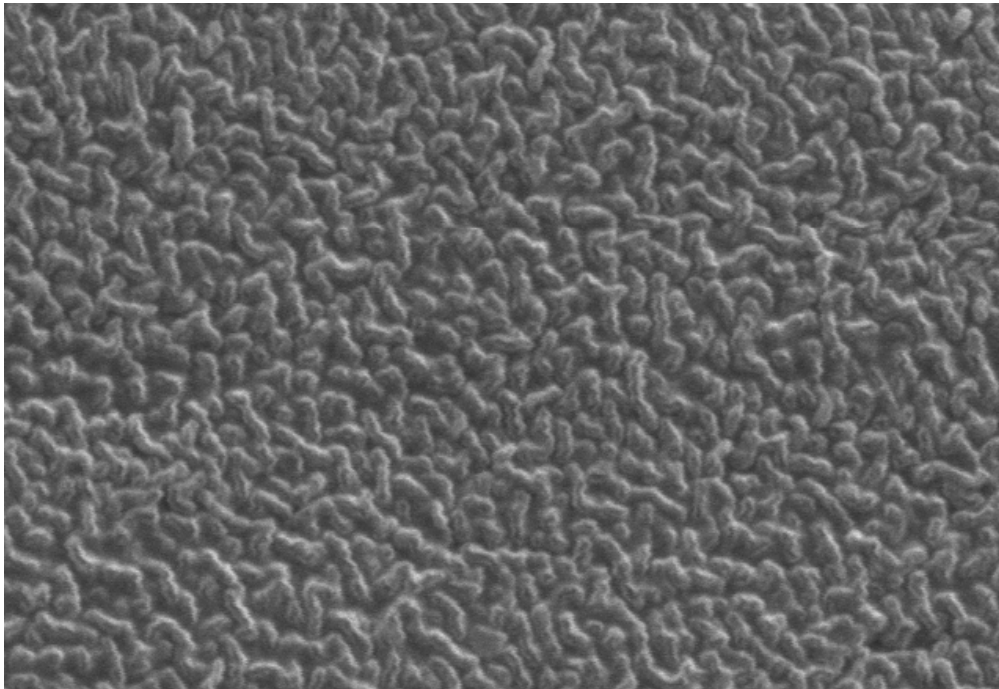
Om meer gegevens te verzamelen omtrent de entingskarakteristieken werd AFM gebruikt. Een belangrijke vereiste om dergelijke stalen te bestuderen is de vlakheid van de substraten. Vandaar dat voor dergelijke experimenten met glasplaatjes wordt gewerkt, waarop een polyurethaanlaag werd gespincoat vanuit een 1% w/v oplossing met dioxaan. Figuur III.44 geeft een topografische doorsnede weer van deze stalen, na hun modificatie met verschillende concentraties aan monomeer. Ook in dit experiment werd 3 h bestraald (480 nm) en 3 vol% amine werd als co-initiator in de monomeeroplossing gebracht. Bij lagere concentraties is de bedekkingsgraad hoog, maar niet volledig. Vanaf een concentratie van 1,0 mol/l was het substraat over gans het oppervlak gemodificeerd. De laagdikte van ongeveer 100 nm ligt in dezelfde orde als voor polyacrylamide, in overeenstemming met een entingsdensiteit van 11  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ .

Zelfs bij hogere concentraties bleef de ruwheid van het oppervlak beperkt binnen submicrometerschaal. Analoge resultaten werden gerapporteerd door Hubbell en medewerkers, die PTFE films modificeerden met polyethyleenglycol-monoacrylaten, met behulp van benzofenon en natriumhydride (onder UV-belichting met vorming van difenylketyl radicaal anion als reductans)<sup>177</sup>. Qui en medewerkers, die het commerciële Tecoflex modificeerden met dezelfde monomeren, stelden een vergelijkbare verandering in ruwheid vast door de voorbehandeling (Ar-plasma), wanneer een hoge entingsdensiteit werd beoogd<sup>180</sup>. In beide publicaties wordt een sterk verlaagde proteïne-adhesie besproken, zodat de topografische verandering een geringere rol speelt bij dit fenomeen.

Om de ruwheid en de volledige bedekking van het substraat bij hogere concentraties in de monomeeroplossing te illustreren, wordt in figuur III.45 een SEM foto weergegeven (boven), met de corresponderende topografische analyse (onder).



Figuur III.44: Topografische sectie van ongemodificeerd (a) en gemodificeerd polyurethaan substraat met PEG-monoacrylaat 450 Da. Modificatie met 3 volume% NMDEA, 3 h bestralingsduur (480 nm) en monomeerconcentratie (b) 0,1 mol/l, (c) 0,2 mol/l, (d) 0,4 mol/l en (e) 0,6 mol/l, (f) 0,8 mol/l, (g) 1,0 mol/l en (h) 1,25 mol/l



Figuur III.45: SEM foto (boven) van gemodificeerd polyurethaansubstraat met PEG-monoacrylaat 450 Da en overeenstemmende topografische sectie-analyse met AFM (onder). Modificatie met 3 vol% NMDEA, 3 h bestralingsduur (480 nm) en 2,0 mol/l Polyethyleenglycol methyletheracrylaat 450 Da

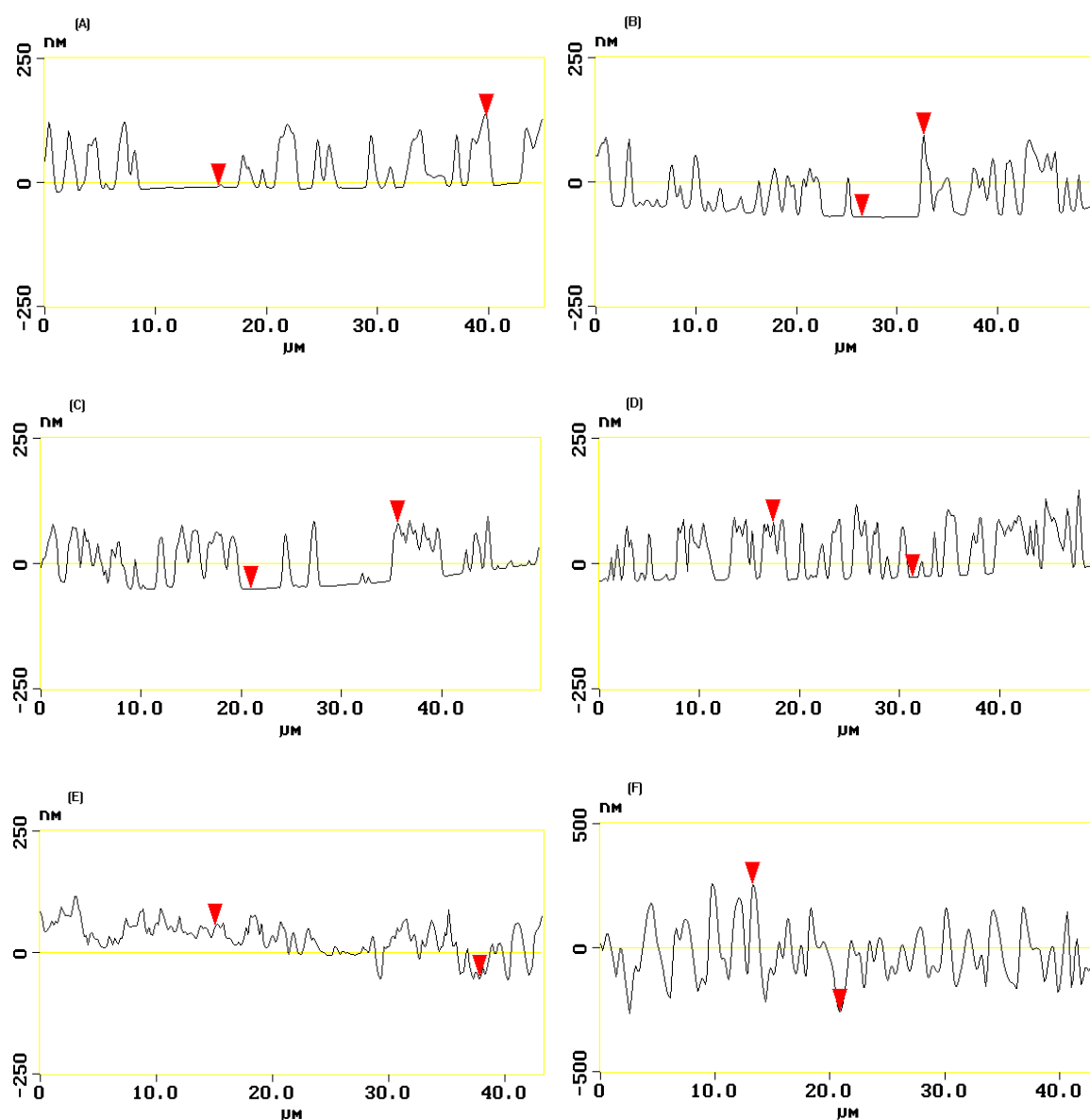
Ook het effect van de bedekkingsgraad op het proteïne-werend vermogen werd reeds bestudeerd voor PEG-gemodificeerde substraten. Volgens het werk van Jo en Park mag een onvolledige bedekkingsgraad, niet direct in verband gebracht worden met de inefficiëntie van de PEG-ketens om proteïne-adhesie te verhinderen<sup>219</sup>. Deze auteurs modificeerden glasplaatjes met PEG en onderzochten de resulterende fibrinogeenadsorptie. Vooraf werden de plaatjes gekarakteriseerd met AFM. Wanneer het oppervlak in contact wordt gebracht met een waterige oplossing, hydrateren de ketens. Hierdoor wordt een groter oppervlak ingenomen en kan de mobiliteit van de enten zorgen voor de beoogde compatibiliteit. Ze kwamen tot de conclusie dat er een volledige bedekking vereist is in gehydrateerde toestand om tot een volledige anti-adhesiviteit t.o.v. fibrinogeen te komen.

Het feit dat een relatief hoge bedekkingsgraad werd behaald, zelfs bij een lage monomeerconcentratie, kan erop wijzen dat de enting gebeurde door rechtstreekse polymerisatie van het acrylaat aan het polymeeroppervlak. Om in dit geval tot een hogere bedekkingsgraad te komen bij een constante monomeerconcentratie, is het verhogen van het aantal reactieve radicalen per tijds- en oppervlakte eenheid een logische strategie.

Hiervoor kan beroep gedaan worden op een intensere lichtbron. Binnen de tandheelkunde wordt voor de 'in situ' polymerisatie van implantanten (op basis van acrylaten) dikwijls gebruik gemaakt van halogeenlampen<sup>218</sup>. De apparaten worden hierbij voorzien van een optische filter om de beoogde golflengten te selecteren. De onderzoeksgroep bezit van een dergelijke dentale lamp, die straling produceert van  $460 \pm 30$  nm met een lichtintensiteit van  $400 \text{ mW/cm}^2$ . Dit is een honderdvoud van de lichtbron die bij de vorige experimenten is aangewend. De bestralingstijd werd beperkt tot 30 minuten voor verscheidene redenen:

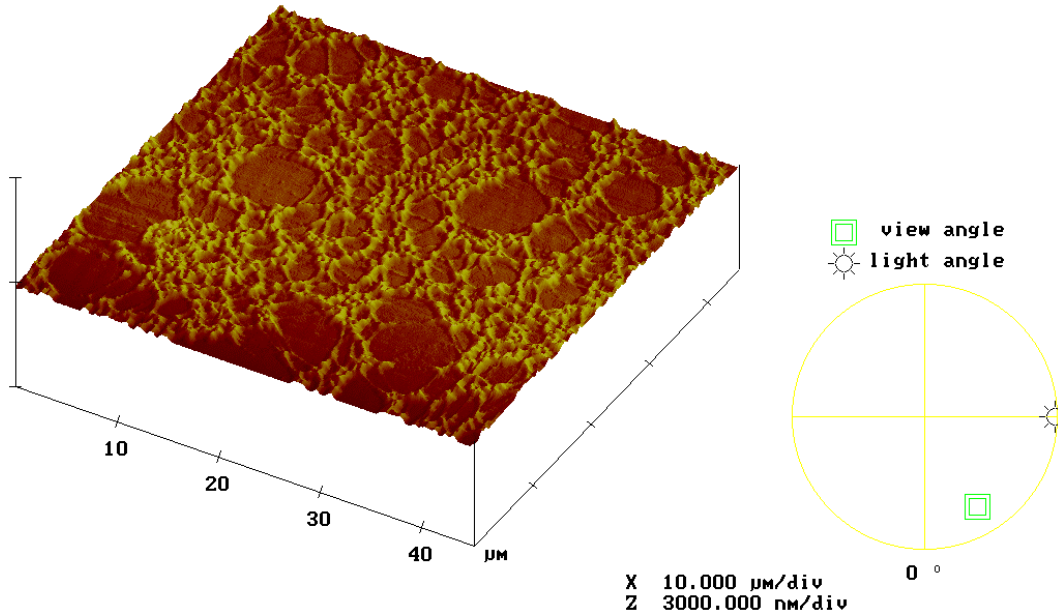
- Een verhonderdvoudiging van de intensiteit komt overeen met met een vertienvoudiging van de polymerisatiesnelheid, zodat de beoogde bestralingstijd voldoende moet zijn.
- Het is de bedoeling om de minimale concentratie te achterhalen waarbij volledige bedekking wordt verwezenlijkt. In de context van toekomstig onderzoek en verdere toepassing is het aangewezen de procedure zo kort mogelijk te houden.
- De temperatuur wordt bij een dergelijke intensiteit op lange termijn significant verhoogd, wat de procedure en corresponderende entingskarakteristieken beïnvloedt.

Figuur III.46 geeft een topografische sectie weer van de stalen, bereidt met deze intensere lichtbron. Om naast kwantitatieve gegevens, ook een beeld te geven van de vorm van de bedekking, is figuur III.47 bijgevoegd. Deze geeft een 3-dimensionele plot weer van een twee behandelde stalen, met verschillende concentraties van 0,1 mol/l (boven) en 1,5 mol/l (onder) PEG-monoacrylaat 450 Da.



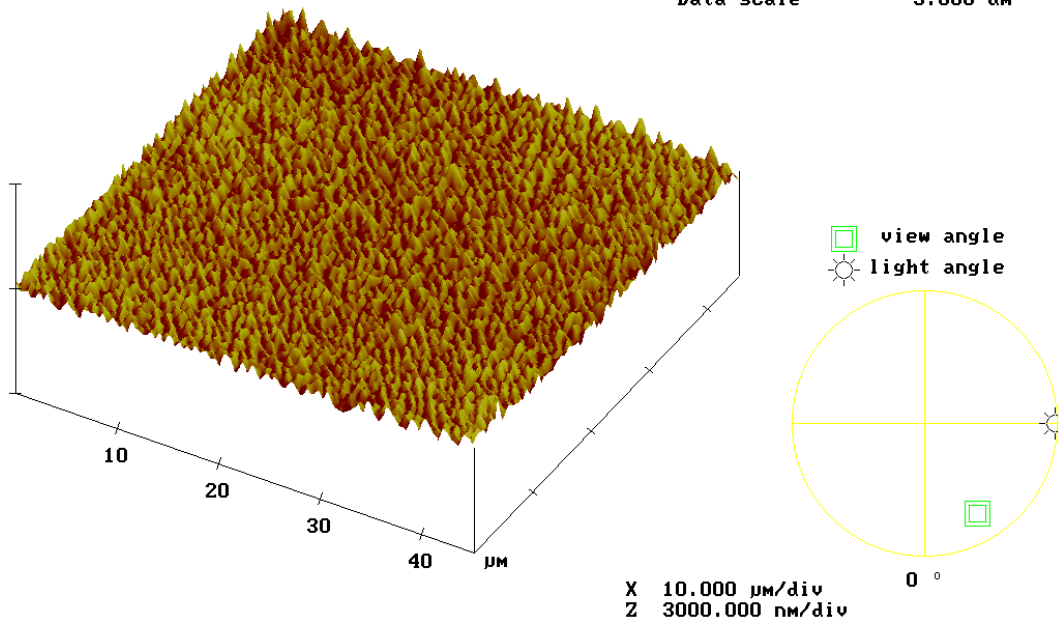
Figuur III.46: Topografische sectie van gemodificeerd polyurethaan substraat met PEG-monoacrylaat 450 Da. Modificatie met 3 volume% NMDEA, 30 min bestralingsduur (460 nm) en monomeerconcentratie (a) 0,1 mol/l, (b) 0,2 mol/l en (c) 0,8 mol/l (d) 1,0 mol/l, (e) 1,25 mol/l en (f) 1,5 mol/l

Digital Instruments NanoScope  
 Scan size 44.92  $\mu\text{m}$   
 Scan rate 2.001 Hz  
 Number of samples 256  
 Image Data Height  
 Data scale 3.000  $\mu\text{m}$



020822.008

Digital Instruments NanoScope  
 Scan size 45.08  $\mu\text{m}$   
 Scan rate 0.2999 Hz  
 Number of samples 256  
 Image Data Height  
 Data scale 3.000  $\mu\text{m}$



020822.011

Figuur III.47: 3D-plot van gemodificeerde polyurethaan substraat met PEG-monoacrylaat 450 Da. Modificatie met 3 vol% NMDEA, 30 min bestralingsduur (460 nm) en monomeerconcentratie 0,1 mol/l (boven) en 1,5 mol/l (onder)

Het feit dat de bestralingsduur een veel grotere rol speelt bij de bedekking dan de lichtintensiteit, wijst op combinatie van reactieve ketens aan het oppervlak. De trage bedekking wordt toegeschreven aan de lagere difussie van polymeerketens in de monomeeroplossing in vergelijking met monomeer. Het verhogen van de bronintensiteit bleek niet te resulteren in een verhoging van de bedekkingsgraad, wanneer met éénzelfde monomeerconcentratie werd gewerkt. De vastgestelde verlaagde bedekking was toe te wijzen aan het verminderen van de bestralingsduur.

Voor beide lichtintensiteiten is een concentratie van 1,0 mol/l macromonomeer voldoende om tot een volledige modificatie over het ganse oppervlak te komen. Morfologisch bestaat de bedekking niet uit onafhankelijke enten, maar zijn alle polymeerkluwens met elkaar verbonden.

#### III.4.6.4. Modificatie met AMPS en acrylzuur-gebaseerde copolymeren

Modificatie van polymeerooppervlakken met heparine is nog steeds een onderzoeksdomein, dat veel aandacht krijgt om tot non-thrombogenetische biomaterialen te komen, met het oog op bloedcontacttoepassing. Heparine, een gesulfoneerd glycosaminoglycaan, verhindert de bloedcoagulatie door de activiteit van antihrombine III te bevorderen, die de coagulatie enzymen thrombine, factor Xa volledig, en factoren IXa, XIa en XIIa partieel inhibeert<sup>221-223</sup>. Oppervlakken die door ionaire binding aangerijkt zijn met heparine, vertonen anti-coagulatie eigenschappen op korte termijn<sup>224-228</sup>. Voor langere termijn blijkt deze strategie onvoldoende, wegens het elueren van de coagulant<sup>229</sup>. Ook het covalent binden biedt niet direct een ideale oplossing ten gevolge van afbraak onder invloed van endogene heparinasen<sup>230</sup>. Meer en meer onderzoek wordt verricht op nieuwe materialen met functionele groepen, gelijkaardig aan deze die verantwoordelijk zijn voor de werking van de anticoagulant (zoals sulfonaat). Deze ‘heparinoïden’ vertonen een verscheidenheid in anti-coagulatieve eigenschappen en ze worden aangewend voor modificatie van oppervlakken<sup>229, 231-234</sup>.

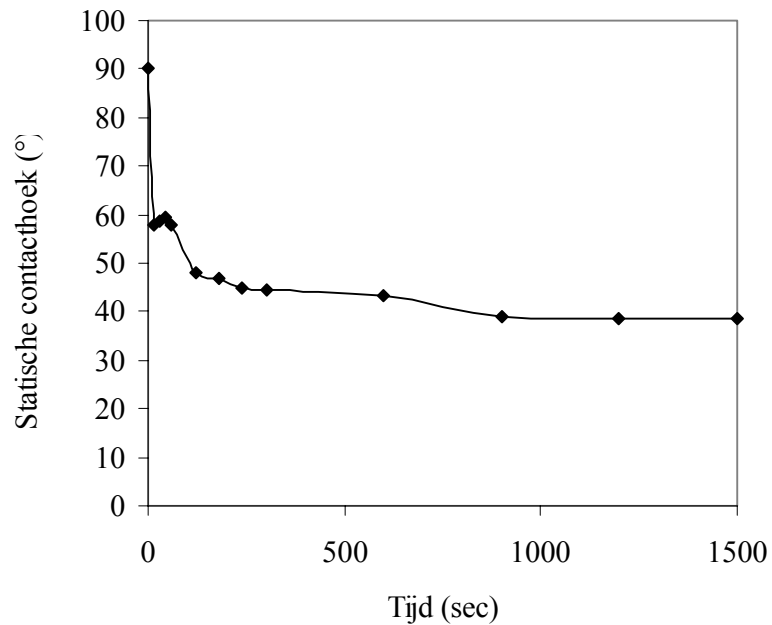
Heparine bezit tevens anti-inflammatoire eigenschappen, met name inhibitie van de complementactivatie, chemotaxis door leukocyten, inhibitie van proteolytische en oxidatieve activiteit door fagocyten<sup>233,235-239</sup>. Ook biomimetische heparinoïden blijken inflammatoire eigenschappen te bezitten<sup>239,242</sup>.

De biologische eigenschappen van heparine hangen af van de moleculaire grootte (ketenlengte) en de elektrische lading (sulfonylgroepen). Variatie in ketenlengte of sulfoneringsgraad blijkt een invloed uit te oefenen op zowel anti-coagulatieve als anti-inflammatoire karakteristieken<sup>227,237,238,240,241,243-246</sup>. De mogelijkheid van heparine om de coagulatie volledig te inhiberen, is onafhankelijk van de mogelijkheid om de complement cascade te inhiberen<sup>235,237,247</sup>. De vereiste structurele componenten om te interageren met het ene biologische systeem zijn niet noodzakelijk dezelfde als voor interactie met een andere cascade. Evenals voor heparine zijn zowel moleculaire massa als sulfoneringsgraad even belangrijk bij de werking van de heparinoïden<sup>236,237</sup>.

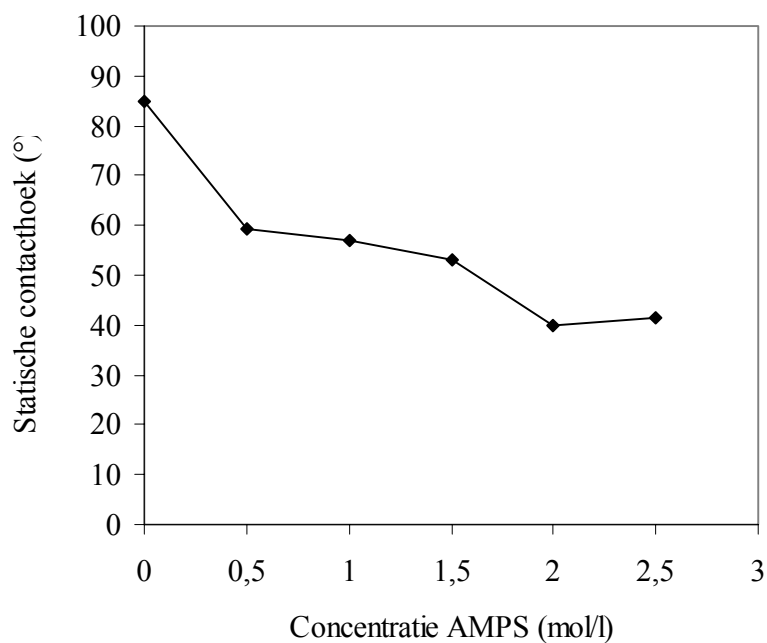
Ook binnen dit doctoraatswerk, wordt nagegaan of de methode bruikbaar is voor de enting van heparinoïden op polyurethanen. Om een beeld te bekomen van de vereiste omstandigheden voor een volledige bedekking, werden de vereiste monomeerconcentratie en



de bestralingstijd onderzocht. Hiervoor werd statische contacthoek als diagnostisch criterium gemeten. Om de invloed van de bestralingsperiode te onderzoeken, werd een monomeerconcentratie van 2,5 M gebruikt (Figuur III.48). Bij het variëren van de monomeerconcentratie werd steeds gedurende 30 min belicht (Figuur III.49).



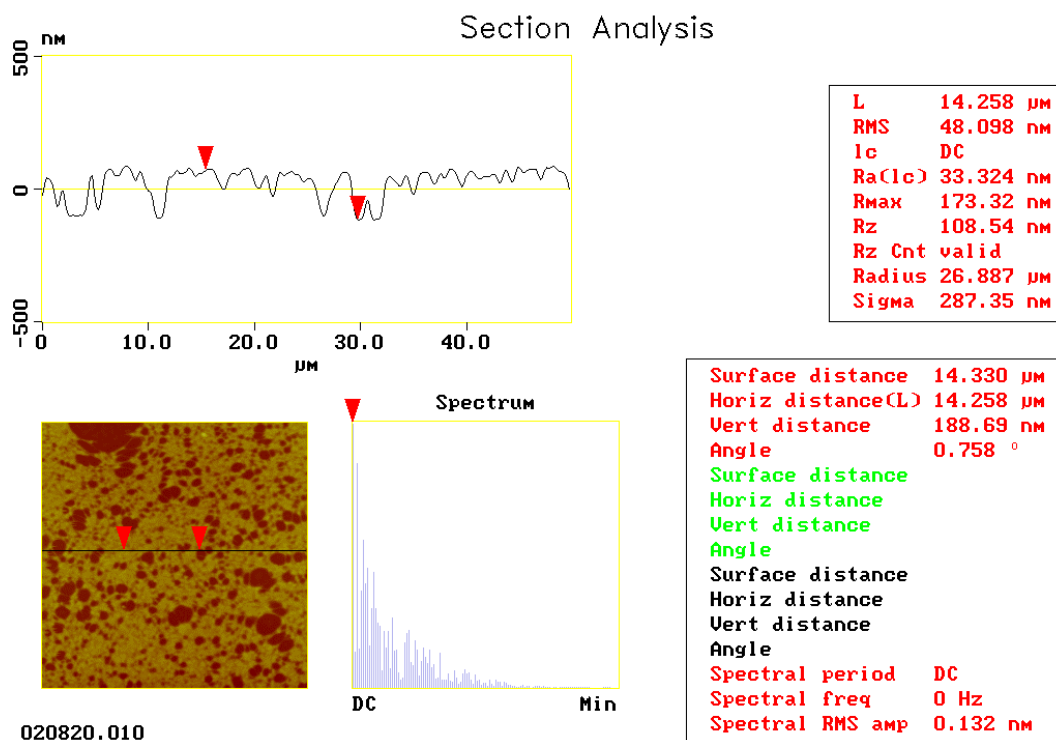
Figuur III.48: Invloed van de bestralingstijd op de statische contacthoek van het oppervlak. Modificatie met 2,5 mol/l AMPS, 3 vol% NMDEA en lichtintensiteit = 400 mW/cm<sup>2</sup>



Figuur III.49: Invloed van de monomeerconcentratie op de statische contacthoek van het oppervlak. Modificatie met 3 vol% NMDEA en 30 min bestralingstijd (400 mW/cm<sup>2</sup>)

In de literatuur wordt copolymerisatie van AMPS met bekende polymeren beschreven, zoals acrylamide<sup>251</sup>, *N*-isopropylacrylamide<sup>252,253</sup> en 2-hydroxyethylacrylaat<sup>254</sup>, waaruit blijkt dat de reactiviteit van dit monomeer minder uitgesproken is dan voor de andere monomeren. In het werk van Travas en medewerkers worden de copolymerisatie beschreven met acrylamide in water en bij kamertemperatuur. De copolymerisatieparameters  $r_{Am}$  en  $r_{AMPS}$  werden bepaald op, respectievelijk, 1,05 en 0,51 (Kelen Tüdös methode)<sup>251</sup>. Voor de foto-enting met AMPS werd steeds beroep gedaan op een lichtintensiteit van 400 mW/cm<sup>2</sup> (460 nm). Bij een lage bronintensiteit, werd immers geen modificatie vastgesteld.

Een belichtingsperiode van 20 min blijkt ruim voldoende, in combinatie met een monomeerconcentratie van 2,5 M. De contacthoek met water bij volledige modificatie wordt herleidt tot 38°. Deze waarde is relatief hoog, maar kan worden toegewezen aan de twee geminale methylgroepen, die de hydrofobiciteit van het monomeer verhogen. AFM analyse toonde een volledige bezettingsgraad vanaf 2,0 M en een laagdikte van 200 nm, opgemeten a.d.h.v. een gemodificeerd staal met een onvolledige bedekkingsgraad (aangewende concentratie 1,0 mol/l AMPS) (Figuur III.50).



Figuur III.50: Topografische sectie van gemodificeerd polyurethaansubstraat (Chronoflex C 80 A) met pAMPS. Modificatie met 1,0 mol/l AMPS, 3 vol% NMDEA en 20 min bestralingsduur (460 nm - 400 mW/cm<sup>2</sup>)

Volgens de leverancier van AMPS (Lubrizol Inc.), bedragen  $r_{\text{Aac}}$  en  $r_{\text{AMPS}}$  respectievelijk 1,58 en 0,11 bij een pH van 2 tot 4, terwijl in neutraal milieu 0,74 en 0,19. In beide omstandigheden wordt acrylzuur preferentieel ingebouwd in het copolymeer. Dit betekent dat, bij een onvolledige omzetting, de monomerensamenstelling niet overeenkomstig is met de resulterende entsamenstelling. Dit zou een invloed hebben op de anti-coagulatieve als anti-inflammatoire karakteristieken van het oppervlak. Binnen het huidingsonderzoek was het vereist de entsamenstelling te verifiëren. In een eerste instantie was dit mogelijk door met,  $^1\text{H-NMR}$ , de structurele samenstelling van de homopolymeren uit de bovenliggende oplossing te identificeren. Simultaan kan de samenstelling van het oppervlak zelf worden nagegaan.

Een methode om gegevens omtrent de samenstelling te verzamelen is EDAX ('Energy Dispersive Analysis of X-Rays'). Deze techniek, ontwikkeld in de jaren '70, steunt op principes van X-straal-fluorescentie analyse, waarvan de basis werd gelegd door Moseley<sup>248</sup>. Het bestralen van een substraat met hoogenergetische elektronen genereert X-stralen. De energie van elk foton is karakteristiek voor een specifiek element. Bij EDAX fungeert een semiconductordiode als energie-dispersieve detector, zodat het ganse spectrum simultaan kan worden gescand. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van piekdeconvolutie<sup>249</sup>. Het grote voordeel van deze detectortechniek, in vergelijking met golflengtedispersie (Bragg reflectie), is dat de detector dichterbij het staal kan worden geplaatst om een efficiëntere meting mogelijk te maken<sup>250</sup>.

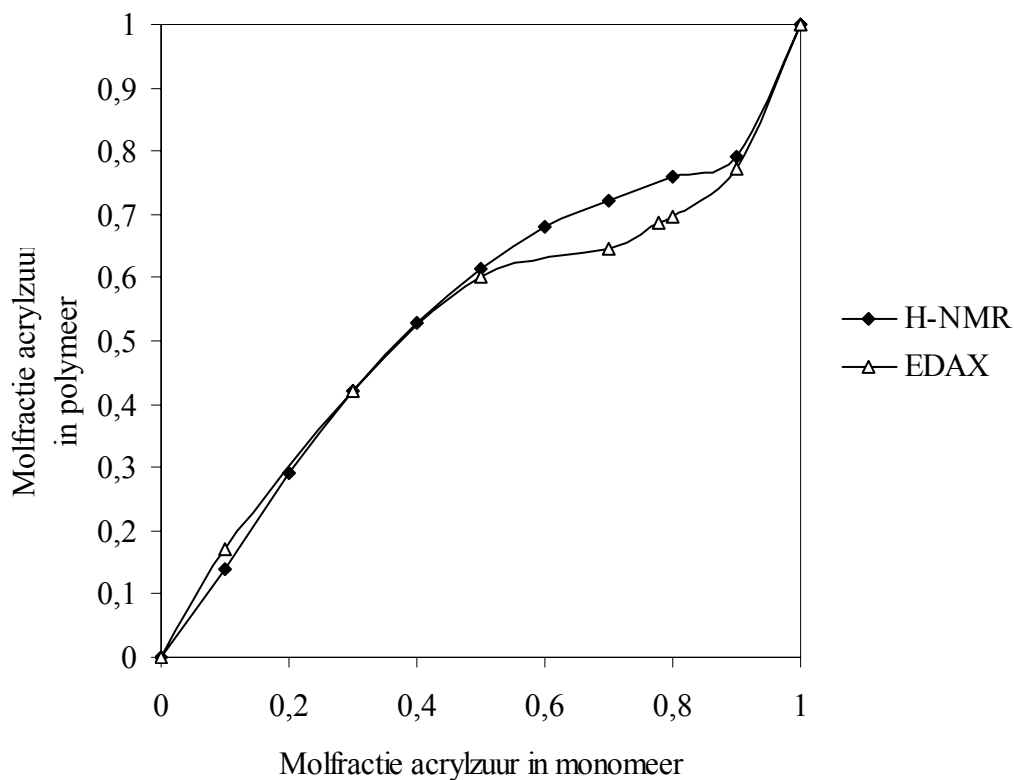
Zowel zwavel- als natriumatomen kunnen met EDAX worden gedetecteerd en gekwantificeerd. Indien het oppervlak wordt behandeld met een NaOH-oplossing, kan de relatieve verhouding Na/S bepaald worden en kan de monomerensamenstelling van het oppervlak berekend worden. In figuur III.51 is de compositie van de homopolymeren ( $^1\text{H-NMR}$ ) als van de enten (EDAX) in functie van de gebruikte monomeersamenstelling weergegeven (pH =7). Hieruit blijkt dat de omzettingsgraad bij de gebruikte methode voldoende lang om de verhouding sulfonaat- en carboxylaatgroepen aan het oppervlak op representatieve wijze te sturen met de monomeercomponenten. Toch dient erop gewezen dat acrylzuur vlugger wordt ingebouwd dan AMPS, zodat de tijdsduur van belichting voldoende lang moet zijn voor efficiënte omzetting.

Zoals verwacht uit de copolymerisatieparameters, is er een azeotrope copolymerisatie mogelijk. De uitgangsverhouding voor deze polymerisatie wordt gegeven door het invoeren

van de corresponderende parameters in de copolymerisatievergelijking:

$$[AAc] / [AMPS] = (r_{AMPS} - 1) / (r_{AAc} - 1) = (0,19 - 1) / (0,74 - 1) = 3,116$$

Deze verhouding vertaalt zich in een molpercentage van 75,7 % acrylzuur in het monomeermengsel, wat in overeenstemming is met de metingen.



Figuur III.51: Bepaling van de chemische structuur van de homopolymeren ( $^1\text{H-NMR}$ ) en de enten (EDAX) in functie van de monomerensamenstelling (pH = 7)

De curves vertonen een relatief hoge omzettingsgraad, zodat de overeenkomst tussen monomerensamenstelling en polymeersamenstelling vrij goed is. Toch moet bij verder onderzoek een voldoende bestralingstijd en bronintensiteit in acht worden genomen en blijft, bij verdere experimenten, een karakterisatie van de chemische structuur aangewezen. Wanneer deze richtlijnen gerespecteerd worden, tonen de gegevens dat de procedure toelaat copolymeren van beide monomeren te enten met een hoge mate aan variatie in polymeerstructuur.

### III.5. Excimeerlaser-ablatie voor het inschrijven van gemodificeerde polyurethanen

#### III.5.1. Inleiding

Recent is er een groeiende interesse om op materiaaloppervlakken geordende patronen (structuren) aan te brengen, die door hun topografie en/of chemische samenstelling een bepaalde functie hebben. Een aantal toepassingen toepassing binnen dit domein situeren zich in de lithografie<sup>255-262</sup>. Voor biomedische toepassing is er interesse om op een biocompatibel oppervlak topografisch en chemische patronen aan te brengen die met proteïnen, nucleïnezuren of cellen plaats specifiek kunnen interageren.

Een reeks technologieën kunnen aangewend worden voor de ontwikkeling van de microstructuren. ‘Embossing’ en ‘injection molding’ laten massaproductie toe, maar zijn ontoereikend voor de ontwikkeling van kleine hoeveelheden, wegens dure maskers en procesoptimalisatie. Ander microstructureringstechnologieën, afkomstig van de standaardprocessen van micro-elektronica en de opto-elektronische industrie zijn beschikbaar: (optische) lithografie, ‘elektron beam’-lithografie<sup>263,264</sup>, etsen, ‘X-ray’-lithografie<sup>265,266</sup>. Over het algemeen hebben deze technieken een lage efficiëntie en een zeer hoge kost, terwijl er specifieke condities worden vereist.

Naast deze technologieën is excimeer-laser-ablatie een sterke flexibele techniek voor het inschrijven (‘patterneren’) van materiaaloppervlakken op microschaal. Excimeer-laserablatie is essentieel een niet-contact-structureringsmethode, die aangewend kan worden in een late fase van een heterogeen ontwikkelingsproces voor oppervlaktestructurering, zoals het introduceren van micro-optische functies op een opto-elektronische toestel. Typische toepassingen van laserablatie zijn ‘via-drilling’ in ‘printing circuit’ borden, het verwijderen van ‘short cuts’ in elektronische circuits, wire stripping<sup>267</sup>, ontwikkeling van ‘waveguides’<sup>268</sup>, microlenzen<sup>269</sup>, ‘alignment’ structuren in polymeren en verwijderen van weefsel in medisch georiënteerde toepassingen<sup>270-272</sup>.

### III.5.2. Excimeerlasers: principes en eigenschappen

Excimeer lasers<sup>273-282</sup> zijn gaslasers, die intense en korte ultraviolette pulsen genereren. Sinds hun ontwikkeling, vanaf 1975, hebben excimeerlasers hoogtechnologische veranderingen ondergaan, waardoor ze een belangrijk instrument geworden zijn voor toepassingen, die een hoge resolutie vereisen. Deze lasers beschikken over een reeks processing vermogens, met gemiddelde vermogens tot 200W, repetitie graden van 1kHz, energieën tot 10J en puls lengtes van 10 tot 250 ns. De meest gebruikte golflengtes zijn 157, 193, 248, 308 en 351 nm

De eerste excimeerlaser werd in 1970<sup>284</sup> gedemonstreerd door een cryogeen vloeibaar xenon monster te pompen met een elektronenstraal. Hierdoor wordt een elektronisch geëxciteerd homonucleair dimeer  $Xe_2^*$  gevormd, dat verantwoordelijk is voor de laseremissie. De eerste excimeerlaser werd ontwikkeld met een halogeengas als actief medium, namelijk de XeBr excimeerlaser<sup>285</sup>. De naam 'excimeer' was oorspronkelijk enkel voorbestemd voor een geëxciteerd dimeer, waarbij het dimeer bestaat uit twee dezelfde atomen, zoals  $Xe_2$ . De heteronucleaire dimeren, zoals  $KrF^*$  en  $XeCl^*$  werden gedefinieerd als 'exciplex'. In de loop der jaren werd de term 'exciplex' niet verder gebruikt en bleef enkel de naam 'excimeer' over. Tegenwoordig worden alle gascomponenten, die in de geëxciteerde toestand gecomplexeerd zijn, maar niet in de grondtoestand, gedefinieerd als excimeren, zoals ook  $HgBr_2$ <sup>286</sup>.

Uit de reeks excimeermoleculen, die gebruikt kunnen worden als actief medium in een laser, zijn er een zestal, die commerciële waarde hebben (Tabel III.9), wegens hoogste operationele efficiëntie en outputvermogens<sup>287</sup>.

Golflengte (nm)	Eximeer	Relatieve pulsenergie
157	$F_2$	0.05
193	ArF	0.6
222	KrCl	0.1
248	KrF	1.0
308	XeCl	0.8
351	XeF	0.5

Tabel III.9: Overzicht van de meest aangewende excimeren met hun corresponderende golflengte en relatieve pulsenergie

Uit de tabel kan men afleiden dat ArF<sup>288</sup>, KrF<sup>289,290</sup> en XeCl<sup>291-193</sup> lasers de hoogste puls energie bezitten, die dan ook het meest worden aangewend.

Excimeerlasers emitteren licht met een kortere golflengte en bezitten dan ook een hogere resolutie dan IR-lasers. De resolutie wordt echter beperkt door diffractie-effecten, waardoor de maximale resolutie gelijk is aan de golflengte van de straling van de laser. Vanwege de hoge energiewaarden van de fotonen worden excimeerlasers industrieel toegepast. De fotonenergie kan variëren van 3,5 tot 8,1 eV (Tabel III.10), wat voldoende is om chemische bindingen te breken (de C-H binding, bijvoorbeeld heeft een bindingsenergie van 3.5eV). CO<sub>2</sub>-lasers daarentegen, kunnen enkel een thermische verandering aan het materiaal veroorzaken.

Laser	Golflengte	Fotonenergie (eV)	Binding	Bindingsenergie (eV)
CO <sub>2</sub>	10,6 μm	0,12	C-H	3,5
Excimeer XeF <sup>294</sup>	351 nm	3,62	H-H	4,6
Excimeer XeCl	308 nm	4,13	O-O	5,1
Excimeer KrF	248 nm	5,13	C-C	6,2
Excimeer ArF	193 nm	6,59	N-O	6,5
Excimeer F <sub>2</sub> <sup>295</sup>	157 nm	8,10	C-N	7,9

Tabel III.10: Frequent gebruikte lasers met hun corresponderende fotonenergieën en enkele representatieve chemische bindingen met hun bindingsenergieën

De interactie van gepulste ultraviolette excimeerfotonen met een substraat leidt tot absorptie van fotonen door valentie-elektronen<sup>296</sup>. De elektronen ondergaan een transitie van de grondtoestand tot een geëxciteerde elektronische toestand. Het substraat ondergaat een ablatieve foto-ontbinding (APD), waarbij de afbraakproducten het oppervlak verlaten met supersonische snelheden<sup>297</sup>.

### III.5.3. Excimeerlaser-ablatie van polymeren

Bij het begin van de jaren '80 ontstond een grote interesse voor de laserablatie van polymeren<sup>298,299</sup>, omdat, onder welbepaalde condities, polymeerablatie weinig of geen thermische schade aanricht rond het bestraald gedeelte. Laserablatie kan zeer efficiënt zijn met hoge laserablatiesnelheden met geringe laserenergie. Ook heeft men, tijdens de polymeerablatie, precieze controle over de ablatiediepte en de spatiële inschrijving<sup>300</sup>.

Efficiënte excimeer-laser-ablatie bij polymeren is afhankelijk van twee factoren. De polymeren moeten een molaire extinctiecoëfficiënt die hoog genoeg is bij de aangewende lasergolflengte. Laserablatie gebeurt enkel indien de energie-densiteit van de laser een bepaalde waarde overschrijdt (drempelwaarde), die meestal begrepen is tussen 10 en 100 mJ/cm<sup>2</sup>.

Principieel kunnen drie stappen onderscheiden worden in de excimeer-laser-ablatie van polymeren :

- absorptie van de straling.
- breking van de bindingen met vorming van gasvormige componenten.
- verwijdering van de afbraakproducten door de volume-expansie.

Voor de ontbinding worden zowel thermische, als niet-thermische effecten beschreven<sup>301-308</sup>. Vooral de vereiste van hoge absorptiecoëfficiënt van het polymeer t.o.v. de golflengte van de laser is bepalend om caviteiten te produceren met goede dimensionale kwaliteiten, zoals scherpe randen, weinig oppervlakteruwheid en vorming van brokstukken naast de caviteiten.

De ablatie-eigenschappen voor diverse excimeerlasers voor een reeks commerciële polymeren werden bestudeerd, o.a. polystyreen, polyimide (Kapton), polyethyleentereftalaat, polycarbonaat en poly(methylmethacrylaat). Sommige van deze polymeren hebben een aantal nadelen, zoals lage gevoeligheid, verkoling tijdens de bestraling, vorming van brokstukken, wat leidt tot contaminatie van het oppervlak en de optiek.



Matsuda en medewerkers beschreven laserablatie van gesegmenteerde polyurethanen voor biomedische toepassingen. Hieruit bleek dat deze polymeren interessante kandidaten zijn om aangewend te worden als substraat voor laserablatie<sup>309</sup>.

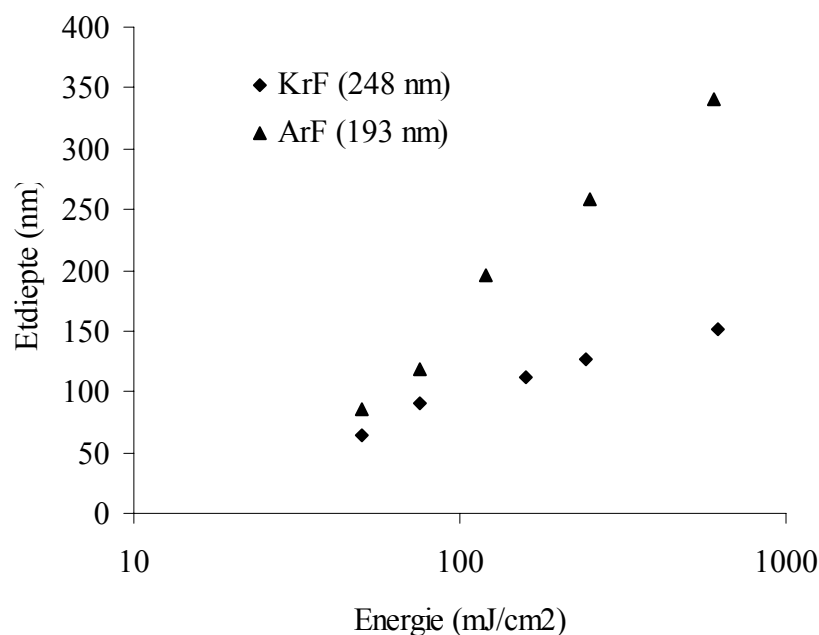
Binnen de context van een ander project in onze onderzoeksgroep werd een reeks gesegmenteerde polyurethanen ontwikkeld met als doel een verband te leggen tussen de chemische structuur van het polymeer en de ablatie-eigenschappen. Op deze manier werd gezocht naar een gesegmenteerd polyurethaan met goede ablatie eigenschappen (geen brokstukvorming, goede dimensionale eigenschappen van de caviteit) t.o.v. ArF- en KrF-excimeerlaser<sup>310</sup>.

In deze studie werd aangetoond dat, tijdens de laser ablatie met een KrF-excimeer-laser, enkel polymeren op basis van een aromatisch diisocyaanat gedefinieerd kunnen worden als hoog absorberende polymeren. Voor de andere polymeren leidde bestraling van de coating tot caviteiten met slechte dimensionale kwaliteit of werd helemaal geen ablatie waargenomen, doch slechts een deformatie bij lage energiedichtheden. Met een ArF-excimeerlaser bleken alle ontwikkelde polymeren gevoelig voor laserablatie, waarbij polymeren op basis van aromatische diisocyanaten de hoogste absorptiecoëfficiënt hadden<sup>311</sup>.

Zeer goede resultaten werden bekomen met een gesegmenteerd polyurethaan op basis van 4,4'-methyleenbisfenyldiisocyaanat, 1,4-butaandiol en een alifatisch polycarbonaatdiol op basis van 1,6-hexaandiol. Om de goede controleerbaarheid van het ablatieproces met dit materiaal te illustreren, wordt figuur III.52 bijgevoegd. Deze toont een duidelijk correlatie tussen de gebruikte energiedensiteit en de bekomen etsdiepte (AFM) voor het aromatisch substraat. Voor verdere resultaten en details wordt verwezen naar de literatuur. Voor het experiment werden telkens 3 pulsen gebruikt met een frequentie van 20 Hz.

Er wordt opgemerkt dat de richtingscoëfficiënten van de curven sterk afhankelijk zijn van de absorptiecoëfficiënten van het materiaal bij de corresponderende golflengten en dat het snijpunt met de X-as de minimale energie-input betreft, om tot ablatie te komen.

Aangezien Chronoflex C 80 aromatisch is en een volledig analoge structuur bezit, is het idee gegroeid om deze gegevens met de ontwikkelde modificatiemethode te combineren.

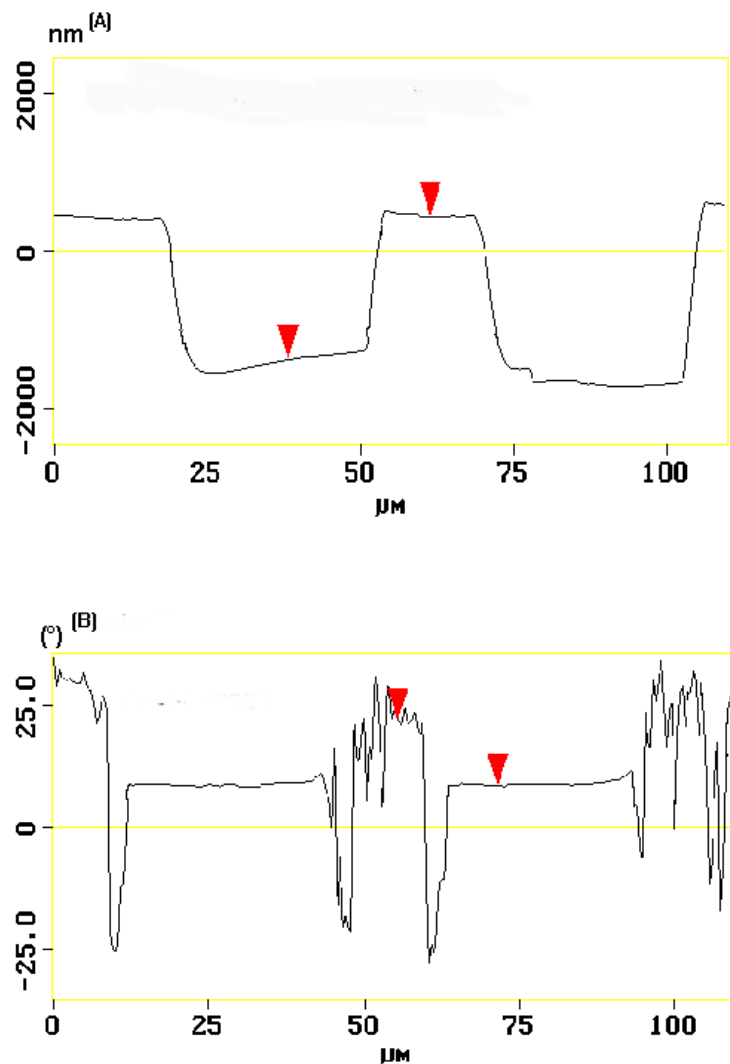


Figuur III.52: Controle over de etsdiepte voor een aromatisch polyurethaan. Bouwstenen 4,4'-(methyleenbisfenyl)diisocyaanat, 1,4-butaandiol en poly(1,6-hexamethyleen)carbonaat (860 Da) in een 2/1/1 verhouding

De laagdikte bij het aanwenden van 2,5 M Am voor de modificatie, kan met Eosine Y als foto-initiator geschat worden op 100 nm. Dit laat vermoeden dat er geen interferentie verwacht wordt, wanneer een bijkomstige laserinschrijving wordt uitgevoerd. De ablatie werd uitgevoerd met een Lumonics Pulse Master 848 (ArF, 193 nm), in combinatie met een molelectron J3 pyroelektrische joulemeter, voor het meten van de energiedensiteit. Voor de ablatieprocedure worden 10 pulsen gebruikt met een frequentie van 20 Hz en een energiedensiteit van 45 mJ/cm<sup>2</sup>.

Figuur III.53 toont dat het polyurethaansubstraat goede ablatieve eigenschappen behoudt, zodat er geen debrisvorming optreedt en de caviteiten een hoge dimensionele kwaliteit behouden. De term debrisvorming wordt gebruikt bij het voorkomen van degradatieproducten (puinresten) aan de randen van de caviteiten na de ablatieprocedure. Een hoge dimensionele kwaliteit duidt aan dat de caviteiten scherp zijn afgebakend en de oppervlakteruwheid op de bodem beperkt blijft.

Bij het gebruik van de ‘tapping mode’, treden interacties op tussen het oppervlak en de tip die resulteren in een faseverschil in vergelijking met de oorspronkelijk opgelegde trilling. Deze interacties zijn verschillend voor verschillende substraten. Vooral de hardheid van de materialen is bepalend. Door het meten van deze ‘phase lag’ of fasehoek verschillen in het XY-vlak kan eveneens een 3D-beeld worden bekomen waarbij de z-as niet meer bestaat uit een hoogte (nm), doch uit een hoekverschil. In figuur III.53 is tevens een doorsnede van het fasebeeld bijgevoegd. Dit illustreert duidelijk het verschil in de hardheid van de materialen tussen de bodem van de caviteiten en het ongeablateerde oppervlak.

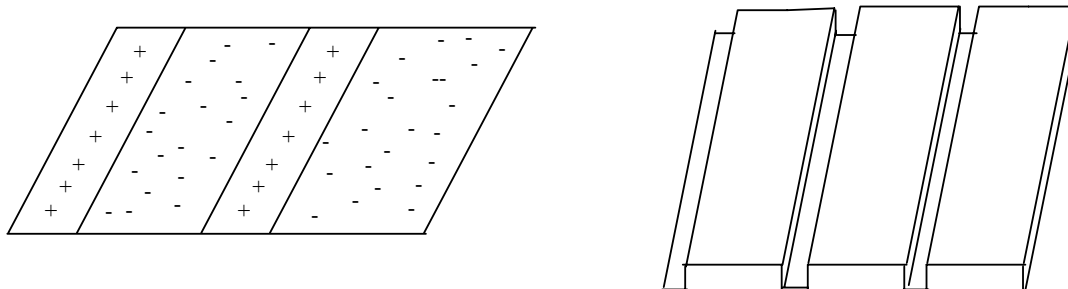


Figuur III.53: Topografische sectie (A) en fasebeeld (B) van ingeschreven Chronoflex C 80 A na modificatie met polyacrylamide

### III.5.4. Oppervlakstructurering van substraten met potentieel nut bij de ontwikkeling van biosensoren

Laser ablatie kan toegepast worden voor de ontwikkeling van een biosensor op basis van gecontroleerde celgroei. Een biosensor is een systeem, bestaande uit een biologisch gevoelige laag, die een analyt kan herkennen en dit kwantitatief kan omzetten in een elektrisch signaal door een juiste combinatie van herkenningslaag en vertaalsysteem.<sup>312</sup> ‘Cell patterning’ wordt in de literatuur omschreven als ‘precieze controle over de celgroei via modificatie van het oppervlaktemateriaal’<sup>313</sup>.

De modificatie van het substraat voor ‘cel patterning’ kan zowel topografisch, als chemisch gebeuren (Figuur III.54). Fysisch-chemische ‘patterning’ refereert naar een substraat met verschillende chemische en/ of elektrische patronen. Bij topografisch ‘patterning’ induceert men een reliëfverandering, zoals groeven op het substraat met behulp van bepaalde technieken.



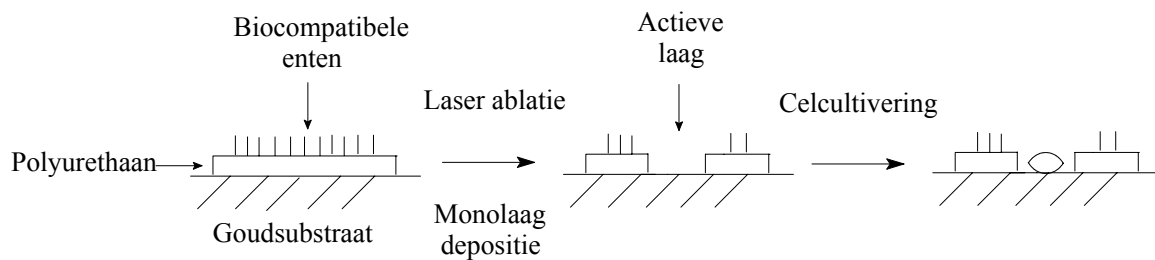
Figuur III.54: Verschillende concepten voor ‘cel patterning’

De trend groeide om een lithografisch proces aan te wenden om microgroeven te creëren. Aan de hand van excimeer-laser-ablatie van polymeren kunnen dergelijke microgroeven verkregen worden onder perfecte controle van de dimensies van de groef. Uit de literatuur<sup>314</sup> blijkt dat de breedte van de groeven een doorslaggevende invloed kan hebben op de gecontroleerde celgroei.

Bij fysisch-chemische ‘patterning’, daarentegen, bezit het substraat verschillende chemische functionaliteiten op zijn oppervlak in gestructureerde vorm. Whitesides<sup>315</sup> toonde aan dat een oppervlak met verschillende ‘self-assembled monolayers’ (SAM’s), aanleiding heeft tot gecontroleerde celgroei, waarbij zoogdiercellen enkel groeiden op een specifiek deel.

Daarnaast bestaan zijn er bioactieve moleculen die specifiek interageren met bepaalde cellen, zoals cel adhesieve proteïnen<sup>316</sup> die arginine-glycine-aspartaat (RGD) sequenties bevatten.

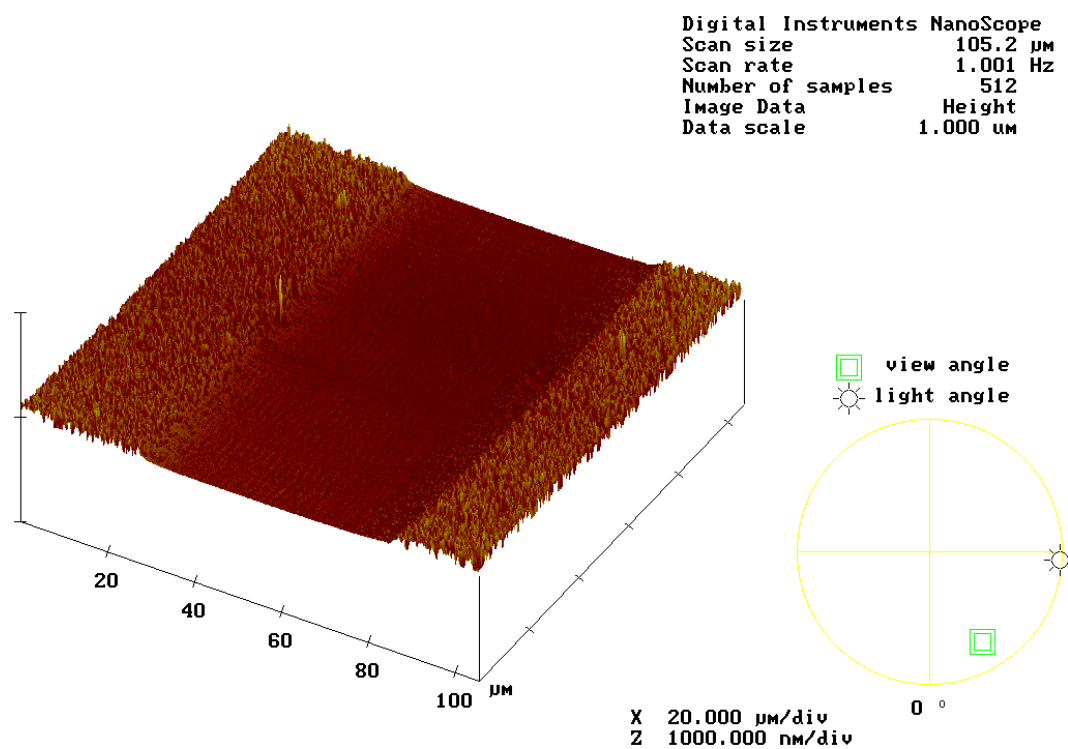
In dit doctoraatswerk werd getracht cellen op een gecontroleerde manier te laten groeien op een substraat door gebruik te maken van de twee beschreven benaderingsmethoden (Figuur III.55).



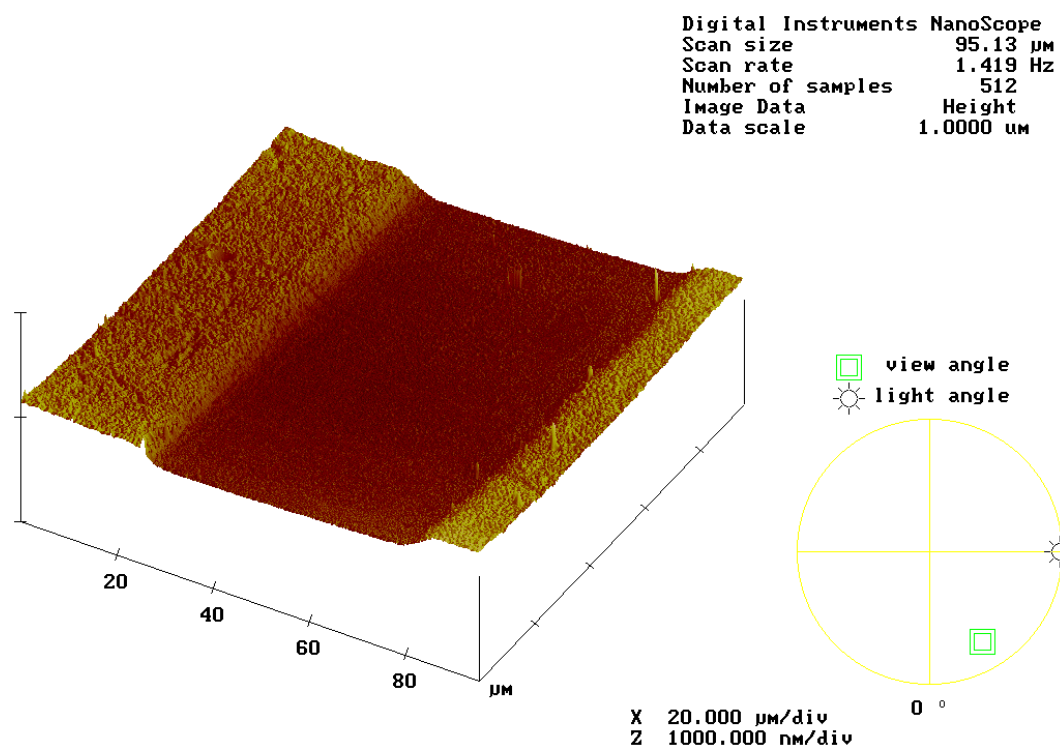
Figuur III.55: Schematische voorstelling van de strategie voor 'cel patterning'.

In eerste instantie werd het polymeerooppervlak aan de hand van een entingsprocedure biocompatibel gemaakt, waardoor belet wordt dat celadhesie optreedt langs de microarrays tijdens de celgroei. In een tweede stap werden 'microarrays' in het substraat gecreëerd met behulp van excimeer-laser-ablatie.

Er werd reeds aangetoond dat de bovenliggende, geënte polyacrylamidelaag niet interfereert met het laserablatieproces bij de behandeling van polyurethaanfilm. Wanneer dit polyurethaan wordt gespincoat op een goudplaatje en vervolgens gemodificeerd met andere monomeren, is het inschrijven aan de hand van laserablatie ook uitvoerbaar. Figuur III.56 toont de gecontroleerde laserinschrijving van een polyurethaanlaag (op goudplaatjes), die voor ablatie gemodificeerd werd met PEG-monoacrylaat (450 Da) en een copolymeer van AMPS en acrylzuur in een 7/2 verhouding. Voor de chemisch modificatie werden, respectievelijk, een concentratie van 1,5 M (PEO-Ac) en een totaalconcentratie van 2,5 M (AMPS en acrylzuur) monomeer gebruikt, in combinatie met triëthanol als co-initiator. Voor de ablatieprocedure (ArF, 193 nm) werden 5 pulsen gebruikt met een frequentie van 20 Hz en een energiedensiteit van 45 mJ/cm<sup>2</sup>. Om aan te tonen met deze procedure toelaat om de caviteitdiepte te beperken tot de hoogte van de entingslaag, werd de laag polyurethaan zo dun mogelijk gespincoat. Dit maakt chemische 'patterning' mogelijk zonder substantiële (micrometer ~ celgrootte-orde) verandering aan de topografie. Er blijkt een perfect inschrijven van het gemodificeerd polyurethaan mogelijk, door het wegablaren van de polymeerlaag tot op het goudsubstraat.



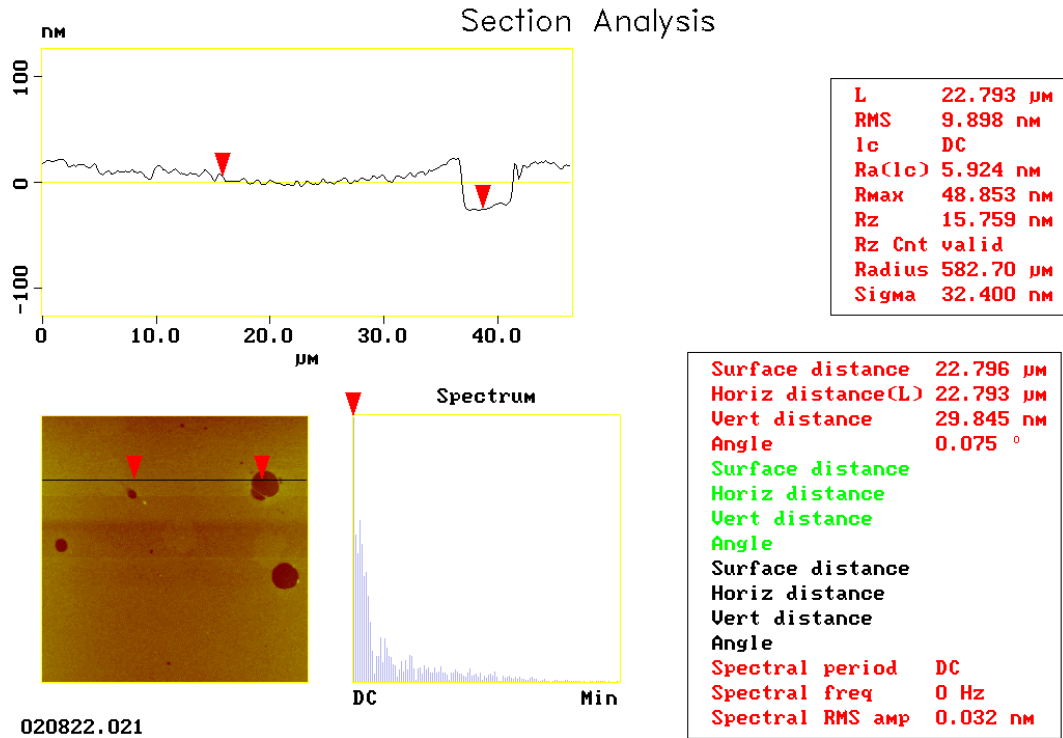
021107.002



021118.003

Figuur III.57: 3D-beeld van gemodificeerd en vervolgens geablateerd polyurethaansubstraat met PEG-monoacrylaat 450 Da (boven) en een copolymeer van AMPS en acrylzuur in een 7/2 molverhouding (onder)

Afhankelijk van de polymeerconcentratie en de snelheid van de spincoater kunnen polymeerfilmen gecoat worden met een dikte tussen de 30 en 250 nm. Hier werd een 1 w/w % dioxaanoplossing gespincoat aan 8000 toeren/min wat resulteert in een laagdikte van circa 30 nm (Figuur III.57).

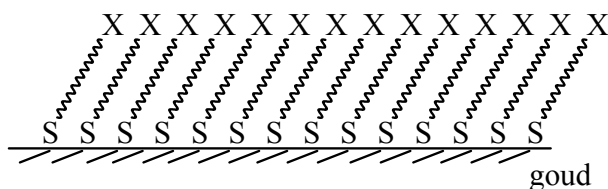


Figuur III.57: Laagdikte na spincoating van Chronoflex C80 A vanuit een 1 w/w % dioxaanoplossing aan 8000 toeren/min

Naast spincoating kan het goudsubstraat bedekt worden via ‘solvent casting’. Bij gebruik van dezelfde polymeerconcentratie (1 w/w %) werden wel dikkere filmen (500 nm) bekomen<sup>310</sup>. Beide methoden kunnen aangewend worden in combinatie met een modificatie van het polymeerooppervlak, gevolgd door laserablatie. Simultaan met chemische ‘patterning’ kan ook de topografie worden gecontroleerd.

Om tot gecontroleerde celgroei te komen, is een methode vereist teneinde de adhesie en de cultivatie van cellen aan het goudoppervlak (vrijgekomen na ablatie) te stimuleren. Immobilisatie van de biomolecule op het vertaalsysteem van een biosensor (goudsubstraat), kan gebeuren via chemisorptie van thiolen.

Het is bekend dat alkaanthiolen ( $\text{HS}-(\text{CH}_2)_n-\text{X}$ ) spontaan chemisorptie ondergaan op een goudsubstraat, waarbij een ‘self-assembled monolayer’ wordt gevormd (Figuur III.58)<sup>317-327</sup>. SAM’s hebben het potentieel om op een reproduceerbare wijze enzymen te koppelen aan het substraat, waarbij men controle heeft over de oriëntatie en de distributie van het enzyme<sup>328</sup>.



Figuur III.58: ‘Self-assembled monolayer’: strategie voor immobilisatie van bioactieve moleculen aan een goudoppervlak

Een goed geordende structuur wordt pas bekomen wanneer de alkyl ketens een bepaalde lengte hebben ( $> 12$ ). De monolaag kan gebruikt worden om een hoge concentratie aan enzymen dicht bij te oppervlak te immobiliseren. Voor het verkrijgen van een monolaag is de concentratie aan alkaanthiol opgelost in een solvent van belang. Door een geschikte keuze van de eindgroep (X) in het alkaanthiol kunnen verschillende componenten gebonden worden aan het substraat<sup>329-339</sup>.

Binnen onze onderzoeksgroep werd deze methodiek op succesvolle wijze toegepast voor het koppelen van meerdere enzymen van een goudsubstraat<sup>310</sup>. Sheardown en medewerkers beschrijven ondermeer dat menselijke endotheelcellen een grote adhesie vertonen voor oppervlakken met geïmmobiliseerde peptiden, zoals cys-cys-arg-arg-gly-asp-try-leu-cys<sup>340</sup>. Van deze gegevens kan gebruik worden gemaakt om cellen te cultiveren in de groeven van het substraat.



### III.6. Besluit

Een methode werd ontwikkeld om commerciële polyurethanen aan het oppervlak te modificeren met behulp van foto-initiatoren, met het oog op het verhogen van hun biocompatibiliteit. Zowel antrachinon-2-sulfonaat (AQS), in combinatie met isopropanol, als Eosine Y, in combinatie met *N*-methyldiëthanolamine, werden bestudeerd. De monomeren, de foto-initiatoren en de co-initiatoren zijn wateroplosbaar, zodat water als solvent werd aangewend.

In de ontwikkelde procedure werd de foto-initiator vooraf geadsorbeerd aan het oppervlak, teneinde de werking ervan te optimaliseren. Het polyurethaanoppervlak werd verzadigd door het in contact te brengen (indompeling) met een oplossing van 0,02 M AQS of 0,005 M Eosine Y, gedurende 16 h. Voorafgaande adsorptie van de initiator liet toe om grote hoeveelheden film te bewerken met één oplossing. Daarbij konden experimentele condities ingesteld worden, die gebruik toelaten bij niet-transparante of zeer dikke films. Dit is het geval wanneer er niet door een geconcentreerde initiatoroplossing dient te worden belicht. AQS vertoonde significant meer affiniteit voor beide substraten dan Eosine. AQS migreert in de diepere lagen van het polymeer, terwijl dit voor Eosine Y veel minder het geval is. De experimentel omstandigheden lieten toe, ondanks een verzadigd oppervlak, toch te bestralen met een homogene lichtabsorptie (brongolflengte voor AQS: 325 nm, Eosine Y: 480 nm).

Wanneer het verzadigd polyurethaanoppervlak in contact gebracht werd met de monomeeroplossing, bleek steeds een gedeelte van de foto-initiator te desorberen, zodat een dynamisch evenwicht bereikt werd. Aldus zijn bij de modificatie steeds een relatief hoge hoeveelheid reactieve radicalen aanwezig in de monomeeroplossing, die een homopolymerisatie induceren.

Als modelmonomeer voor de enting werd acrylamide gebruikt. De invloed van de co-initiatorconcentratie, de monomeerconcentratie en de bestralingstijd werd grondig bestudeerd voor beide foto-initiatoren. Voor AQS bleek een isopropanolconcentratie van 10 vol%, in combinatie met een monomeerconcentratie van 1,0 mol/l en een bestralingstijd van 3 h, te resulteren in een uitstekende modificatie. Met Eosine Y als initiator, werd best gewerkt met een concentratie van 3 vol% *N*-methyldiëthanolamine (of triëthanolamine), 2,5 M acrylamide en 3 h bestraling. In beide gevallen werd de statische contacthoek herleid tot 31°, en werd er

in het ATR-IR-spectrum een dubbele piek waargenomen bij  $1660\text{ cm}^{-1}$  and  $1615\text{ cm}^{-1}$ , karakteristiek voor een met polyacrylamide gemodificeerd oppervlak. De entensiteit was veel hoger bij gebruik van AQS, omwille van de efficiëntere activiteit van het antrachinon en de grootte-orde van adsorptie, die voor Eosine Y veel lager was. Het substraat (Chronoflex C werd gemodificeerd met Eosine Y, Chronoflex AL met AQS) was voor de resulterende entingsdensiteit van minder belang, daar het oppervlak hoofdzakelijk bestond uit het zachte segment (ATR-IR), wat voor beide materialen hetzelfde was.

Wellicht grijpt de modificatie plaats door onttrekking van het H-atoom in  $\alpha$ -positie ten opzicht van de carbonaatfunctie. Voor beide initiatoren zijn er aanwijzingen dat het modificatiemechanisme geschiedt door de combinatie van groeiende ketens in de monomeeroplossing. Dit impliceert dat een minimum bestralingsperiode vereist is, ten gevolge van de resulterende inductieperiode. Een bestralingstijd van 3 h was voldoende om tot een volledige bedekking van het substraat te komen.

De laagdikte van de enting door beide foto-initiatoren was te gering om een invloed uit te oefenen op de bulkeigenschappen van het polymeer. Uit een topografische analyse door middel van AFM bleek tevens dat, in overeenstemming met de entingsdensiteit, de ruwheid na de modificatie beperkt bleef bij het gebruik van AQS. Voor het systeem Eosine Y / *N*-methyl-diëthanolamine was de topografische verandering nog geringer.

De dikte van de laag polyacrylamide, bij het aanwenden van een monomeerconcentratie van  $2,5\text{ mol/l}$ , kon voor Eosine Y als foto-initiator geschat worden op  $100\text{ nm}$ . Dit is een lagere entingsdensiteit, met corresponderende ruwheid, dan met AQS (laagdikte enkele  $\mu\text{m}$ ). Eosine Y werd verder toegepast voor de enting van monomeren zoals methoxypolyethyleenoxide-acrylaat ( $450\text{ Da}$ ) en copolymeren van acrylzuur en 2-acrylamido-2-methylpropane-sulfonzuur.

De enting van het polyurethaansubstraat met het polyethyleenoxide-acrylaat of AMPS, resulteerde in een hydrofilisering van het oppervlak, wat zich uitte in een verlaging van de statische contacthoek tot respectievelijk,  $40^\circ$  en  $38^\circ$ . De laagdikte met deze monomeren bleef in de juiste condities beperkt tot de submicrometerschaal ( $100 - 200\text{ nm}$ ). Zelfs bij zeer hoge concentraties bleef de ruwheid binnen de aanvaardbare grootteorde van  $1\text{ }\mu\text{m}$ . Er werd ook aangetoond dat de procedure het mogelijk maakt om copolymeren van acrylzuur en AMPS,

met een gecontroleerde samenstelling te enten, wat belangrijk is voor de sturing van de anti-coagulatieve en anti-inflammatoire karakteristieken van het oppervlak.

In een laatste deel van het onderzoek werd de invloed van de modificatie op de goede laser ablatieve eigenschappen (ArF excimer laser) van het aromatische Chronoflex C polyurethaan onderzocht. Hierbij werd aangetoond dat het polyurethaan, zelfs na modificatie, goede ablatieve eigenschappen behoudt, zodat er geen brokstukvorming optreedt en de caviteiten een hoge dimensionale kwaliteit bezitten.

Door lichtabsorptie homogeen te houden, kan worden belicht doorheen de monomeeroplossing in plaats van door het polymeersubstraat. Hierdoor kunnen goudplaatjes worden gespincoat met het polyurethaan en op gecontroleerde wijze worden geënt. Met de combinatie van een chemische modificatie van het polymeeroppervlak en een daaropvolgende laserablatie, werd aangetoond dat, simultaan met een chemische ‘patterning’, ook de topografie van het substraat kan worden gestuurd. Deze stuurbaarheid over beide facetten van een ingeschreven substraat, door de combinatie van enting gevolgd door laser ablatie, is opmerkelijk in de groeiende interesse om op materiaaloppervlakken geordende patronen (structuren) aan te brengen, die door hun topografie en/of chemische samenstelling een bepaalde functie hebben. Het kan een initiële stap vormen in het proces om de plaatselijke groei van cellen te controleren.

### III.7. Referenties

1. Nickel J.C., Gristina A.G., Costerson J.W., *Can. J. Surgery*, 28, 1985, 50.
2. Anwar H., Dasgupta M., Costerton J.W., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 34, 1990, 2043.
3. Arciola C.R., Radin L., Alvergnà P., Cenni E., Pizzoferrato A.; *Biomaterials*, 14, 1993, 1161.
4. Gristina A.G., *Science*, 237, 1987, 1588.
5. Paulsson M., Gauda L., Larm O., Ljungh H., *J. Biomater. Res.*, 28, 1994, 311.
6. Fabrizio-Homan D.J., Cooper S.L., *J. Biomater. Res.*, 25, 1991, 935.
7. Klee H., Höcker H., *Adv. in Polym. Sci.*, 8, 1998, 14.
8. Uyama Y., Kato K., Ikada Y., *Adv. Polym. Sci.*, 137, 1998, 1.
9. Han D.K., Park K.D., Ryu G.H., Kim U.G., Min B.G., Kim Y.H., *J. Biomed. Mater. Res.*, 30, 1996, 23.
10. Orban J.M., Chapman T.B., Wagner W.R., Jankowski R., *J. Polym. Sci. Part A., Polym. Chem.*, 37, 1999, 3441.
11. Lee H.J., Matsuda T., *J. Biomed. Mater. Res.*, 47, 1999, 564.
12. Stern T., Penhasi A., Cohn D., *Biomaterials*, 16, 1995, 17.
13. Bergenbreiter D.E., *Chem. Mod. Surface*, 1992, 133.
14. Bamford C.H., Al-Lamee K.G., *Polymer*, 35, 1994, 2844.
15. Doué I.L.J., Mermilliod N., Gandini A., *J. Appl. Polym. Sci.*, 56, 1995, 33.
16. Zhang L., Liu Z., Yang N., Zhang A., *Zhongguo Fangzhi Daxue Zuebao*, 21, 1995, 88.
17. Pulat M., Babayigit D., *Polym. Test.*, 20, 2001, 209.
18. Novak I., Florian S., *J. Mater. Sci. Lett.*, 14, 1995, 1021.
19. Qui Y.X., Klee D., Plüster W., Severich B., Höcker H., *J. Appl. Polym. Sci.*, 61, 1996, 2373.
20. Buchenska J., *J. Appl. Polym. Sci.*, 58, 1995, 1901.
21. Fouassier J.P., *Photoinitiation, Photopolymerisation and Photocuring*, Hanser/Gardner Publications, 1995.
22. Lohse F., Zweifel H., *Adv. Polym. Sci.*, 78, 1986, 62.
23. Crivello J.V., *Adv. Polym. Sci.*, 62, 1984, 1.
24. Turro N.J., in 'Modern Molecular Photochemistry', Benjamin/Cummings : Menlo Park, CA, 1978,
25. Wayne R.P., in 'Principles and Applications of Photochemistry', Oxford Sciences and Publications, Oxford, 1988.

26. Gilbert A., Baggott J., in 'Essentials of Molecular Photochemistry', Blackwell Science Publishers, London, 1991.
27. Dietliker K.K., in 'Chemistry and Technology of UV & EB formulation for Coatings, inks & Paints: Vol III – Photoinitiators for Free Radical and Cationic Polymerisation', Oldring P.K.T. (Ed), Sita Technology., London, 1991.
28. Fouassier J.P., in 'Focus on Photophysics and Photochemistry', Rabek J.F. (Ed), CRC Press, Boca Raton, Florida, 1989.
29. Schnabel, W., in 'Lasers in Polymer Science and Technology: Applications', Fouassier J.P., Rabek J.F. (Eds), CRC Press, Boca Raton, Florida, 1990.
30. Fouassier J.P., in 'Radiation Curing in Polymer Science and Technology: 1', Fouassier J.P., Rabek J.F. (Eds), Elsevier, London, 1993.
31. Gour H.A., Groenenboom C.J., Hageman H.J., Hakwoort G.T.M., Osterholl P., Overeem T., Polman R.I., Van Des Werf S., *Macromol. Chem.*, 185, 1984, 1795.
32. Heine H.G., *Tetrahedron Lett.*, 47, 1972, 4755.
33. Sander M.R., Osborn C.L., *Tetrahedron Lett.*, 52, 1972, 415.
34. Kirchmayer R., Berner G., Rist G., *Farbe Lack*, 3, 1980, 224.
35. Eichler J., Herz C.P., Naito I., Schnabel W., *J. Photochem.*, 12, 1980, 225.
36. Bauman H., Timpe H.J., Zubarev V.E., Fok N.V., Melnikov M.Y.J., *Photochem*, 30, 1985, 487.
37. Dietliker K., Rembold M., Rist G., Rutsch W., Sitek F., *Radcure Europe 87, Conf. Proc. 3<sup>rd</sup> 3/37, Assoc. Finish Processes SME, Dearborn MI 1987.*
38. Christensen J.E., Jacobine A.F., Scanio C.J.V., *Radiation Curing*, 8, 1980, 1.
39. Fouassier J.P., Loughnot D.J.J., *Chem. Soc., Faraday trans. I.*, 83, 1987, 2935.
40. Borer, A., Kirchmayer R., Rist G., *Helv. Chim. Acta*, 61, 1978, 305.
41. Berner G., Kirchmayer R., Rist G., *J. Oil Am. Chem. Soc.*, 61, 1978, 105.
42. Berner G., Rist G., Rutsch W., Kirchmayer R., *Radcure Basel, Technical Paper, FC85-466, SME Ed, Dearborn MI, 1985.*
43. Li Bassi G., Cadona L., Broggi F., *Radcure 86, Technical Paper, FC4-27, SME Ed, Dearborn MI, 1986.*
44. Bartmann E., Ohngemach J., German Patent 3,921,459, 1991.
45. Schuster D.I., Goldstein M.D.J., *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 1973, 986.
46. McGinniss V.D., Dusek D.M., *Polym. Prep.*, 15, 1974, 480.
47. Turro N.J., in 'Modern Molecular Photochemistry' Benjamin/Cummings : Menlo Park, CA, 1978, p167.

48. Davis M.J., Doherty J., Godfrey P.N., Green P.N., Yung Y.R.A., Parrish M.A., *J. Oil Color Chem. Soc.*, 11, 1978, 256.
49. Meier K., Zweifel H.J., *J. Photochem.*, 35, 1986, 353.
50. Allen N.S., Catalina F., Green P.N., Green W.A., *Eur. Polym. J.*, 22, 1986, 347.
51. Allen N.S., Catalina F., Moghaddam B., Green P.N., Green W.A., *Eur. Polym. J.*, 22, 1986, 347.
52. Hutchinson, J., Ledwith A., *Adv. Polym. Sci.*, 14, 1974, 49.
53. Ledwith A., Ndaalio G., Taylor A.R., *Macromolecules*, 8, 1975, 1.
54. McGinnis V.D., *Photochem. Sci. Eng.*, 23, 1979, 124.
55. Duthaler R., Finter J., Ramanatan V., *Eur. Pat.* 298,031, 1989.
56. Hamity M., Scaiano J.C., *J. Photochem.*, 4, 1975, 229.
57. Pouliquen L., Thesis Lille, 1991.
58. Oster G., Shibata O., *J. Am. Chem. Soc.*, 26, 1957, 233.
59. Kubota H., Ogiwara Y., *J. Polym. Sci., Part C.: Polym. Lett.*, 19, 1981, 457.
60. Allmer K., Hult A., Ranby B., *J. Polym. Sci., Part A.: Polym. Chem.*, 26, 1988, 2099.
61. Tazuke S., Kimura H., *Macromolec. Chem.*, 179, 1978, 2603.
62. Ranby B., Gao Z.M., *Polym. Prep., (Am. Chem. Soc. Dev. Polym. Chem.)*, 27, 1986, 38.
63. Yang W.T., Ranby B., *Polym. Bull.*, 37, 1996, 89.
64. Yang W.T., Ranby B., *Eur. Polym. J.*, 35, 1999, 1557.
65. Xing C.M., Deng J.P., Yang W.T., *Polym. J.*, 11, 2002, 801.
66. Ma H., Davis R.H., Bowman N., *Polymer*, 42, 2001, 8333.
67. Kubota H., Murata Y., Ogiwara Y., *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed*, 11, 1973, 485.
68. Trettinnikov O.N., Ikada Y., *Macromolecules*, 30, 1997, 1086.
69. Martin I.J., Wang Z., *J. Phys. Chem.*, 99, 1995, 2833.
70. Kubota H., Koike N., Ogiwara Y., *J. Polym. Sci., Part C. : Polym. Lett.*, 25, 1987, 273.
71. Zhang P.Y., Ranby B., *J. Appl. Polym. Sci.*, 40, 1990, 1647.
72. Yang W.T., Ranby B., *Macromolecules*, 29, 1996, 3308.
73. Kubota H., Ogiwara Y., *J. Appl. Polym. Sci.*, 43, 1991, 1001.
74. Deng J.P., Yang W.T., *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, 39, 2001, 3246.
75. Kubota H., Nobuyuki Y., Ogiwara Y., *J. Appl. Polym. Sci.*, 39, 1990, 1231.
76. Kubota H., Koyama M., *J. Appl. Polym. Sci.*, 63, 1997, 1635.
77. Decker C., Zahoulli K., *Macromol. Symp.*, 129, 1998, 99.
78. Yu J.J., Ryu S.H., *J. Appl. Polym. Sci.*, 73, 1999, 1733.

79. Lei X.J., Gao J., Zhou R., *Polym. Int.*, 49, 2000, 1492.
80. Eckert A.W., Grobe D., Rothe U., *Biomaterials.*, 21, 2000, 441.
81. Ranby B., *J. Adhes. Sci. Techn.*, 9, 1995, 599.
82. Ranby B., *J. Adhes. Sci. Techn.*, 19, 1999, 337.
83. Ogata Y., Takagi K., Fujii Y., *J. Org. Chem.*, 37, 1972, 4026.
84. Geuskens G., Etoc A., Di Michele P., *Eur. Polym. Journal*, 36, 2000, 265.
85. Pinchuck L., *J. Biomater. Sci, Polym. Edn*, 6, 1994, 225.
86. Tazuke S., Matoba K., Kimura H., Okada T., *ACS Symposium. Series, Modification of Polymers*, Am. Chem. Soc., 121, 1980, 217.
87. Tazuke S., *Ploym. Plast. Techn. Eng.*, 14, 1980, 107.
88. Zhang P.Y., Ranby B., *J. Appl. Polym. Sci.*, 43, 1991, 621.
89. Kubota H., *J. Appl. Polym. Sci.*, 41, 1990, 689.
90. Kubota H., *J. Appl. Polym. Sci.*, 49, 1993, 1717.
91. Ogiwara Y., Koike N., Kubota H., *J. Appl. Polym. Sci.*, 35, 1988, 1473.
92. Wilkinson F., *J. Phys. Chem.*, 66, 1962, 2569.
93. Anderson D.G., Davidson R.S., Elvery J.J., *Polymer*, 37, 1996, 2477.
94. Bloch H., Ledwith A., Taylor A.R., *Polymer*, 1071, 12, 271.
95. Hutchington J., Lambert M., Ledwith A., *Polymer*, 14, 1973, 250.
96. Droste W., Scharf H.D., Korte F., *Liebiggs Ann. Chem*, 71, 1969, 724.
97. Li Bassi G., *Double Liaisons – Chemie des Peintures*, 32, 1985, 361.
98. Scranton A.B., Bowman C.N., in ‘*Photopolymerisation: Fundamentals and Applications*’, ACS, New Orleans, 1996.
99. Hatchard, G.G., Parker C.A., *Trans. Faraday Soc.*, 57, 1961, 1093.
100. Chaberek S., Allen R.J., *J. Phys. Chem.*, 69, 1965, 647.
101. Levinos S., US Patent 4012256, 1977.
102. Rust J.B., US patent 3649459, 1972.
103. Kuestermann E., Timpe H.J., Gabert K., Schuelert H., *Wiss. Zeitschr. TH leuna Merseburg*, 29, 1987, 287.
104. Goldberg G.M., Allen R.J., US Patent 3607691, to Technical Operations Inc., 1971.
105. Hageman H., *Prog. Org. Coatings.*, 13, 1985, 123.
106. Jana A.K., *J. Photochem. Photobiol. – Part A: Photochem.*, 132, 2000, 1.
107. Lacour J.P., Castanet J., Boutte P., Ortonne J.P., *Arch .Pediatry*, 6, 1999, 631.
108. Gurr E., in ‘*Staining animal Tissues*’, Leonard Hill, London, 1962, 1.

109. Pearse A.G.E., in 'Histochemistry', Churchill Livingstone, Edinburg/London – UK, 1980, 373.
110. Cohn H.J., in 'Biological Stains', Humphrey Press, New York, 1936, p131.
111. Ursel I., *Acta Histochem*, 4, 1957, 47.
112. Frable W.J., *Sem. Rep. Med.*, 4, 1982, 161.
113. Waheed A.A., Gupta P.D., *Anal. Biochem.*, 233, 1996, 249.
114. Waheed A.A., Gupta P.D., *J. Biochem. Biophys.*, 42, 2000, 125.
115. Waheed A.A., Gupta P.D., *Anal. Biochem.*, 275, 1999,
116. Waheed A.A., Rao K.S., Gupta P.D., *Anal. Biochem.*, 287, 2000, 73.
117. Gao H.W., Zhao J.F., *Austr. J. Chem.*, 55, 2002, 767.
118. Hill West J.L., Chowdhury S.M., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 91, 1994, 5967.
119. West J.L., Hubbell J.A., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 93, 1996, 13188.
120. An Y., Hubbell J.A., *J. Control. Rel.*, 64, 2000, 205.
121. Cruise G.M., Hegre O.D., *Cell Transplant.*, 8, 1999, 293.
122. Lyman M.D., Melanson D., *Biomaterials*, 17, 1996, 359.
123. Shawney S., Pathak C.P., Hubbell J.A., *Macromolecules*, 26, 1993, 581.
124. Slepian M. Hubbell J.A., *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 24, 1997, 11.
125. Hubbell J.A., *J. Control. Rel.*, 39, 1996, 305.
126. Cohen S.G., Parola A., Parson G.H.Jr., *Chem. Rev.*, 73, 1973, 141.
127. Bartolomew R.F., Davidson R.S., *Chem. Commun. (1971)* 1174.
128. Bartolomew R.F., Davidson R.S., *J. Chem. Soc. C. (1971)* 2342.
129. Bartolomew R.F., Davidson R.S., *J. Chem. Soc. C. (1971)* 2347.
130. Bartolomew R.F., Davidson R.S., Lambeth P.D., *J. Chem. Soc. C.*, 1972, 577.
131. Davidson R.S., Lambeth P.D., Santhanam M., *J. Chem. Soc. C.*, 1972, 2351.
132. Davidson R.S., Santhanam M. *J. Chem. Soc. C.*, 1972, 2355.
133. Padon K.S., Scranton A.B., *J. Pol. Sci. Part A: Pol. Chem.*, 39, 2001, 715.
134. Chesneau E., Fouassier J.P., *Angew. Makromol. Chem.*, 135, 1985, 41.
135. Fisher J.P., Dean D., Engel P.S., Mikos G.A., *Annu. Rev. Mater. Res.* 31, 2001, 171.
136. Orban J.M., Faucher K.M., Dluhy R.A., Chaikof L., *Macromolecules*, 33, 2000, 4205.
137. Zhao J.B., Qiu K.Y., *J. Macromol. Sci.: Pure and Appl. Chem.*, A33(11), 1996, 1675.
138. Roy P., Kumar A., *Pol. Eng. and Sci.*, 31, 1991, 1001.
139. Ruckert D., Geuskens G., Fondu P., Van Erum P., *Eur. Pol. J.*, 31, 1995, 431.
140. Ruckert D., Geuskens G., *Eur. Pol. J.*, 32, 1996, 201.
141. Pulat M., Babayigit D., *Pol. Test.*, 20, 2001, 209.



142. Collinson E., Dainton F.S., McNaughton G.S., *Trans. Far. Soc.*, 53, 1957, 477.
143. Collinson E., Dainton F.S., McNaughton G.S., *Trans. Far. Soc.*, 53, 1957, 489.
144. Dainton F.S., Tordoff M., *Trans. Far. Soc.*, 53, 1957, 499.
145. Imamura K., Asai M., Tazuke S., *Macrom. Chem.*, 174, 1973, 91.
146. Baer M., Caskey J.A., Fricke A.L., 158, 1972, 27.
147. Giz A., Giz H.C., Alb A., Brouseau J.L., Reed W.R., *Macromolecules*, 34, 2001, 1180.
148. Ziani-Cherif H., Abe Y., Imachi K., Matsuda T., *J. Biomed. Mat. Res.*, 59, 2002, 386.
149. Fujimoto K., Tadokoro H., Ueda J., Ikada Y., *Biomaterials*, 14, 1993, 442.
150. Davidson R.S., Goodin J.W., *Eur. Pol. J.*, 18, 1982, 597.
151. van Wachem P.B., Blauw E.H., de Vries-Hospers H.G., Geerders B.P., Woloszko J., Verhoeven M.L.P.M., Hendricks M., Cahalan P.T., van Luyn M.J.A., *J. Biomed. Mat. Res.*, 41, 1998, 142.
152. Ichijima H., Kobayashi H., Ikada Y., *J. Cataract. Refract. Surgery*, 18, 1992, 395.
153. Lee J.H., Lee H.B., Andrade J.D., *Prog. Pol. Chem.*, 20, 1995, 1043.
154. Bailey F.E., Koleske J.Y., in 'Polyethyleneoxide', Acad. Press, NY, 1976.
155. Molyneux P., in 'Water Soluble Synthetic Polymers – Properties and Behaviour', CRC press, Boca Raton, Florida, 1983.
156. Kjellander R., Florin E., *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, 77, 1981, 2053.
157. Bailey F.E., Koleske J.Y., in 'Non-Ionic Surfactants: Physical Chemistry', Schick M.J., (Ed), Marcel Dekker, New York, 1987.
158. Nagaoki S., Mori Y., Tanzawa T., Kikuchi Y., Inagaki F., Yokota Y., Nioshiki Y., *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Org.*, 33, 1987, 76.
159. Mori Y., Nagaoki S., *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Org.*, 28, 1982, 459.
160. Andrade J.D., Nagaoki S., Cooper S.L., Okano T., Kim S.W., ASAJO J., 10, 1987, 75.
161. Breen J., van Duijijn D., De Bleijser J., Leyte J.C., *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.*, 90, 1986, 1112.
162. Andrade J.D., *Med. Instrum.*, 7, 1973, 110.
163. Coleman D.L., Gregonis D.E., Andrade J.D., *J. Biomed. Mater. Res.*, 16, 1992, 381.
164. Eldrup-Jorgensen J., Mackey W.C., Connolly R.J., McCullough J.L., Ramsberg K., Gavis V., O'Donnell T.F., Callow A.S., *Am. J. Surgery*, 150, 1985, 185.
165. Christenson J.T., Megerman J., Hanel K.C., L-Italien G.J., Strauss H.W., Abbott W.M., *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Org.*, 27, 1981, 188.
166. Sato T., Ruch R., in 'Stabilization of Colloid Dispersions by Polymer Adsorption', Marcel-Dekker, New York, 1980.

167. Hesselinck F.T., J. Phys. Chem., 75, 1971, 65.
168. Hermans J., J. Phys. Chem., 77, 1982, 2193.
169. Knoll D., Hermans J., J. boil. Chem., 258, 1983, 5710.
170. Crawshaw H.M., Quist W.C., Serrallach E., Valeri C.R., Logerfo F.W., Arch. Surg., 115, 1980, 1280.
171. Lyman D., Albo D., Jackson R., Knutson K., Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Org., 23, 1977, 253.
172. Zhang F., Kang E.T., Neoh K.G., Wang P., Tan K.L., Biomaterials, 22, 2001, 1541.
173. Chen Y., Kang E.T., Neoh K.G., Wang P., Tan K.L., Synthetic Metals, 110, 2000, 47.
174. Ishihara K., Nakabayashi N., Fukumoto K., Aoki J., Biomaterials, 13, 1992, 145.
175. Ishihara K., Takayama R., Nakabayashi N., Fukumoto K., Aoki J., Biomaterials, 13, 1992, 235.
176. Noh I., Hubbell J.A., J. Pol. Sci., Pol. Chem., 35, 1997, 3467.
177. Noh I., Goodman S.L., Hubbell J.A., J. Biomat. Sci., 9, 1998, 407.
178. Ivanchenko M.I., Kulik E.A., Ikada Y., ACS Symposium Series, 602, 1995, 463.
179. Lee J.H., Jeong B.J., Lee B.H., J. Biomed. Mat. Sci., 34, 1997, 105.
180. Qui Y.X., Klee D., Plüster W., Severich B., Hocker H., J. Appl. Pol. Sci., 61, 1996, 2373.
181. Freij-Larson C., Jannasch P., Wesslén B., Biomaterials, 21, 2000, 307.
182. K. Fujimoto, H. Tadokoro, Y. Ikada, Biomaterials 14, 1993, 442.
183. Reed A.M., Potter J., Szycher M., J. Biomater. App., 1994, 8, 210.
184. Szycher M., Reed A.M., Siciliano A.A., J. Biomater. App., 1991, 6, 110.
185. Stokes K., McVenes R., Anderson J.M., J. Biomater. App., 1995, 9, 321.
186. Doctoraat Siska Corneilli, U.Gent, 1998.
187. AMPS ® Bibliografie, The Lubrizol Compagny, <http://www.lubrizol.com>.
188. WO 98/19311, (1997) Perrault J.J. Cardtronics Systems Inc.
189. US 4,581,821 Calahan P.T., Coury A.J., Medtronic Inc.
190. US 5,674,275 Mdruk M.J., Tang J., Graphics Control Corp.
191. US 4,909,244 Quarfoot A.J., Hyla P.H., Patience D., The Kendall Company.
192. US 5,480,717 Kundel N.K., Johnson and Johnson Consumer Product Inc.
193. US 4,300,820 Shah K.R., The Kendall Company
194. US 4,593,053 Jevne A.H., Vegoe B.R., Holmblad C.M., Cahalan P.T., Medtronic Inc.
195. US 4,768,523 Calahan P.T., Jevne A.H., Coury A.J., Kallok M.J., Lifecore Biomedical Inc.

196. US 5,278,200 Coury A.J. Keogh J.R., Hobot C.M., Howland W., Medtronic Inc.
197. US 5,429,618 Keogh J.R., Medtronic Inc.
198. US 5,344,455 Keogh J.R., Hobot C.M., Eaton J.W., Jevne A.H., Bergan M.A., Medtronic Inc.
199. US 4,412,024 Klein K., Bator P.E., Pact H.H., Henkel Corporation.
200. US 4,695,453 Tuominen F.W., Maier H.K., Howland W.W., Henkel Corporation.
201. US 4,891,216 Kross R.D., Zamojcin C.A., Alcide Corporation.
202. US 4,126,631 Lundmark L.D., Melby A., Chun H., General Mills Chemicals Inc.
203. Yu J., Nordman Montelius M., Paulsson M., Gouda L., Montelius L., Ljungh H.; *Biomaterials*, 1994, 15, 805.
204. Park K.D., Okano T., Norjiri G., Kim S.W., *J. Biom. Mater. Res.*, 1988, 22, 977.
205. Hsu L.C., *Perfusion*, 6, 1991, 45.
206. Kang I., Kwon O.H., Lee Y.M., Sung Y.K., *Biomaterials*, 17, 1996, 841.
207. Ito Y., Liu L.S., Imanishi Y., *J. Biomed. Mater. Res.*, 25, 1991, 99.
208. H.A. Kricheldorf, *Handbook of Polymer Synthesis*, Marcel Dekker Inc., Part A, Chapter 4, pp 259, 1992.
209. Ünal H.I., Rostamlou M., Sanli O., *J. Macromol. Sci. : Pure and Appl. Chem.*, A35(9), 1998, 1541.
210. Sanli O., Pulat E., *J. Appl. Pol. Sci.*, 47, 1993, 1.
211. Sanli O., Pulat E., *J. Appl. Pol. Sci.*, 62, 1996, 1161.
212. Xue J., Wilkie A.C., *J. Pol. Sci., Part A: Pol. Chem.*, 33, 1995, 1019.
213. Andrade J.D., Smith L.M., Gregoris D.E., in ‘Surface and Interfacial Aspects of Biomedical Polymers, Vol. 1: Surface Chemistry and Physics’, Andrade J.D., Plenum Press, New York, 1985, 249.
214. Pullen G.K., Allen N.S., Edge M. Weddell I., Swart R., Catalina F., Navaratman S., *Eur. Pol. J.*, 32, 1996, 943.
215. Lacowicz J.R., in ‘Principles of Fluorescence Spectroscopy’, Plenum Press, NY, Vol 9, 1985.
216. Trommsdorff V.E, Köhle H., Lagally P., *Macromol. Chem.*, 1, 1947, 169.
217. Papirer E., Nguyen V.T., *Angew. Makromol. Chem.*, 28, 1973, 31.
218. Lovell L.G., Newman S.M., Donaldson M.M., Bowman C.N., *Dental Mat.*, 19, 2003, 458.
219. Jo S., Park K., *Biomaterials*, 21, 2000, 605.
220. Command Reference Manual Nanoscoop IIIa, Digital Systems.

221. Bick R.L., *Comm. Bleed. Clott. Disorder*, 78, 1994, 635.
222. Pixley R.A., Schapira M., Colman R.W., *Blood*, 66, 1985, 198.
223. Bjork I., Lindhal U., *Mol. Cel. Biochem.*, 48, 1982, 161.
224. Tanzi, M.C., Barozzi C., Teighi G., Ferrara R., Casini G., Tempesti F., *Biomaterials*, 6, 1985, 273.
225. Noishiki Y., Miyata M., *J. Biomed. Mat. Res.*, 20, 1986, 337.
226. Barbucci R., Baszkin A., Benvenuti M., Costa M., Ferruti P., *J. Biomed. Mat. Res.*, 21, 1987, 443.
227. Eloy R., Belleville J., Rissoan M.C., Baguet J., *J. Biomed. Appl.*, 2, 1988, 475.
228. Barbucci R., Magnani A., Albanese A., Tempesti F., *Int. J. Artif. Org.*, 14, 1991, 499.
229. Silver J.H., Hart A.P., Williams E.C., Cooper S.L., Charef. S., Labarre D., Jozefowicz M., *Biomaterials* 13, 1992, 339.
230. Linhardt R.J., Galliher P.M., Cooney C.L., *Appl. Biochem. Biotech.*, 12, 1986, 135.
231. Kanmagne F.M., Labarre D., Serne H., Jozefowicz M., *Biomaterials*, 6, 1985, 297.
232. Migonney V., Fougnot C., Jozefowicz M., *Biomaterials*, 9, 1988, 413.
233. Grasel T.G., Cooper S.L., *J. Biomed. Mat. Res.*, 23, 1989, 311.
234. Han D.K., Ryu G.H., Park K.D., Jeong S.Y., Kim Y.H., Min B.G., *Soc. Biomater. Trans.*, 1994, 292.
235. Linhardt R.J., Rice K.G., Kim Y.S., Engelken J.D., Weiler J.M., *J. Biol. Chem.*, 263, 1988, 13090.
236. Hasdai D., Blumberg N., Battler A., *Coron. Art. Disease*, 5, 1994, 81.
237. Weiler J.M., Edens R.E. Linhardt R.J., Kapelanski D.P., *J. Immunol.* 148, 1992, 3210.
238. Pasini F.L., Pasquoi A.L. Ceccatelli L. Capecchi P.L., Orrico A., Di Perri T., *Thromb. Res.*, 35, 1984, 527.
239. Brestel E.P., McClain E.J., *J. Immunol.*, 131, 1983, 2515.
240. Redini F., Tixier J.M., Petitou M., Choay J., Robert L., Hornebeck W., *Biochem. J.*, 252, 1988, 515.
241. Marossy K., *Biochem. Biophys. Acta.*, 659, 1981, 351.
242. Hocking D.C., Ferro T.J., Johnson A., *J. Appl. Physiol.*, 70, 1991, 1121.
243. Holmer E., Lindahl U., Backstrom G., Thunberg L., Sandberg H., Sodenstrom G., Andersson L., *Throm. Res.*, 18, 1980, 961.
244. Engelberg H., *Pharmacol. Rev.*, 36, 1984, 91.
245. Gallagher J.T., Walker A., *Biochem. J.*, 230, 1985, 665.

246. Sarath M.D., Merchant Z.M., Kim Y.S., Rice K.G., Linhardt R.J., Weiler J.M., *Immunopharmacology*, 9, 1985, 73.
247. Kazatchkine M.D., Fearon D.T., Metcalfe D.D., Rosenberg R.D., Austen K.F., *J. Clin. Invest.*, 67, 1981, 223.
248. Moseley H.G.J., *Philos. Mag.*, 26, 1912, 1024.
249. Vekemans B., Jansen K., Vincze I., Adams F., Van Espen P., *Spectrochim. Acta. Part B.*, 50, 1995, 149.
250. Adams F., Jansen K., Snigirev A., *J. Anal. Atom. Spectr.*, 13, 1998, 319.
251. Travas-Sejdic J., Eastal A.J., *J. Appl. Pol. Sci.*, 75, 2000, 619.
252. Xue W., Champ S., Malcolm B.H., *Polymer*, 41, 2000, 7575.
253. Zhang C., Eastal A.J., *J. Appl. Pol. Sci.*, 88, 2003, 2563.
254. Tong Z., Yi Y.H., Liu X.X., *Pol. Bull.*, 35, 1995, 591.
255. Angelopoulos M., *IBM J. Res. Developm.*, 45, 2001, 57.
256. Meng Z.J., Qi S.Z., Soper S.A., Limbach P.A., *Anal. Chem.*, 73, 2001, 1286.
257. Wei, J., Hoogen N., Lippert T., Nuyken O., Wokaun A., *J. Phys. Chem. B*, 105, 6, 2001, 1267.
258. Yang H., Deschatelets P., Brittain S.T., Whitesides G.M., *Adv. Mater.*, 13, 2001, 54.
259. Lippert T., Wei J., Wokaun A., Hoogen N., Nuyken O., *Macromol. Mater. Engin.*, 283, 2000, 140.
260. Hasegawa E., Maeda K., Iwasa S., *Polym. Adv. Technol.*, 11, 2000, 560.
261. Visconti P., Turco C., Rinaldi R., Cingolani R., *Microelectronic Engin.*, 53, 2000, 391.
262. Ito H., *IBM J. Res. Developm.*, 44, 2000, 119.
263. Thompson L.F., in 'Introduction to Microlithography', ACS Symposium Series 219: Thompson L.F., Wilson C.G. Bowden M.J., Eds.; American Chemical Society: Washington, DC, 1983.
264. Thomson M.G.R., *J. Vac. Sci. Technol. B.*, 5, 1987, 47.
265. Spears D.L., Smith H.I., *Solid State Technol.* 15, 1972, 21.
266. Taylor G.N., Wolf T.M. J., *Electrochem. Soc.*, 127, 1980, 2665.
267. Brannon J.H., Tam A.C., Kurth R.H., *Journal of Applied Physics*, 70, 1991, 3881.
268. Booth B.L., Hohman J.L., Keating K.B., Marchegiano J.E., Witman S.L., *Excimer laser materials Processing and Beam delivery systems*, 57, 1990, 1377.
269. Lazare S., Lopez J., Turlet J.M., Kufner M., Kufner S., Chavel P., *Appl. Optics*, 35, 1996, 4471.
270. Wang X., Leger J. R., Rediker R.H., *Appl. Opt.*, 36, 1997, 4660.

271. Vainos N.A., Mailis S., Pissadakis S., Boutsikaris L., Parmiter P., J. M., Dainty P., Hall T. J., *Appl. Opt.*, 35, 1996, 6304.
272. Mihailov, S., Lazare, S. *App. Opt.*, 32, 1993, 6211
273. Boyd I.W., in 'Laser Processing of Thin Films and Microstructures.' New York: Springer-verlag, 1987
274. Bauerle D., *Chemical Processing with lasers.*, Springer-verlag, New York, 1986
275. Brannon J., *Circuits and Devices*, 6, 1990, 18.
276. Ashby C.I.H., *Phys. Thin Films*, 13, 1987, 151.
277. Houle F., *Appl. Phys. A*, 41, 1986, 315.
278. Srinivasan R., Braren B., *Chem. Rev.*, 89, 1989, 1303.
279. Miller J.C., Haglund R.F., *Laser Ablation-Mechanisms and Applications*, Vol. 389 of *lecture Notes in Physics*. Berlin: Springer-verlag, 1991. Proceedings of a workshop in Oak ridge, TN.
280. Rothschild M., Ehrlich D., *J. Vac. Sci. Technol. Part B*, 6, 1988, 1.
281. Osgood R.M. *Ann. Rev. Phys. Chem.*, 34, 1983, 77.
282. Ehrlich D., Tsao J., *J. Vac. Sci. Technol. Part B*, 1, 1983, 969.
283. Braren B., *Optics and Photonics News*, 3, 1992, 20.
284. Basov N.G., Danilychev V.A., Popov Y.M., Khodkevich D.D., *J. Experim. Theoret. Phys. Lett.*, 12, 1970, 329.
285. Searles S., Hart G., *Appl. Phys. Lett.*, 27, 1975, 243.
286. Ewing J., *Laser Handbook*, 3, 1979, 135.
287. Hecht J., in 'The Laser Guidebook' McGraw-Hill, New York, 2<sup>nd</sup> ed., 1992. Chapter 13.
288. Pola J., Urbonova M., Dinek V., Ubert J., Deckers H., *Appl. Organomet. Chem.*, 13, 1999, 655.
289. Vermeersch J., *Chem. Mag.*, Nov 1991, 27.
290. Hannon T., *Med. Dev. Technol.*, Oct, 1999, 34.
291. Hahn C., Kunz T., Dahn U., Nuyken O., Wokaun A., *Appl. Surf. Sci.*, 127, 1998, 899.
292. Lippert T., Stebani J., Ihlemann J., Nuyken O., Wokaun A., *J. Phys. Chem.*, 97, 1993, 12296
293. Lippert T., Wokaun A., Stebani J., Nuyken O., *Angew. Makromol. Chem.* 97, 1993, 206.
294. Burkert A., Grebner D., Muller D., *Combust. Inst.*, 28, 2000, 1655.
295. Bloomstein T.M., Horn M.W., Rothschild M., *J. Vac. Sci. Technol B.*, 15, 1997, 2112.

296. Herzberg G., in 'Electronic Spectra and Electronic Structure of Polyatomic Molecules', Van Nostrand Reinhold, 1966.
297. Srinivasan R., *Polym. Degrad. Stabil.*, 43, 1993, 101.
298. Kawamura Y., Toyoda K., Namba S., *Appl Phys. Lett.*, 40, 1982, 374.
299. Srinivasan R., Mayne-Banton V., *Appl. Phys. Lett.*, 41, 1982, 576.
300. Brannon J.H., *J. Vac. Sci. Technol. B*, 7, 1989, 1064.
301. Garrison B.J., Srinivasan R., *J. Appl. Phys.*, 57, 1985, 2909.
302. Srinivasan R., Braren B., Seeger D.E, Dreyfus R.W., *Macromolecules*, 19, 1986, 916.
303. Srinivasan R., Braren B., Dreyfus R.W., *J. Appl. Phys.*, 61, 1987, 372.
304. Brannon J.H., Lankard J.R., Baise A.I., Burns F. and Kaufman, *J. Appl. Phys.*, 58, 1985, 2036.
305. Dyer P.E., Sidhu J., *J. Appl. Phys.*, 57, 1985, 1420.
306. Schildbach K., *Laser Assisted Processing II*, 60, 1990, 1279.
307. Kuper S., Brannon J., Brannon K., *Appl. Phys. Part A*, 56, 1993, 43.
308. Braren B., Casey K., Kelly R., *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. B*, 58, 1991, 463.
309. Nakayama Y., Matsuda T. J., *Biomed. Mat. Res.* 29, 1995, 1295.
310. Martelé Y., in 'Ontwikkeling en ablatie van thermische en fotodegradeerbare polymeren voor lithografische toepassingen', Doctoraatsthesis UGent, 2004.
311. Martelé Y., Callewaert K., Swennen I., Naessens K., Baets R., Van Speybroeck V. , Waroquier M., Van Aert H., Dierickx P., Schacht E., *Polym. Int.*, 51, 2002, 1172.
312. Higgins I.J., Lowe C.R., *Phil. Trans. Royal. Soc. London Series – B: Biol. Sci.*, 316, 1987, 3.
313. Jung D. R., Kapur R., Adams T., Giuliano K.A., Mrksich M., Craighead H. G., Taylor D. L., *Crit. Rev. Biotech.*, 21, 2001, 111.
314. Curtis A., Wilkinson C., *Biomaterials* 18, 1997, 1573.
315. López G.P., Albers M.W., Schreiber S.L., Carroll R., Peralta E., Whitesides, G.M. J. *Am. Chem. Soc.* 115, 1993, 5877.
316. Ruoslahti E., Pierschbacher M., *Science*, 238, 1987, 491.
317. Gooding J.J., Hibert D.B., *Trends Anal. Chem.*, 18, 1999, 525.
318. Gooding J.J., Fenter P., Eberhardt A., Eisenberger P., *Science* 266, 1994, 1216.
319. Delamarche E., Michel B., Kang H., Geber C., *Langmuir*, 10, 1994, 4103.
320. Bain C.D., Troughton E.B., Tao Y.-T., Evall J., Whitesides G.M., Nuzzo R., *J. Am. Chem. Soc.* 111, 1989, 321.
321. Dubois L.H., Nuzzo R.G., *Annu Rev. Phys. Chem.*, 43, 1992, 437.

322. Whitesides, G.M.; Laibinis, P.E. *Langmuir*, 6, 1990, 87.
323. Cooper E., Leggett G.J., *Langmuir*, 15, 1999, 1024.
324. Schlenoff J.B., Li M., Ly H., *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 1995, 12528.
325. Sun L., Thomas R.C., Crooks R.M., Ricco A.J., *J. Am. Chem. Soc.*, 113, 1991, 8550.
326. Obeng Y.M., Laing M.E., Friedli A.C., Yang H.C., Wang D., Thulstrup, E.W., Bard, A.J., Michl J., *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 9943.
327. Chailapakul O., Sun L., Xu C., Crooks R.M. J., *Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 12459.
328. Wollman E.W., Kang D., Frisbie C.D., Lorkovic I.M., Wrighton M.S., *J. Am. Chem. Soc.*, 116, 1994, 4395.
329. Bain C.D, Whitesides G.M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28, 1989, 506.
330. Hall E.A.H., *Anal. Chem.* 70, 1998, 2396.
331. Riklin A., Willner I., *Anal. Chem.* 67, 1995, 4118.
332. Gooding J.J., Hall E.A.H., Hibbert D.B., *Electroanalysis*, 10, 1998, 1130.
333. Li J., Cheng G., Dong S. J., *Electroanal. Chem.*, 416, 1996, 97.
334. Lötzbeyer, T., Schuhmann W., Schmidt, H.-L., *Sensors Actuators*, B33, 1996, 50.
335. Jiang L., Glidle A., Griffith A., McNeill C.J., Cooper J.M., *J. Bioelectrochem. Bioenerg.*, 42, 1997, 15.
336. Dong S., Li J., *J. Bioelectrochem. Bioenerg.*, 42, 1997, 7.
337. Piro B., Do V.-A.; Le, L.A., Hedayatullah M., Pham M.C., *J. Electroanal. Chem.*, 486, 2000, 133.
338. Alexander P.W., Rechnitz G.A., *Electroanalysis*, 12, 2000, 343.
339. Gooding, J.J., Erokhin P., Losic D., Yang W., Policarpio V., Liu J., Ho F.M., Sitomorang, M., Hibbert D.B., Shapter J.G., *Anal. Sci.*, 17, 2001, 3.
340. McMillan R., Meeks B., Bensebaa F., Deslandes Y., Sheardown H., *J. Biomed. Mater. Res.*, 54, 2000, 272.



## **Hoofdstuk IV:**

### **Experimenteel deel**

#### IV.1. Uitgangproducten

Tabel IV.1 bevat de gebruikte chemische producten met leverancier en zuiveringsmethode.

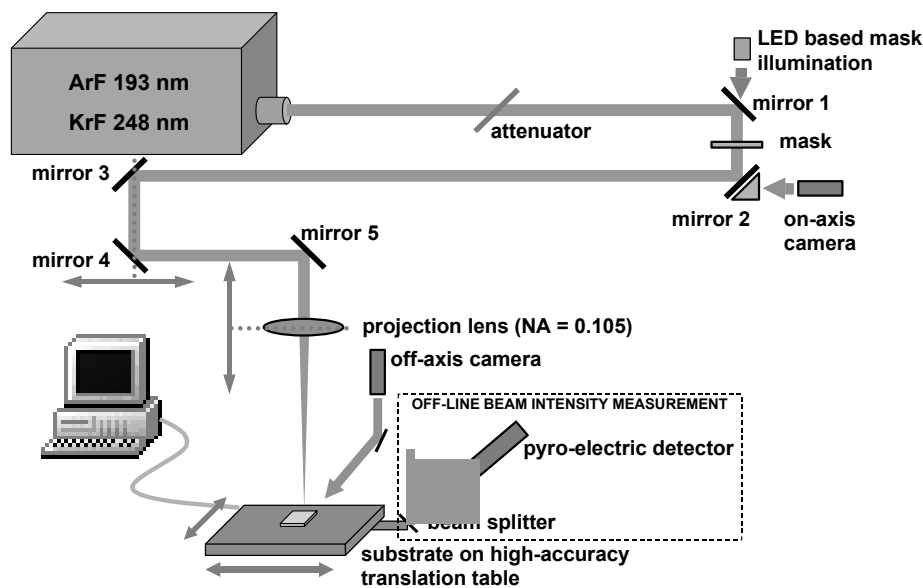
Product	Leverancier	Zuiveringsmethode
1,1'-Carbonyldiimidazol	Merck	Gebruikt zoals geleverd
Diethylcarbonaat	Acros	Gebruikt zoals geleverd
1,4-Butaandiol	Aldrich	Destillatie (CaH <sub>2</sub> )
1,6-Hexamethyleendiisocyaanaat	Aldrich	Gebruikt zoals geleverd
4,4'-Methyleenbis (cyclohexyl)isocyaanaat	Aldrich	Gebruikt zoals geleverd
4,4'-Difenylmethaandiisocyaanaat	Acros	Gebruikt zoals geleverd
Dibutyltindiacetaat	Aldrich	Gebruikt zoals geleverd
Tinoctoaat	Aldrich	Gebruikt zoals geleverd
Kalium- <i>tertiair</i> -butoxide	Aldrich	Gebruikt zoals geleverd
<i>P</i> -Tolueensulfonzuur	Acros	Gebruikt zoals geleverd
<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridine	Aldrich	Gebruikt zoals geleverd
Diethylamine	Aldrich	Destillatie (CaH <sub>2</sub> )
<i>Tert</i> -butylcathehol	Acros	Gebruikt zoals geleverd
Poly(1,6-hexamethyleencarbonaat)diol	Aldrich	Drogen bij 60 °C - 24 h
Eosine Yellowish	Aldrich	Gebruikt zoals geleverd
Mono(methoxy)polyethyleenglycol	Union carbide	Gebruikt zoals geleverd
Mono(methoxy)polyethyleenglycol acrylaat	Aldrich	Gebruikt zoals geleverd
$\gamma$ -Butyrolacton	Fluka	Gebruikt zoals geleverd
Diethylcarbonaat	Aldrich	Gebruikt zoals geleverd
Dichloormethaan	Acros	Destillatie (CaH <sub>2</sub> )
Tetrahydrofuraan	Acros	Destillatie Na/benzofenon
Dioxaan	Lab Scan	Destillatie Na/benzofenon
Dimethylformamide	Lab Scan	Destillatie (CaH <sub>2</sub> )
Isopropanol	Lab Scan	Gebruikt zoals geleverd
Dimethylsulfoxide	Lab Scan	Destillatie (CaH <sub>2</sub> )
Pyridine	Aldrich	Destillatie (CaH <sub>2</sub> )
Azijnzuuranhydride	Merk	Gebruikt zoals geleverd
Chronoflex C 80 A en AL 80 A	Cardiotech Inc.	Drogen bij 60 °C - 24 h
<i>N</i> -Methyldiëthanolamine	Aldrich	Gebruikt zoals geleverd
Acrylzuur	Acros	Gebruikt zoals geleverd
Acrylamide	Serva	Gebruikt zoals geleverd
2-Acrylamido-2-methylpropaansulfonzuur	Lubrizol Inc	Gebruikt zoals geleverd

Tabel VI.1: Chemische producten met leverancier en zuiveringsmethode

## IV.2. Gebruikte toestellen

- GPC-analysen werden uitgevoerd met een PL-Gel Mixed D-5 7.8x600 mm kolom gecalibreerd met polystyreen standaarden (Polymer Laboratories), waarbij chloroform, THF of NMP als solvent werd gebruikt en een MELZ LCD-212 refractieve brekingsindex- detector.
- <sup>1</sup>H-NMR-analysen werden uitgevoerd met een Bruker AM 360 MHz instrument met tetramethylsilaan als interne standaard.
- De mechanische eigenschappen werden bepaald met een THE Hounsfield strain stress apparaat met een snelheid van 10 mm/min. De metingen werden uitgevoerd op polymeerfilmen met trekstaafvorm (DIN 53455), waarvan het vervormstuk 4.2 mm breed, 20 mm lang en ongeveer 0,4 mm dik was, afhankelijk van het staal. De polymeerfilmen werden gemaakt aan de hand van ‘heat compression’.
- De compressietesten werden uitgevoerd met een verplaatsingssnelheid van 0,04 mm/min op een Lloyd TA500 Texture Analyser, uitgerust met een 100 N loadcel. De plunjerdiameter van de drukkingscilinder bedroeg 3 mm, terwijl deze van de stalen 10 mm was. De dikte bedroeg 2 mm en er werd gecompresseerd tot op een vervorming van 40 %.
- UV-bestraling bij het gebruik van antraquinon-2-sulfonaat werd uitgevoerd met een LWUV-lamp model VL-400L (Vilber Lourmat, Marne-la-Valleé, Frankrijk) bij 365 nm en een intensiteit van 10 mW/cm<sup>2</sup>. Bij gebruik van Eosine als foto-initiator werden de 4 lampen van dit apparaat vervangen door Osram lampen van het type L15W/20 Cool – 960 Im. Additioneel werd de optische filter vervangen, opdat in dezelfde omstandigheden licht werd uitgestraald van 480 nm ± 30 nm met een intensiteit van 6 mW/ cm<sup>2</sup>. Voor hoge intensiteiten werd beroep gedaan op een dentale lamp van het type Ortolux van 3M, die licht uitstraalt van 460 nm ± 30 nm met een intensiteit van 400 mW/cm<sup>2</sup>.
- Differential Scanning Calorimetrie (DSC) werd uitgevoerd met een Modulated DSC-2920 apparaat van T.A.-instruments met een opwarmingsnelheid van 10 °C/min onder stikstofatmosfeer.

- Excimeerlaserablatie: De experimenten werden uitgevoerd met een Lumonics Pulse Master 848 (ArF, 193 nm) uitgerust met een optische set-up. Een molelectron J3 pyroelectric joulemeter, werd gebruikt voor het meten van de energiedensiteiten. De laserablatie werd uitgevoerd door gebruik te maken van 10 pulsen met een energiedensiteit van  $45 \text{ mJ/cm}^2$  met een frequentie van 20 Hz. Een schematisch overzicht wordt weergegeven in figuur IV.1. Door de niet te verwaarlozen lucht-absorptie bij 193 nm, moeten de gemeten energiedichtheden geïnterpreteerd worden als minimale waarden.



Figuur IV.1: Schematisch overzicht van de laserablatie set-up

- FT-IR-spectra werden opgenomen met een BioRad 575 C spectrometer. Voor horizontale Attenuated Total Reflectance IR-spectroscopie werd gebruik gemaakt van een ATR-accessoir van Pike Technologies (ZnSe kristal), waarbij, over de ganse lengte van het kristal, de bundel 10 maal aan het staaloppervlak reflecteerd (invalshoek  $45^\circ$ ). Voor de reflectieve IR werd een  $30^\circ$  Degree Specular Reflectance Accesory gebruikt, tevens van Pike Technologies. Om de S/N verhouding te verbeteren werden in totaal 16 scans/spectrum opgenomen. Bij de analyse werd een basislijncorrectie uitgevoerd. Alle spectra hebben een resolutie van  $4 \text{ cm}^{-1}$ .
- De statische contacthoekmetingen werden uitgevoerd met een Kruss DSA 10 MK2 'Drop Shape Analysing' systeem, gebruik makend van de Laplace-Young benaderingsmethode en een druppelvolumen van 3 microliters (A.D.). Voor de dynamische contacthoekanalyse

werd gebruik gemaakt van een Cahn DCA toestel, waarbij metalen plaatjes werden gedipcoat vanuit een THF oplossing (1 w/v%). Bij een geringe oplosbaarheid van sommige polyurethanen werd DMSO aangewend. Voor het bedekken van de metaalplaatjes met een polymeerlaag, werden de plaatjes (3×1×0,1 cm) ingedompeld in 2,5 ml oplossing (1 w/v%) en het solvent verwijderd onder verminderde druk (0,01 bar) en een verhoogde temperatuur (110 °C).

- ‘Atomic Force Microscopie’ werd uitgevoerd met een Digital Nanoscope IIIa AFM toestel. De metingen werden in ‘tapping mode’ uitgevoerd in lucht met een type tip: OTESPA-70, L = 160 µm. De metingen in ‘contact mode’ werden uitgevoerd in lucht of water met een type tip : OTESPA-70, L = 160 µm.
- UV-spectra werden opgenomen met een Uvikon XL (Biotek-instruments).
- Scanning elektronenmicroscopie en EDAX analyses werden uitgevoerd met een SEM 505 (Philips, 30 kV, WDX-24 electronenversneller).

### IV.3. Experimenten

#### IV.3.1. Hoofdstuk II

##### IV.3.1.1. Synthese van de ketenverlengers

###### IV.3.1.1.1. Synthese van ketenverlenger A (2,2'-bishydroxy oxalamide)

Ethanolamine (50 ml, 828 mmol, 2,5 molequivalent) werd in een tweenekkolf van 250 ml gebracht, samen met 150 ml methanol en 66,98 g dibutyloxalaat (331,2 mmol). Er werd gewerkt onder N<sub>2</sub>-atmosfeer. Het mengsel werd verwarmd met een oliebad tot refluxtemperatuur (65 °C), onder continu roeren. Tijdens de reactie precipiteert het eindproduct uit het reactiemengsel. Na afkoeling werd het oxalamide-derivaat afgefilterd en gezuiverd door herhaaldelijk naspoelen met methanol (3 × 200 ml). Nadien werd het solvent verwijderd onder verminderde druk (0,1 bar).

Voor <sup>1</sup>H-NMR-karakterisatie, zie figuur II.19.

###### IV.3.1.1.2. Synthese van ketenverlenger B

Piperazine (3 g, 34,82 mmol) werd in 40 ml DMF opgelost en in een tweenekkolf (250 ml) gebracht, die voorzien werd van een toevoegtrechter. De temperatuur werd ingesteld bij 110 °C, met behulp van een oliebad en een oplossing (40 ml) van  $\gamma$ -butyrolacton (5,6 g, 65,04 mmol, 1,86 molequivalent) werd langzaam (onder roeren) gedurende 2 h toegedruppeld. Vervolgens werd het reactiemengsel gedurende 4 h verder gereageerd. Na afkoeling werd er 150 ml ethylacetaat toegevoegd en de organische fase werd geëxtraheerd met een zure (0.1 M HCl, 3 ×) en neutraliserende (verzadigd NaHCO<sub>3</sub>, 2 ×) oplossing. Verwijderen van 80 ml solvent werd gevolgd door precipitatie in een overmaat diëthylether.

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O):  $\delta = 3,60$  ppm -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NC(O)OCH<sub>2</sub>-, 8H;  $\delta = 3,65$  ppm: -CH<sub>2</sub>OH, 4H,  $\delta = 1,70$  ppm -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NC(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, 4H;  $\delta = 2,5$  ppm -NC(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, 4H.

#### IV.3.1.1.3. Synthese van het PEO-bevattend macrodiol

##### IV.3.1.1.3.1. Synthese van $\alpha$ -tosyl- $\omega$ -methoxy polyethyleenglycol

Vooraf werd MPEG (Mw 550) gedroogd onder verminderde druk bij 60 °C, gedurende 24 h. Na afwegen van 2,2 g (4mmol) werden aan MPEG 25 ml watervrije dichloormethaan, 12 ml droge pyridine en 18 mg DMAP (0,16 mmol) toegevoegd. Het reactiemengsel werd in een ijsbad gekoeld tot 0 °C, waarna 3,81 g tosylchloride (20 mmol) over een periode van 20 min werd toegevoegd. Het mengsel werd overnacht verder gereageerd (16 h) bij 0 °C. Nadien werd 20 ml van een zoutzure oplossing (3 M), 50 g ijs en 20 ml dichloormethaan toegevoegd en in een scheitrechter gebracht. Achtereenvolgens werd de organische fase gewassen met 20 ml HCl-oplossing (3 M, 3 ×), 20 ml verzadigde NaHSO<sub>4</sub> (2 ×) en 20 ml verzadigde NaCl-oplossing (2 ×). Na drogen over MgSO<sub>4</sub> werd de oplossing geconcentreerd onder verminderde druk en vervolgens toegedruppeld aan een overmaat hexaan. Het tosylaat werd bekomen door filtratie en drogen onder verminderde druk bij kamertemperatuur.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2,45 ppm: CH<sub>3</sub> van de tosylester, 3H;  $\delta$  = 3,36 ppm: CH<sub>3</sub>-O-, 3H;  $\delta$  = 3,60 ppm: O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-, 40H;  $\delta$  = 4,15 ppm: -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OTs, 2H;  $\delta$  = 7,32 ppm: aromatische protonen in *orto*-positie van de methylgroep, 2H;  $\delta$  = 7,40 ppm: aromatische protonen in *meta*-positie van de methylgroep, 2H.

##### IV.3.1.1.3.2. Omzetting van het tosylaat naar het diol

MPEG-Ts (2,8 g, 4 mmol) werd gedurende 4 h bij 90 °C gereageerd met een tweevoudige overmaat diëthanolamine (0,8 g). Na toevoegen van 10 ml water werd het reactiemengsel afgekoeld tot kamertemperatuur. Het ammoniumzout werd vervolgens omgezet in de vrije aminevorm door toevoegen van 10 ml 0,5 M NaOH-oplossing. Na extractie van het mengsel met dichloormethaan werden de verzamelde organische fasen gedroogd op MgSO<sub>4</sub> en geconcentreerd onder verminderde druk. Verdere zuivering van de ketenverlenger gebeurde door achtereenvolgende precipitatie in een overmaat diëthylether bij kamertemperatuur en bij 0 °C.

Voor <sup>1</sup>H-NMR-karakterisatie, zie figuur II.16.

### IV.3.1.2. Synthese van de prepolymeerdienen

#### IV.3.1.2.1. Synthese van de ongeënte poly(alkyl)carbonaten

Een tweenekkolp van 10 ml werd voorzien van oliebad, een vigreuxkolom (diameter 2,5 cm, lengte 25 cm) en een thermometer. In de kolp werd een oplossing van 1,4-butaandiol (10 g, 0.11 mol), diëthylcarbonaat (13.11g, 1eq.) en kalium *tert*-butoxide (1 mol%) gebracht en onder N<sub>2</sub>-atmosfeer geplaatst. Het reactiemengsel werd langzaam opgewarmd van kamertemperatuur tot 130 °C, over een periode van 8 h en daarna 16 h verder gereageerd. Hierbij werd de ethylalcohol verwijderd. Daarna werd het reactiemengsel onder verminderde druk (18 torr) verder gereageerd gedurende 24 h. Het mengsel werd opgelost in dichloormethaan en de organische lagen werden geëxtraheerd met verzadigde NaCl en NaHCO<sub>3</sub> oplossingen en gedroogd over MgSO<sub>4</sub>. Het product werd geïsoleerd na precipitatie in diëthylether.

Voor <sup>1</sup>H-NMR-karakterisatie van poly(1,4-butamethyleen)carbonaat, zie figuur II.30.

<sup>1</sup>H-NMR, poly(1,6-hexamethyleen)carbonaat (CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.15 ppm, CH<sub>2</sub>O(O)CO, 4 H; δ = 3.65 ppm, CH<sub>2</sub>OH, 4H; δ = 1.65 ppm, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(O)CO, 4H; δ = 1.40, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, 4H.

#### IV.3.1.2.2. Synthese van de PEO-geënte poly(alkyl)carbonaten

1,6-Hexaandiol (10 g, 84,61 mmol) werd opgelost in een 10 w/v% verhouding in droge THF, met 0,1 mol% equivalent (9,5 mg) kalium *tert*-butoxide en 2,449 g PEO macrodiol (Mw = 550 Da) en onder Ar-atmosfeer gebracht (tweenekkolp, voorzien van een refluxkoeler en een toevoegtrechter). Het reactiemengsel werd gekookt (65 °C) en een oplossing van 1,1'-carbonyldiimidazol (2 eq.) in 50 w/v% THF werd toegedruppeld. Na toevoegen werd het mengsel verder gereageerd, gedurende 6 h. Na afkoelen werd 200 ml dichloormethaan toegevoegd en de organische fase werd achtereenvolgens gewassen met 0,1 M HCl, een oplossing van 10 vol% 1,2-aminoëthanol in water (3 ×), een verzadigde NH<sub>4</sub>Cl-oplossing en een verzadigde NaCl-oplossing. Het drogen van de organische fase over MgSO<sub>4</sub> en het uitdampen van het solvent onder verlaagde druk, gaf het zuivere polymeer.

Voor de <sup>1</sup>H-NMR karakterisatie van deze diolen, zie de figuren II.33 en II.34.



### IV.3.1.3. Analyse van de bouwstenen

#### IV.3.1.3.1. Titratie van de prepolymeerdiole

Een oplossing van 23 g azijnzuuranhydride (0,226 mol) in 210 ml pyridine werd aangemaakt. Hieraan werd 0,5 g prepolymeerdiole, opgelost in 10 ml pyridine, toegevoegd. Een katalytische hoeveelheid N,N-dimethylaminopyridine werd toegevoegd en werd gedurende 1 h onder roeren gekookt (110 °C). Na afkoelen werden enkele druppels van een 1 %-oplossing (w/v) van fenoftaleïne in pyridine toegevoegd en werd getitreerd met een gestandaardiseerde NaOH-oplossing (0,5 M, Merck).

#### IV.3.1.3.2. Titratie van de diisocyanaten

Er werden oplossingen gemaakt van 19,58 ml diëthylamine in 100 ml toluen en van 1 g broomcresolgroen met 1,5 ml NaOH (1M) in 1000 ml water. Daarna werd ongeveer 28 mmol van het diisocyaat in een 50 ml-kolf gebracht en 4 ml toluen werd toegevoegd, gevolgd door 0,5 ml van de amineoplossing. Na roeren gedurende 15 min bij kamertemperatuur, werden 21,5 ml isopropanol en 1 druppel van een 0,1 % broomcresolgroen oplossing ingebracht en werd er getitreerd met een HCl-oplossing (1,0 M, Merck). Dezelfde procedure werd gevolgd, zonder diisocyaat, voor het corrigeren met de blanco.

#### IV.3.1.3.3. Volgen van het reactieverloop van de polyurethaansynthese

Voor het volgen van het reactieverloop werd de procedure gebaseerd op de analyse van de diisocyanaten, zoals beschreven onder § IV.3.1.3.2. en dezelfde synthesesmethode werd aangewend zoals beschreven onder § IV.3.1.4. Op verschillende tijdstippen werd een staal genomen van 5 ml, dat direct in een 10 ml-kolf werd gebracht en gekoeld tot -78 °C. Na het langzaam opwarmen tot kamertemperatuur werd het monster aangelengd met 10 ml droge THF en werd 0,5 ml van de amine-oplossing toegevoegd, gevolgd door roeren gedurende 15 min. Vervolgens werden 21,5 ml isopropanol en 1 druppel van een 0,1 % broomcresolgroen oplossing in de erlenmeyer gebracht en werd er getitreerd met een HCl-oplossing (0,1 M, Merck).

#### IV.3.1.4. Synthese van de polyurethanen

Een typische procedure voor de synthese van een polyurethaan (PC860–HDI–BD-20%550) wordt hier weergegeven. In een driekolf van 500 ml werd 150 ml THF gebracht samen met 3,76 ml (23,24 mmol, 2 molequivalenten) 1,6-hexamethyleendiisocyaan. Deze kolf werd in een oliebad gekookt (65 °C). In een toevoegtrechter werden 10 g polycarbonaat 860 Da (11,62 mmol) en 0,1 molequivalent katalysator opgelost in 50 ml THF. De opstelling werd onder inerte atmosfeer gebracht. De oplossing met prepolymerediol en katalysator werd aan de isocyaanoplossing toegedruppeld gedurende 30 min. Het reactiemengsel werd onder continu roeren verder gereageerd gedurende 2 h. Een oplossing van 1,4-butaandiol (0,82 ml, 9,29 mmol) en PEO-macrodiol (1,28 g, 2,33 mmol) in 25 ml THF werd in de toevoegtrechter gebracht en toegedruppeld aan het prepolymeremengsel. Het reactiemengsel werd gedurende 6 h verder gereageerd en nadien afgekoeld tot kamertemperatuur. Na verwijderen van het solvent tot 200 ml, werd het mengsel in een toevoegtrechter gebracht en werd de viskeuze oplossing toegedruppeld aan een overmaat water onder roeren. Het polymeer werd gefiltreerd, grondig gewassen met water en vervolgens gevriesdroogd. Dezelfde procedure werd gevolgd voor het bereiden van de entcopolymeren.

Voor de <sup>1</sup>H-NMR-karakterisatie, zie tabel II.11.

#### IV.3.2. Hoofdstuk III

##### IV.3.2.1. Aanmaak van de polymeerfilmen en spincoatprocedure

De Chronoflex C 80 A en Chronoflex AL 80 A poly(carbonaat)urethanen werden geleverd als granulen (Cardiotech® Inc.) en gedroogd bij verhoogde temperatuur (70 °C), gedurende 24 h. Deze werden nadien gecomprimeerd (bij 180 °C) met behulp van een sandwichstructuur, die 2 dikke metalen platen bevat (1 cm dik, 16 op 16 cm), twee dunne, zeer vlakke metalen platen (0,1 mm dik, 16 op 16 cm) en een metalen raster (0,5 mm dik), waarin 4 vierkante openingen zijn van 5 op 5 cm. De persprocedure verloopt als volgt : (a) opwarmen gedurende 5 min, zonder persdruk, (b) 5 min drukken met een druk van 10 kN/cm<sup>2</sup> en (c) afkoelen bij kamertemperatuur en een persdruk van van 10 kN/cm<sup>2</sup>. Nadien werden de dikke platen verwijderd en de sandwichstructuur in een koelbad (vast CO<sub>2</sub> / pentaan) gebracht om de scheiding van de dunne platen in de hand te werken. Voor het bereiden van stalen die

gespincoat zijn op glas of aluminiumplaatjes, werd gewerkt met een 5 % (w/v) oplossing in dioxaan en een toerental van 8000 rpm.

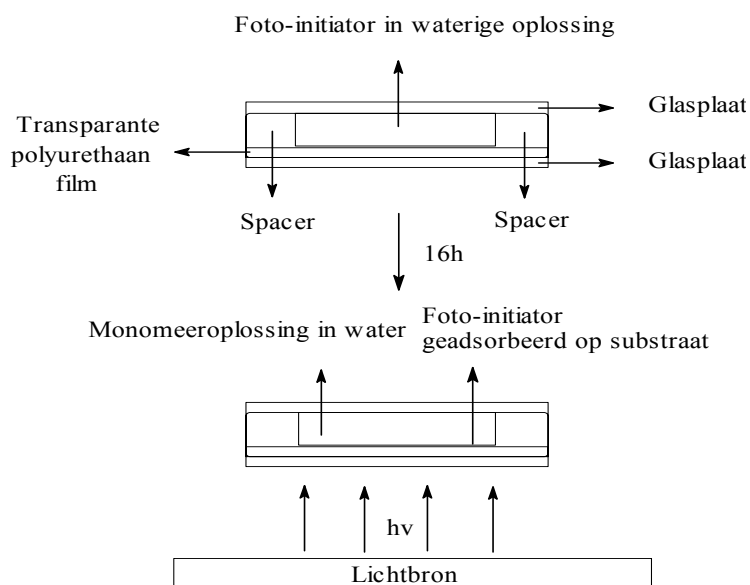
#### IV.3.2.2. Studie van de adsorptie en desorptie van de foto-initiator aan het substraat

Om de adsorptie en desorptie van de foto-initiator aan het polymere oppervlak te bestuderen, werden er substraatplaatjes (2 x 1 x 0.05 cm) in oplossing of water ondergedompeld. Alle stalen werden vooraf onderzocht op lichtabsorptie, vooraleer in te dompelen. Eén plaatje werd als gemeenschappelijke standaard gedurende het ganse experiment gebruikt. Na indompeling werden de plaatjes gedroogd met perslucht en met UV-VIS spectroscopie onderzocht. Voor AQS werd een golflengte van 325 nm gebruikt, terwijl 517 nm voor Eosine Y. Voor het meten van desorptie werden de stalen ingedompeld in 3 ml vloeistof en nadien met perslucht gedroogd. De mogelijke absorptie van de solventen werd ingecalculeerd door het gebruik van een identische blanco als de extraherende oplossing. In het geval van een zéér lage desorptie, werd de concentratie aan foto-initiator in de oplossing zelf bepaald.

#### IV.3.2.3. De oppervlakmodificatie

Voor de entingsexperimenten werden de transparante polyurethaanfilmen (5 x 2,5 x 0.05 cm) geplaatst tussen twee glasplaten en een rubberen SBS spacer, die een rechthoekige opening had van 2 cm op 4 cm. Figuur IV.2 geeft een schematische voorstelling. Deze opstelling laat toe om, aan de hand van injectie met een spuit, een oplossing in contact te brengen met het substraat. In eerste instantie werd het substraat verzadigd door gebruik te maken van een foto-initiatoroplossing, gedurende 16 h. De films werden daarna gespoeld en met perslucht gedroogd om ze daarna terug in contact te brengen met de monomeeroplossing (inspuiting). Deze werd bereid door het monomeer op te lossen in water en toevoeging van de corresponderende hoeveelheid co-initiator, na de ontgassing (Ar, 30 min). De belichting van de films gebeurde doorheen de film, tenzij het staal niet-tranparant was, zoals bij de gecoatte aluminiumplaatjes. Nadien werd de waterige oplossing verwijderd en het plaatje werd in een overmaat (250 ml) water geïncubeerd (40°C), gedurende 24 h. Het herhaaldelijk spoelen van de oplossing zorgde voor het verwijderen van (ongeënt) polymeer en overmaat reagentia. De gemodificeerde plaatjes werden gedroogd (40°C) gedurende 24 h. Om de bovenliggende monomeeroplossing na modificatie te bestuderen, werd deze geïnjecteerd in éénzelfde hoeveelheid oplossing van *tert*-butylcathecol in methanol (2 % w/v). Voorafgaand aan de

inspuiting van deze stalen in het GPC apparaat, werd het methanol verwijderd onder verminderde druk (0,01 bar) bij kamertemperatuur.



Figuur IV.2: Schematische voorstelling van de modificatieprocedure

Voor het bestuderen van de entsamenstelling van de AMPS- en acrylzuur-copolymeren, werd het systeem geïnitieerd met een 0.005 M Eosine Y oplossing, die 3 vol% NMDEA bevatte. De dikte van de reactiecel werd beperkt tot 1.5 mm, zodat de lichtadsorptie zo homogeen mogelijk werd gehouden. Telkens werd een oplossing van de monomeren aangemaakt in de verschillende verhoudingen (3 vol% NMDEA, geflushed met Ar-gas gedurende 15 min), waarbij de totaalconcentratie 2.5 M aan monomeer was. Deze verschillende oplossingen worden gepolymeriseerd met de dentale lamp, door bestraling gedurende 25 min. De stalen werden gezuiverd door dialyse en de resulterende oplossingen werden gevriesdroogd. Door  $^1\text{H-NMR}$ -analyse in  $\text{D}_2\text{O}$ , kon de samenstelling bepaald worden. Voor de experimenten met EDAX werden de polymeerfilmen gemodificeerd met een verzadigd oppervlak aan foto-initiator, 3 vol% NMDEA en telkens met een totale monomeerconcentratie van 2.5 M. Na het fotoënten werden de filmen in water gedompeld gedurende 24 h en vervolgens gespoeld met een oplossing van 0.1 M NaOH. De substraten werden gedroogd ( $40^\circ\text{C}$ ), gedurende 24 h. Het bepalen van de relatieve verhouding Na-atomen en S-atomen met EDAX analyse, liet toe de entstructuur te bepalen.

$^1\text{H-NMR}$ , poly(AMPS-co-Aac), ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 2.34$  ppm,  $-\text{CH}_2\text{CHCOOH}$ ;  $\delta = 2.60$  ppm,  $-\text{CH}_2\text{CHCONH-R}$ ;  $\delta = 1.75$  ppm,  $-\text{CH}_2\text{CHCOOH}$ ;  $\delta = 1.60$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHCONH-R}$ ;  $\delta = 1.63$ ,  $-\text{CONH-C}(\text{CH}_3)\text{-SO}_3\text{H}$ .

## **Hoofdstuk V:**

### **Algemeen besluit**

De hoofddoelstelling van dit werk was een bijdrage te leveren in het onderzoek naar de verhoging van de biocompatibiliteit van de huidige gebruikte materialen, aan de hand twee verschillende benaderingen. In een eerste deel zijn nieuwe polymeren ontwikkeld, waarvan het de bedoeling is om ze als biocompatibiliserende deklaag te gebruiken op de gebruikelijke materialen. Tevens werd onderzoek verricht op de directe oppervlakmodificatie van commerciële polyurethanen die als biomateriaal worden toegepast.

In de zoektocht naar biocompatibele polymeren zijn een aantal bouwstenen en nieuwe polymeren aangemaakt. Concreet werden een aantal poly(carbonaat)urethanen bereid met variërende ketenverlengers, diisocyanaten en prepolymerdiolen en werden polyurethanen aangemaakt met polyethyleenoxide in het harde of zachte segment ingebouwd. De inbouw van PEO in het zachte segment, bleek het efficiëntst voor de hydrofilisering van het materiaaloppervlak, terwijl inbouw in het harde segment een verzwakkende invloed heeft op de mechanische eigenschappen.

De studie naar de oppervlakmodificatie van commerciële poly(carbonaat)urethanen (Chronoflex C 80 A en Chronoflex AL 80 A) via fotoënting heeft twee verschillende methoden opgeleverd. Zowel antraquinon-2-sulfonaat in combinatie met isopropanol, als eosine yellowish met *N*-methyldiëthanolamine (of triëthanolamine) kunnen worden aangewend. De modificatie met verschillende monomeren zoals acrylamide, PEG-monoacrylaten en AMPS, leidt tot geringe topografische veranderingen op celgrootteschaal en de corresponderende laagdikten blijven beperkt binnen submicrometerschaal ( $\pm 100$  nm).

De chemische modificatie van een polyurethaanoppervlak (gespincoat op goudplaatjes) werd gecombineerd met een daaropvolgend inschrijven via laserablatie met excimeer lasers. Hierbij werd aangetoond dat, simultaan met een chemische ‘patterning’, ook de topografie van het substraat kan worden gestuurd. Dit is opmerkelijk in de groeiende interesse om geordende patronen (structuren) aan te brengen op materiaaloppervlakken, die door hun topografie en/of chemische samenstelling een bepaalde functie hebben. Het kan een initiële stap vormen in het proces om de plaats specifieke groei van cellen te controleren.

## **Appendix I:**

### **English summary**

## I. State of the art

Segmented polyurethanes are multiblock copolymers (SPU) which consist of thermodynamically incompatible segments that are respectively the soft and the hard segments. At operating temperature the hard segment acts as efficient reinforcing fillers, as well as physically cross-linking sites for the elastomeric soft segment matrix, thus providing dimensional stability.

These SPU's are used extensively in the biomaterials field, e.g. for the manufacture of cardiovascular devices such as catheters, heart valves, and pacemaker leads... These versatile materials have excellent physical and mechanical properties as toughness, durability and resistance to flex fatigue<sup>1,2</sup>. The moderate compatibility of these elastomers remains however, a major problem in long term blood-contacting applications. From a clinical point of view, a biomaterial can be considered as blood compatible when its interaction with blood does not provoke either any damage of blood cells or any change in the structure of plasma proteins<sup>3</sup>. A significant improvement of the blood compatibility of polyurethanes, would lead to a broadening of applications of these materials in the medical technology field<sup>4</sup>.

Consequently, researchers are focusing on the search for new materials and the surface modification of existing products. The objective of this project is to deliver a contribution to both fields of research.

The modification of a surface is an effective means to alter biological interactions to a particular material and offers a number of advantages in biomaterial fabrication. By changing only the composition at the outermost surface of a biomaterial, the mechanical properties and fabrication method of an implant can remain unaffected while modulating the surface chemistry directs the biological reactions. One way to improve the blood compatibility of polymers is based on the finding that a higher hydrophilicity of the polymer surface implies a decrease in protein adsorption and cell adhesion<sup>5</sup>.

A variety of alternative technologies have been developed simultaneously for improving the surface characteristics. The coating of the substrate materials is one of the most common methods used. Only a small amount is needed to optimize the surface characteristics of a biomaterial, which enables an economical manufacture of the final implant. Additionally, the



mechanical properties of the coating material do not have to fulfill the same requirements as the substrate. One of the strategies proposed to improve the blood compatibility involves the synthesis of a highly hydrophilic, mobile polyethylene oxide interface (PEO)<sup>6-10</sup>. PEO-modified surfaces have shown minimal adsorption of viruses, platelets and thrombin<sup>11</sup>. The synthesis of a highly hydrophilic, mobile PEO-interface also results in a significant benefit of the bacterial repellence of the biomaterial<sup>12,13</sup>. Therefore, many studies have concentrated on the relationship between the hydrophilicity of PEO-based SPU's and their surface properties, blood compatibility<sup>14-16</sup> as well as their morphology and biostability<sup>17</sup>.

In a previous Ph.D.-work, it has been shown that the compatibility of poly(ether)urethanes improved significantly by inserting PEO as grafts in the polymer<sup>18</sup>. However, recent literature reports that polyether-based polyurethanes are subject to oxidative degradation in various forms, including metal ion oxidation, auto-oxidation and environmental stress cracking<sup>19-21</sup>. In further research, there is data indicating poly(carbonate)urethanes possess an extended chemical stability than do poly(ether)urethanes<sup>23-26</sup>. In order to combine both advantages, poly(carbonate)urethanes are prepared in a first part of this work, with PEO grafted on their main chain.

Another, well established strategy to optimize the surface characteristics is the grafting of the polymers on the conventionally used materials. Recently, a variety of technologies have been proposed for improving surface properties of materials without disturbing the bulk properties<sup>27</sup>. The surface grafting is a well explored technique which provides a good control of the nature of the new surface formed, providing an important advantage in the field of biomedical research<sup>28,29</sup>. It is known that the modification of hydrophobic polymer surfaces with hydrophilic polymers such as polyacrylamide<sup>30</sup> and PEO-based acrylic macromonomers<sup>31,32</sup> reduces protein adsorption and platelet adhesion. In our work, acrylamide (AM) and two Chronoflex® polyurethanes are selected as model of monomer and substrate for graft polymerisation, in order to develop a proper procedure. In a subsequent step, this procedure is used for the modification of the substrate with other monomers, e.g. PEO-macromonomers. Chronoflex® represents a series of poly(carbonate)urethanes with excellent mechanical properties, utilised as biomaterial with high *in vivo* resistance towards occurring degradation mechanisms<sup>23-26</sup>. The method described by Geuskens et al<sup>33</sup> is applied: adsorbance of the photoinitiator at the surface of the polymer prior to the contact with the aqueous monomer solution. The sodium salt of anthraquinone-2-sulphonate is selected because

of its high absorption coefficient in the near UV-range. It could be expected to adsorb strongly at the surface of hydrophobic polymers. In addition, eosin yellowish was selected as alternative dye, because of the *in vivo* and *in vitro* tissue compatibility<sup>34-37</sup>. For example, Orban et al has studied acrylate-functionalized phospholipids on alkylated support for cardiovascular applications using eosin Y, showing that this initiator system had little effect on the cell viability<sup>38</sup>.

In this study, we observed the influence of different parameters as the concentration of monomer, co-initiator and irradiation time. The modified substrates are characterized with ATR-IR, static contact angle measurements, SEM and AFM, for different monomers. The micropatterning of a series new poly(carbonate)urethanes with excimer lasers (ArF:  $\lambda = 193$  nm and KrF:  $\lambda = 248$  nm excimer laser) was discussed as an additional work within our research group<sup>39</sup>. This combination of surface modification and micropatterning of a biomedical polyurethanes with U.V. excimerlasers is also investigated in this doctoral thesis and can be of value in future development, e.g. biosensors.

## II. Results and discussion

### II.1. Synthesis of amphiphilic polyurethanes

#### II.1.1. Synthesis of linear poly(carbonate)urethanes

The aim of this work is to synthesize a series of poly(carbonate)urethanes to investigate the relationship between the mechanical and thermal properties and the chemical structures of the polymers. The effect of different diisocyanate and chain extender, on the thermal and mechanical properties of segmented polyurethanes based on a polycarbonate-diol is investigated. The influence of the molecular weight of the polycarbonate-diol is examined. The building blocks are poly(1,6-hexamethylene)carbonate diols (PC) with different molecular weight ( $M_n = 860$ g/mol and 2000g/mol), aliphatic diols (1,4-butanediol and N,N'-bis(2-hydroxy-ethyl)-oxalamide and as diisocyanates (1,6-hexamethylenediisocyanate (HDI) and 4,4'-methylenebis-cyclohexylisocyanate (HMDI)). The N,N'-bis(2-hydroxy-ethyl)-oxalamide is prepared by transesterification of dibutyloxalate with 1,2-ethanolamine. The latter compound has been synthesised in order to create a more rigid hard segment, due to the added possibility for the formation of H-bounds.

All segmented polyurethanes are synthesized in a two-step procedure. Synthesis are performed in refluxing THF with 1 mole percent stannous octoate as catalyst under inert atmosphere. In a first step, the hydroxyl-terminated polycarbonate-diol reacts with two equivalents of a diisocyanate during two hours. The isocyanate end-capped soft segment is then chain extended by adding one equivalent of diol in the reaction mixture. The polymer is isolated by precipitation in water.

The elastic properties of the SPU's are mainly due to the formation of microphases<sup>40</sup>. The two compounds, soft and hard segment, are subject to phase separation due to the incompatibility between the two segments resulting into stabilization of hard domains by hydrogen bonding. It is known from literature that mechanical and thermal properties are related to the morphology of the polyurethanes. This can be affected by several factors, such as chemical nature<sup>41,45-47</sup> of the segments, the stoichiometric ratio between the different compounds<sup>43</sup> and also the applied synthesis method<sup>42,45</sup>.

The degree of phase separation is studied by differential scanning calorimetric (DSC). The physical properties are studied by stress-strain analysis and compression experiments which give information about the elasticity moduli, tensile strength and elongation or compression at break. In addition, polyurethanes with PEO inserted as grafts in the hard and soft segment, are synthesized and their bulk properties as well as the amphiphilicity of the corresponding surfaces is observed.

#### II.1.1.1. Influence of the soft segment: molecular weight of the prepolymer

The initial external force on the segmented polyurethanes during mechanical analysis, will preferential deform the soft segment. A higher molecular weight of the prepolymer implicates a higher soft/hard segment ratio in the SPU, resulting in increasing flexibility or decreasing elasticity moduli. The lower concentration of the hard segment, able to form H-bonding (NH-COO-), leads to a decrease of the tensile strength. In general, a lower tensile strength and elasticity modulus is reflected into a higher elongation at break. The corresponding DSC analysis confirms the significant influence on the degree of phase separation of the molecular weight of the prepolymer. The glass transition temperature of the segmented polyurethanes based on PC with Mn = 2000 g/mol is in general 10°C lower than with PC 860, when the

materials with identical hard segments are compared. The difference between the T<sub>g</sub>'s of the prepolymers and the corresponding soft segments, measures about 15 and 30 °C for the PC 2000 and the PC 860, respectively.

#### II.1.1.2. Influence of the hard segment: chain extender and diisocyanate

During a tensile strength experiment, the molecules are forced to line up in the direction in which the polymer is being stressed. Initially, mainly the mobile segments of the polycarbonate, will deform. At high elongation value, the hard segment will be involved in the deformation and final be teared apart. Consequently, the ability of the hard segment to form efficient H-bondings will have an important influence on the properties. It was observed that the strength of the elastomers is mainly depending on the diisocyanate, due to the relative high ratio with the chain-extender.

The polyurethanes based on HDI show a more efficient phase separation and a corresponding tensile strength. This is also observed in the DSC-analysis: the transition from glass to rubber state of the 4,4'-methylenebis-cyclohexylisocyanate based products is broadened over a large temperature range. These results are assigned to the high flexibility of the HDI, which enables an extended phase separation and the presence of *cis*-,*trans*-stereoisomers in the monomer mixture of HMDI. The 4,4'-methylenebis-cyclohexylisocyanate shows a lack on flexibility and functional groups to form a rigid, hard segment. This importance of the flexibility of the building blocks is also expressed with the use of N,N'-bis(2-hydroxy-ethyl)-oxalamide as chain extender. Even though a significant improvement is expected, the properties of the polyurethanes remain comparable with the materials based on 1,4-butanediol.

#### II.1.2. Synthesis of PEO-grafted poly(carbonate)urethanes

After the examination of the ungrafted polyurethanes, PEO-grafted SPU's were synthesized in order to prepare polymers with an advanced bloodcompatibility. Two approaches are used for the creation of polyethyleneoxide graft in the main chain. For both, the prior synthesis of a monomethoxy-PEO terminated diol is required. This can be prepared by converting the hydroxyl group of a  $\alpha$ -methoxy- $\omega$ -hydroxy-PEO monomer into the corresponding tosyl ester. Additionally, this is converted quantitatively by reaction with N-methyldiethanolamine into

the amine, as depicted in figure 1. In this work, the polyether with a molecular weight of 550 Da was chosen as model for further synthesis.

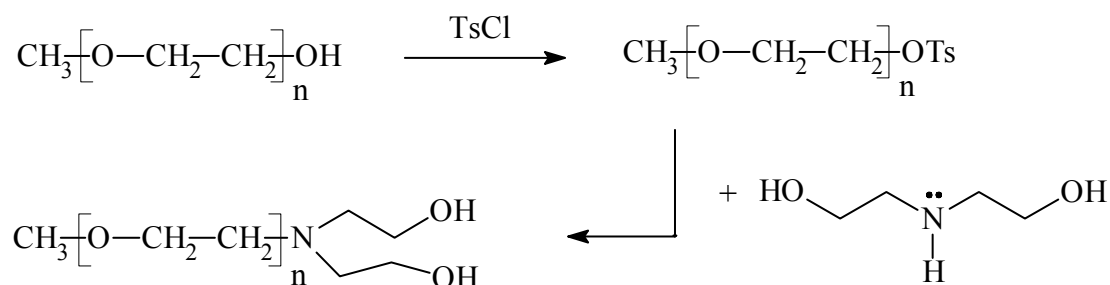


Figure 1: Synthesis of the polyethylene oxide macromonomer

One possible strategy to incorporate PEO in polyurethanes is using the macrodiol as chain extender and insertion in the hard segment (Figure 2).

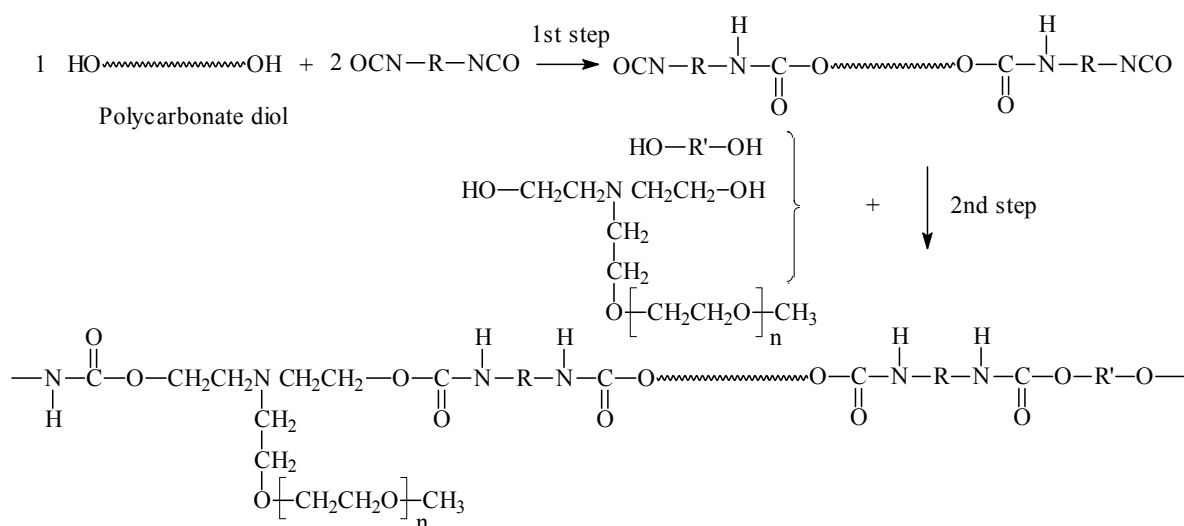


Figure 2: Incorporation of PEO in the hard segment

This approach offers the advantage of a simple synthesis when commercial prepolymers are used. It has been shown in this work, however, that the incorporation of PEO leads to a distortion of the hard segment. In order to achieve an appropriate hydrophilicity, the required quantity of inserted macrodiol is incompatible with the resulting mechanical properties. Additionally, the low reactivity of the macrodiol, leads to an insufficient degree of polymerisation, which disturbs the similarity between the composition of the monomer mixture and the resulting polymer structure.

In a second approach, PEO-grafted poly(alkyl)carbonate prepolymers are previously synthesized with the PEO-macrodiol. This enables the incorporation of PEO into the soft segment and suggests a more efficient insertion towards the amphiphilic properties of the resulting SPU's.

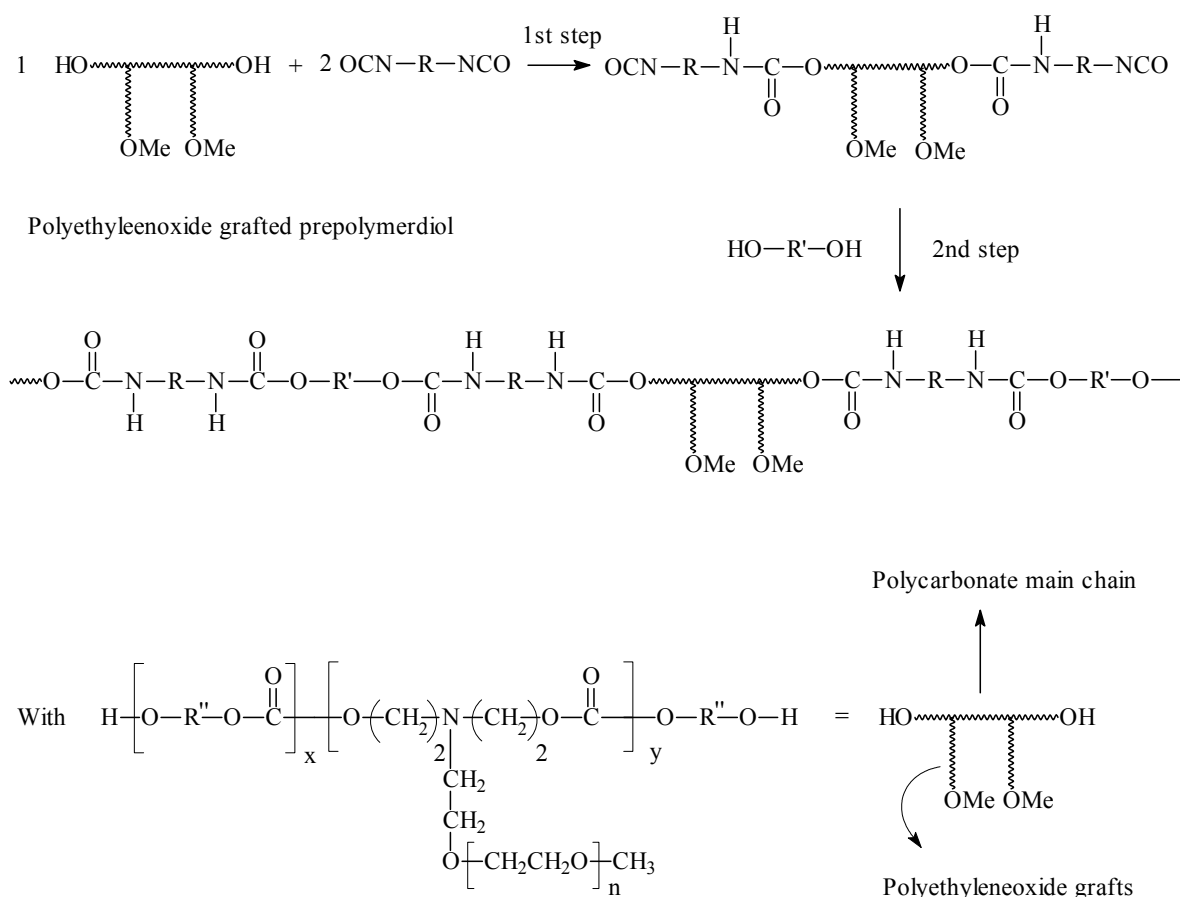


Figure 3: Incorporation of PEO in the soft segment

The resulting chemical structure does not inhibit the migration of the polyethyleneoxide grafts towards the surface. Dynamic contact angle measurements reveal an efficient polymer structure, towards the objected amphiphilic properties of the material surface. Additionally, this method ensures the representative and controllable incorporation of the polyethyleneoxide in the final polyurethane, as confirmed by  $^1\text{H-NMR}$ . The main disadvantage of this approach is the difficult synthesis of the prepolymers and the subsequent conversion into the final polymer.

The ungrafted poly(alkylene)carbonates have been prepared by the carbonate interchange reaction of aliphatic diols with dibutylcarbonate. The phase-transition data of the crystalline

prepolymers are varying with molecular weight. Table 1 shows the according melting-, crystallisation- and glastransition values, measured with DSC-analysis.

Mn <sup>a</sup> (Da)	Mw/Mn <sup>b</sup> (-)	Tg (°C)	Δ Cp (J/g/°C)	Tm (°C)	Δ H(m) (J/g)	Tcr (°C)	Δ H (kr)
860	1,3	-62,2	0,47	19,2	*	*	*
2000	1,5	-57,9	0,34	37,2	36,79	-7,0	30,73
4000	1,6	-45,1	0,20	49,6	85,75	20,1	47,21

Table 1: Phase-transition data (DSC) of three 1,6-polyhexamethylene carbonates. (a) : <sup>1</sup>H-NMR calculations, (b) : GPC determination, Tm: melting temperature, Tcr: cristallisation temperature, \* : not observed of measurable

As alternative, the more reactive 1,1'-carbonyldiimidazol is applied as transesterification reagent for the preparation of the grafted prepolymers. This synthesis is based on the method, developed by Staab et al<sup>48,49</sup>. In this work, potassium *tert*-butoxide is used instead of sodium metal as catalyst.

The <sup>1</sup>H-NMR-spectra reveal the incorporation of PEO in the prepolymer proportional with the monomer mixture. The synthesis method allows the incorporation of a large amount of PEO: 12.5 mole percent corresponds with 50 weight percent of this material in the end product. This enables a perfect control of the chemical structure and amphiphilic properties. DSC-measurements reveal that the grafted polycarbonates are semi-crystalline materials with melting temperatures ranging between 42 and 25 °C. Only one glass-transition is observed, which is assigned to the superposition of the transition of both the main chain and the PEO-grafts. The according temperatures for all grafted polymers appear to be independent on the graft density and are in the range of -68 to -64°C, useful for the making of thermoplastic elastomers. This is about 10°C lower than for the linear polymer with comparable molecular weight. As most PEO-based polymers with hydrophobic parts, these polymers show a lower critical solution temperature in water. A 1 percentage solution (w/v), shows a cloud-point temperature between 38° and 57°C. The occurring phase-separation in water is depending on the hydrophobic/hydrophilic balance of the polymer, which is depending of the number of grafts. The figures in table 2 summarize all measured properties of the PEO grafted poly(1,6-hexamethylene)carbonates.

Polymer code	PCPEO(550 - 5%)	(550 - 10%)	(550 - 15%)	(550 - 20%)
Mol% PEO (M)	5,0%	10,0%	15,0%	20,0%
Mol% PEO (P) <sup>a</sup>	3,8%	8,0%	10,0%	12,6%
Weight% PEO (P) <sup>a</sup>	16,7%	29,8%	40,6%	48,9%
Mn (Da) <sup>b</sup>	2000	2800	1800	2700
Mw/Mn <sup>c</sup>	1,63	1,43	1,62	1,99
Tg (°C) <sup>d</sup>	-64	-67,7	-62,0	-63,7
$\Delta C_p$ (J/g/°C) <sup>d</sup>	0,46	0,34	0,76	0,93
Tm (°C) <sup>d</sup>	41,4	26,2	29,3	31,9
$\Delta H(m)$ (J/g) <sup>d</sup>	49,94	37,13	22,95	17,52
Tcr (°C) <sup>d</sup>	12,4	-19,1	-11,5	*
$\Delta H(cr)$ (J/g) <sup>d</sup>	60,55	16,25	19,46	*
Tc(°C) <sup>e</sup>	38	42	57	51

Tabel 2: Characterization of the PEO grafted poly(1,6-hexamethylene)carbonates (a) <sup>1</sup>H-NMR, (b) titration, (c) GPC, (d) DSC, (e) turbimetric analysis. With M = in monomer mixture, P = in polymer, Tm = melting temperature, Tcr = crystallization temperature, \* : not detectable or measurable

## II.2. Surface modification of polyurethanes by photografting

### II.2.1. Adsorption and desorption of antraquinone-2-sulphonate and eosin Y on the polyurethane

The substrates selected for surface grafting were Chronoflex C 80 A and Chronoflex Al 80 A, which are both poly(carbonate)urethanes from Cardiotech® Inc. and fabricated for biomedical applications. The hard segments of these materials are respectively aromatic and aliphatic with 4,4'-methylene-bis(phenyl isocyanate) and 4,4'-methylene-bis(cyclohexyl isocyanate) as building blocks, respectively<sup>53</sup>. The photochemistry of AQS in aqueous solution (a type II photo-initiator) has been extensively studied by Wilkinson<sup>54</sup>. It is well known that for 2-substituted antraquinone derivatives, with a lowest n- $\pi^*$  triplet state, the presence of a co-initiator as isopropanol, benefits photoinitiation by generating the reactive semi-reduced alcohol, referred to as co-initiator. The initiator-mechanism with eosin Y involves H-abstraction and requires also a hydrogen donor. According to the literature, this dye interacts efficiently with amines<sup>55</sup>. In this work, we selected *N*-methyldiethanolamine (NMDEA),



based on the results obtained by Davidson et al, who studied different amines in combination with eosine Y for the polymerization of acrylates<sup>56</sup>. The production of a high density of free radicals by hydrogen abstraction from the polymer surface requires that the photo-initiator is adsorbed. Additionally, it is appropriate that the photo-initiator is not completely desorbed immediately when the substrate is placed in contact with the monomer solution. Therefore, an extensive study of the adsorption and desorption was executed. The analysis was performed with UV-VIS spectroscopy at 325 nm ( $\epsilon_{325 \text{ nm, AQS}} = 5200 \text{ l. mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ) and 517 nm ( $\epsilon_{517 \text{ nm, Eo}} = 75200 \text{ l. mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ), being  $\lambda_{\text{max}}$  of the  $n-\pi^*$  transition of AQS and eosin Y, respectively. At these wavelengths, the polyurethane absorbance is neglectable and density of adsorbed dye allowed quantitative measurement, according to the Lambert–Beer law.

#### II.2.1.1. Adsorption of eosin Y and anthraquinone-2-sulphonate

Heat compressed poly(carbonate)urethane plates of 3x1cm in size were immersed in solutions of different concentrations of photo-initiators for 16 hours, until equilibrium was reached, and their absorbance measured by UV-spectrophotometry. Of course, a preliminary experiment was essential to ensure that the equilibrium is achieved within the period of immersion. The measurements reveal a significant higher adsorption of eosin Y on the aromatic polyurethane (Chronoflex C 80 A) than for the aliphatic Chronoflex AL 80 A. Analogue results are obtained for the absorbance of anthraquinone-2-sulphonate (AQS). Clearly, the affinity of eosin Y for the substrate is not as high as for AQS, but the latter only gives a saturated plateau value using much higher concentrations in solution. This is an indication that AQS is able to diffuse into the PU-substrates more easily than eosin Y. Also their saturation density is in agreement with this conclusion. The average adsorption of eosin Y and AQS on the polyurethanes, as a function of time for four different sample-plates is also included in this study. These data show that an equilibrium is reached for both dyes after about 10h. For eosin Y, the equilibrium density of  $12 \cdot 10^{-10} \text{ mol/l}$  photo-initiator at the surface, corresponds with a transmittance of about 92% at 480nm ( $\epsilon_{480 \text{ nm, Eo}} = 24100 \text{ l. mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ). For AQS, the saturation corresponds with a surface density of  $5,5 \times 10^{-8} \text{ mol. cm}^{-2}$ . This is a ten fold of the reported value in a comparable study with polypropylene films and is about 200 times larger than if the molecules are lying flat as a monolayer on the surface<sup>33</sup>. In case of AQS, 90% of the irradiated light at a wavelength of 365 nm ( $\epsilon_{365 \text{ nm, AQS}} = 640 \text{ l. mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ) is transmitted. The high transmission of radiation by choosing the appropriate light source, makes irradiating

through the monomer solution possible, without changing the grafting conditions significantly. This makes the method suitable for the grafting of non-transparent polymer films (e.g. films coated on aluminum).

In order to prevent the absorption of irradiation by the substrates, the aliphatic Chronoflex AL 80 A polyurethane was always modified with AQS, while the aromatic C 80 A polymer was grafted with eosin Y as dye.

#### II.2.1.2. Desorption of eosin Y and anthraquinone-2-sulphonate

To study the desorbance of the initiator, saturated plates are immersed in different solvents and the solution absorbance was measured in function of time. In all selected solvents, an adsorption-desorption equilibrium is reached very rapidly. Pure isopropanol removes 92% of the Eosin from the surface (Chronoflex C 80 A), while only 60 % of the AQS is desorbed the Chronoflex AL 80 A films in the same circumstances. When the plates are immersed in a 20 vol% *N*-methyldiethanolamine / water mixture, about 65 % of the xanthene dye is extracted. Immersion of the plates in pure water results in only 35% desorption of eosin Y and neglectible desorption of AQS. This corresponds with a density decrease of Eosin at the surface from  $12 \cdot 10^{-10}$  mol/cm<sup>2</sup> to 4.2 and  $7.6 \cdot 10^{-10}$  mol/cm<sup>2</sup>, respectively. Clearly, the desorbance of both dyes is largely influenced when isopropanol or NMDEA is added to the extraction solvent. It is expected that isopropanol can diffuse into the substrate (plasticizing) and cause the photo-initiator to leach out into the liquid. This is confirmed by a gravimetric analysis of the substrate plates. The uptake of NMDEA for both substrates is low in comparison with isopropanol, but the desorption of eosin Y is larger than in pure water. The latter can be assigned to the difference in solubility of the dye in the solvents. It is important to note for both dyes that only partial desorption takes place, which assures the production of a high density of free radicals at the surface during irradiation.

#### II.2.2. The photografting of vinylic monomers

In all the experiments, the film surfaces are previously saturated by immersing them in an aqueous solution of photo-initiator for a period of 16 hours. For the modification with AQS, a concentration of 0.02 M is occupied, while a solution of  $5 \cdot 10^{-3}$  mol/l is used for saturation with eosin Y.

### II.2.2.1. The photografting of Chronoflex AL 80 A with anthraquinone-2-sulphonate, in combination with isopropanol

It is well known that for 2-substituted anthraquinone derivatives, with a lowest  $n-\pi^*$  triplet state, the presence of a co-initiator as an alcohol or an amine is required for photoinitiation. In case of photografting, the substrate can act as transferring agent. Even in absence of both, the monomer itself can act as initiator for the photopolymerisation of acrylamide with AQS<sup>33,57</sup>. Since acrylamide is known to quench the excited state of thryptophane and its derivatives by exciplex formation<sup>58</sup>, Geuskens et al suggest that an exciplex is formed between the monomer and the excited state of AQS<sup>33</sup>. This results in an initial electron transfer followed by a proton transfer as in the photoreduction by amines. However, the polymerisation of acrylamide initiated by AQS is faster in presence of isopropanol which is thus a better cointiator than the monomer itself.

Therefore, it was interesting to investigate the influence of isopropanol on the grafting yield. The co-initiator interferes as a transfer agent in the polymerization of acrylamide<sup>59</sup> and leads to an increased partial desorption of AQS, during the grafting procedure. Adding a large amount causes inefficiency by solvent effects, due to the changing of polarity of the reaction medium<sup>55</sup>. All these effects result in a decreased surface density of polyacrylamide on the substrate, with increasing amount of isopropanol added. This is clearly visible in the corresponding SEM pictures, which show the surface after grafting in absence and presence of 10 vol% of co-initiator (Figure 4).

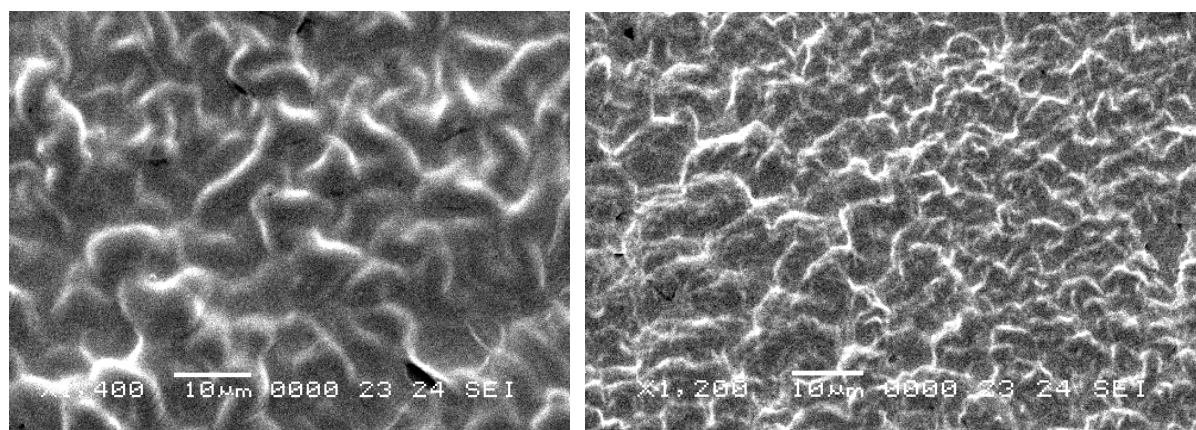


Figure 4: Scanning electron micrographs of surface modified Chronoflex AL 80 A poly(carbonate)urethane films. The grafting conditions being the following: 1.0 M AM, no (left) and 10 (right) vol% isopropanol in monomer solution, irradiation for 3 hours

The addition of isopropanol as transfer agent offers the advantage of creating a control over the densities of the grafts. When 30 vol% and more is added, no modification is observed.

In the ATR-IR spectra of the polyacrylamide grafted polyurethane-substrate, appears a double peak at  $1660\text{ cm}^{-1}$  and  $1615\text{ cm}^{-1}$ , assigned to the carbonyl absorption of free and hydrogen bound amide bound (figure 5). Simultaneously, the contact angle with water decreased after modification to  $32^\circ$ , characteristic surfaces which are grafted with polyacrylamide. These data are determined using the Laplace-Young approximation and a drop volume of 3 microlitres pure water.

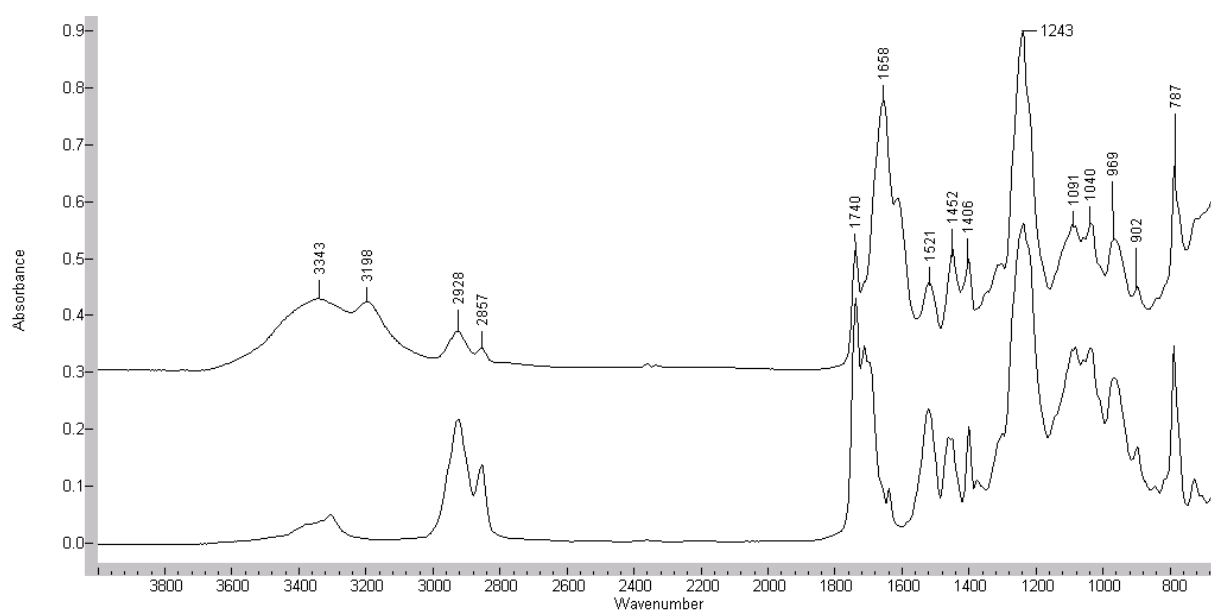


Figure 5: ATR-IR-spectra of virgin (below) and modified Chronoflex AL 80 A. The modification is performed with 1.0 mol/l acrylamide, 10 vol % isopropanol and irradiation for 3 hours

The influence of the irradiation time was studied with ATR-IR and static contact angle measurements. An induction period of 20 minutes is observed, which suggests a grafting mechanism by recombination of growing chains initiated in solutions with radicals (or very short growing chains) formed at the surface of the film. The induction period is assigned to the time required for the formation of a thin viscous layer of homopolymer close to the surface and sufficiently viscous to reduce the diffusivity of macroradicals, in which the lifetime of propagating radicals is increased by the Trommsdorff effect<sup>60</sup>. The presence of

homopolymers (after inhibition with *tert*-butylcathehol) within few minutes of irradiation is confirmed by GPC-analysis and proves the homopolymerization before ending of the observed induction period for photografting.

The surface density of grafted polyacrylamide is proportional with the concentration of acrylamide in the superficial solution. However, no significant difference in grafting yield between 0.5 M and 1.0 M AM is observed. This is in accordance with a study that demonstrates the effect of steric hindrance on the grafting density. Papirer and Nuygen<sup>61</sup> determined the influence of the polymer molecular weight on the grafting yield for the reaction of a living homopolymer chain and an active surface site. In their work, the grafting yield was shown to be independent of polymer molecular weight for grafting experiments at low polymer concentration. Additionally, at high polymer concentrations, the grafting yield was inversely related to the polymer molecular weight, which is not observed in our experiments. The latter is not in agreement with the proposed model of grafting by combination and suggests the grafting from active sites on the surface at higher monomer concentrations.

#### II.2.2.2. The photografting of Chronoflex C 80 A with eosin Y, in combination with *N*-methyldiethanolamine

When illuminated with green light, the xanthene dye is excited to a triplet state. In this excited state, the dye can be subjected to a single electron transfer with an amine, acting as an electron donor and resulting in the formation of free radicals on both the dye and the amine. Transfer reactions between both species and the substrate enable further radical grafting. The modification with polyacrylamide will be depending on the co-initiator concentration in the monomer solution, due to the transfer reactions and the desorbing influence of the amine towards the adsorbed Eosin Y. Consequently, the grafting of AM was observed as a function of different co-initiator concentrations (2.5 mol/l AM and radiation for 3 hours). In contrast with AQS as photo-initiator, no grafting appears without any presence of co-initiator. The static contact angle measurements and the ATR-IR spectra confirm an efficient grafting in the concentration range of 3 vol% NMDEA. When the solution contains 10 vol% NMDEA or more, the concentration of hydrogen donor in the film is sufficient to inhibit the grafting completely, which is confirmed with ATR-IR spectroscopy. Remarkably, homopolymers are still formed in the upperlying superficial layer. The molecular weights of the corresponding

homopolymers, formed in the aqueous solution are in the order of 200-250 kDa. The polymerisation in the solvent, without surface grafting of polyacrylamide, proves that the hydrogen abstraction from the substrate is prohibited at high amine concentrations.

The effect of the radiation time on the hydrophilicity of the surface is investigated. Within this experiment, a monomer solution of 2.5 mol/l AM, containing 3 vol % NMDEA was applied. An induction period of grafting is clearly observed, even though the homopolymerization appears instantly after initial irradiation. The corresponding gel permeation chromatograms of the upperlying monomer solutions, (after inhibition with *tert*-butylcathehol) illustrate the presence of homopolymers in the solution, even with the absence of surface modification. This data suggests that the grafting is also performed by termination of homopolymer of the aqueous solution onto the substrate, as in case with AQS.

The effect of monomer concentration on the hydrophobicity of the surface was studied by varying the concentration from 0.25 to 7 M, using a co-initiator concentration of 3 vol% and sufficient time of irradiation to ensure complete polymerization (3 h). The static contact angle decreases with extending monomer concentration, until the minimum value of 32° is achieved at 2.0 M. acrylamide. The pictures of figure 6 show the difference in hydrophilicity of the surface before and after grafting with polyacrylamide.

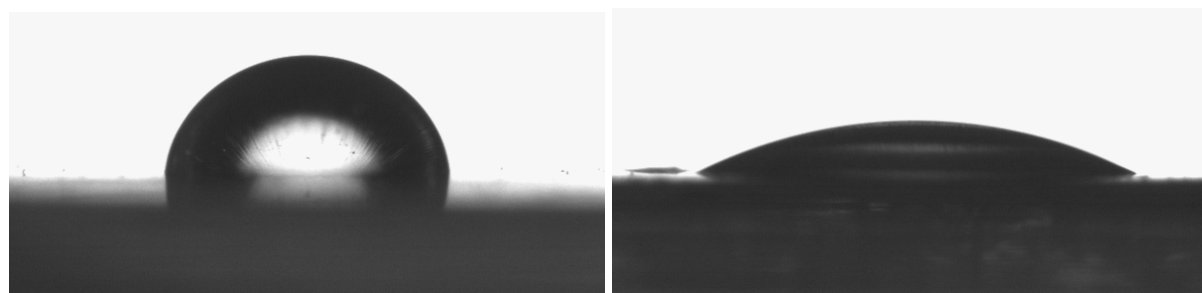


Figure 6: SCA photos of virgin (left) and grafted PU1 (right). The modification is performed with 2.5 mol/l acrylamide, 3 vol% NMDEA and irradiation for 3 hours

To have a quantitative measurement of the grafting yield, an additional experiment was executed. Substrate samples were prepared by spincoating a layer of PU1 on aluminium plates and grafted with the same procedure. The modified samples were characterized with 30° reflectance IR. To quantify the grafted polyacrylamide, the spectra were subtracted from the

virgin PU spectrum and the absorbance at  $1660\text{ cm}^{-1}$  measured. Taking the absorbance coefficient of the amide group at the corresponding wavelength ( $650\text{ l mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ) and the density of polyacrylamide ( $1.27\text{ g.cm}^{-3}$ ) into account, the thickness of a dry grafted layer can be estimated to be  $0.12\text{ }\mu\text{m}$ , approximately. The observation that a minimum concentration of monomer is required to achieve modification supports the idea that the grafting of polyacrylamide mainly takes place by surface induced termination onto the substrate.

In a proceeding step, we applied the developed method with Eosin Y to graft acrylate-terminated PEO-macromonomers. The modification of the substrate is clearly visible with scanning electron microscopy and analyzed with atomic force microscopy. The roughness of the substrate remains within a reasonable range, even when a high concentration of monomer is applied. The thickness of the resulting layer is  $100\text{ nm}$  in average and appears to be relatively independent of monomer concentration and radiation intensity, according to AFM measurements. All these results offer the opportunity to combine the modification method with previous work on the patterning of polyurethanes<sup>39</sup>.

### II.3. Patterning of surface-modified polyurethanes

Recently, there is a raising interest in the topographic and/or chemical patterning of polymer surfaces, which impacts a number of technologies, e.g. photolithography<sup>62,63</sup>. Within the biomedical field, great efforts are being delivered in the development of biocompatible surfaces with chemical and topographic patterns, in order to enable a site-specific interaction with bioactive molecules (as proteins, nucleic acids,...) and/or cells<sup>64,65</sup>.

Ultraviolet laser ablation is a powerful and flexible technique for rapid patterning of features with nanoscale dimensions, which can be applied on a number of different materials. The interaction of the pulsed ultraviolet excimer laser irradiation with organic polymer surfaces leads to ablative photodecomposition, resulting in the etching of the polymer surface and the explosive ejection of decomposition products at supersonic velocities. This technology eliminates the need for photo-masks and allows material patterning in a 'direct-write' fashion.

The patterning of a surface-modified polyurethane is proposed in the last part of this work<sup>67</sup>. In a previous work within our research group, the development and characterization of a series segmented polyurethanes is described. The polymers are irradiated with U.V. excimer

lasers (ArF:  $\lambda = 193$  nm and KrF:  $\lambda = 248$  nm excimer laser). The polymers with MDI as diisocyanate appeared to be the most suitable for ablating purposes. In conclusion, all segmented polyurethanes were more sensitive to ArF-excimer ablation<sup>39</sup>.

These results were occupied in the proceeding work to use a film of the MDI based Chronoflex C 80 A substrate, as on which the surface modification with eosin Y was studied. This material is selected in further research. The polymer film is previously photografted with hydrophilic polyacrylamide onto the hydrophobic surface, which result in a layer with a thickness of about 0.12  $\mu\text{m}$ . After this chemical modification, the substrate is treated with an UV excimer laser (ArF, 193 nm) for micropatterning by laser ablation. The grafted polyacrylamide layer shows no interference with the patterning procedure: the polyurethane keeps its good ablation properties in terms of no debris formation and cavities with high dimensional quality (sharp edges and low surface roughness), measured with Atomic Force Microscopy. Additionally, the observed properties of the surfaces in and out the ablated zones are significantly different, as illustrated in the phase image of figure 7.

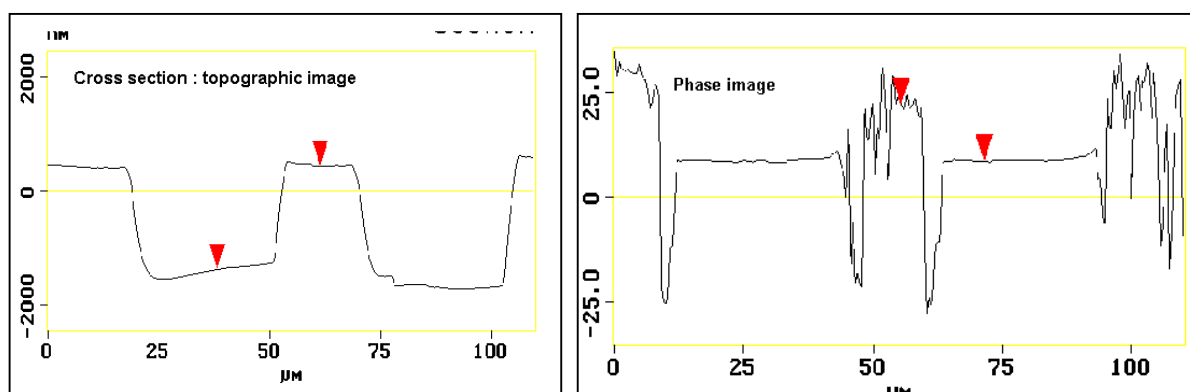


Figure 7: Topographic cross section (up) and phase image (down) of surface modified polyurethane after patterning

In the following work, a thin layer of the polyurethane (Chronoflex C 80 A) is coated onto a gold surface. This material is again photografted and used afterwards as photo-resist. Here-in, the chemical modification and additional laser ablation with PEO-macromonomers and AMPS is studied and shows promising results for a successful usage towards the patterning procedure. Depending on the coating procedure, the thickness of the photo-resist can be varied between 50 and 500 nm. The modification procedure with these monomers appears to



be suitable for the combination of photografting and patterning, which enables to control topographic dimensions and hydrophilic/hydrophobic properties simultaneously<sup>39,66-68</sup>. These results can be of value in the development of new devices for the controlled patterning of biomolecules and cells on solid surfaces. In a further stadium, this can be important within the fabrication of new types of biosensors.

### III. Conclusions

In a first part of this work, we prepared a series of linear and PEO-grafted segmented polyurethanes and investigated their thermal-mechanical properties. Here in, two approaches are used for the creation of polyethyleneoxide grafts in the main chain. It has been shown that the incorporation of PEO leads to a distortion of the hard segment. In order to achieve an appropriate hydrophilicity of the surfaces, the required quantity of inserted macrodiol is incompatible with the resulting mechanical properties. Additionally, the low reactivity of the PEO-diol, leads to an insufficient degree of polymerisation, which disturbs the similarity between the composition of the monomer mixture and the resulting polymer structure. In a second approach, POE grafted poly(alkylene)carbonate prepolymers are preliminary synthesized with the PEO-macrodiol, which enables the incorporation into the soft segment. The grafted polycarbonates are crystallizing materials with melting temperatures between 42 and 25 °C. As most PEO based polymers with hydrophobic parts, these polymers show a lower critical solution temperature in water. Dynamic contact angle measurements reveal a more efficient chemical structure of the polymer, towards the objected amphiphilic properties of the surface. Additionally, this method ensures a representative and controllable incorporation of the polyethyleneoxide.

In a second part of this study, we developed a photochemical method to graft vinylic monomers as acrylamide, acrylic acid and 2-acrylamido-2-methylenepropanesulphonic acid on a commercial poly(carbonate)urethane. Antraquinone-2-sulphonate in combination with isopropanol, or eosin yellowish and *N*-methyldiethanolamine as photografting system is used in water. The grafting yield and corresponding properties of the modified substrates were intensely studied and are of course depending of the experimental conditions. This procedure was used for the grafting of polyethyleneoxide-monomethoxy-acrylates and the topographic dimensions of the modified surface were favorable for further applications, e.g. the patterning with excimer lasers.

#### IV. References

1. Boretos H, Cooper SL, Segmented polyurethane: a new elastomer for biomedical applications, *Science*, 158, 1967, 1481.
2. Backus J.K., in *Encyclopedia of Pol. Sci. and Eng*, 2<sup>nd</sup> Ed, 13, Wiley and Sons, NY, 1998.
3. Klinkmann H., Falkenhagel D., Courtney J.M., Gurland H.J., (Eds) *Uremia Therapy*, Springer, Berlin Heidelberg, New York.
4. Lelah M.D., Cooper S.L., *Polyurethanes in medicine*, 1986, Boca Raton, Florida, CRC Press Inc.
5. Ratner B.D., *Compreh. Pol. Sci.*, Pergamon Press plc, 1<sup>st</sup> ed., 7, 1989, 201.
6. Wang T.L., Lyman D.J., *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, 31, 1993, 1983.
7. Gombotz W.R, Guanhui W., Horbett T.A., Hofmann A.S., *J. Biomater. Res.*, 25, 1991, 1547.
8. Amiji M., Park K. in 'Polymers of biomedical significance', ACS Symposia Series, 540, 11, 1994.
9. Lee J. H., Kopeckova P., Kopecek J., Andrade J.D., *Biomaterials*, 11, 1990, 445.
10. Amiji M., Park K., *Biomaterials*, 13, 1992, 682.
11. Merrill E.W., Salzman E.W., *ASAIO J.*, 6, 1983, 60.
12. Park K.D., Kim Y.S., Han D.K., Lim Y.H., Lee E.H.B., Choi K.S., *Biomaterials*, 19, 1998, 851.
13. Desai N.P., Syed F.A., Hubbell H. and J.A., *Biomaterials*, 13, 1992, 417.
14. Lim F., Yu X.H., Cooper S.L., *Biomaterials*, 14, 1993, 537.
15. Takahara A., Coury A.J., Hergenrother R.W., Cooper S.L., *J. Biomater.* 25, 1991, 341.
16. Silver J.H., Lewis K.B., Ratner B.D., Cooper S.L., *J. Biomed. Mat. Res.*, 27, 1993, 735.
17. Mathur A.B., Collier T.O., Kao W.J., Wiggins M., Schubert M.A., Hiltner A., Anderson J.M., *J. Biomed. Mater. Res*, 39, 1997, 246.
18. Corneilli S., in 'Synthesis and characterization of amphiphilic polyurethanes', Ph.D. thesis, Ghent University, 1998.
19. Zhao Q., Agger M.P., Fitzpatrick M., Anderson J.M., Hiltner A., Stokes K., Urbanski P., *J. Biomed. Mat. Res.*, 24, 1990, 621.
20. Takahara A., Hergenrother R.W., Coury A.J., Cooper S.L., *J. Biomed. Mat. Res.*, 25, 1991, 341.
21. Stokes K, Coury A., *J. Biomater. Appl.*, 1, 1987, 411.
22. Stokes K., Cobian K., *Biomaterials*, 3, 1992, 25.

23. Reed A.M., Potter J., Szycher M., *J. Biomater. Appl.*, 8, 1994, 210.
24. Szycher M., Reed A.M., Siciliano A.A., *J. Biomater. Appl.*, 6, 1991, 110.
25. Stokes K., McVenes R., Anderson J.M., *J. Biomater. Appl.*, 9, 1995, 321.
26. Tanzi M.C., Mantovani D., Petrini P., Guidoin R., Laroche G., *J. Biomed. Mat. Res.*, 36, 1997, 550.
27. Hoffman A.S., *Macrom. Symp.*, 101, 1996, 443.
28. Uyama Y, Kato K, Ikada Y, *Adv. Pol. Sci.*, 137, 1998, 1.
29. Hubble J.A., *Trends Pol. Sci.*, Vol 2, 1994, 20.
30. Fujimoto K. , Tadokoro H., Ueda J., Ikada Y., *Biomaterials*, 4, 1993, 442.
31. Ivanchenko M.I., Kulik E.A., Ikada Y., *ACS Symposium Series*, 602, 1995, 463.
32. Lee J.H., Jeong B.J., Lee B.H., *J. Biomed. Mat. Sci.*, 34, 1997, 105.
33. Geuskens G, Etoc A., Di Michele P., *Eur. Pol. J.*, Vol 36, 2000, 265.
34. Sawhney A. S., Pathak C. P., Hubbell J. A., *Biomaterials* 14, 1993, 1008.
35. Hill-West J. L., Chowdhury S. M., Sawhney A. S., Pathak C. P., Dunn R. C., Hubbell J.A., *Obstetrics & Gynecology* , 83, 1994, 59.
36. Slepian M.J., Hubble J.A., *Adv. Drug. Del. Rev.*, 24, 1997, 11.
37. Hubble J.A., *J. Control. Rel.*, 39, 1996, 305.
38. Orban J.M., Faucher K.M., Dluhy R.A., Chaikof L., *Macromolecules*, 33, 2000, 4205.
39. Martelé Y., Callewaert K., Swennen I., Naessens K, Baets R., Van Speybroeck V., Waroquier M., Van Aert H., Dierickx P. and Schacht E., *Polym. Int.*, 51, 2002, 1172.
40. Cooper S.L., West, J.C. and Seymour, R.W. *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*, Suppl. Vol. 1, N.M. Bikales and M. Brickford (eds.), Interscience Pub., New York, 1976.
41. Cooper S.L., Tobolsky, A.V., *J. Appl. Polym. Sci.*, 10, 1966, 1837.
42. Camargo R.E., Macosko C.W., Tirrel M., Wellinghof S.T., *Polymer*, 26, 1145, 1985.
43. Abouzahr S., Wilkers Ophir, Z., *Polymer*, 23, 1982, 1077.
44. Abouzahr S., Wilkers. Ophir, Z., *J. Appl. Polym. Sci.*, 29, 1984, 2695.
45. Pigott K.A., Frye B.F., Allen K.R., Steiger S., Darr W.C., Saunders J.H., Hardy E.E., *J. Chem. Eng. Data*, 5, 1960, 391.
46. MacKnight W.J., Yang M. J. *Polym. Sci. Part. C*, 42, 1973, 817.
47. Bayer O., Mueller, E., Petersen, S., Piepenbrink H.F., Windemuth E., *Rubber Chem. Technol.* 1950, 23, 812, and *Angew. Chem.*, 62, 1950, 57.
48. Staab, H.A., Mannschreck A., *Chem. Ber.*, 95, 1962, 1284.
49. Staab H.A, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 609, 1951, 75.

50. Kricheldorf H., Jenssen J., Kroiser-Saunders I., *Macromol. Chem.*, 192, 1991, 2391.
51. Kiso Y., Shimamoto K., *Jpn Patent No 02,284,918*, 1990.
52. Soga K., Toshida Y., Hosoda S., Ikeda S., *Macromol. Chem.*, 1977, 178, 2747.
53. Zdrahala R.J., Zdrahala I.J., *J. Biomed. Appl.*, 14, 1999, 67.
54. Wilkinson F., *J. Phys. Chem.*, 66, 1962, 2569.
55. Fouassier J.P., in 'Photoinitiation, photopolymerization and photocuring', Hanser/Gardner Publications Inc. Cincinnati, 1995.
56. Davidson R.S., Goodin J.W., *Eur. Pol. J.*, 18, 1982, 597.
57. Pullen G.K., Allen N.S., Edge M., Weddell I., Swart R., Catalina F., Navaratnam S., *Eur. Pol. J.*, 32, 1996, 943.
58. Lakowicz J.R., in 'Principles of Fluorescence Spectroscopy', New York, Plenum Press, 1985, Chapter 9.
59. Kricheldorf H.A., in 'Handbook of Polymer Synthesis', Marcel Dekker Inc., Part A, Chapter 4, 1992, 259.
60. Trommsdorff V.E., Köhle H., Lagally P., *Makromol. Chem.*, 1, 1947, 169.
61. Papirer E., Nguyen V.T., *Angew. Makromol. Chem.*, 28, 1993, 31.
62. Angelopoulos M., *IBM J. Res. Developm.*, 45, 2001, 57.
63. Meng Z.J., Qi S.Z., Soper S.A., Limbach P.A., *Anal. Chem.*, 73, 2001, 1286.
64. Khademhosseini A., Jon S., Suh K.Y., Tran T.N., Yeh J., Seong J., Langer R., *Adv. Mater.*, 15, 2003, 1995.
65. Suh K.Y., Seong J., Khademhosseini A., Laibinis P.E., *Biomaterials*, 25, 2004, 557.
66. Callewaert K., Martelé Y., Breban L., Naessens K., Vandaele P., Baets R., Geuskens G., Schacht E., *Appl. Surf. Sci.*, 208, 2003, 218.
67. Martelé Y., Callewaert K., Naessens K., Van Daele P., Baets R., Schacht E., *Mat. Sci. Eng. - c- Biomimetic and Supramolecular Systems*, 23, 2003, 341.
68. Martelé Y., Naessens K., Van Daele P., Baets R., Callewaert K., Schacht E., *Polymer Int.*, 52, 2003, 1641.

## **Appendix II:**

### **Lijst met publicaties**

1. Martelé Y., Callewaert K., Swennen I., Naessens K, Baets R., Van Speybroeck V., Waroquier M., Van Aert H., Dierickx P. and Schacht E., *Polym. Int.*, 51, 2002, 1172.
2. Callewaert K., Martelé Y., Breban L., Naessens K., Vandaele P., Baets R., Geuskens G., Schacht E., *Appl. Surf. Sci.*, 208, 2003, 218.
3. Martelé Y, Callewaert K, Naessens K, Van Daele P, Baets R, Schacht E., *Mat. Sci. Eng. -c- Biomemetic and Supramolecular Systems*, 23 , 2003, 341.
4. Martelé Y., Naessens K., Van Daele P., Baets R., Callewaert K., Schacht E. , *Polymer Int.*, 52 , 2003, 1641.
5. Callewaert K., Martelé Y, Geuskens G., Schacht E., ‘Surface modification of poly(carbonate) urethanes with polyacrylamide and polyethylene oxide by photografting with Eosine Yellowish’, submitted to *Applied Surface Science*, 2003.
6. Callewaert K., Martelé Y, Swennen I., Geuskens G., Schacht E., ‘Photografting of arylamide and polyethylene oxide-acrylates on poly(carbonate) urethanes with Antraquinone-2-sulphonate., submitted to *Applied Surface Science*, 2003.
7. Callewaert K., Martelé Y, Schacht E., ‘Synthesis and characterization of poly(alkylene)carbonates grafted with polyethylene oxide’, in preparation.