



2023

**Biológiailag lebomló poliuretán alapú szövettámaszok
előállítási lehetőségei**

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés

a szerző neve: Kordován Marcell Árpád

a témavezető neve: Prof. Dr. Kéki Sándor

DEBRECENI EGYETEM

Természettudományi és Informatikai Doktori Tanács

Kémia Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2023

Ezen értekezést a Debreceni Egyetem Természettudományi és Informatikai Doktori Tanács Kémia Tudományok Doktori Iskola K/4 programja keretében készítettem a Debreceni Egyetem természettudományi doktori (Ph.D.) fokozatának elnyerése céljából.

Nyilatkozom arról, hogy a tézisekben leírt eredmények nem képezik más Ph.D. disszertáció részét.

Debrecen, 2023.

.....

a jelölt aláírása

Tanúsítom, hogy Kordován Marcell Árpád doktorjelölt 2019- 2023 között a fent megnevezett Doktori Iskola K/4 programjának keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Nyilatkozom továbbá arról, hogy a tézisekben leírt eredmények nem képezik más Ph.D. disszertáció részét.

Az értekezés elfogadását javasolom.

Debrecen, 2023.

.....

a témavezető aláírása

Biológiailag lebomló poliuretán alapú szövetámaszok előállításai lehetőségei

Értekezés a doktori (Ph.D.) fokozat megszerzése érdekében
a kémia tudományágban

Írta: Kordován Marcell Árpád okleveles vegyészmérnök

Készült a Debreceni Egyetem Kémia Tudományok doktori iskolája
(K/4 programja) keretében

Témavezető: Prof. Dr. Kéki Sándor

Az értekezés bírálói:

Dr.

Dr.

A bírálóbizottság:

elnök: Dr.

tagok: Dr.

Dr.

Dr.

Dr.

Az értekezés védésének időpontja: 2023

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Dolgozatom elkészültét először is szeretném megköszönni témavezetőmnnek Prof. Dr. Kéki Sándornak, az Alkalmazott Kémiai Tanszék vezetőjének, aki a munka során kimagasló szakmai segítséggel támogatta munkámat.

Nagy köszönet és megbecsülés illeti Illyésné Dr. Czifrák Katalint és Dr. Lakatos Csillát, akik a munka során töretlen lelkesedéssel támogattak és szakmai segítségük nélkülözhetetlen volt a hétköznapiak során.

Köszönöm a segítséget Prof. Dr. Zsuga Miklósnak, aki tapasztalatával és tanácsaival helyes irányban tartotta a kutatásomat.

Köszönet illeti a Debreceni Egyetem Fogorvostudományi Karáról Prof. Dr. Hegedüs Csabát és a Bioanyagtan és Fogpótlástani Tanszék kutatólaborjának minden dolgozóját, a biológiai vizsgálatokban nyújtott segítségért.

Hálával tartozom Dr. Nagy Lajosnak, Dr. Nagy Tibornak és Vadkerti Bencének a tömegspektrometriai mérések miatt.

Köszönettel tartozom Dr. Deák Györgynek és Nagyné Berzovicz Cecíliának a méretkizárásos kromatográfiai mérések miatt, valamint Nyul Dávidnak az IR spektroszkópiai mérésekért.

Köszönöm Dr. Daróczi Lajosnak, hogy segített elkészíteni a mintáim pásztázó elektronmikroszkópos felvételeit.

Köszönet illeti a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Polimertechnikai Tanszékről Prof. Dr. Karger-Kocsis Józsefet[†] és Pinke Balázs Gábort, akik az alakemlékező tulajdonságok és a DSC mérésekben voltak a segítségemre.

Köszönöm az anyagi támogatást: a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFI) FK-128783 pályázatnak és a GINOP-2.3.3-15-2016-00021, GINOP-2.3.3-15-2016-00004, GINOP-2.3.2-15-2016-00008 pályázatoknak, a Debreceni Egyetem Felsőoktatási Kiválósági Program Biotechnológia tématerületét támogató pályázatának, valamint az NKFIH-1150-6/2019, TKP2020-IKA-04 pályázatoknak a segítséget.

Mindezekon felül köszönöm az Alkalmazott Kémiai Tanszék minden régi és jelenlegi dolgozójának, a családomnak, a páromnak és a barátaimnak, hogy segítették a munkámat és támogattak a hétköznapiakban.

Tartalomjegyzék

1.	Bevezetés.....	1
2.	Irodalmi áttekintés.....	4
2.1	Poliuretánok.....	4
2.2	Izocianátok	5
2.3	Poliolok	6
2.4	Térhálósítás, láncnövelés	13
2.5	Vázanyagok és lehetséges előállítási módszerük	15
2.6	Biokompatibilitás.....	18
2.7	Biodegradálhatóság.....	20
2.8	Alakemlékező polimerek	21
3.	Kísérleti rész	23
3.1	Felhasznált anyagok:.....	23
3.2	Poli-(ω -pentadecalakton) szintézise:	24
3.3	Szacharóz oligomert tartalmazó poliuretánok szintézise	27
3.4	Politejsav-diol szintézise	28
3.5	PLAD/PEG alapú prepolimer szintézise	29
3.6	PLAD/PEG alapú prepolimer térhálósítása szacharózzal	30
3.7	PLAD/PEG alapú poliuretán vázanyagok előállítása	30
3.8	Vizsgálati módszerek	31
4.	Eredmények és értékelésük	41
4.1	ω -pentadecalakton alapú poliuretánok előállítása és vizsgálata .	41
4.2	Szacharóz-HDI kooligomereket tartalmazó poliuretánok előállítása és vizsgálata.....	60
4.3	Polietilén-glikollal és politejsav-diollal módosított poli ε -kapolakton alapú poliuretánok szintézise és vizsgálata:	72
5.	Összefoglalás	93
6.	Summary.....	96
7.	Irodalomjegyzék	99

Az értekezésben előforduló rövidítések és jelölések magyarázata

rövidítés	magyarázat
DMA	dinamikus mechanikai analízis, „dynamic mechanical analysis”
DSC	differenciális pásztázó kalorimetria, „differential scanning calorimetry”
FTIR-ATR	Fourier-transzformációs infravörös spektroszkópia, gyengített teljes reflexiós módszerrel, „Fourier transform infrared spectroscopy with attenuated total reflectance (ATR) accessory”
HDI	1,6-hexametilén-diizocianát
MDI	4,4'-metilén-difenil-diizocianát
NMR	mágneses magrezonancia spektroszkópia, „nuclear magnetic resonancespectroscopy”
MALDI TOF MS	Repülési idő analizátorral szerelt mátrix-segített lézer deszorpció/ionizáció tömegspektrometria „matrix-assisted laser desorption/ionization” „time of flight” „mass spectrometry”
MS	tömegspektrometria „mass spectrometry”
PCLD	poli(ϵ -kaprolakton)-diol
PDL	ω -pentadeakalakton
PPDL	poli(ω -pentadeakalakton)
PCL	poli(ϵ -kaprolakton)
PLA	politejsav
PLAD	politejsav-diol
PU	poliuretán
BDO	1,4-butándiol
SEC	méretkizárásos kromatográfia, „size exclusion chromatography”
SEM	pásztázó elektronmikroszkópia, „scanning electron microscopy”

jelölés	magyarázat
σ_R	szakítószilárdság [MPa]
v_e	térhálósűrűség [mol/cm ³]
ϵ_R	szakadási nyúlás [%]
ΔH_m	olvadási entalpia [J/g]
T_m	olvadási hőmérséklet [°C]
T_g	üvegesedési hőmérséklet [°C]
T_f	folyáshatár [°C]
T_c	kristályolvadási hőmérséklet [°C]
Q	duzzadás mértéke
M_w	tömegátlag molekulatömeg [kg/mol]
M_n	számátlag molekulatömeg [kg/mol]
M	molekulatömeg [g/mol]
G	géltartalom [%]
E'	tárolási modulusz [MPa]
C_r	kristályosodási fok [%]
ϵ_m	a maximális feszültségnél mért megnyúlás [%]
σ_m	húzószilárdság [MPa]

1. Bevezetés

Az életünk szinte minden területén találkozhatunk műanyagokkal. A ház falát alkotó szigetelőanyagokat, az élelmiszeripari sűrítő anyagokon át, az öltözőnként is polimerek és segédanyagok összessége alkotja. A műanyagok széleskörű alkalmazhatóságát mutatja az is, hogy a gyógyászatban is elterjedt a használatuk. Ennek alapfeltétele, hogy az emberi szervezet számára ne legyen toxikus és ha már nincs szükség a jelenlétére, a lehető leghamarabb távozzon el onnan. Az ilyen anyagokat biokompatibilis anyagoknak nevezzük.

A műanyagok egyik invenciózus csoportját alkotják a poliuretánok, melyek felhasználhatósága rendkívül széleskörű. Ezt biztosítja a polimer jól változtatható összetétele. A poliuretánok valamilyen poliól és di-, tri-, vagy poliizocianát vegyület reakciójából létrejött polimerek, melyekben a monomerek között karbamát kötés alakul ki. A megfelelő poliól-diizocianát keverékkel szinte bármilyen fizikai és kémiai tulajdonságú poliuretán létrehozható. Ezáltal a fentebb említett biokompatibilis tulajdonságú anyag szintézisében kézenfekvő lehet a poliuretánok alkalmazása.

Az orvostudományban komoly fejlesztési törekvések vannak szöveti támaszanyagok megalkotásában. Ezek feladata a beépítés helyén lévő élő szövetek növekedésének támogatása. Ez magába foglalja a növekedés sebességének a gyorsítását, valamint a megfelelő irányú növekedést. A szöveti sokszínűség miatt azonban változó állagú és formájú polimerekre van szükség. Például egy lágyszövet pótlása esetén kisebb szilárdságra van szükség, mint egy ortopédiai alkalmazás esetén, azaz a vázanyagnak nagyon hasonlónak kell lennie a pótlendő szövethez. A vázanyag teljes életciklusa során direkt kontaktusban van az élő szövetekkel, és azok növekedésével azonos ütemben, célszerű, hogy bomlásnak is induljon, hogy a helyét az élő sejtek teljes mértékben át tudják venni. Emiatt

nemcsak a kész vázanyagnak, hanem a bomlástermékeinek sem szabad toxikusnak lennie.¹

A kutatásunk során a célunk az volt, hogy a Debreceni Egyetem Fogorvostudományi Karával együttműködve, olyan vázanyagot hozzunk létre, amely alkalmas lehet szájüregben kialakult csontszöveti ciszták okozta üregek kitöltésére. A kutatás során először a polimer váz alapanyagát szeretnénk volna meghatározni; mely alapanyagok, milyen összetételben lehetnek alkalmasak erre a feladatra. A kutatás során olyan poliuretán alapanyagokat igyekeztünk választani, melyek nem toxikusok az emberi szervezet számára. A legismertebb ilyen alapanyag a poliészter alapú és biológiailag is lebontható poli(ϵ -kaprolakton) vagy a poli(ϵ -kaprolakton-diol). Ezeket alappolimerként használva, készítettünk olyan kopolimereket, melyek további jó tulajdonsággal is rendelkeznek. A módosításhoz polietilén-glikolt, politejsav-diolt, valamint poli(ω -pentadecalakton)-t használtunk. Ezek a kopolimerek a nem toxikus tulajdonságain túl az alappolimerhez képest gyorsabb bomlással, jobb vízben való duzzaszthatósággal, alakemlékező tulajdonsággal, valamint keményebb vagy rugalmasabb szerkezettel rendelkeznek.

A különböző méretű és összetételű alappolimereket alifás diizocianát segítségével alakítottuk poliuretánná. Az alifás jelleget azért tartottuk fontosnak, mert az így készült poliuretánok bomlásuk során alifás aminokat képeznek, melyek toxicitása elhanyagolható az aromás társaikhoz képest. A reakciókhoz szinte kizárólag 1,6-hexametilén-diizocianátot (HDI) használtunk izocianátként. Az így előállított prepolimereket szacharóz segítségével térhálósítottuk. Ezzel a lépéssel igyekeztünk javítani a képződő polimer mechanikai tulajdonságait. A szacharóz alkalmazásával egy könnyen hozzáférhető, emberi szervezet számára már ismert vegyületet vittünk be a polimerláncba, ami ismét javította az anyagunk biokompatibilitását.

A szacharóz nagyon jó mechanikai tulajdonságokkal ruházta fel a polimerjeinket, így tapasztalataink nyomán elindulva sikerült egy olyan poliuretánt is előállítanunk, amely szacharóz-HDI összetételű oligomer láncokat is tartalmazott.

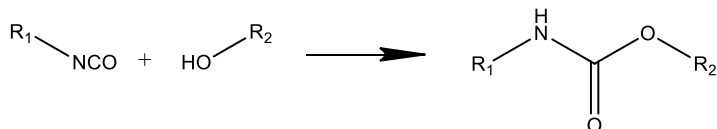
2. Irodalmi áttekintés

2.1 Poliuretánok

A poliuretánok történetének kezdete 1937-ben indul, amikor Otto Bayer felfedezte őket. A kutatásokat az Amerikában fejlesztett poliamid sürgette, amely még hosszú évekig szabadalommal védett volt. Ennek kiváltására egy hasonlóan széleskörűen alkalmazható polimert kellett létrehozni. A fejlesztését azonban a német vezetés nem támogatta. Egy évvel később, 1938-ban Rinke és társai sikeresen reagáltattak 1,4-butándiolt 1,8-oktandiizocianáttal, melyből szintén egy poliuretán típusú anyagot hoztak létre. Ezt követő években a poliuretánok egyre nagyobb tért hódítottak, egyre több és több fajtájú és felhasználhatóságú anyagot sikerült létrehozni.²

A kereskedelemben a poliuretán először szövetek, selymek és műszőrök formájában jelent meg, majd később habok gyártására is alkalmas lett, melyeket a repülőgépgyártásban alkalmaztak. Napjainkban a fontos műszaki polimerek közé sorolhatók a poliuretánok, az ipar számos területén alkalmazzák a kitűnően szabályozható tulajdonságaik miatt. Manapság minden olyan anyagot, amelyben uretán kötés található, a lánc többi tagjától függetlenül poliuretánnak hívunk.²

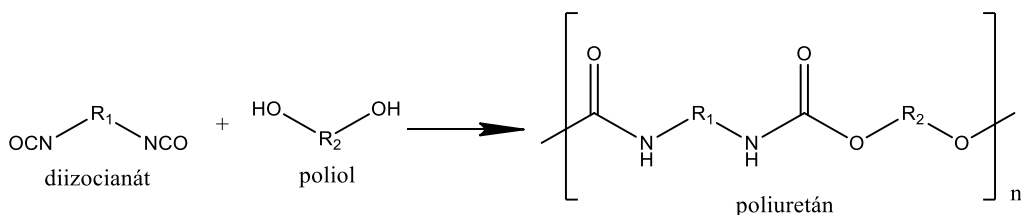
A karbamát kötés felfedezése, amely a poliuretánoknak az alapja, már 1849-ben leírta Wurtz, melyet az 1. ábra szemléltet.²



1. ábra: A karbamát (uretán) kötés

A PU-k ezalapján poliolkok és izocianátok addíciós reakciója révén alakulnak ki. A folyamat során a poliol hidroxil csoportja reagál az izocianát csoporttal a 2.

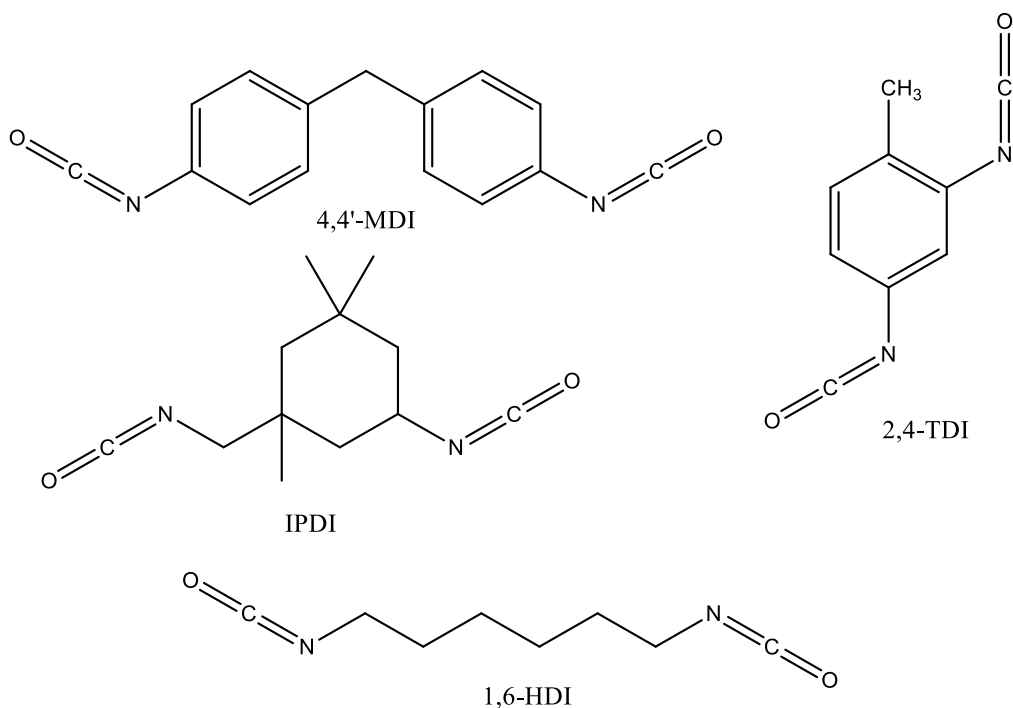
ábra alapján. Ezen felül elmondható, hogy a poliuretánok szegmentált szerkezettel rendelkeznek, egy lágy és egy kemény szegmensből épülnek fel. A lágy szegmenst a nagy molekulatömegű poliol adja, míg a kemény részt pedig az izocianát. Az aromás izocianátok esetében a láncmerevítő hatás nagyobb, mint az alifás izocianátok esetében tapasztalható. Ennek oka az aromás gyűrű megléte.²



2. ábra: A poliuretán képződése

2.2 Izocianátok

Az izocianát típusú vegyületek lehetnek egy-, vagy több funkciósak. Ez attól függ hány darab izocianáto-csoport (NCO) kapcsolódik a molekulához. A monoizocianátokkal nincs lehetőség poliuretán létrehozására, mert így nem képződnek polimer láncok. Ehhez a folyamathoz legalább kétfunkciósnak kell lennie a vegyületnek. Ezen belül megkülönböztetünk alifás, aromás és cikloalifás izocianátokat. A poliuretán gyártás során leggyakrabban aromás diizocianátokat használnak. Ennek az az oka, hogy az aromás izocianátok reaktivitása nagyobb, mint alifás társaiké. Legelterjedtebb képviselőik a 2,4-toluilén-diizocianát (TDI) és a 4,4'-metilén-difenil-diizocianát (MDI). Az alifások közül pedig a leggyakrabban alkalmazottak a 1,6-hexametilén-diizocianát (HDI), izofozon-diizocianát (IPDI) és a 4,4'-diciklohexilmetil-diizocianát (HMDI) (3. ábra).³

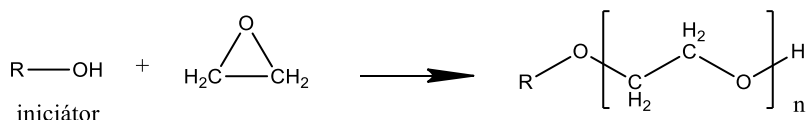


3. ábra: Gyakran használt diizocianátok

2.3 Poliolkok

A poliolkok olyan vegyületek, amelyeknek legalább két olyan funkciós csoportjuk van, amelyek képesek reakcióba lépni az izocianáto csoporttal. Ezt a reakciót használják fel poliuretánok gyártására. A felhasznált poliolkok általában folyékonyak és összetételük jelentősen befolyásolja a képződő polimer szerkezetét és fizikai tulajdonságait. A poliuretángyártás során több funkciót látnak el. Először is a prepolimer szintézis során lánchosszabbítóként („monomer”), majd ezt követően a funkcionalitás számától függően lehet használni őket térhálósítószerként is. Lánchosszabbítóként általában poliéter- és poliészter-poliolkokat használnak. A poliéter-poliolkok közül a polietilén-glikol (PEG) és a polipropilén-glikol (PPG) a leggyakrabban alkalmazott polimer. A szintézisük több úton megvalósítható. Ipari jelentőségű szintézisét etilén-oxid és propilén-oxid

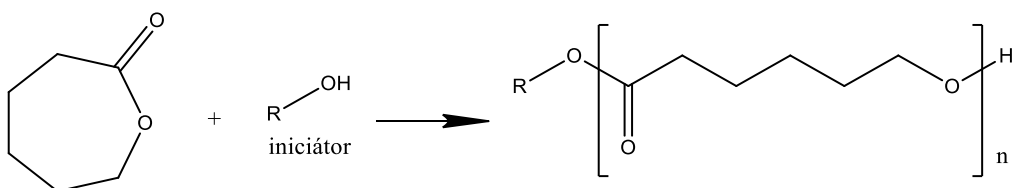
felhasználásával, valamilyen egy vagy több funkciós alkohol iniciátor felhasználásával végzik. A reakciósémát a 4. ábrán mutatom be. A reakció során az oxirángyűrű felnyílik és poliaddíciós reakcióban alakul ki a PEG.^{2,4} A poliéter poliolok mellett nagy mennyiségben használhatnak poliésztereket is alapanyagként, többek között a kaprolaktont vagy polikarbonát alapúakat.^{2,5}



4. ábra: A polietilén-glikol szintézise

A poli(ε-kaprolakton) (PCL) és előállítása

Poliészter poliolok előállítása valamilyen többfunkciós-alkohol és karbonsav polikondenzációs reakciójával állíthatók elő. A legjellemzőbb típusok a polibutilén-adipát vagy tereftalát, illetve a polikaprolakton. A kaprolakton esetében egy gyűrűfelnyílasos poliaddíciós reakció történik, amely során a kaprolakton gyűrű, iniciátor jelenlétében reagál. Az így képződő alifás poliészter hexanoát ismétlődő egységeket tartalmaz. A képződés reakcióját az 5. ábra szemlélteti.^{2,4,6}



5. ábra: A poli(ε-kaprolakton) szintézise

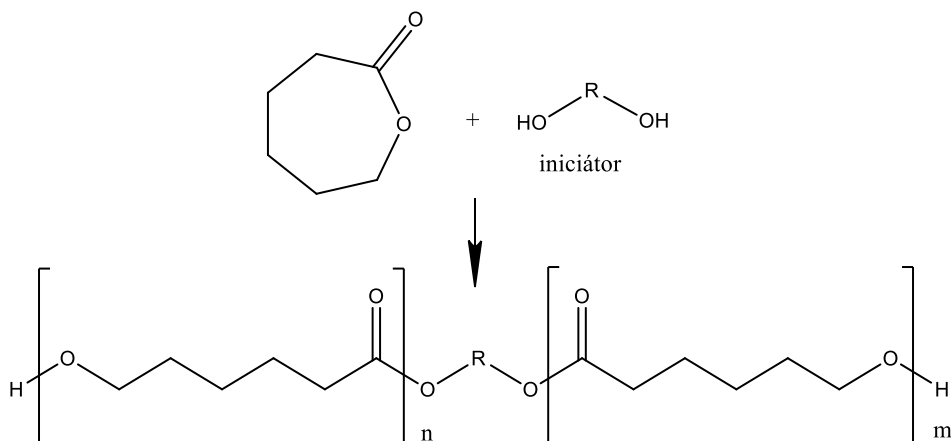
A PCL alapanyaga az ε-kaprolakton, amely a petrokémiai ipar terméke. Ennek ellenére biológiailag degradálható, valamint biokompatibilis. A polimer az emberi szervezetben, valamint a környezetben is lebontható. A folyamat enzimatis úton megy végbe, amely a polimer észter kötéseinek felhasadásával jár. Egyes gombák és baktériumok is képesek elvégezni ezt a folyamatot.^{7,8}

A PCL fizikai tulajdonságait tekintve egy kristályos anyagnak tekinthető. Az anyagtömeg akár 70 %-át is alkothatja a kristályos rész. A PCL alacsony üvegesedési hőmérséklettel rendelkezik, amely $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Emiatt az anyag puha és nagy rugalmassággal rendelkezik szobahőmérsékleten. A polimer olvadási tartománya $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ környékére tehető, ami könnyű feldolgozhatóságot eredményez, de a termékek nem tolerálják a magasabb hőmérsékletet, ezért szűkül a felhasználási terület is. A PCL alapú műanyagok ennek ellenére is széleskörűen felhasználhatók. Az orvostudomány előszeretettel alkalmazza ezeket implantátumként, illetve célzott hatóanyag bejuttatásra. Szöveti vázanyagok is készíthetők belőle, továbbá Zheng R. kutatócsoportja elektospin technikával PCL/zselatin blend felhasználásával membránokat állított elő. A kutatás során porcok növekedését támogató anyagot kívántak létrehozni.⁹ Hasonló technikával egy másik kutatócsoport nanokompozitot hozott létre, amely mátrixanyaga egy PCL/PVA (poli(ϵ -kaprolakton/poli-vinilalkohol) blend volt és ehhez adtak hidroxipatit nanorészecskéket. Az eredmények alapján a kész termékek jól használhatók csontszöveti pótlásra.¹⁰ A PCL-t nem csak blendként hanem kopolimerként is használták már korábban, ekkor PEG-gel reagáltatták katalizátor jelenlétében, így gyűrűfelnyílásos mechanizmussal sikerült egy szöveti támaszanyagként is használható alapanyagot létrehozni. A vizsgálatok során állati perifériás idegi regenerálást tanulmányoztak PCL/PEG kopolimer vázanyagokon, amelynek felületét erősen porózussá tették. A vizsgálatok eredménye alapján a szövetek jó kötődést mutattak az alapanyaghoz és növekedésük is jobb volt, mint a vázanyag nélkül.¹¹

A poli(ϵ -kaprolakton-diol) (PCLD) előállítása

A kutatásom során poli(ϵ -kaprolakton-diol)-t is használtam a polimerek előállítása során, amely szintézise a korábban említettekhez képest annyiban tér el, hogy az iniciátorként használt alkohol kétértékű. Így két irányban van lehetőség

láncnövekedésre és a képződő polimernek hidroxil-végcsoportja alakul ki, melyet a 6. ábra mutat be.⁷

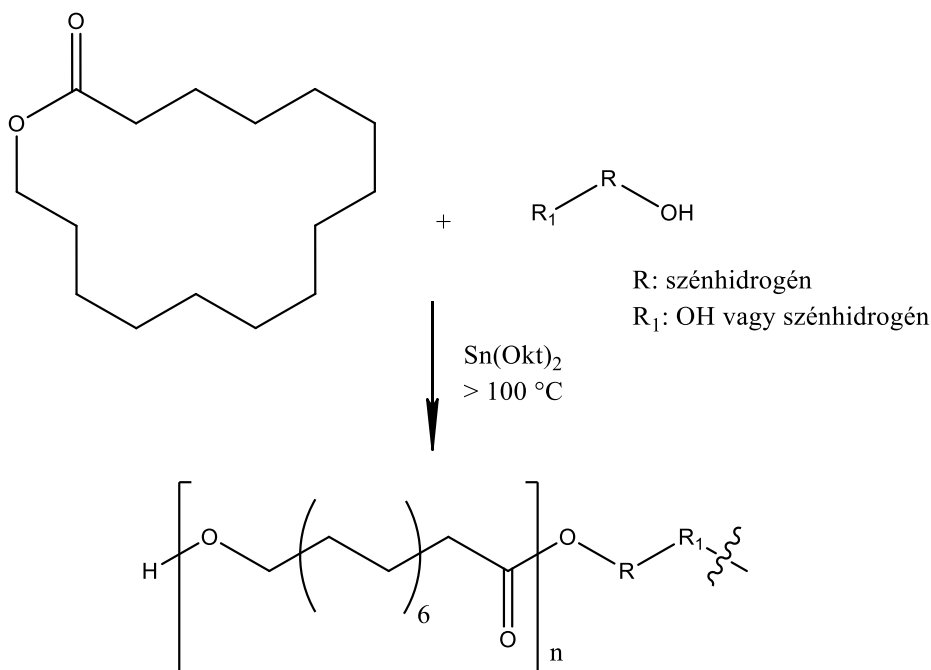


6. ábra: A PCLD ipari előállítása

Az ω -pentadecalakton (PDL) és polimerizációja

A PDL egy természetben előforduló nagy szénatomszámú illatszer alkotóként is használt vegyület. Megtalálható a dekorkozmetikumokban, samponokban, parfümökben, egyéb piperecikkekben és nem kozmetikai termékekben, például háztartási tisztítószerekben és mosószerekben. A PDL a természetben is előfordul, a legnagyobb mennyiségben az angyalgöyökér olajban mutatták ki.¹² Az ω -pentadecalakton világszerte felhasznált mennyisége évente 100–1000 tonna.¹³ Az alapanyagként való felhasználását indokolta számunkra az is hogy az Amerikai Élelmiszer és Gyógyszerügynökség (FDA) regisztrálta és alkalmazhatóvá tette.¹⁴ A biológiai rendszereinkbe való felhasználáshoz azonban szükség van a vegyület polimerizációjára. Erre a korábbiakban már tárgyalt ϵ -kaprolakton szintézise, illetve az irodalomban tárgyalt számtalan lakton gyűrűs vegyület polimerizációja alapján a gyűrűfelfnyílásos mechanizmust lehet alkalmazni.^{5,6} Ennek sok variációja ismert, általánosságban azonban elmondható a

leírt reakcióutak alapján, hogy az iniciátor lehet egy- vagy többfunkciós alkohol, a katalizátor a legtöbb esetben ón-oktanoát ($\text{Sn}(\text{Okt})_2$) és a reakció $100\text{ }^\circ\text{C}$ felett tömbpolimerizációban zajlik.^{15,16} Az általános reakcióutat és a körülményeket a 7. ábra szemlélteti.

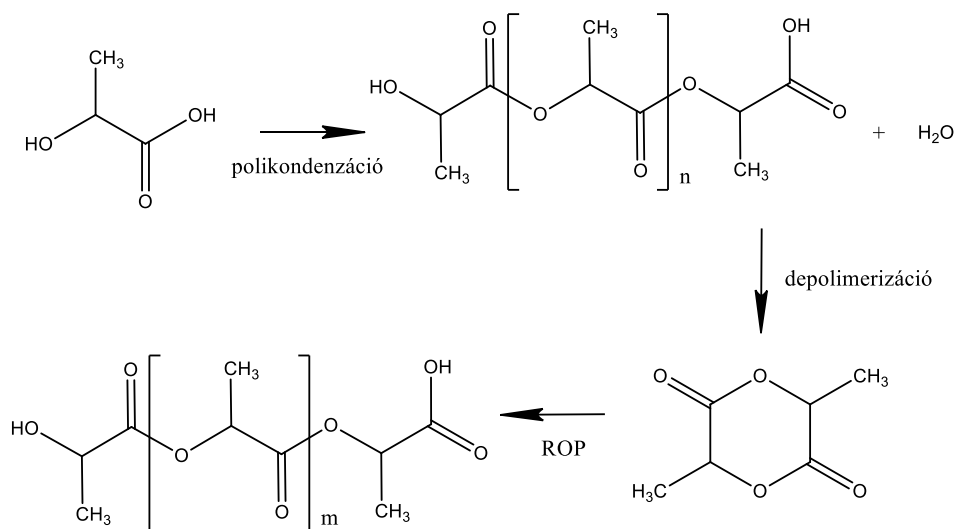


7. ábra: Az ω -pentadekalakton gyűrűnyitós (ROP) polimerizációja

A politejsav (PLA) és előállítása

A poliolkok sorát tovább bővítve és a biológiai lebonthatóságot javítva lehetőség van politejsav hozzáadására is. A PLA tejsavból illetve a dimer laktidból állítható elő. A tejsav L és D optikai izomerrekkkel rendelkezik. PLA, mint alapanyag a környezetbarát, biológiailag lebontható műanyagok sorát már régóta erősíti, ezért tűnt logikus lépésnek a felhasználása a munkánk során. A PLA egy hőre lágyuló poliszter.¹⁷ Széles körben használják extrúziós vagy fröccsöntési termékként, valamint a 3D nyomtatás egyik legnépszerűbb alapanyaga.¹⁸⁻²⁰ Nagy

szakítószilárdsága, jó rétegadhéziója és kicsi hőzsugorodása teszi alkalmassá erre a speciális felhasználásra. A PLA szintézisét iparilag polikondenzációs vagy gyűrűfelníylásos polimerizációval valósítják meg.²¹ A reakciósort a 8. ábra szemlélteti.



8. ábra: A PLA többlépcsős polimerizációja

A szükséges molekulatömeg szabja meg a gyártási folyamatot és időt. A PLA-t széles körben alkalmazzák orvosi implantátumként (csavarok, csapok, ortopédiai eszközök és hálók), és hatóanyag szállítóként.²² A PLA alkalmazhatóságát az adja, hogy a szervezetben könnyen lebomlik, valamint a bomlásterméke egyáltalán nem veszélyes az emberi szervezet számára, ugyanis tejsavat a szervezet maga is termel intenzív izommunka alkalmával.^{23,24} További érdekességgként megjegyezhető, hogy egy másik kutatócsoport PLA szálakat vont be hidroxipatittal, amely jól ismert csontpótlásra használt alapanyag. Az eredmények alapján az elkészült vázanyag elősegíti a csontképző szövetek működését.²⁵ A PLA alkalmazását, a mi kutatásunk szempontjából tovább erősíti a Hao-Yang Mi kutatócsoportja által fejlesztett vázanyag, amely a PLA-t és a poliuretánokat ötvözte és így egy szabályozható felületi tulajdonságú és

keménységű vázanyagot eredményezett. A nanokompozit egy TPU mátrixra épül, amelyben PLA nanogömböket helyezett, így kialakítva egy speciális felületi érdességet és jó fizikai paramétereket.²⁶ A PLA-t nem csak blendként hanem kopolimer formában is alkalmazták már nanoszálakból felépülő szövetként. A kopolimert gyűrűnyitási mechanizmus alapján állították elő és a szövetet elektrospin technikával készítették. A kopolimer oldatába természetes eredetű hatóanyagot, timolt adtak, amely antibakteriális és antifungális tulajdonságokkal rendelkezik. Az eredmények alapján a kész szövet sebgyógyítást javító képességgel rendelkezik és lebomlik a szükséges időn belül.²⁷⁻²⁹

Az általunk tervezett poliuretán előállítása során azonban gondot okozhat, hogy a PLA egyik láncvége karboxil-csoport, a másik pedig hidroxil-csoport. A két csoport különbözőképpen reagál az izocianát csoporttal, emiatt a reakciósebesség is változhat, és melléktermék képződése is történik. A melléktermék szén-dioxid. Ez az egyszerű habok gyártása során nem okoz problémát, de olyan esetekben, ahol szigorú pórusméret tartása a cél, vagy egyáltalán nem lehetnek gázbuborékok, ott komoly probléma lehet. A mi esetünkben is problémaként jelentkezett, ezért szintetizálni kellett a PLA olyan módosulatát, amelynek mindkét vége hidroxil-csoport.³⁰

Politejsav-diol (PLAD) szintézise

A politejsav-diol szintézisére több lehetőség van, melyeket az irodalomban részletesen tárgyalnak. A leírtak szerint polikondenzációs reakcióséma alapján megy a folyamat, de a hőközlés formájában vannak különbségek. A konvencionális eljárás során a tejsavat dehidratálják, majd ezt követően polikondenzációs úton 16 óra reakcióidő mellett, 160 °C-on tartva történik a polimerizáció.³¹ Ebben az esetben a melegítést egyszerű fűtőkosár biztosítja. Hasonló reakciókörülmények

között, kisebb reakcióidővel (6 óra) egy másik kutatócsoport sikeresen szintetizált PLAD-t, de belátható, hogy a képződött termék kisebb molekulatömegű lett.³² Egy másik lehetőség lehet a hagyományos fűtést felváltani egy mikrohullámú berendezéssel.^{33,34} Ennek felhasználásával a kutatók jelentősen tudták csökkenteni a reakcióidőket és a termékek molekulatömege közel azonos nagyságrendbe esett. A kutatásunk során mi a PLAD hagyományos szintézisútját választottuk, azzal a kiegészítéssel, hogy vákuumot alkalmaztunk az előállításához.³⁵

2.4 Térhálósítás, láncnövelés

A térhálósítók, vagy lánchosszabbító ágensek kis molekulatömegű reagensek. A felhasznált vegyületek általában néhány száz Da tömegűek, melyek fontos jellemzője a funkcionalitásuk. A funkciós csoportjaik hidroxil- vagy amin-csoportok lehetnek és a funkciós csoportoktól függően lehetőség van térhálós vagy lineáris poliuretánok gyártására. A kétfunciós vegyületeket lánchosszabbítóknak, míg az ettől több aktív csoportot tartalmazó vegyületeket térhálósítónak nevezzük. A térhálósító anyagok a poliuretánokban kemény szegmensként jelennek meg, így a mennyiségük és a kialakított kötéseik nagy hatással van a termékek későbbi fizikai tulajdonságaira.^{2,3}

Leggyakrabban alkalmazott típusai közé tartozik az etilén-glikol, az 1,4-butándiol és a hidrokinon-bisz(hidroxi-etil)-éter. Az 1,4-butándiol a legelterjedtebb lánchosszabbító szer az elasztomer rendszerekben, de a 2,3-butándiol is használható nagyobb keménységű rendszerekben. Az etoxilált hidrokinon, pedig az öntészeti elasztomerekben széleskörben használatos vegyület.

36-38

A hidroxil-csoportokat tartalmazó térhálósítók, sokszor csak lassan képesek reagálni az izocianáttal, így ezek alkalmazásakor szükséges lehet katalizátorok használatára. A felhasznált katalizátortípusok általában valamilyen fémorganikus

vegyületek, például dibutilón-dilaurát vagy ón-oktanoát. A katalizátorok alkalmazása ugyan csökkenti a térhálósítás időtartamát, azonban a katalizátor benne marad a kész polimer rendszerben, ahol magas hőmérsékleten elősegíthetik a termék bomlását. További nehézségként jelentkezik, hogy a több hidroxil-csoporttal rendelkező vegyületek polárosak, így az oldhatósága alacsony lehet a prepolymerként használt poliol rendszerben.^{2,39,40}

Az aminocsoportokat tartalmazó lánchosszabbítók esetében a reakciósebesség szinte minden esetben megfelelő, így nem kell katalizátort alkalmazni. A képződő PU-knak azonban enyhén kellemetlen szaguk lesz, ami az ilyen típusú térhálósítók mellékhatásaként tudható be.²

A munkánk során olyan PU-kat kívántunk előállítani, amelyek szerkezete tartalmaz keresztkötéseket. Ennek az volt a célja, hogy rugalmas tulajdonságú, elfogadható szakítószilárdságú anyagot állítsunk elő, amelynek ellenállóképessége kellően nagy, hogy elviselje a formaadási lépéseket, a sterilizálási folyamat okozta terhelést, ami lehet akár hosszú időn át tartó 100°C feletti hőmérséklet vagy a plazma állapotú H₂O₂. Ugyanakkor az emberi szervezetben meghatározott időn belül elbomoljon. A munka során az izocianáto-csoport és a hidroxil-csoport között kialakuló uretán kötés, és további izocianáto-csoporttal létrejött biuret kötés segítségével hoztunk létre térhálós szerkezetet. Az allofanát típusú térhálósításnak azonban van egy komoly hátránya, mégpedig az hogy 106-150°C között felhasadhat. Ez a mi esetünkben probléma lehet, ugyanis egyes sterilizálási módszerekkel magas hőmérsékletre hevítik a mintákat.⁴⁰

A térhálósítás másik lehetősége az, hogy az izocianát végű prepolymereket olyan kismolekulájú poliollal reagáltatjuk, amely hidroxil-csoportokon keresztül alakít ki térhálós szerkezetet. Ehhez mi egy könnyen hozzáférhető, olcsó és biológiailag aktív vegyületet, a szacharózt használtuk. A szacharóz egy

diszacharid, amely egy glükóz és egy fruktóz egységből épül fel. A környezetben sok növényben előfordul, de leggyakrabban a cukornádból és a cukorrépából nyerik ki. Vízzel kioldják és préselik a darált alapanyagot, majd aktívszenes tisztítás után bepárolják és kristályosítják. Az élelmiszeripar a fő felhasználója, és a feldolgozott mennyisége 2017-ben 185 millió tonna volt.⁴¹

Az emberi szervezet számára a szacharóz szénhidrát forrásként hasznosítható, de más gerincesek és gerinctelen élőlények, baktériumok és gombák is képesek feldolgozni és tápanyagként hasznosítani. A metabolizmus első lépéseként enzimatis úton glükózza és fruktózza bomlik, majd ezt követően hasznosul. 100 g szacharóz 1620 kJ energiát hordoz, emiatt nagyon jó tápanyagforrásnak tekinthető.⁴²⁻⁴⁴

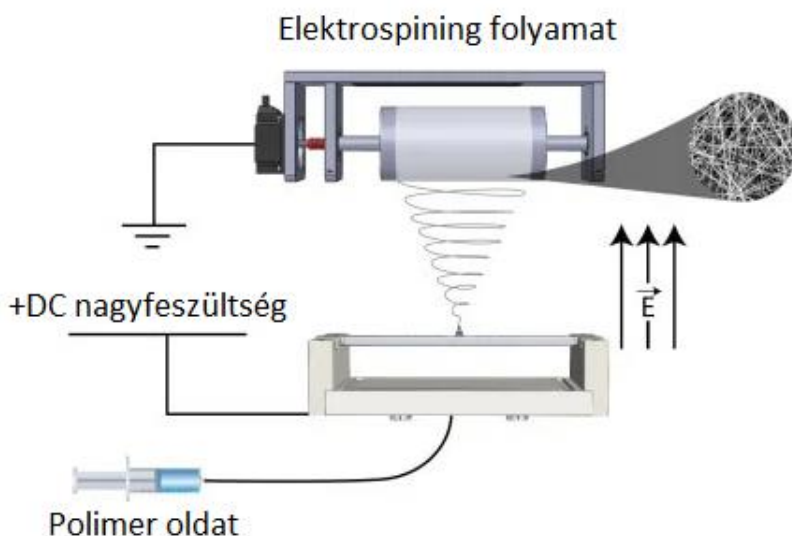
2.5 Vázanyagok és lehetséges előállítási módszerek

A vázanyagok, vagy szaknyelvből átvéve scaffoldok, olyan mesterségesen előállított anyagok, amelyek utánózni képesek a natív környezetet a sejtek vagy szövetek számára. Ez egy széles körben kutatott terület, amelyet szövettervezésnek (tissue engineering) neveztek el. Ennek a feladata olyan alapanyagok fejlesztése, amely képes irányítani egy porc-, csont-, kemény- vagy lágy szövet növekedését és védeni, valamint támogatni azt egyéb segédanyagok segítségével.^{45,46} A vázanyagok morfológiai kialakítása rendkívül fontos paraméter a korábban már széles körben tanulmányozott 2 dimenziós formák esetén. Azonban a biológiai vizsgálatok azt mutatták ki, hogy nem biztosítják teljesen a szövetek megfelelő növekedését, így a 3D-s kialakítású, porózus szerkezetű scaffoldok irányában kell a fejlesztéseket folytatni.⁴⁷ A 3D-s vázanyagok gyártástechnológiájára mostanra nagyon sok módszert fejlesztettek ki, amelyek felhasználnak korábban már ismert metódusokat. Ezek közé sorolható a fázis szeparáció⁴⁸, a litográfia⁴⁹, az önszerveződés,^{50,51} az elektrospining

technika,⁵²⁻⁵⁴ a fagyasztva szárítás,⁵⁵⁻⁵⁷ a só kioldás,^{56,58,59} gázos habosítás,^{59,60} valamint a kapcsolt extrúziós formázási technika⁵⁸. Az így előállított vázanyagok már képesek stabilan tartani az élő szöveteket és képesek a sejtek megtapadni valamint szaporodni és később függetlenné válni a támaszanyagtól.

Az elektrospining technika

Az eljárás lényege, hogy egy meghatározott polimer oldatból nano vagy mikrométeres átmérőjű szálakat készítsen. A folyamat során nagyfeszültségű egyenáramot kötnek egy fecskendőre és egy forgó hengerre. A fecskendőn átnyomott polimer oldat töltődik és a nagy feszültség hatására a henger irányába halad, miközben párolog belőle az oldószer és a hengerhez érve meg is szilárdul. Ha sokáig fenntartjuk a feszültséget és a polimertoldat áramlását egy azonos szálátmérővel rendelkező szövetet fogunk kapni. Ennek a szövetnek a felépítése függ a polimeroldat koncentrációjától, viszkozitásától, hőmérsékletétől, vezetőképességétől, a kinyomott térfogatáramtól, a henger forgási sebességétől, és távolságától és a feszültségtől is. Minden paramétert a gyártani kívánt termék szab meg. A készülék működési elvét a 9. ábra szemlélteti.⁶¹



9. ábra: Az elektrospining technika működési elve⁶¹

Az elektropining technikával készült nanoszálakat széles körben alkalmazzák, többek között szűrésre, hatóanyag szállításra, katonai védőruhák készítésére, nanoszenzorok gyártására, és nem utolsósorban vázanyagként.⁶²⁻⁶⁴ Az elektronspinning technika jelentőségét mutatja, hogy az eddig előfordult természetes és mesterséges nanoszálakat ezzel a módszerrel lehet a leghatékonyabban gyártani.

Fagyasztva szárítás

A fagyasztva szárítás során a felhasznált anyagot vagy annak vizes oldatát lefagyasztják, megközelítőleg -70 és -80 °C közé, majd vákuum segítségével, szublimáció útján eltávolítják a minták víztartalmát. Az így előállított termékeket a gyógyszeripar, élelmiszeripar és egyes enzimes technológiák alkalmazzák. A módszer felhasználásával lehetőség van a vázanyagok előállítására. D.M. Dragusin kutatócsoportjával sikeresen állított elő olyan vázanyagot, amelynek alapvázát metakrilamiddal módosított zselatin adta és a nyitott pórusszerkezetet a 2-hidroxietil metakrilát biztosította.⁶⁵ Chen és kutatócsoportja a fagyasztva szárítást kombinálta a kioldással. A folyamat során kapillárison ionmentes vizet engedett át folyékony nitrogénbe és a kialakult jég gömböket keverte el a polimer lehűtött oldatával. Az elegyet vákuumba helyezte két napra és végeredményként porózus vázszerkezetet kapott.⁶⁶

Sókioldásos technika

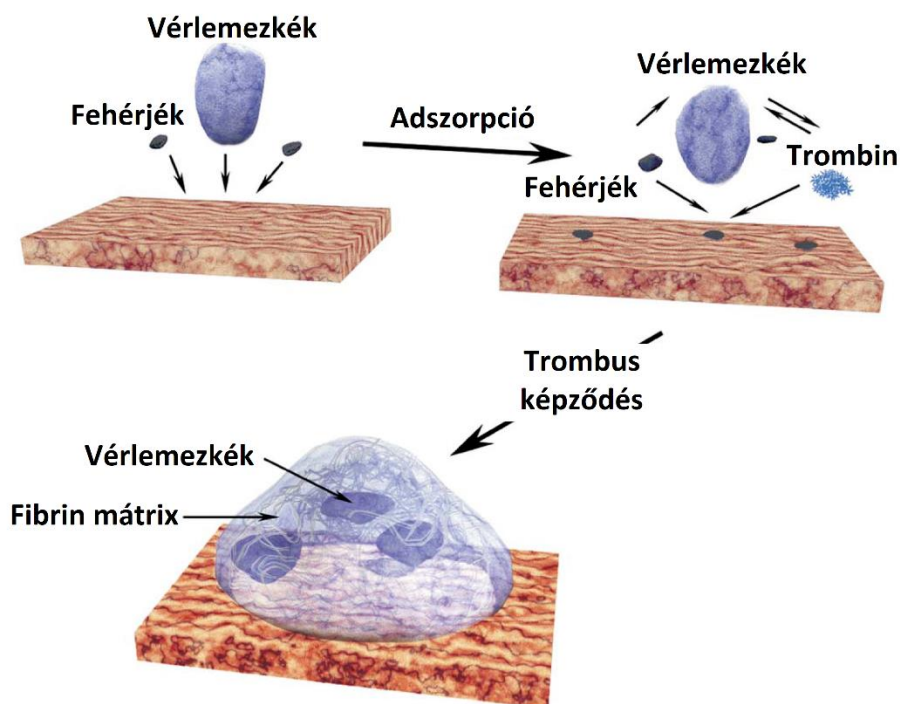
A vázanyagok gyártásánál használt leggyakoribb technikák közé sorolható a kioldásos módszer. A folyamat lényege, hogy a polimer oldatába valamilyen, a reakció szempontjából nézve inert anyagot (cukor, só, paraffin, zselatin)⁶⁷⁻⁷⁰ adnak, amelynek meghatározott szemcsemérete van. A polimer oldatot ezt követően egy erre alkalmas formába öntik és elpárologtatják az oldószert. Az oldószer

eltávolítása után folyamatosan keringtetett vízbe helyezik a mintát és az inert anyagként használt vegyületet kioldják belőle. A kioldás után pedig az eredmény egy porózus anyag.⁷¹ A technika nehézsége, hogy a vázanyag a kioldást követően zsugorodhat, így erre kalibrálni kell a módszert, illetve további hátránya, hogy a vázanyag belső architektúrája nem egyezik meg a felszínen láthatóval. Erre több kutatócsoport is próbált megoldást találni, és a fagyasztva szárítási technikával vagy az ömledékből történő gyártással próbálták meg ötvözni.⁷²⁻⁷⁴ A módszer további hátránya, hogy hosszú időt vesz igénybe a cellaszerkezet teljes megtisztítása, főleg akkor ha nem néhány köbcentiméteres, hanem nagyobb objektumokról van szó. Ezek ellenére mégis elterjedten használt, mert kis mennyiségű gyártást tesz lehetővé, nincs szükség nagy gépek alkalmazására, ahol a holtterfogatok miatt nagyobb mennyiségű alapanyagra van szükség. Tehát prototípusok gyártására is kiválóan alkalmas.⁷⁵

2.6 Biokompatibilitás

A biokompatibilitás általánosan használt definíciója szerint, az anyag azon speciális képessége, hogy egy adott élő környezetben képes ellátni a rábízott funkciót.⁷⁶ Ezen definíció, valamint az anyagok és a biológiai rendszerek közötti kialakuló számtalan kölcsönhatás és molekuláris folyamat miatt, nincs akkreditált vizsgálati módja a biokompatibilitásnak vagy a biokompatibilis anyagoknak. Továbbá az anyagok biológiai kompatibilitásának kritériuma, hogy egy élő szervezet elfogadja-e, vagy idegen testként érzékeli és kilöki azt. Mivel az egyes anyagok határfelületeiken keresztül lépnek kölcsönhatásba az élő szervezettel, így az ilyen kölcsönhatások fajtájának és erősségének is nagy hatása lehet a biológiai kompatibilitásra.⁷⁷ A kutatások jelenlegi iránya alapján a vázanyagok szerkezeti kialakításán túl, a felület és az azon lévő megfelelő funkciós csoportok kialakítása a cél. Ez azért alakult így, mert a kutatók többsége úgy vélekedik, hogy az idegen

anyagot behelyezve a felületén történő fehérje adszorpció a kezdeti esemény, amikor érintkezésbe kerül egy biológiai környezettel. Az adszorbeált fehérjeréteg befolyásolja a későbbi biológiai reakciókat, beleértve a vérlemezkék adhézióját és aktiválását, melyet a 10. ábra szemléltet.⁷⁷ Számos kutatás indult el annak az irányában, hogy fejlesszenek olyan anyagokat, amelyek felülete specifikus és csak a megfelelő fehérje kitapadását tegyék lehetővé.⁷⁸⁻⁸⁰



10. ábra: Egy vázanyag felületén történő fehérjék és a vérlemezkék indukálta kitapadás. A kialakult fibrin mátrix már alkalmas az emlős sejtek fogadására és azok növekedésére. Tehát a beültetés során véressé vált támaszanyagra jobban tapadnak a szövetek, mint ahogy ez a kontrollvizsgálatoknál tapasztalható.⁷⁷

A vázanyagok további kritériuma, hogy *in vivo* ne okozzon extrém immunogenitást vagy citotoxicitást a natív sejtekben. Mivel a szöveti

támaszanyagok általában hosszú idő után kezdenek csak eltávozni a testből, így a bennük lévő esetleges gyártás során belekerült melléktermékek és a lassú bomlásukból származó bomlástermékeknek is teljesíteniük kell a korábban már tárgyalt kritériumokat. A vázanyagok utáni növekvő igény miatt egyre szélesebb körben zajlik kutatás, kémiai és biológiai oldalról is.⁸¹

2.7 Biodegradálhatóság

A biológiailag lebontható polimerek területe a polimertudomány gyorsan növekvő területe, mivel ezek a vegyületek a környezetvédelmi megfontolásokon túl, az ideiglenes sebészeti és farmakológiai alkalmazásokra is megfelelőek lehetnek. Az orvosi alkalmazás során a biológiailag degradálódó polimerek bomlástermékei vagy az emberi szervezetben maradnak vagy eliminálódnak onnan valamilyen anyagcsere folyamaton keresztül. Az utóbbit bioreszorbeálódó anyagoknak nevezzük. A polimerek bomlását kétféle mechanizmus szerint lehet értelmezni. Az egyik út a hidrolitikus lebomlás vagy hidrolízis, amelyet egyszerűen víz indukál. A másik pedig az enzimatis bontás, amelyet főként biológiai ágensek, enzimek valósítanak meg.⁸¹

A szervezetben ideiglenes támasztó feladatot ellátó implantátumoknak a bentlétük során fokozatosan bomlaniuk kell, ugyanis csak így lehetséges, hogy az extraceluláris mátrix növekedjen és kitöltse a rendelkezésre álló teret. A lebonthatóság ezen kívül a beteget ért műtéti beavatkozások számát is csökkenti, ugyanis a korábbiakban használt fém eszközöket a szövetek részleges regenerálódása után el kellett távolítani. Ez újabb nyílt sebet és kockázatot hordozott magával, melyet teljesen ki lehet küszöbölni egy biológiai úton is degradálódó orvosi eszközzel.⁸¹

Ideális esetben a vázanyag bomlási sebességét össze lehet hangolni a növekvő szövet képződésének sebességével, hogy a mesterséges anyag által viselt

terhelést zökkenőmentesen át lehessen adni a szövetre. A legújabb kutatások alapján azonban úgy vélik, hogy a különböző típusú degradálódó polimerek bomlási sebessége a polimer összetételétől, a terhelési viszonyoktól és a biológiai környezettől erősen függ. Így a pácienseknek egyedi igények felmérése után lehet csak az optimális implantátumot készíteni. További nehézségként jelentkezik, hogy a bomlás sebessége a polimer topográfiájától és morfológiájától is függ, így a degradáció „beállításakor” ezt is figyelembe kell venni.⁸²

2.8 Alakemlékező polimerek

Az alakemlékező polimerek az intelligens anyagok csoportjába tartoznak és nagyon széleskörűen hasznosíthatóak. Az orvostudománytól kezdődően az autóiparon át az űrkutatásig, szinte mindenhol megtalálhatóak. Az első nagy mennyiségben gyártott alakemlékező polimer a hőre zsugorodó fólia volt, amely az 1960-as években jelent meg. Ezt követően indult meg az anyagok intenzív kutatása, amely napjainkban is az egyik legjobban kutatott terület. Az új orvosbiológiai területen alkalmazott polimerekkel szemben támasztott követelmény az, hogy az alapanyagai biokompatibilisek legyenek.⁸³

Az alakemlékező tulajdonság feltétele, hogy az anyag rendelkezzen az állandó és az ideiglenes alak megtartásáért felelős szegmensekkel. Az állandó alakot a fizikai vagy kémiai térháló adhatja, az ideiglenest pedig valamilyen kristályos, üveges vagy másodlagos kötésű fázis.⁸⁴

Az állandó alak felvételét több úton indukálhatjuk az alakemlékező polimerek esetében. A legelterjedtebb a hő hatására történő visszaalakulás.⁸⁵ Az alakadás menete pedig a következő: az állandó formában lévő polimert a T_g vagy T_c hőmérséklete fölé melegítik, így meglágyul az aktiváló szegmens. Ezt követően a tárgyat az ideiglenes formára alakítják minimális fizikai igénybevétellel, majd következik a fixálás, amikor visszahűtik a tárgyat. Ennek hatására a polimer lánc

aktiváló részei rögzítik az alakot. A visszaalakulást a test újbóli felmelegítésével indukálhatjuk.

Az anyagot felépítő szegmensek jellegétől függően lehetséges még fény, elektromosság, mágneses mező, kémiai stimulus vagy akár nedvesség hatására bekövetkező visszaalakulás.⁸⁶

3. Kísérleti rész

Az általam készített poliuretánok szintézisét, vizsgálati módszereit és az ezekhez szükséges vegyületeket szeretném ismertetni ebben a fejezetben.

3.1 Felhasznált anyagok:

ω -pentadecalakton: $M = 240,38$ g/mol (98 %), Sigma-Aldrich (Darmstadt, Németország) Monomerként alkalmazva. D,L-tejsav: (LA, 88 % assay, Spektrum 3D Ltd. Debrecen, Magyarország) 1,4-butándiol: (BDO) Reagent Plus® (99 %) $M = 90,1$ g/mol, A kétértékű alkoholt a reakciók során iniciátorként használtam. Polietilén-glikol: PEG 200 $M_n = 0,2$ kg/mol, PEG 600 $M_n = 0,6$ kg/mol, Sigma-Aldrich (Darmstadt, Németország) Poli(ϵ -kaprolakton-diol): (PCLD) Sigma-Aldrich (Darmstadt, Németország) $M_n = 2$ kg/mol Poli(ϵ -kaprolakton): (PCL) CAPA® 6500, $M_n = 50,0$ kg/mol; Perstop UK Ltd. (Warrington, Egyesült Királyság), $M_n = 10$ kg/mol from Sigma-Aldrich (Darmstadt, Németország) további tisztítás nélkül alkalmazva lánchosszabbítóként. Katalizátorok: Dibutylon-dilaurát ($M = 631,56$ g/mol, 95 %) Ón(II) 2-ethylhexanoát vagy ón-oktanoát ($M = 405,12$ g/mol, 92,5 - 100 %), Sigma-Aldrich Chemical Co. (Chemie GmbH, Németország) Diizocianátok: 1,6-hexametilén diizocianát (HDI) (reagens minőség, 98 %) 4,4'-metilén-difenil-diizocianát (MDI, 98 %, $M = 250,25$ g/mol) (reagens minőség, Sigma-Aldrich Chemical Co (Chemie GmbH, Németország). D(+)-szacharóz: (puriss, Ph. Eur. 6.), Reanal (Budapest, Magyarország), vákuumszáritó szekrényben 40 °C-on szárítva egy éjszakán át. Nátrium-klorid: Reagens minőség, Molar Chemicals Ltd. (Halásztelek, Magyarország), őrölve és osztályozva a vázanyag gyártáshoz. Tetrahydrofurán: (HPLC minőség) 99,7 %, stabilizálatlan VWR Chemicals (Leuven, Belgium) Toluol: Reagens minőség, 99,8 %, Molar Chemicals Ltd. (Halásztelek, Magyarország), átdestillálva P_2O_5 -ről és tárolva nátrium dróton, DMSO: Reagens minőség, 99,9 %, Sigma-Aldrich

(Darmstadt, Germany) és reagens minőség, 99,9 %, Molar Chemicals Ltd. (Halásztelek, Magyarország) molekulaszitán tárolva. Ioncserélt víz: készül egy HFRO 1.0 típusú készülékkel, Hidrofilt Ltd. (Nagykanizsa, Magyarország), sterilizálva 4 órán keresztül 3,2 bar nyomáson, 130 °C-on

3.2 Poli-(ω -pentadecalakton) szintézise:

ω -pentadecalakton polimerizációja

Az ω -pentadecalakton polimerizációját gyűrűfelnnyílasos reakcióval valósítottuk meg. A reakciókban 3 különböző iniciátort alkalmaztunk: 1,4-BDO-t, PEG 200-at illetve PCLD2000-t. A polimerizációt egy éjszakán át izzított 50 ml-es gömblombikban végeztük, melyre egy visszafolyós hűtő és egy CaCl_2 -os cső volt csatlakoztatva a vízmentes körülmények biztosítása céljából. Az első szintézis során, a lombikba 10 g kiindulási anyag került, amely 41,6 mmol-nak felel meg. Ehhez került 1,4-butándiol, 0,370 g (4,16 mmol) valamint katalizátorként 3 n/n % (0,525 g) dibutilón-dilaurátot használtunk minden esetben. A PDL/BDO molaránya 10/1 volt. Az elegyet két napon keresztül 100 °C-on kevertettünk, majd ezt követően kis üvegbe öntöttük, amely a hűlés során megszilárdult. A polimerizációs reakciót követően 10,1 g terméket kaptunk, amely az összes bemért anyaggal számolva 91,8 %-os kitermelést jelent. A termék egy halványsárga por, melyet ^1H -NMR technikával, valamint MALDI-TOF tömegspektrometria segítségével vizsgáltunk. A PPDL-2 és PPDL-3 esetében a reakciókörülmények azonosak, az esetleges eltéréseket az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat: A PPDL polimerek előállításai paraméterei

Minta	Iniciátor és molaránya		Katalizátor mennyisége (n/n%)	Reakcióidő	Hőmérséklet	Kitermelés
PPDL-1	BDO	0,1	3%	48h	100 °C	91,8%
PPDL-2	PEG	0,1	3%	48h	100 °C	86%
PPDL-2	PCLD	0,1	3%	48h	100 °C	95%

PDL monomer:

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz) σ ppm: 4.13 (t, -CH₂-O-), 2.33 (t, -CH₂-CO-O-), 1.67 - 1.59 (m, -CH₂-(CH₂)₁₀-CH₂-), 1.39 - 1.29 (m, -(CH₂)₁₀-).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90 MHz,) σ ppm: 173.9 (CO), 63.8 (-CH₂-O-), 34.3, 29.5, 29.2, 28.3, 27.6, 27.0, 26.5, 26.2, 25.9, 25.8, 25.7, 25.0, 24.8 (13 CH₂).

PPDL-1:

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz) σ ppm: 4.05 (t, -CH₂-O- PPDL), 3.64 (t, -CH₂-OH PPDL végcsoport), 2.29 (t, -CH₂-CO-O-), 1.61 - 1.58 (m, -CH₂-(CH₂)₁₀-CH₂-), 1.29 - 1.24 (m, -(CH₂)₁₀-), 0.90 - 0.87 (m, -(CH₂)₁₀- végcsoport).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90 MHz,) σ ppm: 174.0 (CO), 64.4 (-CH₂-O-), 34.4 (-CH₂-CO-O-), 29.61 (2), 29.58, 29.56, 29.5, 29.4, 29.2, 29.1, 28.6, 25.9, 25.0, 24.8 (13 CH₂).

PPDL-2:

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz) σ ppm: 4.05 (t, -CH₂-O- PPDL), 3.70 - 3.63 (t, -CH₂-OH PPDL végcsoport, valamint a -CH₂- of PEG), 2.29 (t, -CH₂-CO-O- PPDL), 1.61 - 1.58 (m, -CH₂-(CH₂)₁₀-CH₂- PPDL), 1.29 - 1.24 (m, -(CH₂)₁₀- PPDL), 0.92 - 0.88 (m, -(CH₂)₁₀- PPDL végcsoportjában).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 90 MHz) σ ppm: 174.0 (CO, PPDL), 63.4 ($-\text{CH}_2\text{-O-}$, PPDL), 34.4 ($-\text{CH}_2\text{-CO-O-}$, PPDL), 29.62 (3), 29.6 (3), 29.52, 29.46, 29.3 (2), 29.2, 28.6, 25.9, 25.0 (14 CH_2 , PPDL és PEG).

PPDL-3:

^1H -NMR (CDCl_3 , 360 MHz) σ ppm: 4.07 - 4.04 (m, $-\text{CH}_2\text{-O-PPDL}$ és $-\text{CH}_2\text{-O-PCLD}$), 3.64 (t, $-\text{CH}_2\text{-OH}$ PPDL végcsoport), 2.32 - 2.26 (m, $-\text{CH}_2\text{-CO-O-}$ PPDL és PCLD), 1.64 - 1.59 (m, $-\text{CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{10}\text{-CH}_2\text{-}$ PPDL és $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ PCLD), 1.39 - 1.37 (m, $-\text{CH}_2\text{-}$ PCD), 1.27 - 1.24 (m, $-(\text{CH}_2)_{10}\text{-}$ PPDL), 0.93 - 0.88 (m, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ PCLD és $-(\text{CH}_2)_{10}\text{-}$, PPDL végcsoport).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 90 MHz) σ ppm: 174.0, 173.9 (CO PCLD, PPDL), 64.5, 64.4, 64.1, 64.0 ($-\text{CH}_2\text{-O-}$, PCLD, PPDL*), 34.4, 34.3, 34.14, 34.10 ($-\text{CH}_2\text{-CO-O-}$, PCLD, PPDL*), 29.61(2), 29.57 (2), 29.51, 29.45, 29.2 (2), 29.1, 28.6, 28.3, 25.9, 25.5, 24.99, 24.96, 24.7, 24.55 (CH_2).

PPDL alapú poliuretánok szintézise

A szintézist a PU-1-es minta alapján kívánom bemutatni. A reakciót egy háromnyakú lombikban végeztük el, melyet egy visszafolyó hűtővel és CaCl_2 -os csővel, valamint dugókkal láttunk el. A lombikban forró, vízmentes toluolban oldottunk 3 g (0,06 mmol) PCL-t (50,0 kg/mol) valamint 30 μl (3 ekvivalens) HDI-ot. Ehhez került még 0,0210 g ón-oktanoát katalizátor. Az elegyet 2 órán át 110 °C-on kevertettük. Az elkészült prepolimerhez ezt követően, egy részletben hozzákerült 1 ekvivalens, azaz 0,300 g PPDL-1 (4,89 kg/mol), majd az elegyet további 1 éjszakán át kevertettük 80 °C-on és ezt követően a terméket egy Teflon[™] bevonatú edénybe öntöttük. Az oldószert szobahőmérsékleten, fülke alatt, atmoszférikus nyomáson szárítottuk be, majd ezt követően egy rugalmas lineáris poliuretán filmet kaptunk. A PU-2 és PU-3 minták ugyanezen eljárás alapján

készültek. A PU 4-6 minták esetében térhálósítást is alkalmaztunk, amelynek során további HDI-t adtunk a lineáris kopolimerhez és 80 °C-on tovább kevertettük az elegyet. A reakció lejátszódása után az elegyet ebben az esetben is Teflon™ bevonatú edénybe tettük és szobahőmérsékleten, légköri nyomáson, a fülke alatt tömegállandóságig szárítottuk.

2. táblázat: A PPDL-t tartalmazó poliuretánok előállítási paraméterei és tulajdonságai

Minta	Prepolimerek és arányuk	térhálósítósító és mennyisége	Vázanyag készült-e
PU-1	PCL (50) : (PPDL- 1) / 1 : 1	-	nem
PU-2	PCL (50) : (PPDL- 2) / 1 : 1	-	nem
PU-3	PCL (50) : (PPDL- 3) / 1 : 1	-	nem
PU-4	PCL (50) : (PPDL- 1) / 1 : 1	HDI 1 ekv.	nem
PU-5	PCL (50) : (PPDL- 2) / 1 : 1	HDI 1 ekv.	nem
PU-6	PCL (50) : (PPDL- 3) / 1 : 1	HDI 1 ekv.	nem

3.3 Szacharóz oligomert tartalmazó poliuretánok szintézise

A minták előállítását a SUPU 1-es minta alapján szeretném bemutatni. A szintézishez felhasznált szacharózt vákuum alatt, 40 °C-on szárítottuk, majd ezt követően egy kiizzított háromnyakú lombikba mértük be. A lombikhoz csatlakoztattunk argon gázcsonkot, valamint visszafolyós hűtőt és CaCl₂-os csövet. A szacharóz mennyisége 0,500 g (1,46 mmol), ehhez adtunk 8,00 ml abszolút DMSO-t. Az elegyet 80 °C-ra melegítettük, majd a cukor teljes feloldódása után 0,246 g (1,46 mmol) HDI-ot adtunk hozzá egy részletben (más esetekben két részlet is lehet). A reakciót MALDI-TOF tömegspektrometriás méréssel követtük. Ezzel párhuzamosan egy másik kiizzított háromnyakú lombikba 3,65 g PCLD-t ($M_n = 2$ kg/mol) vagy PCL-t ($M_n = 10$ kg/mol) mértünk be, melyet 20,0 ml abszolút toluolban oldottam fel. Az elegyet 80 °C-ra hevítve, oldódás után adtuk hozzá a 0,180 g HDI vagy MDI, illetve 0,0210 g ón-oktanoát. Az elegyet 2 órán keresztül kevertettük, majd egyesítettük a két lombik tartalmát. A két prepolimer elegyet

további 2 órán keresztül kevertettük 80 °C-on. Ezt követően a lombik tartalmát Teflon™ bevonatú edénybe öntöttük és 40-50 °C-on, légköri nyomáson, tömegállandóságig szárítottuk. A termék egy színtelen, vagy enyhén sárgás (összetételtől függően) rugalmas film lett.

3. táblázat: A Szacharóz-HDI kooligomert tartalmazó poliuretánok moláris összetétele és tulajdonságai

Minta	Szacharóz-HDI kooligomer		PU-prepolimer				tárhálós	vázanyag készült -e
	szacharóz molarány	HDI molarány	PCL(10) molarány	PCLD(2) molarány	HDI molarány	MDI molarány		
SUPU 1	1	1	0,33	–	–	0,66	igen	nem
SUPU 2	1	1	0,33	–	0,5	–	igen	nem
SUPU 3	3	3	–	1	–	2	igen	nem
SUPU 4	3	3	–	1	1,5	–	nem	nem

3.4 Politejsav-diol szintézise

A szintézis kivitelezéséhez 50,0 g 88 m/m %-os D,L-tejsavat használtunk. Az alapanyagot egy háromnyakú lombikba helyeztük, melyet argon öblítógázzal, vákuumcsonkkal valamint dugóval szereltünk fel. A dehidratálás során 20 Hgmm-es vákuumot és 70 °C-ot alkalmazva 2 órát kevertettük az elegyet. Az így kapott köztitermék mennyisége 39,2 g (435 mmol) lett. Ehhez 5,00 n/n % BD-t és 0,100 n/n % ón-oktanoátot adtunk. Az elegyet ezt követően 7 órán át kevertettük 160 °C-on 40 Hgmm vákuum alatt. A reakcióidő elteltével a terméket tároló edénybe töltöttük, és kihülés után tömegét lemértük. A kész polimer 32,2 g lett, amely egy erősen viszkózus enyhén sárgás anyag volt. A terméket ezt követően NMR és MALDI-TOF tömegspektrometria segítségével vizsgáltuk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz) σ ppm: 5.23-5.16 (láncközi -O-CH-CO), 4.39-4.34 (láncvégi -O-CH-CO), 4.17 (-O-CH₂- iniciátorból), 1.68 (-CH₂- iniciátorból), 1.61-1.48 (CH₃ láncközi és láncvégi)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) σ ppm: 169.56 (C=O), 69.09, 66.71 (-O-CH- (láncközi és láncvégi), 64.82 (-O-CH₂-), 25 (-CH₂- iniciátorból), 20.44 (láncvégi HO-CH-CH₃) 16.7 (láncközi HO-CH-CH₃)

3.5 PLAD/PEG alapú prepolimer szintézise

A korábbiakban előállított PLAD alapanyag felhasználásával állítottunk elő egy olyan prepolimert, amely különböző arányban tartalmazta a PLAD-ot / PEG-et és PCLD-t. A szintézist a SUPUR 1-es mintán keresztül kívánom bemutatni. A reakciót egy 100 ml-es háromnyakú lombikban végeztük el. Ehhez visszafolyó hűtőt, argon gázcsonkot valamint CaCl₂-os csövet csatlakoztattunk. A lombikot és a felhasznált eszközöket 1 éjszakán át 140 °C-os szárítószekrényben vízmentesítettük. A reakció kivitelezéséhez a lombikba mértünk 9,00 g (4,50 mmol) PCLD-t, 0,300 g (0,0500 mmol) PEG-600-at és 50 ml vízmentes toluolt. A reakcióelegyet argon atmoszféra alatt 80 °C-on kevertettük. A komponensek teljes feloldódása után a rendszerhez adagoltunk 1,65 ml HDI-ot (10 mmol) és 0,0210 g ón-oktanoátot (a katalizátor minden esetben azonos mennyiségű volt). Az elegyet 4 órán keresztül kevertettük. Ez idő alatt az előkísérletek alapján a hozzáadott polimerlánc végein kialakult a kívánt izocianát csoport. A PLAD esetében megegyező reakciókörülményeket alkalmaztunk. A PEG-600-al előállított mintákat a SUPUR 1-5, a PLAD-1000-el készült mintákat a SUPUR 6-10 számozás jelöli. A minták pontos összetételét a 4. táblázat tartalmazza

3.6 PLAD/PEG alapú prepolimer térhálósítása szacharózzal

Az előző 3.5 fejezetben elkészített prepolimer lánc végein aktív izocianát-csoportot alakítottunk ki, így ezek révén lehetőségünk volt ezek összekapcsolásával térhálós poliuretánok előállítására. A térhálósításhoz szacharózt választottunk, mert ez az anyag sem rontotta a termék biológiai kompatibilitását. A prepolimer elegyéhez előzőleg meghatározott 10:1 arányban adtuk hozzá a térhálósítószert. Ez alapján 0,171 g (0,500 mmol) szacharózt oldottunk 3 ml vízmentes DMSO-ban. A szacharózt felhasználás előtt vákuumszáritószekrényben, 40 °C-on legalább 24 órát tartottuk. Az elkészült oldatot hozzáöntöttük a prepolimer oldatához, majd 60 °C-on 2 órán át kevertettük. A reakcióidő elteltével az elegyet egy Teflon™ bevonatú edénybe töltöttük majd tömegállandóságig szárítottuk 60 °C-on. A termékek többségében egy áttetsző rugalmas filmek lettek.

3.7 PLAD/PEG alapú poliuretán vázanyagok előállítása

A vázanyagok készítése során az előállítási módszer megegyezett a térhálós PEG/PLAD-al módosított térhálós poliuretánok szintézisével, de az utolsó lépésben nem csak az polimeres oldószerkelet került a Teflon™ bevonatú edénybe, hanem meghatározott szemcseméretű és mennyiségű NaCl. Az előkísérletek alapján a só mennyisége a száraz polimer tömegének a hétszerese. Ebben az esetben alakult ki egy mechanikailag jó stabilitású és kellően porózus, nyílt cellás anyag. A só szemcseméret eloszlása 200 és 250 µm között volt. A só tökéletes eloszlása után, a keveréket szárítószekrénybe tettük 60 °C-ra és tömegállandóságig szárítottuk. Ezt követően a mintákat körkiszúró segítségével megfelelő méretűre vágtuk és sterilizált ioncserélt vízben áztak, amíg a közeg vezetőképessége nem változott. A darabok ezt követően egy éjszakára ismét

szárítószekrénybe kerültek 40 °C-ra. A termékek nagy rugalmasságú, nyitott cellás, szivacszerű anyagok lettek.

4. táblázat: A PCLD alapú, PEG-t vagy PLAD-t tartalmazó poliuretánok moláris összetétele és tulajdonságai

Minta	Prepolimer	PCLD-PEG / Szacharóz molarány	Térhálós	Vázanyag készült-e
	PCLD / PEG / HDI molarány			
SUPUR 1	0,9/0,1/2	10/1	igen	igen
SUPUR 2	0,8/0,2/2	10/1	igen	igen
SUPUR 3	0,7/0,3/2	10/1	igen	igen
SUPUR 4	0,6/0,4/2	10/1	igen	igen
SUPUR 5	0,5/0,5/2	10/1	igen	igen
	PCLD / PLAD / HDI molarány	PCLD-PLAD / Szacharóz molarány		
SUPUR 6	0,9/0,1/2	10/1	igen	igen
SUPUR 7	0,8/0,2/2	10/1	igen	igen
SUPUR 8	0,7/0,3/2	10/1	igen	igen
SUPUR 9	0,6/0,4/2	10/1	igen	igen
SUPUR 10	0,5/0,5/2	10/1	igen	igen

3.8 Vizsgálati módszerek

Méretkizárásos kromatográfia (SEC)

A munkám során a méretkizárásos kromatográfia segítségével határoztuk meg az elkészült poliészterek és lineáris poliuretánok szám-, és tömegátlag molekulatömegét (M_n és M_w) valamint a polidiszperzitásukat (M_w/M_n). A vizsgálatokat THF oldószerben végeztük 0,5 ml/min térfogatáram mellett, egy Waters kromatográfiás egységgel, amelyben négy kolonna volt (Styragel, 4,6 x 300 mm, 5 μ m-es, HR: 0,5; 1; 2; 4). A készülék egy Waters Alliance 2695 HPLC pumpával van szerelve és a detektálás egy Waters 2414 törésmutató detektor segítségével történt. A kalibráláshoz polisztirol standardokat használtunk.

MALDI-TOF MS

A korábban bemutatott prepolimerek reakcióit tömegspektrometriai módszerrel követtük. Ehhez repülési idő/repülési idő (TOF/TOF) analizátorral szerelt MALDI ionforrású Bruker Autoflex Speed nevű eszközt használtunk. Az ionok mozgatásához 19 kV gyorsító feszültséget alkalmaztunk pozitív ion módban detektálva. Reflektron módban az 1. és a 2. gyorsító feszültség 21 kV és 9,55 kV-nak adódott. A deszorpcióhoz egy 500 Hz-es szilárd fázisú lézert (355nm, ≥ 100 μ J/ impulzus) alkalmaztunk és a beütésszám 5000 volt. A készülék kalibrációját külső standard (PEG 1540) segítségével oldottuk meg. A vizsgálni kívánt – szükség esetén metanollal kvencselt – reakciótermékekből 1-5 mg/ml-es koncentrációjú oldatokat készítettünk, THF oldószer felhasználásával. A mintákhoz 20 mg/ml-es, THF-ben oldott, 2,5-dihidroxi-benzoésavat (DHB) adtunk mátrixanyagként. Ionizáló ágensként szintén THF-ben oldott 5 mg/ml-es koncentrációjú nátrium-trifluor-acetátot (NaTFA) használtunk. A felsorolt oldatok keverési aránya ebben a sorrendben 2/10/1 volt. A mérésre előkészített minták 1-2 μ l-es részleteit MALDI lemezre cseppentettük és beszáradásuk után végeztük az MS vizsgálatot.

Infravörös spektroszkópia (IR)

Az IR spektroszkópiát az elkészült polimerfilmek vizsgálatára használtuk fel. Ezzel azonosítani tudtuk a tömbi polimer funkciós csoportjait. A munkámban felhasznált IR spektrumokat egy egyszeres reflexiójú gyémánt ATR vizsgálófejjel szerelt, Perkin Elmer Spectrum Two típusú FTIR készülékkel készítettük. A mintákat előkészítés nélkül tettük a mérőfejre, majd a spektrumok többszörös felvételével, illetve azok egyesítésével kaptuk meg a megfelelő felbontású eredményeket. A kiértékelést a Spectrum ES 5.0 program segítségével végeztük.

Az elkészült poliuretánok térhálósűrűségének és géltartalmának vizsgálata duzzasztási kísérlettel

Elképzeléseim alapján térhálós poliuretánokat szeretünk volna előállítani, ennek ellenőrzésére duzzasztási vizsgálatot végeztünk. A vizsgálathoz a poliuretán filmekből 1 x 1 cm-es darabokat vágunk ki, melyek kezdeti tömegét (m_1) mértük, majd 20 ml toluolt tartalmazó jódszámlombikba helyeztük és szobahőmérsékleten, 1 napon keresztül áztattuk. Ezt követően a mintákat kivéve az oldószerből és a felület leitatása után ismételten megmértük a tömegüket (m_2). A minták ezután szobahőmérsékleten, tömegállandóságig száradtak, majd harmadjára is megmértük a tömegüket (m_3). A minták duzzadási fokát (Q) illetve a géltartalmát (G , %) az (1) és (2) egyenlet segítségével határoztuk meg^{87,88}:

$$Q = 1 + \frac{\rho_s}{\rho_p} \left(\frac{m_2}{m_3} - 1 \right) \quad (1)$$

$$G(\%) = \frac{m_3}{m_1} \cdot 100 \quad (2)$$

ahol: m_1 a kiindulási tömeg

m_2 a duzzasztott tömeg

m_3 a kiszáritott minta tömege

ρ_s az oldószer sűrűsége [ρ_{toluol} : 0,8669 g/cm³] és

ρ_p a polimer sűrűsége [g/cm³]

Ezt követően a térhálósűrűség meghatározásához szükség van a polimer térfogatarányára a duzzasztott anyagban (V_d), melyet a (3) egyenlet segítségével számoltuk ki:

$$V_d = \frac{V_{\text{polimer}}}{V_{\text{oldószer}} + V_{\text{polimer}}} \quad (3)$$

ahol: V_{polimer} száraz polimer térfogat [cm^3], és

$V_{\text{oldószer}}$ az oldószer térfogat [cm^3].

A duzzasztási eredmények, a Flory-Rehner egyenlet (4)⁸⁹ valamint a polimer és az oldószer között fellépő kölcsönhatási paraméter felhasználásával meghatározható a polimerek térhálósűrűsége:

$$v_e = \frac{-\ln[(1-V_d)+V_d+\chi \cdot V_d^2]}{V_{\text{moldószer}} \cdot \left(V_d^{1/3} - \frac{V_d}{2}\right)} \quad (4)$$

ahol: $V_{\text{moldószer}}$ az oldószer moláris térfogata [m^3/mol], és

χ a polimer és a toluol között kialakult kölcsönhatási paraméter.

$$\chi = \frac{(\delta_1 - \delta_2)^2 \cdot V_{\text{moldószer}}}{R \cdot T} \quad (5)$$

ahol: δ_1 a polimer oldhatósági paramétere [$(\text{MPa})^{1/2}$]

δ_2 az oldószer oldhatósági paramétere [$(\text{MPa})^{1/2}$]

$V_{\text{moldószer}}$ az oldószer moláris térfogata [m^3/mol]

R az egyetemes gázállandó [$8,314 \text{ J/mol} \cdot \text{K}$]

T az abszolút hőmérséklet [K]

A Hildebrand féle oldhatósági paraméterek toluolban a következők: $\delta_1 = 18,2 (\text{MPa})^{1/2}$ és $\delta_2 = 20,5 (\text{MPa})^{1/2}$; 22°C -on számolva a kölcsönhatási paraméter értéke $0,223$ és a $V_{\text{moldószer}}$ értéke $1,06 \times 10^{-4} \text{ m}^3/\text{mol}$.^{89,90}

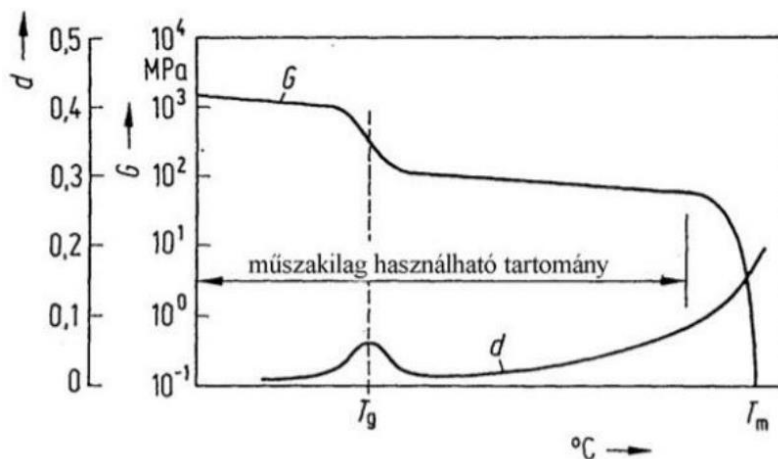
Pásztázó elektronmikroszkópia (SEM)

Az öntött polimerminták felületi tulajdonságainak vizsgálata nélkülözhetetlen, ha vizsgálni kívánjuk az anyag biokompatibilitását, ugyanis az

elő szervezetek erre a felületre fognak kitapadni. A felületi morfológiát SEM segítségével vizsgáltuk. Az átlagosan 1 x 1 cm-es mintákról a SEM képeket egy Bruker energiadiszperzív röntgenspektrométerrel felszerelt Hitachi S-4800 mikroszkóp (Tokió, Japán) segítségével készítettük. A minták elhanyagolható vezetése miatt egy 30 nm-es vezetőképes aranyréteget vittünk fel, hogy vizsgálható legyen a mikroszkóppal. A megfigyeléseinket 15 kV-os gyorsítófeszültségen, szekunder elektron módban végeztük.

Dinamikus mechanikai analízis (DMA)

A DMA a modern polimervizsgálati módszerek egyike, amely segítségével meghatározhatóak a polimer viszko-elasztikus jellemzői.⁹¹ A módszerből származó általános vizsgálati görbéket az 11. ábra szemlélteti. Az ábra alapján az adott polimer lágy megmunkálási tartománya a T_m fölött van. Az általános felhasználás során az adott terméket a T_g és a T_m hőmérséklet között célszerű tartani. A T_g alatt a polimer termék rideggé válik, és könnyen eltörhet. A vizsgálathoz Metravib DMA 25 műszert használtunk. A próbatestek méretei: 30x15x0,4 mm. A mintákat húzási módban vizsgáltuk, és ehhez 0,1 mm-es, 10 Hz-es dinamikus elmozdulást alkalmaztunk. A mérőcella hőmérsékletét -30 °C és 150 °C között változtattuk +3 °C/perc fűtési sebességgel, 360 vizsgálati pontot rögzítve. A vizsgálati eredmények felhasználásával lehetőség van térhálósűrűség meghatározására is. Ez úgy történik, hogy a meghatározott tárolási modulus értékeket a vizsgálati pontban mért hőmérséklet függvényében ábrázoljuk. A görbe azon részén, ahol egy platót (egyenes rész) találunk, tehát a hőmérséklet emelésével nem csökken a tárolási modulus értéke, ott a plató közepénél leolvasva a hőmérsékletet és a modulus értékét a (6) egyenlet segítségével számolható a térhálósűrűség.^{92,93}



11. ábra: A kristályos, hőre lágyuló polimerek általános DMA görbéje (G: tárolási modulusz, d: veszteségi modulusz)⁹⁴

$$v_e = \frac{E'}{3R \cdot T} \quad (6)$$

ahol: E' a platóhoz tartozó tárolási modulus értéke [MPa],

R az egyetemes gázállandó [8,314 J/mol · K],

T hőmérséklet [K], ahol a tárolási moduluszt leolvastuk.

Differenciális pásztázó kalorimetria (DSC)

A szintetizált PU minták termikus tulajdonságait DSC segítségével követtük nyomon. Ezzel a módszerrel vizsgáltuk a minták üvegesedési- (T_g) és olvadási hőmérsékletét (T_m). A DSC vizsgálatokat egy DSC 3 típusú készülékben végeztük (Mettler Toledo, USA). A módszer szerint -70 °C-ról 220 °C-ig melegítettük, 10°C/perc fűtési sebességgel, majd ezt követően a hűtési ciklust vizsgáltuk 220 °C-tól -70 °C-ig. A vizsgálat után a görbe kiértékelésével meghatároztuk a polimer kristályossági fokát a (7) egyenlet segítségével.⁹⁵

$$C_r(\%) = \frac{\Delta H_m}{\chi_{\text{PCLD vagy PCL}} \Delta H_m^0} \cdot 100 \quad (7)$$

ahol: ΔH_m a vizsgált PU olvadási entalpiája,

$\chi_{\text{komponens}}$ a megfelelő poliuretánban vett PCL tömeghányada [%],

ΔH_m° a teljesen kristályos PCL fázis olvadási entalpiája [J/g].^{96,97}

Alakemlékező tulajdonságok vizsgálata

A pentadekalakton alapú poliuretánok vizsgálata során kiderült, hogy alakemlékező tulajdonsággal rendelkezhetnek. Ennek ellenőrzésére további vizsgálatokat végeztünk. Az alakemlékező tulajdonságot húzó üzemmódban működtetett DMA Q800 típusú (TA Instruments) készülékkel vizsgáltuk. A próbatestek méretei 12 x 7 x 0,5 mm voltak. A módszer alapján a mintákat először 10 percen keresztül 60 °C-on tartottuk, majd 30 saját hossz%/perc nyúlási sebességgel nyújtottuk a teljes hossz 60 %-ig, majd ezt követően gyorsan lehűtöttük 20 °C-ra. Ezután megszüntettük a nyújtáshoz szükséges feszültséget, és meghatároztuk az alakrögzítés mértékét (R_f). Ezt követően a minta alakvisszanyerését (R_r) is vizsgáltuk, 0,1 N terhelés mellett (kvázi szabad regenerálódás), 1 °C/perc hevítési sebességgel 60 °C-ig. A kívánt hőmérséklet elérve ott tartottuk 10 percig, majd rögzítettük a mért eredményeket. Az alakrögzítést (R_f) és az alakvisszanyerési arányt (R_r) a (8) és (9) egyenletekkel fejezhetjük ki.

$$R_f(\%) = \frac{l_d - l_0}{l_{60\%} - l_0} \cdot 100 \quad (8)$$

$$R_r(\%) = \frac{l_d - l_f}{l_d - l_0} \cdot 100 \quad (9)$$

ahol: l_d a minta hossza az erőhatás után, 20 °C-on [mm],

l_0 a minta hossza, 20 °C-on [mm],

l_f a minta visszaalakulási hossza a megnyújtás után [mm].

$l_{60\%}$ a minta hossza a 60 %-os megnyújtást követően [mm],

Mágneses magrezonancia spektroszkópia ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$ - NMR):

Az NMR technika segítségével szintén az előállított prepolimereket kívántuk vizsgálni, amely alapján a molekulaszervezetre, illetve a szintetizált polimerek molekulatömegére tudunk következtetni a (10) és (11) egyenlet alapján. A ^1H - és ^{13}C - NMR spektrumokat egy Bruker AM360 (360/90 MHz $^1\text{H}/^{13}\text{C}$) spektrométer segítségével rögzítettük. A minták előkészítéséhez deuterált kloroformot használtunk és ^1H -NMR esetén, a kémiai eltolódás vizsgálatára, belső standardként Me_4Si (TMS) alkalmaztunk.

$$\text{DP}_{\text{POLIMER}} = \left(\frac{\text{I}_{-\text{CH}_2\text{O}-\text{POLIMER}}/2}{\text{I}_{-\text{CH}_2\text{OH}-\text{MONOMER}}/4} \right) + 2 \quad (10)$$

$$\text{M}_\text{N} = (\text{DP}_{\text{POLIMER}} \cdot \text{M}_{\text{MONOMER}}) + \text{M}_{\text{VÉGCSOPORT}} \quad (11)$$

A PU minták mechanikai tulajdonságainak meghatározása:

Az előállított PU minták mindegyikén szakító vizsgálatokat végeztünk, hogy meghatározzuk a minták szakító- és húzószilárdságát, Young modulusát, valamint relaxációs vizsgálat segítségével a térhálósűrűséget. A mechanikai vizsgálatokhoz az EN ISO 527-1 szabvány szerint egytengelyű szakítóvizsgálati paramétereket alkalmaztunk. A vizsgálatot egy Instron 3366 (Instron, Norwood, MA, USA) típusú, 10 kN-os erőcellával felszerelt szakítógéppel végeztük. Az ASTM D882-12 szabvány alapján legalább 5 piskóta alakú mintát vágunk ki a szabványban rögzített méret szerint és 50 mm/perc keresztfejsebességgel húztuk azokat.

A kísérlet során vizsgálni kívántuk az elkészült polimer:

- húzószilárdságát (σ_m)
- húzószilárdságnál mért megnyúlását (ϵ_m) [%]
- Young modulusát [MPa]
- szakítószilárdságát (σ_R)[MPa]
- szakadásnál mért megnyúlását. (ϵ_R) [%]

Relaxációs vizsgálatokat az ASTM E328-21 szabvány szerint végeztük. A vizsgálat során 20 mm/s sebességgel a mintát a saját méretének 200 %-ra nyújtottuk, majd a mérettartáshoz szükséges erő stabilizálódása után rögzítettük az eredményeket, és a (12) egyenlet alapján számoltuk az adott minta térhálósűrűségét. Az eredményeket az Instron Bluehill Universal szoftver segítségével elemeztük.⁹⁰

$$v_r = \frac{\sigma_{eq}}{RT \left(\lambda - \frac{1}{\lambda^2} \right)} \quad (12)$$

ahol: λ a minta nyújtott és kiindulási hosszának aránya

R az egyetemes gázállandó, és

T a hőmérséklet Kelvinben kifejezve

Sejt életképességi vizsgálata a polimer mintákon:

A biológiai kompatibilitást a mintákra ültetett sejtek életképességének és fejlődésének vizsgálatával oldottuk meg. A biológiai vizsgálatokat a Debreceni Egyetem Fogorvostudományi Karával közösen végeztük el. A vizsgálathoz Alamar Blue assay™ (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA) módszert alkalmaztunk. A vizsgálat lényege, hogy a sejtek metabolizmusuk során átalakítják a vizsgáló oldat egyik komponensét. Ez a vegyület a sejtől kilépve, fluoreszcens tulajdonságokat mutat. Ezt a változást tudjuk detektálni, és a sejtek számára lehet

következtetni a fluoreszcens spektrumban lévő emissziós csúcs intenzitásából. A fogászati úton eltávolított fogakból származó fogcsont összejtet egy steril tenyésztő lemezre helyeztük. A vizsgálati módszer alapján megközelítőleg 40000 db sejt került egy mintahelyre, amelyben a készített vázanyag, PU lemez vagy a vak minta volt. Az általunk készített mintákat minden alkalommal, ózonnal majd plazmasterilizálási eljárással kezeltük, hogy csak a kívánt szövetek növekedjenek a táptalajon. A kultúrákat 14 napig tenyésztettük DMEM F12-ben (Gibco, Waltham, MA, USA) illetve ehhez került még 10 v/v % magzati szarvasmarha szérum (Gibco), 1 v/v % Glutamax (Gibco) és 1 v/v % antibiotikum és antimikotikum (Gibco). A táptalajt hetente háromszor cseréltük és a leöntött folyadékból 100 µl-t felhasználva fluoreszcens vizsgálatot végeztünk. A vizsgálathoz a kivett mintákat egy mikroplate vizsgáló egységre (HIDEX Sense Turku, Finland) helyeztük, majd 544 nm-es gerjesztés és 595 nm-es emisszió vizsgálata mellett kaptuk meg az eredményeket. Az eredmények statisztikai elemzését a Microsoft Excel Data Analysis ToolPak segítségével végeztük.⁹⁸⁻¹⁰⁰

Sejtek életképességét mutató sejtfestés:

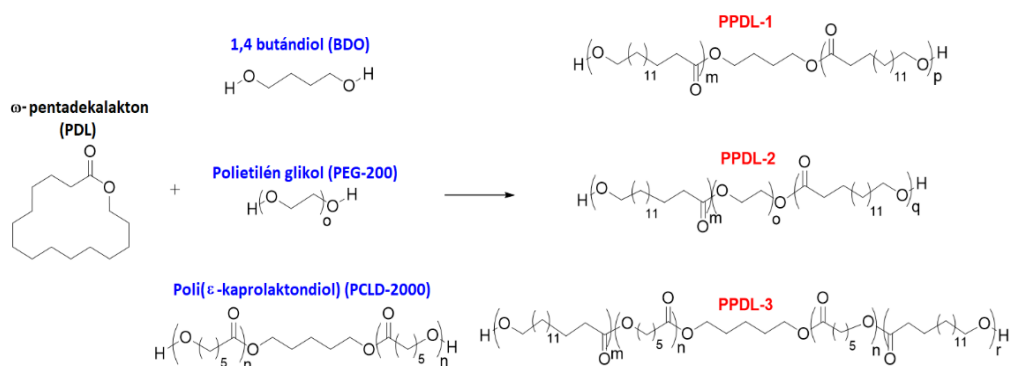
A vizsgálat során a korábban már említett fogcsont összejteket kívántuk megfesteni az előre meghatározott növekedési szakasz végén. Ez a sejtfestés nem csak látványos, hanem megmutatja, hogy az adott mintán pontosan merre vannak élő és elpusztult szövetek. A mintákat az életképességi vizsgálatban leírtaknak megfelelően 7 napig inkubáltuk, majd a sejteket szobahőmérsékleten, 5 percig fluoreszcein-diacetáttal (FDA) és propidium-jodiddal (PI) kezeltük. Ezt követően Zeiss AxioVert A1 fordított fluoreszcens mikroszkóppal (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Jena, Németország) képeket készítettünk róla.

4. Eredmények és értékelésük

4.1 ω -pentadecalakton alapú poliuretánok előállítása és vizsgálata

ω -pentadecalakton polimerizációja

Munkánk során célunk volt az ω -pentadecalakton (PDL) felhasználásával létrehozni egy olyan poliésztert, amely jól használható alapanyaga lehet egy biológiailag kompatibilis poliuretánnak. A PDL polimerizációjához dibutilón-dilaurát katalizátort 1,4-butándiolt (BDO), PEG-200-at illetve poli(ϵ -kaprolakton-diol)-t használtunk. A polimerizációt gyűrűfelnylásos mechanizmus (ROP) szerint valósítottuk meg. A ROP során a dibutilón-dilaurát katalizátor a karbonil-csoport szénatomjának aktiválásával elősegíti a makrolakton gyűrű felnyílását.¹⁰¹ Ezen reakciókat a 12. ábra szemlélteti. A pontos keverési arányok meghatározása céljából előkísérleteket végeztünk BDO iniciátor felhasználásával (1-5 reakció). A polimerizációt 100 °C-on, ömledék állapotban végeztük el és ¹H-NMR-rel követtük nyomon. Az elegyítési arányokat, valamint az előállított polimert leíró fontosabb kísérleti körülményeket az 5. táblázat tartalmazza.

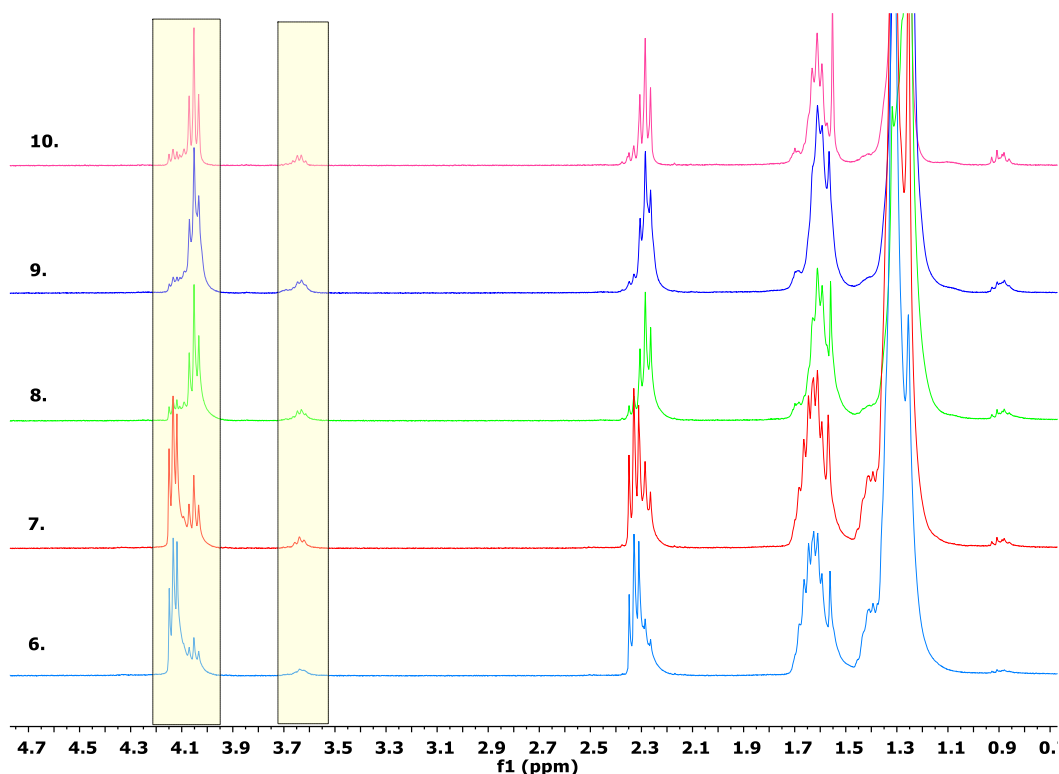


12. ábra: A PPDL 1-3 szintézisének reakciói

5. táblázat: A PDL / BDO keverési aránya, a kapott anyagok polimerizáció foka, valamint NMR-rel meghatározott molekulatömege

Reakció száma	PDL / BDO	Katalizátor (n/n %)	Konverzió (%)	DP_n	M_n (NMR)
1	10/1	0,1	9,1	4,4	1150
2	20/1	0,1	12,2	6,5	1650
3	30/1	0,1	13,5	18,2	4460
4	40/1	0,1	12,9	12	2970
5	50/1	0,1	10,8	17,4	4270
6	10/1	0,5	24	10	2490
7	10/1	1,0	31,4	12,4	3070
8	10/1	1,5	80,6	22	5370
9	10/1	2,0	85	22	5370
10	10/1	2,5	80	20,2	4940

Az eredmények alapján a PDL/BDO arány nem befolyásolja jelentősen a konverziót, amely 9-13 % között változott (1-5 kísérlet). A további kísérletekben ezért a PDL/iniciátor arányt 10/1-re állítottuk be és a katalizátor mennyiségét változtattuk (6-10 kísérlet). A kapott eredmények alapján a katalizátor optimális mennyisége 2 % -nak adódott, mivel a legmagasabb konverziót, polimerizációs fokot és molekulatömeget ennél az összetételnél tapasztaltuk. Az eredményeket a 13. ábrán feltüntetett NMR mérések végcsoportelemzése alapján határoztuk meg.



13. ábra: A 6-10 reakciók ^1H -NMR spektrumai (sárgával jelölve a konverzió számolás alapját adó jelek)

Ezzel párhuzamosan egy másik katalizátort, az ón-oktanoátot is kipróbáltuk a korábbiakban megadott keverési arányoknál. A tapasztalataink alapján az ón-oktanoát alkalmazása esetén - amely egy reaktívabb katalizátor- a PDL polimerizációja során nagy molekulatömegű fehér, a rendelkezésre álló oldószereinkben oldhatatlan por formájú PPDL polimert eredményezett. A BDO előkísérleti eredményei alapján a ROP reakciókat a PEG-200 és a PCLD-2000 esetében is az optimalizált reakciókörülmények között végeztük el. A reakcióelegyek összetételét a 2. táblázat tartalmazza. A táblázatból a SEC adatok hiányát az anyagok THF-ben való oldhatatlansága okozta. Az NMR adatok pedig azért hiányoznak, mert a PEG valamint a PPDL metilén csúcsai átfednek

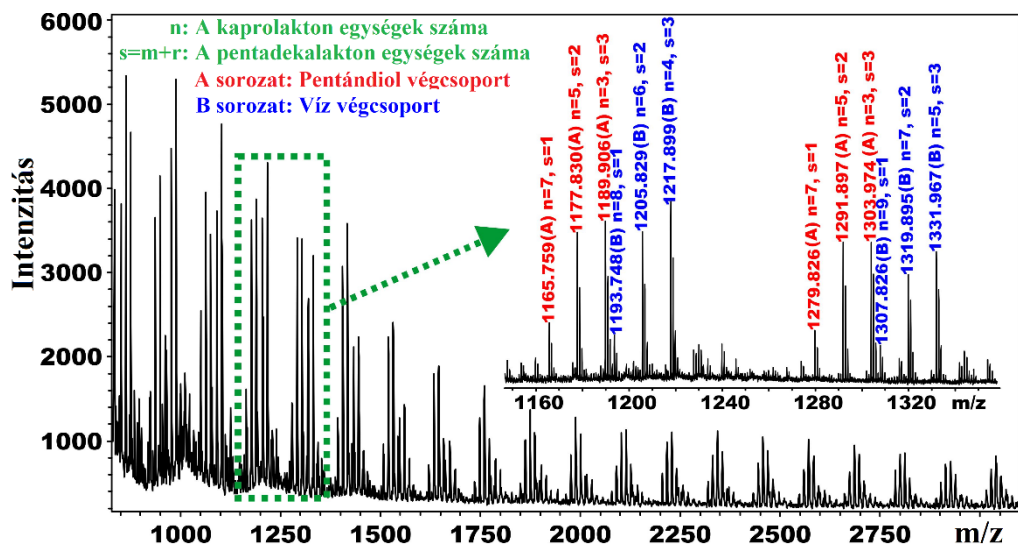
egymással, így a módszer alapján nem számolhatóak ki a táblázatban feltüntetett adatok.

6. táblázat: a PPDL 1-3 termékek iniciátorai és képződött polimerek molekulatömegeik

Minta	Iniciátor	DP	M_n	M_n	M_w/M_n
PPDL-1	BDO	20	4890	-	-
PPDL-2	PEG200	12	2990	-	-
PPDL-3	PCLD2000	-	-	5880	1,5

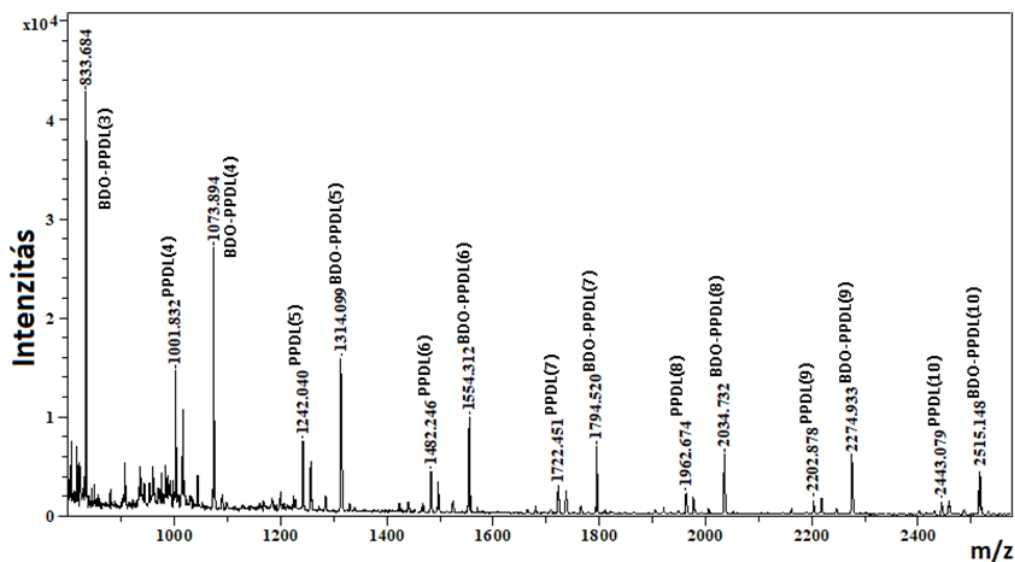
A PPDL minták MALDI- TOF elemzése

Annak igazolására, hogy a kiválasztott iniciátorok sikeresen beépültek a PPDL láncba, MALDI-TOF MS méréseket végeztünk (14. ábra). A PPDL-3-as minta spektrumában, 1000-2750 m/z tartományában két fő sorozat jelenlétét tapasztaltuk. A két sorozatot „A” és „B” jelöléssel láttuk el a könnyebb értelmezhetőség érdekében. Az „A” sorozatban a PPDL-PCLD-PPDL blokk-kopolimerekhez tartozik, amelyekben a kaprolakton egységek száma 3-7, míg a pentadekalakton egységeké 1 és 3 között változott. A „B” sorozat pedig PPDL-PCL-PPDL blokk- kopolimerek alkotják, amely létrejött azzal magyarázható, hogy a szintézis során a PCLD lánc az ahhoz használt iniciátor mentén elhasadt és így képződhetett ez a típusú kopolimer.

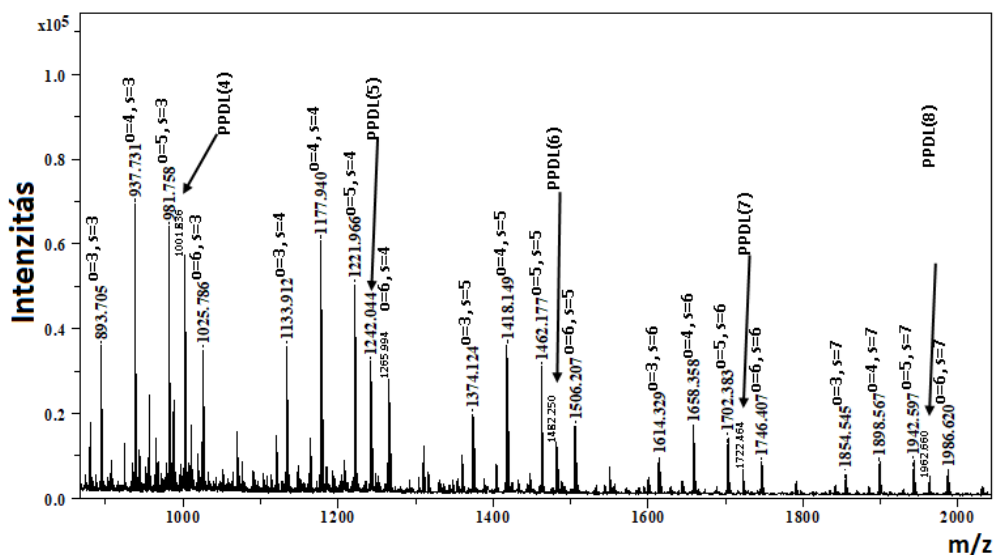


14. ábra: A PPDL-3 minta MALDI-TOF spektruma és elemzése

A PPDL-1 és PPDL-2 minták esetében is megfigyelhető volt egy másik sorozat. Ez esetben a cél kopolimerek mellett a PDL homopolimerjeit is sikerült detektálnunk alacsony intenzitással. Ezeket a 15. és 16. ábrák szemléltetik.



15. ábra: A PPDL-1 minta MALDI-TOF spektruma és elemzése



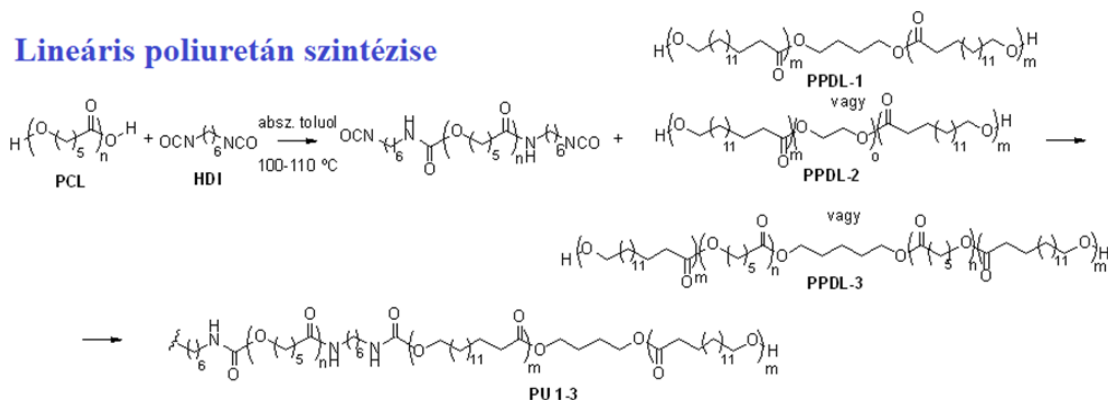
16. ábra: A PPDL-2 minta MALDI-TOF spektruma és elemzése

A PPDL egységek beépítése poliuretán láncba

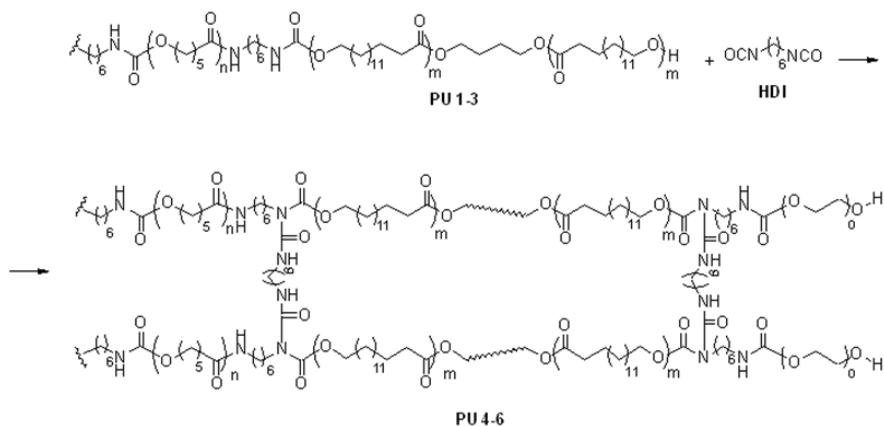
A különböző iniciátorok felhasználásával előállított PPDL kopolimerek alkalmazásával szeretnénk volna létrehozni különböző összetételű poliuretánokat. Az egyes PU-k összetételét a 2. táblázat tartalmazza.

A PU-k szintézise során először 50 kg/mol molekulatömegű PCL-t reagáltattunk HDI-vel 1/3 arányban.¹⁰² Ezt követően a PPDL 1-3 minták hozzáadása következett a 17. ábrán látható módon. A lineáris PU-k előállítását után megkíséreltük az egyes minták térhálósítását is. Ehhez ugyanazon összetételeket alkalmaztuk, mint a PU 1-3 minták esetében, de a reakcióidő lejártával további egy ekvivalens HDI-t adtunk a reakcióelegyhez. (PU 4-6).

Lineáris poliuretán szintézise



Térhálós poliuretán szintézise

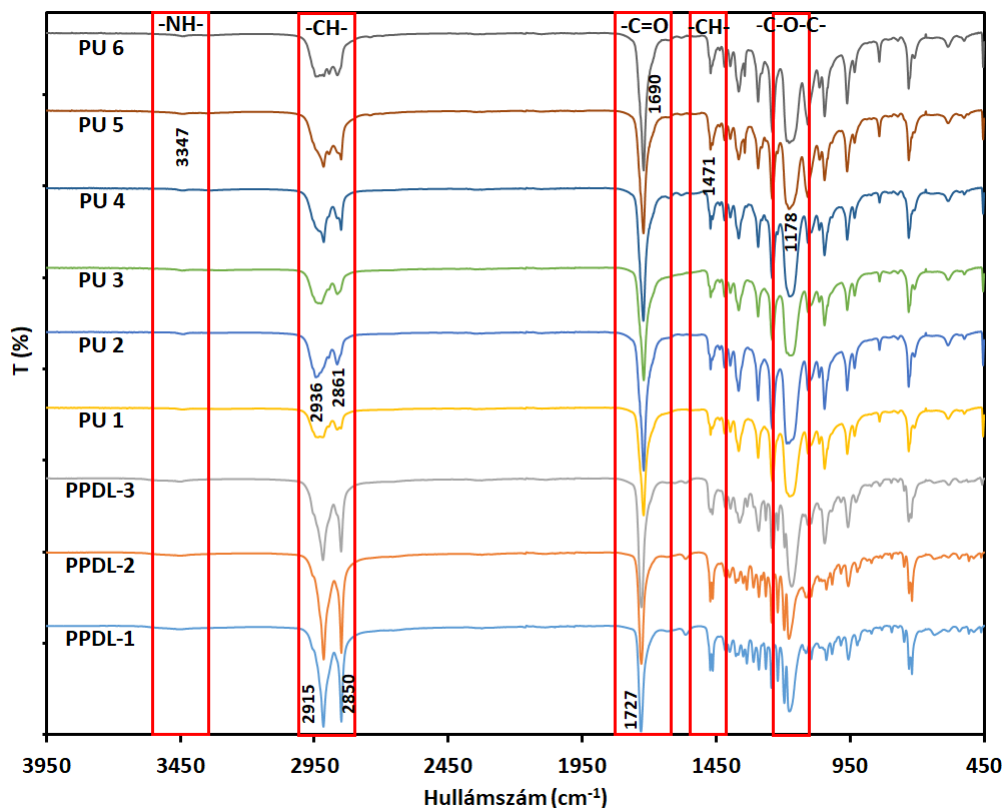


17. ábra: A PPDL tartalmú lineáris és térhálós poliuretánok szintézisútja

A PPDL 1-3 valamint a PU 1-6 minták IR spektroszkópiás elemzése

Az általunk készített PPDL-t tartalmazó PU-k IR spektroszkópiás vizsgálatával, a kialakult kémiai szerkezetre vonatkozó további információkat kaptunk. Az elkészült spektrumokat a 18. ábra foglalja össze. Az eredmények elemzése alapján a 3440 cm^{-1} körüli alacsony intenzitású abszorpciós sáv, az amid és/vagy az uretán kötésben lévő —NH— szabad vegyérték rezgési sávokhoz tartozik. A PPDL 1 - 3 poliészterek infravörös spektrumában az alifás $\text{—CH}_2\text{—}$ aszimmetrikus és szimmetrikus vegyértékrezgése két éles sávként jelenik meg 2915 és 2849 cm^{-1} -nél, ami nagyszámú CH_2 csoport jelenlétét jelzi ezekben a polimerekben. A

PU 1 - 6 mintákban azonban ez a rezgési tartomány összetettebb, és eltolódik a 2942-2849 cm^{-1} közötti szakaszra. Az uretán kötést tartalmazó minták esetében a 2230 cm^{-1} körüli konjugált vegyértékrezgési sáv hiánya az -NCO funkciós csoportok teljesen elreagált állapotára utal.



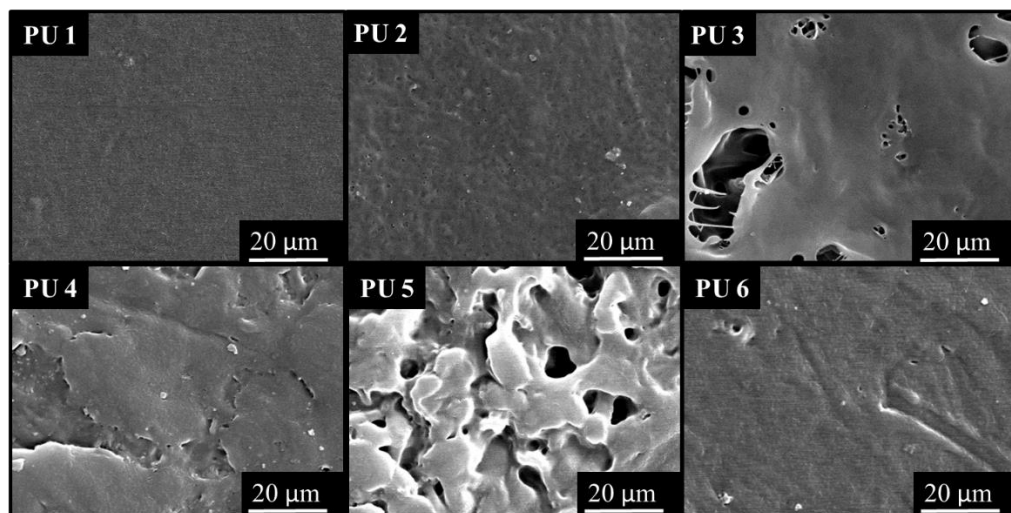
18. ábra: A PPDL 1-3 valamint a PPDL-t tartalmazó lineáris-, (PU 1-3) és térhálós-, (PU 3-6) poliuretán minták IR spektroszkópiás spektrumai

Az PU-ra jellemző H-kötéses szerkezet IR-spektroszkópiával is kimutatható. Az észterből (PCL/PPDL egység) és az uretánból származó, C=O szabad vegyértékrezgési sáv 1723-1720 cm^{-1} körül jelenik meg, míg a H-kötésben részt vevő C=O funkciós csoportok gyenge vállként érzékelhetőek 1714-1685 cm^{-1} között. A PPDL 1-3 minták esetében is megjelenik a karbonil csoport

vegyértékrezgési sávja, azonban ez kicsit nagyobb hullámszámnál (1730 cm^{-1}) található. Az amid-II sáv 1615 cm^{-1} -nél nem detektálható, de az 1471 cm^{-1} körüli sáv minden spektrumban megjelenik, amely a láncközi $-\text{CH}_2-$ csoportok ollózó deformációs rezgéséből származik. Az 1180 cm^{-1} körüli csúcs a polimerláncban lévő $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$ kötések vegyértékrezgéseihez rendelhető.

A PU 1-6 minták SEM felvételeinek elemzése

A biológiai aktivitás során fontos szempont a polimerek felülete, ugyanis ezen tapadnak ki jobban vagy kevésbé az élő szervezetek és szövetek. Az előállított lineáris és térhálós poliuretánok esetében is megvizsgáltuk az öntött minta beszáradt felületi morfológiáját pásztázó elektronmikroszkóp segítségével. A mintákról készült felvételeket a 19. ábra szemlélteti.



19. ábra A PPDL-t tartalmazó lineáris-, (PU 1-3) és térhálós-, (PU 3-6) poliuretán minták összesített SEM felvételei

Az ábrán egyértelműen látható, hogy hasonló, de nem azonos mikrostruktúrák alakultak ki a polimerizáció során. Ezen túlmenően a PU 1,2 és 6 mintában nem látható zárvány és nem történt jelentős fázisszétválás. Ezek az eredmények megerősíthetik, hogy a polimerek szerkezete szabályos volt.

A PU 3 - 5 minták felületi morfológiája viszont nem tűnt egységesnek, ami annak tulajdonítható, hogy a szárítási/térhálósítási lépés során túl gyorsan távozott az oldószer a mintákból és ezen üregek nyomai láthatók a SEM felvételeken.

A PU minták mechanikai tulajdonságai

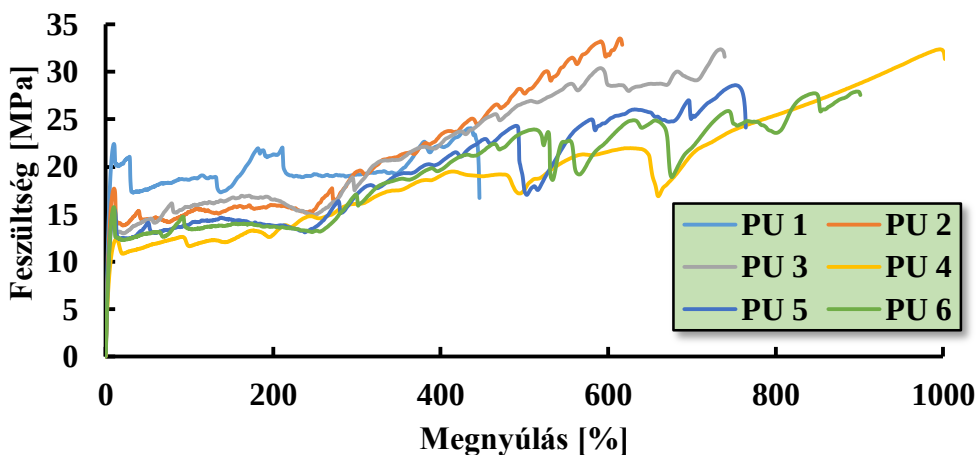
A PU minták mechanikai tulajdonságainak mélyebb megismerése érdekében uniaxiális húzóvizsgálatokat és feszültség-relaxációs kísérleteket végeztünk. A PU 1 - 6 minták húzóvizsgálatának mérési eredményeit a 7. táblázat foglalja össze, a szakítógörbék pedig a 20. ábrán láthatóak.

A PU 1-6 minták szakítóvizsgálatának eredményei:

7. táblázat: A PU 1-6 minták mechanikai tulajdonságai (ebben a sorrendben: Young modulus, húzószilárdságnál mért megnyúlás, húzószilárdság, szakadási nyúlás és szakítószilárdság)

Minta	E (MPa)	ϵ_m (%)	σ_m (MPa)	ϵ_R (%)	σ_R (MPa)
PU-1	427 $\pm$ 52	9 $\pm$ 2	18,5 $\pm$ 5	428 $\pm$ 26	21,5 $\pm$ 3
PU-2	397 $\pm$ 35	10 $\pm$ 0,4	18,5 $\pm$ 2	596 $\pm$ 125	29 $\pm$ 4
PU-3	292 $\pm$ 4	9 $\pm$ 0,1	15 $\pm$ 0,3	749 $\pm$ 13	31 $\pm$ 1
PU-4	235 $\pm$ 17	11,5 $\pm$ 1	12 $\pm$ 1	892 $\pm$ 122	30 $\pm$ 3
PU-5	329 $\pm$ 35	11 $\pm$ 0,2	16 $\pm$ 1	627 $\pm$ 127	26 $\pm$ 1,5
PU-6	334 $\pm$ 2	9 $\pm$ 0,5	15 $\pm$ 1	756 $\pm$ 126	27 $\pm$ 0,5

Amint a 19. ábrából kiderül, a feszültség-megnyúlás görbék szokatlanul bonyolultak, ami azt jelzi, hogy a minták fizikai állapota nagyon összetett. Az elkészített PU-ok a PPDL szegmensén kívül nagy molekulatömegű ($M_n = 50$ kg/mol) polikaprolaktont (PCL) tartalmaznak, ezért a minták kristályossági foka változhatott a szakítóvizsgálat során. Ezt támasztja alá a húzóvizsgálatok során szemmel is látható kifehéredés a mintákon. Tehát a hosszú PCL szegmensek jelenléte nemcsak a rugalmasságot (és ezáltal a szakadási nyúlást) növeli, hanem több felkeményedési szakaszt is eredményez a vizsgálat során.



20. ábra: A PPDL-t tartalmazó lineáris (PU1-3) és térhálós (PU4-6) poliuretán minták egyesített szakítógörbéi

A lineáris PU-ok (1-3) húzóvizsgálati adatai alapján a polimer szerkezetét merevítő izocianát szakasz mellett a polipentadekalakton egység is kemény szegmensnek tűnik. Ezt alátámasztja az is, hogy a hosszabb szénláncú iniciátorra épített PPDL-t tartalmazó PU-k (2-3) nagyobb rugalmassággal rendelkeznek. Ebben az esetben nem mutatkozott olyan mértékben a PPDL egységek keményítő hatása, tehát az iniciátorok lágyítóként működhetnek. Ezen lágyító hatás eredményeként a Young modulus 427 MPa-ról 292 MPa-ra csökkent, míg a szakadási nyúlás (σ_R) 428 %-ról 749 %-ra és a szakító szilárdság 21,5-ről 31 MPa-ra nőtt. Ez a tendencia a térhálósított minták (PU 4-6) esetében már nem figyelhető meg.

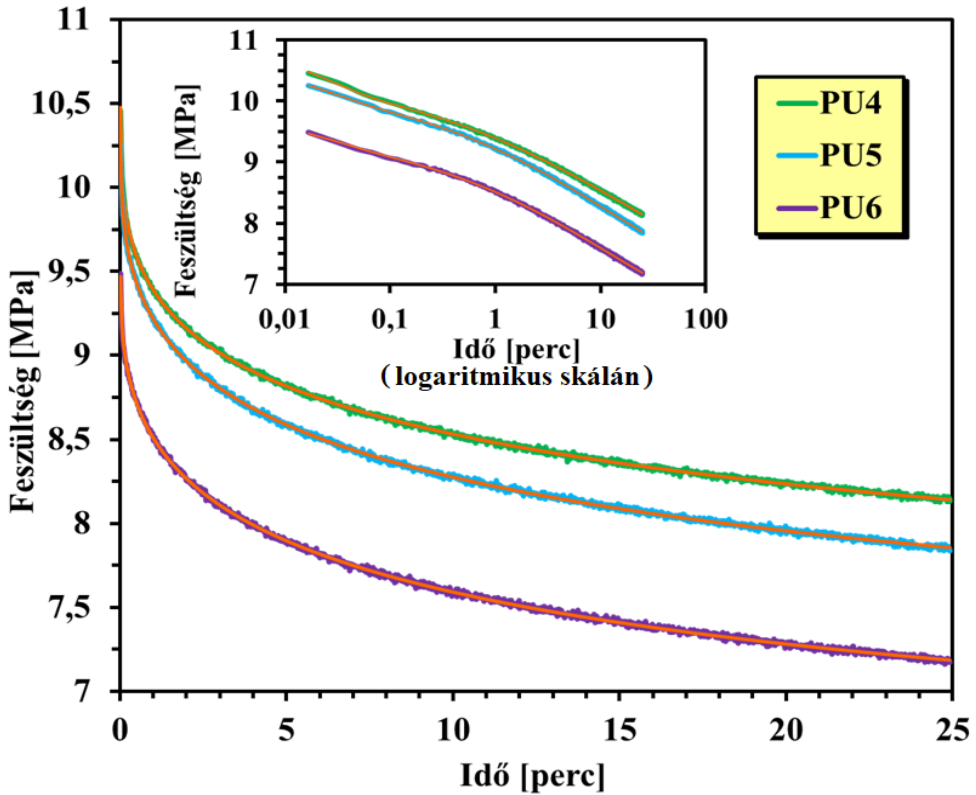
A HDI-vel való keresztkötés némiképp befolyásolja a PU minták mechanikai tulajdonságait, elsősorban a szakítószilárdságot, a szakadási nyúlást, valamint az Young modulus értékét. Érdekes megfigyelés, hogy a σ_R értékek a PU2 és PU3 minták, és térhálósított párjaik esetében nem mutatnak szignifikáns változást. Ezzel szemben a PU1 minta valamint a keresztkötött változata között jelentős eltérés tapasztalható a σ_R értékek között pozitív irányban. Ez a megfigyelés utalhat

arra is, hogy a térhálósítási folyamat a PU 4 minta esetében jó hatásfokkal ment végbe.

A PU 1-PU 4 és PU 2-PU 5 párok esetében az Young modulus csökken a térhálósítással, ami annak tudható be, hogy a keresztkötések kialakulása blokkolja a PPDL szegmensek kristályosodását. Ez egyenes úton kisebb mértékű és méretű kristályosodáshoz vezet. Hasonló eredmény tapasztalható egy lineáris/térhálós polietilén előállításának esetében is.^{103,104} A további elemzés során kiderült, hogy a térhálósított változatok magasabb ε_R -értékkel rendelkeznek, mint a lineáris párjaik. Ez a látszólagos ellentmondás azzal magyarázható, hogy a térhálópontok akadályozzák a polimer láncok mozgását és így hosszabb nyúlást tesznek lehetővé a minta számára mielőtt szétszakadna.

A PU 4-6 minták relaxációs vizsgálatának eredményei:

Relaxációs kísérleteket is végeztünk a térhálósított PU mintákon. A kísérletek eredményeit a 21. ábra mutatja. Az ábrán mindhárom anyag feszültség-relaxációs görbéje látható. Az adatok alapján kezdetben gyors feszültségcsökkenést mutat, amelyet egy lassabb, nyújtott relaxációs folyamat követ. Továbbá az 21. ábrából az is látszik, hogy a feszültség időben a következő sorrendben változik: PU 4 > PU 5 > PU 6. Ez alapján a térhálósűrűség mértékére is lehet következtetni, tehát a BDO iniciátorral rendelkező PPDL mintának a legnagyobb és a PCLD-re nyitott PDL esetében a legkisebb a térhálósűrűség értéke.



21. ábra A térhálós PU minták relaxációs görbéi, valamint a görbéket leíró modell illesztett paramétereinek függvényei

A feszültség-idő relaxációs görbék leírására az SLS modell alapján egy egyszerű, exponenciális gyors relaxációs tényezőt és egy nyújtott exponenciális lecsengési faktort tartalmazó modellt választottunk, melyet a (12) egyenlet mutat be.⁸⁷ A függvények paramétereit a 8. táblázat tartalmazza.

$$\sigma(t) = A_1 \cdot e^{-\frac{t}{\tau_1}} + A_2 \cdot e^{-\left(\frac{t}{\tau_2}\right)^\lambda} + A_3 \quad (12)$$

ahol: A_1 a gyors exponenciális paraméter értéke,
 A_2 a nyújtott exponenciális paraméter értéke,
 A_3 a végső (egyensúlyi) feszültség,
 τ_1 és τ_2 a gyors és a lassú visszaalakulás relaxációs ideje és
 λ pedig a lassú visszaalakulás "nyújtási tényezője".

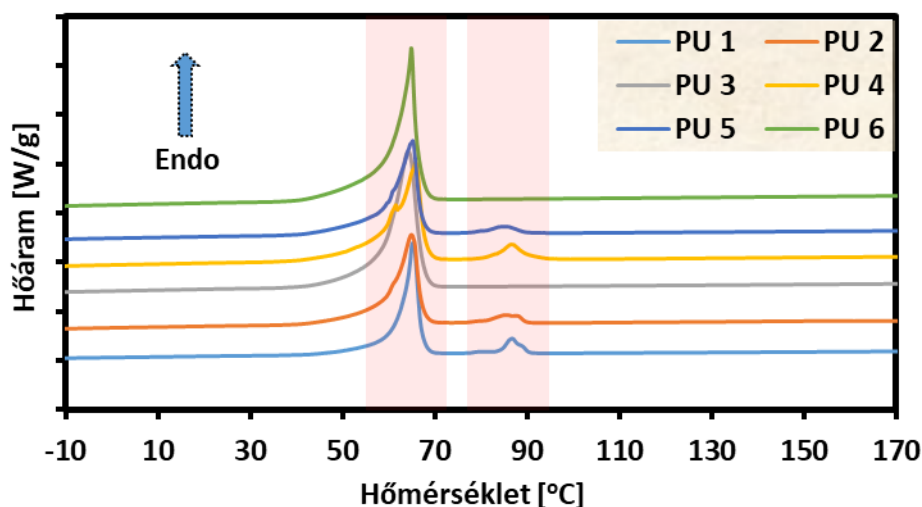
Amint az 21. ábrán látható, nagyon jó illesztéseket kaptunk mindhárom PU esetében. Ugyanakkor a σ (4,12; 3,91 és 3,57 MPa), valamint a végső feszültség értékek (7,00; 6,80 és 6,30 MPa) a térhálósűrűséggel megegyező sorrendben PU4 > PU5 > PU6 csökkentek. Ez az eredmény összhangban van a kísérletileg meghatározott mérési adatokkal.

8. táblázat: A PU (4-6) minták relaxációs görbéire illesztett függvények paraméterei

Minta	A ₁ (MPa)	A ₂ (MPa)	A ₃ (MPa)	τ_1 (min)	τ_2 (min)	λ
PU 4	0,510	3,61	7,00	0,0270	17,7	0,330
PU 5	0,350	3,56	6,80	0,0270	13,5	0,350
PU 6	0,290	3,28	6,30	0,0270	11,9	0,370

A PU 1-6 minták termikus és termomechanikai tulajdonságai

A PU-ok különböző hőmérsékleten mutatott tulajdonságait DSC-vel vizsgáltuk. Úgy gondoltuk, hogy a szakítógörbénél már megtapasztalt különböző kristályossági állapotokat érdemes megvizsgálni, esetleges alakemlékező tulajdonság feltárása érdekében. Az elképzelések alapján, amikor a PCL szegmensek már megolvadnak és alakíthatóvá válik az anyag, a PPDL részek még tartják eredeti kristályos jellegüket. A minta ismételt hevítése után pedig visszanyerhetjük a kiindulási formát. Az elképzeléseink igazolása céljából mind a 6 mintának felvettük a DSC spektrumát, melyet a 22. ábra mutat be.



22. ábra: A PU 1-6 minták egyesített DSC görbéi

Az ábrán látható, hogy a PCL kristályszerkezete 65-70 °C között megolvad, majd 85-90 °C közötti endoterm csúcs a PPDL kristályos szerkezetének olvadására utal. A görbék felhasználásával, elméleti úton meghatároztuk a minták kristályossági fokát. Ehhez a mintákban levő PLC és PDL tömegét és a hozzájuk tartozó ΔH_m^0 referencia értékét használtuk.¹⁰⁵ A kristályossági értékeket a PCL és a PPDL szegmensekre külön- külön határoztuk meg, melynek értékeit az 9. táblázat foglalja össze.

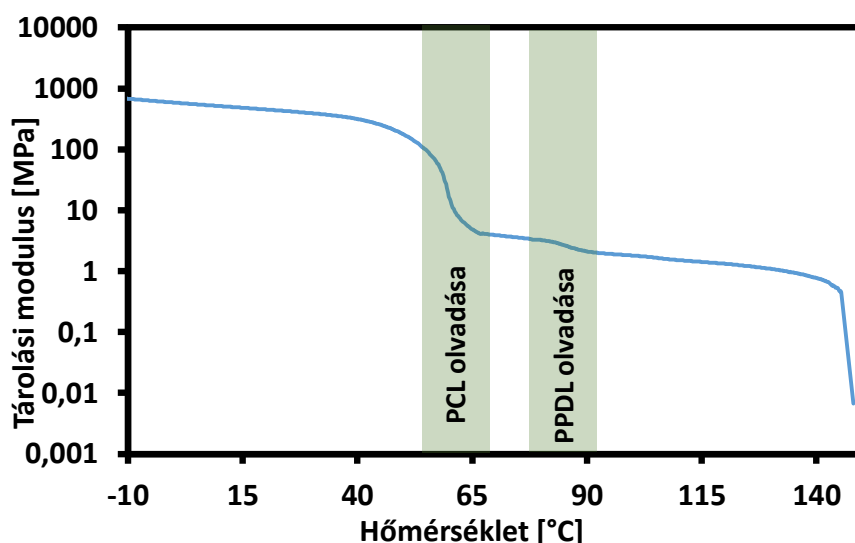
9. táblázat: A PU 1-6 minták komponenseinek olvadáspontja (T_m), valamint ezek kristályossági foka (C_r)

Minta	T_m (°C)	ΔH_m (J/g)	C_r (PCL) (%)	T_m (°C)	ΔH_m (J/g)	C_r (PPDL) (%)
PU 1	65,3	87,7	70,7	86,7	9,7	91,6
PU 2	64,9	84,4	66,7	85,5	6,8	87,8
PU 3	64,2	96,0	76,0	-	-	-
PU 4	65,9	75,5	61,0	86,5	8,7	83,4
PU 5	65,2	84,8	65,6	85,4	5,0	64,5
PU 6	64,9	104,4	82,8	-	-	-

Az 9. táblázatban látható adatokból kiindulva, a PPDL egységek befolyásolják a kialakult PCL kristályokat és egy komplex, önhordó kristályos fázisként van jelen. Ez alól kivételt képeznek a PPDL-3 egységeket tartalmazó PU 3 és PU 6 minták, ugyanis ezekben a mintákban, a nem túl nagy molekulatömegű PCDL szegmensek gátolják a PPDL blokk kristályosodását. Ezt igazolja, hogy a PU 3 és PU 6 minták esetében hiányzik az az endoterm csúcs 85 °C környékéről, amely a PPDL kristályszerkezetének olvadásának tulajdonítható. Megállapítható továbbá az is, hogy a térhálósítási folyamat a kialakuló PCL és PPDL szegmensek kristályosodását is befolyásolja. A PU 1-PU 4 és PU 2-PU 5 párok esetében a keresztkötött változatoknál csökkenti a kristályosság mértékét. Ez jó összhangban van a korábban mért Young modulus értékek változásával is, amit a 7. táblázatban tüntettünk fel.

A térhálósított PU minták esetében termomechanikai viselkedését is szeretnénk volna meghatározni, ehhez dinamikus mechanikai analízist használtunk. A méréseket húzó üzemmódban végeztük el és a PU 4-es minta görbéjét a 23. ábrán tüntettük fel.

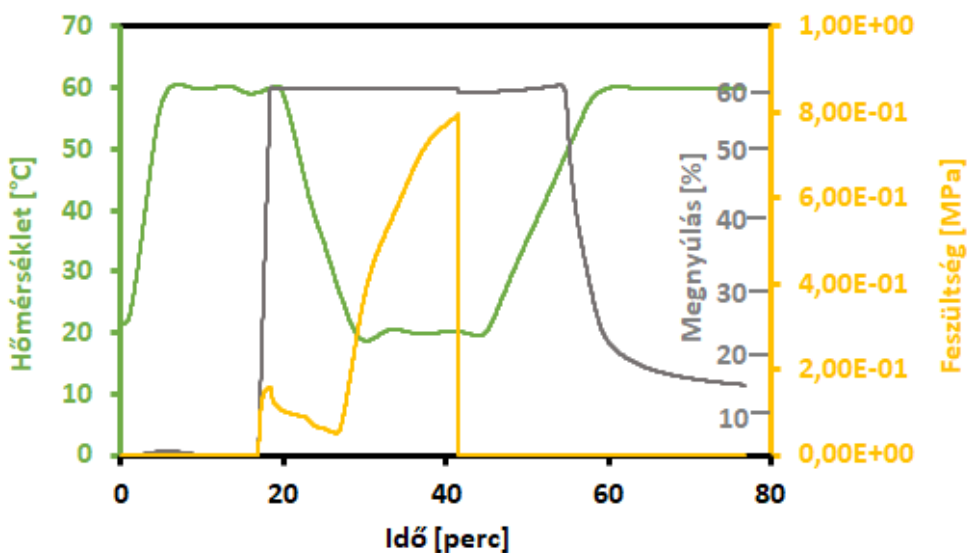
A bemutatott mintán jól látható, hogy a tárolási modulus (E') a hőmérséklet függvényében viszonylag nagy csökkenést mutat 60-65 °C körül és egy másik, kisebb csökkenést kb. 80-90 °C-nál. Mint korábban már megállapítottuk ez a két hőmérséklet tartomány összhangban van a PCL (60-65 °C) és a PPDL (80-90 °C) szegmensek olvadási tartományával. Ezen túlmenően megfigyeltünk egy egyértelmű gumiszerű platót is, ami a PU 4-ben térhálósított szerkezet jelenlétét jelzi. A PU 5-6 minták esetében nem lehetett platókat kimutatni a DMA görbéken, miután a minták tárolási modulusa a vizsgálat során nagyon hamar lecsökkent. A korábban már tárgyalt, (6)-os számú egyenlet segítségével meghatároztuk a térhálósűrűség értékét a PU 4-es mintának, amely $2,32 \times 10^{-4} \text{ mol/cm}^3$ -nek adódott.



23. ábra: A PU 4-es térhálós poliuretán minta DMA mérésből származó tárolási modulusa a hőmérséklet függvényében

A PU 4 minta alakemlékező tulajdonságának vizsgálata

A DMA eredmények alapján megállapítottuk, hogy a PU 4-es minta esetében volt lehetőség alakemlékező tulajdonságra. Ekkor a polimerben lévő keresztkötések biztosítják az állandó formát, míg a PCL szegmensek 60 °C körüli olvadáspontja kapcsolási hőmérsékletként szolgál az átmeneti formából az állandó formába való visszatéréshez. Ennek igazolására a PU 4 minta alakmemória effektusát egytengelyű, húzási módban ellenőriztük, melynek eredményeit a 24. ábra foglalja össze.



24. ábra: A PU 4 minta alakemlékező effektusának vizsgálata DMA készülék segítségével

Ahogy a 24. ábra is mutatja, az alakmemória teszt során jó alakrögzítési (R_f) és alakvisszanyerési (R_r) arányokat mutatott a minta, ez számokban kifejezve: $R_f = 99\%$ illetve $R_r = 81\%$ -nak adódott.

Ezen túlmenően az alakvisszanyerési folyamatot is leírtuk egy két exponenciális tagot tartalmazó visszaalakulási függvény segítségével, kvázi izoterm visszaalakulási folyamatot figyelembe véve (13. egyenlet). A kísérletileg mért valamint az illesztett görbét a 25. ábra mutatja.⁸⁷

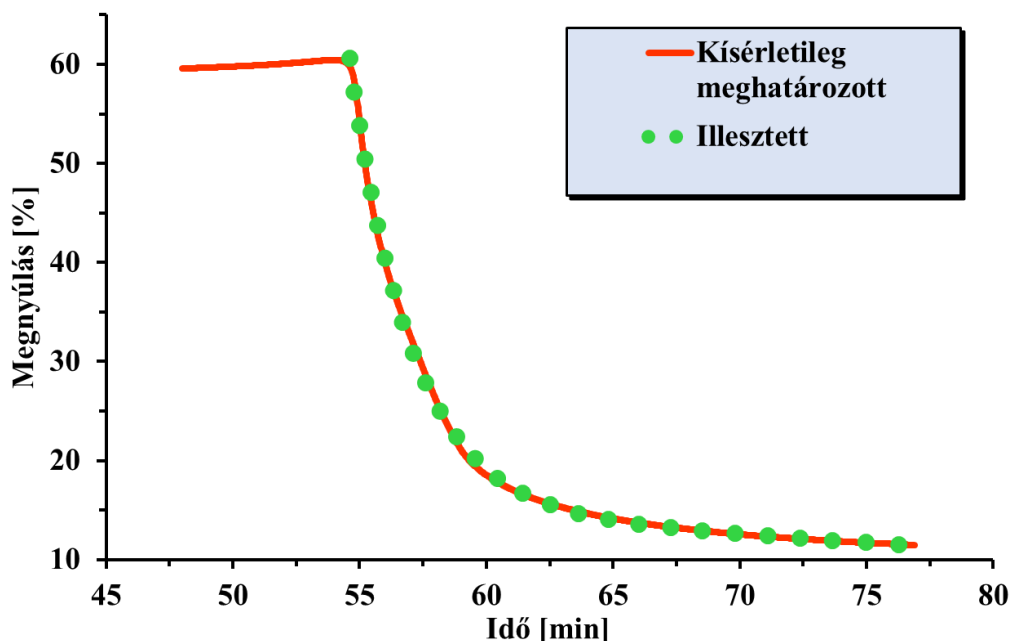
$$\sigma(t) = A_1 \cdot e^{-\frac{t-t_0}{\tau_1}} + A_2 \cdot e^{-\frac{t-t_0}{\tau_2}} \quad (13)$$

ahol: ($t \geq t_0$)

A_1 a gyors exponenciális paraméter értéke,

A_2 a nyújtott exponenciális paraméter értéke, és

τ_1 és τ_2 a gyors és a lassú visszaalakulás relaxációs ideje.



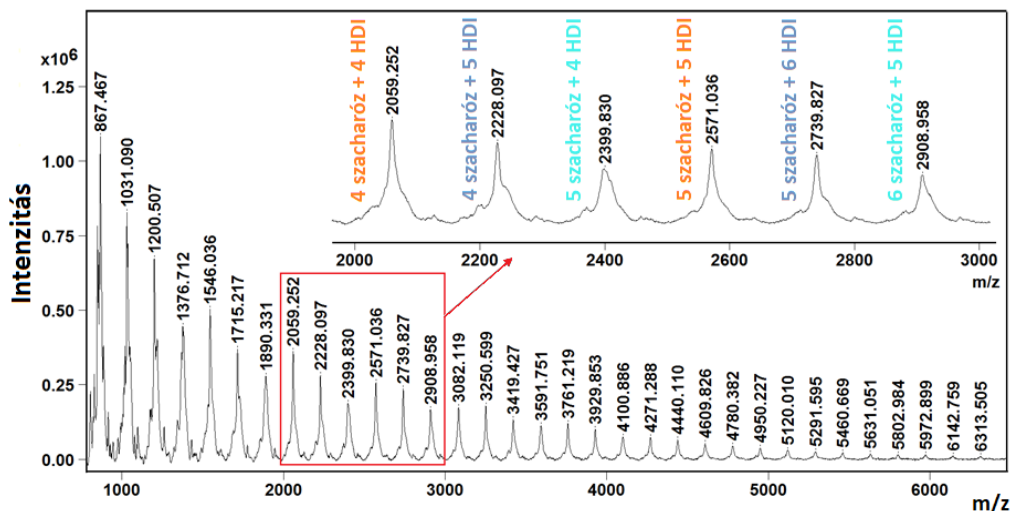
25. ábra: A PU 4-es minta mért visszaalakulási görbéje, valamint az azt közelítő másodfokú exponenciális függvény paraméterei

Ahogy a 25. ábra mutatja a 13. egyenlettel számított görbe jól illeszkedik a kísérleti görbéhez. A exponenciális függvény gyors relaxációs tagja ($\tau_1 = 2,4$ perc) a PCL szegmens olvadását leíró gyors relaxációs folyamatot írja le, amely egy entalpia vezérelt folyamat. A nagyobb relaxációs idő ($\tau_2 = 76,3$ perc) a lassú relaxációs folyamatot jelzi, mely során a polimer láncok felveszik eredeti konformációjukat, amely viszont már egy entrópia vezérelt jelenség. Ezeket a függvényeket már sikeresen alkalmazták kollégáink más PU rendszerek alakvisszanyerésének leírására is.⁸⁷

4.2 Szacharóz-HDI kooligomereket tartalmazó poliuretánok előállítása és vizsgálata

Szacharóz-HDI kooligomerek szintézise:

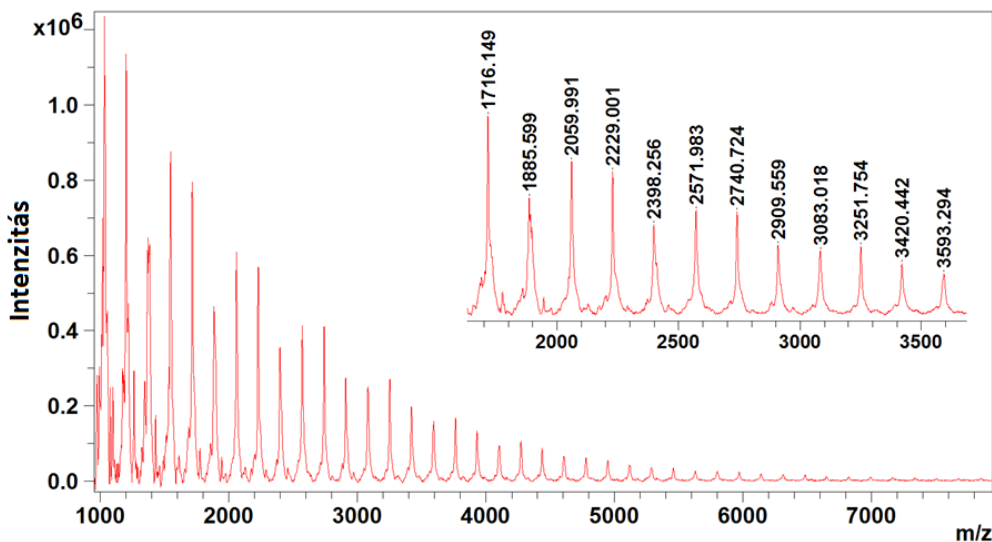
Kutatócsoportunk korábban már tanulmányozta a szacharóz nem védett hidroxil-csoportjainak reakcióit, fenil-izocianáttal. A munka során megállapították, hogy a sztérikus és elektronok által kevésbé gátolt primer hidroxil-csoportok (a 6 és 6' pozícióban) reaktívabbak, mint az 1' pozícióban lévők.¹⁰⁶ Ezek alapján azt feltételeztük, hogy hosszabb, lineáris, kissé elágazó láncú polimerek szintetizálhatók HDI felhasználásával. A keresztkötések képződése jelen cél szempontjából előnytelen, így célunk volt egy olyan reakcióút megalkotása, amely során a sztérikus gátolt 1'-helyzetű primer hidroxil-csoportok valamint a szekunder hidroxil-csoportok a lehető legkisebb mértékben lépnek reakcióba a lánchosszabbítóként használt HDI-val. Elképzelésünk alapján a hosszú oligomerláncok kialakításához a szacharózt és a választott diizocianátot 1:1 mólarányban reagáltattuk DMSO-ban oldva, 80°C-on, argon atmoszférában. A reakciókat MALDI-TOF tömegspektrometriával követtük, hogy meghatározzuk az optimális reakcióidőt, amely során a lehető leghosszabb láncok képződnek, de a nemkívánatos mellékreakciók még nem indultak meg. A reakcióelegyből meghatározott időegységenként mintákat vettünk, és ezeket metanollal kvencseltük. A mintákat 1 nappal később elemeztük, lineáris üzemmódba állított MALDI-TOF MS segítségével. A reprezentatív spektrumot a 26. ábra mutatja, melyet 800 és 6500 m/z értékek között rögzítettünk.



26. ábra: A szacharóz-HDI reakciójának MALDI-TOF MS spektruma
(kísérleti körülmények: 4 óra, 80 °C)

Amint a 26. ábrán látható, az oligomerek képződése 6313 m/z –ig figyelhető meg, ami 16 szacharózegységből álló oligomerláncoknak felel meg. Másrészt, ahogy azt a 26. ábra B része mutatja, három különböző sorozat jelent meg a tömegspektrumokban. Ezek a sorozatok egy vagy két HDI végcsoporttal rendelkező oligomerekhez rendelhetők hozzá, tehát $n+1$ db HDI és n db szacharóz. A harmadik sorozatot pedig szacharóz-HDI-szacharóz oligomerként azonosítottuk (n HDI és $n+1$ szacharóz).

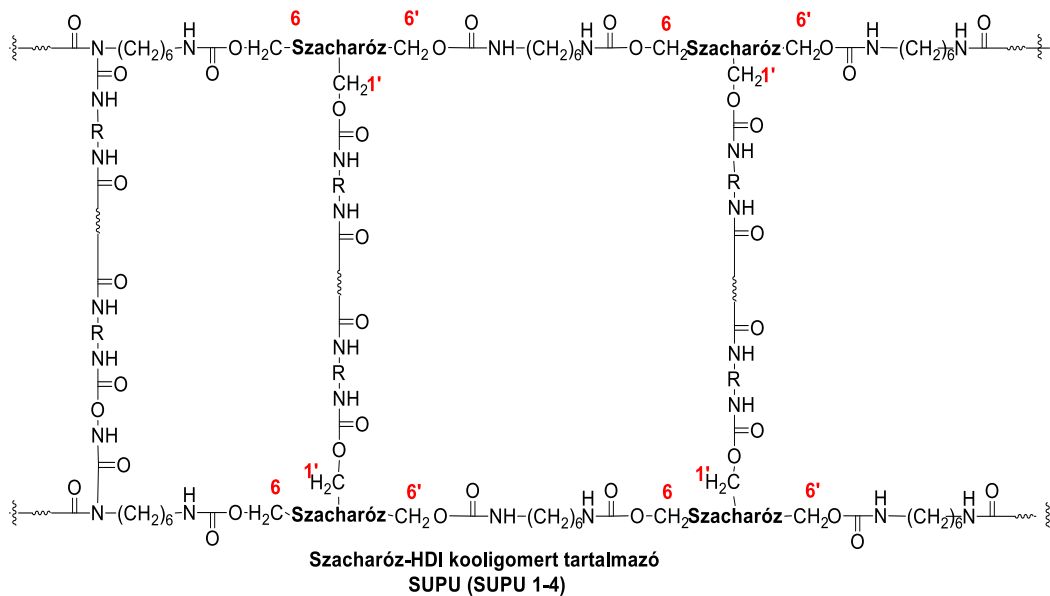
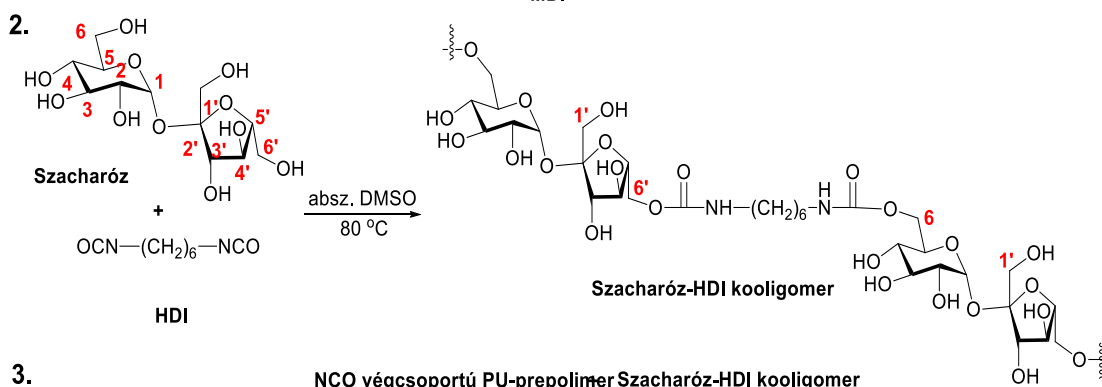
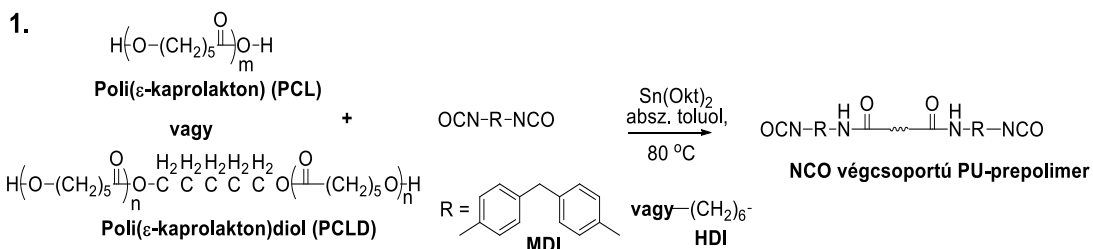
A hosszabb szacharóz-HDI láncok esetében egyre nagyobb a lehetőség az elágazások kialakulására a szekunder hidroxil-csoportok miatt, melyek szintén képesek uretánkötés kialakítására. Emiatt úgy gondoljuk, hogy négy óránál hosszabb reakcióidőt nem érdemes hagyni, ugyanis a hosszú reakcióidő alatt, a mellékreakciók okozta oldallánc képződés jelentőssé válhat. A 6 napon keresztül (144 óra) elvégzett reakció, tömegspektrumát a 27. ábra mutatja, ahol a maximális számátlag molekulatömeg éppen csak eléri a 8000 g/mol értéket, de a polimer átlag molekulatömege 2000-2500 g/mol érték körül mozog.



27. ábra: A szacharóz- HDI 1:1 elegy MALDI-TOF MS spektruma
(kísérleti körülmények: 144 óra, 80 °C)

Szacharóz-izocianát oligomereket tartalmazó poliuretánok előállítása (SUPU):

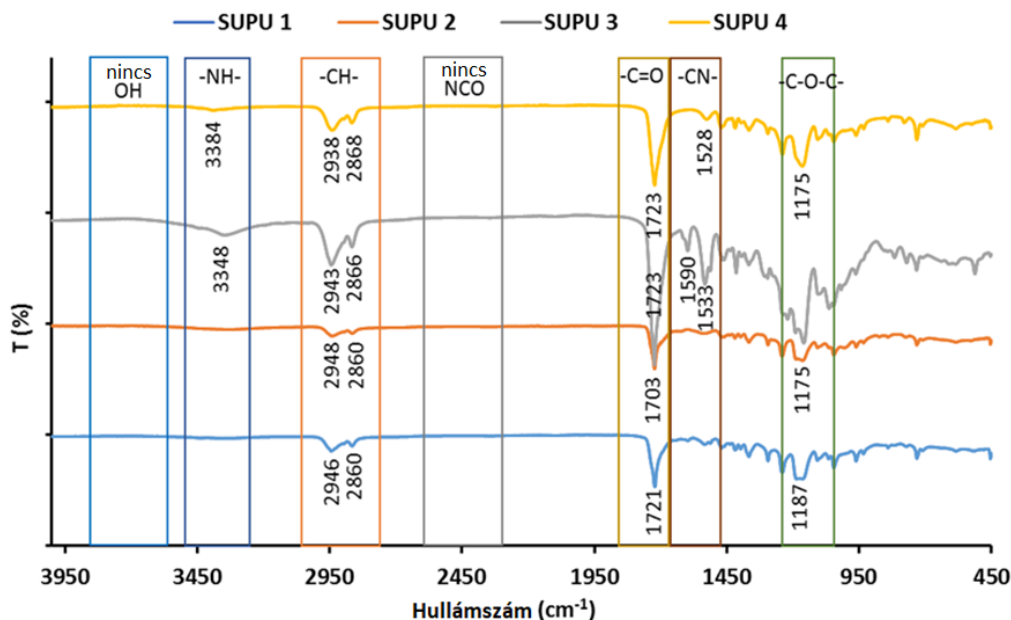
További célunk volt, hogy a korábban előállított szacharóz-HDI oligomert felhasználjuk egy PCL tartalmú poliuretán (SUPU) szintetizálásához. A korábban meghatározott eredmények alapján 4 órás reakcióidőt választottunk a szacharóz-HDI kooligomerek előállítására. A SUPU térhálós rendszerek szintéziséhez az „in situ” képződött szacharóz-HDI kooligomer DMSO oldatát a PCL alapú prepolimer toluolos oldatához adtuk hozzá. Ezt követően az aktív izocianát végek poliaddíciós reakcióban kapcsolódtak a szacharóz egységek fennmaradó hidroxil-csoportjaikhoz. A szintézis lépéseit és a termékeket a 28. ábra mutatja be.



28. ábra: A szacharóz-HDI kooligomert tartalmazó térhálós poliuretánok előállításának reakciósémája

A SUPU minták IR spektroszkópiás elemzése

A kiöntött polimermintákat az oldószer elpárolgása után IR spektroszkópiás módszerrel vizsgáltuk. Ezzel a felületi funkciós csoportokat kívántuk azonosítani, és ezekből következtetést levonni a kialakult molekulaszervezetről. A spektrumokat a 29. és 30. ábrák mutatják be.

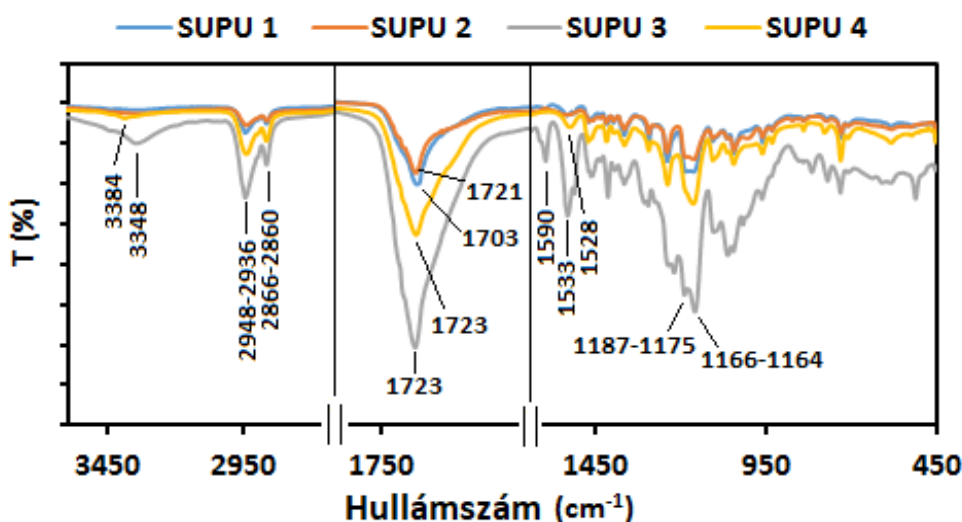


29. ábra: A szacharóz-HDI kooligomert tartalmazó poliuretán minták összesített IR spektruma

Az ábra elemzése során nyilvánvalóvá vált, hogy a PCLD és PCL egységek láncvégi –OH csoportjainak- (3630 cm^{-1}) valamint az izocianát egységek –NCO csoportok (2260 cm^{-1}) konjugált vegyértékrezgési sávjainak hiánya a teljesen végbement reakcióra utal. A $3384\text{--}3348\text{ cm}^{-1}$ tartományban található széles csúcs, az uretán kötésekben lévő –N–H csoport szabad vegyértékrezgéseinek, valamint a szacharózegységekben lévő szekunder –O–H vegyértékrezgéseknek köszönhető. A $2948\text{--}2938\text{ cm}^{-1}$ és $2868\text{--}2860\text{ cm}^{-1}$ tartományokban lévő csúcsok a nagy

menyiségű, alifás, $-\text{CH}_2-$ csoport aszimmetrikus és szimmetrikus vegyértékrezgései. Az 1723 – 1703 cm^{-1} között megjelenő, viszonylag széles $-\text{C}=\text{O}$ szabad vegyértékrezgés arra utal, hogy az előállított poliuretán tartalmaz H-kötéssel rendelkező és nem rendelkező $-\text{C}=\text{O}$ csoportokat. Ez a jele annak, hogy a rendszerünk tartalmaz észter és karbamát kötések is. Ezenfelül az uretán kötések jelenlétét erősíti az 1590 és 1530 cm^{-1} körüli csúcsok is, melyek az amid I és II rezgési sávokhoz tartoznak.

Az 1180 cm^{-1} -nél detektálható csúcs pedig a polikaprolakton láncok $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$ vegyértékrezgéseként értelmezhető, de hasonló szerkezet figyelhető meg a szacharóz gyűrűiben is.



30. ábra: A szacharóz-HDI kooligomert tartalmazó poliuretán minták részletezett IR spektruma

A SUPU (1-4) minták duzzasztási vizsgálata

A szintetizált SUPU minták térhálósított szerkezetének vizsgálatára duzzasztási kísérletet végeztünk. A vizsgálatot toluolban végeztük, mivel

feltételeztük, hogy nem oldódnak az említett oldószerben. A SUPU 4 esetében azonban ez az elképzelésünk nem bizonyult igaznak, ugyanis a minta teljesen feloldódott. A duzzasztás eredményeit felhasználva elméleti számításokkal meghatároztuk a minták géltartalmát és a térhálósűrűségüket, melynek eredményeit a 10. táblázat tartalmazza.

10. táblázat: A szacharóz-HDI kooligomert tartalmazó poliuretán minták duzzasztási eredményei

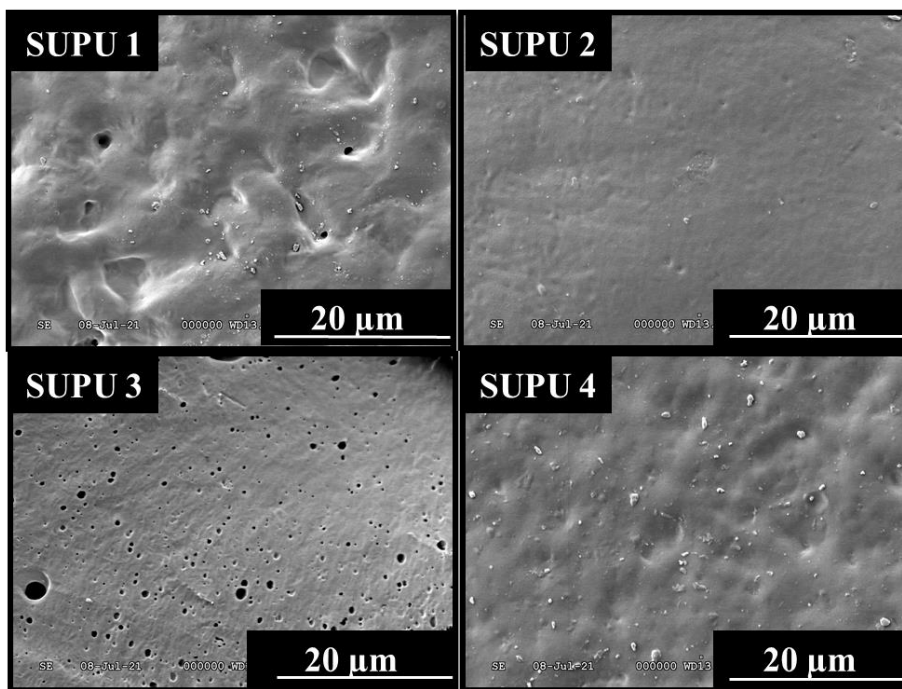
Minta	Sűrűség (g/cm ³)	Q	G (%)	v ₁	Térhálósűrűség (mol/cm ³)	Térhálópont távolság (g/mol)
SUPU 1	1,08	15,7	33,0	0,130	1,2 *10 ⁻⁴	9000
SUPU 2	1,06	8,1	51,3	0,169	2,0 *10 ⁻⁴	5300
SUPU 3	1,01	2,0	96,2	0,439	1,7 *10 ⁻³	594
SUPU 4	1,06	—	—	—	—	—

Amint a 10. táblázat adataiból kiderül, hogy a SUPU 3 mintának van a legmagasabb géltartalma, ami 96,2 %-nak adódott. Emellett a SUPU 1 minta esetében tapasztaltuk a legnagyobb mértékű duzzadást ($Q = 15,7$). Fontos megemlíteni, hogy a SUPU 4 minta oldódásának hátterében a nagyon laza keresztkötések állhatnak, vagy éppen azok teljes hiánya. A toluolos duzzadási kísérletekből meghatározott térhálósűrűségi adatok $1,2 \times 10^{-4}$ és $1,7 \times 10^{-3}$ mol/cm³ között mozogtak. A mérések és a számolt adatok egyértelműen alátámasztják, hogy sikerült létrehozni a térhálós szerkezetet.

A SUPU (1-4) minták morfológiai vizsgálata SEM segítségével.

A SUPU minták esetében is elvégeztük az elektronmikroszkópos vizsgálatot, annak megállapítására, hogy milyen felülettel rendelkeznek a bioaktivitás vizsgálathoz. A 31. ábrán láthatóak a SEM felvételek, melyekből egyértelműen megállapítható, hogy hasonló mikrostruktúrák jöttek létre a szintézis során. Ezen

felül nem figyelhető meg fázisszeparáció a szacharóz-HDI oligomert tartalmazó poliuretánok esetében. Az eredmények felhasználásával kijelenthető, hogy az elkészült minták homogén felületi morfológiával rendelkeznek.



31. ábra: A szacharóz-HDI kooligomertet tartalmazó poliuretán minták pásztázó elektronmikroszkópos (SEM) felvételei

A SUPU minták mechanikai analízise:

Az elkészült SUPU minták esetében szakítóvizsgálatokat is végeztünk, hogy meghatározzuk a mechanikai tulajdonságaikat. Az eredményeket egytengelyű húzóvizsgálat alapján határoztuk meg, melyeket a 11. táblázat tartalmaz.

11. táblázat: A szacharóz-HDI kooligomert tartalmazó poliuretán minták húzóvizsgálati eredményei (ebben a sorrendben: Young modulus, szakadási nyúlás és szakítószilárdság)

Minta	E (MPa)	ϵ_R (%)	σ_R (MPa)
SUPU 1	147 ± 22	589 ± 67	$16,6 \pm 2,1$
SUPU 2	$87,6 \pm 18$	405 ± 21	$6,7 \pm 0,2$
SUPU 3	$16,6 \pm 5,6$	784 ± 38	$6,5 \pm 0,9$
SUPU 4	$49,5 \pm 4,3$	13 ± 2	$1,4 \pm 0,3$

A 11. táblázat eredményeiből jól látható, hogy a felhasznált diizocianát, valamint a polikaprolakton szegmens is jelentősen befolyásolja a SUPU minták mechanikai tulajdonságait. Például az MDI-t tartalmazó minták (SUPU 1 és SUPU 3) nagyobb Young modulusszal és szakítószilárdsággal rendelkeznek, mint a HDI-vel (SUPU 2 és SUPU 4) készített minták. Ez az aromás diizocianát láncmerevítő hatásával magyarázható. Ez alól kivételt képez a SUPU 4 minta SUPU 3-hoz képesti nagyobb Young modulusa, ami a SUPU 4 mintában lévő kezdetben nagyobb fizikai térhálónak tulajdonítható. Továbbá az is megállapítható, hogy a kémiaileg térhálósított minták esetében a (SUPU 1-3) hosszabb polikaprolakton láncokat tartalmazó poliuretánok nagyobb Young modulust és szakadási feszültséget mutatnak (SUPU 1 és SUPU 2), mint a rövidebb polikaprolakton szegmenseket tartalmazó változatuk (SUPU 3). Ez a megállapítás a PCL nagyobb kristályosságának tulajdonítható ezekben a mintákban. Másrészt a SUPU 1, SUPU 2 és SUPU 3 minták térhálósított szerkezetük miatt nagyobb szakadási nyúlást mutatnak (405 %-tól 784 %-ig), míg a lineáris (vagy nagyon lazán térhálósított) SUPU 4 minta csak kismértékben nyújtható (13 %) a szakadás előtt, ami a fizikai térhálók nyúláskor bekövetkező „gyors” megszűnésének tudható be.

A görbék leírására a SLS (Standard Linear Solid) modell (13. egyenlet) tűnt alkalmasnak, kiegészítve egy olyan függvénnyel (14. egyenlet), amely a feszültség okozta felkeményedést is le tudja írni. A szakítógörbék részleteit, valamint az

illesztett függvényeket a 31. ábra mutatja be. Az illesztett görbék paramétereit a 12. táblázat tartalmazza.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹

$$\frac{d\sigma}{d\varepsilon} = \left(\frac{d\varepsilon}{dt} A_1\right)^{-1} \left[A_2(\varepsilon)\varepsilon + A_3 \frac{d\varepsilon}{dt} \sigma\right] \quad (13)$$

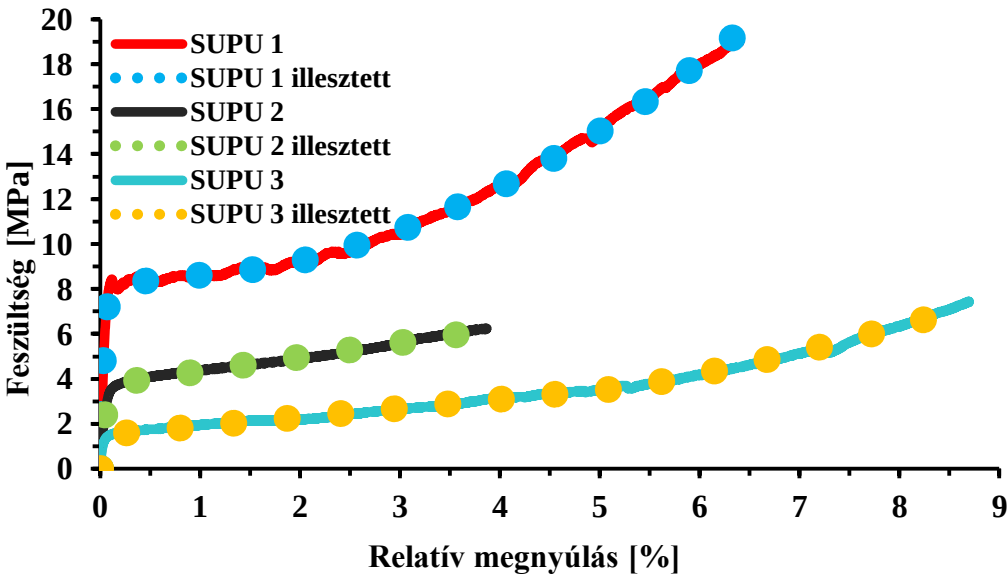
$$A_2(\varepsilon) = A_2 + \alpha (\varepsilon - \varepsilon_L)^\beta \quad (\text{ha } \varepsilon > \varepsilon_L) \quad (14)$$

ahol: σ a húzófeszültség

ε a relatív megnyúlás

A_1 , A_2 , A_3 , és α a függvény meghatározandó paramétereit és

ε_L az a kritikus feszültség, ahol a felkeményedés bekövetkezik



31. ábra: A szacharóz-HDI kooligomert tartalmazó poliuretán minták mért és a kibővített SLS modell függvényének illesztett szakítógörbéi

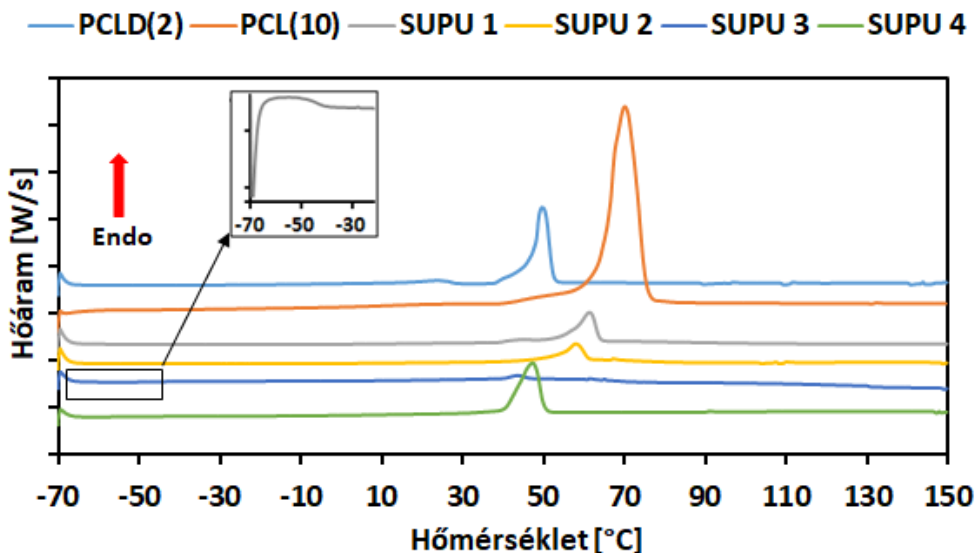
12. táblázat: A SUPU (1-3) minták szakítógörbéire illesztett függvényeinek paramétereit

Minta	$[(d\varepsilon/dt)A_1]^{-1}$	A_2 (MPa)	$A_3(d\varepsilon/dt)$ (MPa)	α	ε_L
SUPU 1	30,1	0,470	8,15	0,280	1,50
SUPU 2	23,9	0,630	3,70	0,00	0,00
SUPU 3	48,2	0,400	1,50	0,760	5,30

Számításainkban a β értékét először 1-nek vettük, majd a (13) és (14) egyenletet numerikusan integráltuk. Ezt követően a kísérletileg meghatározott feszültség-nyúlás görbékre illesztettük az integrált függvényünket úgy, hogy megkapjuk a célparamétereket. A modell paramétereit MS Solver felhasználásával határoztuk meg. Amint a 31. ábrán látható, az illesztett görbék megfelelően leírják a kísérleti úton meghatározott feszültség-megnyúlás görbéket, így kijelenthető, hogy a kibővített SLS modell használható, amely alkalmas hasonló anyagok mechanikai viselkedésének leírására.

A SUPU (1-4) minták termikus vizsgálata:

A SUPU mintákon DSC vizsgálatokat is végeztünk, hogy meghatározzuk az olvadáspontjukat és az elméleti kristályossági fokukat. A DSC görbéket az 32. ábra mutatja be és a számított eredmények a 13. táblázatban olvashatók.



32. ábra: A szacharóz-HDI kooligomert tartalmazó poliuretánok valamint a kiindulási anyagok DSC görbéi

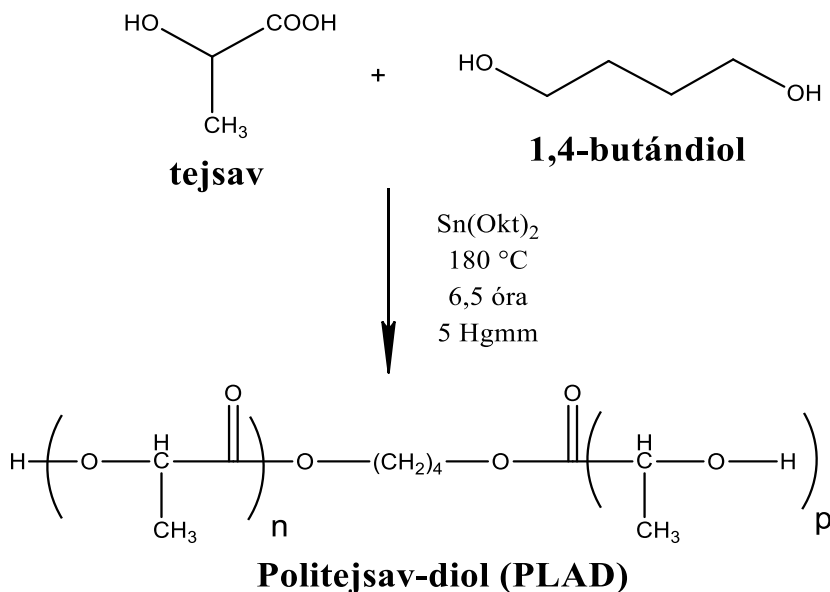
A 32. ábra és a 13. táblázat nyújtotta információk alapján megállapítható, hogy a tiszta PCL és PCLD T_g -je alacsony (mindkettő $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ alatti) ahhoz, hogy detektálható legyen a vizsgált tartományon.¹¹⁰ Emellett a külön kiemelt diagrammon látható, hogy a PCLD üvegesedési hőmérséklete a SUPU 3-ban $-44\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on jelent meg. Megállapítható, hogy a PCLD T_g -je jelentős mértékben megnövekedett. Ez valószínűleg a keresztkötések okozta gátolt szegmensmozgások miatt van. (10. táblázat, térhálósűrűség). Továbbá az is megállapítható, hogy a beépült PCL szegmensek olvadáspontja és kristályossági foka egyaránt csökkent a tiszta PCL-éhez képest. Ez a megfigyelés szintén alátámasztja a SUPU 1 és SUPU 2 mintákban kialakított térhálós szerkezetek jelenlétét, mivel ezek a keresztkötések korlátozzák a PCL szegmensek kristályosodását. Hasonló viselkedés figyelhető meg a SUPU 3 minta T_m és C_r értékével kapcsolatban, de ebben az esetben a PCLD kristályossági foka jelentősen csökkent 60 %-ról 8 %-ra. Ugyanakkor a SUPU 4 minta T_m és C_r értéke nem változik szignifikánsan a tiszta PCLD-hez képest. Ez a megállapítás alátámasztja a korábban már duzzasztásból meghatározott lineáris vagy csak nagyon lazán térhálósított szerkezetek előfordulását. Ezenkívül a 13. táblázat adataiból az is látható, hogy a SUPU 1 és SUPU 2 minták esetében nem okoz különbséget az, hogy MDI vagy HDI-vel történt a PCL láncok beépítése, ugyanis a két diizocianátnak nincs különösebb hatása sem a T_m -re sem a C_r -értékekre.

13. táblázat: A SUPU (1-4) valamint a kiindulási anyagok üvegesedési hőmérséklete (T_g), olvadáspontja (T_m) és kristályossága (C_r)

Minta	$T_g\text{ (}^{\circ}\text{C)}$	$T_m\text{ (}^{\circ}\text{C)}$	$\Delta H_m\text{ (J/g)}$	$C_r\text{ (%)}$
PCLD(2)	-	47	85,3	60
PCL(10)	-	64	87,4	63
SUPU 1	-	56	42,6	38
SUPU 2	-	53	41,3	37
SUPU 3	-44,2	38	4,9	8
SUPU 4	-	47	40,6	64

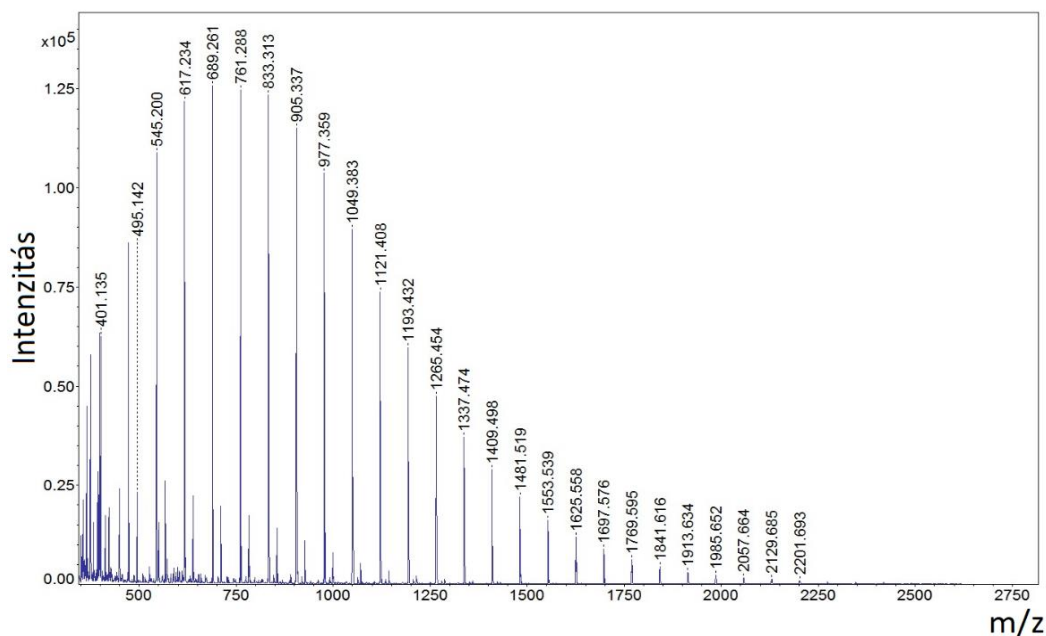
4.3 Polietilén-glikollal és politejsav-diollal módosított poli ϵ -kaprolakton alapú poliuretánok szintézise és vizsgálata

A kutatásunk további szakaszában egy már létező, gyógyításban használt biokompatibilis poliésztert fejlesztettünk tovább. A kutatócsoportunk ezért közös kutást folytatott a Debreceni Egyetem Fogorvostudományi Karával. Az orvoskutatók véleménye szerint az ϵ -kaprolakton alapú orvosi segédeszközök a szervezetben csak nagyon lassan, vagy egyáltalán nem bomlanak le a felhasználásukat követően, még akkor sem, ha erre szükség lenne. Ez gátolja a szervezet teljes regenerálódását, valamint az eltávolításához újabb beavatkozás szükséges. Így adott volt a feladat, hogy ezt az általunk is már sokat alkalmazott poliésztert úgy módosítsuk, hogy alkalmas legyen az olyan orvosi alkalmazásra, ahol szükséges a segédeszköz felszívódása. Elképzelésünk alapján egy jól ismert bomlékony, környezetbarát anyagot a politejsavat kopolimerizáltuk a poli ϵ -kaprolaktonnal. A munka során felhasznált PLAD-t, a korábbiakhoz hasonlóan szintetizáltuk egy már ismert reakcióút alapján, melyet a 33. ábra mutat be.³⁵



33. ábra: A politejsav-diol (PLAD) szintézise

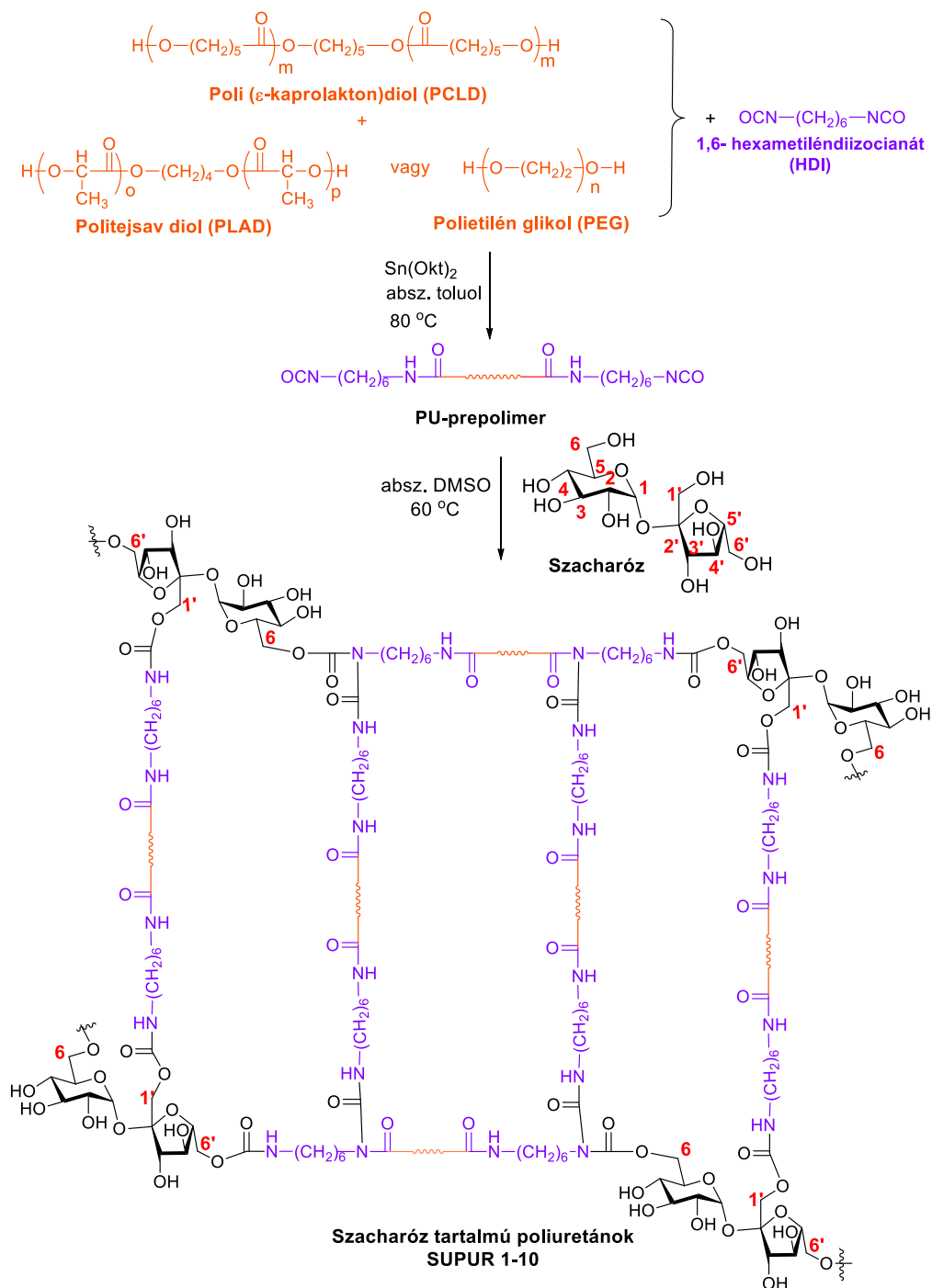
A reakció kezdetén, vákuum mellett vízmentesíteni kellett a tejsavat, hogy a reakcióelegyhez adott katalizátort ne kvencselje, valamint láncnövekedés irányába tolja el a polikondenzációs reakciót. A termék számátlag molekulatömegét, ^1H -NMR, GPC, és MALDI-TOF tömegspektrometria alapján is meghatároztuk. A kapott eredmények alapján az előállított polimer M_n érték 1 kg/mol-nak adódott. A termékről készült MS spektrum a 34. ábrán látható.



34. ábra: Az elkészült PLAD MALDI-TOF tömegspektruma

Úgy gondoltuk, hogy a vizes közegben való duzzaszthatóság is elősegítheti a lebontási folyamatot, ezért PEG-et is felhasználtunk. Feltételezhető, hogy a nagyobb vízfelvétel nem csak a lebomlást segítheti elő, hanem a késleltetett hatóanyag leadást. A feltételezett reakciút a 35. ábra mutatja be. Az előállított SUPUR minták pontos összetételét a 4. táblázat tartalmazza.

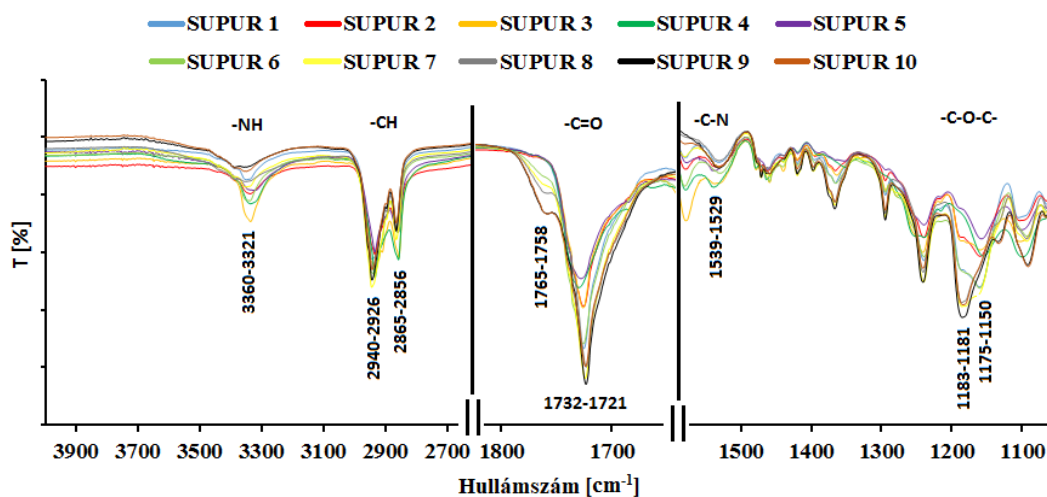
Amint a 35. ábrán látható a PU-prepolimerek szintézisét toluolos oldatban, ón-oktanoát katalizátor jelenlétében hajtottuk végre. A keresztkötések kialakításához, az egyik korábbi közleményünk alapján a PU-prepolimerekhez 0,1 ekvivalens mennyiségben DMSO-ban oldott szacharózt adtunk.¹⁰⁷ Ahogy a 35. ábra mutatja, a szacharóz térhálópontként vesz részt a térhálósított szerkezet kialakításában. Ez elsősorban a legreaktívabb 6, 6' és 1' primer hidroxil- csoportjain keresztül valósul meg.¹⁰⁶ Mivel az előállításhoz különböző lánchosszúságú poliuretán prepolimereket használtunk, így a kapott térhálós poliuretánok rugalmassága és térhálósűrűsége is különböző lesz. Ennek igazolására az előállított poliuretánokat (SUPUR) szisztematikus kémiai, mechanikai, termomechanikai vizsgálatoknak vetettük alá, valamint az élő szervezetekbe való beépíthetőséget is vizsgáltuk fogászati őssejtek (DPSC) segítségével.



35. ábra: A PCLD alapú, PEG-lal és PLAD-lal módosított poliuretán minták szintézisútja

A SUPUR 1-10 minták IR spektroszkópiás elemzése.

Az előállított SUPUR minták kémiai szerkezetének és funkciócsoportjainak meghatározására FT-IR spektroszkópiát alkalmaztunk, melynek spektrumait a 36. ábra szemlélteti. Amint az 36. ábrán látható, valamennyi minta esetében megjelenik egy alacsony intenzitású csúcs a 3360-3321 cm^{-1} abszorpciós tartományban, ami az uretán kötés -NH- vegyértékrezgésére utal.



36. ábra A PCLD alapú, PEG-lal és PLAD-lal módosított poliuretán minták IR spektrumai

A polimer vázát képező alifás $\text{-CH}_2\text{-}$ egységek jelenlétére utalnak a 2940 - 2926 cm^{-1} és 2865 - 2856 cm^{-1} között megjelenő szimmetrikus és aszimmetrikus vegyértékrezgési sávok. A 2230 cm^{-1} körüli konjugált vegyértékrezgési sáv azonban hiányzik az infravörös spektrumból, ami azt mutatja, hogy nem maradt aktív -NCO csoport a mintákban. A poli ϵ -kaprolakton lánc -C=O csoportja és az uretán kötésekben levő karbonil csoport szabad vegyértékrezgései 1732-1721 cm^{-1} között figyelhetők meg. A PLAD tartalmú mintákban (SUPUR 6 - 10) a PLAD egység -C=O csoportjához tartozó vegyértékrezgés kis vállként látható 1765 cm^{-1} körül. Az amid-II kötést jelölik az 1539-1529 cm^{-1} között megjelenő vegyértékrezgési sávok. Az 1180 cm^{-1} körüli vegyértékrezgési tartományt a

–C–O–C– kötések meglétének köszönhető, amelyek a PCLD és PLAD szegmensek láncközi észterkötései.

A SUPUR 1-10 minták duzzasztási vizsgálata

A szintetizált polimerek térhálósűrűségének meghatározására duzzadási kísérleteket végeztünk. Kísérleteinket a szintézisben használt oldószerek közül toluol felhasználásával végeztük el és a kapott kísérleti eredményeket a 14. táblázatban foglaltuk össze. A táblázat adataiból feltételezhető, hogy a PCLD / PEG és a PCDL / PLAD relatív mennyisége nem befolyásolja jelentősen a térhálósűrűséget, amely 10^{-3} mol/cm³ nagyságrendű minden SUPUR polimer esetében.

14. táblázat: A SUPUR 1-10 minták duzzasztási kísérletének eredményei

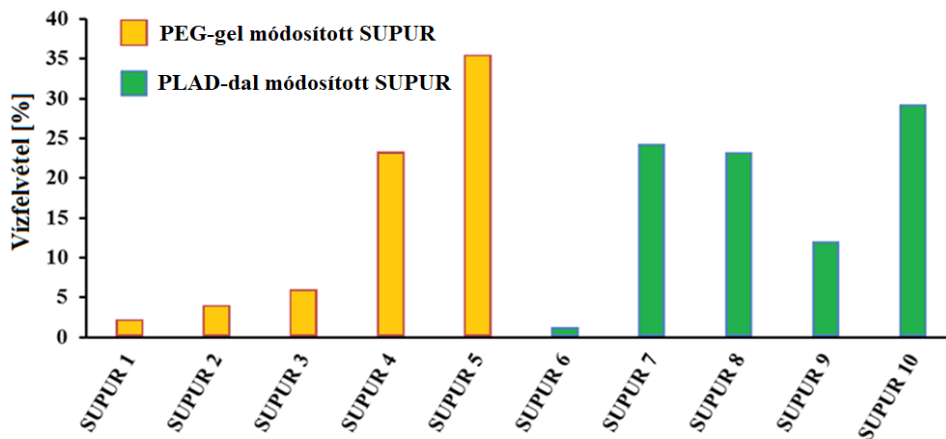
Minta	Sűrűség (g/cm ³)	Q	Gél tartalom (%)	v ₁	Térhálósűrűség (v _e) (mol/cm ³)	Térhálópont távolság (g/mol)
SUPUR 1	1,23	1,72	97,7	0,420	2,2 10 ⁻³	559
SUPUR 2	1,16	1,74	95,8	0,452	2,6 10 ⁻³	446
SUPUR 3	1,15	1,80	95,1	0,442	2,5 10 ⁻³	460
SUPUR 4	1,09	1,88	92,3	0,459	2,7 10 ⁻³	404
SUPUR 5	0,97	2,36	90,6	0,411	2,1 10 ⁻³	461
SUPUR 6	1,14	1,88	96,9	0,412	2,1 10 ⁻³	542
SUPUR 7	1,18	2,13	85,5	0,386	1,8 10 ⁻³	655
SUPUR 8	1,16	2,16	88,4	0,373	1,7 10 ⁻³	682
SUPUR 9	1,18	2,25	86,4	0,357	1,5 10 ⁻³	786
SUPUR 10	1,18	2,27	74,8	0,416	2,1 10 ⁻³	561

Emellett a számított eredményeket összehasonlítva egyértelműen megállapítható, hogy a PEG-et tartalmazó polimerek mutatják a legalacsonyabb duzzadási fokot a toluolban. Ez utóbbi megállapítás összhangban van azzal a ténnyel, hogy a hidrofil PEG jelenléte növeli a hidrofil jelleget a polimer

szerkezetében, ezáltal csökkenti a csekély polaritású toluol felvételét. Ezen kívül a PEG-tartalmú minták mutatják a legmagasabb géltartalmat és keresztkötési sűrűséget. Ez párhuzamban van azzal, hogy a felhasznált anyagok közül a PEG-nek a legkisebb a láncossza.

A SUPUR 1-10 minták vízben való duzzasztása

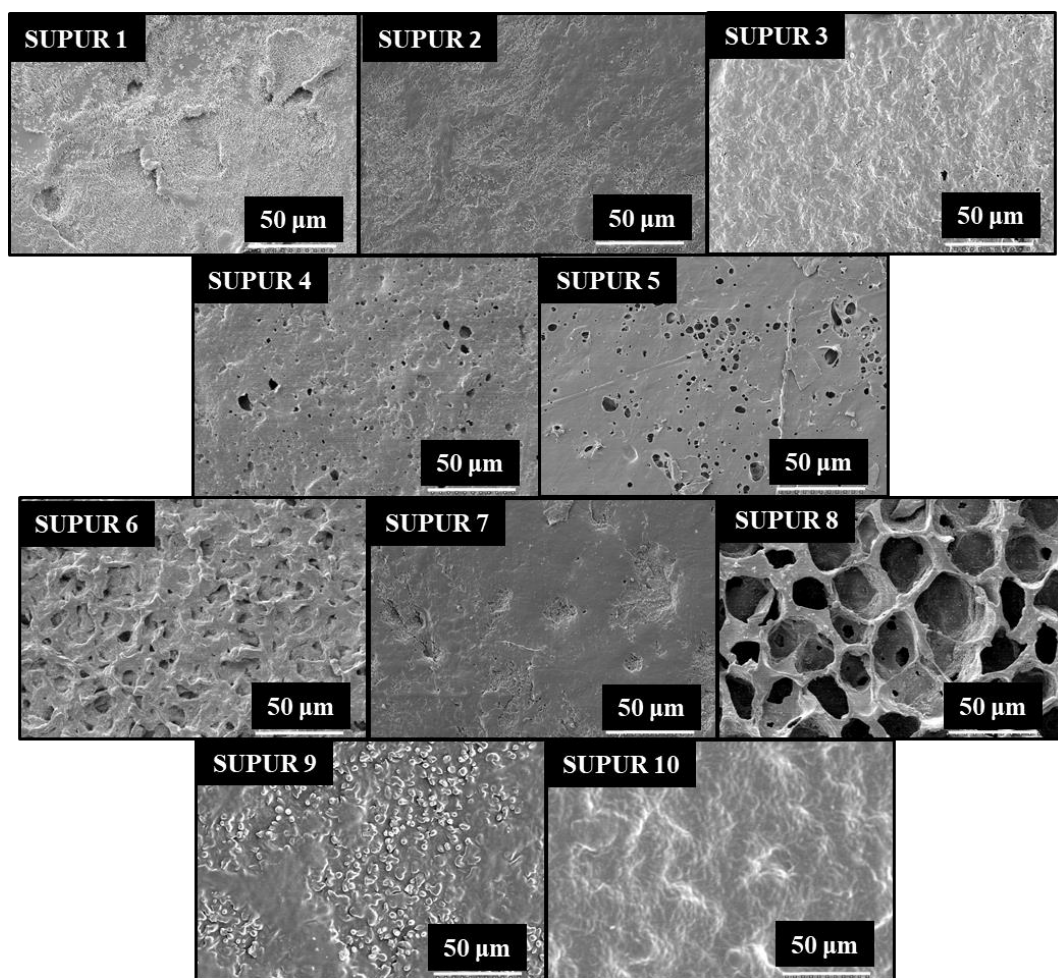
A polimer mátrix vízfelvétele fontos tulajdonsága a későbbi biológiai vizsgálatoknak, ezért a PEG és a PLAD módosító hatását vizsgáltuk. A SUPUR minták vízben való duzzadási tulajdonságait a 37. ábra mutatja. A 37. ábra a SUPUR minták vízfelvételének százalékos arányát mutatja a kezdeti tömegükhöz viszonyítva. Az eredményekből látszik, hogy a PEG tartalom növekedésével a SUPUR minták vízfelvétele is folyamatosan növekszik. Ezzel szemben ez a tendencia már nem érvényes a PLAD-dal módosított polimerek esetében. Erre magyarázat lehet, hogy a politejsav ilyen molekulatömegben (1000g/mol) még mutat vízfelvételt. Mindemellett a térhálósűrűség a PLAD tartalmú minták esetében, nagyobb szórást mutat, mint a PEG-es minták esetében. Azonban az eredményekből egyértelműen megállapítható, hogy a legnagyobb PEG-tartalom mellett (SUPUR 5) a legmagasabb a vízfelvétel és mindkét komponens (PEG, PLAD) javítani fogja a vízfelvételt.



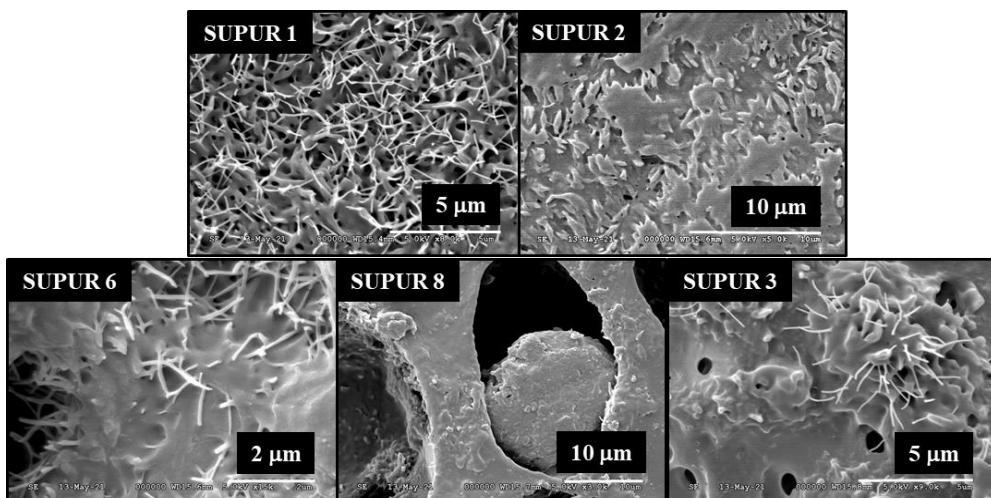
37. ábra: A SUPUR 1-10 minták vízfelvételi hajlandósága

A SUPUR 1-10 minták SEM vizsgálata

A SUPUR minták morfológiájába való betekintés érdekében SEM képeket készítettünk a kiöntött lapok beszáradt felületéről, melyeket az 38. ábra szemléltet. Egyes mintákon enyhe fázisszeeparáció figyelhető meg, például a SUPUR 1 - 3, 6, 8 minták esetében. A nagyobb nagyítású képeken (39. ábra) látható egyfajta „szőrös” felület, amely utalhat szerparált kristályos területekre, melyek elhelyezkedése a lap felületén egyenetlen. Ezen felül megfigyelhető még a SUPUR 5 és 8 minták esetében, a szárítás során kilépő oldószergőzők okozta nyílások.



38. ábra: A SUPUR 1-10 minták elektronmikroszkópos felvételei



39. ábra: A SUPUR 1,2,3,6,8 minták felülete 8k-15k nagyítás mellett

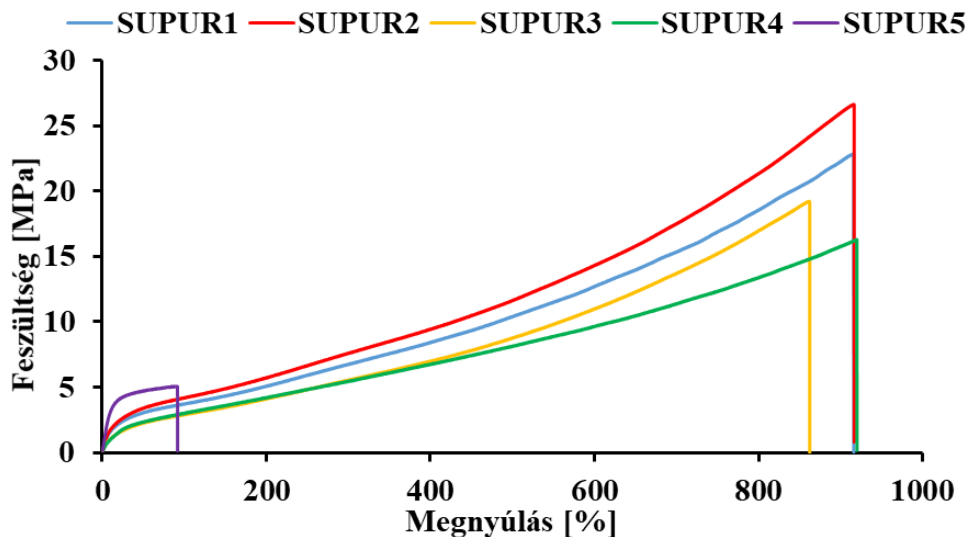
A SUPUR 1-10 minták mechanikai vizsgálata

Az elkészült mintákon egytengelyű húzóvizsgálatot végeztünk, és a kapott eredményeket a 15. táblázat foglalja össze.

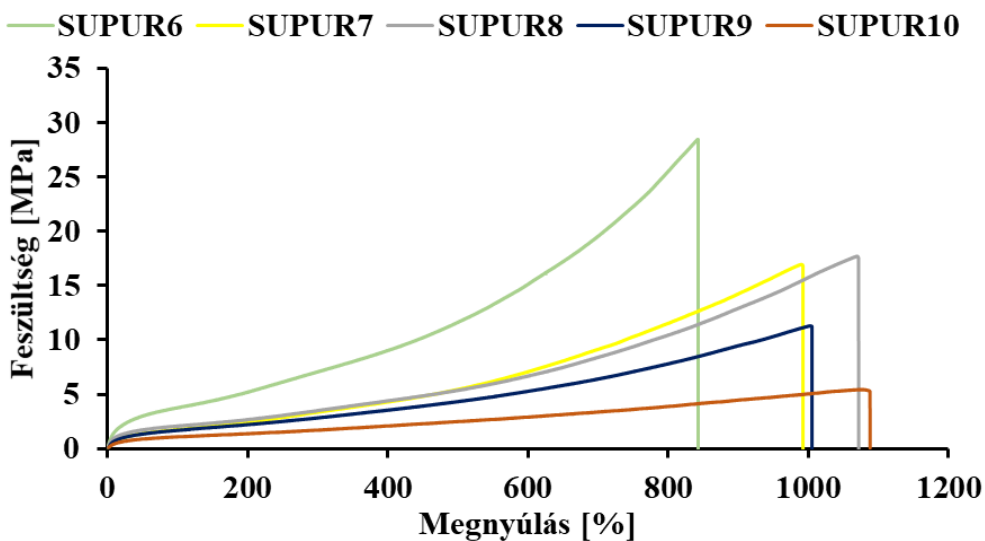
15. táblázat: A SUPUR 1-10 minták szakítóvizsgálatából kapott eredmények (ebben a sorrendben: Young modulusz, szakadási nyúlás és szakítószilárdság)

Minta	E (MPa)	ϵ_R (%)	σ_R (MPa)
SUPUR 1	$3,8 \pm 0,1$	919 ± 11	$23 \pm 0,5$
SUPUR 2	$4,6 \pm 0,6$	988 ± 63	$26 \pm 2,9$
SUPUR 3	$4,5 \pm 0,3$	921 ± 37	$22 \pm 2,0$
SUPUR 4	$2,6 \pm 0,5$	905 ± 16	$16 \pm 1,8$
SUPUR 5	$44 \pm 5,5$	10 ± 6	$5 \pm 0,5$
SUPUR 6	$6,9 \pm 0,1$	829 ± 11	$27 \pm 0,8$
SUPUR 7	$3,1 \pm 0,1$	1020 ± 26	$17 \pm 0,5$
SUPUR 8	$2,9 \pm 0,1$	1047 ± 18	$17 \pm 0,7$
SUPUR 9	$1,7 \pm 0,2$	935 ± 46	$10 \pm 1,3$
SUPUR 10	$1,3 \pm 0,1$	1095 ± 48	$7 \pm 1,5$

A 15. táblázat adataiból látható, hogy általánosan nagy rugalmasságú és megfelelő szakítószilárdságú polimereket sikerült létrehozni, melyek teljesítik az orvos kollégák által elvárt értékeket. Ez alól kivételt képez a SUPUR 5 minta, amelynek 44 MPa Young modulusa és csak 10 %-os szakadási nyúlással rendelkezik. A minta többször újraöntés ellenére is hasonló tulajdonságokat mutatott és a többi mintával ellentétben erősen kifehéredett és nem volt átlátszó. A többi SUPUR minta esetében kis Young modulusszal és megfelelő szakítószilárdsággal rendelkezik. Az Young modulusok 1,3 - 6,9 MPa között változtak, a szakadási nyúlás pedig 830 %-tól 1095 %-ig változott. Ezen polimerek esetében a szakítószilárdság és az Young modulus értékek csökkenő tendenciát mutatnak a PEG és a PLAD tartalom növelésével. Ez valószínűleg annak köszönhető, hogy a PEG és a PLAD lágyító hatással rendelkezik a kisebb lánchosszuk miatt. A két sorozat (SUPUR 1 - 5 és 6 - 10) adatait összehasonlítva a PLAD-ot tartalmazó polimerek (SUPUR 6 - 10) szakítószilárdsági értékei valamivel kisebbek, mint a SUPUR 1 - 5 mintáké. Ezek a megfigyelések összhangban vannak a keresztkötési sűrűség értékeivel (14. táblázat), ahol hasonló tendencia állapítható meg. Ezen kívül leírtuk a szakítógörbéket a korábban már ismertetett kibővített SLS- modellel SUPUR 1 - 4 és SUPUR 6 - 10 minták esetében. 200 % feletti megnyúlásnál a feszültség-megnyúlás görbék felkeményedést mutatnak, melyet a 40. és 41. ábra szemléltet.



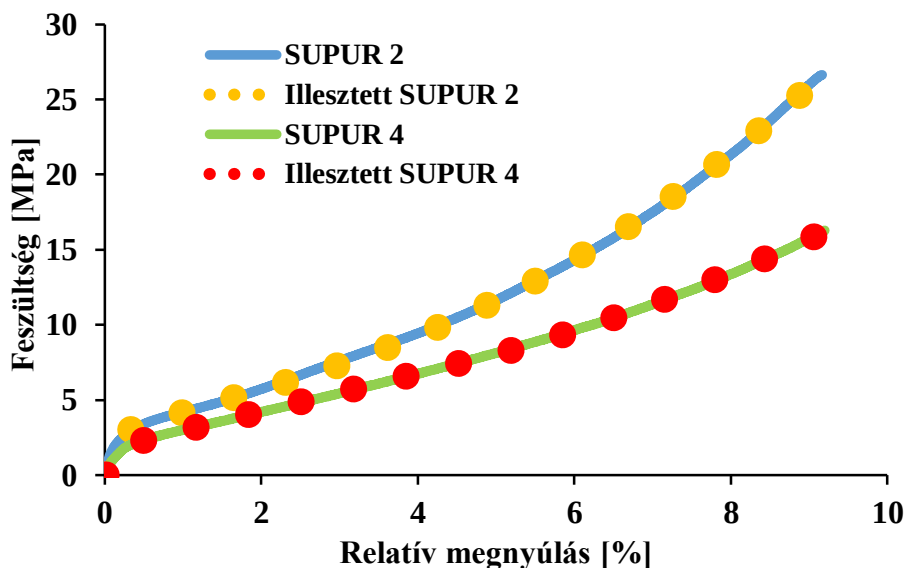
40. ábra: A PEG- gel módosított SUPUR minták szakítógörbéi



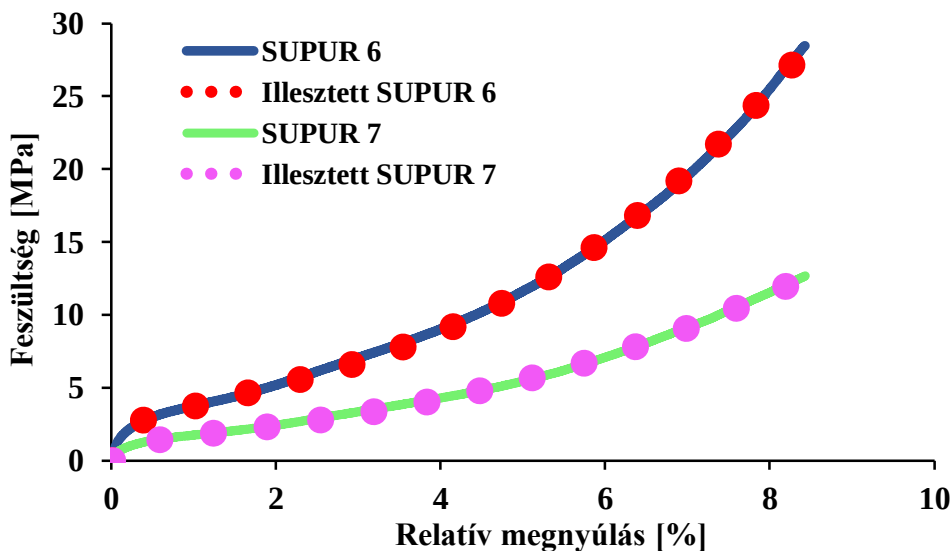
41. ábra: A PLAD-dal módosított SUPUR minták szakítógörbéi

A σ és ε közötti kapcsolat leírására, valamint a deformáció okozta felkeményedésre, ahogy azt jeleztük, egy eSLS (Extended Standard Linear Solid) modellt (13 és 14. egyenlet) választottunk, amelyet sikeresen alkalmaztunk már

korábban hasonló poliuretán rendszerek jellemzésére.^{107,108} Az illesztett görbék a 42. és 43. ábra szemlélteti.



42. ábra: A SUPUR 2 és 4 minták kísérleti szakítógörbéi és az eSLS modellel illesztett szakító görbék (az illesztett paraméterek a 13. táblázatban találhatók)



43. ábra: A SUPUR 6 és 7 minták kísérleti szakítógörbéi és az eSLS modellel illesztett szakító görbék (az illesztett paraméterek a 13. táblázatban találhatók)

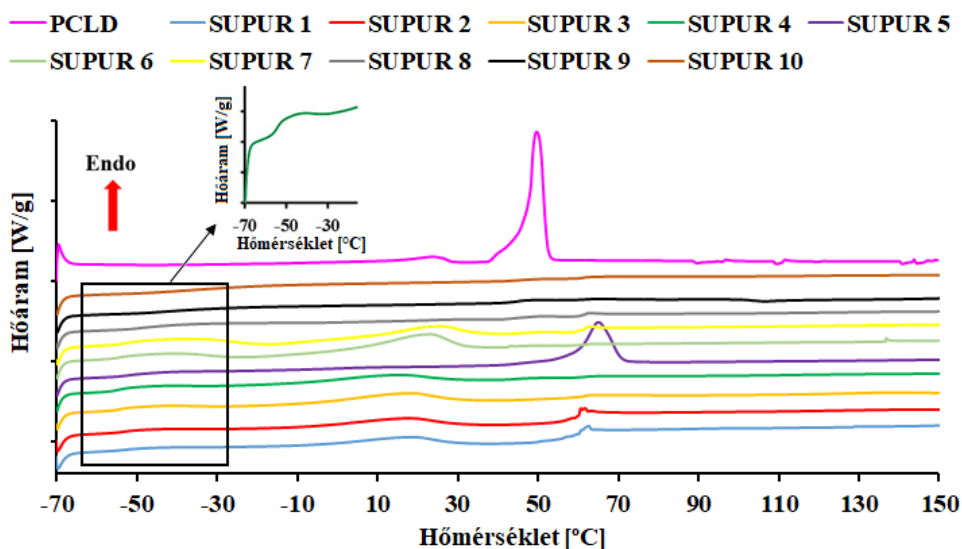
Ahogy az a 42. és 43. ábrákon is látható, az eSLS modell megfelelően leírja a kísérletileg meghatározott feszültség- megnyúlás görbéket valamennyi SUPUR mintára. Az illesztéssel meghatározott β paraméterek 1,23 - 1,64 tartományba esnek a PEG-gel módosított mintákban és 1,45 - 1,76 közötti értéket vesznek fel a PLAD-ot tartalmazó SUPUR minták esetében. Ezen adatok alapján kiderült, hogy az utóbbi mintáknak jobb nyújthatóságuk van. Az illesztett paraméterek értékeit a 16. táblázat foglalja össze.

16. táblázat: A SUPUR 1-10 minták illesztési paraméterei

Minta	$[(d\varepsilon/dt)A_1]^{-1}$	A_2 (MPa)	$A_3(d\varepsilon/dt)$ (MPa)	α	β
SUPUR 1	10,03	1,32	2,52	0,07	1,34
SUPUR 2	9,27	1,52	2,81	0,05	1,56
SUPUR 3	8,15	1,20	1,84	0,04	1,64
SUPUR 4	8,55	1,27	1,85	0,05	1,24
SUPUR 6	8,82	1,42	2,46	0,07	1,70
SUPUR 7	8,52	0,67	1,13	0,05	1,45
SUPUR 8	10,96	0,63	1,46	0,03	1,60
SUPUR 9	9,55	0,57	1,14	0,01	1,76
SUPUR 10	8,50	0,33	0,77	0,00	1,49

A SUPUR 1-10 minták termikus elemzése DSC segítségével

A minták DSC vizsgálatával az üvegesedési hőmérsékletét, valamint olvadáspontját kívántuk meghatározni. A DSC görbéket a 44. ábra szemlélteti.



44. ábra: A SUPUR 1-7 minták valamint a PCLD DSC görbéi

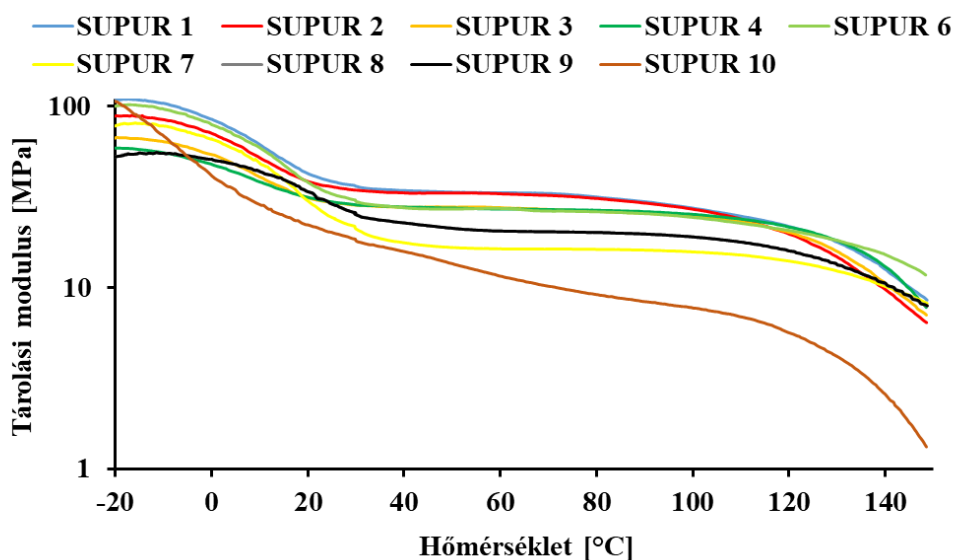
Amint az a 44. ábrán és a 17. táblázat adataiból látható, a PCLD T_g -je nem jelenik meg, mert értéke kívül esik a mérési tartományon ($T_g < -70\text{ °C}$).¹¹⁰ Ezzel ellentétben a poliuretán szerkezetbe beépült PCLD $-37,6 - -54,1\text{ °C}$ tartományában elveszti gumyszerű állapotát. Ennek a megfigyelésnek az lehet a magyarázata, hogy a polimer lánc rugalmassága csökken a térhálósítás miatt. Továbbá megfigyelhető az is, hogy a PCLD kristályos jellege jelentősen csökken a láncba való beépülés után és a kristályos rész olvadáspontja is csökken. A húzóvizsgálatok eredményeiből már jelezhető volt a SUPUR 5 minta valószínűleg kristályos jellege, amelyet a DSC mérés igazol is. 65 °C körül jelentős elnyelés tapasztalható a mérési eredményekben, tehát a minta rossz nyújthatósága az kristályos jelleggel is magyarázható. Másrészt az is megállapítható, hogy a SUPUR 6-10 minták esetében a PLAD tartalom növekedésével nő a T_g értéke is. Ez a PLA szegmensnek miatt van ugyanis a tiszta PLA üvegesedési hőmérséklete (molekulamérettől függően) $50 - 80\text{ °C}$.¹¹² Összegezve megállapítható, hogy a minták nagymértékben amorf jellegűt mutatnak a SUPUR 5 kivételével.

17. táblázat: A PCLD és a SUPUR 1-10 minták üvegesedési (T_g) -, és olvadáspontja (T_m)

Minta	T_g (°C)	T_m (°C)
PCLD (2)	-	47
SUPUR 1	-53,8	18,1
SUPUR 2	-54,1	17,3
SUPUR 3	-54,1	17,3
SUPUR 4	-55,1	14,4
SUPUR 5	-54,6	15,1
SUPUR 6	-54,3	22,7
SUPUR 7	-52,7	25,0
SUPUR 8	-48,5	-
SUPUR 9	-41,3	-
SUPUR 10	-37,6	-

A SUPUR 1-10 minták termomechanikai elemzése

Az előállított poliuretán minták esetében DMA méréseket végeztünk, melyek segítségével a térhálósűrűségüket határoztuk meg a (6) egyenlet alapján. A DMA görbéket a 45. ábra mutatja be. Az ábrából látszik, hogy a SUPUR 1 - 4 és SUPUR 6 - 9 minták görbéjén egy meredekebb csökkenés van, ami a PCLD szegmensek olvadását jelenti (15 – 30°C). Ezt követi egy jól látható plató 35°C és 100°C közötti hőmérsékleti tartományon. A plató jelenléte is megerősíti a térhálósított szerkezet kialakulását, amely felhasználásával kiszámítható a térhálósűrűség egy adott hőmérsékleten. A számolt paramétereket a 18. táblázat tartalmazza. A táblázat adatai alapján a számolt v_e értékek összhangban vannak a korábban duzzasztással meghatározott értékekkel, tehát a PLAD tartalmú mintákban kisebb a keresztkötések sűrűsége.



45. ábra: A SUPUR 1-10 minták összesített DMA görbéje

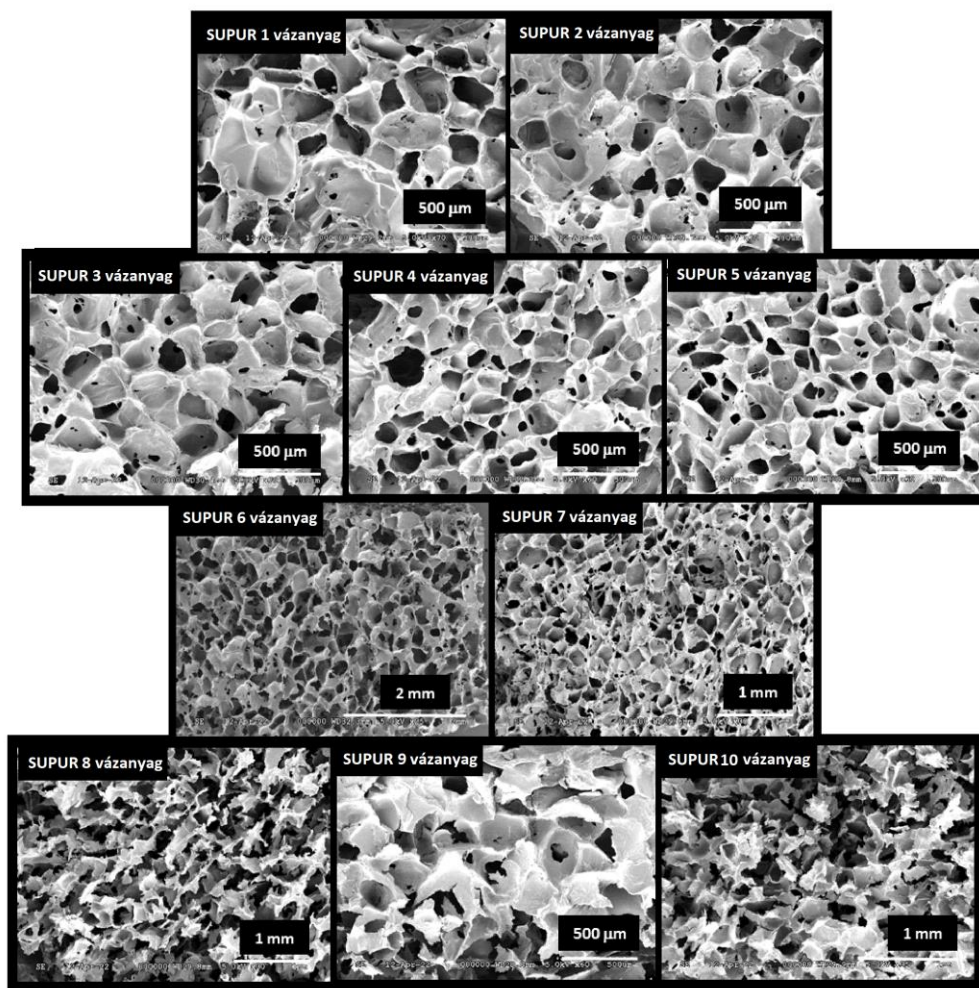
18. táblázat: A SUPUR 1-9 minták számolt térfalósűrűségei

Minta	ν_e (mol/cm ³)
SUPUR 1	$3,9 \cdot 10^{-3}$
SUPUR 2	$3,8 \cdot 10^{-3}$
SUPUR 3	$3,3 \cdot 10^{-3}$
SUPUR 4	$3,2 \cdot 10^{-3}$
SUPUR 6	$3,1 \cdot 10^{-3}$
SUPUR 7	$1,9 \cdot 10^{-3}$
SUPUR 8	$2,4 \cdot 10^{-3}$
SUPUR 9	$1,9 \cdot 10^{-3}$

A SUPUR 1-10 polimerekből készült vázanyagok szerkezeti vizsgálata

Az előállított SUPUR mintákból a kísérleti részben (3.7. fejezet) bemutatott módszer felhasználásával vázanyagokat (scaffold) állítottunk elő. A vázanyagok szerkezeti analízisének egy fontos része a kialakult vázanyag pórusszerkezetének vizsgálata. Ezt az elemzést a mintákról készült SEM felvételek valamint képelemző

szoftver (ImageJ) segítségével kívántuk elvégezni.^{113,114} A szoftver a kialakult pórusokat egy ellipszishez hasonlítja, és megadja annak major-, minor-, és Feret átmérőit. A számolt értékeket a 19. és 20. táblázat tartalmazza, a pórusok azonosításának menete pedig a 47. ábrán látható. A táblázatok eredményeiből látható, hogy a kialakult pórusparaméterekben a minták összetételének módosításával nem figyelhető meg jelentős változás. Így megállapítható, hogy a pórusok méretének kialakítását a felhasznált sókristály szemcseméreteloszlása szabja meg. A kialakult pórusméretek a táblázat adatai alapján megfelelnek az orvoskutatók által kért 200-300 μm -es tartománynak. Továbbá az is megállapítható, hogy a SUPUR 1-7 mintákból készült vázanyagok stabilitása alkalmas sterilizálásra és tenyésztésre, addig a SUPUR 8-10 mintákból készült vázanyagokra ez nem teljesül. A vázanyagokról készült SEM felvételeket a 46. ábra mutatja.



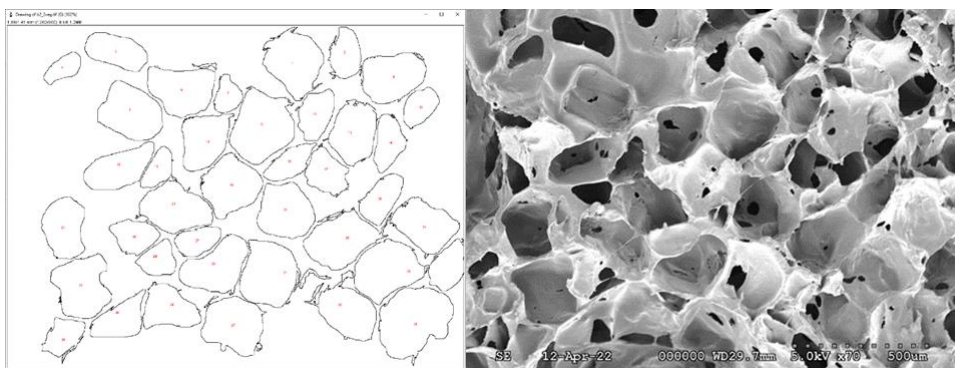
46. ábra: A SUPUR 1-10 alapanyagú vázanyagok SEM felvételei

19. táblázat: A PEG-gel módosított SUPUR alapú vázanyagok pórusainak elemzése

Paraméterek	SUPUR 1	SUPUR 2	SUPUR 3	SUPUR 4	SUPUR 5
Vizsgált pórus szám	93	77	73	46	72
Major átmérő (μm)	236 ± 64	250 ± 67	243 ± 57	245 ± 100	246 ± 78
Minor átmérő (μm)	146 ± 44	169 ± 47	164 ± 50	154 ± 38	139 ± 46
Ellipszis szög	98,7 ± 52	83,2 ± 52	101 ± 51	82,8 ± 54	85,0 ± 55
Feret max (μm)	262 ± 75	274 ± 78	273 ± 72	284 ± 117	307 ± 130
Feret min (μm)	160 ± 49	182 ± 50	182 ± 57	181 ± 55	177 ± 74
Feret szög	107 ± 49	74,9 ± 54	106 ± 47	66,8 ± 49	83,0 ± 56

20. táblázat: A PLAD-dal módosított SUPUR alapú vázanyagok pórusainak elemzése

Paraméter	SUPUR 6	SUPUR 7	SUPUR 8	SUPUR 9	SUPUR 10
Vizsgált pórus szám	70	86	-	-	-
Major átmérő (μm)	295 ± 86	259 ± 72	-	-	-
Minor átmérő (μm)	195 ± 64	169 ± 45	-	-	-
Ellipszis szög	86 ± 45	73,7 ± 39	-	-	-
Feret max (μm)	314 ± 93	287 ± 80	-	-	-
Feret min (μm)	207 ± 68	188 ± 51	-	-	-
Feret szög	89 ± 45	75,9 ± 38	-	-	-

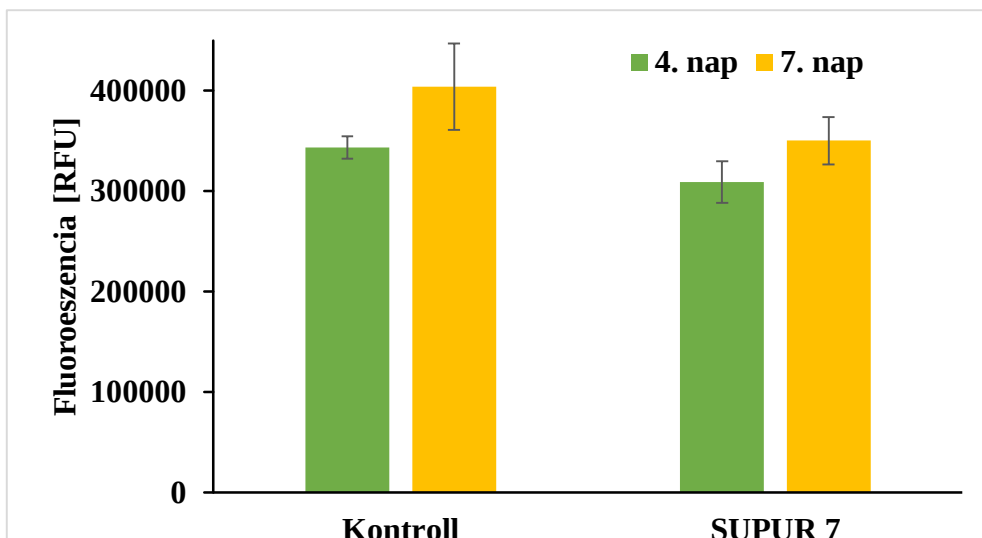


47. ábra: A SUPUR 2 alapú vázanyag SEM képe (jobbra) valamint a szoftver által felismert üregeinek körvonala (balra)

A SUPUR mintákon végzett biológiai életképesség vizsgálata

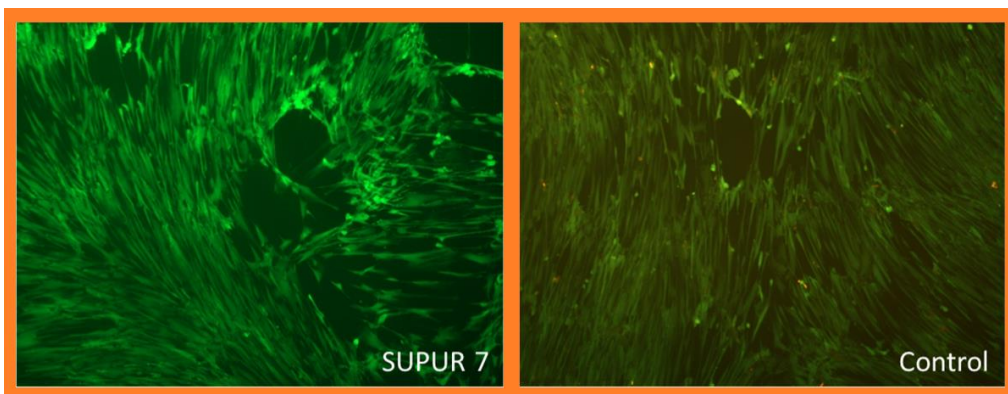
A minták biológiai kompatibilitásának alappillére, hogy az élő szervezetek a készített anyagon életben maradjanak és osztódjanak. Ennek vizsgálatára egy kiválasztott összetételű minta felületére fogcsontból nyert őssejteket telepítettünk a vizsgálat során. Kontrollként a polimerminták mellé a tenyésztőedény aljára helyezett üvegfelületre is felcseppentettük a sejteket. A mintákat 7 nap inkubáció után sejszámlálásnak vetettük alá, és kontrolltól való eltérés szignifikanciáját kétmintás T-próba segítségével ellenőriztük ($p \geq 0,05$, kontrollok száma: 4, minták

száma: 12). Az eredmények alapján a vázanyagunk megfelelő biokompatibilitást mutatott hosszútávú felhasználás során. Az eredményeket a 48. ábra mutatja be.



48. ábra: A SUPUR 7 minta életképesség vizsgálatának eredményei

További biológiai vizsgálatként a felületen növekedő szöveteket kívántuk megfesteni különböző vegyületekkel és egy úgynevezett „Live/Dead assay” készíteni. A vizsgálatból kiderült, hogy a DPS sejtek folyamatos növekedést mutatnak és életképesek, valamint az elhalt sejtek aránya a kontroll felületén valamivel több, mint a polimerminták felületén. Így tehát megállapítható egyfajta sejtnövekedést fokozó jelleg is. A sejtfestés mikroszkópos felvételeit a 49. ábrán láthatók.



49. ábra: A SUPUR 7 mintán, valamint a kontroll felület sejtfestésének optikai mikroszkópos felvételei

Összefoglalásképpen elmondhatjuk, hogy sikeresen szintetizáltunk olyan szöveti támaszanyagokat, amelyek fizikai tulajdonságai alapján jól használhatóak. A biológiai vizsgálatok eredményei pedig bizonyították, hogy az általunk végzett módosítások ellenére is a polimer továbbra is biokompatibilis tulajdonságokkal rendelkezik és alkalmas lehet későbbi állat-, vagy ember kísérlelt vizsgálatokra is.

5. Összefoglalás

Doktori munkám során biokompatibilis poliuretánok szintézis útjának kidolgozása, valamint a képződő polimerek széleskörű vizsgálata volt a célom. A munka kezdetén egy kozmetikai iparban széleskörűen használ vegyület a ω -pentadecalakton polimerizálásával, valamint poliuretánná alakításával foglalkoztam. A polimerizációs folyamatot gyűrűfelnnyílásos mechanizmus alapján végeztük el, különböző iniciátorok felhasználásával. A reakciót $^1\text{H-NMR}$ spektroszkópiával és MALDI-TOF MS módszerrel optimalizáltuk és követtük. Megfelelő reakciókörülmények meghatározása után létrehoztunk három különböző iniciátorra épített PPDL polimert. Az általunk előállított polimereket lineáris és térhálós poliuretánok alapanyagaként hasznosítottuk. A szintetizált PU-okat termikus, termomechanikai (DSC, DMA) és mechanikai módszerekkel vizsgáltuk annak érdekében, hogy információt kapjunk a PPDL szegmens hatásáról. Az eredmények alapján az iniciátor lánc hosszának növelésével a minták szakítószilárdsága is növekedett, de a térhálósítás után ez a különbség eltűnt és hasonló értékeket kaptunk valamennyi iniciátor esetében. Az eredmények alapján megállapítottuk, hogy a PPDL egységek kemény szegmensként funkcionálnak, tehát merevítik a szerkezetet.

Az előállított PU-ok FT-IR spektrumai alapján a PPDL szegmensek jelenléte nem mutatható ki, de más bizonyítékokra alapozva a PPDL nyilvánvalóan megtalálható a polimerben, de az IR spektrum alapján ez közvetlenül nem bizonyítható, mert a jele nem különíthető el a PCL-étől.

A PPDL szegmensek jelenlétét a PU mintákban DSC mérések viszont alátámasztották, mert egyértelműen látható a PCL kristályszerkezetének olvadási tartományát 15-20 °C-kal követő csúcs, ami a PPDL kristályok olvadását mutatja. A PU 4 minták esetén megvizsgáltuk az alakemlékező tulajdonságokat is.

Ezt követően a tanszéken párhuzamosan folyó másik kutatás alapjait felhasználva előállítottunk egy szacharóz egységekből felépülő oligomert, amely jó alapanyaga lehet egy biodegradábilis poliuretánnak.

Ennek megfelelően a kutatás során szacharóz-HDI kooligomerek előállítása volt a cél, amelyet poliaddíciós úton, 1:1 mólaránnal sikerült megoldani. A reakció DMSO oldószerben végeztük és az ideális reakciókörülmények meghatározásához MALDI-TOF MS módszerrel követtük az átalakulást. A mérések alapján a 4 órás reakcióidőt találtuk optimálisnak a lineáris szacharóz-HDI oligomerek előállításához. Hosszabb reakcióidők esetén az elágazó oligomerek képződése egyre erőteljesebb volt.

Az így kapott szacharóz-HDI oligomereket a PCL vagy PCLD alapú poliészterekkel vittük reakcióba. A szintézis során MDI vagy HDI segítségével izocianát végcsoportot alakítottunk ki, majd ezt követően reagáltattuk szacharózzal és termékként SUPU térhálót kaptunk. A termékeket FT-IR, duzzadási, termikus, termomechanikai és szakító vizsgálatoknak vetettük alá.

Megállapítottuk, hogy a SUPU minták nagy rugalmassággal bírnak és a szakadási nyúlásuk 600-800 %-nak adódott. A szakítószilárdság értékeik pedig csökkentek a poli ϵ -kaprolakton lánc hosszának csökkenésével. A DSC vizsgálatok eredményeiből kiderült, hogy az oligomer lánc, valamint a térhálós szerkezet kialakítása csökkentette a polimerek kristályosságát a kiindulási PCL-hez vagy a PCLD-hez képest.

A munkánk befejező szakaszában egy gyakorlati problémára kerestünk megoldást, ami arra vonatkozott, hogy a PCL alapú vázanyagok és hosszú felszívódást biztosító hatóanyag tárolók nem bomlanak le elég hamar. Ezért a Debreceni Egyetem Fogorvostudományi Karával közösen célul tűztük ki a PCL alapú, csontpótló vázanyagok előállítását, úgy hogy biokompatibilis legyen, de a

degradációra való hajlamát megnöveljük. Ennek érdekében, a korábbiakhoz hasonlóan itt is szacharózt építettünk be a polimerláncba, mint térhálósítószer. A szacharóz felhasználásának az oka továbbra is a könnyű hozzáférhetőség és biológiai kompatibilitás. A munka során a PCLD mellett a polimerláncba politejsavat és PEG-t vittünk be. Ezen polimerekből HDI felhasználásával prepolimert állítottunk elő, amit szacharózzal térhálósítottunk. A prepolimerszintézis egyik alapanyagát, a PLAD-t tejsavból, 1,4-butándiol felhasználásával állítottuk elő. A NaCl felhasználásával sikeresen létrehoztunk meghatározott pórusméretű vázanyagokat is.

Az elkészült alapanyagokat és vázanyagokat termikus, termomechanikai, szakító valamint biokompatibilási kísérleteknek vetettük alá. A vizsgálatok eredményei alapján bebizonyítottuk, hogy nagy térhálósűrűséget sikerült előállítani és ez nagyfokú rugalmassággal jár. Ezt jól szemlélteti a plató megjelenése a tárolási modulus- hőmérséklet felfutási görbéken. A duzzasztási kísérletek alapján a minták a módosító komponenseknek köszönhetően akár saját tömegük 35 %-át is képesek vízből felvenni, és elképzelésünk szerint ezzel a degradáció valamint a hatóanyagleadás is módosítható lehet.

A SUPUR 1-7 mintákból készült vázanyagok teljes karakterizálása is megtörtént, a pórusméretük megfelelt az orvoskutatók által elvárt 200-250 μ m tartománynak. Az életképességi vizsgálatok alapján kijelenthető, hogy az elkészült vázanyag nem toxikus az emberi szervezetre és az élő szövetek képesek növekedni a felületén.

6. Summary

During my doctoral work, my goal was to create a synthesis route for biocompatible polyurethanes, as well as an extensive investigation of the resulting polymers. At the beginning of the work, I dealt with the polymerization of ω -pentadecalactone, a compound widely used in the cosmetics industry, and its conversion into polyurethane. The polymerizations were carried out based on a ring-opening mechanism using different initiators. The reaction was optimized and followed by ^1H -NMR spectroscopy and MALDI-TOF MS. After determining appropriate reaction conditions, we synthesized three PPDL polymers based on different initiators. The polymers were used as raw materials for linear and cross-linked polyurethanes. The synthesized PUs were examined by thermal, thermomechanical (DSC, DMA) and mechanical methods in order to obtain information about the effect of the PPDL unit. Based on the results, by increasing the chain length of the initiator used, the tensile strength of the samples also increased, but after the crosslinking, this difference disappeared and similar values were obtained for all initiators. Based on the results, the PPDL units function as hard segments, so they stiffen the structure.

Based on the FT-IR spectrum of the PUs, the presence of PPDL segments cannot be detected, because the PCL used for copolymerization has a similar molecular structure.

However, the presence of PPDL segments in the PU samples was fully supported by DSC measurements, because a peak following the melting range of the crystal structure of PCL by 15-20 °C is clearly visible, which shows the melting of the crystal structure of PPDL. We also examined the shape memory properties in the case of PU 4 sample. Furthermore we wanted to synthesize an oligomer built

up from sucrose units, which could be an appropriate raw material for a biodegradable polyurethane.

During the research, the goal was to produce sucrose-HDI cooligomers, which was reacted by polyaddition with a 1:1 molar ratio. The reaction was carried out in DMSO solvent and to determine the ideal reaction conditions, we followed the reaction by MALDI-TOF MS. Based on the measurements, the 4-hour reaction was found to be optimal for the production of the mostly linear sucrose-HDI oligomers. In the case of longer reaction times, the formation of branched oligomers was observed.

We reacted the sucrose-HDI oligomers obtained in this way with the PCL or PCLD-based polyesters. During the synthesis, PCL or PCLD were reacted with MDI or HDI to obtain isocyanate end-groups, then it was mixed with the sugar oligomer, and SUPU network was obtained. The products were then subjected to FT-IR, swelling, thermal, thermomechanical and tensile tests.

It was found that the SUPU samples have high flexibility and their elongation at break was 6-800 %. Their tensile strength values, however, decreased with decreasing caprolactone chain length. The results of the DSC tests revealed that the formation of the oligomer chain and the cross-linked structure reduced the crystallinity of the polymers compared to PCL or PCLD.

In the following of our work, we looked for a solution to a problem arising from practice, which was related to the fact that PCL-based framework materials and active substances that show long absorption, but they do not decompose quickly enough. Therefore, in scientific cooperation with the Faculty of Dentistry of the University of Debrecen, we set the goal of changing the molecular structure of PCL-based as a bone substituting materials, by keeping their biocompatibility, while their tendency to degradation is increased. Based on our goals, we

incorporated sucrose into the chains as a crosslinking agent. The reason for its use is still its easy availability and biological compatibility. During the research work, we added polylactic acid and PEG to the polymer chain in addition to PCLD. A prepolymer was prepared from these polymers using HDI, which was cross-linked with sucrose. One of the raw materials of the prepolymer synthesis, PLAD, was produced from lactic acid and the 1,4-butanediol. In addition, by using NaCl, we have successfully created scaffolds with specific pore sizes.

The polymer obtained raw materials and scaffolds were subjected to thermal, thermomechanical, tensile and biocompatibility tests. Based on the results of the tests, high cross-linking density was finding and this is associated with a high degree of flexibility. This is well illustrated by the appearance of the plateau in the storage modulus-temperature curves. Based on the swelling experiments, the samples were able to absorb water up to 35% of their own weight. According to our idea, the degradation rate and the release of the active ingredient can be modified.

The scaffolds made from SUPUR 1 - 7 samples were fully characterized, their pore size met the requirements set by medical researchers. Based on the viability tests, it can be stated that the scaffolds prepared by us is not toxic to the human body and living tissues can grow on their surfaces.

7. Irodalomjegyzék

1. A. M. George, S. P. Reddy Peddireddy, G. Thakur, F. C. Rodrigues, Chapter 29 - Biopolymer-based scaffolds: Development and biomedical applications, *Biopolymer-Based Formulations*, Elsevier, **2020** p. 717-749, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816897-4.00029-1>
2. M. Szycher, *Szycher's Handbook of Polyurethanes*, Second Edition, CRC Press, Taylor & Francis Group LLC, USA, **2013.**,
3. Farkas F., *Poliuretánok*, KémSzám Bt., Budapest, **2004**
4. Harris, J.M., Struck, E.C., Case, M.G., Paley, M.S., Yalpani, M., Van Alstine, J.M. and Brooks, D.E., *Synthesis and characterization of poly(ethylene glycol) derivatives*. J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed., 22: 341-352. **1984** <https://doi.org/10.1002/pol.1984.170220207>
5. S. Fakirov, Biodegradable Polyesters, C. Zhang, Chapter: 1. Biodegradable Polyesters: Synthesis, Properties, Applications, WileyVCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, p.:1-24, **2015**. ISBN: 978-3-527-33086-7
6. Middleton J.C., Tipton AJ., Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices. *Biomaterials*. **2000**, 21, 2335-2346. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(00\)00101-0](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(00)00101-0)
7. Chen, H., Lee, S.-Y., Lin, Y.-M. Synthesis and Formulation of PCL-Based Urethane Acrylates for DLP 3D Printers. *Polymers* **2020**, 12, 1500, DOI: 10.3390/polym12071500
8. Tokiwa, Y., Calabia, B.P., Ugwu, C.U., Aiba S. Biodegradability of plastics. (*IJEMS*) **2009**; 10, 3722-3742. DOI:10.3390/ijms10093722
9. Zheng, R., Duan, H., Xue, J., Liu, Y., Feng, B., Zhao, S. et al. The influence of gelatin/PCL ratio and 3-D construct shape of electrospun membranes on cartilage regeneration. *Biomaterials*. **2014**. 35, 152-164. DOI:10.1016/j.biomaterials.2013.09.082

10. Uma, M.S., Samuel, V.K., Nagiah, N. Fabrication and evaluation of (PVA/HAp/PCL) bilayer composites as potential scaffolds for bone tissue regeneration application. *Ceram Int.* **2014.** 40, 8469-8477. DOI:10.1016/J.CERAMINT.2014.01.058
11. Niu Y, Chen KC, He T, Yu W, Huang S, Xu K. Scaffolds from block polyurethanes based on poly(ϵ -caprolactone) (PCL) and poly(ethylene glycol) (PEG) for peripheral nerve regeneration. *Biomaterials.* **2014.** 35:4266–4277. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.02.013
12. Nijssen, L.M., Ingen-Visscher, C.A. van, Donders, J.J.H. (Eds.), Volatile Compounds in Food: Database. Version 11.1.1 – Zeist. TNO Quality of Life, The Netherlands, **2010.** pp. 1963-2010. ISBN: 9789067434133
13. IFRA (International Fragrance Association), Use Level Survey, **2008** December
14. Food and Drug Administration, Code of Federal Regulations, 21 CFR 172.515. Title 21 – Food and Drugs, vol. 3, chapter I – Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services. Part 172.
15. Albertsson, A.-C.; Varma, I. Degradable Aliphatic Polyesters; *Springer*: Berlin, Heidelberg, **2002**; Vol. 157 ISBN: 978-3-540-45734-3
16. Duda, A.; Penczek, S. Polymers from Renewable Resources *American Chemical Society*, Washington, DC, **2001**; Vol. 764. <https://doi.org/10.1021/ma801735u>
17. Rieger, B., Künkel, A., Coates, G. W., Reichardt, R., Dinjus, E., & Zevaco, T. A. (Eds.). Synthetic biodegradable polymers. *Springer Science & Business Media.* **2012.** vol. 245 ISBN:978-3-642-27153-3
18. Valerga, A.P.; Batista, M.; Salguero, J.; Girot, F. Influence of PLA Filament Conditions on Characteristics of FDM Parts. *Materials* **2018**, 11, 1322. <https://doi.org/10.3390/ma11081322>
19. Yang, Y., Murakami, M. & Hamada, H. Molding Method, Thermal and Mechanical Properties of Jute/PLA Injection Molding. *J Polym Environ.* 20, 1124–1133 **2012.**

20. Lee ST, Kareko L, Jun J. Study of Thermoplastic PLA Foam Extrusion. *Journal of Cellular Plastics*. **2008**; 44(4): 293-305. DOI:10.1007/s10924-012-0565-8
21. Pitt CG, Gratzl MM, Kimmel GL, Surles J, Schindler A. Aliphatic polyesters II. The degradation of poly (DL-lactide), poly (epsilon-caprolactone), and their copolymers in vivo. *Biomaterials*. **1981**; 2(4):215-20. DOI: 10.1016/0142-9612(81)90060-0
22. Lasprilla AJR, Martinez GA, Lunelli BH, Jardini AL, Filho RM; Poly-lactic acid synthesis for application in biomedical devices – a review. *Biotechnol Adv*. **2012** 30:321–328. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2011.06.019
23. <https://www.webmd.com/fitness-exercise/guide/exercise-and-lactic-acidosis>
megtekintve: 2023.02.04.
24. Chang T.; Biodegradable semipermeable microcapsules containing enzymes, hormones, vaccines, and other biologicals. *J Bioeng*. **1976**. 1:25–32. DOI: 10.1126/science.146.3643.524
25. Lin CC, Fu SJ, Lin YC, Yang IK, Gu Y. Chitosan-coated electrospun PLA fibers for rapid mineralization of calcium phosphate. *Int J Biol Macromol*. **2014**. 68:39–47. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2014.04.039
26. Mi HY, Salick MR, Jing X, Jacques BR, Crone WC, Peng XF, Turng LS.; Characterization of thermoplastic polyurethane/polylactic acid (TPU/PLA) tissue engineering scaffolds fabricated by microcellular injection molding. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. **2013**. 33:4767–4776. DOI: 10.1016/j.msec.2013.07.037
27. Karami Z, Rezaeian I, Zahedi P, Abdollahi M. Preparation and performance evaluations of electrospun poly (ε-caprolactone), poly (lactic acid), and their hybrid (50/50) nanofibrous mats containing thymol as an herbal drug for effective wound healing. *J Appl Polymer Sci*. **2013**. 129:756–766. DOI:10.1002/app.38683
28. Zarrini G, Delgosha ZB, Moghaddam KM, Shahverdi AR. Post-antibacterial effect of thymol. *Pharm Biol*. **2010**. 48:633–636. <https://doi.org/10.3109/13880200903229098>

29. Numpaque MA, Oviedo LA, Gil JH, Garcia CM, Durango DL. Thymol and carvacrol: biotransformation and antifungal activity against the plant pathogenic fungi *Colletotrichum acutatum* and *Botryodiplodia theobromae*; *Trop Plant Pathol.* **2011**. 36:3–13. <https://doi.org/10.1590/S1982-56762011000100001>
30. W. R. Sorenson, *The Journal of Organic Chemistry* **1959** 24 (7), 978-980 <https://doi.org/10.1021/jo01089a024>
31. A.A. Bakibaev, A.M. Gazaliev, S.K. Kabieva, V.I. Fedorchenko, G.Ya. Guba, E.I. Smetanina, I.R. Dolgov, R.O. Gulyaev, Polymerization of Lactic Acid Using Microwave and Conventional Heating, *Procedia Chemistry*, Volume 15, **2015**, 97-102, <https://doi.org/10.1016/j.proche.2015.10.015>
32. Ismail, M. N. .; Rafidi, . N. .; Awale, . R. J. .; Ali, F. . Preparation and Characterization of Polylactic Acid Based Polyurethane for Environmental Friendly Packaging Materials. *J. Adv. Res. Fluid Mech. Therm. Sc.* **2020**, 38, 16-21.
33. N I M Razali, F Ali, A S Azmi, T N M T Ismail, M E S Mirghani, M F Omar; Microwave-Assisted Synthesis of Polylactic Acid-Diol for Polyurethane as Biodegradable Packaging Material; **2021 IOP Conf. Ser.: Mater. Sci. Eng.** 1192 012015, DOI:10.1088/1757-899X/1192/1/012015
34. T. Horváth, T.J. Szabó, K. Marossy: Synthesis of Polylactic Acid (PLA) by Polycondensation Method; *s (IJEMS)* Vol. 5. **2020**. No. 2, <https://doi.org/10.21791/IJEMS.2020.2.32>.
35. Trường Đại Học Bách khoa, Đại học Quốc gia Thành phố H Chí Minh. Tổng hợp Polylactic acid (PLA) – diol từ axit lactic và 1,4 Butanediol. (Synthesis of Polylactic acid (PLA) - diol from lactic acid and 1,4 Butanediol). *Sci Technol. Develop.* **2016**, 19, No. M2- 2016.
36. Paciorek-Sadowska, J. and Czupryński, B., New compounds for production of polyurethane foams., *J. Appl. Polym. Sci.*, **2006** 102: 5918-5926., <https://doi.org/10.1002/app.25093>

37. Huang, CC., Chen, YF., Suen, SY. *et al.* Synthesis and evaluation of alkoxyated-ether diols of hydroquinone with different chain-lengths as extenders in segmented polyurethanes. *J Polym Res*, **2015** 22, 171, DOI:10.1007/s10965-015-0812-5
38. Christenson, C.P., Harthcock, M.A., Meadows, M.D., Spell, H.L., Howard, W.L., Creswick, M.W., Guerra, R.E. and Turner, R.B., Model MDI/butanediol polyurethanes: Molecular structure, morphology, physical and mechanical properties. *J. Polym. Sci. B Polym. Phys.*, **1986** 24: 1401-1439., <https://doi.org/10.1002/polb.1986.090240703>
39. Petrović, Z.S., Ilavský, M., Dušek, K., Vidaković, M., Javni, I., Banjanin, b.; The effect of crosslinking on properties of polyurethane elastomers. *J. Appl. Polym. Sci.*, **1991** 42: 391-398. DOI:10.1002/app.1991.070420211
40. Chiou, B.-S. and Schoen, P.E., Effects of crosslinking on thermal and mechanical properties of polyurethanes. *J. Appl. Polym. Sci.*, **2002** 83: 212-223., DOI:10.1002/app.10056
41. Marcy Nicholson, World 2017/18 sugar production, consumption seen at record: USDA. *Reuters*. **2017**
42. Nutrition Facts for sugars, granulated sucrose per 100 g (USDA National Nutrient Database, SR-21). Conde Nast. **2014**.
43. Gray G.M., Intestinal digestion and maldigestion of dietary carbohydrate. *Annual Review of Medicine*. **1971**. 22: 391–404.
44. Kaneko J.J., Harvey J.W., Bruss M.L., Carbohydrate metabolism and its diseases, *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*, San Diego, CA: Academic Press, **2008**., <https://doi.org/10.1016/B978-012396305-5/50004-X>
45. E. Lavik, R. Langer, Tissue engineering: current state and perspectives, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **2004**, 65 pp. 1-8, DOI: 10.1007/s00253-004-1580-z
46. A. Atala, F.K. Kasper, A.G. Mikos, Engineering complex tissues, *Sci. Transl. Med.*, **4** **2012**, DOI: 10.1089/ten.2006.12.3307

47. M.J.C. Jungwoo Lee, Nicholas A. Kotov, Three-dimensional cell culture matrices: state of the art, *Tissue Eng. Part B: Rev.* 1, **2008**
48. R. Pisano, A.A. Barresi, D. Fissore, Innovation in monitoring food freeze drying, *Drying Technol.*, **2011**, 29, pp. 1920-1931, DOI:10.1080/07373937.2011.596299
49. C.T. Selhuber-Unkel, M. Erdmann, H. López-García, U.S. Kessler, J.P. Schwarz, Spatz cell adhesion strength is controlled by intermolecular spacing of adhesion receptors, *Biophys. J.*, **2010**, 98, pp. 543-551, doi: 10.1016/j.bpj.2009.11.001
50. K. Nagahama, T. Ouchi, Y. Ohya, Temperature-induced hydrogels through self-assembly of cholesterol-substituted star PEG-b-PLLA copolymers: an injectable Scaffold for tissue engineering, *Adv. Funct. Mater.*, **2008**, 18, pp. 1220-1231, DOI:10.1002/adfm.200700587
51. M. Peck, N. Dusserre, T.N. McAllister, N. L'Heureux, Tissue engineering by self-assembly, *Mater. Today*, **2011**, 14, pp. 218-224, [https://doi.org/10.1016/S1369-7021\(11\)70117-1](https://doi.org/10.1016/S1369-7021(11)70117-1)
52. S. Chung, N.P. Ingle, G.A. Montero, S.H. Kim, M.W. King, Bioresorbable elastomeric vascular tissue engineering scaffolds via melt spinning and electrospinning, *Acta Biomater.*, **2010**, 6, pp. 1958-1967, DOI: 10.1016/j.actbio.2009.12.007
53. L. Lao, Y. Wang, Y. Zhu, Y. Zhang, C. Gao, Poly (lactide-co-glycolide)/hydroxyapatite nanofibrous scaffolds fabricated by electrospinning for bone tissue engineering, *J. Mater. Sci. - Mater. Med.*, **2011**, 22 pp. 1873-1884, DOI: 10.1007/s10856-011-4374-8
54. S. Soliman, S. Pagliari, A. Rinaldi, G. Forte, R. Fiaccavento, F. Pagliari, O. Franzese, M. Minieri, P. Di Nardo, S. Licoccia, Multiscale three-dimensional scaffolds for soft tissue engineering via multimodal electrospinning, *Acta Biomater.*, **2010**, 6, pp. 1227-1237, DOI: 10.1016/j.actbio.2009.10.051
55. A. Ganguly, S.L. Nail, A.A. Alexeenko, Rarefied gas dynamics aspects of pharmaceutical freeze-drying, *Vacuum*, **2012**, 86, pp. 1739-1747, DOI:10.1016/j.vacuum.2012.03.025

56. R.G.J.C. Heijkants, T.G. Van Tienen, J.H. De Groot, A.J. Pennings, P. Buma, R.P.H. Veth, A.J. Schouten, Preparation of a polyurethane scaffold for tissue engineering made by a combination of salt leaching and freeze-drying of dioxane, *J. Mater. Sci.*, **2006**, *41*, pp. 2423-2428 DOI: 10.1007/s10853-006-7065-y
57. S. Naznin, W. Min, PHBV/PLLA-based composite scaffolds fabricated using an emulsion freezing/freeze-drying technique for bone tissue engineering: surface modification and in vitro biological evaluation, *Biofabrication*, **2012**, *4*, 015003, DOI: 10.1088/1758-5082/4/1/015003
58. Q. Hou, D.W. Grijpma, J. Feijen, Porous polymeric structures for tissue engineering prepared by a coagulation, compression moulding and salt leaching technique, *Biomaterials*, **2003**, *24*, pp. 1937-1947, DOI: 10.1016/s0142-9612(02)00562-8
59. T. Lu, Y. Li, T. Chen, Techniques for fabrication and construction of three-dimensional scaffolds for tissue engineering, *Int. J. Nanomed.*, **2013**, *8* pp. 337-350, doi: 10.2147/IJN.S38635
60. Y.S. Nam, J.J. Yoon, T.G. Park, A novel fabrication method of macroporous biodegradable polymer scaffolds using gas foaming salt as a porogen additive, *J. Biomed. Mater. Res.*, **2000**, *53*, pp. 1-7, DOI: 10.1002/(sici)1097-4636(2000)53:1<1::aid-jbm1>3.0.co;2-r
61. <https://www.azonano.com/article.aspx?ArticleID=5060> **megtekintve: 2023.02.04**
62. Haider, Adnan, Sajjad Haider, and Inn-Kyu Kang., A comprehensive review summarizing the effect of electrospinning parameters and potential applications of nanofibers in biomedical and biotechnology. *Arabian Journal of Chemistry* 11.8 **2018**: 1165-1188, DOI:10.1016/j.arabjc.2015.11.015
63. F.S. Al-Mubaddel, M.O. Aijaz, S. Haider, A. Haider, W.A. Almasry, A.S. Al-Fatesh, Synthesis of chitosan based semi-IPN hydrogels using epichlorohydrine as crosslinker to study the adsorption kinetics of Rhodamine B, *Desalin. Water Treat.*, **2016**, *57*, pp. 17523-17536, DOI:10.1080/19443994.2015.1085915

64. S. Haider, F.F. Binagag, A. Haider, A. Mahmood, N. Shah, W.A. Al-Masry, S.U.-D. Khan, S.M. Ramay, Adsorption kinetic and isotherm of methylene blue, safranin T and rhodamine B onto electrospun ethylenediamine-grafted-polyacrylonitrile nanofibers membrane, *Desalin. Water Treat.*, **2015**, 55, pp. 1609-1619, <https://doi.org/10.1080/19443994.2014.926840>
65. D.-M. Dragusin, S. Van Vlierberghe, P. Dubruel, M. Dierick, L. Van Hoorebeke, H.A. Declercq, M.M. Cornelissen, I.-C. Stancu, Novel gelatin–PHEMA porous scaffolds for tissue engineering applications, *Soft Matter*, **2012**, 8, pp. 9589-9602, <https://doi.org/10.1039/C2SM25536G>
66. G. Chen, T. Ushida, T. Tateishi, Preparation of poly(l-lactic acid) and poly(dl-lactic-co-glycolic acid) foams by use of ice microparticulates, *Biomaterials*, **2001**, 22, pp. 2563-2567, DOI: 10.1016/s0142-9612(00)00447-6
67. Zhang, Junchuan, Hong Zhang, Linbo Wu, and Jiandong Ding. "Fabrication of three dimensional polymeric scaffolds with spherical pores." *Journal of materials science*, **2006**. 41, 1725-1731. <https://doi.org/10.1007/s10853-006-2873-7>
68. Ma, Peter X., and Ji-Won Choi. "Biodegradable polymer scaffolds with well-defined interconnected spherical pore network." *Tissue engineering*, **2001**, 7, no. 1 23-33. DOI: 10.1089/107632701300003269
69. Shum, Anita WT, Jiashen Li, and Arthur FT Mak. "Fabrication and structural characterization of porous biodegradable poly (DL-lactic-co-glycolic acid) scaffolds with controlled range of pore sizes." *Polymer Degradation and Stability*, **2005**, 87, no. 3, 487-493. DOI:10.1016/j.polymdegradstab.2004.10.005
70. Draghi, Lorenza, S. I. M. O. N. E. Resta, MARIA GRAZIA Pirozzolo, and MARIA CRISTINA Tanzi. "Microspheres leaching for scaffold porosity control." *Journal of materials science: materials in medicine*, **2005**, 16, no. 12 1093. DOI: 10.1007/s10856-005-4711-x

71. Bencherif, Sidi A., Thomas M. Braschler, and Philippe Renaud, Advances in the design of macroporous polymer scaffolds for potential applications in dentistry., *Journal of periodontal & implant science*, **2013**, 43, no. 6 251-261. doi: 10.5051/jpis.2013.43.6.251
72. Sughanthy, A. P., M. N. M. N. M. Ansari, A. Siva, and M. N. M. N. M. Ansari. "A review on bone scaffold fabrication methods." *Int. Res. J. Eng. Technol* , **2015**, 2, no. 6 1232-1238.
73. Plikk, Peter, Sofia Målberg, and Ann-Christine Albertsson. "Design of resorbable porous tubular copolyester scaffolds for use in nerve regeneration." *Biomacromolecules*, **2009**, 10, no. 5 1259-1264. DOI:10.1021/bm900093r
74. Garg, Tarun, Onkar Singh, Saahil Arora, and R. S. R. Murthy. "Scaffold: a novel carrier for cell and drug delivery." *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*, **2012** 29, no. 1, DOI: 10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.v29.i1.10
75. Loh, Qiu Li, and Cleo Choong. "Three-dimensional scaffolds for tissue engineering applications: role of porosity and pore size.", **2013**. DOI: 10.1089/ten.TEB.2012.0437
76. Ratner, Buddy D. "Biomaterials science: An interdisciplinary endeavor." In *Biomaterials science*, pp. 1-8. Academic Press, **1996**.
77. Tirrell, Matthew, Efrosini Kokkoli, and Markus Biesalski. "The role of surface science in bioengineered materials." *Surface Science* **2002**, 500, no. 1-3 61-83. DOI: 10.1016/S0039-6028(01)01548-5
78. Anderson, James M. "Biological responses to materials." *Annual review of materials research* **2001**, 31, no. 1 81-110. <https://doi.org/10.1146/annurev.matsci.31.1.81>
79. Wang, Ai-Jun, Jing-Juan Xu, and Hong-Yuan Chen. "In-situ grafting hydrophilic polymer on chitosan modified poly (dimethylsiloxane) microchip for separation of biomolecules." *Journal of Chromatography A*, **2007**, 1147, no. 1 120-126. DOI: 10.1016/j.chroma.2007.02.030

80. Monchaux, E., & Vermette, P., Development of dextran-derivative arrays to identify physicochemical properties involved in biofouling from serum. *Langmuir*, **2007** 23(6), 3290-3297. DOI: 10.1021/la063012s
81. Hoi-Yan Cheung, Kin-Tak Lau, Tung-Po Lu, David Hui, A critical review on polymer-based bio-engineered materials for scaffold development, *Composites Part B: Engineering*, **2007**, Volume 38, Issue 3, 291-300, DOI:10.1016/j.compositesb.2006.06.014
82. Mizuno, K., H. Kido, T. Narita, M. Dohmoto, T. Ogawa, and S. Osawa. "Control of degradation rate of porous biodegradable polymers." In *Proceedings of the 8th polymer for advanced technologies international symposium*, **2005**, Budapest, Magyarország, pp. 13-16.
83. A. Lendlein, S. Kelch, Shape-Memory Polymers, *Angewandte Chemie International Edition*, **2002**, 41, p.: 2034-2057, [https://doi.org/10.1016/S1369-7021\(07\)70047-0](https://doi.org/10.1016/S1369-7021(07)70047-0)
84. C. Liu, H. Qin, P. T. Mather, Review of progress in shape-memory polymers, *Journal of Materials Chemistry*, **2007**, 17 p.: 1543-1558. <https://doi.org/10.1039/B615954K>
85. J.S. Sodhi, P.R. Cruz, I.J. Rao, Inhomogeneous deformations of Light Activated Shape Memory Polymers, *International Journal of Engineering Science*, **2015**, 1-17, <https://doi.org/10.1016/j.ijengsci.2014.11.010>
86. Dayyoub, T.; Maksimkin, A.V.; Filippova, O.V.; Tcherdyntsev, V.V.; Telyshev, D.V. Shape Memory Polymers as Smart Materials: A Review. *Polymers* **2022**, 14, 3511. DOI: 10.3390/polym14173511
87. Lakatos, Cs.; Czifrák, K.; Karger-Kocsis, J.; Daróczi, L.; Zsuga, M.; Kéki, S. Shape memory crosslinked polyurethanes containing thermoreversible Diels-Alder couplings. *J. Appl. Polym. Sci.* **2016**, 44145, 1–9. DOI:10.1002/app.44145

88. Kelch, S.; Steuer, S.; Schmidt, M. A.; Lendlein, A. Shape-Memory Polymer Networks from Oligo[(ϵ -hydroxycaproate)-co-glycolate]dimethacrylates and Butyl Acrylate with Adjustable Hydrolytic Degradation Rate. *Biomacromolecules* **2007**, *8*, 1018–1027. DOI: 10.1021/bm0610370
89. Sekkar, V.; Gopalakrishnan, S.; Devi, A.K. Studies on allophanate–urethane networks based on hydroxyl terminated polybutadiene: effect of isocyanate type on the network characteristics. *Eur. Polym. J.* **2003**, *39*, 1281–1290. DOI:10.1016/S0014-3057(02)00364-6
90. S. R. Jain, V. Sekkar, N. Krishnamurthy, Mechanical and swelling properties of HTPB-based copolyurethane networks, *Journal of Applied Polymer Science*, **1993** *48* p.: 1515-1523. DOI: 10.1002/app.1993.070480902
91. M. Castro, J. Lu, S. Bruzard, B. Kunar, J.-F. Feller, Carbon nanotubes /poly(ϵ -caprolactone) composite vapour sensors, *Carbon*, **2009** *47*, p.: 1930-1942. DOI:10.1016/j.carbon.2009.03.037
92. I. Giannakopoulos, A. C. Taylor, A modelling study of the visco-elastic behaviour of polyester-based coil coatings, *Progress in Organic Coatings*, **2013** (76) p.: 1556-1566. DOI:10.1016/j.porgcoat.2013.06.010
93. V. V. Krongauz, Diffusion in polymers dependence on crosslink density, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, **2010** (102) p.: 435-445. DOI:10.1007/s10973-010-0922-6
94. Czvikovszky T., Nagy P., Gaál J., A polimertechnika alapjai, 3.2. fejezet, Kristályos és amorf hőre lágyuló polimerek elasztomer és duromer polimerek dinamikus mechanikai analízise és feldolgozástechnikája közti kapcsolat, *Educatio Kht.*, **2007** Budapest, Hungary
95. V. V. Krongauz, Crosslink density dependence of polymer degradation kinetics: Photocrosslinked acrylates, *Thermochimica Acta*, **2010** (503- 504) p.: 70-84. DOI:10.1016/j.tca.2010.03.011
96. Jiang, S.; Ji, X.; An, L.; Jiang, B. Crystallization behavior of PCL in hybrid confined environment. *Polymers* **2001**, *42*, 3901–3907. [https://doi.org/10.1016/S0032-3861\(00\)00565-6](https://doi.org/10.1016/S0032-3861(00)00565-6)

97. Skoglund, P.; Fransson, A. Continuous Cooling and Isothermal Crystallization of Polycaprolactone. *J. Appl. Polym. Sci.* **1996**, *61*, 2455–2465. doi: 10.3390/polym14204326
98. McCreath, S.; Boinard, P.; Boinard, E.; Gritter, P.; Liggat, J.J. High clarity poly(caprolactone diol)-based polyurethane adhesives for polycarbonate lamination: Effect of isocyanate and chain-extender. *Int. J. Adhes. Adhes.* **2018**, *86*, 84–97. <https://doi.org/10.1016/j.ijadhadh.2018.08.003>
99. L. A. Montoya; B. S. Mandavilli; M. Javitz; New and improved cellular health evaluation of 2D and 3D cellular models using microplate reader assays; *Thermo Fisher Scientific*, 29851 Eugene, Oregon, USA, 97405
100. <https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/LSG/manuals/AlamarBlueP> IS.pdf (megtekintve :2022.12.21)
101. Dai Z, Ronholm J, Tian Y, Sethi B, Cao X; Sterilization techniques for biodegradable scaffolds in tissue engineering applications. *J Tissue Eng.* **2016**, DOI: 10.1177/2041731416648810
102. J. Borda, I. Bodnár, S. Kéki , L. Sipos , M. Zsuga, Optimum conditions for the synthesis of linear polylactic acid-based urethanes. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2000** *38*, 2925-2933. DOI:10.1002/1099-0518(20000815)38:163.0.CO;2-E
103. Báez, J.E.; Marcos-Fernández, Á.; Martínez-Richa, A.; Galindo-Iranzo, P. Poly(ε-caprolactone) Diols (HOPCLOH) and Their Poly(ester-urethanes) (PEUs): The Effect of Linear Aliphatic Diols [HO–(CH₂)_m–OH] as Initiators. *Polym. Plast. Tech. Eng.* **2017**, *56*, 889–898. DOI:10.1080/03602559.2016.1247273
104. K. S. Kima, C. M. Ryu, C. S. Parkc, G. S. Surd, C. E. Parka, Investigation of crystallinity effects on the surface of oxygen plasma. treated low density polyethylene using X-ray photoelectron spectroscopy, *Polymer*, **2003** *44*, 6287-6295. DOI:10.1016/S0032-3861(03)00674-8
105. A. Paajanen, J. Vaari, T. Verho, Crystallization of cross-linked polyethylene by molecular dynamics simulation. *Polymer* *171*, **2019** 80-86. DOI: 10.1016/j.polymer.2019.03.040

106. M. L. Focarete, M. Scandola, A. Kumar, R. A. Gross, Physical Characterization of Poly(ω -pentadecalactone) Synthesized by Lipase-Catalyzed Ring-Opening Polymerization. *J. Polym. Sci.: Part B: Polymer Physics*, **2001** 39, 1721-1729. DOI:10.1002/polb.1145
107. Nagy, L.; Vadkerti, B.; Lakatos, Cs.; Fehér, P.P.; Zsuga, M.; Kéki, S. Kinetically Equivalent Functionality and Reactivity of Commonly Used Biocompatible Polyurethane Crosslinking. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, 22, 4059. doi: 10.3390/ijms22084059
108. Nagy, L.; Nagy, M.; Vadkerti, B.; Daróczi, L.; Deák, Gy.; Zsuga, M.; Kéki, S. Designed Polyurethanes for Potential Biomedical and Pharmaceutical Applications: Novel Synthetic Strategy for Preparing Sucrose Containing Biocompatible and Biodegradable Polyurethane Networks. *Polymers* **2019**, 11, 825. DOI: 10.3390/polym11050825
109. Karger-Kocsis, J.; Kéki, S. Review of Progress in Shape Memory Epoxies and Their Composites. *Polymers* **2018**, 10, 34. <https://doi.org/10.3390/polym10010034>
110. Czifrák, K.; Lakatos, C.; Karger-Kocsis, J.; Daróczi, L.; Zsuga, M.; Kéki, S. One-Pot Synthesis and Characterization of Novel Shape-Memory Poly(ϵ -Caprolactone) Based Polyurethane-Epoxy Co-networks with Diels-Alder Couplings, *Polymers* **2018**, 10, 504. <https://doi.org/10.3390/polym10050504>
111. Güney, A.; Kiziltay, A.; Hasirci, N.; Tanir, T.E. Synthesis and characterization of polycaprolactone-based segmented Polyurethanes, *Turkish J. Chem.* **2019**, 43, 452–463. DOI: 10.3906/kim-1801-44
112. Lakatos, Cs.; Kordován, M. K.; Czifrák, K.; Nagy, L.; Vadkerti, B.; Daróczi, L.; Zsuga, M.; Kéki, S. Synthesis of Sucrose-HDI Cooligomers: New Polyols for Novel Polyurethane Networks. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, 23, 1444. DOI: 10.3390/ijms23031444
113. S.N. Vouyiouka, C.D. Papaspyrides, 4.34 - Mechanistic Aspects of Solid-State Polycondensation, *Polymer Science: A Comprehensive Reference*, Elsevier, **2012**, 857-874, DOI:10.1016/B978-0-444-53349-4.00126-6
114. <https://imagej.nih.gov/ij/> (**megtekintve :2023.01.06**)
115. Haeri, M.; Haeri, M. ImageJ Plugin for Analysis of Porous Scaffolds used in Tissue Engineering. *J. Open Res. Software*, **2015**, 3, p.e1. DOI: 10.5334/jors.bn