

УДК: 541.182.644

Термочутливі гідрогелі на основі кополімерів N-ізопропілакриламід та аліламінгідрохлориду

В.В. Коновалова¹, Ю.М. Самченко², Г.А. Побігай¹, С.А. Комарський², Т.П. Полторацька², А.Ф. Бурбан¹, З.Р. Ульберг²

¹Національний університет „Києво-Могилянська академія” (НаУКМА)

2, вул. Сковороди, Київ, Україна

² Інститут біологічної хімії імені Ф. Д. Овчаренка

42, бульв. Вернадського, Київ, Україна

Термочутливі гідрогелі синтезовані шляхом кополімеризації мономерів N-ізопропілакриламід та аліламінгідрохлориду. Показана можливість цілеспрямованого керування температурою фазового переходу гідрогелів за рахунок зміни їх складу та рН середовища. На основі температурних залежностей набрякання синтезованих гідрогелів розраховані значення середньої молекулярної маси між шийками полімеру (\bar{M}), а також параметр Флорі (χ).

Ключові слова: гідрогелі, термочутливість, рН-чутливість, параметр Флорі.

Полімери, здатні до значного водопоглинання, або тривимірно зшиті полімерні гідрогелі залишаються найбільш перспективними матеріалами біомедицинського призначення, що використовуються в системах контрольованої доставки ліків, біотехнології та для стабілізації колоїдних систем та ін. [1–3].

Особливо цікавими видаються термочутливі гідрогелі, що характеризуються різким переходом системи з набряклого до сколапсованого стану за температури фазового переходу (T_p) або так званої нижньої критичної температури розчинення (НКТР). Важливими характеристиками таких термочутливих матеріалів є температурний діапазон, в якому відбувається колапс сітки та швидкість відповіді системи на зовнішній вплив. Одним із найбільш вивчених термочутливих полімерів є полі-N-ізопропілакриламід (полі-NIPA) [3–7]. Гелі на його основі виявляють об'ємний фазовий перехід у водному середовищі в діапазоні температур 32–34 °С, дуже близькому до температури тіла людини. До недоліків гідрогелів на основі полі-NIPA відносять їхню погану механічну стійкість та незначну рН-чутливість. На T_p гідрогелю, що визначається гідрофільно-гідрофобним балансом макромолекулярної системи, можна впливати декількома способами: зміною іонної сили розчину [4], наявністю поверхнево-активних речовин [5] або включенням у полімерну структуру гідрогелю гідрофобних чи гідрофільних залишків [6, 7].

За рахунок введення в гідрогелеву структуру поліелектролітних ланок температурна чутливість може бути поєднана із рН чутливістю [8, 9], що сприяє цілеспрямованому керуванню їхніми властивостями. При цьому інкорпорування залишків, що містять слабо-кислотні групи, призводить до колапсування гідрогелю за нижчих рН, і навпаки, слабо-основні групи

в структурі полімеру підвищують рН фазового переходу.

Вплив температури та рН на фізико-хімічні властивості кополімеру NIPA з неіоногенними мономерами (акриламід, акрилонітрил і метилакрилат), а також з іоногенним кислотним мономером (акриловою кислотою) було детально проаналізовано нами в роботах [10, 11].

У зв'язку з цим представляє інтерес вивчення поведінки кополімеру NIPA з основним мономером аліламіном, що видається перспективним з погляду створення «розумних» рН- і термочутливих мембран, систем адресного введення лікарських засобів, сенсорів та датчиків тощо. В цій роботі розроблена методика синтезу рН- і термочутливих гідрогелів на основі N-ізопропілакриламід та аліламіну, а також досліджено вплив складу системи, температури та рН на динаміку фазових переходів отриманих гідрогелів. Відомо, що алілові мономери, на відміну від вінілових, полімеризуються з дуже малими виходами, що пояснюється високою стабільністю відповідного радикала та переважним перебігом побічних реакцій. У цій роботі відповідні кополімерні гідрогелі було синтезовано з використанням аліламінгідрохлориду.

Матеріали і методи

Для синтезу гідрогелів використовували реагенти виробництва Sigma-Aldrich. N-ізопропілакриламід попередньо перекристалізували з гексану. Аліламінгідрохлорид (ААН) синтезували таким чином. 30 г аліламіну розчиняли в 300 см³ абсолютного діетилового етеру. Розчин охолоджували до температури -15 °С і барботували через нього газоподібний хлороводень до величини рН 3,0. Білі кристали аліламінгідрохлориду відфільтровували та висушували у вакуумі. Структура отриманого продукту була доведена

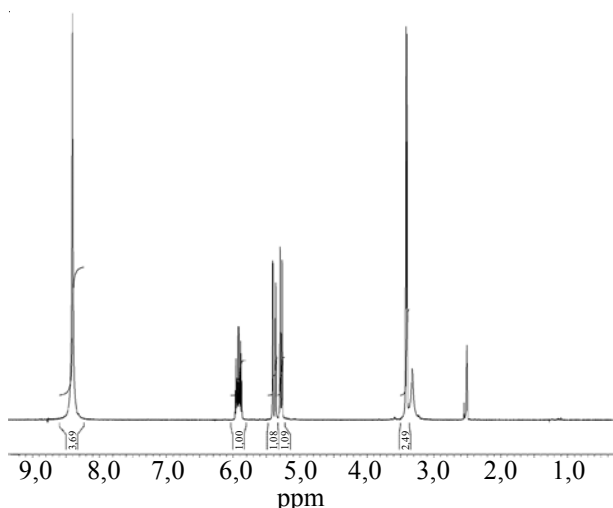


Рис. 1. Спектр ПМР аліламініггідрохлориду

методом ЯМР-спектроскопії з використанням спектрометра Bruker 400 МГц з ДМСО як розчинником (рис. 1). На відміну від непротонованого мономеру (див. спектральну базу даних органічних сполук SDBS, No. 4258HSP-00-733) протон аміногрупи проявляється у вигляді синглету з хімічним зсувом 1,29 м. д., для відповідного протона аліламініггідрохлориду характерний синглет за 8,4 м. д.

Зшиваючий агент *N,N*-метиленабісакриламід (МБА) та компоненти окисно-відновної ініціюючої системи використовували без попереднього очищення. Процес гелеутворення проводили за температури близько 0 °С в атмосфері аргону. Концентрацію аліламініггідрохлориду у суміші з *N*-ізопропілакриламідом варіювали в межах 0–40 % мас. Концентрація зшиваючого агента становила 0,125 % мас., а загальний вміст мономерів у гелеутворюючій композиції – 21 % мас.

Ступінь набрякання визначали за формулою:

$$Q = (m_n - m_c) / m_c,$$

де: m_n та m_c – маси рівноважно набряклого та висушеного зразка відповідно, при обчисленнях усереднювали результати 10 паралельних вимірювань. Розміри гідрогелевих зразків підбирали таким чином, щоб після висушування їх маса була однаковою та становила близько 1/500 від маси розчину, який їх оточує. Масу гідрогелевих зразків визначали із точністю до четвертого знака після коми. Дослідження ступеня набрякання кополімерних гідрогелів здійснювали за величин рН 1,68; 6,86 і 9,18 за температури 5–54 °С.

Результати та їх обговорення.

Як видно з рис. 2, синтезовані *N*-ізопропілакриламідні гідрогелі прогнозовано проявляють різкий фазовий перехід у діапазоні температур 32–35 °С, що узгоджується з літературними даними [4]. Максимальний ступінь набрякання при цьому дорівнює 16 г рідини на 1 г полімеру, а мінімальний близько 2 г/г.

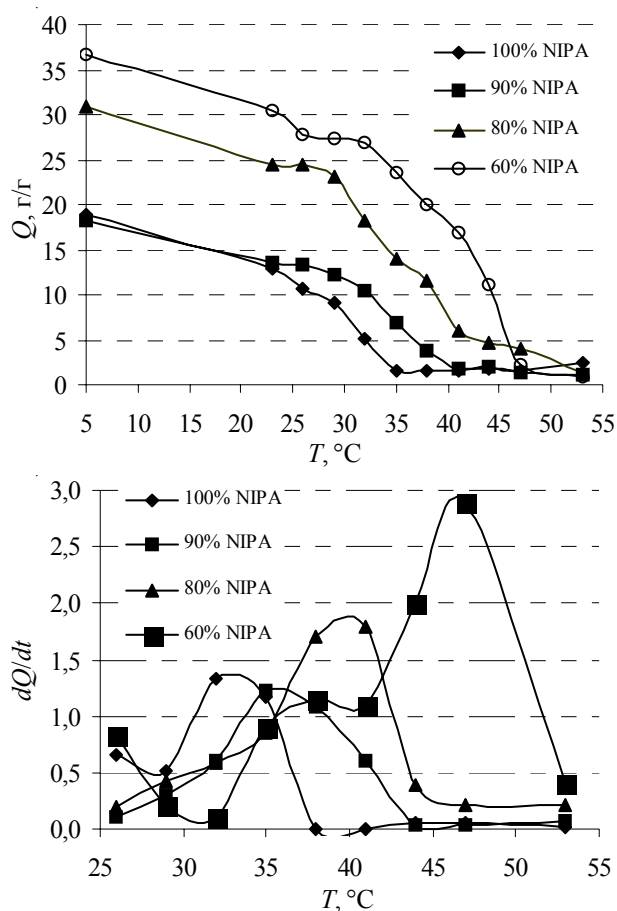


Рис. 2. Температурна залежність ступеня набрякання гідрогелів на основі NIPAA-AAAN за рН=6,86

Кополімеризація NIPAA з мономерами різної природи надає можливість цілеспрямовано змінювати температуру їх фазового переходу та істотно розширює межі їх використання. Так, додавання гідрофільних ланок приводить до зростання T_p , а гідрофобних – до зниження відповідного параметра [10]. Аліламін є мономером, що містить гідрофільні аміногрупи. Введення аліламініггідрохлориду в кількості 10 % у синтезовану суміш приводить до зміщення температурного діапазону фазового переходу до 35–37 °С. Ступінь набрякання їх при цьому змінюється неістотно. Подальше збільшення концентрації ААН до 20 та 40 % зміщує температурний діапазон фазового переходу до 39–41 та 47–49 °С відповідно. Коефіцієнти набрякання таких кополімерних гідрогелів також значно вищі, ніж гідрогелів на основі NIPAA. Максимальним ступенем набрякання (35 г/г) характеризуються гідрогелі складу NIPAA-AAAN = 3:2.

Коефіцієнт набрякання гідрогелів – важливий параметр, що визначає кількість розчинника у гідрогелі в стані рівноваги і є функцією структури полімерної сітки, ступеня зшивання, гідрофільності та ступеня дисоціації функціональних груп, що в свою чергу

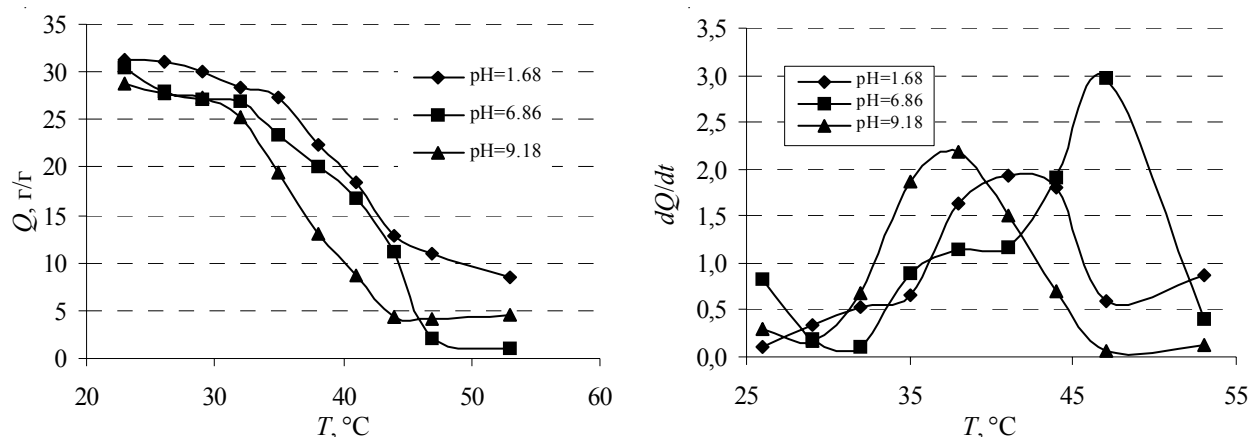


Рис. 3. Температурна залежність ступеня набрякання гідрогелів на основі NIPA-AAH (3:2) від рН

залежить від температури, іонної сили та рН навколишнього середовища. Ступінь набрякання гідрогенів на основі NIPA-AAH вивчали за рН 1,68; 6,86 і 9,18.

Коефіцієнт набрякання неіоногенних гомополімерів на основі NIPA майже не залежить від рН середовища. Результати наших досліджень показали, що кополімери NIPA-AAH, що містять 10, 20 і 30 % аліламіну також не проявляють істотної рН-чутливості.

В той же час, як видно з рис. 3, набрякання кополімерних гідрогелів складу NIPA-AAH = 3:2 уже залежить не тільки від температури, а й від величини рН середовища. Максимальне набрякання гідрогелів досягалося в кислому діапазоні рН, коли, завдяки електростатичному відштовхуванню між іонізованими NH_3^+ групами полімерні ланцюги перебувають у максимально розпрямленій конформації і створюються оптимальні умови для сольватації макромолекули. Навпаки, за лужних значень рН, набрякання гідрогелю досягає значно менших значень (залежно від температури – в 1,5–3,0 рази), що пояснюється стабілізацією системи за рахунок міжланцюгових водневих зв'язків з її переходом у більш компактну конформацію. В області низьких температур (до 25 °С) набрякання кополімерів мало залежить від рН. Більшу рН-чутливість гідрогелі проявляють за температур, вищих 40 °С. Крім того диференціальні криві температурної залежності набрякання від рН (рис. 3б) показують, що рН також зміщує температуру фазового переходу гідрогелю. В області нейтральних рН кополімери характеризуються найбільшою зміною ступеня набрякання та температурою колапсування 47–49 °С. Зміна рН як у бік лужних, так і в бік кислих значень призводить до зменшення температури фазового переходу (до $T_p = 41\text{--}42$ °С за рН=1,68 і $T_p = 38\text{--}39$ °С за рН=9,18).

Дослідження ступеня набрякання гідрогелів за різних температур і значень рН також використовували для визначення таких параметрів макромолекулярної матриці як середня молекулярна маса між поперечними зшиваннями (\bar{M}_c) і параметр Флорі (χ), що

описує взаємодію полімер–розчинник.

Згідно з теорією набрякання Флорі-Ренера, осмотичний тиск гідрогелю є сумою осмотичних тисків:

$$\Delta\mu = \Delta\mu_{\text{mix}} + \Delta\mu_{\text{el}} + \Delta\mu_{\text{ion}}, \quad (1)$$

де: $\Delta\mu_{\text{mix}}$ – осмотичний тиск, що виникає внаслідок змішування полімеру та розчинника; $\Delta\mu_{\text{el}}$ – осмотичний тиск, що виникає внаслідок переходу ланцюгів до більш видовженого стану та $\Delta\mu_{\text{ion}}$ – осмотичний тиск, що виникає внаслідок нерівномірного розподілу протіонів між гідрогелем і зовнішнім розчином.

$$\Delta\mu_{\text{mix}} = RT[\ln(1-v_{2m}) + v_{2m} + \chi v_{2m}^2], \quad (2)$$

де: R – газова стала; T – температура; v_{2m} – об'ємна частка полімеру в гідрогелі, що визначається як:

$$v_{2m} = \left[1 + \frac{(q_w - 1)p_{\text{polymer}}}{p_{\text{solvent}}} \right]^{-1}; \quad (3)$$

$q_w = \frac{\text{маса гідрогелю у розчині}}{\text{маса сухого гідрогелю}}$; ρ – густина полімеру

та розчинника.

Осмотичний тиск, що виникає внаслідок переходу ланцюгів до більш видовженого стану:

$$\Delta\mu_{\text{el}} = RT \left[\frac{(1 - \frac{2}{\Phi}) V_1 p v_{2r}^{2/3} v_{2m}^{1/3}}{M_c} \right], \quad (4)$$

де: $\Phi = 4$ – кількість зшиваючих ланок; V_1 – молярний об'єм розчинника, що для води становить 18 $\text{см}^3/\text{моль}$; v_{2r} – об'ємна частка полімеру в гідрогелі після його приготування, що обраховується як:

$$v_{2r} = \left[1 + \frac{(q_f - 1)p_{\text{polymer}}}{p_{\text{solvent}}} \right]^{-1}, \quad (5)$$

$q_f = \frac{\text{маса гідрогелю після підготовки}}{\text{маса сухого гідрогелю}}$.

Осмотичний тиск, що виникає внаслідок нерівно-

Таблиця. Значення параметра χ та M_c для гідрогенлів NIPA-ААН

Гідрогель	Температура, °C	χ	M_c	R^2
NIPA-ААН (9:1)	23	0,5278	50 000	0,99
	38	0,7396	323	0,96
NIPA-ААН (3:2)	23	0,5196	143 000	0,97
	38	0,5225	100 000	0,99
	50	0,552	20 000	0,87

мірного розподілу протіонів між гідрогелем і зовнішнім розчином розраховується як:

$$\Delta\mu_{ion} = -V_1RT \left(\frac{i^2 V_{2m}^2 f_c^2}{4IV_r^2} \right), \quad (6)$$

де: I – іонна сила розчину, що для рН 1,68; 6,86 і 9,18 становила 0,05; 0,10 і 0,03 моль/дм³ відповідно;

V_r – молярний об’єм полімеру розраховували як:

$$V_r = \frac{M_{NIPA}(1-f_c) + M_{AA} \cdot f_c}{\rho_{polymer}},$$

де: f_c – мольна частка іонних груп в аліламіні.

Ступінь іонізації i розраховували як:

$$i = \frac{K_a}{10^{-pH} + K_a} \quad (\text{для аліламіну } K_a = 2 \cdot 10^{-10}).$$

Коли гідрогель набукає до стану, рівноважного з чистим розчинником, активність розчинника у гідрогелі буде рівною активності розчинника у чистому розчиннику (тобто одиниці). Отже, хімічний потенціал розчинника у гідрогелі дорівнюватиме нулю. З рівнянь 1, 2, 4 та 6 рівняння рівноваги можна записати як:

$$\left[\frac{K_a}{10^{-pH} + K_a} \right]^2 \frac{V_1 f_c^2}{4IV_r^2} - v_{2m}^{-2} \ln(1-v_{2m}) - v_{2m}^{-1} = \chi + \frac{(1-\frac{2}{\phi})V_1 \rho_2 V_{2r}^{2/3} v_{2m}^{-5/3}}{M_c}.$$

Це рівняння можна подати у вигляді залежності: $A = \chi + B/M_c$ і, побудувавши графік залежності в

координатах А–В, визначити параметр Флорі та середню M_c між зшиваннями полімеру (рис. 4).

Аналізуючи дані, подані в таблиці, бачимо, що для гідрогелю складу NIPA-ААН (9:1) за підвищення температури спостерігається зміна якості розчинника. Адже, як відомо, значення параметра $\chi < -0,5$ свідчить про сильну взаємодію макромолекул полімеру з розчинником, тобто про сольвофільність матеріалу, а $\chi > 0,5$ вказує на його сольвофобність. Так у нашому випадку, гідрогель з вмістом термочутливих ланок 90 % змінює χ з 0,5 до 0,7 при переході від температури 23 до 38 °C. Крім того, M_c при цьому зменшується в 150 разів! Такий ефект можна пояснити зростанням гідрофобно-гідрофобних взаємодій між макромолекулами та додатковим зшиванням гідрогелю за рахунок водневих зв’язків. Зі зменшенням вмісту гідрофобних ізопропілакриламідних ланок до 60 % погіршення якості розчинника спостерігається у значно меншій мірі навіть за підвищення температури до 50 °C, хоча і при цьому величина M_c знижується у 5–7 разів, що і проявляється у переході гідрогелю у сколапсований стан при нагріванні вище НКТР.

Висновки.

В даній роботі термо- та рН чутливі гідрогелі були синтезовані шляхом кополімеризації мономерів N-ізопропілакриламід та аліламінігдрохлориду. Показана можливість цілеспрямованого керування температурою фазового переходу гідрогелів за рахунок зміни

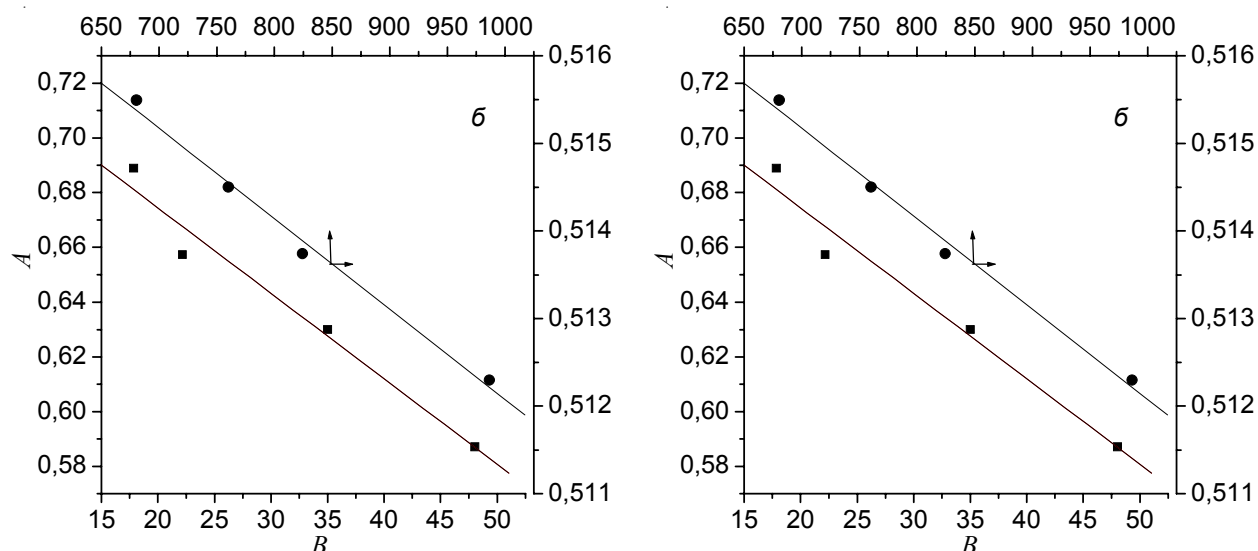


Рис. 4. Визначення параметру χ і M_c для гідрогелів (■) NIPA-ААН (9:1) та (●) NIPA-ААН (3:2) за температури 23 (а) та 38 °C (б)

їх складу та рН середовища. Так, збільшення масової частки гідрофільного аліламіну з 10 до 60 % приводить до зміщення температури фазового переходу гідрогелю з 35 до 47 °С. Найбільшу рН чутливість проявляють гідрогелі складу NIPAA-AAH (3:2). На основі температурних залежностей набрякання синтезованих гідрогелів розраховані значення середньої молекулярної маси між зшиваннями полімеру (\bar{M}_c), а також параметр Флорі (χ). Встановлено, що збільшення вмісту гідрофільної складової (AAH) у кополімері приводить до зростання \bar{M}_c , а зростання температури, навпаки,

до зменшення вказаного параметра. Параметр Флорі (χ) зростає з підвищенням температури та з ростом вмісту NIPAA у кополімерних гідрогелях, що свідчить про посилення гідрофобних взаємодій.

Синтезовані «розумні» гідрогелеві системи можуть застосовуватись для створення носіїв лікарських препаратів, мембран, різноманітних сенсорів і датчиків, що здатні різко змінювати свої експлуатаційні параметри під впливом незначних змін у навколишньому середовищі.

Література

1. Spizzirri U.G., Altimari I., Puoci F., Parisi O.I., Iemma F. // Carbohydrate Polymers. – 2011. – **84**, Issue 1. – P. 517-523.
2. Velthoen I., Beek J., Dijkstra P. // Reactive and Functional Polymers. – 2011. – **71**, Issue 3. – P. 245-253.
3. Caykara T. // J. of Applied Polymer Sci. -2004. – **92**, Issue 2. – P. 763-769.
4. Inomata H., Goto S., Otake K., Saito S. // Langmuir. – 1992. – V.8. – P.687-90.
5. Meewes M., Ricka J., Desilva M., Nyffenegger R., Binkert T. // Macromolecules. – 1991. – V. 24. – P. 5811-6.
6. Tasdelen B., Kayaman-Apohan N., Baysal M. // J. of Applied Polymer Sci. -2005. – **97**, Issue 3. – P. 1115-1124.
7. Maeda Y., Yamamoto H., Ikeda I. // Langmuir. – 2001. – V.17. – P. 6855-9.
8. Bishta H., Wanb L., Maob G., Oupicky D. // Polymer. - 2005. – V. 46. – P. 7945-7952.
9. Dautzenberg H., Gao Y. B., Hahn M. // Langmuir. – 2000. – V.16. – P. 9070-81.
10. Самченко Ю.М., Коновалова В.В., Коротич Е.И., Полторацкая Т.П., Побегай А.А., Ульберг З.Р. // Доп. НАН України. – 2011. – № 8. – С. 123-129.
11. Побігай Г.А., Коновалова В.В., Самченко Ю.М., Чикета О.О., Бурбан А.Ф., Ульберг З.Р. // Полімер журн. – 2011. – **33**, № 2. – С. 175-180.

Надійшла до редакції 25 січня 2012 р.

Термочувствительные гидрогели из сополимеров N-изопропилакриламида и аллилимингидрохлорида

В.В. Коновалова¹, Ю.М. Самченко², А.А. Побегай¹, С.А. Комарский², Т.П. Полторацкая², А.Ф. Бурбан¹, З.Р. Ульберг²

¹Национальный университет „Киево-Могилянская академия” (НаУКМА)

2, ул. Сковороды, Киев, Украина

²Институт биocolлоидной химии имени Ф.Д. Овчаренка НАН Украины

42, бульв. Вернадского, Киев, Украина

Термочувствительные гидрогели синтезированы путем сополимеризации мономеров N-изопропилакриламида и аллиламингидрохлорида. Показана возможность изменения температуры фазового перехода гидрогелей за счет изменения их состава и pH среды. на основании температурных зависимостей набухания синтезированных гидрогелей рассчитаны средняя молекулярная масса между узлами сшивки полимера (\bar{M}_c), а также параметр Флори (χ).

Ключевые слова: гидрогели, термочувствительность, pH-чувствительность, параметр Флори.

Thermo-sensitive hydrogels based on N-isopropilacrylamide and allylamine copolymers

V. Konovalova¹, Yu. Samchenko², A. Pobegay¹, S. Komarsky², T. Poltoratskaya², A. Burban¹, Z. Ulberg²

¹National University of Kiev-Mohyla Academy

2, Skovorody str., Kyiv, Ukraine

²Institute of Biocolloid Chemistry NAS of Ukraine

42, Vernadsky av., Kyiv, Ukraine

Thermo-sensitive hydrogels were synthesized by copolymerization of N-isopropilacrylamide and allylamine hydrochloride. The possibility to change directly of transition temperature by variation of hydrogel content and pH has been shown. The equilibrium swelling values at different pH and temperature were used to determine the molecular weight between crosslinks (\bar{M}_c) and parameter Flory (χ).

Key words: hydrogel, thermo sensitivity, pH-responsive, parameter Flory.