

УДК 541.182.644

© 2011

Ю. М. Самченко, В. В. Коновалова, Е. И. Коротич,
Т. П. Полторацкая, А. А. Побегай, А. Ф. Бурбан, З. Р. Ульберг

Термочувствительные сополимерные гидрогели с регулируемой температурой фазового перехода

(Представлено членом-корреспондентом НАН Украины Л. Ф. Суходубом)

Розроблено методи отримання термочувливих співполімерних гідрогелів на основі N-ізопропілакриламідів і мономерів акрилового ряду (акриламід, акрилонітрил, акрилова кислота та метилакрилат). Досліджено механізми термоіндукованих фазових переходів у гідрогелевих матрицях та закономірності термоіндукованого вивільнення модельних сполук і лікарських препаратів (аніліну, новокаїну та диклофенак натрію) із них.

Полимеры на основе N-изопропилакриламида (НИПАА) являются одними из наиболее многообещающих термочувствительных материалов, характеризующихся фазовым переходом в водной среде при температуре, близкой к температуре человеческого организма. Это объясняется тем, что нижняя критическая температура смешения (НКТС) для НИПАА составляет 32 °С. Водные растворы линейных полимеров на основе НИПАА гомогенны при комнатной температуре, а соответствующие полимерные цепи выпрямлены. Однако при повышении температуры выше НКТС раствор становится мутным из-за агрегирования и осаждения полимера. Указанный фазовый переход является обратимым и может инициироваться в ту или другую область небольшими температурными изменениями вблизи НКТС. Близость НКТС к температуре человеческого организма обуславливает интерес исследователей к данному объекту, поскольку создается возможность для получения биомедицинских материалов, адресно и управляемо высвобождающих инкорпорированные в них лекарственные соединения [1].

Механизм фазового перехода объясняют гидратацией/дегидратацией полимерных цепей. При комнатной температуре молекулы воды связаны с амидными группами полиНИПАА посредством водородных связей, в связи с чем гидратированные полимерные цепи находятся в растворе. При повышении температуры хаотичные термоинициированные колебания молекул ослабляют водородные связи, молекулы воды мигрируют из полимера, снижая гидратацию полимерных цепей. Гидрофобная природа полимерных цепей становится доминирующей и вызывает осаждение полимера.

Для сшитых полимеров НИПАА (а также сополимеров на его основе) при температуре ниже НКТС характерно образование водородных связей с участием гидрофильных функциональных групп (приводящих к увеличению сорбции воды), которые ослабевают при температуре выше НКТС, при этом гидрофобные взаимодействия усиливаются. Отметим, что углеводородный скелет макромолекулы и изопропиловые функциональные группы ассоциируют; это вызывает внутри- и межмолекулярную агрегацию макромолекул. Наблюдающееся изменение конформации макромолекулы (из набухшей глобулы в компактный клубок) приводит к вытеснению молекул воды из гидрогеля и, как следствие, к его коллапсу.

Температура фазового перехода НИПАА определяется балансом между его гидрофильностью и гидрофобностью и, следовательно, может смещаться в ту или иную область при

его сополимеризации с гидрофильными и гидрофобными мономерами [2]. Помимо гидрофильно-гидрофобного баланса сополимера данная температура может регулироваться под влиянием изменения рН [3], химического состава раствора, в котором происходит набухание (присутствие гидрохинона, ПАВ и др.) [4], а также кислотно-основных характеристик сополимера [5] и некоторых других факторов.

Дискуссионным остается вопрос о том, чем определяется дискретность или непрерывность наблюдающегося в случае полимеров на основе НИПАА термоиндуцированного фазового перехода [6]. В научной литературе приводятся примеры как резкого дискретного перехода [7, 8], так и монотонного непрерывного снижения степени набухания при повышении температуры [9]. Ранее было показано [10], что с уменьшением частоты сшивки в гидрогеле на основе НИПАА наблюдается трансформация непрерывного фазового перехода в дискретный. Согласно представлениям, приведенным в публикации [11], для неионизированного геля на основе НИПАА характерен непрерывный фазовый переход, а для ионизированного геля — дискретный. Математическому моделированию этих процессов посвящено ряд публикаций [например, 6, 12], однако до конца данный вопрос не выяснен.

Применительно к сшитым сополимерам НИПАА с акриламидом (АА), согласно данным статьи [13], наблюдался только непрерывный фазовый переход, что объясняется уменьшением агрегации дегидратированных звеньев НИПАА при повышенной температуре, когда они разделены звеньями гидрофильного АА, вследствие чего гидрофобные взаимодействия между ними ослаблены.

Авторами настоящего сообщения разработаны методы получения термочувствительных гидрогелей на основе сополимеров НИПАА с мономерами различной природы, а также исследованы механизмы наблюдающихся фазовых переходов.

Экспериментальная часть. Использовались реагенты производства фирмы “Сигма”. Акриловую кислоту (АК) перегоняли, а затем подвергали дробной кристаллизации. Акрилонитрил (АН) промывали от ингибиторов полимеризации, а затем перегоняли. Метилакрилат (МА) перегоняли в вакууме. НИПАА перекристаллизовывали из гексана. Акриламид и метилен-бис-акриламид использовали без дополнительной очистки, также как компоненты окислительно-восстановительной смеси — персульфат аммония и тетраметилэтилендиамин. Гелеобразование мономеров осуществляли в водной среде, в атмосфере аргона при 0 °С (на ледяной бане). Концентрация сшивающего агента составляла 0,06%, а концентрация компонентов иницирующей смеси — 0,5%. Сополимерные гидрогели были получены в максимально широком концентрационном диапазоне, определяющем взаимную растворимость компонентов.

Результаты и их обсуждение. Показано, что частота сшивки для сополимерного гидрогеля на основе НИПАА и АК (с соотношением полимерных звеньев 9 : 1) существенным образом влияет на степень набухания гидрогелей. Так, при температуре ниже температуры фазового перехода с увеличением концентрации сшивающего агента в четыре раза (от 0,05 до 0,20%) степень набухания уменьшается почти в два раза (от 17 до 11 г/г при температуре около 10 °С). Это объясняется снижением свободного объема внутри геля при увеличении частоты сшивки, который может занимать вода, и уменьшением пор в гидрогелях, что приводит к снижению сорбционной способности. Набухание почти полностью дегидратированных сеток при температуре выше НКТС оказывается практически независимым от частоты сшивки. Следовательно, можно сделать вывод, что частота сшивки существенно влияет на набухания гидрогелей при температуре ниже НКТС, но не влияет на температуру фазового перехода в полимерном гидрогеле и на набухание при температуре выше НКТС.

Гидрогели на основе гомополиакриловой кислоты не проявляют термоиницированного фазового перехода, но их набухание сильно зависит от рН окружающей среды: они набухают при щелочном и нейтральном рН и коллапсируют при кислом рН. При этом набухание гидрогелей при рН 9,18 на два порядка превосходит соответствующие параметры при рН 1,68. Указанный эффект объясняется происходящей ионизацией карбоксильных групп и их взаимным электростатическим отталкиванием, которое приводит к раздвижению макромолекулярных цепей. Согласно представлениям Р. Флори (1953), с увеличением количества ионных групп в гидрогеле значительно повышается поглощающая способность, что объясняется одновременным возрастанием количества противоионов внутри гидрогеля, создающих дополнительное осмотическое давление, и, как следствие, набухание гидрогелей.

Для гомополимеров на основе НИПАА степень набухания не зависит (в пределах погрешности измерения) от величины рН, однако существенно зависит от температуры, претерпевая фазовый переход в коллапсированное состояние с приблизительно 50-кратным уменьшением набухания при нагревании выше 32–35 °С.

В случае сополимерных гидрогелей на основе НИПАА и АК была продемонстрирована зависимость степени набухания уже от двух параметров: величины рН и температуры. Величина заряда функциональных групп сополимерной макромолекулы оказывает заметное влияние на их набухание при различных температурах, и, как результат, в нейтральной и щелочной среде температурная зависимость набухания практически не проявляется, тогда как в кислой среде отчетливо наблюдается вплоть до 30%-го содержания звеньев НИПАА в гидрогеле.

Интересно, что по мере замещения звеньев НИПАА звеньями АК наблюдается переход от дискретного фазового перехода (при концентрациях 60–100% NIPAAm) к плавному фазовому переходу (при концентрациях 30–40% NIPAAm). При этом температура фазового перехода по мере замещения звеньев НИПАА неионизированными звеньями АК (рН 1,68) смещается примерно на 10 °С — от 35 °С (100% NIPAAm) до 25 °С (60% NIPAAm) (рис. 1, а).

Сополимеризация НИПАА с неионогенными мономерами различной природы (АА, АН, МА) также позволяет в широких пределах варьировать температуру наблюдающегося фазового перехода между набухшим и коллапсированным состоянием.

Так, например, при сополимеризации НИПАА с гидрофильным АА температура фазового перехода смещается на 20–30 °С в область повышенных температур, достигая 60 °С в случае гидрогелевого сополимера, содержащего 80% звеньев НИПАА и 20% звеньев АА (см. рис. 1, б). Температура фазового перехода зависит от соотношения сополимерных звеньев и составляет приблизительно 32, 45 и 60 °С для гидрогелей, содержащих 100, 90 и 80% NIPAAm соответственно.

При дальнейшем замещении звеньев НИПАА звеньями АА наблюдается монотонное увеличение набухания на фоне трансформации фазового перехода из дискретного (при концентрациях 100–80 % NIPAAm) в непрерывный (при содержании 70–30% NIPAAm). По мере введения гидрофильных звеньев АА в области температур выше 30 °С набухание сополимеров с увеличением содержания звеньев более гидрофильного АА возрастает, причем набухание гомополиакриламидного геля в 50–60 раз превосходит набухание гидрогеля на основе НИПАА. Отметим, что при температурах ниже НКТС набухание всех исследованных сополимерных гидрогелей выше, чем у гомополимерных гелей на основе АА или НИПАА, по-видимому, вследствие того, что при этом создаются предпосылки для повышенной сольватации как гидрофобных (НИПАА), так и гидрофильных (АА) участков макромолекулы.

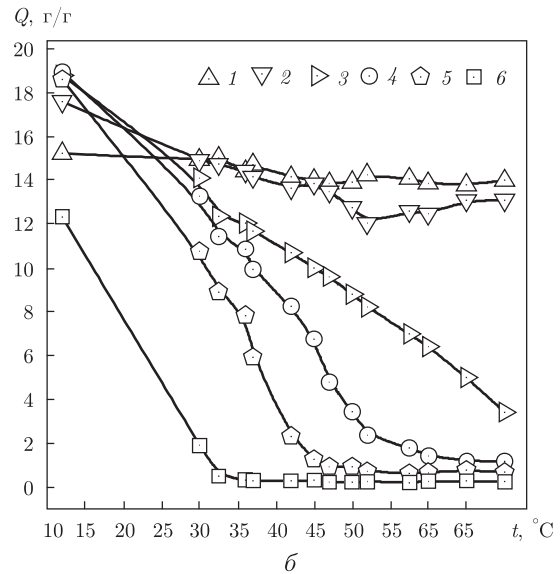
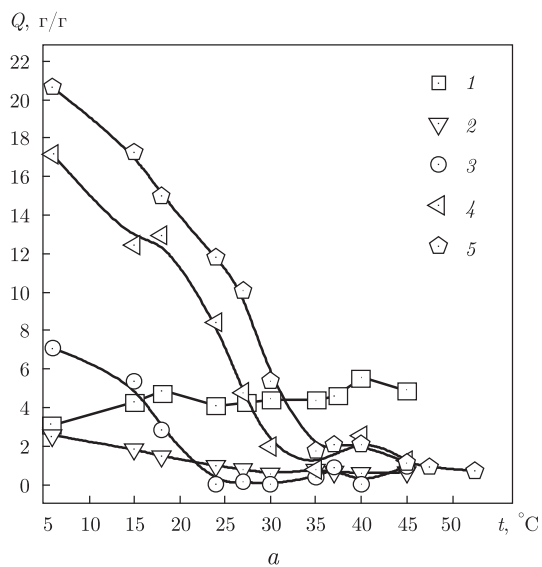


Рис. 1. Набухание сополимерных гидрогелей на основе НИПАА и АК (рН 1,68) (а: 1 – 0% NIPAAm; 2 – 40% NIPAAm; 3 – 60% NIPAAm; 4 – 80% NIPAAm; 5 – 100% NIPAAm); НИПАА и АА (б: 1 – 20% NIPAAm; 2 – 40% NIPAAm; 3 – 70% NIPAAm; 4 – 80% NIPAAm; 5 – 90% NIPAAm; 6 – 100% NIPAAm) при разных температурах

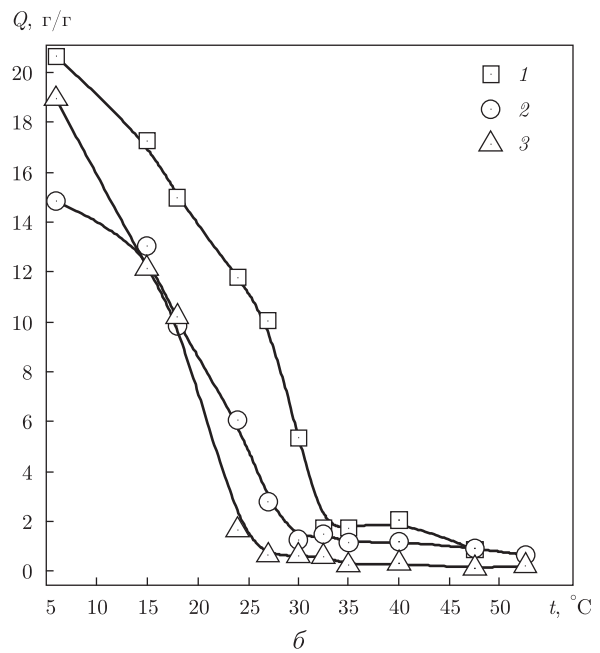
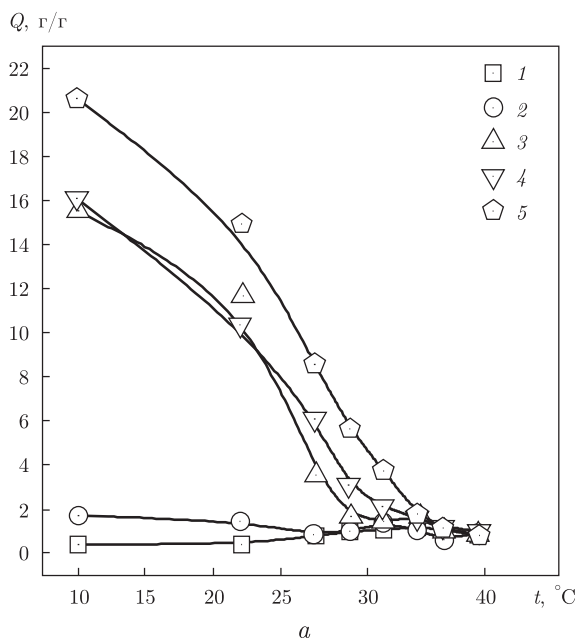


Рис. 2. Набухание сополимерных гидрогелей на основе НИПАА и АН (а: 1 – 60% NIPAAm; 2 – 70% NIPAAm; 3 – 80% NIPAAm; 4 – 90% NIPAAm; 5 – 100% NIPAAm); НИПАА и МА (б: 1 – 100% NIPAAm; 2 – 80% NIPAAm; 3 – 60% NIPAAm) при разных температурах

Для гидрогелевых сополимеров НИПАА с АН (рис. 2, а) характерно (в температурном диапазоне от 10 до 30 °С) снижение степени набухания с увеличением содержания гидрофобных звеньев АН, после чего наблюдается ее стабилизация на уровне 1–2 г/г (для гидро-

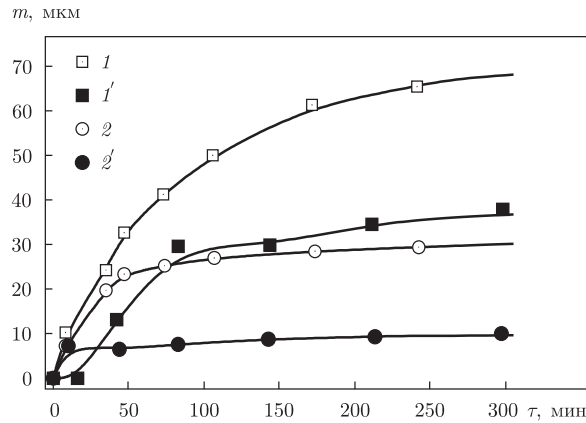


Рис. 3. Кинетика высвобождения при разных температурах новокаина (1 — 18 °C; 1' — 45 °C) и анилина (2 — 18 °C; 2' — 45 °C) из сополимерных гидрогелей с содержанием 18,4% НИПАА и 0,8% АК

гелей с содержанием АН свыше 30% — около 2 г/г). Температура термоиндуцированного фазового перехода при этом снижается от 35 до 30 °C.

В случае сополимеризации НИПАА с еще более гидрофобным, чем АН, МА (см. рис. 2, б), температура термоиндуцированного дискретного фазового перехода снижается в еще большей степени и составляет 30 и 27 °C для гидрогелей с содержанием МА 20 и 40% соответственно.

Применительно к получению разделительных мембран, чья проницаемость регулируется одновременно посредством варьирования рН и температуры, сополимерные гидрогели с соотношением звеньев НИПАА : АК 9 : 1 представляются наиболее многообещающими. Так, было продемонстрировано, что водопроницаемость указанных мембран зависит от обоих исследованных параметров (величина водопроницаемости в кислой среде существенно ниже и проявляется отчетливый температурный перегиб в области температур от 30 до 35 °C).

Также было продемонстрировано, что эффективность сорбции лекарственных препаратов (и соответствующие коэффициенты распределения для систем гидрогель — вода) при температуре ниже НКТС примерно в два раза выше, чем при температуре человеческого тела. Это объясняется тем, что количество сорбированного вещества напрямую зависит от объема гидрогелевой макромолекулы, а также размера пор, а эти параметры уменьшаются при повышении температуры выше НКТС. Скорость высвобождения при 37 °C, напротив, значительно ниже, в результате чего обеспечивается существенно более плавное и равномерное пролонгированное высвобождение. Так, применительно к новокаину (рис. 3), при 18 °C за 1 и 5 ч высвободилось 37 мкг (15%) и 68 мкг (28%) сорбированного лекарственного препарата, тогда как при 45 °C — примерно в два раза меньше, 20 мкг (8%) и 37 мкг (15%) соответственно. В случае высвобождения анилина различие в скорости высвобождения достигает еще больших значений. Так, при 18 °C за 1 и 5 ч высвободилось 24 мкг (10%) и 30 мкг (13%), а при 45 °C — 7 мкг (3%) и 10 мкг (4%) соответственно.

Так как диффузия лекарственных препаратов осуществляется через их поровое пространство, то она увеличивается с ростом диаметра пор при снижении температуры. Соответственно, при температуре выше НКТС наступает коллапс полимерной матрицы, сжатие транспортных пор, и, как следствие, замедление высвобождения лекарственных препаратов.

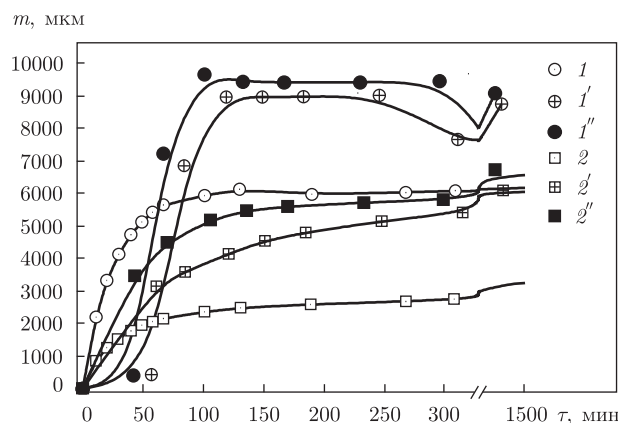


Рис. 4. Кинетика высвобождения при разных температурах анилина (1 – 6 °С; 1' – 20 °С; 1'' – 41 °С) и диклофенак натрия (2 – 6 °С; 2' – 20 °С; 2'' – 41 °С) из сополимерных гидрогелей с содержанием 19% НИПАА и 1% АК

Описанный выше механизм выполняется только тогда, когда все молекулы лекарственного препарата химически связаны с активными центрами гидрогеля (в данном случае, с карбоксильными группами). При увеличении концентрации лекарственных препаратов в гидрогеле (рис. 4), когда их количество превышает количество сорбционных центров, избыток молекул лекарств уже химически не связан с активными карбоксильными группами гидрогеля, а просто растворен в сольватных оболочках полимерной матрицы. При повышении температуры выше НКТС наблюдается коллапс геля со спонтанным выталкиванием сорбированного раствора, содержащего лекарственные препараты. Следовательно, два разных механизма сорбции приводят к различию в механизмах десорбции.

Так, на начальном этапе происходит высвобождение химически связанного лекарственного препарата, поэтому количество десорбированного вещества увеличивается со снижением температуры (см. рис. 4). Приблизительно через 1 ч, когда происходит фазовый переход из набухшего в коллапсированное состояние, наблюдается спонтанное выталкивание лекарственного препарата, растворенного в сольватных оболочках полимерной матрицы. Так как в данном случае количество препарата, растворенного в полимерной матрице, в несколько раз (приблизительно в 10 раз для анилина и в 4 раза для диклофенака натрия) превышает количество химически связанного препарата, то это приводит к изменению характера диффузии и увеличению количества высвободившегося лекарственного препарата с повышением температуры.

Таким образом, проведенные исследования позволили разработать методы синтеза термочувствительных сополимерных гидрогелей на основе НИПАА и ряда гидрофильных и гидрофобных акриловых мономеров (акриламид, акрилонитрил, акриловая кислота и метилакрилат) и изучить природу присущих им фазовых переходов, а также их разделительные и диффузионные параметры.

1. Валув Л. И., Валужева Т. А., Валув И. Л., Платэ Н. А. Полимерные системы для контролируемого выделения биологически активных соединений // Успехи биол. химии. – 2003. – **43**. – С. 307–328.
2. Zhang Y., Yang W., Wang Ch. et al. Thermosensitive nanocontainers prepared from poly(N-isopropylacrylamide-co-N-(hydroxylmethyl) acrylamide)-g-poly(lactide) // J. Nanosci. and Nanotechnol. – 2006. – **6**. – P. 1–6.
3. Chen H., Gu Y., Hub Y., Qian Z. Characterization of pH – and temperature – sensitive hydrogel nanoparticles for controlled drug release // J. Pharm. Sci. Technol. – 2007. – **61**, No 4. – P. 303–313.

4. Suzuki Y., Tomonaga K., Kumazaki M., Nishio I. Change in phase transition behavior of an NIPA gel induced by solvent composition: hydrophobic effect // *Polym. Gels and Networks*. – 1996. – **4**, No 2. – P. 129–142.
5. Tuncer C. Effect of maleic acid content on network structure and swelling properties of poly(N-isopropylacrylamide-co-maleic acid) polyelectrolyte hydrogels // *J. Appl. Polym. Sci.* – 2004. – **92**. – P. 763–769.
6. Chi W., Shuiqin Z. Volume phase transition of swollen gels: discontinuous or continuous? // *Macromolecules*. – 1997. – **30**. – P. 574–576.
7. Tanaka T., Sato E., Hirokawa Y., Hirotsu S. Critical kinetics of volume phase transition of gels // *Phys. Rev. Lett.* – 1985. – **55**. – P. 2455–2458.
8. Hirose Y., Hirokawa Y., Tanaka T. Phase transition of submicron gel beads // *Macromolecules*. – 1987. – **20**. – P. 1342–1344.
9. Yu H., Grainger D. W. Amphiphilic thermosensitive N-isopropylacrylamide terpolymer hydrogels prepared by micellar polymerization in aqueous media // *Ibid.* – 1994. – **27**. – P. 4554–4560.
10. Li Y., Tanaka T. J. Study of the universality class of the gel network system // *J. Chem. Phys.* – 1989. – **90**. – P. 5161–5166.
11. Hirotsu S. Phase transition of a polymer gel in pure and mixed solvent media // *J. Phys. Soc. Jap.* – 1987. – **56**. – P. 233–242.
12. Hua L., Xiaogui W. Multiphysics modeling of volume phase transition of ionic hydrogels responsive to thermal stimulus // *Macromolec. Biosci.* – 2005. – **5**, No 9. – P. 904–914.
13. Tuncer C., Simin K., Goekhan D. Thermosensitive poly(N-isopropylacrylamide-co-acrylamide) hydrogels: synthesis, swelling and interaction with ionic surfactants // *Europ. Polym. J.* – 2006. – **42**. – P. 348–355.

*Институт биокolloидной химии
им. Ф.Д. Овчаренко НАН Украины, Киев
НУ “Киево-Могилянська академія”*

Поступило в редакцію 25.01.2011

**Yu. M. Samchenko, V. V. Konovalova, O. I. Korotych, T. P. Poltoratskaya,
G. A. Pobigay, A. F. Burban, Z. R. Ulberg**

Thermosensitive copolymeric hydrogels with the regulated temperature of a phase transition

The work is devoted to the methods of obtaining the thermosensitive copolymeric hydrogels based on the NIPAAm with acrylic acid and its derivatives such as acrylamide, acrylonitrile, and methylacrylate. The mechanisms of thermoinitiated phase transitions in hydrogel matrices and the regularities of the thermoinitiated release of model compounds and drugs (aniline, novocaine, and sodium diclofenac) from copolymeric hydrogel are investigated.