

MELINA T.
KALAGASIDIS KRUŠIĆ
BILJANA NIKOLIĆ
JOVANKA M. FILIPOVIĆ

Univerzitet u Beogradu,
Tehnološko–metalurški fakultet,
Beograd

NAUČNI RAD

547.391.1 + 547.462.3:541.132.4

SEMI-INTERPENETRIRAJUĆE MREŽE NA BAZI POLIAKRILAMIDA I POLI(ITAKONSKE KISELINE)

U ovom radu sintetisane su semi-interpenetrirajuće mreže (semi-IPM) na bazi poliakrilamida (PAAm) i poli(itakonske kiseline) (PIK). Korišćene su dve različite tehnike sinteze sa različitim masenim odnosom komponenata u polaznoj smeši. Mreže su karakterisane merenjem ravnotežnog stepena bubrenja u puferskim rastvorima različite pH vrednosti, od 2.24 do 8.09, kao i na različitim temperaturama, pri čemu je temperatura varirana od 10 do 54°C. Povećanjem koncentracije itakonske kiseline u mreži povećava se sadržaj karboksilnih grupa i bubrenje pri višim pH vrednostima, dok je pri nižim pH bubrenje semi-IPM manje u odnosu na čist PAAm gel. Poređenjem vrednosti ravnotežnih stepena bubrenja uočava se da u kiseloj sredini semi-IPM-I više bubre u odnosu na semi-IPM-II, dok je u baznoj sredini uočeno suprotno ponašanje. Pri porastu temperature semi-IPM dolazi do porasta stepena bubrenja.

Hidrogelovi su umreženi hidrofилни polimeri koji bubre u vodi i organskim rastvaračima, ali se ne rastvaraju u njima [1–3]. Imaju sposobnost upijanja velikih količina vode ili drugih bioloških tečnosti, kao i materija koje su rastvorene u njima. Zavisno od vrste monomera koji grade hidrogelove dobijaju se različite strukture koje se specifično ponašaju i samim tim se koriste u različite svrhe. Mreže se mogu dobiti polazeći od homo- ili kopolimera koji su umreženi fizičkim ili hemijskim vezama.

Na bubrenje gela najviše utiče stepen umreženja i hemijska struktura, odnosno hidrofилnost polimernih lanaca.

Ovi materijali su vrlo značajni u medicini i farmaciji jer su zbog nekih fizičkih svojstava, kao npr. veliki sadržaj vode, meka i elastična konzistencija, kao i mali površinski napon između graničnih površina u odnosu na vodu i biološke tečnosti, vrlo slični živim tkivima.

Hidrogelovi se koriste kao nosači za kontrolisano otpuštanje lekova, radi zaštite osetljivih terapijskih sredstava do trenutka njihovog otpuštanja sa nosača. Za ovu primenu je potrebno odabrati odgovarajući način sinteze koji omogućuje da:

- dobijeni polimer zadržava svoja svojstva u vodi,
- ima preciznu geometrijsku konfiguraciju za zahtevanu upotrebu,
- ima potrebnu mehaničku jačinu.

Željena mehanička svojstva hidrogelova mogu se postići povećanjem stepena umreženja, pri čemu se dobija čvršći gel, ali se povećava krtošć. Za optimalni stepen umreženja se dobija hidrogel koji je dovoljno jak, a pri tome mreža zadržava potrebna elastična svojstva.

Mehanička svojstva hidrogelova se mogu poboljšati sintezom tzv. interpenetrirajućih polimernih mreža (IPM) [4]. IPM se dobijaju iz bar dva monomera koji se

umrežavaju jedan u prisustvu drugog. Drugi tip interpenetrirajućih polimernih mreža su semi-IPM, kod kojih se polimerna mreža formira oko linearnog polimera. Model IPM može da se koristi za modifikaciju hidrofobnog polimera hidrofилnim komponentama. Na taj način se dobija mreža koja adsorbira vodu poput hidrogelova, ali ima daleko bolja mehanička svojstva. Kao interpenetranti u semi-IPM koriste se različite vrste polimera: polimetakrilati, poliuretani, modifikovana celuloza, itd.

Na bubrenje gela se može uticati, u zavisnosti od komponenata koje ulaze u sastav gela, promenom parametara sredine kao što su: pH, temperatura, jonska jačina, elektromagnetno zračenje, sastav rastvarača i dr. Posebno je značajan uticaj temperature i pH vrednosti sredine jer su ovo faktori koji se najčešće menjaju u tipičnim fiziološkim, biološkim i hemijskim sistemima.

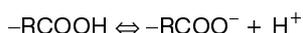
pH osetljivi hidrogelovi

Kada osnovne strukturne jedinice hidrogelova potiču od monomera koji sadrže bočne grupe koje mogu da jonizuju, tzv. jonske mreže, njihovo ponašanje prilikom bubrenja zavisi od pH vrednosti sredine. Bočne grupe mogu da budu kisele ili bazne.

U puferskim odgovarajućim pH vrednostima i jonske jačine, jonske bočne grupe na polimernim lancima mogu da jonizuju, pri čemu se razvija stalno naelektrisanje na gelu. Kao rezultat elektrostatičkih odbojnih sila, koje se javljaju između naelektrisanja iste vrste, dolazi do istežanja lanaca polimera što dovodi do povećanja količine rastvarača u mreži, a time i ravnotežnog stepena bubrenja [5].

Jonski hidrogelovi, kao rezultat promene pH sredine, pokazuju trenutnu ili postepenu promenu u dinamici i ravnoteži prilikom bubrenja. Anjonski hidrogelovi sadrže najčešće sulfonske ili karboksilne bočne grupe. Prema kiselobaznoj ravnoteži za slabe karboksilne kiseline stepen disocijacije ovakve kiseline direktno zavisi od pH vrednosti sredine i može se predstaviti na sledeći način:

Adresa autora: M.T. Kalagasidis Krušić, Tehnološko–metalurški fakultet Univerziteta u Beogradu, Karnegijeva 4, 11000 Beograd, Srbija i Crna Gora, e-mail: meli@elab.tmf.bg.ac.yu
Rad prihvaćen: Oktobar 14, 2003

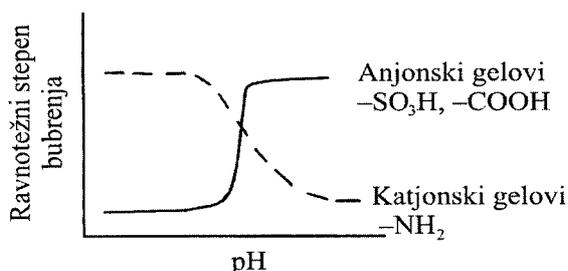


$$K_a = \frac{[\text{H}^+][-\text{RCOO}^-]}{[-\text{RCOOH}]}$$

gde je K_a konstanta disocijacije kiseline.

Do jonizacije dolazi kada pH sredine poraste iznad pK_a jonizujućih grupa. Stepenn jonizacije kiselih bočnih grupa utiče na ponašanje hidrogelova prilikom bubrenja zahvaljujući razlikama u gustini negativnog naelektrisanja u mreži hidrogela. Sa porastom stepena jonizacije, povećanjem pH vrednosti sistema, količina stalnog naelektrisanja raste prouzrokujući povećano elektrostatičko odbijanje između negativno naelektrisanih kiselih grupa, pa i lanaca. Kao posledica toga, hidrofilnost mreže raste, a samim tim i stepen bubrenja.

Suprotno ovome, katjonski monomeri kao bočne grupe sadrže grupe jonizovane u sredini čija je pH vrednost ispod pK_b vrednosti jonizujućih grupa (npr. amino grupe). Pri niskim pH vrednostima sredine, stepen jonizacije je povećan što dovodi do povećanog elektrostatičkog odbijanja. To izaziva značajno povećanje hidrofilnosti i veći stepen bubrenja (slika 1).



Slika 1. Zavisnost stepena bubrenja jonskih hidrogelova od pH vrednosti sredine

Figure 1. Swelling ratio vs. pH for ionic hydrogels

EKSPERIMENTALNI DEO

Akrilamid (AAm), itakonska kiselina (IK), umreživač N,N'-metilenbisakrilamid (MBA), inicijator amonijum persulfat (APS) i akcelerator kalijum piro-sulfat (KPiS), (svi reaktanti su dobijeni od Fluke), su korišćeni bez prečišćavanja. U svim sintezama korišćena je destilovana voda.

Pripremanje hidrogelova

Poliakrilamid (PAAm) gel je sintetisan u prisustvu inicijatora APS i akceleratora KPiS sa umreživačem MBA na 40°C. Reakcija je trajala 1 h.

Za sintezu prve serije semi-IPM (semi-IPM-I) itakonska kiselina je polimerizovana sa redoks parom APS/KPiS u prisustvu prethodno sintetisanog PAAm gela. Druga serija semi-IPM (semi-IPM-II) je dobijena sintezom PAAm gela, sa istim inicijatorom, akceleratorom i umreživačem, na 40°C, u prisustvu prethodno sintetisane poli(itakonske kiseline) (PIK). Destilovana voda je korišćena kao rastvarač u svim polimerizacijama.

Maseni odnos IK/PAAm u reakcionoj smeši bio je: 10/90, 20/80, 35/65, 45/55 i 60/40 za semi-IPM-I, dok je za semi-IPM-II maseni odnos PIK/AAm bio: 5/95, 10/90, 20/80, 35/65, 40/60 i 60/40. Sintetisani gelovi su ostavljeni u destilovanoj vodi dve nedelje kako bi se odstranile neproreagovale materije. Gelovi su zatim osušeni prvo na vazduhu a zatim u vakuumu na 25°C do konstantne mase. Sinteze PIK i PAAm su opisane u ranijim radovima [6,7].

Karakterizacija

Gelovi su karakterisani merenjem ravnotežnog stepena bubrenja u zavisnosti od pH vrednosti, pH = 2.24 do 8.09, i temperature, u opsegu od 10 do 54°C. Proces bubrenja je praćen gravimetrijski. Suvi uzorci su stavljeni u odgovarajući pufer, a zatim vađeni u određenim vremenskim intervalima i nakon uklanjanja viška tečnosti sa površine gela filter papirom merena im je masa. Puferski rastvori su dobijeni mešanjem odgovarajućih količina HCl i KCl za pH=2.24, CH₃COONa i CH₃COOH za pH=3.54 i pH=5.53, Na₂HPO₄ i NaH₂PO₄ za pH=8.09. Urađena je elementarna analiza kako bi se utvrdio sadržaj azota i stvarni odnos komponentata u semi-IPM.

REZULTATI I DISKUSIJA

Rezultati elementarne analize ukazuju da je samo u slučaju semi-IPM IK/PAAm-10/90 dobijen očekivani maseni odnos komponentata u semi-IPM, dok je za veće masene odnose sadržaj azota veći od predviđenog (tabela 1). Sa porastom udela PIK u semi-IPM raste i procenat ekstrahovanih materija, pri čemu je veći kod semi-IPM-I nego kod semi-IPM-II.

Bubrenje je mereno u različitim puferima do uspostavljanja ravnoteže. Stepenn bubrenja (q) je izračunat prema sledećoj jednačini (1) [8]:

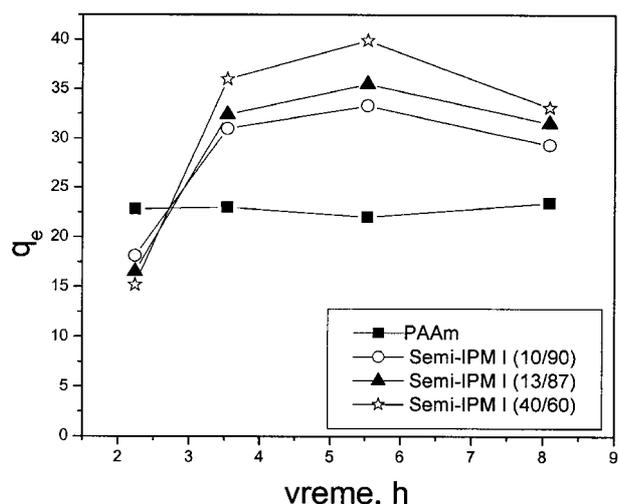
$$q = \frac{W_t}{W_0} \quad (1)$$

gde je W_0 masa suvog gela u trenutku $t=0$, a W_t je masa nabubrela hidrogela u trenutku t .

Tabela 1. Rezultati elementarne analize za semi-IPM-I i semi-IPM-II

Table 1. Elemental analysis results for semi-IPNs-I and semi-IPNs-II

IK/AAm u polaznoj smeši	IK/AAm u semi-IPM-I	IK/AAm u semi-IPM-II
5/95	32/68	
10/90	10/90	33/67
20/80	13/87	40/60
35/65	14/86	50/50
40/60	-	57/43
45/55	40/60	-
60/40	33/67	59/41



Slika 2. Zavisnost ravnotežnog stepena bubrenja od pH za semi-IPM-I različitog sastava

Figure 2. Equilibrium swelling ratio vs. pH for semi-IPNs-I of different composition

Ravnotežni stepen bubrenja (q_e) je izračunat iz jednačine (2):

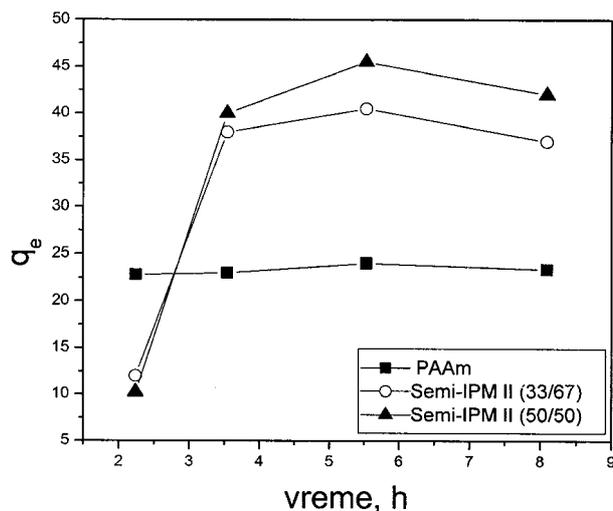
$$q_e = \frac{W_e}{W_o} \quad (2)$$

gde je W_e masa hidrogela nakon dostizanja ravnotežnog stepena bubrenja.

Ravnotežni stepen bubrenja jonske mreže zavisi u velikoj meri od koncentracije jonizujućih grupa. Uvođenjem malih količina itakonske kiseline u gel raste koncentracija jonizujućih grupa proporcionalno sadržaju kiseline. PIK ima dve kiseline grupe sa različitim pK_a vrednostima, $pK_{a1} = 3.85$ i $pK_{a2} = 5.44$ [9].

Pri niskim pH vrednostima semi-IPM-I sa većim sadržajem PIK bubre više od PAAm gela (slika 2). Između akrilamida i itakonske kiseline dolazi do obrazovanja kompleksa, uspostavljanjem H-veza između karboksilnih grupa u PIK, koje su za pH vrednosti ispod 3.84 nejonizovane ili slabo jonizovane, i amidne grupe u PAAm-u. Stvaranjem H-veza povećava se hidrofobnost mreže i stepen umreženja, pa zbog toga uzorci 10/90, 13/87 i 14/86 bubre manje od PAAm.

Kad je pH vrednost sredine iznad pK_a kiseline grupe, dolazi do jonizacije i nastaju karboksilatni anjoni. Ta disocijacija prouzrokuje raskidanje vodoničnih veza i dolazi do elektrostatskog odbijanja između lanaca, odn. bočnih grupa sa istoimenim naelektrisanjem. Kombinacija tri efekta – smanjenje stepena umreženja, elektrostatsko odbijanje COO^- grupa i povećanje hidrofilitnosti mreže – dovodi do povećanja stepena bubrenja. To je razlog što semi-IPM-I sa najvećim udelom IK (IK/PAAm=40/60) ima najveći stepen bubrenja pri velikim pH. Stepen bubrenja za sve uzorke raste sa porastom pH. Za pH vrednosti oko 8 koncentracija kontra jona u gelovima je toliko da su negativna naelektrisanja zaklonjena i elektrostatsko odbijanje se smanjuje (kiseline grupe



Slika 3. Zavisnost ravnotežnog stepena bubrenja od pH za semi-IPM-II različitog sastava

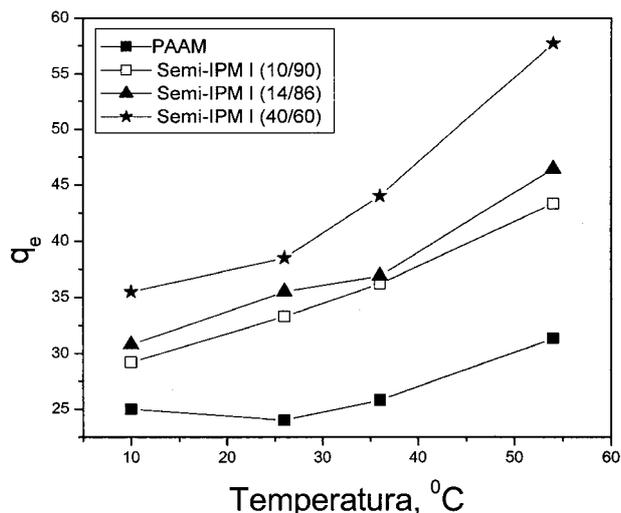
Figure 3. Equilibrium swelling ratio vs. pH for semi-IPNs-II of different composition

su neutralizovane katjonima iz pufera). Usled efekta zaklanjanja gel se kontrahuje [10].

Poređenjem vrednosti ravnotežnih stepena bubrenja uočava se da u kiselj sredini semi-IPM-I više bubre u odnosu na semi-IPM-II, dok je u baznoj sredini uočeno suprotno ponašanje. Pretpostavlja se da semi-IPM-II imaju manji udeo hemijskog, a veći udeo fizičkog umreženja. Kada se u baznoj sredini raskinu vodonične veze mreža ima veću elastičnost i mogućnost primanja vode ili puferskog rastvora čime se objašnjava veći ravnotežni stepen bubrenja semi-IPM-II u baznoj sredini u odnosu na semi-IPM-I, što posebno dolazi do izražaja kod semi-IPM-II sa većim sadržajem PIK.

Ranija ispitivanja morfologije semi-IPM na bazi poliakrilamida i itakonske kiseline metodom skenirajuće elektronske mikroskopije (SEM) [11] su potvrdila da se struktura semi-IPM-I mreža razlikuje od strukture čistog PAAm gela. Veličina pora je mnogo manja nego kod čistog PAAm gela. Zapaža se i izvesna orijentacija i izduženje šupljina na površini koji nastaju usled dodavanja PIK. Takođe je uočeno da se semi-IPM-I i semi-IPM-II sa istim sadržajem PIK razlikuju. Semi-IPM-II pokazuju sferičnu morfologiju i veće šupljine između sfera. Pretpostavlja se da je morfologija koja ukazuje na postojanje dve faze u slučaju semi-IPM-II posledica manje pravilne strukture PAAm gela koji se obrazuje u prisustvu linearnih lanaca PIK u reakcionj sredini.

Ispitana je zavisnost bubrenja PAAm gela i semi-IPM na četiri različite temperature: 10, 26, 36 i 54°C u destilovanoj vodi. Adsorbovana voda u semi-IPM hidrogelovima se sastoji od slobodne i vezane vode. Bubrenje i kolaps gela sa promenom temperature je moguć zahvaljujući postojanju slobodne vode u hidrogelima. Uticaj temperature na ravnotežni stepen bubrenja prikazan je na slici 4 (pH rastvora 5.5). Kada temperatura raste



Slika 4. Zavisnost ravnotežnog stepena bubrenja od temperature za semi-IPN-I različitog sastava

Figure 4. Equilibrium swelling ratio vs. temperature for semi-IPNs-I of different composition

stepen bubrenja se povećava. Do ovih promena dolazi zbog temperaturnog širenja gela usled zagrevanja jer kod ispitivanih semi-IPN ne postoji temperaturna osetljivost u ispitivanom intervalu temperatura.

SUMMARY

SEMI-INTERPENETRATING POLYMER NETWORKS BASED ON POLYACRYLAMIDE AND POLY(ITA CONIC ACID)

(Scientific paper)

Melina T. Kalagasidis Krušić, Biljana Nikolić, Jovanka M. Filipović
University of Belgrade, Faculty of Technology and Metallurgy, Belgrade, Serbia

The effect of pH and temperature on the equilibrium swelling properties of PIA/PAAm semi-IPNs were investigated.

Semi-IPNs based on polyacrylamide (PAAm) and poly(itaconic acid) (PIA) were prepared by two different techniques, by polymerizing itaconic acid in the presence of polyacrylamide gel (Semi-IPNs-I) and by making the polyacrylamide gel in the presence of previously synthesized poly(itaconic acid) (Semi-IPNs-II), with different PIA/PAAm mass ratios.

The equilibrium swelling degree of an ionic network depends very much on the concentration of ionisable groups. The addition of a small amount of itaconic acid dramatically changes the swelling behavior of PAAm. Increase of the ionic monomer (IA) produces swelling degrees that increase to a high extent when the pH of the buffer solution is higher than the nominal pK_a values of the acid groups. Gels with higher IA content swell less than PAAm gels in low pH buffers. At low pH, when complexation due to hydrogen bonding occurs between the carboxylic groups and amide groups of acrylamide, the polymer network collapses and the swelling ratio is low. The presence of hydrogen bonds in the complexes causes additional constraints in the network, acting as a physical crosslinking and makes the network less hydrophilic, because the carboxylic groups on the PIA are occupied in the complexes. As opposed to this, the equilibrium swelling degrees change very little with pH of the solution in nonionic PAAm gel.

Hydrogels exhibit continuous changes in water content as a function of temperature. The swelling degree increases with increasing temperature due to gel expansion upon warming.

ZAHVALNOST

Autori se zahvaljuju Ministarstvu za nauku, tehnologiju i razvoj Republike Srbije za finansijsku podršku ovom radu u okviru projekta br. 1948, "Sinteza, modifikovanje i karakterisanje sintetskih i prirodnih polimernih materijala".

LITERATURA

- [1] W.F. Lee, C.H. Shien, J. Appl. Polym. Sci. **71** (1999) 221
- [2] M.E. Byrne, K. Park, N.A. Peppas, Adv. Drug Deliv. Rev. **54** (2002) 149
- [3] A.R. Khare, N.A. Peppas, Biomaterials **16** (1995) 559
- [4] N. Kayaman, E.E.G. Hamurcu, N. Uyanik, B.M. Baysal, Macromol. Chem. Phys. **200** (1999) 231
- [5] N.A. Peppas, P. Bures, W. Leobandung, H. Ichikawa, Europ. J. Pharm. Biopharm. **50** (2000) 27
- [6] J. Filipović, M. Kalagasidis, D. Petrović-Djakov, L. Katsikas, Proceedings of the 7th European Conference on Advanced Materials and Processes, Rimini, jun 10-14, **1** (2001)
- [7] M. Kalagasidis Krušić, J. Točilovac, J. Filipović, Saopštenje, Jugoslovenski kongres inženjera, plastičara i gumara: "YU-Polimeri 2002", Zbornik radova, Čačak, **34** (2002)
- [8] S.K. Bajpai, J. Sonkusley, J. Appl. Polym. Sci. **83** (2002) 1717
- [9] J. Brandrup, E.H. Immergut, Polymer Handbook, 3rd ed., John&Sons, N.Y. (1989)
- [10] C.L. Bell, N.A. Peppas, Biomaterials, **17** (1996) 1203
- [11] E. Karadag, D. Sarazdin, O. Guven, Macromol. Mater. Eng. **286**, **34** (2001)

Key words: Semi-interpenetrating polymer networks • Complexation • Polyacrylamide • Poly(itaconic acid) • Swelling ratio •

Ključne reči: Semi-interpenetrirajuće mreže • Kompleksacija • Poliakrilamid • Poli(itakonska kiselina) • Bubrenje •