

7. Capuano L., Ebner W. Neue Methode der nucleophilen Substitution durch Ersatz der Carbamoyloxygruppe // Chem. Ber. – 1970. – **103**, No 11. – S. 3459–3469.
8. Tanaka S., Saburi H., Huse T. et al. Catalytic removal of N-allyloxycarbonyl groups using the [CpRu(IV)( $\pi$ -C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)(2-quinolinecarboxylato)]PF<sub>6</sub> complex. A new efficient deprotecting method in peptide synthesis // J. Org. Chem. – 2006. – **71**, No 12. – P. 4682–4684.
9. Sheldrick G. M. SHELXS97. Program for the solution of crystal structure. – Univ. Göttingen, 1997.
10. Sheldrick G. M. SHELXL97. Program for the refinement of crystal structures. – Univ. Göttingen, 1997.

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії  
НАН України, Київ

Надійшло до редакції 09.01.2007

УДК 541.182,541.4,678.02,678.7

© 2008

І. Т. Тарнавчик, В. Я. Самарик, А. С. Воронов, С. М. Варваренко,  
Н. Г. Носова, А. М. Когут, С. А. Воронов

## Формування гідрогелів, прищеплених до полімерної поверхні для біомедичних застосувань

(Представлено членом-кореспондентом НАН України Ю. Ю. Керчею)

*A method to improve the mechanical properties of hydrogels by grafting them to a peroxidized polypropylene surface has been developed. It is shown that the grafting occurs due to the peroxidation of the polymer surface via the preliminary grafting of heterofunctional peroxide macromolecules and water soluble polymer chains to it.*

Полімерні гідрогелі — це тривимірні полімерні системи, які добре набрякають, але не розчинюються у воді. Для тривимірної полімерної сітки (каркасу) гідрогелів характерний високий вміст зв'язаної, частково зв'язаної та вільної води [1]. Здатність полімерних гідрогелів до об'ємних переходів між набряклою і сколапсованою фазами під дією зовнішнього середовища є однією з найбільш важливих та універсальних властивостей даних матеріалів. Це зумовило їх широке використання як засобів для доставки ліків, носіїв іммобілізованих біологічно активних сполук, імплантатів для інженерії тканин [1]. Істотним недоліком відомих гідрогелів незалежно від природи полімерного каркасу та способу їх одержання є недостатні фізико-механічні властивості [2]. У зв'язку з цим інтенсивно розвивається синтез гідрогелів, прищеплених до полімерної поверхні [3, 4], що може значно покращити вказані властивості таких полімерних систем і надати нові можливості для їх біомедичних застосувань, наприклад для створення катетерів, мембран, імплантатів, культивування клітинних структур.

Мета роботи — формування тривимірного полімерного каркасу гідрогелів з його одночасним прищепленням до пероксидованої полімерної поверхні та створення гідрогелевих полімерних систем з покращеними фізико-механічними властивостями. Досягнення мети передбачає ряд послідовних стадій, наведених нижче.

**Активация (пероксидація) полімерної поверхні.** Пероксидація полімерної поверхні відбувається шляхом прищеплення до неї перехреснозшитого шару гетерофункціонального

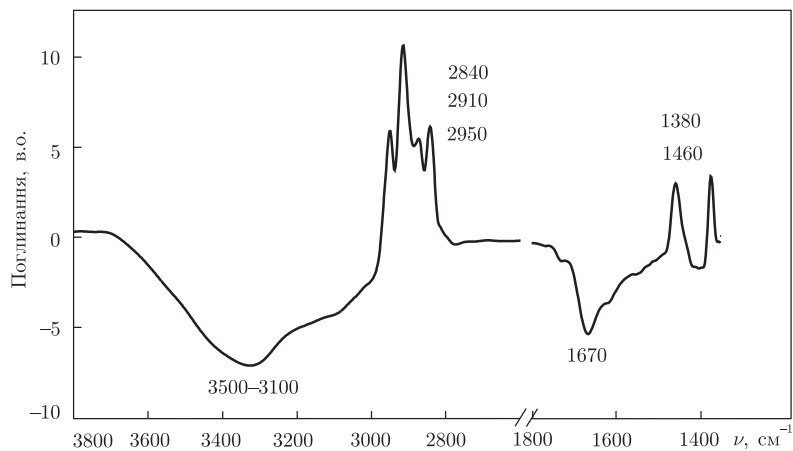
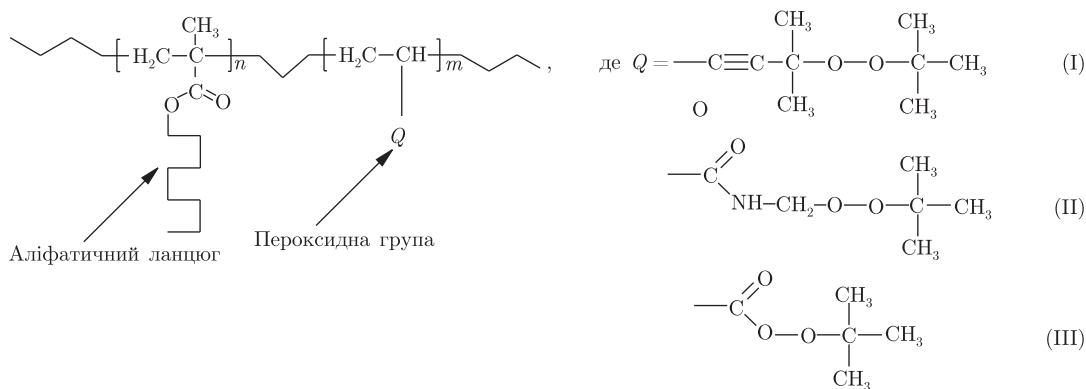


Рис. 1. Компенсаційний ФТІР-спектр поліпропілену, модифікованого поліакриламідом

поліпероксиду [5]. Для успішного прищеплення його макромолекул до полімерної поверхні гетерофункціональний поліпероксид повинен включати в себе фрагменти з алкільними радикалами, що забезпечують його первинну взаємодію з полімерною поверхнею за рахунок фізичної взаємодії, та фрагменти, які зумовлюють перебіг реакцій передачі ланцюгу й рекомбінації макрорадикалів. З цією метою ми використовували поліпероксида, будову молекул яких наведено такою схемою:



Пероксидація поверхні полягає у відносно рівномірній локалізації на ній певної кількості ковалентно прищеплених пероксидних груп визначеної природи. Прищеплення поліпероксидів до поверхні поліпропілену підтверджено методами FTIR спектроскопії та еліпсометрії, а також зміною вільної поверхневої енергії модифікованої поверхні [6].

**Гідрофілізація полімерної поверхні.** Наявність на полімерній поверхні пероксидних груп дозволяє здійснювати полімеризацію функціональних мономерів, ініційовану від поверхні за рахунок термолізу пероксидних груп. Нами встановлено, що прищеплення, згідно з розробленою методикою [6], макроланцюгів таких водорозчинних полімерів як (мет)акрилова кислота, акрилонітрил, акриламід, вінілацетат, вінілпіридин зумовлює гідрофілізацію поверхні. Рис. 1 ілюструє компенсаційний ФТІР-спектр зразків поліпропілену з прищепленими до його поверхні ланцюгами поліакриламіду (ПАА).

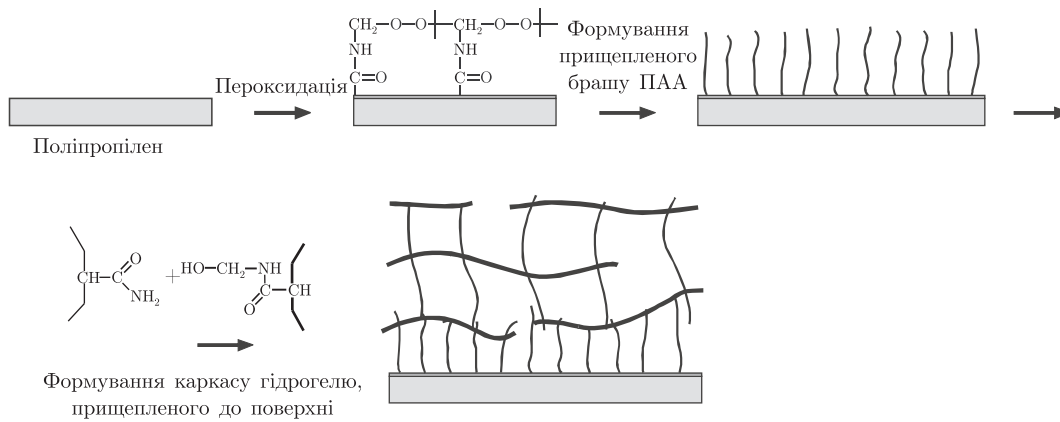
Присутність у даному спектрі смуг поглинання з частотою 1670 см<sup>-1</sup> та 3100–3500 см<sup>-1</sup> підтверджує прищеплення ланцюгів ПАА до поверхні поліпропілену. Оскільки прищепле-

ний шар ПАА має набагато менше, порівняно з поліпропіленом, метильних та метиленових груп, то у компенсованому спектрі спостерігаються протилежні сигнали цих груп до принесених з прищепленими шарами.

Прищеплення ланцюгів гідрофільних гомополімерів істотно впливає на водневу складову вільної поверхневої енергії модифікованої поверхні. В табл. 1 наведено значення вільної поверхневої енергії та її складових для поверхонь з прищепленими гідрофільними ланцюгами в порівнянні з їх значеннями для немодифікованої поверхні поліпропілену.

Дані FTIR спектроскопії та показники водневої складової вільної поверхневої енергії поверхонь поліпропілену дозволяють однозначно стверджувати про прищеплення до поверхні “брашу” гідрофільного гомополімеру. При цьому, природа прищеплених пероксидних груп пероксидованої поверхні значно впливає на процес модифікації та властивості поверхні.

**Формування прищепленого до полімерної поверхні гідрогелю поліакриламід.** Нами здійснено прищеплення до полімерної поверхні гідрогелів ПАА, які мають тривимірний полімерний каркас перехресноструктурований з використанням полі-N-гідроксиметилакриламід за такою схемою:



Для формування перехресностіттого гелю брали ПАА з молекулярною масою  $(130-1300) \cdot 10^3$  г/моль та полі-N-гідроксиметилакриламід (Ст) з молекулярною масою  $(180-1800) \cdot 10^3$  г/моль. Використовуючи водорозчинні полімери з різною молекулярною масою та змінюючи співвідношення між ними, ми змогли конструювати та регулювати властивості гідрогелів у широких межах. Граничні значення набрякання гідрогелів, отриманих за різних умов, та розрахунки комплексного модуля пружності наведено в табл. 2. Як видно

Таблиця 1. Вільна поверхнева енергія модифікованої поверхні поліпропілену, яка попередньо пероксидована різними за природою пероксидними групами

Природа прищеплених до поверхні ланцюгів	Природа пероксидних груп на поверхні поліпропілену	$t, ^\circ\text{C}$	$C_{\text{мономера}}, \text{ моль/л}$	Контактний кут, град		Вільна поверхнева енергія, дин/см		
				$\text{H}_2\text{O}$	$\text{Cl}_4$	$l_S^d$	$l_S^h$	$l_S$
—	—	—	—	102	64	31,2	0,19	31,39
Поліакриламід	I	110	0,05	34,5	54,4	19,0	41,50	60,50
Те саме	II	90	0,40	54	53	22,6	24,80	47,40
Поліакрилова к-та	I	110	0,10	52,6	48,2	24,0	27,10	51,10
Полівінілацетат	III	80	0,10	74,4	50,2	23,0	29,10	52,20
Полі-4-вінілпіридин	I	110	0,10	51,9	46,9	26,0	24,00	50,00

з даних таблиці, гідрогелям властива загальновідома тенденція, а саме: збільшення ступеня структурування спричинює відповідне збільшення фізико-механічних властивостей гелю при закономірному зменшенні максимального ступеня набрякання (зразки 1, 4, 7). При цьому слід відзначити, що максимальні значення фізико-механічних показників спостерігаються при еквімолярному співвідношенні між ПАА й Ст. При відносно малому вмісті структурувального агента (зразки 8, 9, 10) властивості гелю, які вивчаються, незадовільні вже при досягненні 50% ступеня набрякання від максимального. Очевидно, що ступінь структурування зразків (8, 9, 10) є недостатнім.

Таким чином, механічні властивості отриманих гідрогелів легко регулюються кількістю агента, що структурує. Також, цікавим і важливим є залежність ступеня набрякання від величини молекулярної маси Ст. Практично у досліджуваних зразках спостерігається оптимум залежності фізико-механічних властивостей від значення молекулярної маси. Тобто, максимальне значення набрякання та механічної міцності відзначено для гелів, які сформовані при використанні Ст з середньою молекулярною масою. Разом з тим важливим є те, що співвідношення молекулярних мас ПАА і Ст є також важливим фактором впливу на характеристики гелів, як і співвідношення реагентів.

Відзначимо, що реалізувати максимальне набрякання і одночасно, певною мірою, покращити фізико-механічні властивості можна ковалентно, закріпивши гель до поверхні, зокрема до полімерної. Для формування прищепленого гелю використовували пероксидовані поліпропіленові поверхні, які були модифіковані поліакриламідом. Ковалентне закріплення гідрогелю забезпечували тим, що реалізували одночасне сумісне структурування молекулами Ст полімерних молекул ПАА ковалентно-прищеплених до поверхні поліпропілену та напарованих на поверхню у водному розчині.

Однією з ознак ковалентного закріплення гідрогелю на полімерній поверхні є когезійний розрив при механічному навантаженні зразка гідрогелю, прищепленого до поверхні (рис. 2).

Для реалізації такого тесту гідрогель формували між двома паралельними поліпропіленовими поверхнями, що дозволило прикласти до зразків розтяжне механічне навантаження. Для тестових зразків використовували поліпропілен з модифікованою ПАА поверхнею, а для порівняння гель формували між немодифікованими поліпропіленовими поверхнями. Для зразків з немодифікованими поверхнями (див. рис. 2, а) спостерігається адгезійний

Таблиця 2. Умови формування перехреснозшитого гідрогелю поліакриламід\* та його основні характеристики

Номер зразка	Концентрація, %		Співвідношення ПАА/Ст, моль	Молекулярна маса Ст, $10^{-3}$ г/моль	Максимальне набрякання у воді, $\Gamma_{\text{води}}/\Gamma_{\text{полімеру}}$	Комплексний модуль пружності, Па (при $\varepsilon = 1\%$ , $\omega = 0,4$ рад/с)
	ПАА	Ст				
1	4	5,6	1	1800	5,45	1904
2	4	4	0,71	180	12,25	334
3	4	4	0,71	780	14,71	916
4	4	4	0,71	1800	6,77	736
5	4	2,4	0,43	180	12,06	146
6	4	2,4	0,43	780	22,38	279
7	4	2,4	0,43	1800	19,66	233
8	4	0,8	0,14	180	19,29	Зруйнувався
9	4	0,8	0,14	780	20,89	Те саме
10	4	0,8	0,14	1800	10,23	—

\*Молекулярна маса  $130 \cdot 10^3$  г/моль.

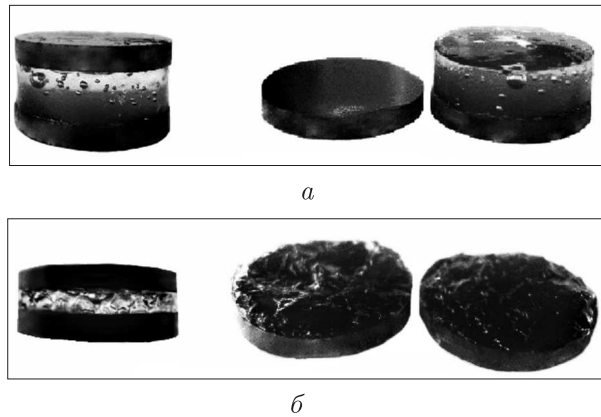


Рис. 2. Руйнування зразків при механічному навантаженні:  
*a* — адгезійний розрив неприцпеленого гідрогелю; *б* — когезійний розрив прицпеленого гідрогелю

розрив по міжфазовій межі гелю — поліпропілен, що свідчить про відсутність взаємодії гідрогелю з полімерною поверхнею. У випадку використання модифікованих ПАА поверхонь спостерігається когезійний розрив за об'ємом гелю (див. рис. 2, б), а зусилля руйнування співмірні з зусиллям руйнування гелю. Це вказує на те, що гелю є прицпеленим до полімерної поверхні. Крім того, дослідження методами FTIR спектроскопії поверхні полімеру, що контактувала з гідрогелем не показує залишків на ній поліакриламід. В протипагу цьому спостерігаються потужні сигнали  $1670\text{ см}^{-1}$  та  $3100\text{--}3500\text{ см}^{-1}$  на поверхнях з когезійним розривом після механічного видалення з неї залишків гелю та багатогодиної промивки гарячою водою. Це також підтверджує ковалентне закріплення гідрогелю до полімерної поверхні.

Таким чином, вперше встановлено можливість ковалентного закріплення гідрогелів на пероксидованих гетерофункціональним поліпероксидом поверхнях промислових полімерів, що дає змогу виконувати операції з гідрогелями в набряклому стані, а також створювати ряд нових матеріалів біомедичного призначення — катетерів, мембран, імплантатів.

*Автори висловлюють подяку Міністерству освіти і науки Німеччини за фінансову підтримку спільного українсько-німецького гранту VMBF-UKR 2.*

1. *Polymeric Biomaterials* / Ed. by S. Dumitriu. — New York: Marcel Dekker. Inc., 1994. — 230 p.
2. *Eun Seok Gil, Hudson Samuel M.* Stimuli-responsive polymers and their bioconjugates // *Progr. Polym. Sci.* — 2004. — **29**. — P. 1173–1222.
3. *Voit B., Baier A., Gramm S. et al.* Hydrophilic, amphiphilic and thermo-responsive gels synthesized for biomedical applications // *e-Polymers*. — 2006. — **001**. — P. 1–8.
4. *Toomey R., Freidank D., Ruhe J.* Swelling Behavior of Thin, Surface-Attached Polymer Networks // *Macromolecules*. — 2004. — **37**. — P. 882–887.
5. *Самарик В. Я., Ройтер Ю. В., Носова Н. Г та ін.* Активация полімерної поверхні поліпероксидами: конструювання наночарів “прицпеленням від” або “прицпеленням до” // *Доп. НАН України*. — 2004. — № 4. — С. 136–141.
6. *Nosova N., Roiter Yu., Samaryk V. et al.* Polypropylene surface peroxidation with heterofunctional polyperoxides // *Macromolecul. Symp.* — 2004. — No 210. — P. 339–348.

*Національний університет “Львівська політехніка”*

*Надійшло до редакції 07.12.2007*