

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

Формування пористих гідрогелів з регульованими фізико-механічними властивостями

(Представлено членом-кореспондентом НАН України В. В. Шевченком)

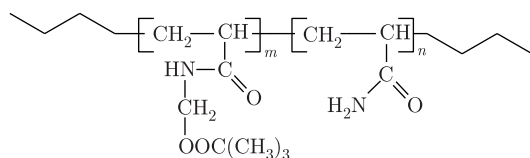
The principles of the formation of a porous hydrogel polymer network with chemically strengthened pore walls are developed. The essence of this approach consists in the interaction of polyacrylamide chains grafted to the surface of disperse peroxidized filler (silica dioxide) with poly-N-hydroxymethylacrylamide macrochains. The 3D network contains peptide bonds and covalently bound particles of a modified filler. Porous hydrogels with controlled physico-mechanical properties are obtained after the filler particles removal.

В останні роки велику увагу дослідників привертають гідрогелі в зв'язку з інтенсивним застосуванням їх у медицині та біотехнологіях [1, 2]. Особливо перспективними для використання в процесах доставки ліків, інженерії тканин, розділення й очищення білків, а також як імплантатів вважають пористі полімерні гідрогелі [3]. Істотним недоліком пористих гідрогелів є їх недостатні механічні властивості, тому підвищення цих властивостей набуло актуальності.

Процеси формування та властивості гідрогелів медичного призначення на основі синтетичних водорозчинних полімерів поліакриламід (ПАА) і полі-N-гідроксиметилакриламід, які використовували за структуруючий агент (СТ), описані в статті [4]. Тривимірні сітки гідрогелю в даній системі містять пептидні зв'язки та утворюються при взаємодії аміногруп ПАА та метиленових груп СТ. Відомо, що такі властивості гідрогелів, як ступінь та швидкість набухання можна покращити, створюючи пори певного розміру [5]. Разом з тим формування такої структури приводить до істотного погіршення механічних властивостей гідрогелів, що досить часто унеможливило їх практичне застосування. Одним з методів формування пористої структури є наповнення гідрогелів дисперсними частинками мінерального наповнювача з подальшим його видаленням під дією кислот або лугів [6].

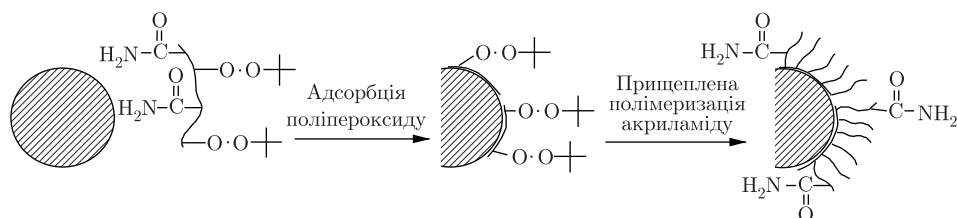
У даному повідомленні наведено результати досліджень формування пористої структури гідрогелю в системі полімерів ПАА та СТ через наповнення на стадії утворення полімерного каркасу гелю дисперсними частинками модифікованого діоксиду силіцію (SiO_2) з подальшим видаленням його водним розчином флуороводневої кислоти. Основною метою дослідів було покращення механічних властивостей пористого гелю через хімічне зміцнення стінок пор.

Експериментальна частина. Для пероксидації поверхні (SiO_2) використовували пероксидовмісний кополімер такого складу:



$$m = 15\% \text{ (моль)}; n = 85\% \text{ (моль)}; M = 20000 \text{ г/моль.}$$

Пероксидний кополімер отримували радикальною кополімеризацією N-[(*tert*-бутилперокси)метил]акриламідом з акриламідом (АА): у пропаноні, при температурі 70 °С, у запаяних ампулах, в атмосфері аргону, в присутності ініціатора N,N'-азоізобутиронітрилу (ДАК) з концентрацією 0,012 моль/л. Склад кополімеру визначали хімічними методами. На поверхні частинок SiO₂ (розмір 2,5–4,5 мкм) пероксидний кополімер закріплювали за рахунок адсорбції з 0,5% водного розчину. Зразки багаторазово промивали дистильованою водою та сушили у вакуумі. Ініціювання радикальної полімеризації АА від пероксидованої поверхні SiO₂ та отримання прищеплених до поверхні макроланцюгів ПАА здійснювали у водному середовищі з концентрацією акриламідом 0,7 моль/л при 80 °С:



Кількість прищепленого ПАА визначали за допомогою термогравіметричного аналізу, який проводили на приладі TA Q50 зі швидкістю нагрівання 10°/хв в атмосфері азоту. Втрату маси розраховували в температурному діапазоні від 100 до 500 °С.

Мікрофотографії сканувальної електронної мікроскопії (СЕМ) зламів наповнених та пористих гідрогелів отримали за допомогою сканувального електронного мікроскопа FESEM, LEO 1530.

Інфрачервоні спектри FTIR спектроскопії багаторазового відбиття зразків SiO₂ з прищепленими до поверхні макроланцюгами ПАА знімали в суміші з порошком KBr на приладі Varian Excalibur FTS 3100 з розв'язністю 4 см⁻¹ за допомогою пристрою дифузійного відбивання EasiDiff. Спектри були конвертовані в абсорбційноподібні з використанням перетворення Кубелки-Мунка отриманих даних.

Молекулярну масу пероксидного кополімеру, ПАА, СТ визначали методом статичного світлорозсіювання на приладі Malvern Nano ZS з гелій-неоновим лазером.

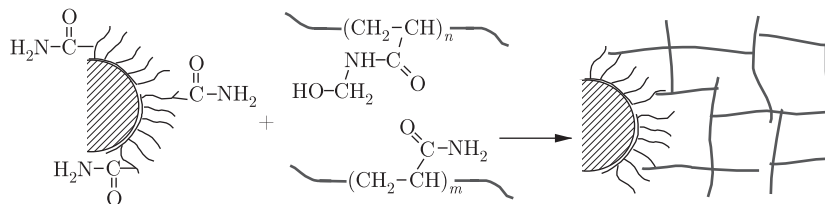
Для формування перехреснозшитого гідрогелю змішували ПАА (ММ = 780000 г/моль) з СТ (ММ = 130000 г/моль) у мольному співвідношенні 1,0 : 0,7, підкислювали реакційну суміш до рН 3–4 5N розчином H₂SO₄ та прогрівали при 45–65 °С протягом 3–5 год. Формування пористих гідрогелів у суміші ПАА з Ст (перед підкисленням) відбувалося при 20 °С з введенням при інтенсивному перемішуванні на лабораторному колоїдному млині модифікованого або немодифікованого SiO₂. Після введення наповнювача суміш підкислювали і прогрівали в тих самих умовах. Для формування пор наповнювач витравлювали 3% водним розчином HF; 25% надлишок кислоти по стехіометрії необхідний для повного витравлення наповнювача.

Щоб оцінити механічні властивості, визначали динамічний модуль пружності з застосуванням Reostat LM з автоматичною реєстрацією залежності динамічного модуля пружності, в'язкості від швидкості прикладеного навантаження. Нами проаналізовано значення динамічного модуля пружності, отриманого при відносній деформації зразків 1% та швидкості навантаження 1 рад/с.

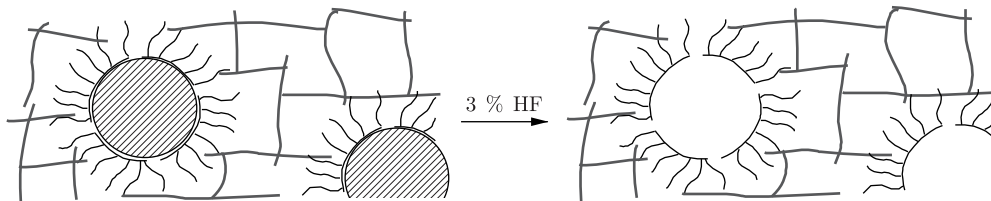
Обговорення результатів. Надання пористим гідрогелям регульованих фізико-механічних властивостей досягали шляхом використання наповнювача з специфічно модифі-

кованою поверхнею. Процес включає такі етапи: 1) пероксидація поверхні SiO_2 через адсорбцію гетерофункціонального поліпероксиду; 2) прищеплення до пероксидованої поверхні ланцюгів ПАА; 3) утворення тривимірної сітки гелю за допомогою наповнювача з реакційноздатною поверхнею; 4) створення пористої системи за рахунок видалення мінеральної складової наповнювача.

Етапи створення пористого гідрогелю ілюструють наведені у даному повідомленні схеми. Пероксидація поверхні мінерального наповнювача та подальша прищеплена полімеризація від поверхні АА, як видно з другої схеми, дають змогу отримати частинки SiO_2 , які містять на поверхні прищеплені ланцюги ПАА. Використання такого модифікованого SiO_2 , як реакційноздатного наповнювача при формуванні гідрогелів приводить до утворення тривимірної сітки із залученням у сітку прищеплених ланцюгів ПАА за такою схемою:



При формуванні тривимірної сітки полімерний шар, який локалізований на поверхні наповнювача, ковалентно зв'язується з полімерним каркасом гідрогелю, в результаті ця поверхня отримує додаткове структурування, що підвищує її механічні властивості:



Тому при вилученні мінеральної складової наповнювача (відповідно до цієї схеми) не відбувається руйнування полімерного шару модифікатора, який стає поверхнею утвореної пори.

Прищеплення поліакриламідних ланцюгів до поверхні досліджували методом FTIR спектроскопії багаторазового відбиття.

Рис. 1 ілюструє FTIR-спектр модифікованого наповнювача з дуже широкою інтенсивною смугою поглинання з максимумами при 3350 і 3200 cm^{-1} , яка характеризує валентні коливання первинної групи NH_2 , та зі смугою поглинання при 1615 cm^{-1} , яка властива деформаційним коливанням NH і коливанням $\text{C}-\text{N}$. Карбонільна група проявляється як інтенсивна смуга поглинання при 1680 cm^{-1} . Наявність вказаних смуг поглинання в FTIR-спектрі модифікованих частинок SiO_2 однозначно підтверджує присутність ПАА на їхній поверхні.

Термогравіметричні криві модифікованого та немодифікованого діоксиду силіцію зображено на рис. 2. Розраховано, що кількість прищеплених поліакриламідних ланцюгів становить $0,3\text{--}0,5\%$.

У ході досліджень нами отримано мікрофотографії СЕМ зламу гелів, а саме, наповненого модифікованим (рис. 3, б) та немодифікованим (рис. 3, а) SiO_2 зі ступенем наповнення 65% . Порівнюючи ці мікрофотографії, можна зробити висновок, що при використанні

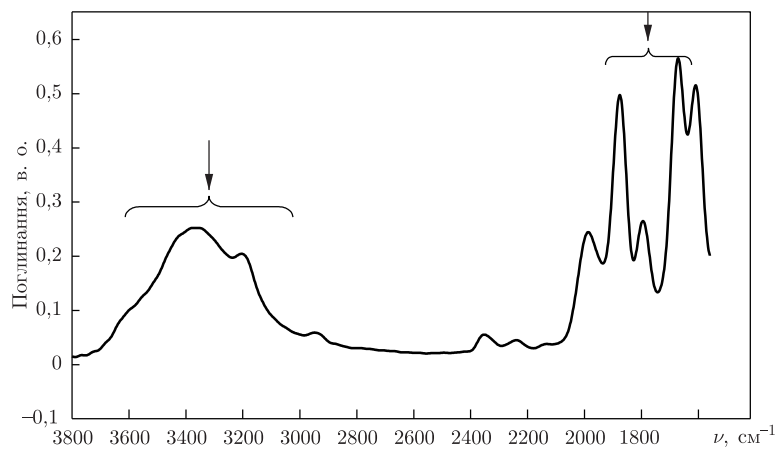


Рис. 1. FTIR-спектр модифікованого наповнювача

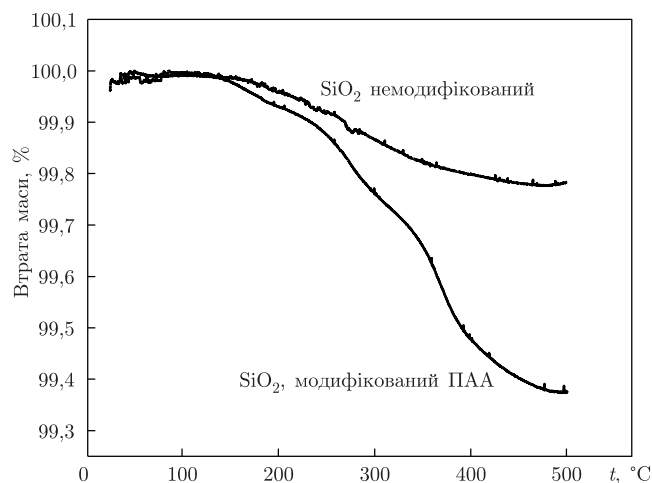
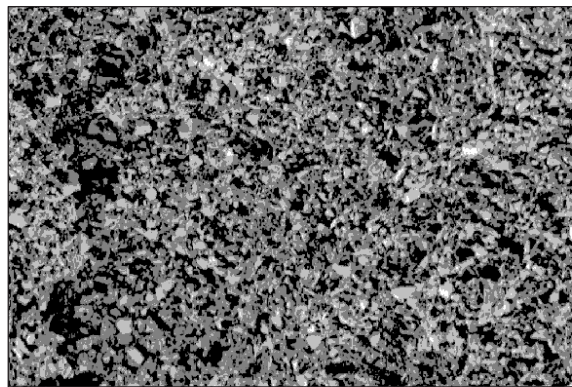


Рис. 2. Порівняння термогравіметричних кривих модифікованого SiO_2 , прищепленого ПАА ланцюгами, з кривою немодифікованого SiO_2

модифікованого SiO_2 спостерігається більш рівномірний розподіл його в матриці та когезійний злам по матриці без оголення частинок наповнювача. У протипагу, рис. 3, *a* демонструє значне агломерування частинок наповнювача, при цьому спостерігається адгезійний характер зламу по міжфазовій межі наповнювач — матриця.

Як показують отримані результати, молекули ПАА, які прищеплені до поверхні мінерального наповнювача, беруть участь у формуванні перехреснозшитого полімерного каркасу гідрогелю. Це зумовлено ковалентним зв'язуванням частинок наповнювача з полімером матриці гідрогелю. Більш рівномірний розподіл модифікованого наповнювача в полімерній матриці пояснюється ефектом його компатибілізації, тобто відбувається пониження міжфазового натягу на межі мінеральний наповнювач — матриця і як результат — полегшення процесу диспергування частинок.

Модифікація поверхні наповнювача не спричинює істотних утруднень витравлення його зі сформованого наповненого гідрогелю. Для повного видалення наповнювача вистачає 1,2-разового за стехіометрію надлишку кислоти (3% водний розчин HF) для гелів, що



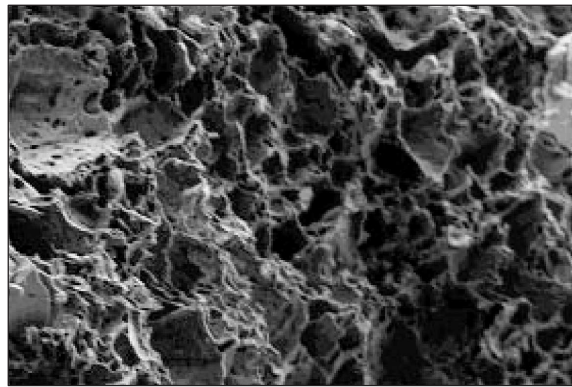
20 MKM EHT = 1,30 кВ Signal A = SE2 Date : 16 Jul 2007
WD = 8 мм Photo No = 3465 Time : 10:21:38

a



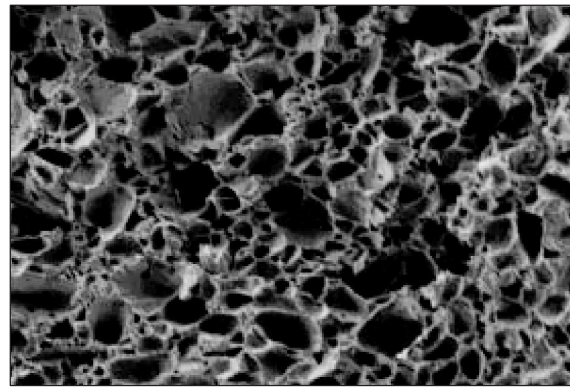
10 MKM EHT = 1,30 кВ Signal A = SE2 Date : 16 Jul 2007
WD = 6 мм Photo No = 3459 Time : 10:08:28

б



1 MKM EHT = 1,10 кВ Signal A = SE2 Date : 4 Oct 2007
WD = 6 мм Photo No = 5428 Time : 11:10:19

в



1 MKM EHT = 1,10 кВ Signal A = SE2 Date : 4 Oct 2007
WD = 5 мм Photo No = 5431 Time : 11:19:12

г

Рис. 3. Мікрофотографії СЕМ гідрогелів, наповнених SiO_2 немодифікованим (*a*) і модифікованим (*б*), а також пористих гелів, наповнених SiO_2 немодифікованим (*в*) і модифікованим (*г*). Ступень наповнення 65%

сформовані в присутності як модифікованого, так і немодифікованого наповнювача. Про повноту видалення SiO_2 можна судити з мікрофотографій пористого гелю, отриманого з використанням немодифікованого (див. рис. 3, *в*) та модифікованого (див. рис. 3, *г*) наповнювача. В обох випадках не спостерігається залишків SiO_2 . Більш рівномірний розподіл модифікованого наповнювача в гідрогелі закономірно зумовив утворення більш регулярно розташованих пор у гідрогелі та відповідність розміру пор до розміру неагломерованих частинок наповнювача. Встановлено, що при приготуванні зразків для СЕМ (висушування гелів), розміри пор зменшуються з 4,1 мкм (середній розмір частинок наповнювача) до 0,85 мкм (розмір пор, утворених неагломерованими частинками). З порівняння гістограм розподілу усереднених розмірів пор (рис. 4) можна зробити висновок, що частка пор, утворених агломерованими частинками немодифікованого наповнювача, дорівнює $(28 \pm 4)\%$ і зменшується до $(4 \pm 2)\%$ при використанні модифікованого наповнювача.

Важливою та корисною відмінністю, яка спостерігається у зразку на рис. 3, *г*, у порівнянні зі зразком, наведеним на рис. 3, *в*, є значно менший ступінь пошкодження стінок пор. Це позитивно впливає на фізико-механічні властивості пористого гідрогелю (табл. 1).

Використання модифікованого наповнювача збільшує в 1,5–3 рази механічні властивості отриманих пористих гідрогелів. При цьому на максимальний ступінь та швидкість набухан-

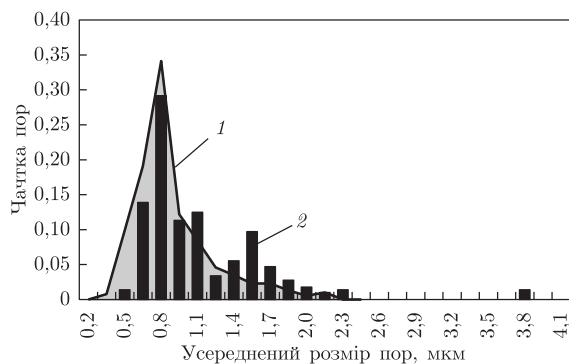


Рис. 4. Гістограми розподілу усереднених розмірів пор, утворених агломерованими частинками при використанні наповнювача: 1 — модифікованого, 2 — немодифікованого

Таблиця 1. Характеристики гідрогелів, отриманих з ПАА та СТ з використанням модифікованого та немодифікованого наповнювача

Ступінь наповнення гідрогелю SiO ₂ , %	Тип наповнювача	Швидкість набухання, 10 ² Γ _{H₂O} / (Γ _{полім.} · с)	Максимальне набухання у воді, Γ _{H₂O} /Γ _{полім.}	Комплексний модуль пружності, Па
25	Немодифікований	1,5	76,2	1800
	0,4% ПАА*	1,3	71,2	3400
50	Немодифікований	4,3	—	1500
	0,4% ПАА*	4,5	—	2100
65	Немодифікований	5,2	132,5	600
	0,4% ПАА*	4,8	115	1600
0	—	0,007	12,6	—

*Модифікований наповнювач.

ня гідрогелів застосування модифікованого наповнювача в порівнянні з немодифікованим практично не впливає (див. табл. 1).

Таким чином, розроблено принципи формування полімерного каркасу пористих гідрогелів з хімічно укріпленими стінками пор. Новизна підходу полягає у використанні пероксидованих частинок наповнювача для утворення наповненого полімерного каркасу гелю. При видаленні наповнювача отримано пористі гідрогелі (з регульованими механічними властивостями) при високому ступені пористості.

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

1. Quinn F. X., Kampff E., Smyth G., McBrierty V. J. water in hydrogels. 1. A. Study of water in poly(N-vinyl-2-pyrrolidone/methyl methacrylate) Copolymer // *Macromolecules*. – 1988. – **21**. – P. 3191–3198.
2. Lee K. Y., Mooney D. J. Hydrogels for tissue engineering // *Chem. Rev.* – 2001. – **101**, No 7. – P. 1869–1879.
3. Omidian H., Rocca J. G., Park K. Advances in superporous hydrogels // *J. Controll. Rel.* – 2005. – **102**. – P. 3–12.
4. Tarnavchuk I., Samaryk V., Varvarenko S. et al. Hydrogels inoculated to peroxidized polymer surface // 3rd Intern. Symp. “Reactive Polymers in Inhomogeneous Systems, in Melts, and at Interfaces”, Sept. 23–26, 2007. – Germany: Dresden, 2007. – P. 2–14.
5. Лопатин В. В., Аскадский А. А. Полиакриламидные гидрогели в медицине. – Москва: Науч. мир, 2004. – 264 с.
6. Khor E., Lim L. M. Implantable application of chitin and chitosan // *Biomater.* – 2003. – **24**. – P. 2339–2349.