

Karakterizacija pH-osetljivih hidrogelova itakonske kiseline

Hidrogelovi su umreženi hidrofилни polimeri koji poseduju povoljna fizička svojstva, koja omogućavaju apsorpciju vode i fizioloških tečnosti. Iz ovih razloga su veoma značajni i često primenjivani u medicini i farmaciji. U ovom radu ispitivan je uticaj pH na bubrenje poli(*N*-izopropilakrilamida) (NIPAM) hidrogelova sa različitim udelom itakonske kiseline u sastavu. Korišćeni uzorci su bili sa 0, 5, 10 i 15 masenih procenata itakonske kiseline, na pH 2.2, 4.0 i 6.8. Stepen bubrenja hidrogelova je određivan kao količnik zapremine u određenom trenutku i zapremine suvog uzorka. Zapremina je računata na osnovu dimenzija debljine i srednje vrednosti poluprečnika dobijenih korišćenjem nonijusa i obradom fotografija hidrogelova. Uočeno je da je pH 4,0 najoptimalnija za ispitivanje hidrogelova sa 5 i 10 masenih procenata itakonske kiseline, zbog intereagujućeg efekta bubrenja NIPAM-a i itakonske kiseline. Utvrđeno je da se ponašanje hidrogela može predvideti na osnovu njegove strukture i sredine u kojoj se očekuje njegovo dejstvo, tako da pri nižim pH bolje bubri čist NIPAM, dok je na pH 6.8 najizraženije bubrenje hidrogela sa 15 masenih procenata itakonske kiseline.

Uvod

Hidrogelovi su umreženi hidrofилни polimeri koji imaju vrlo izražen afinitet prema apsorpciji vode i fizioloških tečnosti. Mali površinski napon između graničnih površina u odnosu na vodu i fiziološke tečnosti, sposobnost bubrenja u vodi i organskim rastvaračima i nerastvorljivost u njima, zbog čega su značajni i često primenjivani u medicini i farmaciji. U zavisnosti od sastava hidrogela može se uticati na

njegovo bubrenje promenom parametara sredine: pH vrednosti, temperature, jonske jačine, elektromagnetnog zračenja, sastava rasvarača i dr. Posebno je značajan uticaj temperature i pH vrednosti sredine jer su ovo faktori koji se najčešće menjaju u biološkim i hemijskim sistemima.

Cilj rada je karakterizacija hidrogelova itakonske kiseline osetljivih na pH i ispitivanje kinetike i mehanizma bubrenja u rastvorima različite pH.

Teorijski deo

Itakonska kiselina (karakteristike su date u tabeli 1) predstavlja alternativu akrilnoj i metakrilnoj kiselini koje se dobijaju iz petrohemijskih izvora i koje su se do sada koristile kao jedna od komponenata u pH-osetljivim hidrogelovima. Za razliku od akrilne i metakrilne kiseline koje su monokarbonske, itakonska kiselina ima dve karboksilne grupe (slika 1) što doprinosi većoj hidrofилnosti, svojstvu veoma važnom za pH-osetljive hidrogelove.

Tabela 1. Karakteristike itakonske kiseline

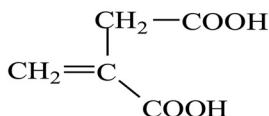
Molska masa [g/mol]	Temperatura topljenja [°C]	pKa vrednosti
130.1	167-168	pKa ₁ = 3.85 pKa ₂ = 5.44

Osnovne strukturne jedinice hidrogelova potiču od monomera koji sadrže bočne grupe koje mogu imati sposobnost jonizacije, čije ponašanje prilikom bubrenja zavisi od pH vrednosti sredine. U zavisnosti od vrste bočnih grupa razlikuju se katjonski i anjonski hidrogelovi. Katjonski hidrogelovi uglavnom imaju amino-grupe, dok anjonski hidrogelovi najčešće kao bočne grupe imaju karboksilne ili sulfonske grupe.

Aleksandra Momčilović (1991), Farkaždin, Maršala Tita 104, učenica 3. razreda Medicinske škole u Zrenjaninu

Jelena Stevanović (1990), Beograd, Topličin venac 17, učenica 4. razreda XIII beogradske gimnazije

MENTOR: Melina Kalagasidis-Krušić, TMF Beograd



Slika 1. Struktura itakonske kiseline

Figure 1. Structure of itaconic acid

U puferima odgovarajuće pH vrednosti 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 istezanja lanaca polimera što dovodi do povećanja količine rastvarača u mreži, a time i ravnotežnog stepena bubrenja. Jonski hidrogelovi, kao rezultat promene pH sredine, pokazuju trenutnu ili postepenu promenu u dinamici i ravnoteži prilikom bubrenja.

U strukturi polimera mogu se javljati bazne ili kisele bočne grupe, koje utiču na bubrenje gela u različitim pH vrednostima rastvora. Ukoliko je pH vrednost manja od pKa kiseline, gel je u nejonizovanom stanju bubrenje nije primetno. Do jonizacije dolazi kada pH sredine poraste iznad pKa jonizujućih grupa. Stepem 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 stoga i lanaca. Kao posledica toga hidrofilnost mreže raste, a samim tim i stepen bubrenja. Na višim pH vrednostima sredine, stepen jonizacije je povećan sto dovodi do povećanog elektrostatičkog odbijanja. To izaziva značajno povećanje hidrofilnosti i veći stepen bubrenja.

Suprotno ponašanje je uočeno kod gelova koji sadrže amino grupe u bočnom lancu. U ovom slučaju, bubrenje zavisi od toga da li je pH vrednost okolnog medijuma manja od pKb vrednosti amino grupa. Za pH vrednost ispod pKa vrednosti gel bubri, a kada je pH vrednost iznad pKb gel se kontrahuje. U slučaju amfolita (npr. proteini i poliaminokiseline), odnosno gelova koji sadrže i kisele i bazne grupe, odlučujući faktor je izoelektrična tačka (pH vrednost na kojoj je ukupno naelektrisanje kiselih i baznih

grupa jednako nuli). Poliamfoliti bubre na vrlo niskim i vrlo visokim pH vrednostima jer tada dolazi do jonizacije grupa koje ulaze u sastav poliamfolita. Polikatjonski hidrogelovi bubre pri niskim pH vrednostima pa se mogu koristiti za kontrolisano otpuštanje lekovitih supstanci u želucu gde se pH vrednost kreće od 1-3, dok polianjonski hidrogelovi bubre pri višim pH vrednostima, te se stoga mogu koristiti za oslobađanje fiziološki aktivnih supstanci u tankom i debelom crevu, gde se pH vrednost kreće od 5.5-7 u tankom i 7-8 u debelom crevu (Krušić 2007; Đaković 2006)

Ekperimentalni deo

Hidrogelovi (ispitivani uzorci sintetisani su na Tehnološko-metalurškom fakultetu u Beogradu) su karakterisani merenjem ravnotežnog stepena bubrenja u zavisnosti od pH vrednosti 2.2, 4.0 i 6.8 na temperaturi od 30°C.

Dimenzije suvih uzoraka u obliku diska merene su korišćenjem digitalnog nonijusa (Sylvac). Diskovi su pojedinačno postavljani između dve međusobno pričvršćene mikroskopske pločice, a zatim stavljani u Petri šolje sa po 60 ml fosfatnog pufera. U prvoj seriji praćenja, upotrebljena su po tri hidrogela svakog od uzoraka potapani u pufere različite pH-vrednosti. Bubrenje je praćeno fotografisanjem diskova u vremenskim razmacima redom od 15, 30, 60, 90, 120, 180 i 780 minuta. Prilikom fotografisanja korišćen je Canon A560 digitalni fotoaparatus na razdaljini od 10 cm od hidrogela. Fotografije su obrađivane u programu AdobePhotoShop CS4 merenjem srednje vrednosti prečnika svakog hidrogela i naknadnim računanjem zapremine svakog od istih.

Po završetku praćenja bubrenja prve serije uzoraka uočena je značajna razlika u stepenu bubrenja u zavisnosti od pH-vrednosti. Kako su najviši stepeni bubrenja hidrogelova dobiveni na pH 4.0, karakterizacija preostalih uzoraka je izvedena u puferima te pH vrednosti. Uzorci su fotografisani u sledećim vremenskim intervalima: na 15 min u toku jednog sata, 30 min u toku narednih dva i po sata, 45 min u narednih četiri i po sata, na 60 min u naredna tri sata, a zatim na 120 min u narednih osam sati.

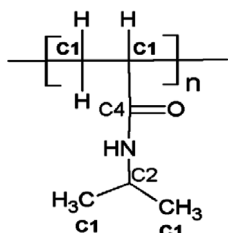
Stepen bubrenja q je određen pomoću jednačine:

$$q = \frac{V_t}{V_0}$$

gde je V_t apremina hidrogela u trenutku t , a V_0 početna zapremina hidrogela.

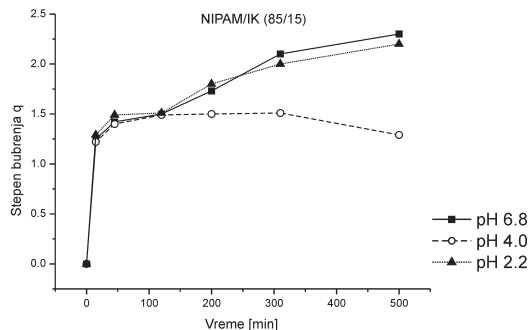
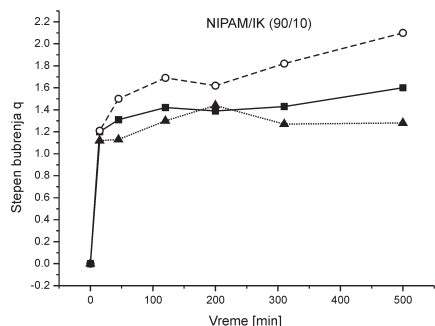
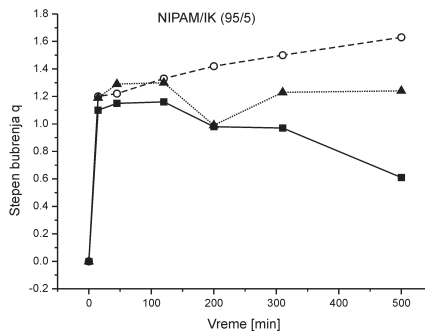
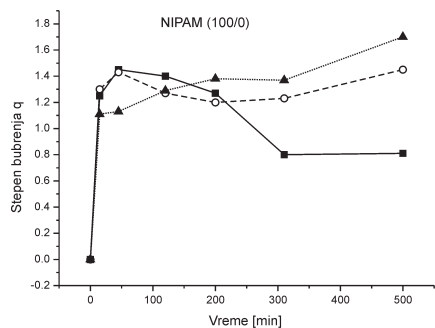
Rezultati i diskusija

Na osnovu prikazanih rezultata uočava se očekivano ponašanje poli(N-izopropilakrilamid) (NIPAM, slika 2) hidrogela koji najbolje bubri pri pH 2.2 (slika 3), što se može objasniti njegovom strukturom, jer postoji mogućnost protonovanja azota i kiseonika, pri čemu se stvaraju naelektrisane molekulske vrste koje omogućavaju vezivanje primarnog vodenog sloja. A usled molekulskih interakcija dolazi do blagog pomeranja izopropil grupe od kiseonika.



Slika 2. Struktura poli(N-izopropilakrilamida) (NIPAM)

Figure 2. Structure of poly(N-isopropylacrylamid) (NIPAM)

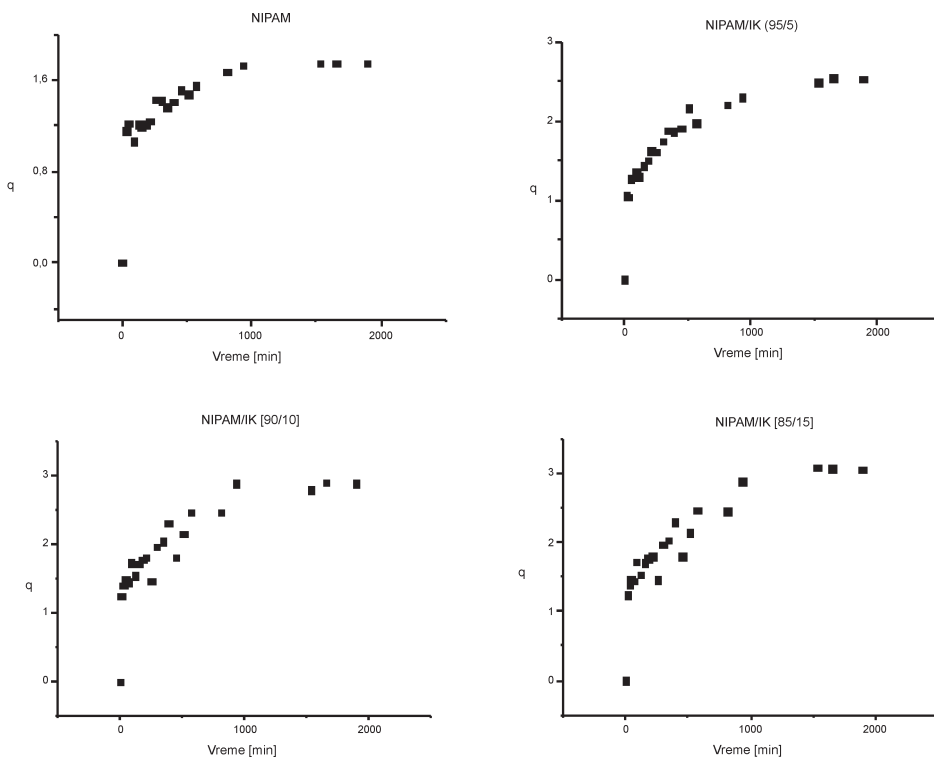


Očekivano je da će hidrogelovi u čijem sastavu je itakonska kiselina imati veći stepen bubrenja sa porastom pH. To se objašnjava postojanjem dve karboksilne grupe koje su u strukturi itakonske kiseline (slika 1), koje jonizuju iznad navedenih pKa vrednosti (tabela 1). Na slici 3 može videti da hidrogelovi sa udelom itakonske kiseline od 5 i 10 masenih procenata imaju najveći stepen bubrenja pri pH 4.0. Pretpostavlja se da je uzrok ove pojave intereagujući efekat bubrenja NIPAM-a i itakonske kiseline na različitim vrednostima pH.

Na osnovu dobijenih rezultata, pufer pH 4.0 se pokazao kao najoptimalniji zbog čega je uzet kao parametar za dalju karakterizaciju hidrogelova.

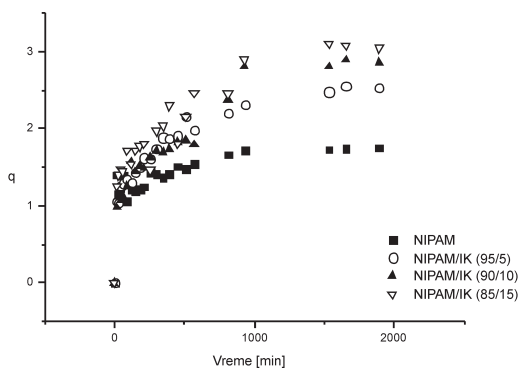
Slika 3. Grafici zavisnosti stepena bubrenja hidrogelova čistog NIPAM-a i smeše NIPAM-a i itakonske kiseline praćenih na pH 2.2, 4.0 i 6.8

Figure 3. Swelling degree of clear NIPAM hydrogels and mixture of NIPAM and itaconic acid followed at pH 2.2, pH 4.0 and pH 6.8



Slika 4. Grafici vremenske zavisnosti stepena bubrenja prve serije hidrogelova čistog NIPAM-a i smeše NIPAM-a sa itakonskom kiselinom praćenih na pH 4.0

Figure 4. First series of NIPAM and a mixture of NIPAM and itaconic acid swelling degree in dependence of time followed at pH 4.0



Slika 5. Grafik vremenske zavisnosti stepena bubrenja prve serije hidrogelova čistog NIPAM-a i smeše NIPAM-a sa itakonskom kiselinom praćenih na pH 4,0

Figure 5. The first series of NIPAM and a mixture of NIPAM and itaconic acid swelling degree in dependence of time followed at pH 4.0

Sa grafika se može uočiti očekivano ponašanje NIPAM hidrogela bez dodatka itakonske kiseline. Ravnotežni stepeni bubrenja se povećavaju proporcionalno povećanju procenta masenog udela itakonske kiseline u hidrogelu (tabela 1).

Zaključak

Nakon završenog ispitivanja karakteristika hidrogelova, zaključeno je da je stepen bubrenja, na određenom pH, zavisi od udela itakonske kiseline. Najveći stepen bubrenja postigli su uzorci sa 15% masenog udela itakonske kiseline, a pri uslovima pH 6.8.

Na osnovu strukture molekula NIPAM-a, moguće je predvideti ponašanje hidrogela u kiseljoj i baznoj sredini, što je i potvrđeno ovim ispitivanjem. Zbog prisustva baznih grupa, bubrenje je najizraženije na najnižoj ispitivanoj pH.

Tabela 2. Ravnotežni stepeni bubrenja

NIPAM/IK	Ravnotežni stepen bubrenja
100/0	1.73
95/5	2.53
90/10	2.88
85/15	3.05

S povećanjem masenog udela itakonske kiseline raste pH vrednost na kojoj je bubrenje najizraženije (pri najvećem udelu od 15% itakonske kiseline, bubrenje je najizraženije na pH 6.8), što je očekivano i na osnovu literaturnih podataka. Zato je istraživanje bilo usmereno ka karakterizaciji i ispitivanju ponašanja ova četiri hidrogela na pH 4.0 kao prelaznoj vrednosti.

Literatura

- Đaković Lj. 2006. *Koloidna hemija*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva
- Krušić M. K. 2007. *Hidrogelovi i kontrolisano otpuštanje lekovitih supstanci*. Beograd: Zadužbina Andrejević

Aleksandra Momčilović and Jelena Stevanović

Characterization of pH Responsive Hydrogels of Itaconic Acid

Hydrogels are cross-linked hydrophilic polymers that have conducive physical properties, which allow absorption of water and physiological fluids. For these reasons, they are very important and often applied in medicine and pharmacy.

The research examined the influence of pH on swelling poly(N-isopropylacrylamid) (NIPAM) hydrogels with different share of itaconic acid composition. The used samples were with 0, 5, 10 and 15 mass percent itaconic acid, and on pH 2.2, 4.0, 6.8. The swelling degree of hydrogels was determined as the ratio of volume at a particular time and volume of dry sample. Volume was calculated based on the size thickness and average value of radius obtained using the vernier and processing photographs of hydrogels in AdobePhotoShop CS4 program.

It was noted that pH 4.0 is the most optimal for testing hydrogels with 5 and 10 mass percent itaconic acids, because of the interaction effect of NIPAM's swelling and itaconic acid.

It was determined that the behavior of hydrogels can be predicted on the basis of their structure and environment in which their effect is expected, so that the lower the pH the better pure NIPAM swells, while at pH 6.8 swelling of hydrogel with 15 mass percent itaconic acid is most visible. 