

سنتز و مشخصه یابی کوپلیمر هیدروژل حساس به دما بر پایه N ایزوپروپیل اکریل آمید برای کاربرد در پزشکی

محمد رضا رعیتی شوازی^۱، محبوبه محمودی^{۱*}، نوید نصیری زاده^۲
(تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۰۱/۱۵، ش.ص ۲۶-۱۵، تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۰۹/۰۱)

چکیده

هدف از این مطالعه، سنتز کوپلیمر هیدروژلی حساس به دما بر پایه ماکرومرهای N ایزوپروپیل اکریل آمید و بررسی خواص فیزیکی و شیمیایی آن می‌باشد. در این پژوهش داده‌های طیف نگاری مادون قرمز (FTIR) و رزونانس مغناطیسی هسته هیدروژن (H-NMR)، موفقیت آمیز بودن روش پلیمریزاسیون رادیکالی برای سنتز هیدروژل حساس به دما را تایید کردند. رفتار ژل شدن و خواص ویسکوالاستیک هیدروژل کوپلیمر با استفاده از آزمون رئولوژی مورد بررسی قرار گرفت. دمای انحلال بحرانی پایین (LCST) با استفاده از آزمون گرماسنجی افتراقی تفاضلی (DSC) برای نمونه‌ها ۳۰ درجه سانتی گراد محاسبه شد. همچنین میزان تورم برای کوپلیمر هیدروژلی حساس به دمای بر پایه N ایزوپروپیل اکریل آمید، ۸۰ درصد به دست آمد. مطالعات رئولوژی و حرارتی نشان دادند که با افزایش دمای هیدروژل تا ۶۵ درجه سانتی گراد، تغییرات فازی پایدار ایجاد می‌گردد. بنابراین، چنین سیستم هیدروژلی طراحی شده با توجه به مؤلفه حساس به دما می‌تواند به عنوان کاندیدای بالقوه برای کاربرد در حسگرهای پزشکی مورد استفاده قرار بگیرد.

واژه‌های کلیدی: N-ایزوپروپیل اکریل آمید، پلیمریزاسیون رادیکالی، کوپلیمر، هیدروژل حساس به دما.

^۱ - گروه مهندسی پزشکی، واحد یزد، دانشگاه آزاد اسلامی، یزد، ایران

^۲ - گروه مهندسی پلیمر، واحد یزد، دانشگاه آزاد اسلامی، یزد، ایران

* - نویسنده مسئول مقاله: m.mahmoodi@iauyazd.ac.ir

پیشگفتار

هیدروژل‌ها، پلیمرهای شبکه‌ای سه بعدی هستند که با قرار گرفتن در حلال بدون حل شدن، مقداری از حلال را جذب کرده و متورم می‌شوند [۱،۲]. هیدروژل‌ها به دلیل مشخصه‌های مطلوب تورم و جمع شدگی، در پاسخ به تغییرات کوچک محیط از جمله تغییر در دما و pH، در گروه بهترین مواد نوین و هوشمند برای شبیه سازی رفتار حسگر طبیعی قرار گرفته‌اند. روش‌های مرسوم ساخت هیدروژل‌ها: کopolymerیزاسیون اتصال عرضی، اتصال عرضی با پیشساز واکنش پذیر پلیمری و اتصال عرضی از طریق واکنش پلیمر-پلیمر می‌باشند. در هنگام ساخت هیدروژل امکان دارد، گروه‌های معلق ایجاد شود که واکنش نداد و سبب ایجاد واکنش‌های جانبی گردند و بر خواص هیدروژل تأثیر بگذارند. بنابراین، مورد مذکور یکی از پارامترهای است که باید در انتخاب روش سننر هیدروژل مورد توجه قرار گیرد. از نقطه ضعف‌های هیدروژل‌ها، خواص مکانیکی ضعیف و پاسخ زمانی تأخیری یا آهسته آن‌ها به تحریکات خارجی می‌باشد. بنابراین، روش پلیمریزاسیون رادیکالی یکی از بهترین روش‌ها برای ایجاد کopolymerهای حساس به دما می‌باشد [۳].

هیدروژل‌های حساس به محیط، پتانسیل بالایی به عنوان سنسور کاربرد در رهایش دارو دارند. این هیدروژل‌ها در pHهای پایین و دماهای بالا برای دارو رسانی به مکان‌های خاص استفاده می‌شوند [۱]. هیدروژل‌های حساس به محیط به مولکول‌های خاص مثل گلوکز و آنتی‌ژن پاسخ می‌دهند و همچنین می‌توانند به عنوان سیستم‌های رهایش دارو و بیوسنسورها به کار روند. ضعف بزرگ این هیدروژل‌های حساس به محیط، زمان پاسخ دهی بسیار آهسته آن‌ها می‌باشد. هیدروژل‌ها اکثراً ضعیف هستند؛ اما در بسیاری از کاربردها، خواص مکانیکی آن‌ها مهم نمی‌باشد [۴]. سننر پلیمرهای جدید با زیست سازگاری و زیست تخریب پذیری بیش‌تر برای کاربرد در بیوسنسورها جهت جلوگیری از واکنش التهابی بافت میزبان و سمیت ناشی از پلیمرهای باقیمانده ناشی از تخریب ضرورت پیدا کرده است [۴،۵]. هیدروژل‌ها می‌توانند از دارو در برابر محیط‌های نامناسب (حضور آنزیم‌ها و pH کم در معده) حفاظت کنند. هیدروژل‌هایی که دارای خاصیت سنسوری هستند در شرایط محیطی مختلف می‌توانند در چند دقیقه به حجم اولیه خود برگردند (استحاله سل-ژل) که به

این دسته، هیدروژل‌های هوشمند هم گفته می‌شود. بسیاری از محرک‌های فیزیکی و شیمیایی مانند دما، میدان الکتریکی، نور، فشار، صوت، میدان مغناطیسی، pH و ... سبب پاسخ دهی متنوع هیدروژل‌های هوشمند می‌شوند [۶،۷]. هیدروژل‌های حساس به دما رایج ترین سیستم‌های پلیمری حساس به محیط می‌باشند که در تحقیقات مورد بررسی قرار گرفته اند [۸]. هیدروژل‌های حساس به دما، می‌توانند رفتار بازگشت پذیر تحت تحریکات خارجی مانند، تغییرات در pH، ترکیب حلال، دما، غلظت یونی و میدان الکتریکی را داشته باشند [۹،۱۰]. بزرگی تغییر شکل و پاسخ زمانی این شبکه‌های هیدروژلی با پارامترهای مختلفی مثل وزن مولکولی، پیکربندی زنجیره‌های پلیمری، آبدوستی شبکه‌ی پلیمری که شبکه را می‌سازند، کنترل می‌شود [۱۱]. پلیمرهای حساس به دما، تعادل دقیق آبدوستی- آبریزی را در ساختارشان نشان می‌دهند و تغییرات کوچک دمایی (در محدوده دمای انحلال بحرانی)، زنجیره را به انقباض یا انبساط وادار می‌کنند. باید توجه داشت که دمای انحلال بحرانی پایین (LCST) در پلیمرهای حساس به دما زیر ۳۷ درجه سانتی گراد باشد تا بتوان برای بدن به کار برد. همچنین، زنجیره پلیمر حساس به دما باید مقدار قابل توجهی از آب را حفظ کند [۴، ۵].

بسیاری از پلیمرها مانند پلی ان و ان-دی اتیل آکریل آمید (Poly(N,N-diethylacrylamide)، پلی N ایزوپروپیل اکریل آمید (Poly(NiPAAm)) و کopolymerهای خاصیت انتقال فازی در پاسخ به دما را از خود به نمایش می‌گذارند [۱۲]. ویژگی رایج و مشترک در پلیمرهای حساس به دما، حضور گروه‌های آبریز مثل گروه‌های متیل، اتیل و پروپیل می‌باشد. هیدروژل‌های بر پایه NiPAAm به عنوان کاربردی‌ترین انواع هیدروژل‌های حساس به دما به واسطه پایداری حرارتی، آبدوستی بالا، انتقال فاز پلیمرها در محلول آبی از حالت آبدوست به حالت آبریز، تغییرات ناشی از تغییرات دمایی در دمای LCST نزدیک به دمای بدن انسان، رفتار تورمی، زیست سازگاری و شباهتی که به شبکه‌ها و نسوج بدن انسان دارند در رده پلیمرهای زیست سازگار هوشمند قرار دارند [۱۳، ۱۴]. دمای LCST آن‌ها در آب تقریباً ۳۲ درجه سانتی گراد می‌باشد [۱۵] که این دما برای بدن انسان قابل

پداس و دوهیدروکسی اتیل متا آکریلات (HEMA) (تهیه شده از شرکت مرک) به وسیله یک همزن مغناطیسی به مدت ۳ دقیقه با ۲۵۰ دور در دقیقه مخلوط می‌گردد. پس از آن، آزوبیس ایزوبوتیلو نیتریل (AIBN) (تهیه شده از شرکت مرک) به عنوان آغازگر واکنش برای شروع پلیمریزاسیون اضافه می‌شود و به مدت ۱۸ ساعت بر روی همزن مغناطیسی با ۲۵۰ دور در دقیقه هم زده می‌شود. پس از گذشت این مدت زمان، ۲۰ سی سی دی اتیل اتر به محلول پلیمری اضافه می‌گردد. سپس رسوب پلیمری حاصل به کمک قیف بوختر صاف و به وسیله پمپ خلا، خشک می‌شود و کوپلیمر حاصل می‌گردد [۱۸].

ساخت هیدروژل حساس به دما

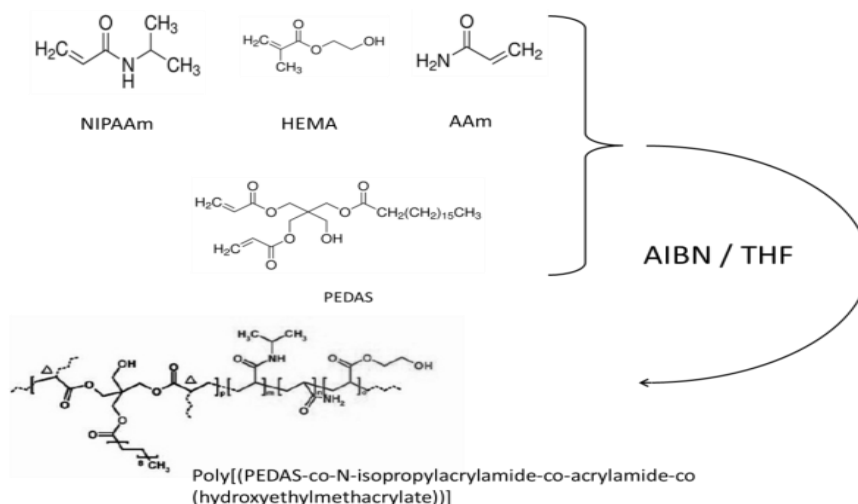
شکل ۲ مراحل ساخت هیدروژل را نشان می‌دهد. اگر کوپلیمر ساخته شده توسط محلول بافر فسفات (PBS) در داخل بالن ژوژه به حجم ۱۰ میلی لیتر رسانده می‌شود. سپس آمونیوم پرسولفات (APS) به مقدار ۰/۲۲۸ گرم و تترا متیل اتیلن دی آمین (TEMED) (تهیه شده از شرکت مرک) به مقدار ۰/۱۱۶ گرم به عنوان عامل شبکه‌ای کننده به وسیله آب دو بار تقطیر به حجم ۱۰ میلی لیتر رسانده می‌شود. در نهایت محلول حاصل داخل انکوباتور (IPP55plus) ساخت کمپانی MEMMERT آلمان) به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار داده می‌شود تا هیدروژل تهیه گردد.

تحمل است. مطالعات نشان داده است که دمای LCST در هیدروژل NiPAAm می‌تواند با کوپلیمریزاسیون، با منومرهای دیگر کنترل گردد. افزودن منومرهای آبدوست معمولاً دمای انحلال بحرانی پایین را افزایش می‌دهد، در حالی که واردسازی واحدهای آبریز اثری مخالف آن را دارد [۱۶]. باید توجه داشت که محققان از سال ۱۹۸۹ قابلیت‌های فوق العاده هیدروژل‌ها به عنوان سنسوری با تغییرات دما را دریافتند و با اصلاح و کوپلیمر کردن آن‌ها، این مواد نوین به عنوان مواد حساس به تحریکات خارجی از جمله دما برای کاربرد در پزشکی مورد بررسی و تحقیق قرار گرفته است [۵، ۱۷، ۱۲]. هاگر و همکارانش [۱۸]، هیدروژل قابل تزریق بر پایه پلی آن و آن-دی اتیل آکریل آمید با وزن مولکولی متفاوت را توسط روش پلیمریزاسیون رادیکالی سنتز کردند. سپس با اصلاح سطح شیمیایی هیدروژل، آن را برای کاربرد در رهایش دارو مورد ارزیابی قرار دادند. برای بهینه شدن خواص هیدروژل از جمله کاهش زمان پاسخ دهی، دمای انحلال بحرانی مناسب‌تر و سمیت کم‌تر هیدروژل باید با تغییر ترکیبات کوپلیمر، وزن مولکولی، پیکربندی زنجیره‌های پلیمری و آبدوستی شبکه‌ی پلیمری به نقاط بهینه دست یافت. بنابراین، هدف از این مطالعه سنتز کوپلیمر هیدروژلی حساس به دما بر پایه ماکرومرهای ایزوپروپیل آکریل آمید با روش پلیمریزاسیون رادیکالی و بررسی خواص و بهبود عملکرد هیدروژل می‌باشد.

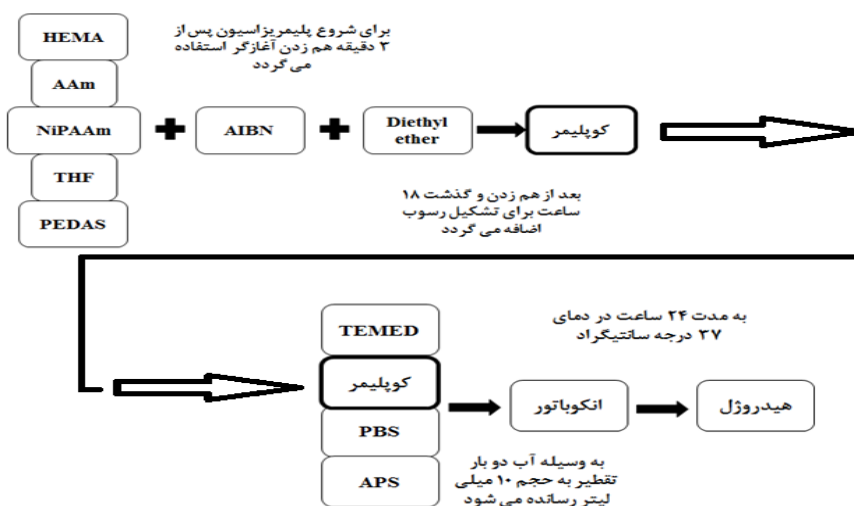
مواد و روش‌ها

سنتز کوپلیمر ایزوپروپیل آکریل آمید

در شکل ۱ سنتز کوپلیمر پداس، N ایزو پروپیل آکریل آمید، آکریل آمید و دوهیدروکسی اتیل متا آکریلات (PPNAH) توسط روش کوپلیمریزاسیون رادیکالی مشاهده می‌شود. برای ساخت، ابتدا در یک بالن دو دهانه ۵۰۰ میلی لیتری، ۲۵۰ میلی لیتر حلال تتراهیدروفوران (THF)، ۹/۳۰۵ گرم N ایزو پروپیل آکریل آمید، ۱/۲۵۲ گرم آکریل آمید (تهیه شده از شرکت زیگوریت)، ۳ گرم



شکل ۱- شماتیک سنتز کوپلیمر PPNAH



شکل ۲- مراحل سنتز هیدروژل

آزمایش ابتدا ۲۰ میلی گرم از نمونه در ۰/۴ میلی لیتر حلال $DMSO-d_6^1$ حل گردید و سپس در دستگاه H-NMR (Bruker Avance 500) با قدرت میدان ۵۰۰ MHz در دمای اتاق قرار داده شد و سپس طیف حاصل مورد بررسی قرار گرفت.

طیف نگاری مادون قرمز تبدیل فوریه

تغییرات ساختار شیمیایی کوپلیمر سنتز شده توسط طیف نگار مادون قرمز تبدیل فوریه (FTIR) (Shimadzu-

مشخصه یابی نمونه ها

طیف سنجی رزونانس مغناطیسی هسته هیدروژن

نمودار بسامد رزونانس (جابجایی شیمیایی) بر حسب شدت جذب امواج رادیو فرکانسی به وسیله نمونه‌ها با طیف سنجی رزونانس مغناطیسی هسته هیدروژن (H-NMR) حاصل می‌گردد. برای انجام

¹ - Dimethyl Sulfoxide-d6

IR 470) در محدوده ی طیف $400-4000\text{cm}^{-1}$ مورد ارزیابی قرار گرفت. برای آماده سازی نمونه، مقدار ۲ گرم پودر کوپلیمر با ۰/۰۸ گرم برمید پتاسیم (KBr) خالص مخلوط و به صورت قرص نازک شکل دهی شد. سپس قرص حاصل برای طیف نگاری در دستگاه FTIR قرار داده شد [۱۹].

$$\dot{G} = G^* \cos \delta \quad (۳)$$

$$G'' = G^* \sin \delta$$

$$G^* = G' + iG''$$

گرما سنجی افتراقی

برای تعیین دمای انحلال بحرانی (LCST¹) هیدروژل کوپلیمری سنتز شده از آزمون گرما سنجی افتراقی (DSC) (Mettler Star) استفاده شد. در این تست، مبنا حرارت دادن نمونه و مقایسه آن با یک نمونه مرجع است؛ بنابراین پودر نمونه مورد نظر درون ظرف مخصوص این دستگاه و در کنار مرجع درون دستگاه قرار داده شد. هنگامی که حرارت لازم به نمونه اعمال می شود، توسط دستگاه نمودار میزان حرارت اعمال شده بر حسب درجه حرارت رسم می گردد. در این نمودار پیک های حاصل و سطح زیر منحنی پارامترهای مهم برای تعیین دمای ذوب، دمای کریستالیزاسیون، گرمای ذوب شدن و گرمای کریستالیزاسیون می باشند. شرایط انجام این آزمون در دمای $400^\circ\text{C}/\text{min}$ با سرعت روبش $5^\circ\text{C}/\text{min}$ تحت اتمسفر نیتروژن تنظیم گردید.

آزمون تورم

هدف از انجام این آزمون بررسی درجه ی تورم هیدروژل کوپلیمر PPNAH می باشد. برای انجام آزمایش، ابتدا نمونه اولیه را با ترازوی دیجیتالی (Startorius مدل CP324S با دقت ۰/۰۰۰۱ گرم) توزین کرده و در شرایط دمای محیط و در آب با $\text{pH} = 7/5$ قرار داده و پس از رسیدن به حالت تعادلی نمونه مجدداً توزین می گردد. درجه ی تورم به عنوان معیاری از سینتیک تورم نمونه با معادله ۴ محاسبه می شود [۲۰].

$$\text{درجه تورم} = \frac{W_f - W_i}{W_i} \quad (۴)$$

که در این معادله W_i وزن اولیه و W_f وزن نهایی می باشد.

آزمون رئولوژیکی

بررسی رفتار ژل شدن و تعیین خواص ویسکوالاستیک هیدروژل PPNAH توسط آزمون های دینامیکی انجام گرفت. برای این منظور از دستگاه رئومتر دینامیکی مجهز به سامانه سیلندری (Anton Paar MCR 300) در محدوده دمایی ۱۵ تا ۶۵ درجه سانتی گراد استفاده شد. جهت انجام آزمایش ابتدا محلول حاوی اجزای واکنش (کوپلیمر و عامل شبکه ای کننده (TEMED)) به درون سیلندر ریخته شد. برای اطمینان از قرار گرفتن تغییر شکل ها در ناحیه ویسکوالاستیک خطی، فرکانس (ω) برابر با ۱ Hz و دامنه کرنش (γ_0) برابر با 1×10^{-1} انتخاب گردید. همچنین، هنگام انجام آزمون رئولوژیکی، به منظور جلوگیری از تبخیر آب، لایه نازکی از روغن سیلیکون بر روی سطح بیرونی نمونه ها قرار داده شد و کرنش نوسانی ($\gamma(t)$) طبق معادله (۱) اعمال گردید [۲۰].

$$\gamma(t) = \gamma_0 \cos(\omega t) \quad (۱)$$

سپس تنش برشی ناشی از این کرنش به صورت معادله (۲) محاسبه گردید [۲۰].

$$\sigma(t) = G^* \gamma_0 \cos(\omega t + \delta) \quad (۲)$$

در نهایت با استفاده از مقادیر مدول ترکیبی (G^*) و اختلاف فاز (δ) به کمک معادلات (۳) مقادیر مدول اتلاف (G'') و مدول ذخیره (G') محاسبه شد [۲۰].

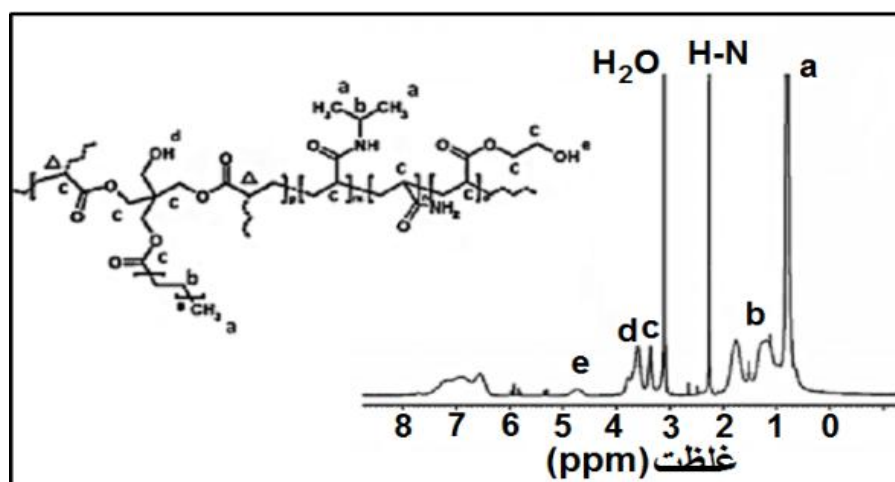
¹ - lower critical solution temperature

نتایج و بحث

$\delta=4/7\text{ppm}$ نیز به گروه اکسیژن متصل به هیدروژن HEMA نسبت داد. این بررسی موفقیت آمیز بودن پلیمریزاسیون رادیکالی برای سنتز کوپلیمر PPNAH را تایید می‌کند [۲۱،۲۲].

حضور حوزه‌های آگریز در ماکرومرها می‌تواند به فعل و انفعالات سلول و بیومواد کمک کند و خواص مکانیکی را بهبود بخشد [۲۳،۲۴]. در این مطالعه، پداس به عنوان یک بلوک ساختمانی آگریز حاوی اسیدهای چرب طبیعی اسید استئاریک به کار برده شده است. همچنین، پداس حاوی الکل پنتا اریتریتول و دو گروه اکریلیک می‌باشد که اجازه اختلاط پداس در کوپلیمر سنتز شده توسط پلیمریزاسیون رادیکالی را می‌دهد. از طرفی در پداس گروه‌های استری وجود دارد که قابلیت هیدرولیز و زیست سازگاری عالی را در آن ایجاد می‌کند [۴،۲۵]. در این پژوهش، اکریل آمید (AAm) به عنوان یک مونومر آبدوست و ۲- هیدرکسی اتیل متاآکریلات (HEMA) برای تنظیم درجه حرارت انتقال به کار برده شد و نیز مولفه‌ی حساس به دما ایزوپروپیل اکریل آمید در نظر گرفته شد که حضور این مواد در طیف FTIR مشاهده می‌گردد.

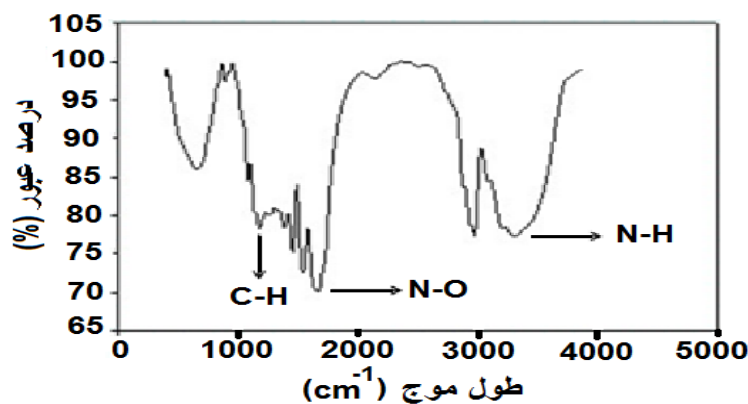
طیف H-NMR کوپلیمر PPNAH در شکل ۳ مشاهده می‌گردد. طیف با روش کمبود هیدروژن و اندازه‌گیری شدت طیف به گروه‌های مورد نظر پیرامون هیدروژن تحلیل شد. پیک ظاهر شده در $\delta=0/8\text{ ppm}$ به گروه‌های متیل مجاور NH که به صورت تک شاخه (Single) در ساختار کوپلیمر که در شکل ۳(a) شامل سه گروه متیل است، مطابقت دارد. همچنین پیک دو شاخه (doublet) در ناحیه ppm $\delta=1/5$ مربوط به گروه‌های چهارتایی CH_3 متصل به CH می‌باشد و نیز پیک چهار شاخه (Quartet) در ناحیه ppm $\delta=1/8$ مربوط به گروه‌های CH متصل به اکسیژن می‌توان نسبت داد که در ساختار کوپلیمر قابل مشاهده است. پیک در ناحیه ppm $\delta=2/2$ به گروه‌های هیدروژن متصل به نیتروژن در حلال DMSO-d6 که در حین آزمون اضافه شده است، نسبت داده می‌شود. پیک در ناحیه ppm $\delta=3/2$ مربوط به گروه‌های اکسیژن متصل به گروه هیدروژن است که نشان دهنده حضور آب در کوپلیمر می‌باشد. پیک در ناحیه ppm $\delta=3/5$ نشان دهنده گروه اکسیژن متصل به CH است. همچنین پیک در ناحیه ppm $\delta=3/7$ را می‌توان به گروه اکسیژن متصل به هیدروژن در پداس و پیک در ناحیه



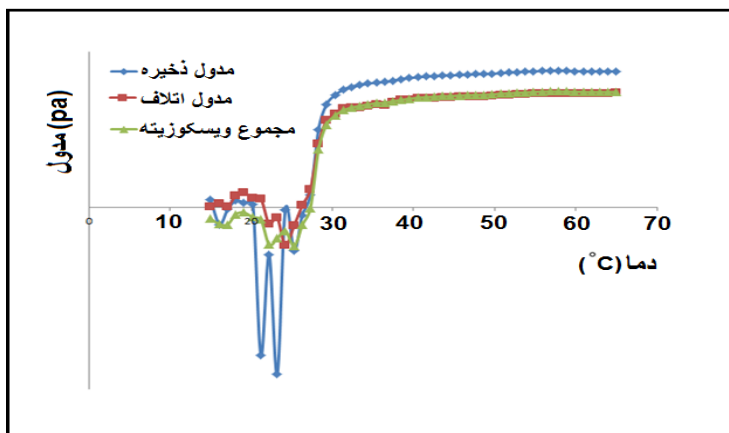
شکل ۳- طیف H-NMR کوپلیمر PPNAH

اتلاف می شود، یعنی در این محدوده خواص الاستیک بر خواص ویسکوز چیره می گردد. در زیر دمای انتقال (۳۰ درجه سانتی گراد) کاهش مدول ترکیبی هیدروژل یک فرایند عادی برای محلول های پلیمری ویسکوالاستیک است. در ادامه واکنش در دمای ۳۰ درجه سانتیگراد در یک لحظه افزایش مدول ذخیره با افزایش دما بیش تر از مقدار مربوط به مدول اتلاف می باشد که نشان از تشکیل یک هیدروژل ترموپلاستیک دارد [۲۸]. هنگامی که منحنی های مدول اتلاف و مدول ذخیره به حالت خطی صاف ظاهر می گردد، فرایند ژل شدن کامل می شود. در این پژوهش، در دمای ۳۲ درجه سانتی گراد (دمای جمع شوندگی) ژل تشکیل و با خروج آب انقباض ژل رخ می دهد که دمای مناسبی برای شرایط دمای ۳۷ درجه سانتیگراد در بدن می باشد. در مطالعات قبلی توسط محققین دمای ژل شدن در هیدروژل های حاوی آکریل آمید در محدوده ۲۵ تا ۳۰ درجه سانتیگراد گزارش شده است [۱۸]. زمان لازم برای رسیدن به یک گرانیوی مشخص و ایجاد یک استحکام مناسب در ژل که در آن نسبت مدول ها مستقل از فرکانس می باشد، زمان ژل شدن نامیده می شود [۲۹]. گاهی اوقات به زمان لازم برای رسیدن به نقطه تلاقی منحنی های مدول الاستیک و اتلاف نیز زمان ژل شدن می گویند. باید توجه داشت که تشکیل ژل در پلیمرهای حساس به دما تقریباً بلافاصله پس از دمای LCST رخ می دهد [۴،۵،۳۰].

شکل ۴، طیف FTIR کopolymer PPNAH در محدوده فرکانس $400-4000 \text{ cm}^{-1}$ را نشان می دهد. پیک های ارتعاشی ظاهر شده در 3465 cm^{-1} مربوط به ارتعاش کششی نسبتاً پهن گروه N-H، پیک در ناحیه 1651 cm^{-1} مربوط به ارتعاش کششی C-O و C-N می باشد. همچنین ارتعاش کششی متقارن و نامتقارن در ناحیه 1651 cm^{-1} مرتبط با N-O می باشد. سیگنال ارتعاشی خمشی در ناحیه 1453 cm^{-1} مربوط به ارتعاش خمشی N-H را می توان به گروه های عاملی موجود در N ایزوپروپیل آکریل آمید و آکریل آمید نسبت داد. همچنین سیگنال های ارتعاشی کششی 2978 cm^{-1} و 1090 cm^{-1} و ارتعاشی خمشی 1385 cm^{-1} به ترتیب مربوط به گروه های عاملی C-H و C-O، C-H می باشد. دامنه های ارتعاشی نسبتاً ضعیف گروه متیل که مربوط به N ایزوپروپیل آکریل آمید، HEMA و پداس می باشد در محدوده 1082 cm^{-1} ظاهر شده است [۲۶،۲۷]. خواص ویسکوالاستیک برای بررسی رفتار ژل شدن و استحکام ژل با تغییرات حرارتی از ۱۵ تا ۶۵ درجه سانتیگراد توسط دستگاه رئومتر دینامیکی مورد ارزیابی قرار گرفت. در شکل ۵ رفتار ژل شدن کopolymer هیدروژلی مشاهده می گردد. باید توجه داشت که تغییرات مدول ذخیره، مدول اتلاف و مدول ترکیبی هیدروژل به تغییرات دمایی وابسته است. به گونه ای که در دمای پایین، مدول اتلاف بیش از مدول ذخیره می باشد؛ یعنی نمونه در حالت مایع بوده و خواص ویسکوز بر خواص الاستیک چیره است. با آغاز افزایش دما، مدول ذخیره بیش از مدول



شکل ۴- طیف FT-IR کopolymer PPNAH



شکل ۵- رفتار ژل شدن هیدروژل کوپلیمر PPNAH نسبت به دما

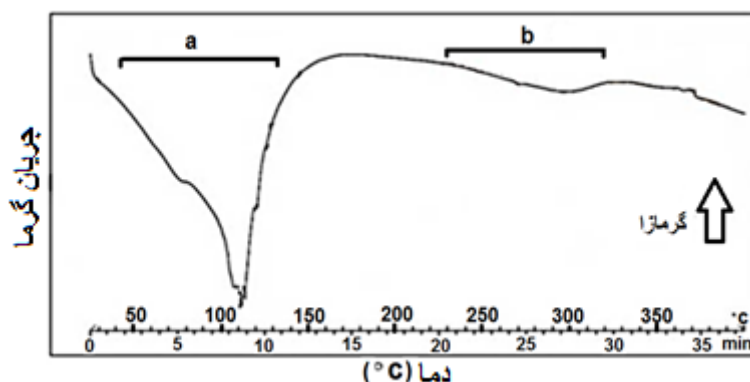
این پلیمر در حضور دما نشأت گرفته باشد. با افزایش دمای هیدروژل تا ۶۵ درجه سانتی گراد تغییرات فازی پایدار است؛ اما در حدود دمای ۲۳۲ درجه سانتی گراد (ابتدای ناحیه b)، تغییرات فازی مشاهده می‌شود. با توجه به شکل ۶، دمای انتقال به حالت شیشه‌ای (Tg) این کوپلیمر هیدروژلی ۲۴۸ درجه سانتی گراد مشاهده می‌گردد.

در نهایت میزان تورم تعادلی هیدروژل کوپلیمری سنتر شده توسط آزمون تورم مورد بررسی قرار گرفت. درجه تورم هیدروژل سنتر شده توسط معادله ۴ محاسبه گردید که نتایج این آزمون حاکی از تورم ۸۰ درصدی هیدروژل کوپلیمری می‌باشد. در گزارشات مشاهده شده است که میزان تورم در هیدروژل‌های حاوی پلی آکریل آمید در دماهای مختلف متفاوت است که تقریباً با توجه به اجزا تشکیل دهنده هیدروژل میزان تورم بین ۷۰ تا ۸۰ درصد می‌باشد. باید توجه داشت که در دماهای بالا در حدود ۹۰ درجه سانتی گراد تورم زیاد و در ۵۰ درجه سانتی گراد تورم کم است [۳۱]. دمای بالا سبب شکسته شدن یا سست شدن پیوندهای هیدروژنی ما بین مولکول آب، پلی آکریل آمید و سایر مولکول‌های موجود در هیدروژل شده و تورم افزایش می‌یابد. در حالی که در دماهای پایین به دلیل وجود پیوند هیدروژنی و کمپلکس‌های درون مولکولی و برون مولکولی ما بین مولکول‌های بیان شده، تورم کاهش می‌یابد [۳۲، ۳۱].

هدف از بررسی حرارتی نمونه‌های هیدروژل، تعیین دمای LCST در هیدروژل کوپلیمری حساس به دما می‌باشد. آنالیز حرارتی افتراقی از هیدروژل کوپلیمری PPNAH در شکل ۶ مشاهده می‌شود. همان گونه که در شکل مشاهده می‌شود دمای LCST نمونه‌های هیدروژلی در حدود ۳۰ درجه سانتی گراد می‌باشد که به وسیله پیک گرماگیر قابل مشاهده است. حضور HEMA در این مطالعه منجر به کاهش دمای جمع شونده‌گی و دمای LCST شده است. پیک گرماگیر نشانگر حضور NiPAAm¹ و انجام موفق فرآیند پلیمریزاسیون نیز می‌باشد. پیک ایجاد شده در این محدوده حاکی از ایجاد تغییر فاز ناشی از حضور این پلیمر حساس به دما است که در دمای زیر ۳۰ درجه سانتی گراد ویژگی آبدوستی و در دمای بالای ۳۰ درجه سانتی گراد ویژگی آبگریزی سطح را نشان می‌دهد [۱۸]. دمای LCST در اینجا با تغییرات مدول اتلاف و ذخیره در آزمون رئولوژی مطابقت دارد.

انتالی LCST که با انتگرال گیری از سطح پیک گرماگیر در محدوده دمایی ۱۴۵-۳۰ درجه سانتی گراد (ناحیه a) محاسبه می‌شود، بیانگر مقدار عددی میلی ژول ۷۲۴۵/۱۸ برای تغییر حالت از خواص ویسکوز به الاستیک می‌باشد. همچنین در محدوده دمایی ۲۳۰ تا ۳۴۰ درجه سانتی گراد (ناحیه b) پیک گرماگیر کوچکی نیز مشاهده می‌شود که ممکن است از تغییرات ساختاری

¹ - N-isopropylacrylamide



شکل ۶- آنالیز حرارتی افتراقی از هیدروژل کوپلیمری PPNAH

نتیجه گیری

هیدروژلی طراحی شده با توجه به مولفه حساس به دما را برای کاربردهای پزشکی استفاده کرد.

قدردانی و تشکر

نویسندگان تشکر ویژه از حمایت‌های مسئولین آزمایشگاه شیمی دانشگاه آزاد اسلامی واحد یزد و سرکار خانم دکتر موهبت عضو هیأت علمی گروه شیمی واحد یزد را دارند.

در این مطالعه، کوپلیمر هیدروژلی حساس به دما بر پایه N ایزوپروپیل اکریل آمید با استفاده از روش پلیمریزاسیون رادیکالی سنتز شد. بررسی‌های طیف نگاری و H-NMR موفقیت آمیز بودن روش پلیمریزاسیون رادیکالی برای سنتز هیدروژل حساس به دما را تایید کردند. دمای انحلال بحرانی پایین (LCST) و دمای انتقال به حالت ویسکوز در نمونه‌های هیدروژلی در حدود ۳۰ درجه سانتی‌گراد و درجه تورم ۸۰ درصد به دست آمد. همچنین، مطالعات رئولوژی و حرارتی نشان دادند که با افزایش دمای هیدروژل تا ۶۵ درجه سانتی‌گراد تغییرات فازی پایدار است؛ اما در حدود دمای ۲۳۲ درجه سانتی‌گراد، تغییرات فازی مشاهده می‌شود که ممکن است، ناشی از تغییرات ساختاری این پلیمر در حضور دما باشد. بنابراین، می‌توان چنین سیستم

References :

1-J. Hu, H. Meng, G. Li and SI. Ibekwe, "A review of stimuli-responsive polymers for smart textile applications", Smart Materials and Structures, Vol.21, No. 5,

053001,2012.

2- F. Liu and M.W. Urban, " Recent advances and challenges in designing stimuli-responsive polymers", Progress in

- Polymer Science, Vol.35, pp. 3-23, 2010.
- 3- S.M. Mirvakili, A. Pazukha, W. Sikkema, CW. Sinclair, GM. Spinks, RH. Baughman and J. D. W. Madden, "Niobium Nanowire Yarns and their Application as Artificial Muscles", *Advanced Functional Materials*, Vol. 23, pp. 4311–4316, 2013.
- 4- E.S. Gil and SM. Hudson, "Stimuli-responsive polymers and their bioconjugates", *Progress in polymer science*, Vol .29, pp. 1173-222, 2004.
- 5- B. Vernon, S.W. Kim and Y.H. Bae, "Thermoreversible copolymer gels for extracellular matrix", *Journal of biomedical materials research*, Vol. 51, pp.69-79, 2000.
- 6- B. Kim, G. Spinks, C. Too, G. Wallace and Y. Bae, "Preparation and characterisation of processable conducting polymer–hydrogel composites", *Reactive and Functional Polymers*, Vol. 44, pp.31-40, 2000.
- 7- O. Wichterle and D. Lim, "Hydrophilic gels for biological use", *Nature* 185, pp.117 – 118, 1960.
- 8- A. Robson, *Soil Acidity and Plant Growth*, 1st ed, p. 1-60, Academic Press, Elsevier, 1989.
- 9- Y. Qiu and k. Park, "Environment-sensitive hydrogels for drug delivery", *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 64, pp 49-60, 2012.
- 10- R. A. Siegel, "Stimuli sensitive polymers and self regulated drug delivery systems: A very partial review." *Journal of Controlled Release*, Vol.190, pp. 337-351, 2014.
- 11- D. Roy, J.N. Cambre and BS. Sumerlin, "Future perspectives and recent advances in stimuli-responsive materials", *Progress in Polymer Science*, Vol.35, pp.278-301, 2010.
- 12- L.E. Bromberg and E.S. Ron, "Temperature-responsive gels and thermogelling polymer matrices for protein and peptide delivery", *Advanced drug delivery reviews*, Vol. 31, pp.197-221, 1998.
- 13- A. Abolfazl, Z. Nosratollah and M. Haleh, "Synthesis, characterization, and in vitro evaluation of novel polymer-coated magnetic nanoparticles for controlled delivery of doxorubicin", *Nanotechnology, Science and Applications*; Vol. 5 pp. 13–25, 2012.
- 14- H. Uludag, B. Norrie, N. Kousinioris and T. Gao, "Engineering temperature-sensitive poly (N-isopropylacrylamide) polymers as carriers of therapeutic proteins", *Biotechnology and bioengineering*; Vol. 73, pp.510-21, 2001.
- 15-E.L. Rice, "2-Manipulated Ecosystems: Roles of Allelopathy in Agriculture", *Allelopathy (Second Edition)*. San Diego: Academic Press, pp. 8-73, 1984.
- 16- J. Reedijk and K. Poepelmeier, *Comprehensive Inorganic Chemistry II*, 2nd ed., p. 641, Elsevier, The Netherlands, 2013.
- 17- C. Charcosset, "2.43 - Membrane Systems and Technology", In: Moo-Young M, editor. *Comprehensive Biotechnology (Second Edition)*. Burlington: Academic Press, pp. 603-18, 2011.
- 18- M.C. Hacker, L. Klouda, B.B. Ma, J.D. Kretlow and A.G. Mikos, "Synthesis and characterization of injectable, thermally and chemically gelable, amphiphilic poly (N-isopropylacrylamide)-based macromers",

Biomacromolecules, Vol.9, pp.1558-70, 2008.

۱۹-م. مظفری، ن. جوهری و م.ح. فتحی، "داربست کامپوزیتی پلی کاپرولاکتون هیدروکسی اپاتیت: بررسی تأثیر درصد ذرات هیدروکسی اپاتیت و مقایسه ذرات با سایز نانومتری و میکرومتری و اثر آن ها بر خواص مکانیکی و زیست تخریب پذیری داربست"، مجله مواد نوین، سال ۵، شماره ۴، ص ۱۳۱-۱۴۲، ۱۳۹۴.

20- R. Morita, R. Honda and Y. Takahashi, "Development of oral controlled release preparations, a PVA swelling controlled release system (SCRS). II. In vitro and in vivo evaluation", J Control Release, Vol. 68(1), pp.115-20, 2000.

21- L. Starovoytova, J. Spěváček, L. Hanykova and M. Ilavský, "1H NMR study of phase transition of uncharged and negatively charged poly (N-isopropylmethacrylamide) in D2O solutions", Macromolecular Symposia: Wiley Online Library, pp. 239-46, 2003.

22- Y. Xia, N.A. Burke and H.D. Stöver, "End group effect on the thermal response of narrow-disperse poly (N-isopropylacrylamide) prepared by atom transfer radical polymerization", Macromolecules, Vol. 39, pp.2275-83, 2006.

23- C. Guse, S. Koennings, A. Maschke, M. Hacker, C. Becker, S. Schreiner, T. Blunk, T. Spruss and A. Goepferich, "Biocompatibility and erosion behavior of implants made of triglycerides and blends with cholesterol and phospholipids", International journal of pharmaceuticals, Vol. 314, pp.153-60, 2006.

24- F. Seniha Güner, Y. Yağcı and A. Tuncer Erciyes, "Polymers from triglyceride oils", Progress in Polymer

Science, Vol.31, pp.633-70, 2006.

25- S. Fulzele, P. Satturwar and A. Dorle, "Study of the biodegradation and in vivo biocompatibility of novel biomaterials", European journal of pharmaceutical sciences, Vol.20, pp.53-61, 2003.

26- K. Madhusudana Rao, B. Mallikarjuna, K. Krishna Rao, S. Siraj, K. Chowdoji Rao and M. Subha, "Novel thermo/pH sensitive nanogels composed from poly (N-vinylcaprolactam) for controlled release of an anticancer drug", Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, Vol.102, pp.891-7, 2013.

27- C. Park, S. Cho and B. Kim, "Synthesis and properties of thermosensitive polyurethane-*b*-poly(N-isopropyl acrylamide)", Reactive and Functional Polymers, Vol. 66, pp.585-91, 2006.

28- E. Ruel-Gariépy and J-C. Leroux, "In situ-forming hydrogels—review of temperature-sensitive systems", European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Vol. 58, pp.409-26, 2004.

29- N. Adrus and M. Ulbricht, "Rheological studies on PNIPAAm hydrogel synthesis via in situ polymerization and on resulting viscoelastic properties", Reactive and Functional Polymers, Vol. 73, pp.141-8, 2013.

30- S. Ohya, Y. Nakayama and T. Matsud, "Thermoresponsive artificial extracellular matrix for tissue engineering: hyaluronic acid bioconjugated with poly (N-isopropylacrylamide) grafts", Biomacromolecules, Vol.2, pp.856-63, 2001.

۳۱- الف. سپهریان آذر و ش. باغی، "تهیه و شناسایی هیدروژل آمفیفیلیت آکریل آمید و سدیم آلژینات (I.P.N) و شناسایی خواص فیزیکی آن"، فصلنامه‌ی کاربرد شیمی در محیط زیست، سال ۳، شماره ۱۰، ص ۳۲-۲۳، ۱۳۹۱.

32- Y. liu, X. Fan, B.Wei, Q. Si, W. Chen, L.Sun, "pH-responsive amphiphilic hydrogel networks With IPN structure: A strategy for controlled drug release", International Journal of pH armaceutics, Vol.308, pp.205-206, 2005.