

Mgr inż. Magdalena Olejniczak-Łasica

Politechnika Łódzka

Wydział Chemiczny

Katedra Fizyki Molekularnej

Promotorzy: prof. dr hab. Jacek Ulański

dr hab. Marcin Kozanecki, prof. PŁ

Analiza oddziaływań międzycząsteczkowych w termoczulych żelach polimerowych z poli(metakrylanu 2-(2-metoksyetoksy)etylu)

Termoczule hydrozele postrzegane są obecnie jako jedne z najbardziej obiecujących materiałów na nośniki substancji bioaktywnych (nawozów, leków i innych). Leżące u podstaw termoczulości zjawisko objętościowego przejścia fazowego (*VPT*, z *ang.* *volume phase transition*) związane jest ze zmianą charakteru oddziaływań w układzie woda-polimer po przekroczeniu charakterystycznej dla danego materiału wartości temperatury T_{VPT} . Skutkuje to skokową redukcją objętości żelu, wynikającą z wypchnięcia wody na zewnątrz sieci polimerowej. Aby móc projektować hydrozele o pożądanej temperaturze T_{VPT} i dynamice przejścia konieczne jest poznanie mechanizmu VPT na poziomie molekularnym. Konieczne jest także zbadanie wpływu obecności dodatkowych substancji w żelu na mechanizm VPT; jest to zagadnienie kluczowe z punktu widzenia projektowania nośników do kontrolowanego uwalniania leków.

Celem niniejszej pracy było poznanie natury oddziaływań międzycząsteczkowych w trójskładnikowym układzie termoczulym polimer-woda-substancja biologicznie czynna, a także określenie wpływu architektury sieci polimerowej oraz obecności wybranych substancji bioaktywnych na zjawisko VPT w hydrożelach na bazie poli(metakrylanu 2-(2-metoksyetoksy)etylu) - PMEO₂MA. Jako substancje bioaktywne użyto sole sodowe ibuprofenu, salicylanu oraz naproksenu należące do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

W części literaturowej dysertacji i aneksach zawartych na końcu pracy ujęto podstawowe zagadnienia dotyczące wodnych układów polimerowych, a także przeanalizowano aktualny stan wiedzy na temat czynników determinujących właściwości termoczulych hydrożeli, co było podstawą do sformułowania celu pracy. W części eksperymentalnej przedstawiono przebieg syntezy i proces przygotowania próbek do badań, a także stosowane metody badawcze. Dalsze rozdziały zawierają najważniejszą część rozprawy, gdzie zaprezentowano wyniki badań własnych, ich dyskusję w świetle danych literaturowych oraz wnioski.

Najważniejszą zastosowaną techniką badawczą była spektroskopia Ramana którą użyto, by scharakteryzować oddziaływania międzycząsteczkowe w układach dwuskładnikowych polimer-woda oraz lek – woda, a także trójskładnikowych polimer - woda – lek. Pozwoliło to rozróżnić rodzaje wody w hydrożelu, oraz ocenić ilość wody hydratującej mer PMEO₂MA. Okazało się, że ilość tej wody jest jednakowa bez względu na topologię sieci polimerowej, natomiast topologia wpływa na stabilność wiązania wodorowego C=O...H₂O, a to z kolei na temperaturę VPT. Osobny podrozdział rozprawy poświęcono badaniom hydrożeli gradientowych, które scharakteryzowano z użyciem spektroskopii Ramana, NMR, SEM oraz metod goniometrycznej i grawimetrycznej. Stwierdzono różnice we właściwościach sorpcyjnych i powinowactwie do wody wzdłuż osi gradientu, co jest wynikiem różnic w gęstości sieci wzdłuż długiej osi próbki na skutek efektu post-polimeryzacji.

Wyniki badań metodą termo-optyczną (TOA) i różnicową kalorymetrią skaningową pokazują, że niewielkie stężenia soli sodowych ibuprofenu, salicylanu czy naproksenu w badanych hydrożelach powodują istotny wzrost temperatury VPT, proporcjonalny do stężenia soli. Skala tego zjawiska jest zależna od budowy chemicznej leku, przy czym nie jest to spowodowane bezpośrednimi oddziaływaniami polimer-lek. Stwierdzono, że obecność leku wpływa zarazem na spowolnienie dynamiki VPT.

Na podstawie badań grawimetrycznych oraz spektroskopii UV-Vis wykazano, że równowagowe stopnie spęcznienia hydrożeli zawierających lek są znacznie większe niż ich odpowiedników zawierających czystą wodę. Stwierdzono również kumulowanie się ibuprofenu i naproksenu wewnątrz sieci polimerowej, na co wskazują wyznaczone stałe podziału. Z badania kinetyki uwalniania leków w różnych temperaturach wynika, że szybkość tego procesu znacznie wzrasta w temperaturach niewiele przekraczających T_{VPT}. Przy większym przekroczeniu T_{VPT} szybkość ta maleje, prawdopodobnie w wyniku wytworzenia „skórki”, czyli zewnętrznej warstwy sieci polimerowej słabo przepuszczalnej dla uwalnianego roztworu leku.

Wszystkie opisane wyżej czynniki należy wziąć pod uwagę przy projektowaniu układów do kontrolowanego uwalniania leku, co może stanowić wyzwanie dla badaczy oraz przemysłu farmaceutycznego.

Słowa kluczowe: termoczułe hydrożele, spektroskopia Ramana, oddziaływania międzycząsteczkowe, objętościowe przejście fazowe, kontrolowane uwalnianie leku

Magdalena Olejniczak-Kosińska
7 czerwca 2019 r. Łódź