

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА



Хімічний факультет
Кафедра хімії високомолекулярних сполук
Кваліфікаційна робота
Оксак Ірини Григорівни

**СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ВОДНИХ ДИСПЕРСІЙ
НАНОЧАСТИНОК З ТЕРМОЧУТЛИВОЮ ПОЛІМЕРНОЮ
ОБОЛОНКОЮ**

на здобуття освітнього ступеня «магістр»
спеціальність 102 «Хімія»
спеціалізація «Хімія високомолекулярних сполук»
галузь знань 10 «Природничі науки»

Науковий керівник:
д.х.н., доцент Вретік Л.О.

Допустити до захисту:

завідувач кафедри, д.х.н., професор

Савченко І.О.

“ _____ ” _____ 2021 р.

Київ – 2021

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АА – Акриламід

АПС- пероксодисульфат амонію

НаДС - Додецилсульфат натрію

ДСР- динамічне світлорозсіювання

ДМАА - N,N-диметилакриламід

КПС - Калій персульфат

МБАА –N,N'-метиленбісакриламід

ПАА - Поліакриламід

ППС - поліпропіленсульфід

ПНПАМ - полі-N-ізопропілакриламід

НПАМ - N-ізопропілакриламід

СТ- Стирол

ТЕМ - трансмісійна електронна мікроскопія

ТЕМЕД - тетраметилендіамін

НКТР - нижча критична температура розчинення

СЕМ - скануюча електронна мікроскопія

ПВКЛ - полі N-винілкапролактам

ПАР - поверхнево активні речовини

ГЕМА - 2-гідроксиетилметакрилат

ВПС - напівпроникні полімерні сітки

ДМААПС - N,N-диметил (акриламідопропіл) пропансульфонат амонію

ПАНІ - поліанілін

ГОПТМО - 3-гліцидилоксипропілтриметоксисилан

ТЕОС - тетраетилортосилікат

ДТМАБ - додецилтриметиламмоній бромід

ТМДА -тетраметилендіамін

ІЧ- інфрачервона спектроскопія

ДСК - диференціальна скануюча калориметрія

АК - акрилова кислота

Зміст

Вступ.....	6
1. Літературний огляд.....	7
1.1 Підходи до синтезу термочутливих наногелей на основі N-ізопропілакриламід.....	7
1.2 Вплив хімічного складу наногелей на їх термочутливість.....	14
1.3 Вплив зміни мольного співвідношення ланок комономерів у полімерній оболонці на температуру переходу «клубок-глобула» та властивості нанорозмірних гідрогелей.....	25
2. Обговорення експериментальних даних.....	33
3. Експериментальна частина.....	51
3.1 Вихідні речовини.....	51
3.2 Інші матеріали.....	53
3.3 Синтез наночастинок типу “ядро-оболонка”. Полістирольне ядро (ПС-ядро)/оболонка кополімер N-ізопропілвкриламід – N,N-диметилакриламід (NIPAM-ко-ДМАА).....	53
3.4 Синтез наночастинок типу “ядро-оболонка”. Полістирольне ядро (ПС ядро)/оболонка кополімер N-ізопропілакриламід – акриламід (NIPAM-ко-АА) із мольним співвідношенням мономерів 0.686:0.314.....	55
3.5 Синтез наночастинок типу “ядро-оболонка”. Полістирольне ядро	

(ПС ядро)/оболонка кополімер N-ізопропілакриламід – акриламід (NIPAM-ко-АА) із мольним співвідношенням мономерів 0.86:0.14	57
3.6 Синтез модельних полімерів	58
3.6.1 Синтез поліакриламід	58
3.6.2 Синтез полістиролу	59
3.6.3 Переосадження полі-N-ізопропілакриламід	59
3.7 Очищення методом діалізу	59
3.8 Визначення вмісту сухої речовини	59
3.9 Визначення складу наногелей методом ІЧ-спектроскопії	60
3.10 Дані динамічного світлорозсіювання	60
3.11 Дані TEM	61
Висновки	62
Список використаної літератури	63

Вступ

Розробка та дослідження полімерних частинок типу «ядро-оболонка» з роками набувають все більше актуальності через їх широкий спектр властивостей та застосування.

Особливий інтерес амфіфільні частинки ядро-оболонка, які складаються з гідروفобних полімерних ядер та гідрофільних полімерних оболонок, викликають як носії лікарських засобів для внутрішньоклітинної доставки противракових препаратів.

Багато синтетичних стратегій було розроблено для отримання стабільних та практично корисних наночастинок типу «ядро-оболонка».

Раніше нами було показано, що синтезовані водні дисперсії наночастинок (НЧ) такого типу з гідروفобним ядром полістиролу (ПС) та «оболонкою» з кополімеру N-ізопропілакриламід – акриламід (НІПАМ-ко-АА) є термочутливими. НІПАМ має температуру переходу 32.7°C у воді, ми вводили ланки іншого мономеру (АА) для зсуву температури переходу у більш високотемпературну область.

При цьому температура переходу «клубок-глобула» залежить від товщини оболонки і не співпадає з температурою переходу водних розчинів кополімеру ПНІПАМ-ко-АА ідентичного складу.

Метою даної роботи є відпрацювання методики синтезу колоїдально стабільних подібних водних дисперсій термочутливих НЧ; з'ясування впливу зміни складу оболонки на температурний перехід «клубок-глобула». З цією метою нами синтезовано чотири зразки НЧ, де оболонка утворена кополімером ПНІПАМ-ко-АА та вісім зразків НЧ з оболонкою ПНІПАМ-ко-ДМАА.

РОЗДІЛ 1

ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

1.1 Підходи до синтезу термочутливих наногелей на основі N-ізопропілакриламід

Термочутливі наногелі користуються великим попитом в сучасній науці та техніці через їх широкий спектр практичного застосування. Науковцями було розроблено велика кількість ефективних методів синтезу наночастинок, які в своєму складі містять N-ізопропілакриламід (Рис.1).

В роботі [1] авторами описано синтез термочутливих полі(N-ізопропілакриламід-ко-акриламід) (NIPAM-ко-AA) гідрогелей методом вільнорадикальної кополімеризації NIPAM та акриламід (AA) у водному розчині. В якості системи окиснення було використано пероксодисульфат амонію (APC) (0.056 M) та тетраметилендіамін (ТЕМЕД) (0,32 M). NIPAM (0,7 г), AA (0,3 г) APC (1,0 мл) і N,N-метиленбісакриламід (12,5 мг) розчиняли в дистильованій воді (4 мл) і продували азотом протягом 10 хв. Після додавання ТЕМЕД (0,5 мл), розчин поміщали в соломинки з полівінілхлориду діаметром 4 мм та довжтною 20 см. Полівінілхлоридні соломинки були запечатані та поміщені в терморегульовану водяну баню при температурі 20 °C та кополімеризацію проводили протягом 24 годин. Після закінчення реакції гідрогелів розрізали на зразки приблизно 10 мм в довжину і занурювали у великий надлишок води, щоб вимити мономер та ініціатор, які не прореагували. Потім зразки гідрогелю сушили при 50 °C у вакуумі до постійної ваги.

У цій статті [2] розроблений простий і наочний метод кількісного визначення метанолу в алкогольних напоях з використанням спірточутливих лінійних кополімерів полі (N-ізопропілакриламід-ко-N,N-диметилакриламід)

(полі(НІПАМ-ко-ДМАА)) в якості індикаторів. Різну кількість атомів Карбону

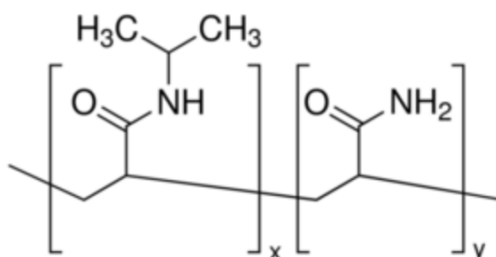
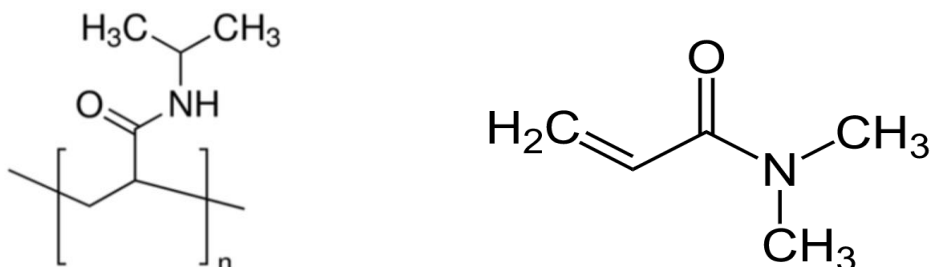


Рис.1 Хімічна структура полі(N-ізопропілакриламід-ко-акриламід)

в молекулах спирту призводить до різних характеристиках чутливості до спирту лінійного кополімеру полі(НІПАМ-ко-ДМАА). При заміні етанолу на рівний обсяг метанолу в спиртових розчинах ланцюгу кополімеру полі(НІПАМ-ко-ДМАА) ізотермічно переходять зі стану контракції в стан набухання. Отже, концентрацію метанолу можна просто визначити, спостерігаючи за зміною оптичного пропускання алкогольних напоїв з лінійним сополімером полі (НІПАМ-ко-ДМАА) як індикатор. Мінімальна концентрація метанолу, яку можна візуально виявити за допомогою лінійного кополімеру полі(НІПАМ-ко-ДМАА), що містить 12,4 мольних відсотки N,N-диметилакриламіда, становить всього 2,5 об.%. Представлений метод виявлення з використанням лінійного кополімера полі(НІПАМ-ко-ДМАА) як індикатор досить простий і недорогий, і він корисний для подальшого проектування простих і портативних інструментів для домашнього тестування в цілому, особливо в країнах, що розвиваються.

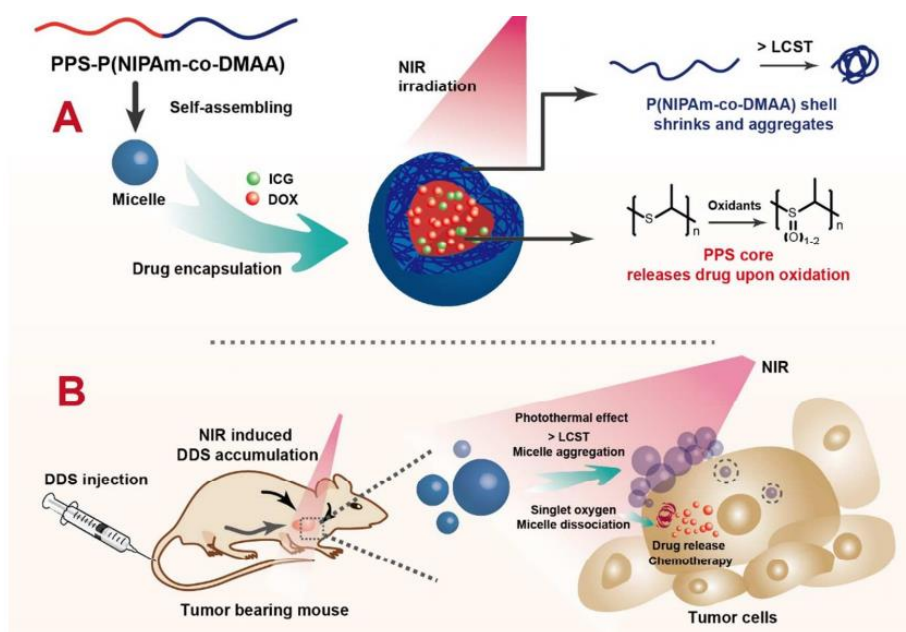


В дослідженні 2018 року [3] автори представляють нову та ефективну стратегію для досягнення активного націлювання наноносіїв на ділянки пухлини, використовуючи зовнішнє ближнє інфрачервоне лазерне опромінення як орієнтир. Наноносії готували шляхом самозбірки полі(пропіленсульфід)-полі(N-ізопропілакриламід-ко-N,N диметилакриламід) (ППС-полі(NIPAM-ко-ДМАА), «розумного» амфіфільного блок-кополімеру, що реагує як на більш високу температуру, так і на окислювачі. Міцели, приготовані з полімерного агрегату, що реагує на два тригери, при високій температурі (вище його нижчої критичної температури розчинення, НКТР) через втрату водневого зв'язку з водою оболонки полі(NIPAM-ко-ДМАА), тим часом дисоціює при окисленні атомів сірки в ядрі ППС в окислювальних умовах.

У згаданому дослідженні така наноплатформа складалася з трьох функціональних одиниць. Перша одиниця - це полімерна міцела ППС-полі(NIPAM-ко-ДМАА) для агрегації, викликані температурою, та дисоціації, спричиненої окисниками. Другим компонентом є фотосенсибілізатор індоціанін зелений (ICG, *англ.*), схвалений управлінням з продовольства і медикаментів США (FDA) як реагент для візуалізації, який має властивість перетворювати ближнє інфрачервоне світло для нагрівання та виділення окисних вільних радикалів, таких як синглетний кисень, як джерело окислювачів. При нормальній температурі тіла ці ICG та доксорубіцин спільно завантажувались в міцели (DIM), введені за допомогою системних ін'єкцій, і могли циркулювати в організмі [3].

Застосовуючи ближнє інфрачервоне лазерне опромінення на ділянці пухлини, модулі міцел поглинають світло і підвищують температуру ділянки пухлини для знищення ракових клітин. Що ще важливіше, підвищена температура спричинила конформаційну зміну міцел та призвела до швидкої

агрегації та накопичення міцел, навантажених лікарськими засобами, у місці пухлини з подальшим окисненням ядра ППС синглетним киснем для вивільнення доксорубіцину. Окислені полімери можуть бути перетворені в більш гідрофільну форму і легше виводитися з організму. Зрештою, точно вивільнений доксорубіцин та індукований ближнім інфрачервоним опроміненням фототермічний ефект може чинити синергетичне пригнічення



росту пухлини [3].

Рис.4 А) Концепція та схеми спільного завантаження доксорубіцину та ІСГв міцели ППС-полі(НІПАМ-ко-ДМАА) та механізми їх подвійної реакції по відношенню до окисників і температури. Б) Схематична ілюстрація агрегації міцел *in vivo* при ближньому інфрачервоному лазерному опроміненні. Агреговані міцели були інтерналізовані в пухлинні клітини і дисоціюють, вивільняючи інкапсульовані препарати.

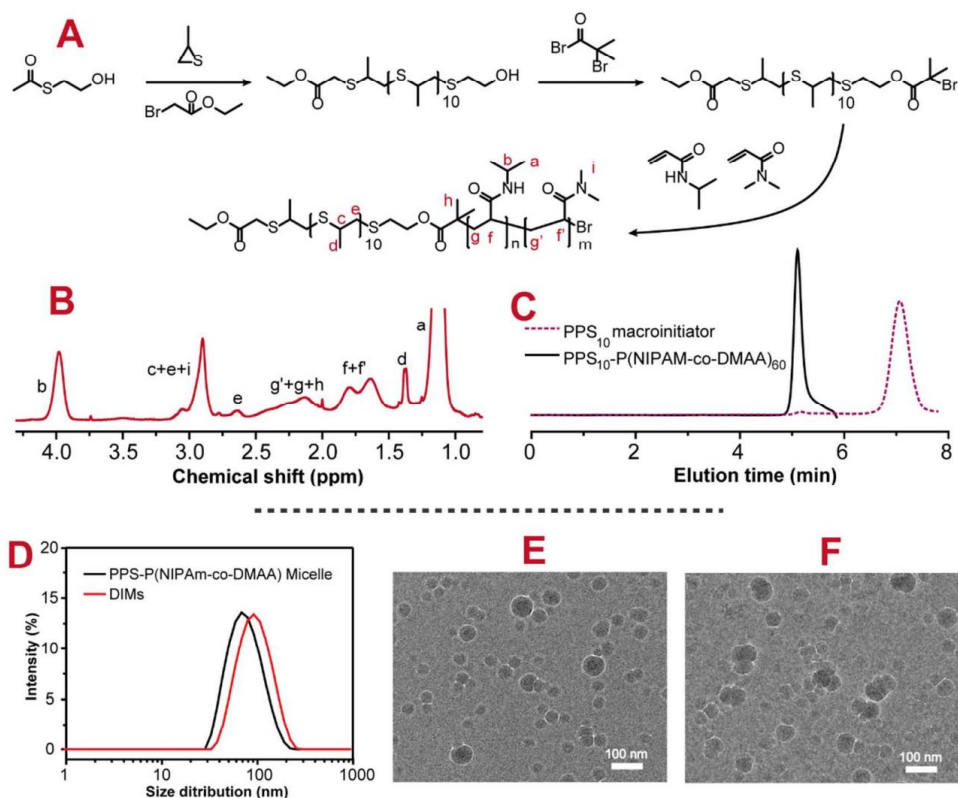


Рис.5 А) Схема синтезу блок-кополімерів ППС-полі(НІПАМ-ко-ДМАА). В) Спектр ^1H -ЯМР кополімеру ППС-полі(НІПАМ-ко-ДМАА). С) результати ГПХ макроініціатора і кополімеру ППС. D) дані ДСР для ППС-полі(НІПАМ-ко-ДМАА) та спільно завантажені міцели доксорубіцином/ICG (DIM). E) TEM зображення порожніх міцел та F) синтезовані міцели.

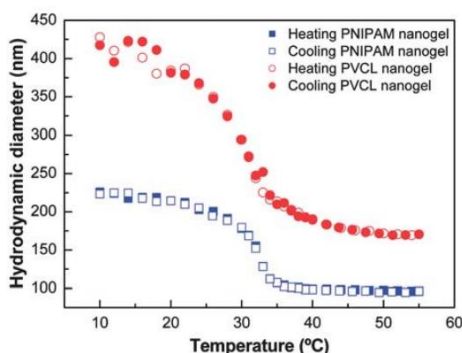
Полі (N,N-диметилакриламід-ко-N-ізопілакриламід) (полі(ДМАА-ко-НІПАМ)) гідрогелі були отримані методами фотополімеризації у розчині H_2O при різних температурах (50°C та 28°C) відповідно, і N,N'-метилєнбісакриламід був використаний у якості зшиваючого агента. Порівняння характеристик гідрогелю (P2), синтезованих при 50°C , з гідрогелями (P1) при 28°C за допомогою фотоіндукованої полімеризації, було досліджено, включаючи структуру сітки, введення при набуханні та усадці, введення в залежності від температур і т. д. Результати показують, що гідрогелі (P2), синтезовані при 50°C , мають структуру, відмінну від структур

гідрогелею (P1), та забезпечують більш швидкодіючі властивості та більш відмінні характеристики виділення води, (усадка) при високій температурі. Продукти були охарактеризовані методами інфрачервоної спектроскопії з перетворенням Фур'є (ІЧ-Фур'є) та скануючої електронної мікроскопії (SEM). Синтетична процедура фотоіндукованої кополімеризації була швидко завершена протягом двох хвилин [4].

У міні-огляді [5] розглядаються та порівнюються різні процедури синтезу разом із функціоналізацією різних наногелів на основі полі N-ізопропілакриламід (ПНІПАМ) та полі N-вінілкапролактаму (ПВКЛ). Наногелі ПНІПАМ і ПВКЛ, чутливі до температури, мають унікальні переваги для біотехнологічних застосувань завдяки регульованому розміру від нанометрів до мікрометрів, великій площі поверхні для мультивалентної біокон'югації (реакція, що утворює стабільну ковалентну ланку між принаймні двома біомолекулами) та внутрішній корисній сітці для включення біомолекул або ліків. Незважаючи на величезну кількість публікацій про наногелі на основі ПНІПАМ, їх використання як біоматеріалів може бути обмеженим. Однак наногелі на основі ПВКЛ є біосумісними і, отже, більш придатними для біозастосування.

В даному огляді порівнюють наногелі на основі ПНІПАМ та ПВКЛ. Вінілкапролактаму може зазнати гідролізу в кислих умовах, що ускладнює функціоналізацію наногелів на основі ПВКЛ. Отже, розробка нових стратегій синтезу для включення функціональних груп до біосумісних наногелів на основі ПВКЛ буде однією із проблем, яку слід подолати при використанні цього типу наноматеріалів для терагностичних цілей [5].

(a) Hydrodynamic diameter vs Temperature



(b) Swelling ratio $(dp_T/dp_{55^\circ C})^3$ vs Temperature

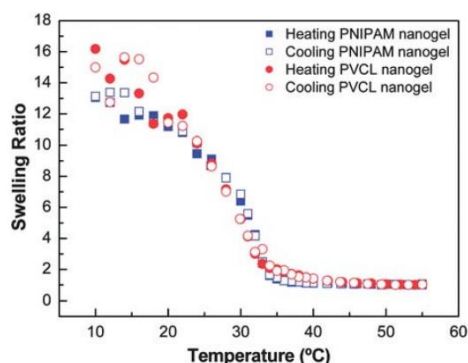


Рис.6 Цикли нагрівання та охолодження наногелю на основі ПНІПАМ (синій) та наногель на основі ПВКЛ (червоний).

У 1986 році Пелтон та Чибанте повідомили про синтез та характеристики чутливих до температури наногелів на основі ПНІПАМ шляхом емульсійної полімеризації без поверхнево-активних речовин з використанням N,N-метиленбісакриламід (МБА) як зшиваючого агент і персульфату калію (КПС) як ініціатора при 70 С. Наногелеві частинки, синтезовані цим способом, утворюються шляхом гомогенного зародження (ініціювання). Сульфатні радикали, що забезпечуються термічним розкладом КПС, ініціюють полімеризацію НІПАМ. Як тільки ланцюг ПНІПАМ досягає критичної довжини, він руйнується. Ланцюг руйнується, оскільки температура полімеризації вища, ніж НКТР полімеру. Частинки зародка ростуть шляхом агрегації з іншими частинками попередника, захоплення існуючими частинками, захоплення зростаючих радикалів та додаванням мономеру. Пізніше, щоб синтезувати менші наногелі, частинки-попередники повинні бути стабілізованими попередньо в реакції. Оскільки залишки ініціатору дають недостатню кількість заряджених частинок для стабілізації зародків, можна додати іонну поверхнево-активну речовину для стабільності під час реакції полімеризації. Аналогічним чином, більші частинки можна

отримати, зменшуючи концентрацію ПАР. Ву та співавт. були першими, хто працював над кінетикою, представляючи криві конверсії для наногелів ПНІПАМ, приготованих шляхом емульсійної полімеризації з використанням додецилсульфату натрію (NaДС). Швидкості полімеризації збільшувались із температурою та МВА, зшиваючий мономер витрачався швидше, ніж ПІПАМ. Діаметр частинок зменшувався із збільшенням концентрацій NaДС у рецептурі полімеризації, і це було представлено як доказ того, що швидкість полімеризації дещо зростала із збільшенням концентрації NaДС. Результати набування цих наногелів вказували на те, що середня щільність зшивання в частинках зменшувалась при збільшенні ступеня конверсії. Це пояснювалося спостереженням, що МВА споживався швидше, що приводило до утворення частинок з високою щільністю зшивання.

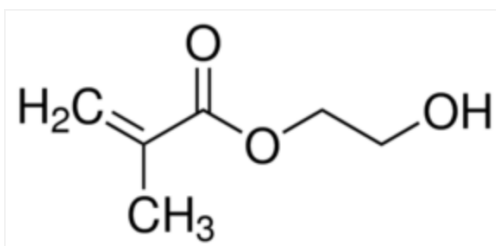
Крім того, емульсійна полімеризація також може бути використана для включення комономерів до наногелів на основі ПНІПАМ, таких як акрилова кислота, метакрилова кислота, вінілоцтова кислота, акриламід, малеїнова кислота, фумарова кислота, алілоцетна кислота, акрилонітрил, 2-аміноетилметакрилат гідрохлорид, диметиламіноетилметакрилат та 4-вінілпіридин [5].

1.2 Вплив хімічного складу наногелів на їх термочутливість

Увага багатьох науковців також була прикута до питання впливу хімічного складу гідрогелів на їх поведінку, оскільки, змінюючи реагенти, можна суттєво впливати на властивості отриманого матеріалу.

В статті [6] вивчали термочутливу поведінку кополімерів з добавками різних комономерів: полі(N-ізопропілакриламід-ко-2-гідроксиетилметакрилат) (ПНІПАМ-ГЕМА), полі(N-ізопропілакриламід-ко-акриламід) (ПНІПАМ-ко-АА), полі(N-ізопропілакриламід-ко-N,N-диметилакриламід) (ПНІПАМ-ДМАА), які були отримані методом радикальної полімеризації. Фазову поведінку полімерів у воді досліджували

за допомогою оптичного пропускання і методом динамічного світлорозсіювання. Результати дослідження показали, що при зміні об'ємної долі НПІАМ температура помутніння системи ПНІПАМ-ГЕМА понизилась, а ПНІПАМ-АА і ПНІПАМ-ДМАА лінійно зростає, отже температурна чутливість конформаційної зміни при переході буде достатньо хорошою для двох останніх видів кополімерів. Виходячи з цих результатів, очікується, що ПНІПАМ-АА і ПНІПАМ-ДМАА можуть використовуватися в якості носіїв



противоракових лікарських засобів.

Рис.7 Хімічна структура 2-гідроксиетилметакрилату

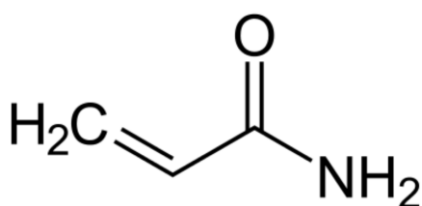


Рис.8 Хімічна структура акриламід

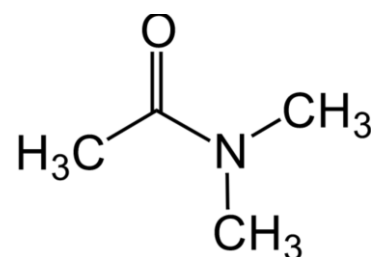


Рис.9 Хімічна структура N,N-диметилакриламід

Щеплені кополімери полі(акрилат натрію) - прищеплений полі(N-ізопропілакриламід-ко-N,N-диметилакриламід), ПАА/полі(НІПАМ-ко-ДМАА), що мають здатність до термоасоціації, були недавно синтезовані за допомогою двоетапного шляху в роботі [7]. Первинна структура прищеплених кополімерів складається з основного ланцюга слабого поліелектроліту (ПАА) і термочутливих бічних ланцюгів, що містять НПІАМ і ДМАА. Використовуючи перевагу цього добре контрольованого синтезу,

довжина і склад бічних ланцюгів може бути вибірково змінені за рахунок зміни початкової концентрації ініціаторів і введення більш гідрофільних комономерів, відповідно. Здатність прищеплених кополімерів до термоуцільнення була вивчена шляхом вимірювання в'язкості, і отримані результати дозволили припустити, що температуру асоціації і різкість кривої термостійкостискання можна вибірково контролювати, варіюючи концентрацію, склад бічних ланцюгів і довжину прищеплених кополімерів, а також додаючи NaCl. Тим часом термоасоціативну поведінку також було проілюстровано з мікроскопічної точки зору вимірами флуоресценції.

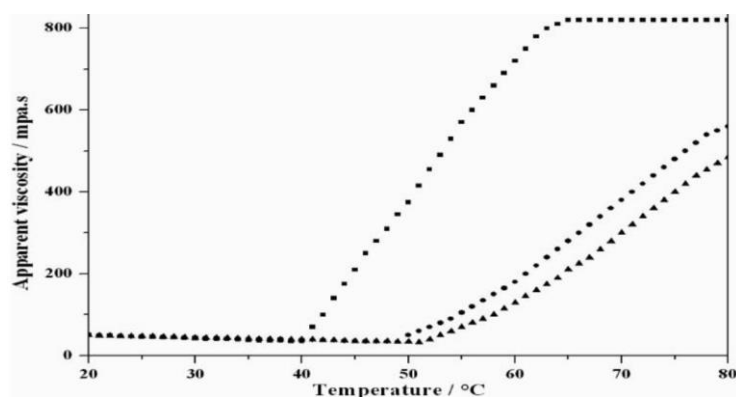


Рис.10 В'язкість прищеплених кополімерів з різною довжиною бічних ланцюгів як функція температури при концентрації 2%: ПАА / ПНІПАМ 9-4 (■), ПАА / ПНІПАМ 9-5 (●) і ПАА / ПНІПАМ 9 (▲)

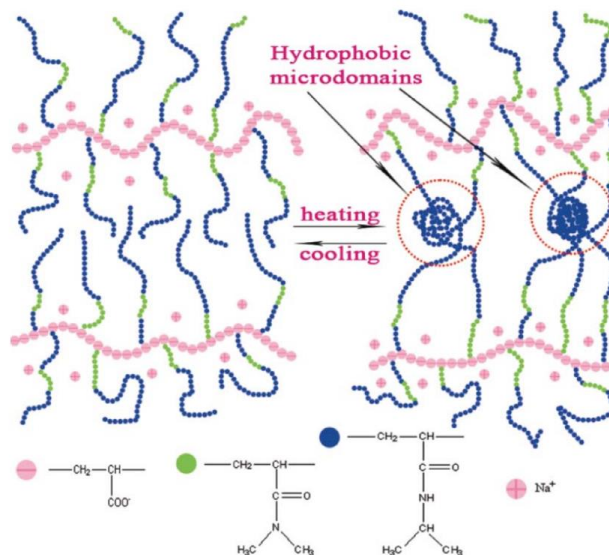


Рис. 11 Схематична ілюстрація механізму термозгущення прищеплених кополімерів

У дослідженні [8] використовується гель з напівпроникною полімерною сіткою (напів-ВПС), який складається з амфіфільного гелю N,N-диметилакриламід-ко-N-ізопропілакриламіда (ДМАА-ко-НІПАМ) і взаємопроникного цвіттерійного термочутливого полі(N-ізопропілакриламід-ко- N,N-диметил (акриламідопропіл) пропансульфонат амонію) (полі (НІПАМ-ко-ДМААПС)). Термочутливу поведінку гелю напів-ВПС досліджували в буферному розчині, що складається з відносно високої концентрації хлориду натрію (Рис. 14) і цитрату натрію у вигляді солей і додецилсульфату натрію в якості поверхнево-активної речовини, які зазвичай використовуються в якості буферного розчину в біочіпах. При низьких температурах гель напів-ВПС в буферному розчині був абсолютно прозорим; проте, коли гель нагрівали, гель ставав молочно-білим або непрозорим без значної зміни розміру гелю. Межа прозорого гелю однорідна, тоді як межа непрозорого гелю складається з великих і щільних частин. Така структурна зміна гелевої сітки підтверджено температурною залежністю проникності

буферного розчину через гелеву мембрану напів-ВПС. Проникність різко збільшується, коли гель стає непрозорим через нагрівання.

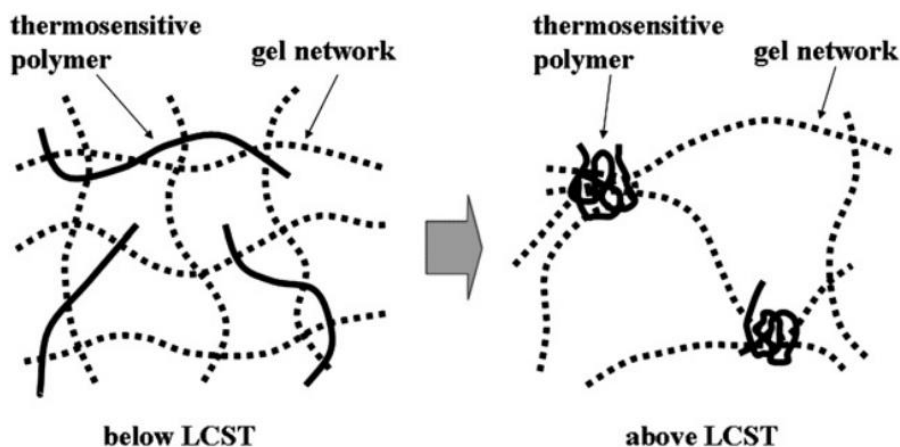


Рис.12 Схематичне зображення структурних змін у гелевих сітках напів-ВПС

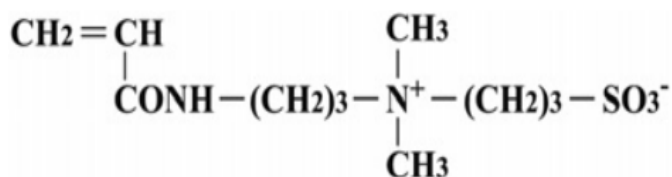
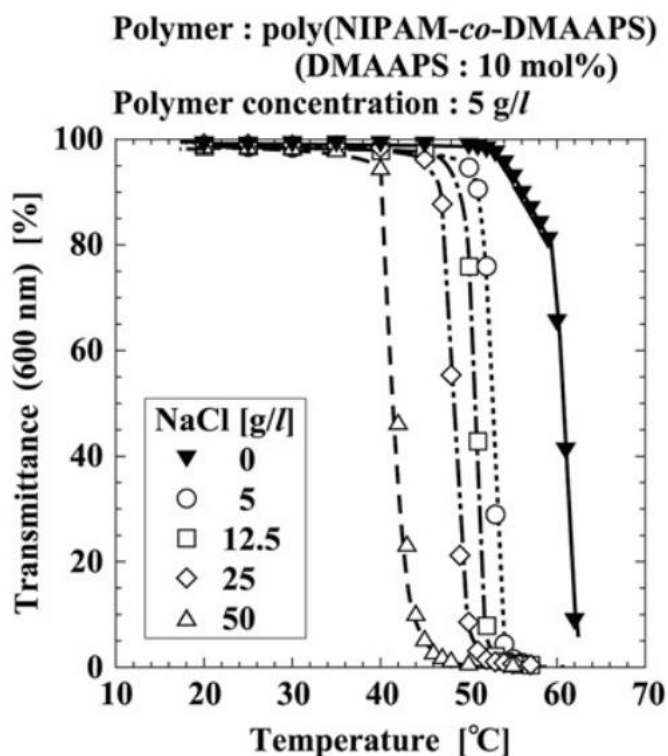


Рис.13 Хімічна структура ДМААПС.

У роботі [9] покриті гелем золоті нанострижні з термочутливого полімеру були приготовлені шляхом осадової полімеризації НПІАМ і комономером (ДМАА або АА), який був доданий для настройки температури фазового переходу вище температури тіла. Золоті нанострижні, покриті ПНІАМ-ДМАА, показали температуру фазового переходу 38 °С і НПІАМ-АА 41 °С. Після внутрішньовенної ін'єкції модифікованих гелем золотих наностержней і опромінення пухлини лазером в ближньому інфрачервоному діапазоні в опроміненій пухлини було виявлено більшу кількість золота, ніж в неопромінених пухлини. Це може бути пов'язано з гідрофобною взаємодією

між клітинною мембраною або позаклітинним матриксом і поверхнями гелю,



викликаним фототермічним ефектом золотих наностержней.

Рис.14 Перехідна поведінка полі (НІПАМ-ко-ДМААПС) у розчині хлориду натрію (NaCl).

Авторами дослідження [10] була отримана серія амфифільних щеплених фосфазенів з контрольованими ступенями заміщення. Ці амфифільних щеплені поліфосфазени були синтезовані за допомогою термічної полімеризації з розкриттям циклу і подальшої двухстадійної реакції заміщення гідрофільних і гідрофобних бічних груп. Поведінка міцелоутворення в водній фазі підтверджено флуоресцентним методом, ДСР і ТЕМ. Доксорубіцин фізично завантажували в міцели діалізом або методом емульсії масла у воді. Конфокальну лазерну скануючу микроскопію і калориметричний тест для оцінки метаболічної активності клітин застосовували для спостереження внутрішньоклітинного розподілу

лікарського засобу і визначення цитотоксичності навантажених ліками мицел на клітинних лініях Hela і HepG2 відповідно. Полі (NIPAM-ко-ДМАА) може діяти як гідрофільний сегмент мицелярної системи, оскільки його НКТР перевищувала 37 °С, коли ПNIPAM був кополімерізований з ДМАА. Значення критичної концентрації мицелоутворення знижувалося зі збільшенням вмісту гідрофобного етилгліцинату. Крім того, введення більшої кількості гідрофобних груп у полімер сприятиме інкапсуляції доксорубіцину в мицелу.

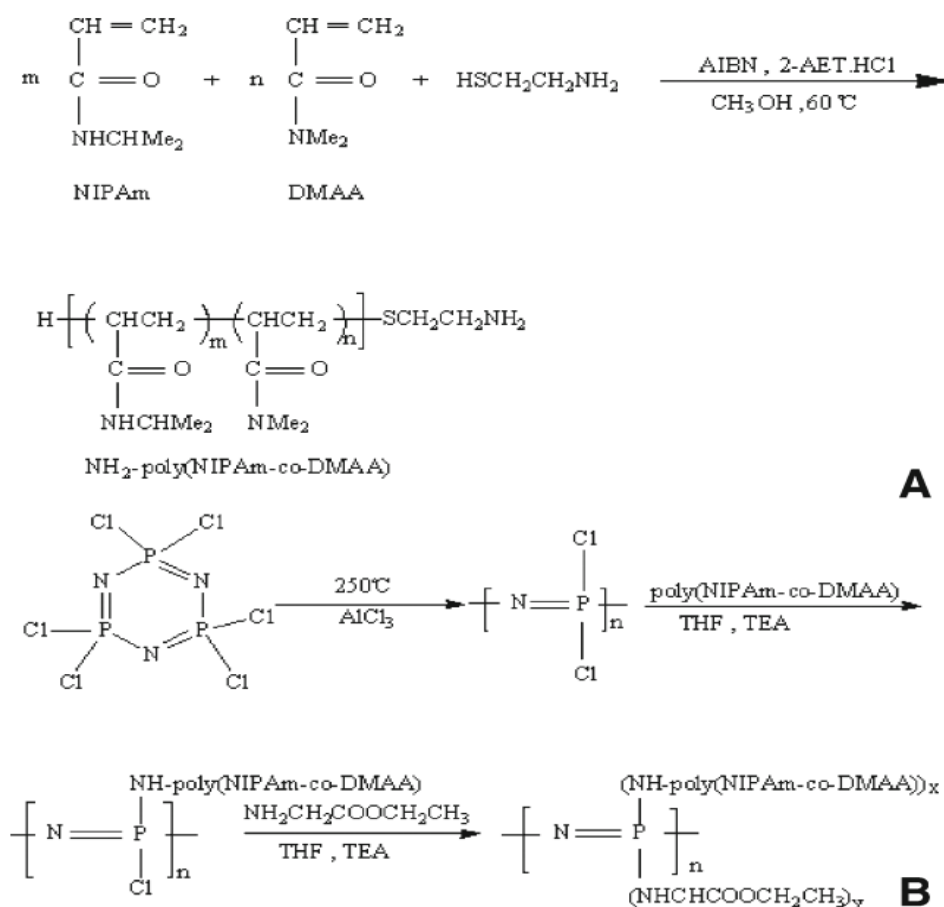


Рис.15 А) синтез гідрофільного сегмента NH₂ полі (NIPAM-ко-ДМАА), В) синтез амфифільного щепленого полі (NIPAM-ко-ДМАА) / етилгліцинату (PNDGP) після двоступеневої реакції заміщення

В роботі [11] описується синтез жорстких термочутливих гідрогелів вільнорадикальною полімеризацією N,N-диметилакриламідом (ДМАА) та N-

ізопропілакриламід (NIPAM) (Рис.16), регулюючи ступінь набухання за допомогою карбоксилатвмісного акрилату натрію або 2-макромономер оксазоліну (ММ). Утворення гідрогелею стало можливим завдяки властивості самозшивання ДМАА при полімеризації з ініціатором пероксодисульфатного типу. ММ був синтезований катіонною полімеризацією з розкриттям цикла 2-метил-2-оксазоліну (MeOxa) та метил-3- (оксазол-2-іл) пропіоната (EsterOxa). Після складноефірного гідролізу звеня EsterOxa отримано карбоксилатвмісний ММ. Структура гідрогелею підтверджена 1Н-спектроскопією ЯМР високого дозволу (HR) -MAS. Включення полярного комомера і макромомера в невеликих кількостях, дозволяє регулювати ступінь набухання. Однак макромономер краще підходить для збереження термореактивної поведінки полі (NIPAM) через фазове розділення заплутаних бокових ланцюгів поліоксазоліну. Термогравіметричний аналіз показав, що гідрогелі були стабільними до ~ 350°C.

У огляді [12] обговорюються термочутливі наногелі з акцентом на складі в їх хімічній структурі, які відповідають за термочутливість. Ці термочутливі фрагменти можна розділити на чотири групи, а саме: полімери, що містять амідні групи, прості етерні групи, групи вінілового етеру та гідрофільні полімери, які мають гідрофобні групи.

Цей огляд описує синтез та застосування термореактивних наногелів для цілеспрямованої та контрольованої доставки ліків. Термореактивні наногелі обговорюються на основі їх термочутливих полімерних фрагментів. NIPAM - це один з найбільш вивчених термочутливих полімерів, який часто використовується для одержання наночастинок, гідрогелів та наногелів для біомедичного застосування. Однак нездатність до біорозкладу обмежує використання NIPAM у клінічних цілях.

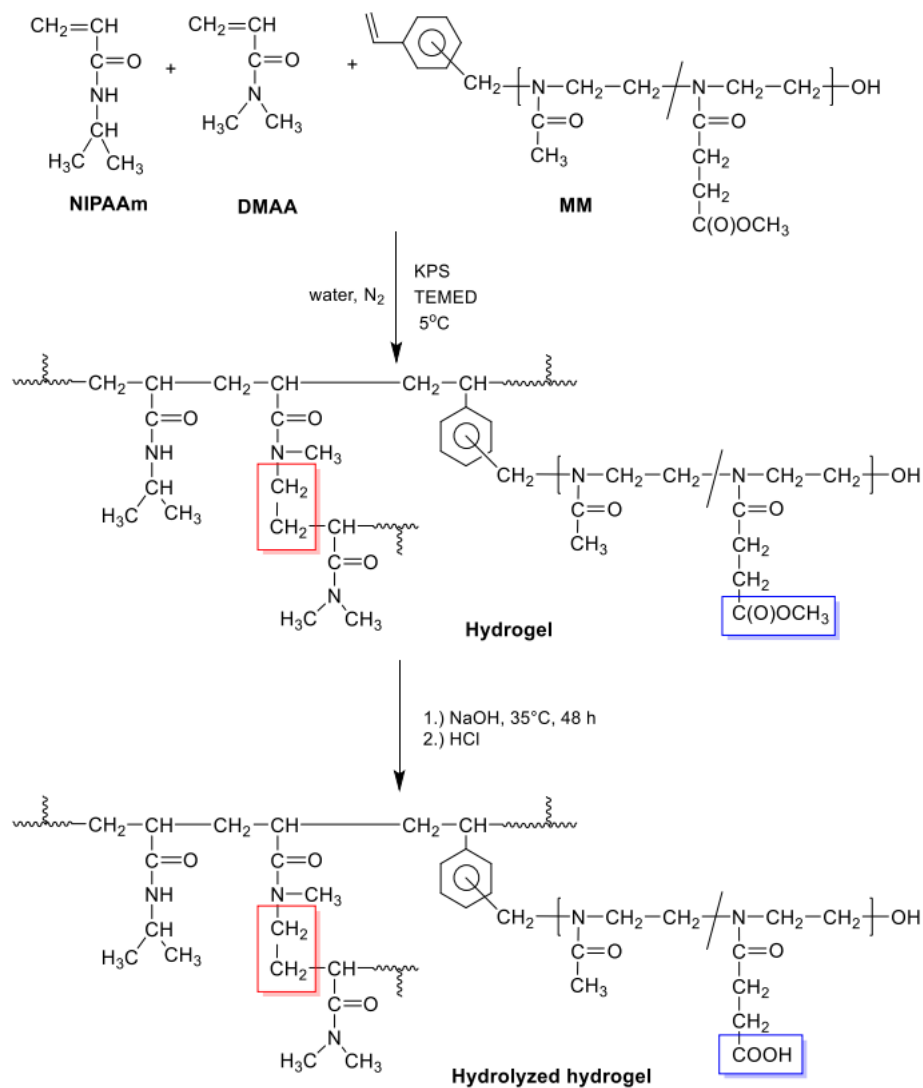


Рис.16 Схематичне зображення синтезу гідрогелів

Дослідники розробляють інші термореактивні матеріали, які біологічно розкладаються для клінічного застосування, водночас мають швидкий і різкий температурний перехід НІПАМ. Матеріали, що мають у своїй молекулярній структурі як гідрофобні, так і гідрофільні фрагменти, можуть викликати утворення наногелів та термочутливість. Виходячи із заявлених характеристик термочутливих наногелів та, з точки зору авторів, термочутливі полімери можна розділити на чотири групи, включаючи такі, що містять амід, ефір та вініловий ефір, та гідрофільні полімери, що містять гідрофобні групи. Як правило, згадані вище термочутливі полімери

кон'югуються з полісахаридами для збільшення біосумісності, а також інших бажаних властивостей. Як альтернативний підхід, гідрофільні полімери можуть поєднуватися з гідрофобними матеріалами, такими як полі L-лактид та холестерин, утворюючи термочутливі наногелі. У цьому огляді висвітлено чотири групи термочутливих матеріалів, а також представлені деякі матеріали, які використовуються для синтезу термочутливих наногелів. Наногелі, що реагують на різні тригери, особливо ті, що мають термочутливу функціональність, зазвичай використовуються у великій кількості біомедичних програм, включаючи терапію раку, цілеспрямовану доставку та гелеутворення на місці для вивільнення та захоплення ліків; отже, термочутливі наногелі з їх неоціненними функціями стануть ще більш визначними та важливими структурами для доставки ліків та застосування тканинної інженерії в осяжному майбутньому [12].

Полі(N-ізопропілакриламід) (ПНІПАМ) - термочутливий полімер, що містить гідрофобні (тобто CH_3) і гідрофільні ($\text{C} = \text{O}$, NH) . ПНІПАМ синтезується методом вільнорадикальної полімеризації. Цей полімер широко досліджується в тканинній інженерії та при доставці ліків. Незважаючи на те, що НКТР ПНІПАМ становить близько 32 C , що робить цей полімер відповідним чутливим до температури біоматеріалом, небіологічна здатність ПНІПАМ заважає його широкому застосуванню в клінічних цілях. Носії препаратів на основі ПНІПАМ можуть бути модифіковані різними функціональними групами для цілеспрямованої доставки ліків, контрольованого вивільнення, візуалізації та відстеження, а також інших функціональних можливостей. Чжоу та ін. досліджували вивільнення доксорубіцину із чутливого до температури та фотолюмінесцентного гідрогелю з використанням ПНІПАМ та кадмію квантові точки телуриду (фотолюмінесцентний індуктор) з поліакриламідом як зшивачем. Результати продемонстрували, що швидкість вивільнення лікарського засобу може регулюватися зовнішньою температурою [12].

Моліна та ін. сформулював наногель, що поглинає ближній інфрачервоний спектр, на основі N-ізопропілакриламиду - дендритного полігліцерину – поліаніліну для фототермії для терапії фототермічним раком.

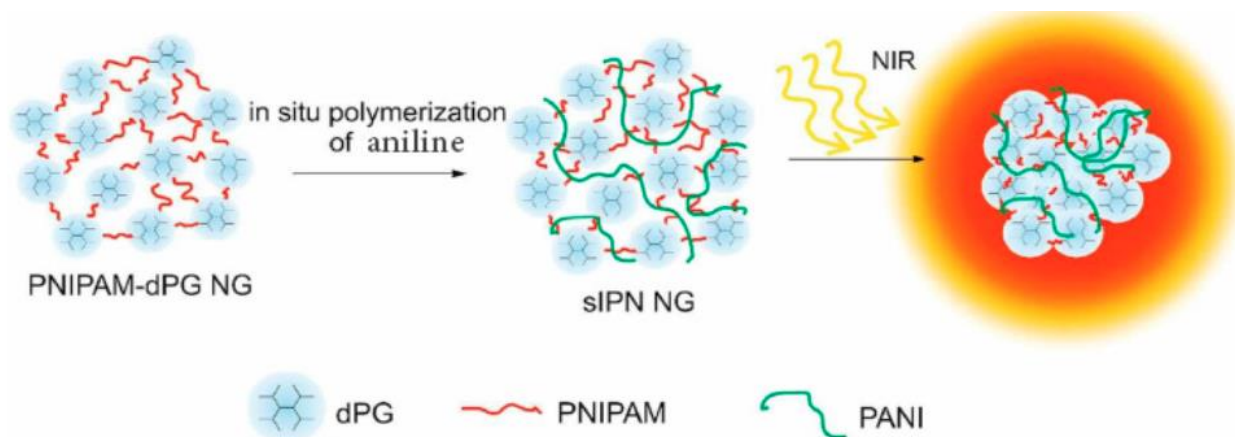


Рис.17 Механізм in-situ для поглинаючих наногелів ближнього інфрачервоного випромінювання на основі ПНІПАМ-дендритний полігліцерин-ПАНІ для фототермічної терапії раку.

Були виконані дослідження in-vitro калориметричного тесту для оцінки метаболічної активності клітин [3- (4,5-диметилтіазол-2-іл) -2,5-дифенілтетразолію бромід] на клітинах A2780 та дослідження in vivo на мишках, а розмір наногелів становив близько 150–240 нм. У цьому дослідженні результати показали, що миші могли переносити дозу 500 мг/кг наногелів протягом 5 днів без істотної токсичності. Śliwa et al. синтезував термочутливий наногель з гідродинамічним діаметром 150–650 нм для контрольованого вивільнення препарату. Цей наногель готували полімеризацією 1-вінілімідазолу та мономерів ПНІПАМ з бісакриламідом як зшивачем [12].

1.3 Вплив зміни мольного співвідношення ланок комономерів у полімерній оболонці на температуру переходу клубок-глобула та властивості нанорозмірних гідрогелей

Зміна мольного співвідношення компонентів полімерної системи може суттєво впливати на її поведінку та змінювати властивості. Зокрема, великий вплив на результат синтезу також мають зшиваючий агент, розчинник та інші реагенти.

В роботі [13] описано що те, як інкапсулювання ядра мезоглобул полі(N-ізопропілакриламід) (ПНІПАМ) з допомогою кремнеземних оболонок, сильно впливає на отримані структури наночастинок. Включення акриламід (АА) в ПНІПАМ в поєднанні з 3-гліцидилоксипропілтриметоксисиланом (ГОПТМО, в якості зв'язуючого агента) ефективно викликає зародкоутворення і зростання діоксиду кремнію на поверхні ядра ПНІПАМ, де -NH₂ акриламід взаємодіє з епоксидів ГОПТМО, а ГОПТМО додатково бере участь в подальшій золь-гель реакції тетраетилортосиліката (ТЕОС), тим самим приводячи до бажаної морфології частинок. Морфологія частинок визначалася в першу чергу вмістом акриламід і масовим співвідношенням ПНІПАМ / АА: ГОПТМО: ТЕОС, і були отримані бажані гібридні наночастинки з вузьким розподілом частинок за розмірами. Критична температура розчину мезоглобул на основі ПНІПАМ збільшується зі збільшенням вмісту акриламід. Інкапсуляція мезоглобул на основі ПНІПАМ кремнеземом також знижує їх термочутливість

НКТР, визначена методом ДСР, злегка зміщується до більш високої температури із збільшенням концентрації АА через вищий ступінь гідратації навколо багатих на АА сегментів ланцюга, які можуть утворювати набагато міцніший зв'язок водню з молекулами води. Дані НКТР, отримані за допомогою методики DLS, зведені в таблицю

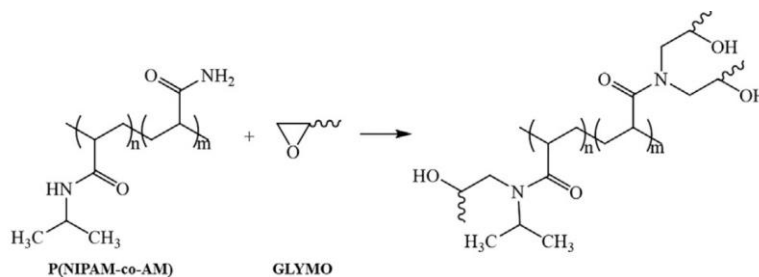


Рис.18 Схематична ілюстрація можливої реакції між епоксидною групою ГОПТМО та первинною амінною групою АА та/або вторинною аміно групою НПІАМ

Таблиця1 Деякі дані фазового переходу для мезоглобул на основі PNIPAM та мезоглобули (PNIPAM ядро - оболонка кремнезему), визначені методами ДСР та DSC. (а) LCST ідентифікували, беручи першу похідну середнього гідродинамічного діаметра проти Т (ДСР) або мінімуму ендотермічного піку (DSC). стандартна помилка була розрахована на основі трьох прогонів для кожної вибірки. б) Загальна теплота (H) для фазового переходу визначалася з інтегралу площа під ендотермічним піком кривої DSC).

Samples	LCST ^a (°C)		ΔH^b (J g ⁻¹)
	DLS	DSC	
PNIPAM	-	32.1 ± 0.1	42.9 ± 0.7
PNIPAM-111	32.0 ± 0.4	32.0 ± 0.1	18.6 ± 0.4
PNIPAM/5AM	-	34.7 ± 0.1	34.2 ± 0.9
PNIPAM/5AM-111	35.0 ± 0.3	33.4 ± 0.2	16.9 ± 1.2
PNIPAM/5AM-121	35.3 ± 0.4	33.7 ± 0.3	16.4 ± 1.3
PNIPAM/5AM-112	35.2 ± 0.3	34.9 ± 0.3	12.1 ± 0.8
PNIPAM/5AM-122	35.0 ± 0.5	34.8 ± 0.2	10.6 ± 0.9
PNIPAM/10AM	-	37.2 ± 0.1	27.6 ± 0.5
PNIPAM/10AM-111	37.0 ± 0.5	35.6 ± 0.3	10.2 ± 0.4

Примітно, що при постійному Т гідродинамічний розмір гібридних частинок (d) збільшується зі збільшенням концентрації АА, ГОПТМО та ТЕОС, що узгоджується з результатами, отриманими як з СЕМ, так і з ТЕМ [13].

Було показано, що набухання гідрогелів полі(НІПАМ-ко-АА) можна контролювати, змінюючи кількість N,N-метиленабісакриламиду (МБАА). Рівновагу набухання гідрогелів полі(НІПАМ-ко-АА) також досліджували як функцію температури у водних розчинах аніонної поверхнево-активної речовини додецилсульфату натрію (НаДС) і катіонної поверхнево-активної речовини додецилтриметиламмоній броміду (ДТМАБ). У розчинах НаДС і ДТМАБ рівноважний коефіцієнт набухання гідрогелів збільшився, це приписується перетворенню неіоногенного полі(НІПАМ-ко-ААm) гідрогелю в поліелектролітні гідрогелі через зв'язування молекул поверхнево-активної речовини за допомогою гідрофобної взаємодії. Крім того, кількість вільних іонів НаДС і ДТМАБ було виміряно при різних температурах кондуктометричним методом, було виявлено, що електрична провідність систем полі(НІПАМ-ко-АА) - поверхнево-активна речовина сильно залежить як від типу, так і від концентрації поверхнево-активної речовини. [1]

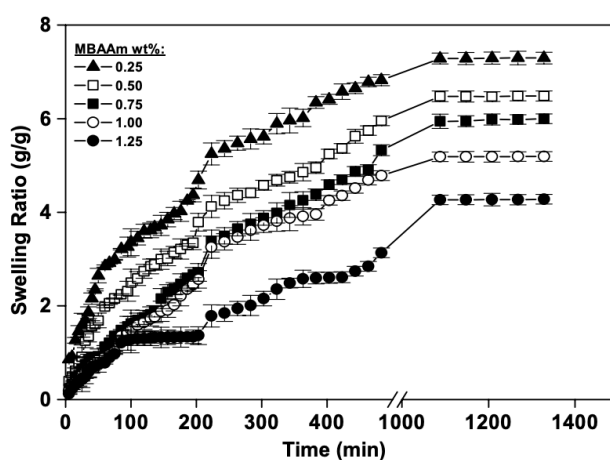


Рис. 19 Кінетика набухання гідрогелів полі(НІПАМ-ко-АА), що містять різний вміст МБАА. Вміст зшиваючого агента гідрогелів позначені як вставка.

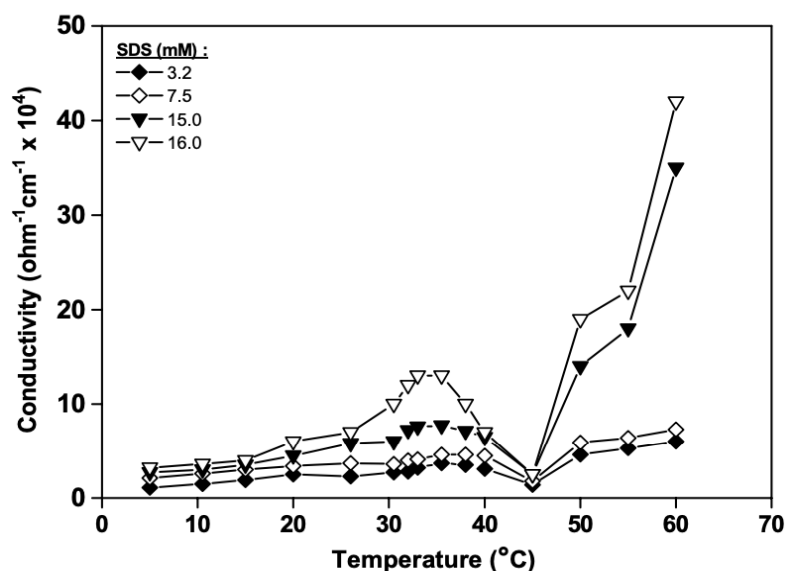


Рис.20 Температурна залежність провідності NaДС розчинів у присутності гідрогелю полі(НІПАМ-ко-АА) з 1,0 мас.% МБАА. Концентрації розчинів NaДС складають вказується як вставка.

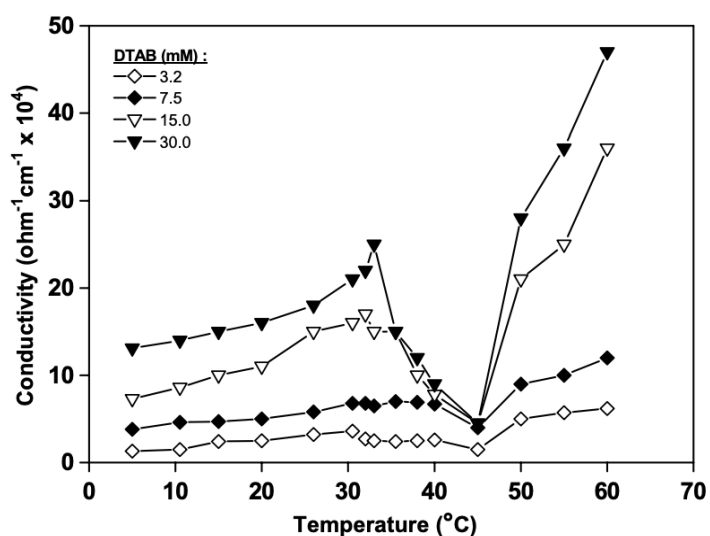


Рис.21 Температурна залежність провідності ДТМАБ розчини у присутності гідрогелю полі(НІПАМ-ко-ААм) з 1,0 мас.% МБАА. Концентрації розчинів ДТМАБ складають вказується як вставка.

Автори дослідження [14] описали, що термочутливі полі(N-ізопропілакріламід) (ПНІПАМ) і полі(N-ізопропілакріламід-со акриламід) [полі (НІПАМ-ко-АА)] гідрогелі з різним молярним процентним вмістом

акриламідую отримують радіаційною полімеризацією з використанням γ -променів С60. Визначено їх дані по рівновазі набухання в середовищі деіонізованої води, водних розчинів NaCl і буферних розчинів з різним рН. Схоже, що більш низька критична температура розчину гідрогелей буде падати зі збільшенням іонної сили і збільшуватися зі збільшенням вмісту акриламідую.

Був синтезований ряд кополімерів полі(N-ізопропілакриламід-ко-акриламід) з співвідношенням N- ізопропілакриламід (NIPAM) до акриламідую (AA) в діапазоні від 95/05 до 10/90, а також були виміряні поверхневий натяг, температури помутніння і ентальпії поділу фаз. При 25 °C 1 мас.% гомополімера полі (N- ізопропілакриламід) має поверхневий натяг 41,8 мДж/м². Включення фрагментів AA в кополімер збільшує поверхневий натяг, що наближається до граничного значення 65,3 мДж / м², яке було отримано для розчинів поліакриламідую. Значення поверхневого натягу розчинів кополімерів були передбачені на основі поверхневого натягу гомополімерів, застосованого до однопараметричної моделі, аналогічної моделі Маргулеса для надлишкової вільної енергії змішування. Теплота поділу фаз для кополімера була меншою за очікувану в порівнянні з гомополімерами PNIPAM. Було висловлено припущення, що частини NIPAM, безпосередньо пов'язані з акриламідом, не вносять вклад в ентальпію розділення фаз. Нарешті, кінетика зниження поверхневого натягу була повільніше вище температури помутніння, оскільки при високих температурах кополімери присутні у вигляді колоїдно диспергованих частинок, які повинні були дифундувати до кордону розділу повітря/вода, розвертатися і поширюватися з утворенням адсорбованого моношару [15]

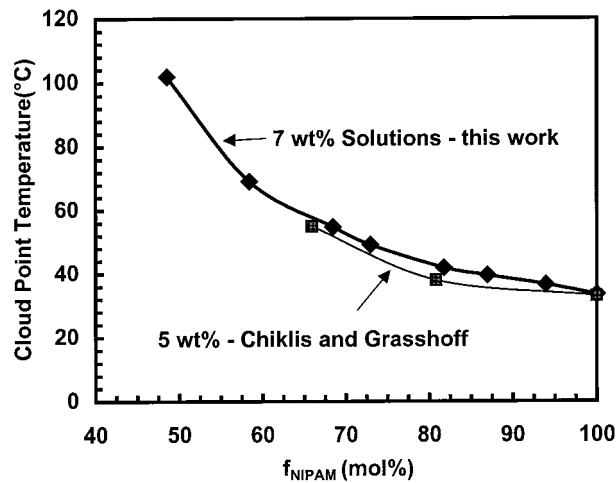


Рис.22 Точка помутніння як функція мольних відсотків NIPAM у кополімерах. Дані представлені для порівняння

В іншому дослідженні [16] гідрогелі кополімеру полі (N-ізопропілакріламід-ко-акриламід) і полі (N-ізопропілакріламід-ко-акрилова кислота), що мають терморективний характер, були синтезовані методом вільнорадикальної кополімеризації у воді з використанням персульфату амонію та N',N'-тетраметілетілендіаміна як системи ініціатора окислювально-відновної пари, (АПС / ТМДА) та зшиваючого агента, N, N'-метіленбісакріламіда (МБАА). Мольне співвідношення компонентів кополімерів (NIPAM-ко-АА) і (NIPAM-ко-АК) було встановлене 80/20 та змінювали кількість зшиваючого агента. Кополімери характеризували методами інфрачервоної спектроскопії (ІЧ) і диференціальної скануючої калориметрії (ДСК). Спостерігається, що реакція набухання сіток кополімерів як функція часу, температури і середовища набухання залежить як від структурних аспектів полімерів, так і від середовища набухання. Набухання зменшувалася зі збільшенням МБАА в сітках сополімерів. Поведінку реології досліджували в коливальному модулі. Все сополімери володіють в'язкопружні властивостями. Відзначимо, що модуль пружності G збільшується зі збільшенням гідрофільних мономерів.

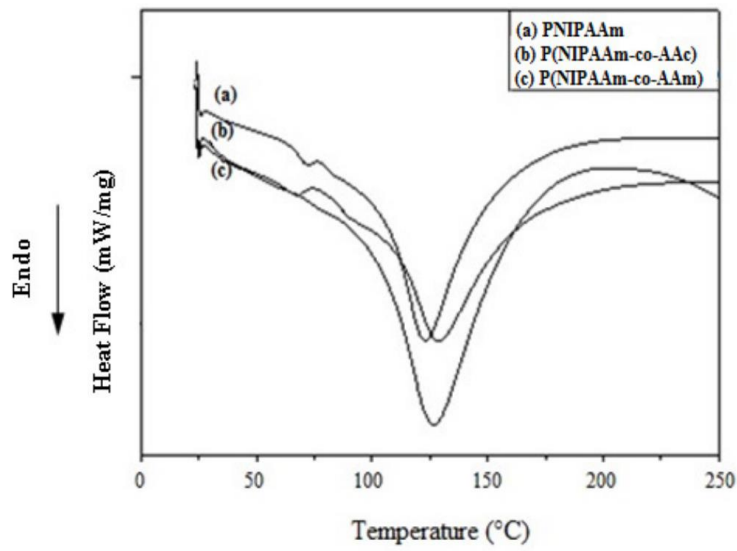


Рис.23 ДСК термограмма а) NIPAAm б)NIPAAm-ко-AK с)NIPAAm-ко-AA

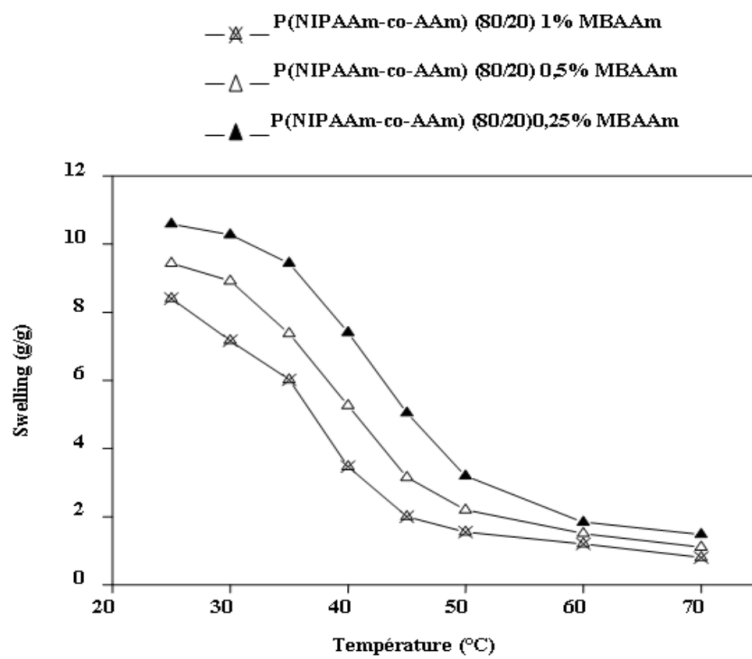


Рис.24 Вплив температури за MBAА на набування гідрогелю NIPAAm-ко-AA

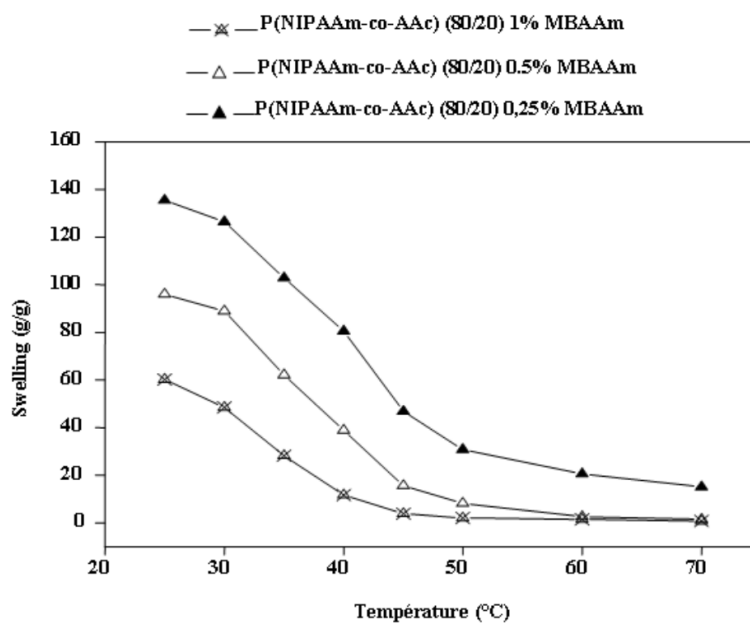


Рис.25 Вплив температури за МБАА на набухання гідрогелю NIPAAm-ко-АК

Шість термочувливих полімерних клапанів з критичною температурою розчину, яка трохи перевищує нормальну фізіологічну температуру тіла 37°C , були виготовлені з використанням кополімеру N-ізопропілакриламід (NIPAAm) та диметилакриламід (DMAA). Три клапани пройшли стерилізацію етиленоксидом (EtO), а три інші служили контрольними для тестування сумісності з обробкою етиленоксидом. Температурний відклик клапанів та їх характеристики потоку в установленому режимі оцінювали з використанням води та навколоплідних вод коз.

Всі шість клапанів, що містяться з 0,3-мольної долі DMAA, були випробувані на термічне спрацьовування потоку навколоводних вод при температурі від 30 до 44°C . Всі вони показали початкове відкриття клапана при $\sim 40^{\circ}\text{C}$ з повним завершенням при $\sim 44^{\circ}\text{C}$. Загальний середній коефіцієнт варіацій (CV) загальної продуктивності випробувальних клапанів складав менше 12%. На основі t-критерію Стюдента не було суттєвої різниці в робочих характеристиках для клапанів, оброблених етиленоксидом, та клапанів, не оброблених етиленоксидом. [17].

РОЗДІЛ 2

Обговорення експериментальних даних

Метою даної роботи є:

- Відпрацювати методику синтезу наногелей типу «ядро-оболонка» складу ПС/ПНІПАМ-ко-АА, де роль гідрофобного «ядра» належить полістиролу (ПС), а термочутлива оболонка створена кополімером НІПАМу та АА.
- З'ясувати вплив зміни складу кополімерів оболонки на температурний перехід.
- Співставити значення температурних переходів для наночастинок, у яких оболонка утворена різними кополімерами (ПНІПАМ-ко-АА та ПНІПАМ-ко-ДМАА) з однаковим вмістом ланок НІПАМу.
- З'ясувати вплив мольного співвідношення компонентів кополімеру на термочутливість дисперсії НЧ з оболонкою ПНІПАМ-ко-АА.

Нами було проведено серію синтезів термочутливих наногелей, які в «ядрі» містять полістирол (ПС), а зовнішня оболонка утворена шаром кополімерів полі(Н-ізопропілакриламід-ко-акриламід) (ПНІРАМ-ко-АА) із мольним співвідношенням мономерів 0.86:0.14 та 0.686:0.314. Також проведено синтез нанод, який в «ядрі» містять полістирол (ПС), а зовнішня оболонка утворена шаром кополімерів полі(Н-ізопропілакриламід-ко-диметилакриламід) (ПНІРАМ-ко-ДМАА) із мольним співвідношенням мономерів 0.686:0.314 (див. Таблицю 2). Синтези проводилися у два етапи.

На першому етапі ми синтезували ядро з полістиролу методом мікроемульсійної полімеризації.

Другий етап полягає у нарощуванні оболонки, яка містить в своєму складі кополімер НІПАМу та акриламиду, а також кополімер НІПАМу та

диметилакриламід (схематичні зображення синтезу наночастинок показані на Рис. 26 та Рис. 27).

Мікроемульсійна полімеризація стиролу проводилась у воді з додаванням дигідрофосфату натрію (для підтримку рН реакційної суміші), розчину Натрій додецилсульфату (як сурфактант/емульгатор аніонного типу) та 10% мас. НІПАМ.

В атмосфері аргону, при температурі 60-70°C та інтенсивному перемішуванні вводили стирол та водний розчин Калій персульфату(як ініціатор мікроемульсійної полімеризації).

Високоінтенсивне перемішування є однією з обов'язкових умов одержання стійної емульсії стиролу у воді.

На другому етапі до одержаної полістирольної дисперсії додавали розчин НІПАМу, акриламід (або диметилакриламід) та метиленбісакриламід у якості зшиваючого агенту.

Температуру реакційної суміші тримали в діапазоні 60-70°C. При візуальній фіксації помутніння ми відбирали проби.

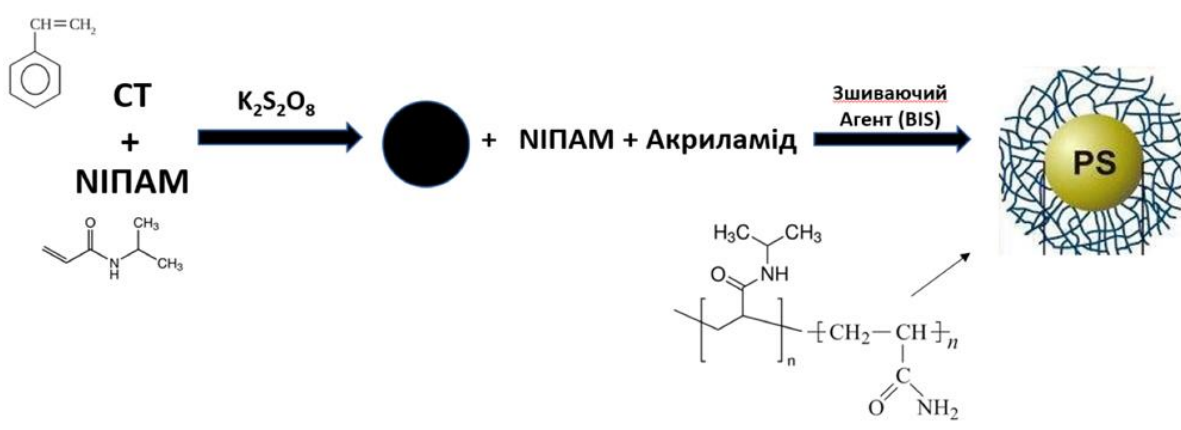


Рис 26. Схематичне зображення синтезу наночастинок типу “ядро-оболонка” складу ПС-(ПНІПАМ-ко-АА)

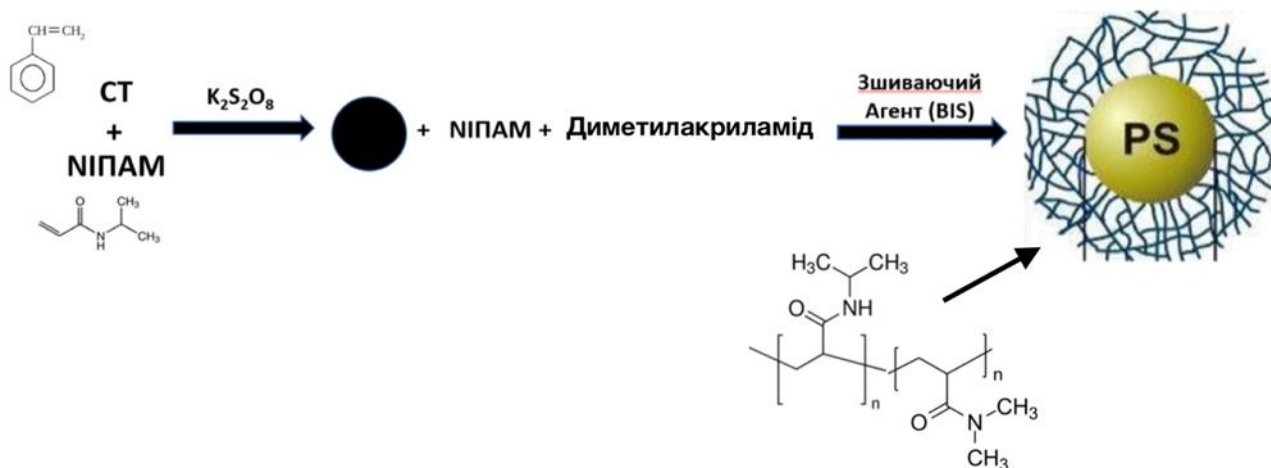


Рис 27. Схематичне зображення синтезу наночастинок типу “ядро-оболонка” складу ПС-(ПНІРАМ-ко-ДМАА)

Наночастинки складу ПС-(ПНІРАМ-ко-ДМАА) при 70 °С є мутними, але при кімнатній температурі (15°С) суміш стає прозорою.

З метою визначення впливу часу полімеризації на утворення «шуби», ми відбирали проби реакційної суміші протикаючи септу голкою та забираючи 2-5 мл проби в різні проміжки часу.

Очищення одержаної дисперсної системи від мономерів, що не прореагували та залишків емульгатора, проводили методом діалізу проти дистильованої води. Для цього в батарейний стакан з дистильованою водою занурювали «мішечок» з напівпроникної целюлозної мембрани Spectra/Por Dialysis Membrane, який попередньо було заповнено нанодисперсією ПС-(ПНІРАМ-ко-АА) або ПС-(ПНІРАМ-ко-ДМАА), яку треба очистити, при цьому дистилат в стакані постійно перемішувався магнітною мішалкою.

Закінчення діалізу фіксували спектрофотометрично. Через певні проміжки часу відбирали діалізні води та знімали спектри оптичного поглинання. Очищення методом діалізу припиняли тоді, коли спектри в

середній УФ області не мали максимума. Спектри оптичного поглинання одержаних дисперсій наведено в розділі 3.

Нами встановлено, що оптимальний час діалізу є 73 год.

Важливо зазначити, що всі одержані дисперсні системи як до, так і після очищення є колоїдно стабільними. Цікаво, що за нашим досвідом вони стабільні протягом 3-х років. Але, на відміну від неочищених, в діалізованих дисперсіях через 2 роки починається процес розмноження мікроорганізмів (водні дисперсії набувають зеленого кольору).

Висновки про склад речовини дають результати інфрачервоної спектроскопії.

Зразки для зняття ІЧ спектрів попередньо підготовлювали. Декілька мл дисперсій наносили на скельце, висушували на повітрі до постійного значення ваги та ретельно розтирали з KBr.

Нами було синтезовано ряд модельних полімерів. ПНІПАМ переосаджували із гексана в толуол. Синтез ПАА проводився в круглодонній колбі з 50 мл води, з лрдаванням АА, АПС та ТЕМЕД. ПАА висаджували у ацетоні. ПС отримували методом радикальної полімеризації. В мірну колбу вміщували ДІНІЗ, СТ та ДМФА. ПС висаджували у спирт. Всі отримані полімери ретельно висушували. ІЧ спектри ПНІПАМ, ПАА та ПС наведено на Рис. 28, 29, 30.

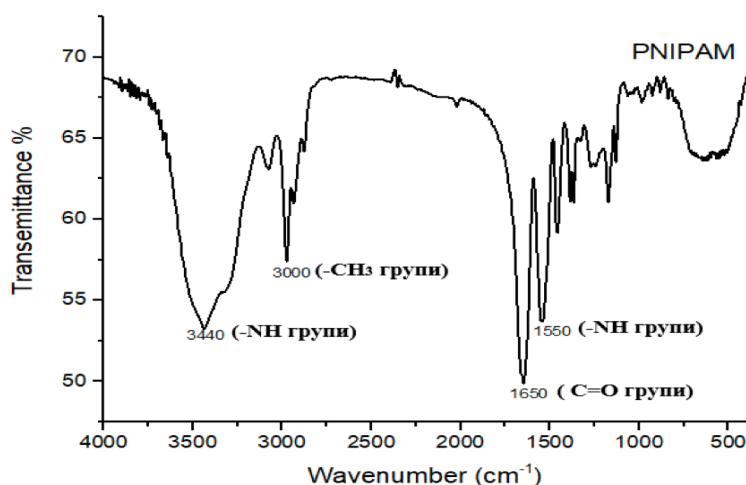


Рис 28. ІЧ-спектр полі-N-ізопропілакриламіду

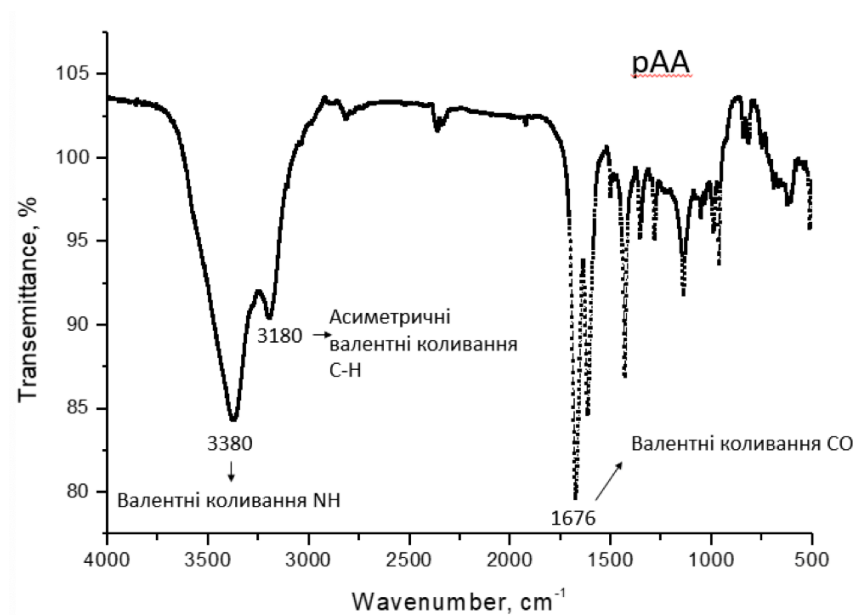


Рис 29. ІЧ-спектр полістиролу

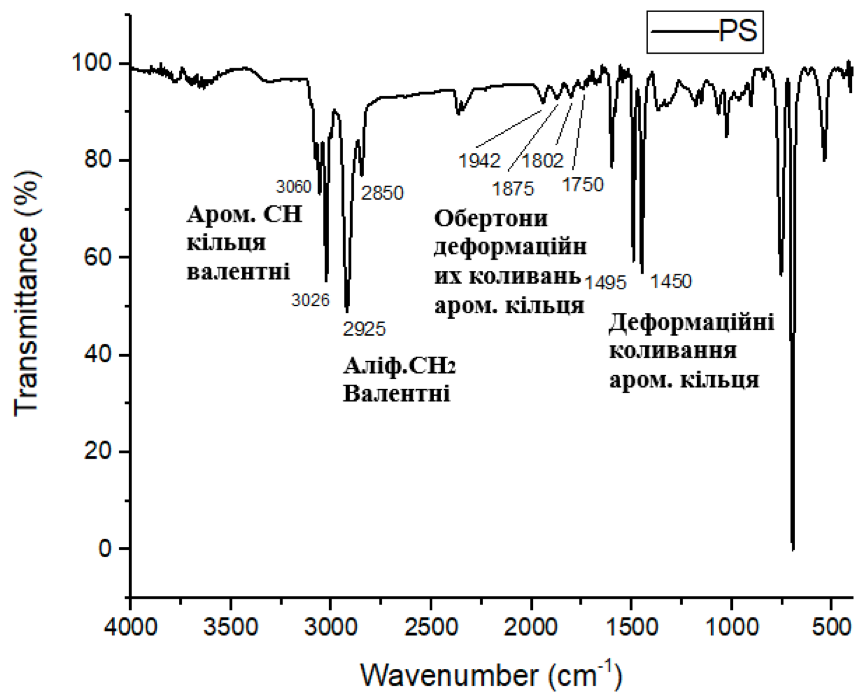


Рис.30 . ІЧ-спектр поліакриламіду

У синтезованих наночастинках наявність полістиролу може бути ідентифікована за смугою поглинання $\approx 775 \text{ cm}^{-1}$, що відповідає деформаційним коливанням С-Н у монозаміщеній ароматиці.

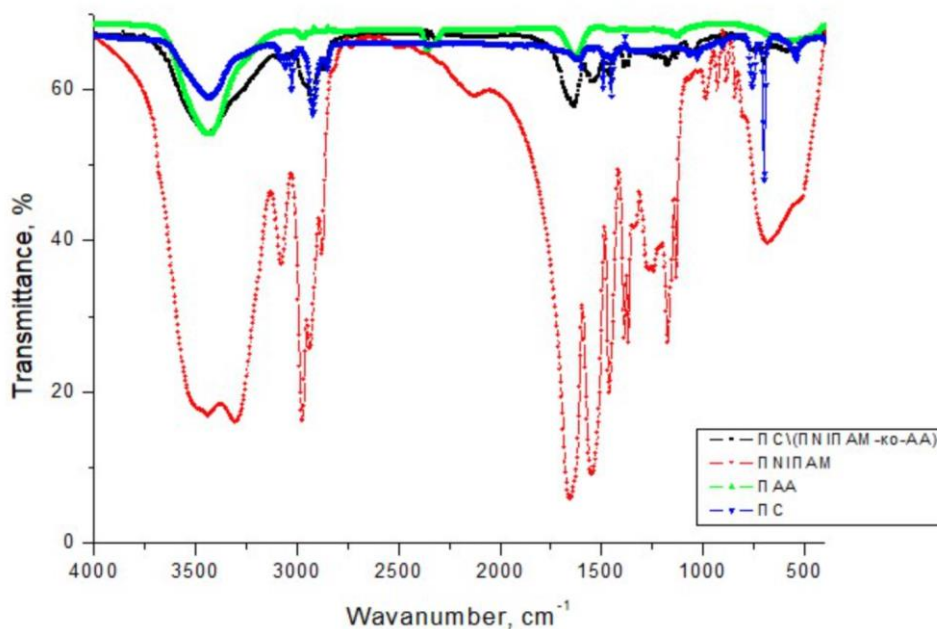


Рис. 31 Інфрачервоні спектри ПС-(НІПАМ-ко-АА), ПНІПАМ, ПАА та ПС

Наявність ланок акриlamіду та полі-*N*-ізопропілакриlamіду ідентифіковано за широкою смугою валентних коливань NH в області 3480 cm^{-1} та смугою валентних коливань CO амідної групи $\approx 1680 \text{ cm}^{-1}$.

Таблиця 2. Склад та деякі характеристики синтезованих водних дисперсій наночастинок ПС-(ПНІПАМ-ко-АА) або ПС-(ПНІПАМ-ко-ДМАА)

Склад «шуби»: ПНІПАМ-ко-АА			
Шифр зразка	Час реакції	Температурний перехід	Розмір НЧ при 25 °С
ПНІПАМ-ко-АА=0.92:0.08			
352	?	34.2 °С	60 нм
ПНІПАМ-ко-АА=0.86:0.14			

Склад «шуби»: ПНІПАМ-ко-АА			
Шифр зразка	Час реакції	Температурний перехід	Розмір НЧ при 25 °С
356_П2	25 хв	39.3 °С	200 нм
356_П3	60 хв	39.6 °С	240 нм
ПНІПАМ-ко-АА=0.86:0.14 (продовження)			
356_Д1	40 хв	38.7 °С	160 нм
356_Д2	50 хв	38.9 °С	220 нм
355_2	170 хв	39,3	220 нм
355	180 хв	-	295 нм
ПНІПАМ-ко-АА=0.69:0.31			
362_d1	90 хв	-	92 нм
362_d3	102 хв	-	112 нм
362_d6	130 хв	-	126 нм
362_d8	170 хв	-	135 нм
ПНІПАМ-ко-ДМАА=0.69:0.31			
360_3	90 хв	37.8 °С	160 нм

Нами було проведено синтез наночастинок типу «ядро-оболонка» з оболонкою на основі НІПАМу, яка містила деяку кількість більш гідрофобного компонента. Ми змінювали мольне співвідношення компонентів оболонки від 0.92:0.08 до 0.69:0.31.

Базуючись на літературних даних, очікувана температура переходу для дисперсії, яка в складі шуби мала кополімер ПНІПАМ-ко-АА у співвідношенні 0.92:0.08, складала 39 °С.

Наш синтез дав результат відмінний від очікуваного, а саме показав що наночастинок із таким співвідношенням комономерів мають температурний перехід 34.2 °С, а розмір їх склав 60 нм.

Тому, нами було підвищено вміст АА до 0.14. Згідно з літературними даними, ми очікували температурних перехід в діапазоні 41-48 °С.

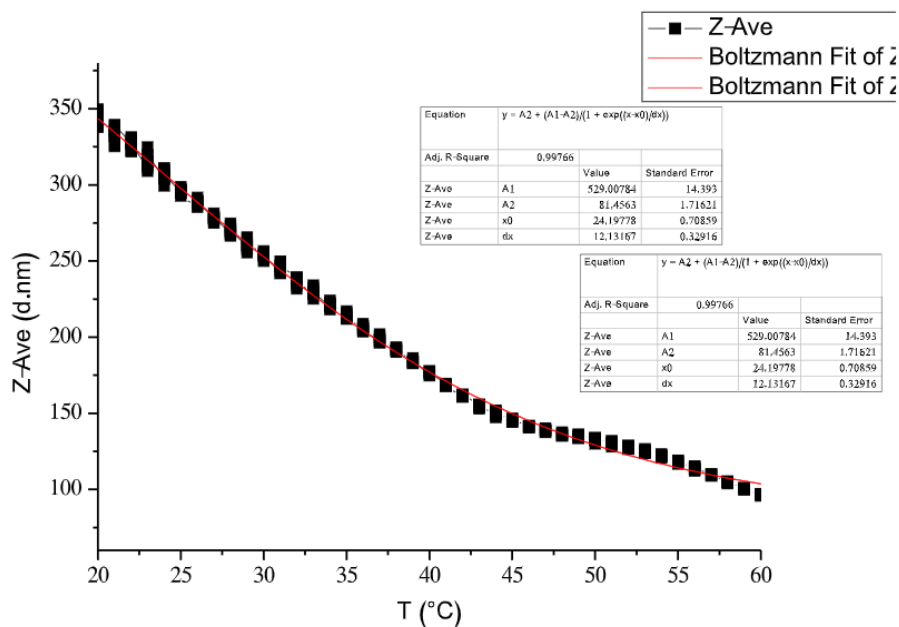


Рис 32. Крива розподілу наночастинок за розміром від температури для зразка 355 (Діалізовано 76 годин, конц. 1 мас./об.% Нагрів від 20 до 60°C, крок 1С, у кожній точці 10 вимірів)

Всі дисперсії даної серії мають мономодальний розподіл по інтенсивності.

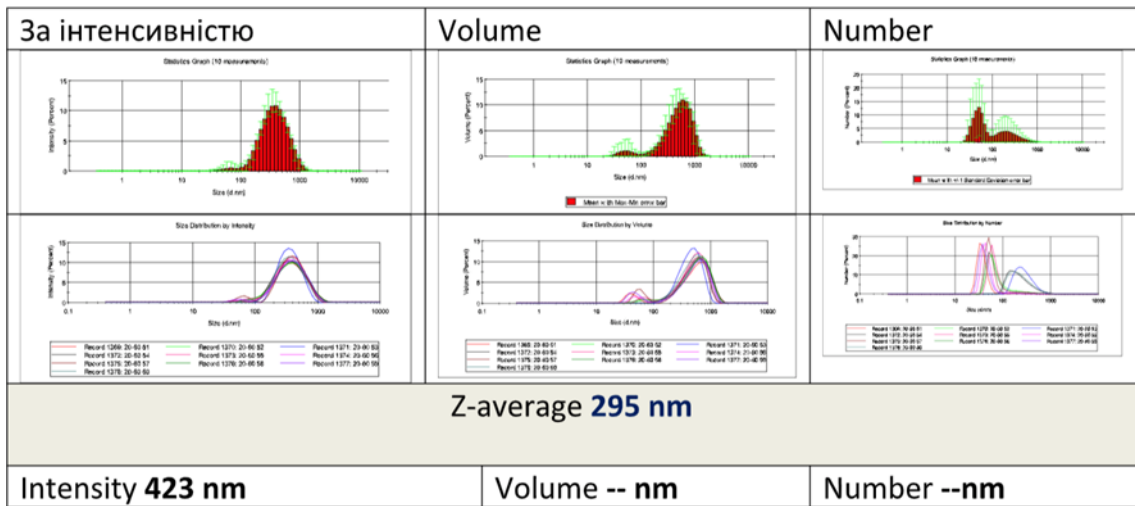


Рис 33. Дані ДСР для зразка 355 при 25 °С

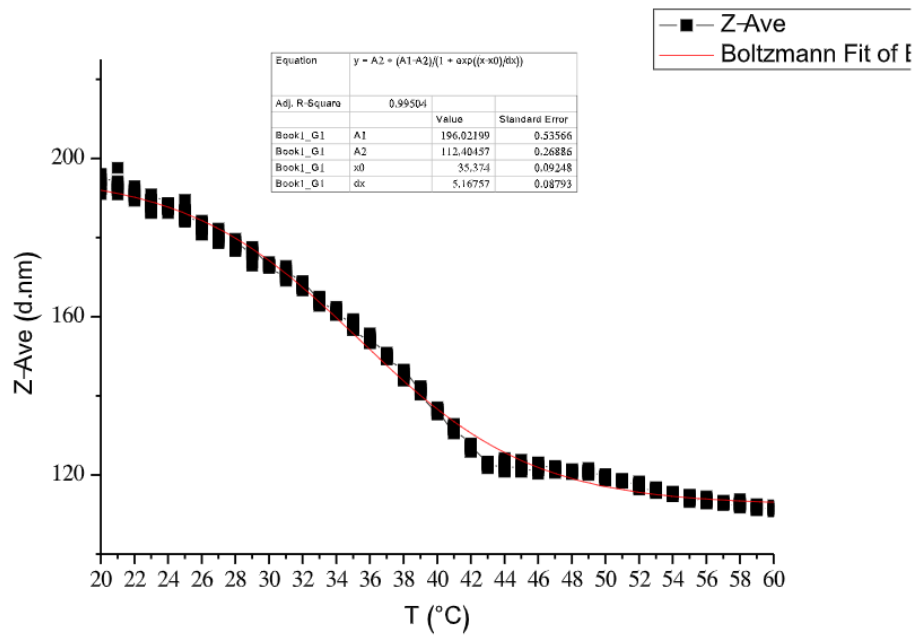


Рис.34 . Крива розподілу наночастинок за розміром від температури для зразка 365_1 (Діалізовано 96 годин, конц. 0,4 мас./об.% Нагрів від 20 до 60 °С, крок 1С, у кожній точці 10 вимірів)

20 C

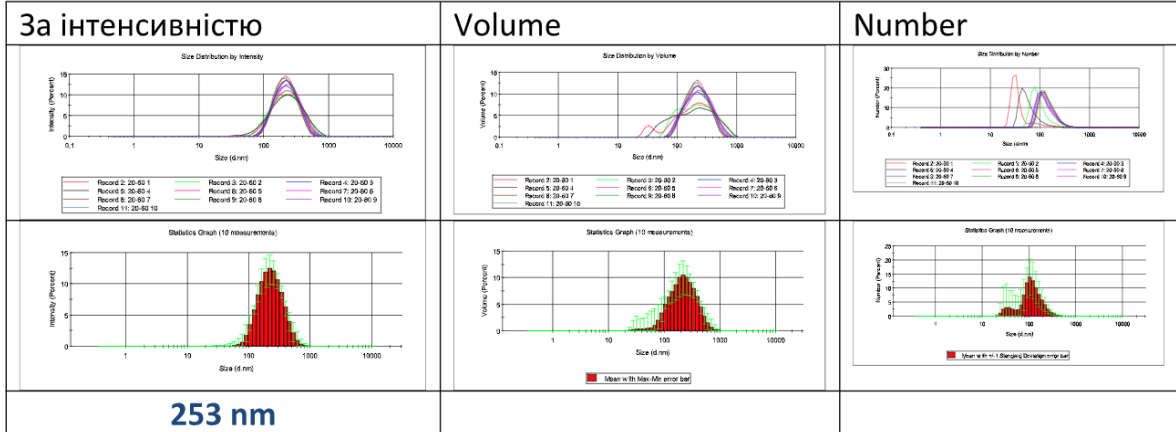


Рис.35 Дані ДСР для зразка 365_1 при 20 °С

За нашими даними, час реакції не можна назвати контролюючим фактором при синтезі наночастинок типу «ядро-оболонка». Ймовірно, розмір НЧ таких дисперсних систем може залежати від швидкості та інтенсивності продування аргоном, розміру реакційного реактора та інших факторів.

Для дисперсій складу ПС/ПНІПАМ-ко-АА із мольним співвідношенням мономерів 0.86:0.14 не спостерігається температурний перехід, як у літературі. Максимальне значення температури переходу показує зразок з розміром 240 нм.

Розмір ПС ядра за даними ДСР у всіх трьох серіях склав близько 30 нм.

Op.356 (poly-NIPAM-co-AA)

Ядро Z-average 29 nm

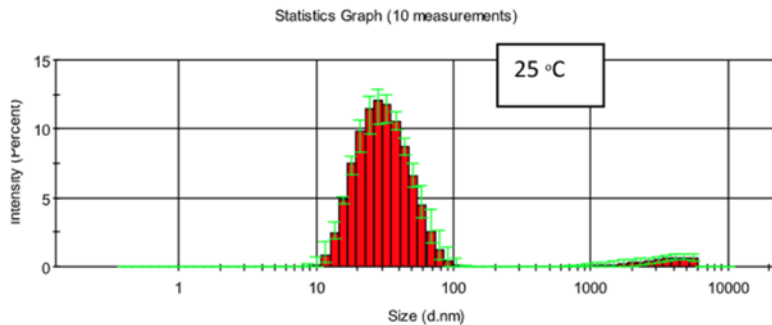


Рис. 36 Дані ДСР для ПС-ядра

Для окремих зразків наведено криві залежності розміру наночастинок від температури (Рис. 37)

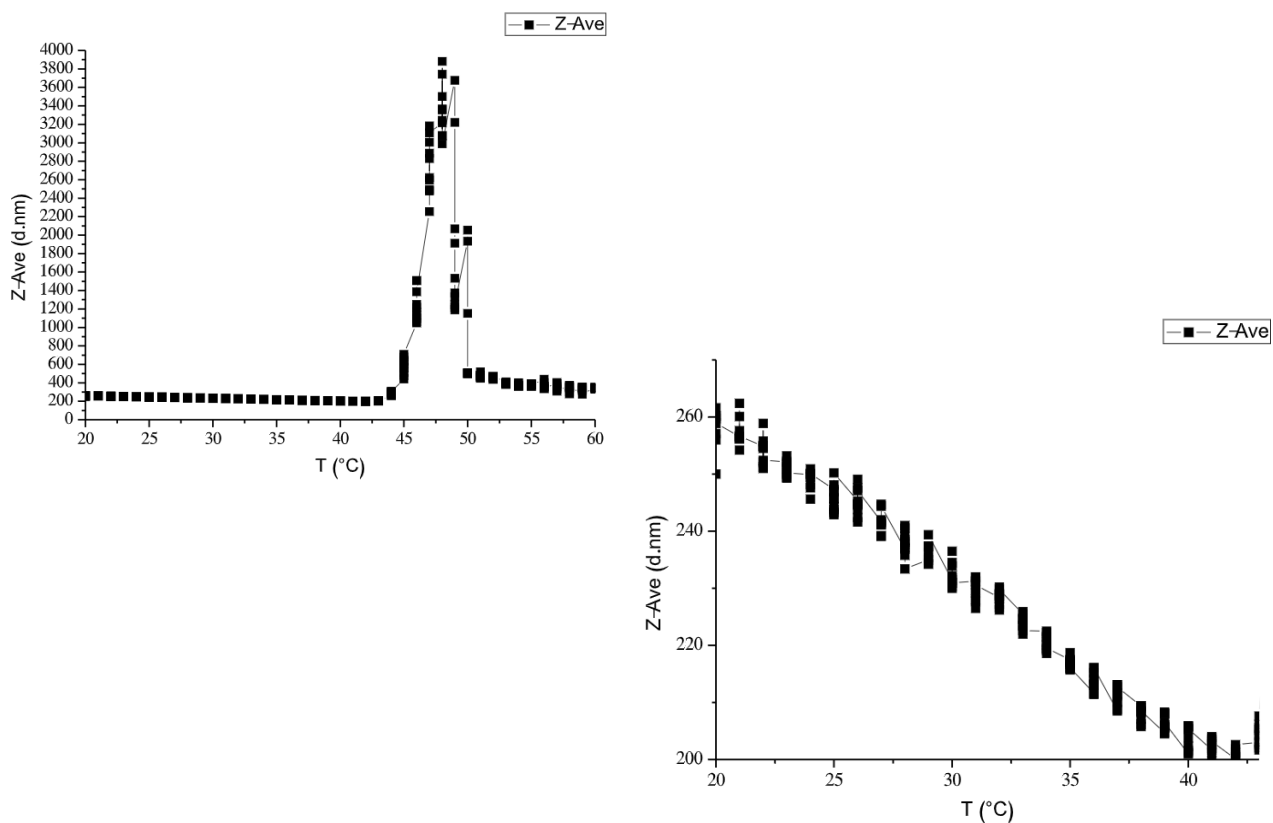


Рис.37 Криві розподілу наночастинок за розміром від температури для зразка 356П_3 (Діалізовано 96 годин, конц. 0,4 мас./об.% Нагрів від 20 до 60 °С, крок 1С, у кожній точці 10 вимірів)

Процес зміни розміру є реверсивним, на рис. 38 наведено криві охолодження нанодисперсій від 60 до 20 °С.

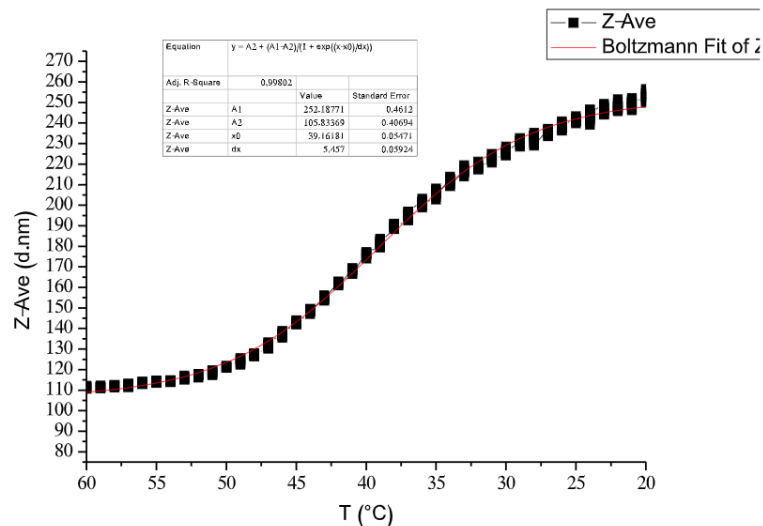


Рис 38. Крива охолодження для зразку 365_1(Діалізовано 96 годин, конц. 0,4 мас./об.% Охолодження від 60 до 20 0С, крок 1С, у кожній точці 10 вимірів)

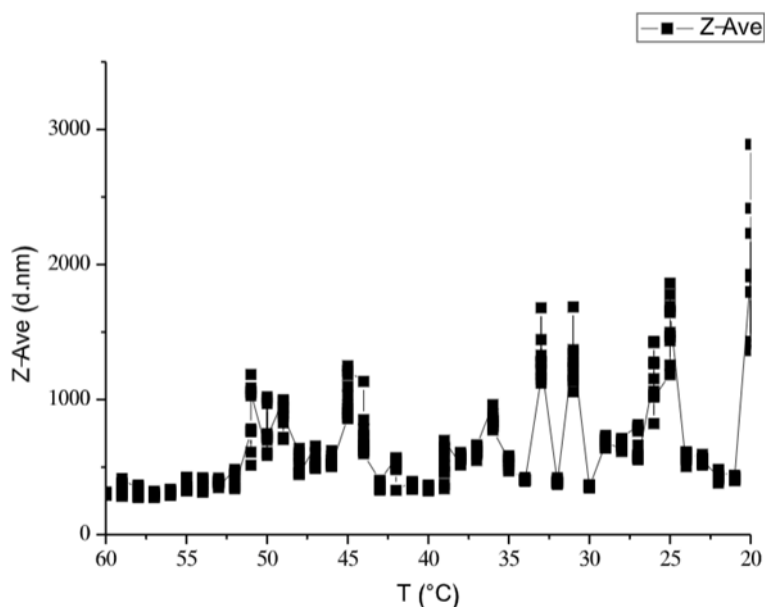


Рис. 39 Крива охолодження для зразку 365_3 (Охолодження від 60 до 20 °С, крок 1С, у кожній точці 10 вимірів (зворотній хід після прогріву 20-60 та витримування при кімнатній 20 годин))

Оскільки нами в ході рядів синтезу не вдалося досягти температури переходу 40 °С , ми підвищили вміст АА в оболонці до 0.31. З метою контролю ходу реакції ми відбирали проби через первні проміжки часу (1-шу

пробу відібрали через 90 хв, 3-тю через 102 хв, 6-ту - 130 хв та 8-му через 170 хв.)

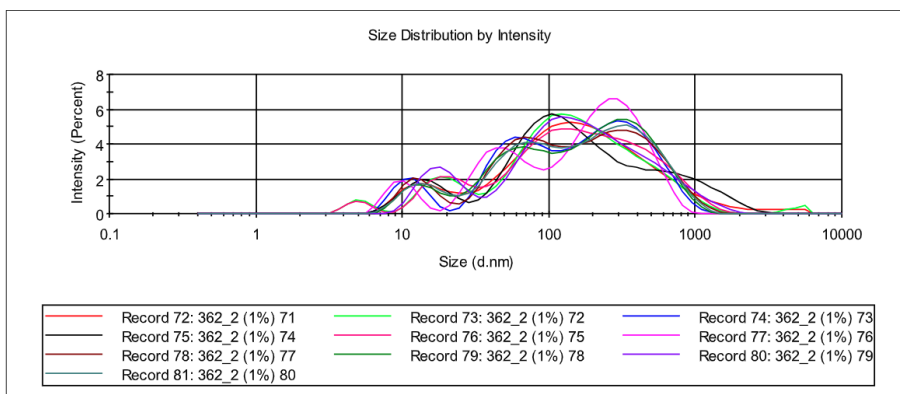
Для прикладу, для проби 2 наведено розподіл інтенсивності розсіювання наночастинок при 25 °С та 55°С.

362_2_1%

Нагрев от 18 до 68С

25С

Z-среднее: 84 нм



После нагрева до 55С

По интенсивности: 220 нм

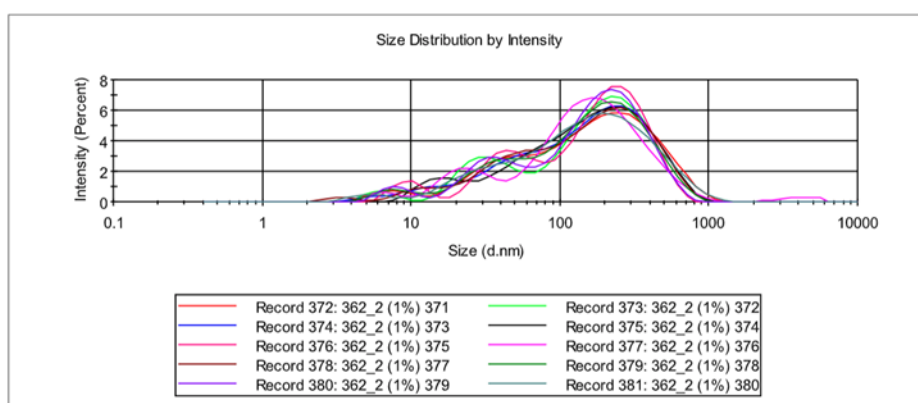


Рис. 40. Криві розподілу (дані ДРС) за інтенсивністю для наночастинок ПС-(ПНІПАМ-ко-АА) при 25°С та 55 °С для зразка 362_2 (діалізовано 72 години, конц. 1 мас./об.%).

Дослідження очікуваної нами залежності розміру НЧ від температури зразків серії 362 у температурному діапазоні від 18 до 55 °С не виявили термочутливості (Рис. 41).

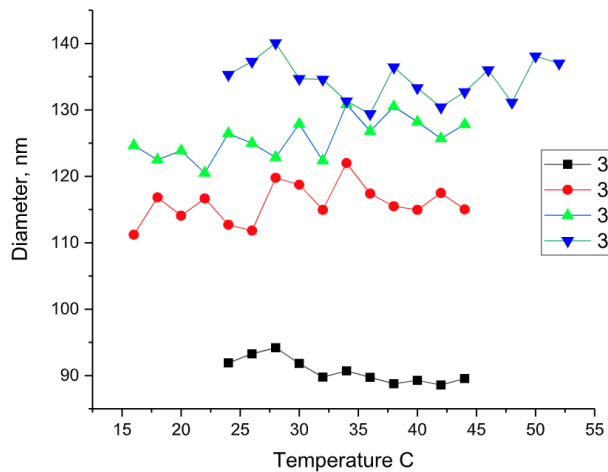


Рис. 41 Криві залежності розміру наночастинок від температури для серії 362.

З іншого боку, візуально ми зафіксували що при 70 °С суміш є мутною, а при охолодженні до кімнатної температури вона стає прозорою (Фото1).



Фото1. Зображення водної дисперсії зразка 362_2 при різних температурах (діалізовано 72 години, конц. ~ 1.92 мас./об.%).

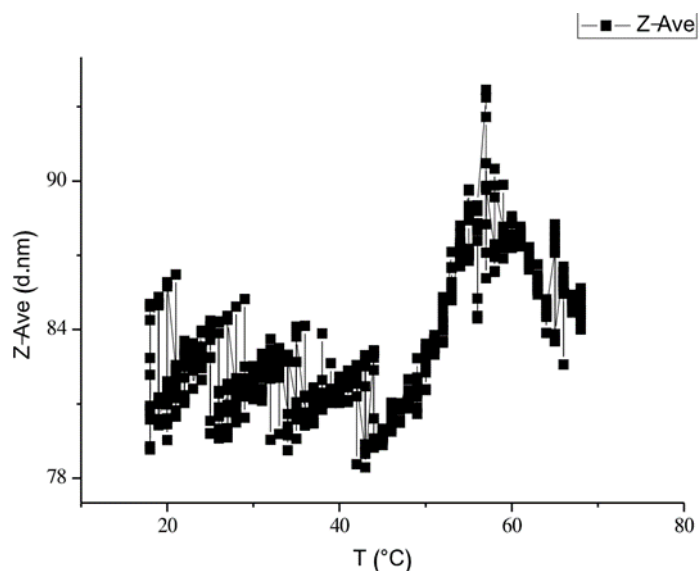


Рис. 42 Крива розподілу наночастинок за розміром (дані від температури для зразка 362_2.

Отже, для зразків серії 362 ми не спостерігали очікуваного температурного переходу близько 40°C, тому до складу кополімеру на основі ПНІПАМ було введено більш гідрофобний у порівнянні з АА, мономер ДМАА. За 90 хв синтезу нами були отримані наночастинок розміром 160 нм, але температурний перехід не досяг 40 °С, а становив 36.7 °С. Зразок має мономодальний розподіл частинок, класична зміна температури від часу (Рис. 43.)

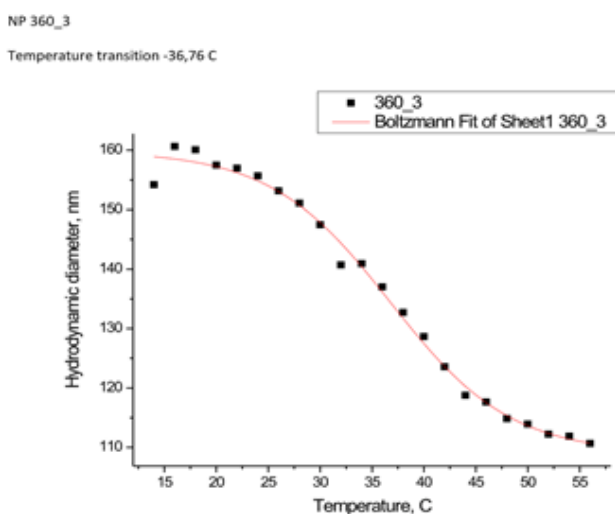


Рис. 43 Дані ДСР для зразка 360.

Нами було проведено дослідження отриманих нанодисперсій методом інфрачервоної спектроскопії.

Ми зробили серію вимірювань з метою побудови калібрувального графіка. Нами було знято спектри сполук із співвідношенням ПНІПАМ:АА від 0.5:0.5 до 0.9:0.1.

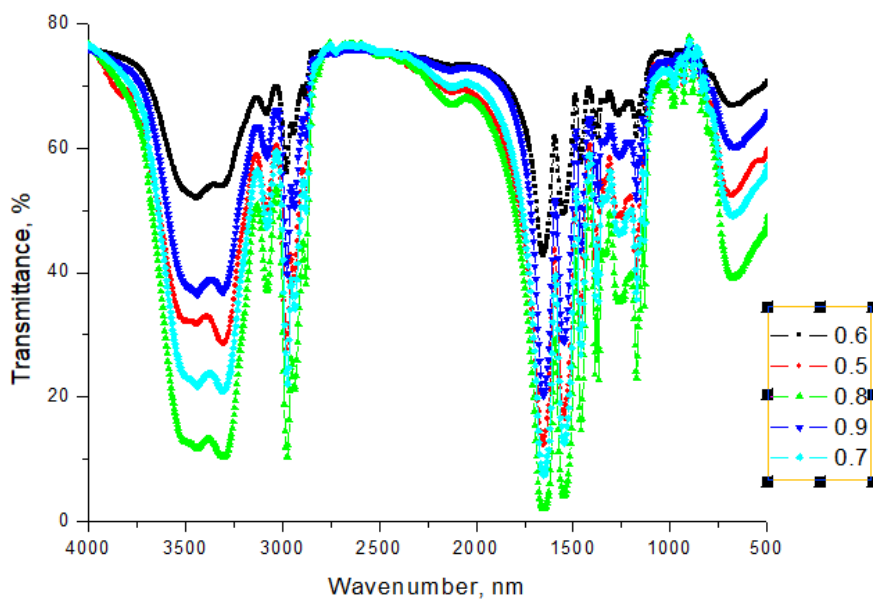


Рис. 44 ІЧ-спектри калібрувальних сумішей модельних гомополімерів ПНІПАМ:АА, взятих у мольних співвідношеннях ланок ПНІПАМ:АА = 0.5:0.5, 0.6:0.4, 0.7:0.3, 0.8:0.2, 0.9:0.1

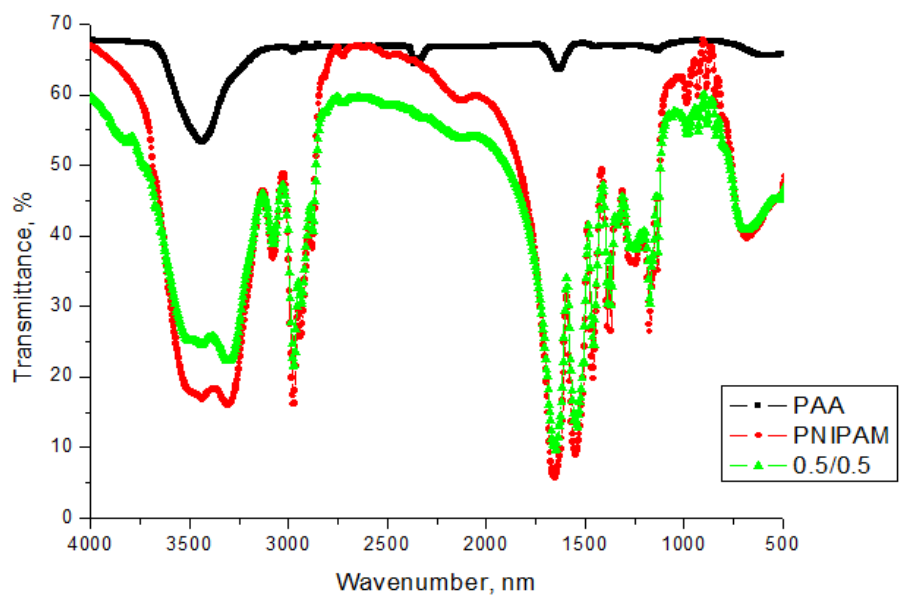


Рис.45 ІЧ-спектри модельних гомополімерів ПАА, ПНІПАМ та зразка модельної суміші ПНІПАМ:АА = 0.5:0.5

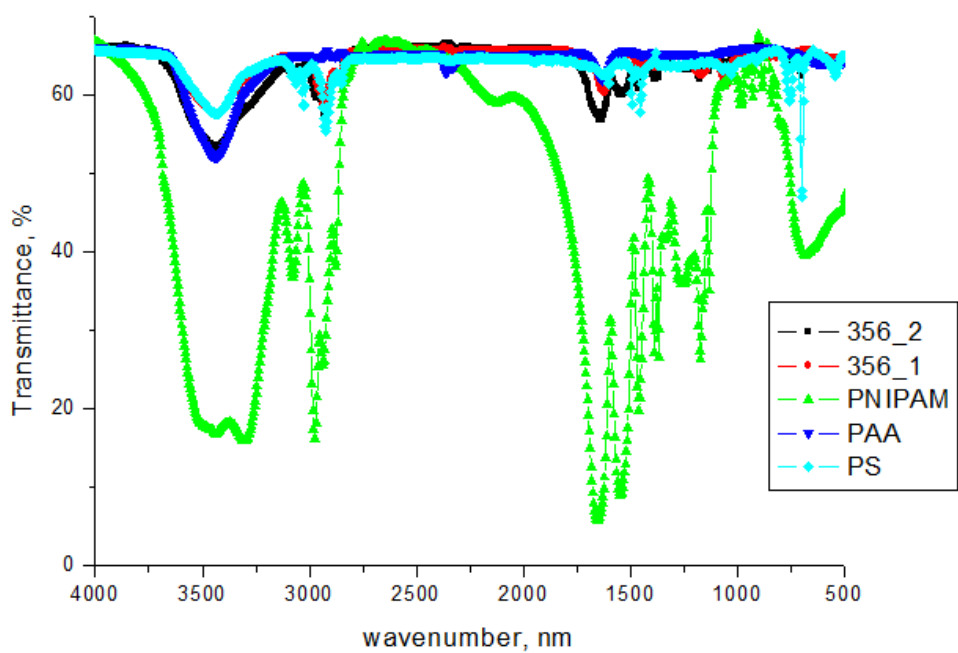
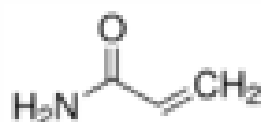


Рис. 46 ІЧ-спектр зразків 356_1, 356_2, ПАА , ПС та ПНІПАМ

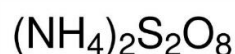
РОЗДІЛ 3
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1 Вихідні речовини

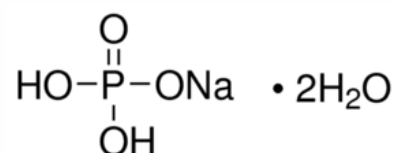
Акриламід (Acrylamide). Вироблено Sigma-Aldrich, Mr = 77,08 г/моль, ρ = 1,13 г/см³, T пл = 84,5°C



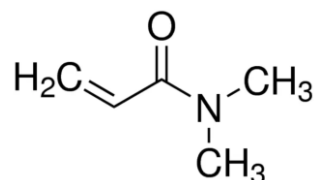
Амоній пероксидисульфат (Ammonium peroxydisulfate). Вироблено Sigma-Aldrich, Mr = 228,20 г/моль, T. плав. = 120°C, ρ = 1,98 г/см³.



Дигідрофосфат натрію (Sodium phosphate monobasic dihydrate) W = 99.0% (T), вироблено Sigma-Aldrich, Mr = 119,98 г/моль, ρ = 1,9096 г/см³, T пл = 60 °C.

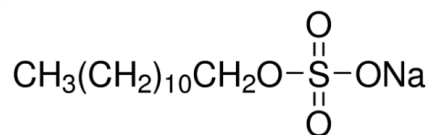


Диметилакриламід (N, N-dimethylacrylamide). Вироблено Sigma-Aldrich,

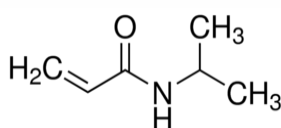


Mr = 99,13 г/моль, T. кип. = 82-84 °C, ρ = 0,962 г/см³

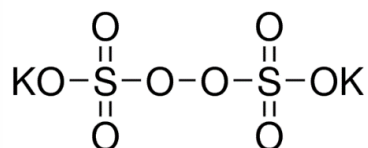
Додецилсульфат натрію (Sodium dodecyl sulfate). W = 99,0%, вироблено Sigma-Aldrich, Mr = 288,38 г/моль, Тспалаху = 170 °С, ρ = 1,01 г/см³, Т пл = 206 °С.



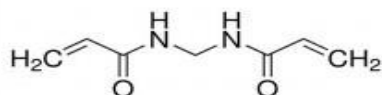
N-ізопропілакриламід (N-Isopropylacrylamide). W=97%, вироблено Sigma-Aldrich, Mr = 113,16 г/моль, Т пл = 96 °С.



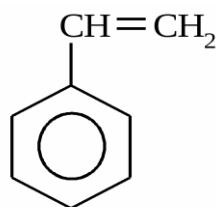
Калій персульфат (potassium persulfate). Вироблено Sigma-Aldrich, Mr = 270,32 г/моль, ρ = 2,477 г/см³, Т пл = <100 °С



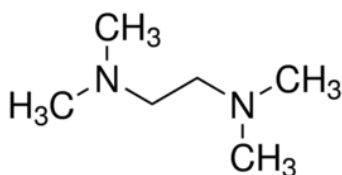
Метиленбісакриламід (N,N'-Methylenebisacrylamide). Вироблено Sigma-Aldrich, Mr = 154,17 г/моль



Стирол (Styrene). W = 99,0%, вироблено Sigma-Aldrich, Mr = 104,15 г/моль, Т. плав.= -30,6 °С, Т. кип.= 145 °С, ρ = 0,909 г/см³.



Тетраметилендіамін (*N,N,N',N'*-Tetramethylethylenediamine (1,2-Bis(dimethylamino)ethane)) . Вироблено Sigma-Aldrich, Mr = 116,20г/моль, Т. плав.= -58,6°C, , Т. кип.= 121,1 °C



3.2 Інші матеріали

В процесі синтезу використовували і інші матеріали:

1) Діалізний мішок: Spectra/Por Dialysis Membrane.

Molecularporous membrane tubing MWCO = 3.500.

2) Шприци та голки:

Шприц з голкою для додавання ініціатора: BD Discardit 2. 2 ml. 32 G×11/4 ”(0.6×30mm);

Голка для прикапування стиролу: Medicare. Spinal nanesthesia needle (Quincke tip) 25 G×3 1/2 (0.5 mm×88 mm). Effective length 88 mm, Overall length 103 mm, Outside diameter 0,5 mm.

3.3 Синтез наночастинок типу “ядро-оболонка”. Полістирольне ядро (ПС)/оболонка кополімер N-ізопропілакриламід – диметилакриламід(NІПАМ-ко-ДМАА)

Синтез термочутливих наногелей, які в «ядрі» містять полістирол (ПС), а зовнішня оболонка утворена шаром кополімерів полі(Н-ізопропілакриламід-ко-диметилакриламід) (НІПАМ-ко-ДМАА) із мольним співвідношенням мономерів 0.686:0.314 проводили у два етапи методом мікроемульсійної полімеризації.

Мікроемульсійна полімеризація -метод синтезу полімерів, який включає радикальну полімеризацію в краплях мономеру дуже малого розміру, які утворюють мікроемульсію.

Круглодонну тригорлу колбу на 100 мл з 45 мл води поміщали в масляну баню та нагрівали. Відразу ще в ненагріту воду додавали 0,005 г $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ та 0,1 г NaДС , попередньо розчинений в 2,5 мл води. Далі через суху воронку присипаємо 0,1 г НІПАМ. Суміш перемішується в атмосфері проточного Аргону протягом 40 хв. Температура розчину 60 °С. Інтенсивність перемішування розчину 1100 обертів/хв.

Далі за допомогою аналітичного шприця вводили 0,9 мл стиролу по краплям, при інтенсивному перемішуванні (1500 об/хв) та температурі суміші 70 °С. Одержану емульсію залишили перемішуватися на 35 хв.

Після цього вводили розчин 0,08 г КПС в 5 мл води. Реакційна суміш грілась ще 5,5 годин при температурі 70-75 °С. Після цього додали розчин 1,285 г НІПАМ, 0,535 г ДМАА, 0,18 г МБАА в 10 мл води. Протягом всього процесу розчин інтенсивно перемішується, температуру реакційної суміші підтримували в діапазоні 70-75 °С. При візуальній фіксації помутніння ми відбирали проби.

Очищення проводили методом діалізу проти дистильованої води.

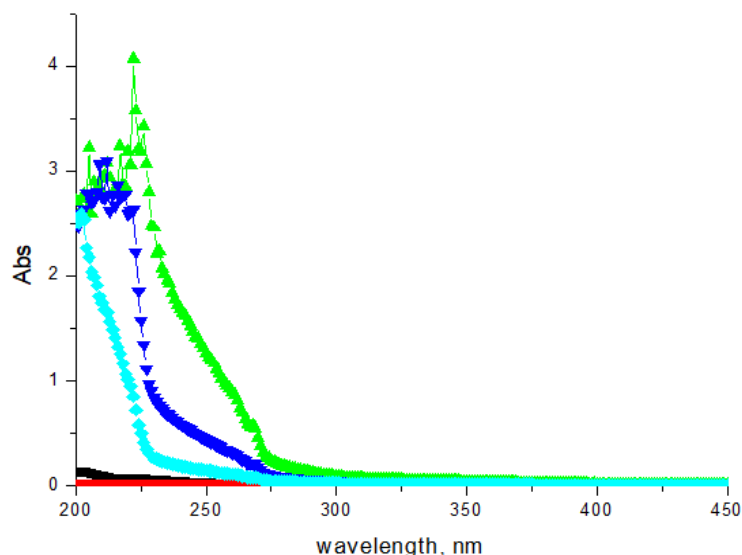


Рис 47. Електронні спектри діалізованих вод наночастинок складу ПС- (ПНПАМ-ко-ДМАА) відібраних через різні проміжки часу

Відсутність максимуму поглинання після 85 годин діаліза свідчить про очищення отриманої дисперсії

Після проведення серій зважувань нами було визначено вміст сухої речовини для даної дисперсії ПНПАМ-ко-ДМАА, що становить 0.0192 г. в 1 мл проби, або 1.9%.

3.4 Синтез наночастинок типу “ядро-оболонка”. Полістирольне ядро (ПС)/оболонка кополімер N-ізопропілвкриламід – акриламід (НПАМ-ко-АА) із мольним співвідношенням мономерів 0.686:0.314

Синтез термочувливих наногелей, які в «ядрі» містять полістирол (ПС), а зовнішня оболонка утворена шаром кополімерів полі(N-ізопропілакриламід-ко-акриламід) (НПАМ-ко-АА) із мольним співвідношенням мономерів 0.686:0.314 проводили у два етапи методом мікроемульсійної полімеризації.

Круглодонну тригорлу колбу на 100 мл з 45 мл води поміщали в масляну баню та нагрівали. Відразу ще в ненагріту воду додавали 0,005 г $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$. Після цього вводили в реактор 0,1 г NaДС , попередньо розчинений в 2,5 мл води. Температура розчину 50 °С. Через суху воронку присипаємо 0,1 г НІПАМ . Суміш перемішується в атмосфері проточного Аргону протягом 30 хв.

Далі за допомогою аналітичного шприця вводили 0,9 мл СТ по краплям, протягом 10 хв, при інтенсивному перемішуванні та температурі суміші 66 °С. Одержану емульсію залишили перемішуватися на 30 хв.

Після цього вводили розчин 0,08 г КПС в 5 мл води. Реакційна суміш грілась ще 4 години при перемішуванні 1500 об/хв та температурі 70-75 °С . Потім додали розчин 1,327 г НІПАМ , 0,4278 г АА , 0.18 г МБАА в 6 мл води. Протягом всього процесу розчин інтенсивно перемішується 1500 об/хв, температуру реакційної суміші підтримували в діапазоні 70-75 °С. При візуальній фіксації помутніння ми відбирали проби.

Очищення проводили методом діалізу проти дистильованої води.

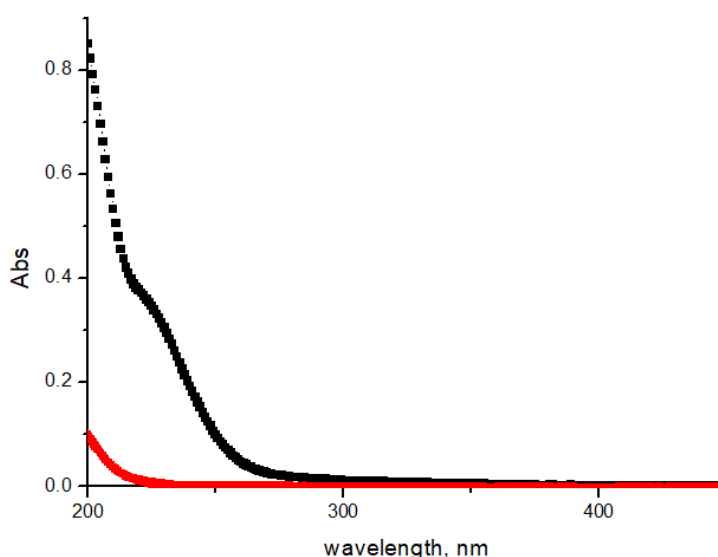


Рис. 48 . Електронні спектри діалізних вод наночастинки складу ПС- (ПНІПАМ-ко-АА) відібраних через різні проміжки часу

Відсутність максимуму поглинання після 96 годин діаліза свідчить про очищення отриманої дисперсії

Після проведення серій зважувань нами було визначено вміст сухої речовини для даної дисперсії НПІАМ-ко-АА, що становить 0.032 г. в 1 мл проби, або 3.2%.

3.5 Синтез наночастинок типу “ядро-оболонка”. Полістирольне ядро (ПС ядро)/оболонка кополімер N-ізопропілакриламід – акриламід (НПІАМ-ко-АА) із мольним співвідношенням мономерів 0.86:0.14

Синтез термочутливих наногелей, які в «ядрі» містять полістирол (ПС), а зовнішня оболонка утворена шаром кополімерів полі(N-ізопропілакриламід-ко-акриламід) (ПНПІАМ-ко-АА) із мольним співвідношенням мономерів 0.86:0.14 проводили у два етапи методом мікроемульсійної полімеризації.

Круглодонну тригорлу колбу на 100 мл з 45 мл води поміщали в масляну баню та нагрівали. Відразу ще в ненагріту воду додавали 0,005 г $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$. Після цього вводили в реактор 0,1 г NaДС, попередньо розчинений в 2,5 мл води. Температура розчину 50 °С. Через суху воронку присипаємо 0,1 г НПІАМ. Суміш перемішується в атмосфері проточного Аргону протягом 30 хв.

Далі за допомогою аналітичного шприця вводили 0,9 мл СТ по краплям, при інтенсивному перемішуванні та температурі суміші 70 °С. Одержану емульсію залишили перемішуватися на 35 хв.

Після цього вводили розчин 0,08 г КПС в 5 мл води. Реакційна суміш грілась ще 4 години при температурі 70-75 °С. Потім додали розчин 1,63 г НПІАМ, 0,17 г АА, 0.18 г МБАА в 6 мл води. Протягом всього процесу розчин інтенсивно перемішується 1500 об/хв, температуру реакційної суміші

підтримували в діапазоні 70-75 °С. При візуальній фіксації помутніння ми відбирали проби.

Очищення проводили методом діалізу проти дистильованої води.

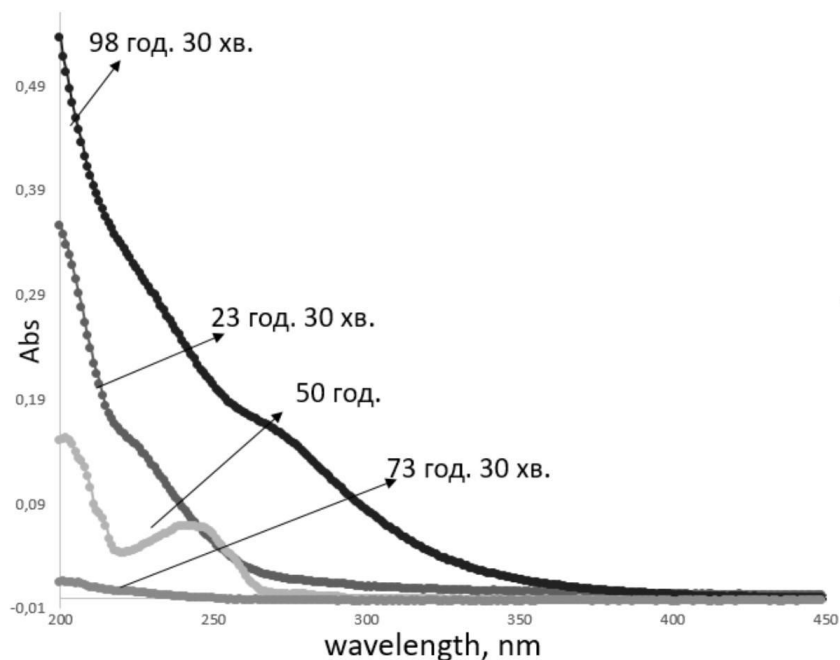


Рис. 49 . Електронні спектри діалізних вод наночастинки складу ПС-(ПНІПАМ-ко-АА) відібраних через різні проміжки часу

Відсутність максимуму поглинання після 73 годин діаліза свідчить про очищення отриманої дисперсії.

Після проведення серій зважувань нами було визначено вміст сухої речовини для даної дисперсії ПНІПАМ-ко-АА, що становить 0.0282 г. в 1 мл проби, або 2.8%.

3.6 Синтез модельних полімерів

3.6.1 Синтез поліакриламід

В круглодонну колбу на 50 мл з 9,6 мл води додаємо 0,481 г. АА, 0,0034 г. АПС та вводимо за допомогою мікрошприця 15 мкл ТЕМЕД. Протягом всього процесу систему продуваємо аргоном. Залишаємо на добу

перемішуватися суміш. Поліакриламід висаджували у 200 мл ацетону. Вихід складає 94.14%. Маса отриманого поліакриламід у 0.4528 г.

3.6.2 Синтез полістиролу

Синтез полістиролу проводили методом радикальної полімеризації. В мірну колбу на 100 мл вміщували 0,2 г динізу, 20 мл стирулу та доводили до мітки розчинником. Полімеризацію проводили у термостаті при 90 °С на протязі години. Далі полімер висаджували у 150 мл спирту, відфільтровували та висушували. Маса отриманого полістиролу склала 2.7 г.

3.6.3 Переосадження полі-N-ізопропілакриламід у

Полі-N-ізопропілакриламід переосаджували із гексана в толуол оскільки мономер розчиняється в толуолі

3.7 Очищення методом діалізу

Одержані розчини очищували методом діалізу. В стакан з дистильованою водою занурювали напівпроникну целюлозну мембрану, яка попередньо було заповнена мікроемульсією, яку треба очистити. Процес проводився при постійному перемішуванні магнітною мішалкою.

Діаліз проводили при кімнатній температурі (15 °С). Контроль повноти діалізу здійснювали відбираючи діалізні води та вимірюючи їх оптичну густину на спектрофотометрі .

3.8 Визначення вмісту сухої речовини

На попередньо зважене скло за допомогою мікрошприця вносили декілька мл проби , після висихання нами було проведено серію зважувань до постійного значення ваги.

3.9 Визначення складу наногелей методом ІЧ-спектроскопії

Висновки про склад речовини дають результати інфрачервоної спектроскопії. Спектри записували на FTIR спектрометрі “Nexus-470 Nicolet” (США), який мав роздільну здатність 4 см⁻¹; T=20÷23 °С. Отримані спектри у вигляді залежності величини пропускання (T) від хвильового числа (ν).

Попередньо одержані полідисперсні речовини ретельно перемішували в агатовій ступці з KBr та пресували в таблетку, яку далі досліджували на ІЧ Фур’є-Спектрометрі «PerkinElmer Spectrum BX».

Кожну з чистих складових одержаних композитів також окремо було досліджено методом ІЧ Фур’є-спектроскопії для подальшого аналізу складу наногелей.

3.10 Дані динамічного світлорозсіювання

Гідродинамічний радіус одержаних дисперсій у воді після проведення діалізу, а також температурні залежності було отримано методом динамічного світлорозсіювання (DLS) з використанням приладу Zetasizer Nano ZS90 (Malvern Instruments Ltd., UK) з 4-мВт He-Ne лазером (довжина хвилі 632,8 нм), розсіяне світло реєструвалося під кутом 173°С.

Було проведено визначення статистичного розподілу наночасточок за інтенсивністю розсіювання.

3.11 Дані TEM

Наявність бажаної структури типу “ядро-оболонка” чітко доводять фото TEM (трансмисійна електронна мікроскопія) з використанням контрастного агента - фосфорно-вольфрамової кислоти. Саме завдяки цій кислоті ми можемо бачити чітку структуру «ядро-оболонка».

Мікроемульсію висушували, потім осаджували в центрифугі, після цього висушували на підложці і додавали фосфорно-вольфрамову кислоту.

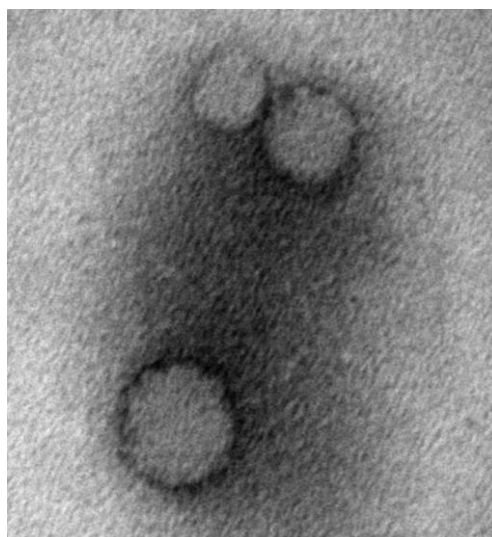


Фото 2. TEM зображення зразка 356_3 після висихання водної дисперсії з додаванням контрастного агента

Висновки

- Відпрацьовано добре відтворювану методику синтезу колоїдально стабільних водних нанодисперсій НЧ типу «ядро-оболонка» складу ПС/ПНІПАМ-ко-АА із змінним складом термочутливої оболонки кополімеру НІПАМу та АА.
- З'ясовано вплив мольного співвідношення компонентів кополімеру на термочутливість дисперсії НЧ з оболонкою ПНІПАМ-ко-АА.
- Встановлено, що збільшення вмісту ланок АА у складі кополімеру оболонки ПНІПАМ-ко-АА підвищує температуру переходу «клубок-глобула», але при цьому не досягається заявлена в літературі температура 43°C.
- Показано, що для наночастинок, у яких оболонка утворена кополімером ПНІПАМ-ко-ДМАА ідентичного до складу оболонки з кополімера ПНІПАМ-ко-АА, очікуваної нами залежності розміру НЧ від температури у температурному діапазоні від 18 до 55 °С не виявлено.

Список використаної літератури

- [1] Tuncer Caykara, Simin Kiper, Gökhan Demirel/ Thermosensitive poly(N-isopropylacrylamide-co-acrylamide) hydrogels: Synthesis, swelling and interaction with ionic surfactants / *European Polymer Journal*/ Volume 42, Issue 2, February 2006/ P. 348-353
- [2] Xiao-Yi Zou, Rui Xie, Xiao-Jie Ju, Wei Wang, Zhuang Liu, a Xiao-Ying Lia, Liang-Yin Chu/ Visual detection of methanol in alcoholic beverages using alcohol-responsive poly(N-isopropylacrylamide-co-N,N-dimethylacrylamide) copolymers as indicators/ *RSC Adv.*, 2014, 4, 61711/ P. 61711
- [3] Qiang Zheng, Yun He, Qing Tang, Yanfang Wang, Ning Zhang, Jin Liu, Qiang Liu, Sheng Zhao, and Ping Hu/ An NIR-Guided Aggregative and Self-Immolative Nanosystem for Efficient Cancer Targeting and Combination Anticancer Therapy/ *Mol. Pharmaceutics* 2018, 15, 11/ P. 4985–4994
- [4] Liu Xiaoxuan , Wang Hongbo , Chen Bing, Jing Yanni, Wu Guangguo/ Photochemical synthesis and characterization of poly(N,N-dimethylacrylamide-co-N-isopropylacrylamide) hydrogels with fast responsibility/ *Acta Polymerica Sinia* 2007/07:9 /P.850-856
- [5] Ramos, J., Imaz, A., & Forcada, J/ Temperature-sensitive nanogels: poly(N-vinylcaprolactam) versus poly(N-isopropylacrylamide)/ *Polym. Chem.*, 2012, 3, 852/ P. 852-855
- [6] Zheyu Shen , Ken Terao , Yasuyuki Maki , Tishiaki Dobashi/ Synthesis and Phase Behavior of Aqueous Poly(N-isopropylacrylamide-co-acrylamide), Poly(N-isopropylacrylamide-co-N,N-dimethylacrylamide) and Poly(N-isopropylacrylamide-co-2-hydroxyethyl methacrylate) / P. 3-9
- [7] Guoqiang Fan, Jintang Duo, Meimei Dong, Yakai Feng/ Thermo-thickening Behavior of Graft Copolymers Containing Poly(N-isopropylacrylamide-co-N,N-

dimethylacrylamide) Side Chains in Aqueous Solution/ Journal of Macromolecular Science, Part A/ Volume 51, 2014 - Issue 11/ P. 881-889

[8] Atsushi Takahashi, Kenta Hamai, Yuko Okada, Shuji Sakohara/ Thermosensitive properties of semi-IPN gel composed of amphiphilic gel and zwitterionic thermosensitive polymer in buffer solutions containing high concentration salt/ Polymer / Volume 52, Issue 17, 3 August 2011/ P. 3791-3799

[9] T. Niidome A. Shiotani, T. Mori and Y. Katayama/ Preparation of pNIPAM modified gold nanorods and their delivery/ 2010

[10] Li Yan Qiu, Xiao Li Wu, Yi Jin/ Doxorubicin-Loaded Polymeric Micelles Based on Amphiphilic Polyphosphazenes with Poly(N -isopropylacrylamide-co-N, N -dimethylacrylamide) and Ethyl Glycinate as Side Groups: Synthesis, Preparation and In Vitro Evaluation/ Pharmaceutical Research, Vol. 26, No. 4, April 2009 / P. 946-948

[11] Juan Carlos Rueda, Fátima Santillán, Hartmut Komber, Brigitte Voit/ Synthesis and Characterization of Stiff, Self-Crosslinked Thermoresponsive DMAA Hydrogels/ Polymers 2020, 12(6), 1401/ P. 1-7

[12] Sobhan Ghaeini-Hesaroeiye , Hossein Razmi Bagtash, Soheil Boddohi, Ebrahim Vasheghani-Farahani, Esmael Jabbari/ Thermoresponsive Nanogels Based on Different Polymeric Moieties for Biomedical Applications / Gels 2020, 6, 20 / P.1, 4-6, 18

[13] Ngoc-HanhCao-Luu, Quoc-Thai Pham, Zong-Han Yao, Fu-Ming Wang, Chorng-Shyan Chern/ Synthesis and characterization of poly(N-isopropylacrylamide-co-acrylamide) mesoglobule core–silica shell nanoparticles/ Journal of Colloid and Interface Science/ Volume 536, 15 February 2019/ P. 536-546

[14] Yong Pei, Jie Chen, Li-ming Yang, Li-li Shi , Hao-jie Luo / Synthesis and properties of poly (N-isopropylacrylamide) and poly (N-isopropylacrylamide-co-acrylamide) hydrogels/ Journal of Shanghai University (English Edition) volume 9, 2005/ P. 466-469

- [15] Ju Zhang, Robert Pelton/ The Surface Tension of Aqueous Poly(Nisopropylacrylamide-co-acrylamide)/ Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry, 37(13)/ P. 2137-2140
- [16] N. Seddiki, D. Aliouche/ Synthesis, rheological behavior and swelling properties of copolymer hydrogels based on poly(N-isopropylacrylamide) with hydrophilic monomers/ Bull. Chem. Soc. Ethiop. 2013, 27(3)/ P. 447-457
- [17] Justin S. Baba , Timothy E. McKnight, M. Nance Ericson, Anthony Johnson, Kenneth J. Moise Jr., Boyd M. Evans III/ Characterization of a reversible thermally-actuated polymer-valve: A potential dynamic treatment for congenital diaphragmatic hernia/ 2018