

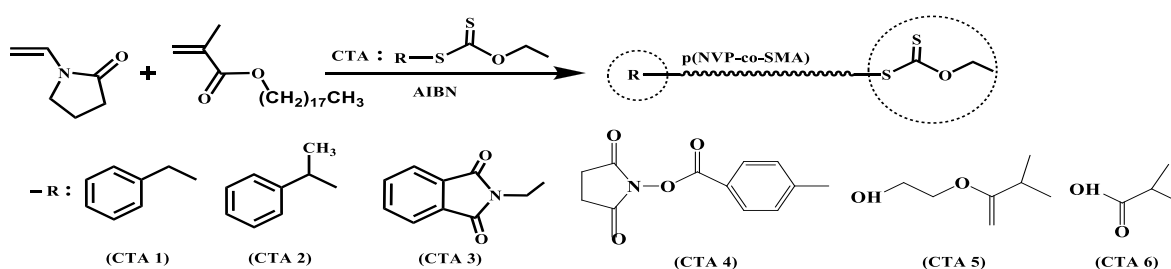
Νέα υλικά βασισμένα σε πολυ(N-βινυλοπυρρολιδόνη)

Μαρίνος Πιτσικάλης, Νικολέτα Ρόκα, Όλγα Κοκκορόγιαννη, Θεοδοσία-Παναγιώτα Παπάζογλου, Φίλιππος Κοντοές-Γεωργουδάκης, Νικόλαος Νομικός
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Τμήμα Χημείας, Εργαστήριο
Βιομηχανικής Χημείας

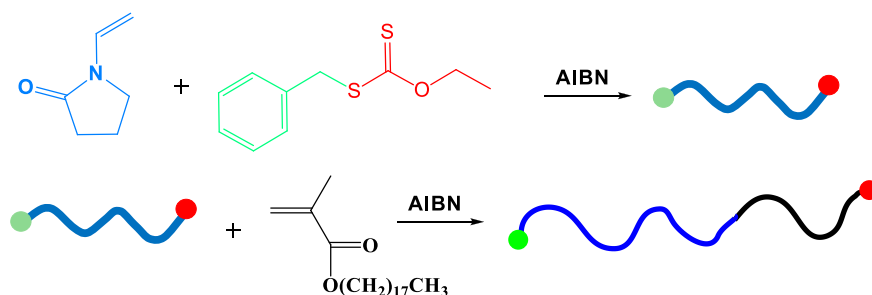
Η ανάγκη για νέα υλικά, τα οποία να έχουν ποικιλία ιδιοτήτων και πολλαπλές εφαρμογές είναι διαρκής. Πρωτεύουσα θέση στο χώρο των υλικών κατέχουν αναμφισβήτητα τα πολυμερή, των οποίων η χρήση επεκτείνεται σε όλες τις πλευρές της ζωής. Ανάμεσα στα πολυμερή εξέχουσα θέση κατέχει η πολυ(N-βινυλοπυρρολιδόνη), PNVP. Πρόκειται για ένα μη τοξικό, μη ιοντικό, υδατοδιαλυτό πολυμερές με μοναδικές φυσικοχημικές ιδιότητες. Έχει χρησιμοποιηθεί ευρύτατα στον τομέα των τροφίμων, της κοσμητολογίας, των υφανσίμων ινών και της βιοϊατρικής. Ιδιότητες του πολυμερούς, όπως η βιοσυμβατότητα, η ισχυρή συμπλεκτική ικανότητα σε ιοντικά και p-ηλεκτρονικά συστήματα και οι αντιρρυπαντικές του ιδιότητες έχουν οδηγήσει στη χρήση της PNVP ως αντικατάστατο πλάσματος του αίματος σε μορφή διαλύματος καθώς και στην ανάπτυξη βιοϋλικών. Υδροπηκτές βασισμένες σε PNVP έχουν ευρύτατα χρησιμοποιηθεί ως συστήματα απελευθέρωσης φαρμάκων, για τον εγκλεισμό κυττάρων, την κατασκευή φακών επαφής, υφασμάτων για την καταπολέμηση εγκαυμάτων, τεχνητών χόνδρων και μεμβρανών. Επίσης η PNVP έχει την ικανότητα να προσκολλάται σε διάφορες επιφάνειες δρώντας ως προστατευτικό αντιδραστήριο έναντι της κροκίδωσης των κολλοειδών. Χρησιμεύει επίσης ως μέσο αναγωγής για το σχηματισμό μεταλλικών νανοσωματιδίων από άλατα μετάλλων.

Οι εξειδικευμένες εφαρμογές απαιτούν τη σύνθεση πολυμερών της PNVP με καλά καθορισμένα μοριακά χαρακτηριστικά. Η πιο επιτυχημένη μέθοδος ως τώρα για τη σύνθεση της PNVP με προκαθορισμένες ιδιότητες είναι η μέθοδος ελεγχόμενου ριζικού πολυμερισμού RAFT (Reversible Addition Fragmentation Transfer, ριζικός πολυμερισμός αντιστρεπτής μεταφοράς αλυσίδας με προσθήκη και απόσπαση). Ο μηχανισμός του πολυμερισμού δίνεται στο σχήμα 1. Στην τεχνική αυτή πολυμερισμού εξέχουσα θέση κατέχει η επιλογή του αντιδραστηρίου μεταφοράς αλυσίδας (chain transfer agent, CTA), αφού αυτό επηρεάζει την ισορροπία μεταξύ των κοιμώμενων και των ενεργών δραστικών κέντρων και τελικά τον έλεγχο των μοριακών βαρών και της

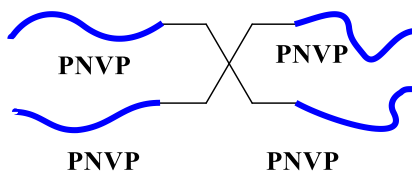
Η ερευνητική μας ομάδα έχει επιτύχει τη σύνθεση νέων πολύπλοκων μακρομοριακών αρχιτεκτονικών, που περιλαμβάνουν στατιστικά και κατά συστάδες συμπολυμερή με μεθακρυλικούς εστέρες, βινυλεστέρες, αιθυλενοξειδίου και στυρένιο, καθώς και αστεροειδή πολυμερή με τέσσερις κλάδους (ενδεικτικά παραδείγματα δίνονται στα σχήματα 3, 4 και 5). Παράλληλα, βρίσκεται σε εξέλιξη η προσπάθεια για περαιτέρω σύνθεση αστεροειδών κατά συστάδες και μικτόκλωνων αστεροειδών συμπολυμερών καθώς και εμβολιασμένων συμπολυμερών σε συνδυασμό με άλλες τεχνικές ζωντανού/ελεγχόμενου πολυμερισμού. Είναι η πρώτη συστηματική προσπάθεια για τη σύνθεση μίας ποικιλίας δομών βασισμένων στην PNVP.



Σχήμα 3: Σύνθεση στατιστικών συμπολυμερών P(NVP-co-SMA), όπου SMA ο μεθακρυλικός στεαρυλεστέρας



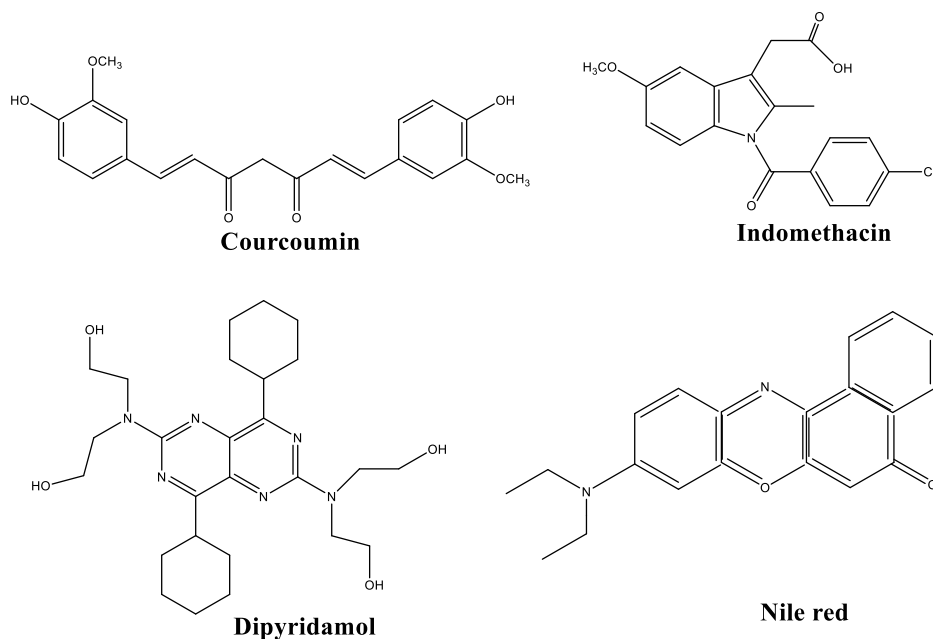
Σχήμα 4: Σύνθεση κατά συστάδες συμπολυμερούς PNVP-b-PSMA, όπου SMA ο μεθακρυλικός στεαρυλεστέρας



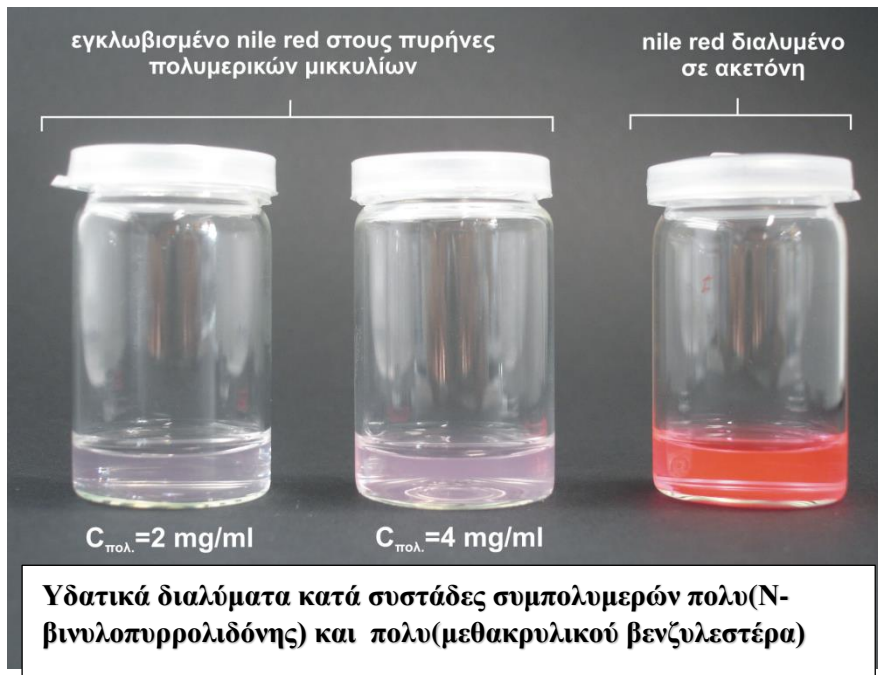
Σχήμα 5: Αστεροειδές πολυμερές PNVP με τέσσερις κλάδους

Τα προϊόντα χαρακτηρίζονται μοριακά και δομικά και ακολουθεί μελέτη της αυτο-οργάνωσής τους σε εκλεκτικούς διαλύτες. Εφόσον η PNVP είναι υδατοδιαλυτή τα προϊόντα είναι αμφίφιλα ή διπλά υδρόφιλα συμπολυμερή. Η κύρια εφαρμογή αυτών των δομών είναι ο εγκλωβισμός σε αυτές υδρόφοβων ουσιών, κυρίως φαρμάκων, σε υδατικά διαλύματα. Το υδατοδιαλυτό πολυμερές, που έχει κυρίως χρησιμοποιηθεί ως

τώρα σε συστήματα σταδιακής απελευθέρωσης φαρμάκων είναι το πολυαιθυλενοξείδιο, PEO. Προσπίζει αποτελεσματικά τα νανοσωματίδια και εξασφαλίζει μεγάλο χρόνο κυκλοφορίας τους στο αίμα σε ζωντανούς οργανισμούς. Ωστόσο, το PEO είναι ημικρυσταλλικό δημιουργώντας πολύπλοκη μικκυλιακή συμπεριφορά, ενώ επίσης χαρακτηρίζεται από χαμηλή κρίσιμη θερμοκρασία διαλύματος, LCST, δηλαδή η διαλυτότητά του μειώνεται με την αύξηση της θερμοκρασίας. Επιπλέον όταν τα νανοσωματίδια του PEO εισάγονται επανειλημμένα με ένεση σε έναν οργανισμό παρατηρείται μία επιταχυνόμενη κάθαρση του αίματος (accelerated blood clearance, ABC) από τα νανοσωματίδια αυτά. Ως εναλλακτικό του PEO μπορεί να χρησιμοποιηθεί η PNVP, αφού τα νανοσωματίδιά της δε διεγείρουν το φαινόμενο ABC, ούτε το πολυμερές εμφανίζει LCST. Συνεπώς οι δομές βασισμένες στην PNVP μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικά μέσα για τη σταδιακή απελευθέρωση φαρμάκων με αυξημένους χρόνους κυκλοφορίας και καλύτερη δραστικότητα in vivo. Έχει ήδη μελετηθεί η αυτό-οργάνωση στατιστικών και κατά συστάδες συμπολυμερών και έχει επιτευχθεί ο επιτυχής εγκλωβισμός υδρόφοβων ενώσεων, όπως το Nile red και η κουρκουμίνη, ενώ προγραμματίζεται περαιτέρω ο εγκλωβισμός διπυριδαμόλης και ινδομεθακίνης (σχήμα 5). Χαρακτηριστικές φωτογραφίες υδατικών μικκυλιακών διαλυμάτων κατά συστάδες συμπολυμερών με πολυ(μεθακρυλικούς εστέρες), που έχουν εγκλωβίσει τις παραπάνω υδρόφοβες ενώσεις δίνονται στο σχήμα 6.



Σχήμα 5: Υδρόφοβες δραστικές ενώσεις



Σχήμα 6: Εγκλωβισμός Nile red σε υδατικά διαλύματα κατά συστάδες συμπολυμερών