



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ (Δ.Π.Μ.Σ.):

"ΕΠΙΣΤΗΜΗ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΥΛΙΚΩΝ"

ΘΕΡΜΟΕΥΑΙΣΘΗΤΑ ΥΠΕΡΔΙΑΚΛΑΔΙΣΜΕΝΑ ΠΟΛΥΜΕΡΗ: ΜΕΛΕΤΗ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΥΠΕΡΔΙΑΚΛΑΔΙΣΜΕΝΗΣ ΠΟΛΥ(ΔΙΘΥΛΕΝΙΜΙΝΗΣ)

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΓΑΘΟΚΛΕΟΥΣ ΜΑΡΙΑ
Διπλωματούχος Χημικός Μηχανικός

ΕΠΙΒΛΕΨΗ:
Π. Πίσσης
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

ΑΘΗΝΑ, Ιούλιος 2011



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ (Δ.Π.Μ.Σ.):

"ΕΠΙΣΤΗΜΗ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΥΛΙΚΩΝ"

ΘΕΡΜΟΕΥΑΙΣΘΗΤΑ ΥΠΕΡΔΙΑΚΛΑΔΙΣΜΕΝΑ ΠΟΛΥΜΕΡΗ: ΜΕΛΕΤΗ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΥΠΕΡΔΙΑΚΛΑΔΙΣΜΕΝΗΣ ΠΟΛΥ(ΔΙΘΥΛΕΝΙΜΙΝΗΣ)

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΓΑΘΟΚΛΕΟΥΣ ΜΑΡΙΑ

Διπλωματούχος Χημικός Μηχανικός

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Π. Πίσσης, Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Ι. Σιμιτζής, Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Λ. Ζουμπουλάκης, Επ.Καθηγητής Ε.Μ.Π.

ΑΘΗΝΑ, Ιούλιος 2011

Πρόλογος

Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών μου στο Διατμηματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Επιστήμη και Τεχνολογία Υλικών» του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου. Το θέμα της είναι «Θερμοευαίσθητα υπερδιακλαδισμένα πολυμερή: Μελέτη παραγώγων υπερδιακλαδισμένης πολυ(αιθυλενιμίνης)» και επιβλέπων ήταν ο Καθηγητής του Τομέα Φυσικής του ΕΜΠ Πολύκαρπος Πίσσης. Η εκπόνησή της ξεκίνησε τον Ιούλιο του 2011, ολοκληρώθηκε τον Ιούλιο του 2011 και πραγματοποιήθηκε στο εργαστήριο «Νανοϋλικών Οργανωμένης Υπερμοριακής Δομής» στο Ινστιτούτο Φυσικοχημείας του Ε.Κ.Ε.Φ.Ε «Δημόκριτος».

Αντικείμενο της παρούσας εργασίας είναι η μελέτη παραγώγων υπερδιακλαδισμένης πολυ(αιθυλενιμίνης) (HPEI) που φέρουν ισοβουτυλαμιδικές ομάδες και εμφανίζουν θερμοευαίσθητες ιδιότητες. Σκοπός της εργασίας είναι η διερεύνηση της επίδρασης του βαθμού υποκατάστασης των δευτεροταγών αμινών του πολυμερούς HPEI στην κατώτερη κρίσιμη θερμοκρασία διαλυσης. Για το λόγο αυτό συντέθηκαν παράγωγα με διαφορετικό βαθμό υποκατάστασης των δευτεροταγών αμινών και πραγματοποιήθηκαν πειράματα θολοσιμετρίας και μετρήσεις δυναμικής σκέδασης φωτός σε υδατικά διαλύματα τους ως συνάρτηση συγκεκριμένων παραμέτρων, όπως η συγκέντρωση πολυμερούς, φωσφορικών αλάτων, χλωριούχου νατρίου και το pH.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή κ. Πίσση, ο οποίος πρόθυμα αποδέχτηκε την επιθυμία μου να ξεκινήσω αυτή την εργασία σε συνεργασία με το Ε.Κ.Ε.Φ.Ε «Δημόκριτος», αλλά και για τη βοήθεια που μου προσέφερε όποτε παρέστη ανάγκη.

Επίσης θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον Ερευνητή Α΄ Δρα Δημήτρη Τσιούρβα για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε αναθέτοντας το θέμα της παρούσας εργασίας, δίνοντας μου με αυτόν τον τρόπο την δυνατότητα να εντυπώσω σε ένα εντατικό ερευνητικό περιβάλλον- στο εργαστήριο «Νανοϋλικών Οργανωμένης Υπερμοριακής Δομής» του Ινστιτούτου Φυσικοχημείας του Ε.Κ.Ε.Φ.Ε. «Δημόκριτος».

Ιδιαίτερα, ευχαριστώ την Ερευνήτρια Β΄ Δρα Ωραιοζήλη Σιδεράτου για την συνεχή υποστήριξη και καθοδήγηση που μου προσέφερε καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης αυτής της εργασίας.

Ευχαριστώ θερμά τους Δρ. Κωνσταντίνο Παλαιό, Δρ. Μιχάλη Αρκά, Δρ. Θεοδόση Θεοδοσίου, Δρ. Λητώ-Αικατερίνη Τζιβελέκα, MSc. Νικολέττα Στεριώτη και MSc. Κλεοπάτρα Ελευθερίου για την πολύτιμη συνεργασία στον χώρο του εργαστηρίου και την βοήθειά τους σε επιστημονικά θέματα.

Η εκπόνηση αυτής της εργασίας θα ήταν αδύνατη χωρίς την συνεργασία με τις Δρ. Αγγελική Παναγιωτοπούλου και Δρ. Δήμητρα Μπενάκη του Εργαστηρίου Κυκλικού Διχρωισμού του Ινστιτούτου Βιολογίας. Η συνεχής προθυμία τους για παροχή κάθε είδους συμβουλής, αλλά και η δημιουργία πολύ καλού κλίματος συνεργασίας ήταν ιδιαίτερα πολύτιμα.

Σημαντική υπήρξε η ηθική και ψυχολογική υποστήριξη της οικογένειάς μου σε όλη τη διάρκεια αυτής της προσπάθειας. Τέλος, ιδιαίτερα ευχαριστώ τον φίλο μου Γιάννη για την ηθική υποστήριξη και την βοήθειά του στην τελική διαμόρφωση αυτής της εργασίας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

A. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	8
B. SUMMARY	9
Γ. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1:.....	10
ΔΕΝΔΡΙΤΙΚΑ ΠΟΛΥΜΕΡΗ.....	10
1.1 Εισαγωγή.....	10
1.2 Δενδριμερή.....	12
1.3 Δενδριτικά ενοφθαλμισμένα πολυμερή	15
1.4 Υπερδιακλαδισμένα πολυμερή	16
1.4.1 Σύνθεση και χαρακτηρισμός δομής των υπερδιακλαδισμένων πολυμερών 16	
1.4.2 Εφαρμογές υπερδιακλαδισμένων πολυμερών	18
1.5 Δενδριτικοί φορείς ως συστήματα μεταφοράς φαρμάκων.....	20
Βιβλιογραφία 1 ^{ου} Κεφαλαίου.....	22
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2:.....	24
ΘΕΡΜΟΕΥΑΙΣΘΗΤΑ ΠΟΛΥΜΕΡΗ.....	24
2.1 Αποκρίσιμα πολυμερή.....	24
2.2 Θερμοευαίσθητα πολυμερή σε υδατικά διαλύματα	25
2.3 Επίδραση της ιοντικής ισχύος διαλύματος.....	27
2.4 Θερμοευαίσθητα γραμμικά πολυμερή	29
2.5 Θερμοευαίσθητα δενδριτικά πολυμερή	30
Βιβλιογραφία 2 ^{ου} Κεφαλαίου.....	37
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3:.....	39
ΘΕΡΜΟΕΥΑΙΣΘΗΤΑ ΠΟΛΥΜΕΡΗ ΩΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ.....	39
3.1 Εισαγωγή στα συστήματα μεταφοράς φαρμάκων	39
3.2 Θερμοευαίσθητα συστήματα μεταφοράς φαρμάκων	40
3.2.1 Γραμμικά θερμοευαίσθητα πολυμερή ως συστήματα μεταφοράς φαρμάκων	41
- Πολυ(N-ισοπροπυλακρυλαμίδια)	41
- Πολυ(μέθυλο βινυλαιθέρας)	42
- Πολυ(N- βινυλοκαπρολακτάμη).....	42
- Πολυ(N-αιθυλοξαζομίνη)	42

- Πολυπεπίδια τύπου ελαστίνης.....	42
3.2.2 Δενδριτικά θερμοευαίσθητα πολυμερή ως συστήματα μεταφοράς φαρμάκων	43
Βιβλιογραφία 3 ^{ου} Κεφαλαίου.....	46
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4:.....	47
ΑΡΧΕΣ ΜΕΘΟΔΩΝ ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗΣ ΚΑΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΔΕΝΔΡΙΤΙΚΩΝ ΠΟΛΥΜΕΡΩΝ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΘΕΡΜΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΤΟΥΣ.....	47
4.1 Φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού	47
4.2 Φασματοσκοπία Υπερύθρου με μετασχηματισμό Fourier	49
4.3 Θολοσιμετρία.....	50
4.4 Δυναμική Σκέδαση Φωτός.....	51
Βιβλιογραφία 4 ^{ου} Κεφαλαίου.....	53
Δ. ΣΚΟΠΟΣ	54
Ε. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	56
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5:.....	56
ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΛΥΤΕΣ	56
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6:.....	57
ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΥΠΕΡΔΙΑΚΛΑΔΙΣΜΕΝΗΣ ΠΟΛΥ(ΑΙΘΥΛΕΝΙΜΙΝΗΣ) ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΕΙΣ ΘΕΡΜΟΕΥΑΙΣΘΗΤΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ.....	57
6.1 Χαρακτηρισμός υπερδιακλαδισμένης πολυ(αιθυλενιμίνης).....	57
6.2 Αντίδραση υποκατάστασης πρωτοταγών και δευτεροταγών αμινών της πολυ(αιθυλενιμίνης).....	58
6.3 Αντίδραση υποκατάστασης πρωτοταγών αμινών της πολυ(αιθυλενιμίνης).59	
6.4 Αντίδραση υποκατάστασης δευτεροταγών αμινών της πολυ(αιθυλενιμίνης) 61	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7:.....	63
ΜΕΘΟΔΟΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ ΠΟΛΥ(ΑΙΘΥΛΕΝΙΜΙΝΩΝ).....	63
7.1 Φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού πρωτονίου	63
7.2 Φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού άνθρακα αντίστροφης εισόδου.....	64
7.3 Φασματοσκοπία υπερύθρου με μετασχηματισμό Fourier.....	64

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΘΕΡΜΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΕ ΥΔΑΤΙΚΑ ΔΙΑΛΥΜΑΤΑ.....	65
8.1 Προσδιορισμός κατώτερης κρίσιμης θερμοκρασίας διάλυσης με μετρήσεις θολοσιμετρίας	65
8.2 Μελέτη με δυναμική σκέδαση φωτός	66
ΣΤ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ.....	67
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9:.....	67
ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΥΠΕΡΔΙΑΚΛΑΔΙΣΜΕΝΗΣ ΠΟΛΥ(ΑΙΘΥΛΕΝΙΜΙΝΗΣ)	
.....	67
Βιβλιογραφία 9 ^{ου} Κεφαλαίου.....	72
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10:.....	73
ΣΥΝΘΕΣΕΙΣ ΚΑΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΘΕΡΜΟΕΥΑΙΣΘΗΤΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΠΟΛΥ(ΑΙΘΥΛΕΝΙΜΙΝΗΣ).....	73
10.1 Συνθέσεις θερμοευαίσθητων παραγώγων πολυ(αιθυλενιμίνης).....	73
10.2. Χαρακτηρισμός παραγώγων με φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού πρωτονίου.....	74
10.3 Χαρακτηρισμός παραγώγων με φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού άνθρακα αντίστροφης εισόδου.....	77
10.4 Χαρακτηρισμός παραγώγων με φασματοσκοπία υπερύθρου με μετασχηματισμό Fourier	83
Βιβλιογραφία 10 ^{ου} Κεφαλαίου.....	87
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11: ΘΕΡΜΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΕ ΥΔΑΤΙΚΑ ΔΙΑΛΥΜΑΤΑ.....	88
11.1 Μετρήσεις θολοσιμετρίας.....	88
11.1.1 Επίδραση της συγκέντρωσης πολυμερούς.....	90
11.1.2 Επίδραση της συγκέντρωσης φωσφορικών αλάτων	93
11.1.3 Επίδραση της συγκέντρωσης NaCl.....	97
11.1.4 Επίδραση του pH	100
11.1.5 Συμπεράσματα από τα πειράματα θολοσιμετρίας για την επίδραση του βαθμού υποκατάστασης των δευτεροταγών αμινών του ΗΡΕΙ.....	104
11.2 Μετρήσεις δυναμικής σκέδασης φωτός.....	105
11.2.1 Επίδραση της συγκέντρωσης φωσφορικών αλάτων	105
11.2.2 Επίδραση της συγκέντρωσης NaCl.....	107
Βιβλιογραφία 11 ^{ου} Κεφαλαίου.....	110
Ζ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	111
Η. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	114

A. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα εργασία περιγράφεται η σύνθεση και ο χαρακτηρισμός παραγώγων υπερδιακλαδισμένης πολυ(αιθυλενιμίνης), (HPEI), μετά από υποκατάσταση των αμινών της με ισοβουτυλαμιδικές ομάδες.

Συγκεκριμένα, παρασκευάστηκαν τα παράγωγα HPEI 100-90, HPEI 100-70, HPEI 100-50, HPEI 100-40 και 100-0, των οποίων οι πρωτοταγείς αμινομάδες έχουν υποκατασταθεί κατά 100% και οι δευτεροταγείς κατά 90, 70, 50, 40 και 0% αντίστοιχα. Η εισαγωγή της ισοβουτυλαμιδικής ομάδας επιβεβαιώθηκε σ' όλες τις περιπτώσεις με φασματοσκοπία ^1H NMR, FTIR και ^{13}C NMR αντίστροφης εισόδου (inverse gated ^{13}C NMR). Επιπλέον, με την φασματοσκοπία IG ^{13}C NMR προσδιορίστηκε το ποσοστό υποκατάστασης των πρωτοταγών και δευτεροταγών αμινών. Η τροποποίηση αυτή είχε ως αποτέλεσμα την παραγωγή θερμοευαίσθητων υλικών σε όλες τις περιπτώσεις πλην του παραγώγου HPEI 100-0. Για όλα τα θερμοευαίσθητα παράγωγα μελετήθηκε η επίδραση του βαθμού υποκατάστασης των δευτεροταγών αμινών στην κατώτερη κρίσιμη θερμοκρασία υδατικού διαλύματος (LCST) μεταβάλλοντας τις ακόλουθες παραμέτρους: (α) συγκέντρωση πολυμερούς, (β) συγκέντρωση φωσφορικών αλάτων, (γ) συγκέντρωση χλωριούχου νατρίου και (δ) pH. Ιδιαίτερα ευαίσθητο στις μεταβολές των παραμέτρων ήταν το παράγωγο HPEI 100-40, ενώ αντίθετα το HPEI 100-90 ήταν αυτό στο οποίο έγιναν λιγότερο αισθητές. Για κάθε παράγωγο, η μείωση της συγκέντρωσης του πολυμερούς ή των φωσφορικών αλάτων ή του NaCl ή του pH μετατόπισε την LCST σε μεγαλύτερες τιμές. Για όλες τις παραμέτρους που μελετήθηκαν, αυξανόμενης της υποκατάστασης των δευτεροταγών αμινομάδων του HPEI, μειώθηκε η LCST, επίδραση που έγινε ιδιαίτερα σημαντική για ποσοστό μικρότερο του 70%.

Μεταξύ των παραγώγων που συντέθηκαν, το HPEI 100-50 παρουσίασε, αναλόγως της σύστασης της υδατικής φάσης, κατώτερες κρίσιμες θερμοκρασίες διάλυσης μεταξύ 36-40 °C, περιοχή ευνοϊκή για βιοϊατρικές εφαρμογές. Για το λόγο αυτό, μελετήθηκε περαιτέρω με μετρήσεις δυναμικής σκέδασης φωτός που επιβεβαίωσαν την επίδραση της συγκέντρωσης φωσφορικών αλάτων και χλωριούχου νατρίου και, επιπλέον, έδωσαν πληροφορίες για το μέγεθος και την κατανομή μεγέθους των συσσωματωμάτων που σχηματίστηκαν κατά τη μετάπτωση.

Καθώς η υπερδιακλαδισμένη πολυ(αιθυλενιμίνη) χαρακτηρίζεται από χαμηλή τοξικότητα και ήδη χρησιμοποιείται ευρέως *in vitro* και *in vivo* στην μελέτη μεταφοράς γονιδιακού υλικού, τα θερμοευαίσθητα πολυμερή που συντέθηκαν, και ιδιαίτερα το HPEI 100-50, μπορούν να μελετηθούν περαιτέρω ως «έξυπνα» πολυμερή για την ανάπτυξη συστημάτων μεταφοράς φαρμάκων.

B. SUMMARY

In this study, the synthesis and characterization of hyperbranched polyethylenimine (HPEI) derivatives after functionalization of its primary and secondary amines with isobutyl amide groups, is described.

In particular, HPEI 100-90, HPEI 100-70, HPEI 100-50, HPEI 100-40 and 100-0 were synthesised with 100% substitution of their primary amines and 90, 70, 50, 40 and 0% substitution of their secondary amines, respectively. The introduction of the isobutyl amide group was established in all cases using ^1H NMR, FTIR and inverse gated ^{13}C NMR (IG ^{13}C NMR) spectroscopy. In addition, employing IG ^{13}C NMR, the degree of substitution of primary and secondary amines was determined. The functionalized derivatives obtained are thermoresponsive in all cases, with the exception of HPEI 100-0. For all thermoresponsive dendritic derivatives, the effect of the degree of substitution of secondary amines on the Lower Critical Solution Temperature (LCST) in aqueous media was studied as a function of the following parameters: (a) polymer concentration, (b) phosphate salt concentration, (c) sodium chloride concentration and (d) pH . The LCST of HPEI 100-40 derivative was the most sensitive to the parameters studied, while HPEI 100-90 was the less sensitive. For every derivative, the reduction of polymer concentration, phosphate salt concentration, sodium chloride concentration, or pH led to higher LCST values. Finally, increasing the degree of substitution of the secondary amines, led to lower LCST values. This effect is significant for derivatives with secondary amine's substitution below 70%.

Among the derivatives studied, HPEI 100-50 showed, depending on the composition of the aqueous phase, lower critical solution temperatures in the range of 36-40 °C, which are favorable for biomedical applications. For this reason, it was further studied with dynamic light scattering measurements, which confirmed the effect of phosphate salt and sodium chloride concentration on LCST, and furthermore, yielded information on the size and the size distribution of the aggregates formed during transition.

Given that, HPEI has low toxicity and is being used for gene transfection in *in vitro* and *in vivo* experiments, the thermoresponsive hyperbranched polymers obtained, and specially the derivative HPEI 100-50, have the potential to be employed as “smart” polymeric systems applicable in drug delivery applications.

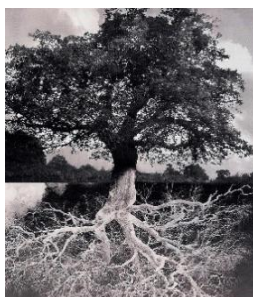
Γ. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1:

ΔΕΝΔΡΙΤΙΚΑ ΠΟΛΥΜΕΡΗ

1.1 Εισαγωγή

Η δενδριτική δομή είναι ιδιαίτερα οικεία στον άνθρωπο, καθώς συναντάται τόσο σε έμβια όσο και σε αβιοτικά συστήματα, όπως μια νιφάδα χιονιού, τα κλαδιά και οι ρίζες των δέντρων και το ανθρώπινο αγγειακό σύστημα. Ιδιαίτερα, στα βιολογικά συστήματα παραδείγματα τέτοιας δομής υπάρχουν από την κλίμακα του μέτρου μέχρι του μικρόμετρου. Θα μπορούσε κανείς να υποθέσει ότι η εξέλιξη των συστημάτων αυτών οδήγησε στην δενδριτική αρχιτεκτονική με σκοπό την μεγιστοποίηση της επιφάνειας επαφής τους με το περιβάλλον και συνεπώς τις βέλτιστες συνθήκες επιβίωσης, όπως για παράδειγμα, πρόσληψη θρεπτικών συστατικών από τις ρίζες των δέντρων (Εικόνα 1). Η μίμηση της τοπολογίας αυτής σε μοριακό επίπεδο οδήγησε στη σύνθεση των δενδριτικών πολυμερών. Σήμερα, η επιστήμη των πολυμερών τα αναγνωρίζει [1,2] ως την τέταρτη κατηγορία μακρομορίων μετά τα γραμμικά πολυμερή, τα πολυμερή με σταυροδεσμούς (πολυμερή πλέγματος, [3]) και τα διακλαδισμένα (ή διακλαδωμένα, [3]) πολυμερή (Εικόνα 2).



Εικόνα 1: Η δενδριτική αρχιτεκτονική.

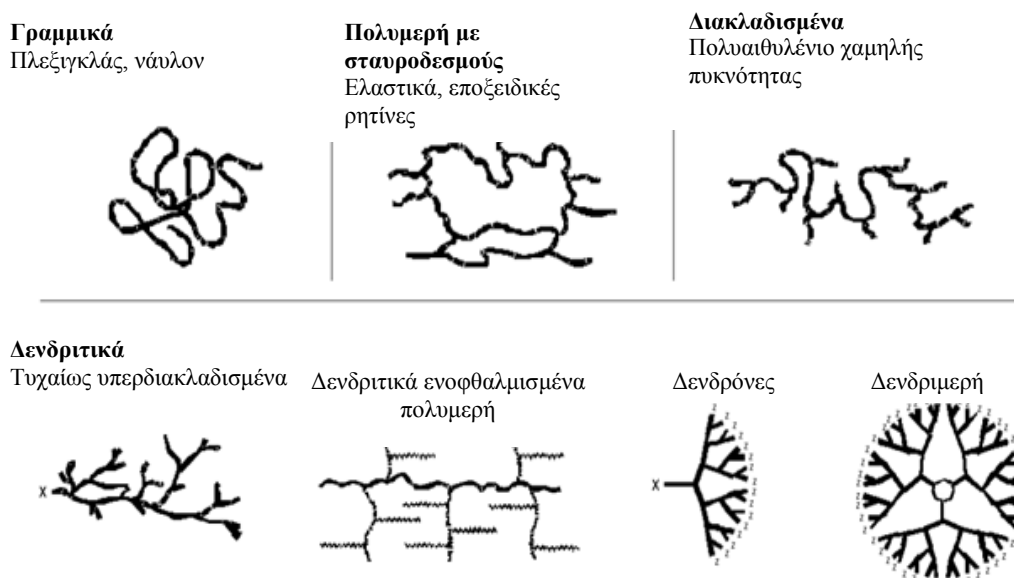
Τα δενδριτικά πολυμερή είναι μακρομόρια με ανοιχτή δομή, που μοιάζει χαρακτηριστικά με την μορφή του δέντρου, συνιστούν, δηλαδή, έναν συνδυασμό κλάδων. Στον γενικό όρο των δενδριτικών πολυμερών συμπεριλαμβάνονται οι ακόλουθες κατηγορίες μορίων [4]:

- τυχαίως υπερδιακλαδισμένα πολυμερή (random hyperbranched polymers)
- δενδριτικά ενοφθαλμισμένα πολυμερή (dendrigrrafts)
- δενδρόνες (dendrons)
- δενδριμερή (dendrimers)

Κάθε μία από τις παραπάνω δενδριτικές ομάδες, ανάλογα με τον τρόπο σύνθεσης, παρουσιάζει διαφορετικό έλεγχο στη δομή και συνεπώς, διαφορετικό μέγεθος στον συντελεστή πολυδιασποράς. Στα τυχαίως υπερδιακλαδισμένα πολυμερή έχουμε στατιστική κατανομή μοριακών βαρών και μοριακών διατάξεων, όπως συμβαίνει, συνήθως στα γραμμικά και τα διακλαδισμένα πολυμερή. Αντίθετα, τα δενδριμερή έχουν μονοδιασπορά, καθώς ο έλεγχος στην χημική δομή είναι πλήρης.

Η κατάταξη ενός δενδριτικού πολυμερούς σε μία από τις παραπάνω υποκατηγορίες και, συνεπώς, ο βαθμός ελέγχου της δομής του, καθορίζονται από την μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε για την παραγωγή του, όπως και από τις παραμέτρους σύνθεσης των επαναλαμβανόμενων δομικών μονάδων του. Οι παράμετροι αυτές, καθορίζονται, με τη σειρά τους, από την χημική σύνθεση των μονομερών και τη φύση της επίδρασης του αποκλειόμενου όγκου των δομικών μονάδων, ο οποίος προσδιορίζεται από το μήκος των κλάδων, την συμμετρία, την ευκαμψία και τις γωνίες στροφής στο εσωτερικό τους.

Η σύνδεση των δομικών μονάδων γίνεται ομοιοπολικά αποδίδοντας μια δενδριτική διάταξη γύρω από έναν πυρήνα. Ως τέτοια, είναι δυνατόν να είναι μη ιδανική και να εμφανίζει πολυδιασπορά μοριακών βαρών ($M_n/M_w=1,5-10$), όπως συμβαίνει στα τυχαίως υπερδιακλαδισμένα πολυμερή, ή να είναι ιδανικά οργανωμένη αποδίδοντας μια αυστηρά ελεγχόμενη δομή πυρήνα-κελύφους, όπως στην περίπτωση των δενδρόνων και των δενδριμερών ($M_n/M_w= 1,00-1,05$). Τα ενοφθαλμισμένα δενδριτικά πολυμερή, σε ό,τι αφορά τον έλεγχο της δομής, τοποθετούνται μεταξύ των δύο παραπάνω ακραίων περιπτώσεων και συνήθως παρουσιάζουν στενό εύρος διασποράς ($M_n/M_w= 1,1-1,5$), ανάλογα με την μέθοδο παρασκευής τους [4].

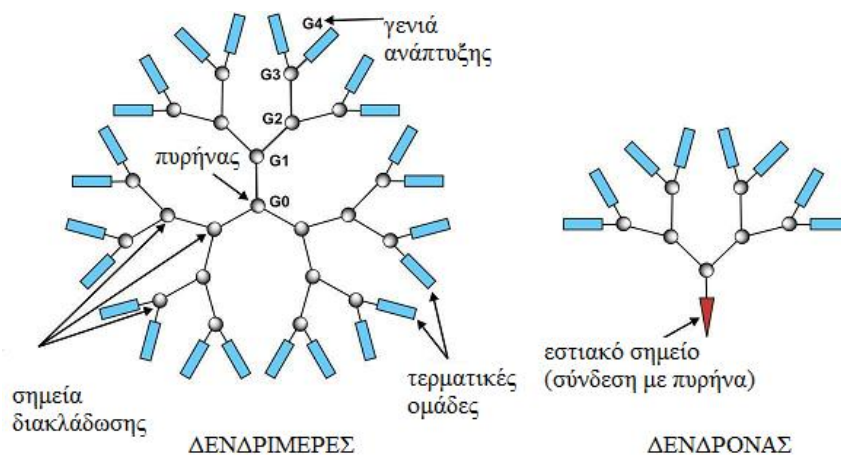


Εικόνα 2: Κατηγορίες πολυμερών [2].

1.2 Δενδριμερή

Ο όρος «δενδριμερές» προέρχεται από τις ελληνικές λέξεις «δένδρο» και «μέρος». Τα δενδριμερή είναι πολυμερή τριών διαστάσεων, σχεδόν σφαιρικού σχήματος όταν το μοριακό τους βάρος είναι μεγάλο, υψηλής ομοιομορφίας, με μονοδιασπορά. Η δομή τους μιμείται την δενδριτική τοπολογία και χαρακτηριστικό τους είναι ο μεγάλος αριθμός λειτουργικών ομάδων [5,6]. Τα δενδριμερή εισήχθησαν στα τέλη της δεκαετίας του '70 από τον Vögtle και τους συνεργάτες του [7] και στη συνέχεια ακολούθησαν οι θεμελιώδεις πρωτοποριακές συνθετικές μεθοδολογίες του Tomalia και του Fréchet και ομάδων τους [8-15].

Στην Εικόνα 3 παρατηρούμε τη δομή ενός δενδριμερούς. Σε αυτήν διακρίνεται ο **πυρήνας** (core), οι **δενδρόνες** (dendrons) και τα **σημεία διακλάδωσης** (branching points). Ειδικά, το σημείο σύνδεσης των δενδρόνων με τον πυρήνα καλείται **εστιακό σημείο** (focal point). Αν φανταστούμε νοητούς ομόκεντρους κύκλους γύρω από τον πυρήνα, θα παρατηρήσουμε την ανάπτυξη του μορίου κατά **γενιές** (generations G0, G1, G2, G3, G4, ...), η οποία αυξάνει με κάθε επαναληπτική διαδικασία προσθήκης νέου κλάδου. Η γενιά G0 αναφέρεται στον πυρήνα που δεν



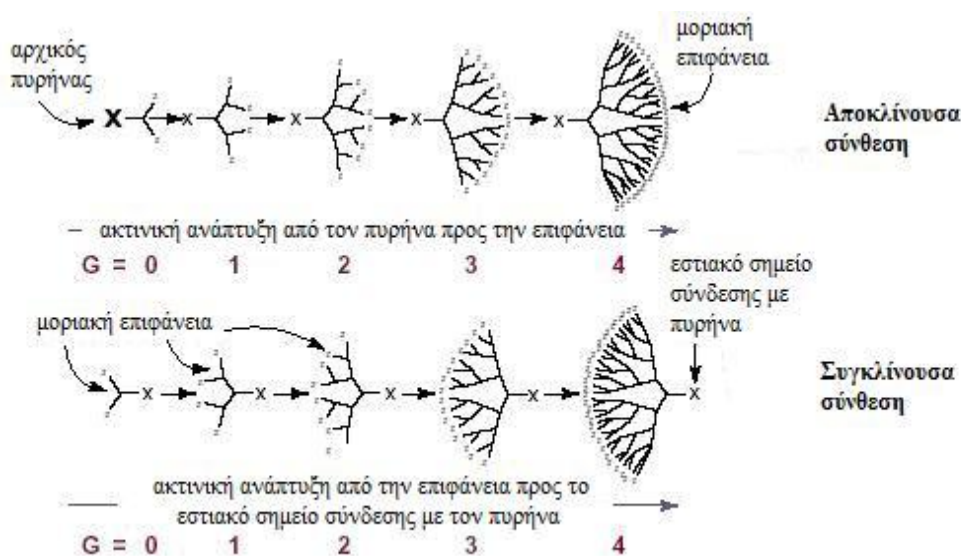
Στατιστική	Ημιελεγχόμενη	Ελεγχόμενη
Τυχαίως Υπερδιακλαδισμένα	Ενοφθαλμισμένα	Δενδρόνες/ Δενδριμερή
MWt.: 1 - 100KD Mw/Mn = 2-10	MWt.: 1 - 10 ⁴ KD Mw/Mn = 1.1 - 1.5	MWt.: 1 - 10 ³ KD Mw/Mn = 1.0000-1.05

Εικόνα 3: Τα βασικά χαρακτηριστικά της δομής των δενδριμερών και κατηγορίες δενδριτικών πολυμερών [5,16].

φέρει διακλαδώσεις. Στην περιφέρεια του μορίου εντοπίζονται οι **τελικές ομάδες** (ή επιφανειακές ομάδες) που αποτελούν τα σημεία περαιτέρω ανάπτυξης ή τροποποίησης του μορίου. Βασική προϋπόθεση για την ανάπτυξη ενός δενδριτικού μορίου είναι η υψηλή δραστηριότητα του πυρήνα και των λειτουργικών ομάδων, καθώς καθορίζει τον αριθμό των κλάδων που μπορούν να συνδεθούν.

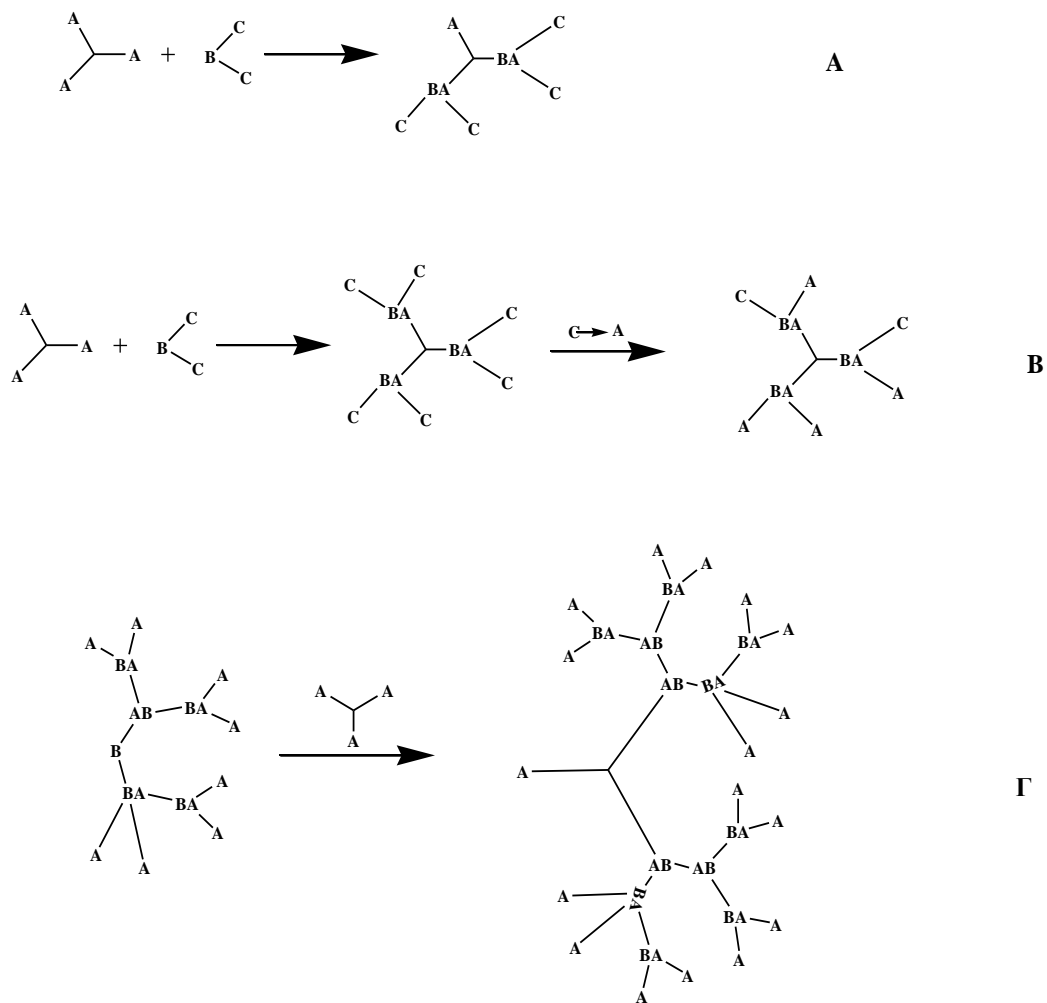
Στην στερεοδομή του εσωτερικού σκελετού σχηματίζονται νανοκοιλότητες, το εσωτερικό περιβάλλον των οποίων μπορεί να έχει υδρόφιλο ή υδρόφοβο χαρακτήρα ανάλογα με τη χημική δομή των επαναλαμβανόμενων μονάδων. Οι τελικές ομάδες καθορίζουν την χημική συμπεριφορά του πολυμερούς. Η ευελιξία που έχουμε ως προς την τροποποίηση των ομάδων αυτών οδηγεί στην δυνατότητα σύνθεσης μορίων με επιθυμητές και προκαθορισμένες ιδιότητες [17].

Η σύνθεση των δενδριμερών πραγματοποιείται με δύο μηχανισμούς (Εικόνα 4) την αποκλίνουσα μέθοδο (divergent method) από τον Tomalia ή την συγκλίνουσα μέθοδο (convergent method) που αναπτύχθηκε από τους Hawker και Fréchet. Μέσω αυτών των συνθετικών διαδικασιών είναι δυνατός ο έλεγχος της δομής στο εσωτερικό και την επιφάνεια του μορίου, η τριδιάστατη τοπολογία του, το μέγεθος και γενικότερα τα χαρακτηριστικά δομής του.



Εικόνα 4: Σύνθεση δενδριμερών με την αποκλίνουσα και τη συγκλίνουσα μέθοδο [4].

Κατά την αποκλίνουσα μέθοδο, η ανάπτυξη του μορίου πραγματοποιείται από τον αρχικό πυρήνα προς την περιφέρεια σε στάδια. Με τη ολοκλήρωση του κάθε σταδίου, στο μόριο έχει σχηματιστεί μια επιπλέον γενιά. Το μειονέκτημα της μεθόδου είναι ότι η αυξημένη πυκνότητα δραστικών ομάδων στην επιφάνεια του δενδριμερούς είναι δυνατόν να οδηγήσει σε ατέλειες στην τελική δομή, καθώς εμποδίζει την πλήρη αντίδρασή τους (Εικόνα 5A). Το φαινόμενο αυτό εξαρτάται από την δραστηριότητα του πυρήνα και τις διαστάσεις των κλάδων των δομικών μονάδων. Ανεπιθύμητη είναι επίσης και η εξέλιξη παράπλευρων αντιδράσεων που απενεργοποιούν τις δραστικές ομάδες (Εικόνα 5B).

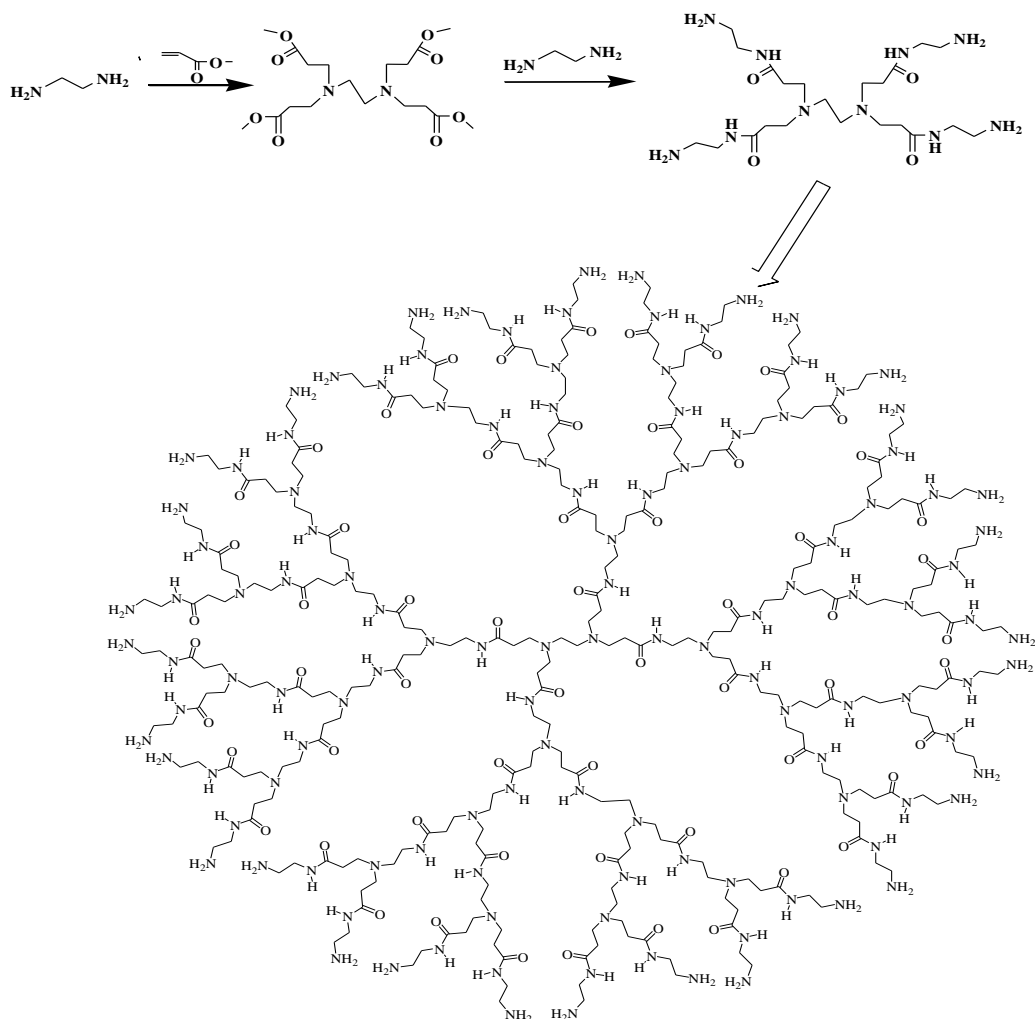


Εικόνα 5: Ατέλειες των μηχανισμών ανάπτυξης των δενδριμερών. (Α) Υψηλή πυκνότητα επιφανειακών ομάδων εμποδίζει την πλήρη αντίδραση τους προς συμμετρική δενδριτική ανάπτυξη, (Β) Παράπλευρες αντιδράσεις των επιφανειακών ομάδων που δεν επιτρέπουν να αντιδράσουν περαιτέρω, (Γ) Αδυναμία προσέγγισης της δραστικής ομάδας του δενδροειδούς στον πολυδραστικό πυρήνα λόγω εμφάνισης στερεοχημικής παρεμπόδισης [18].

Στην συγκλίνουσα μέθοδο, η ανάπτυξη του μακρομορίου βασίζεται στην σύνθεση των δενδρόνων, οι οποίοι τελικά συνενώνονται με τη χρήση ενός πολυδραστικού πυρήνα (Εικόνα 4). Βασικό μειονέκτημα της μεθόδου είναι πως, λόγω στερεοχημικής παρεμπόδισης, δυσχεραίνεται η πλήρης αντίδραση των εστιακών σημείων των δενδρόνων με τον πολυδραστικό πυρήνα (Εικόνα 5Γ).

Από τα πιο διαδεδομένα και μελετημένα δενδριμερή είναι αυτά της πολυ(αμιδοαμίνης) (poly(amidoamine), PAMAM). Είναι η πρώτη οικογένεια δενδριμερών που έγινε εμπορικά διαθέσιμη και η δομή τους είναι εκτενώς χαρακτηρισμένη [4]. Τα δενδριμερή PAMAM συντίθενται με την συγκλίνουσα μέθοδο με προσθήκη Michael ακρυλικού μεθυλεστερά σε έναν δραστικό πυρήνα (αμμωνία ή αιθυλενοδιαμίνη) ακολουθούμενη από αμινόλυση του εστέρα από

αιθυλενοδιαμίνη (Εικόνα 6). Μετά την ολοκλήρωση για πρώτη φορά, αυτού του σταδίου αντιδράσεων έχει σχηματιστεί το PAMAM μηδενικής γενιάς (G0). Τα δενδριμερή που λαμβάνονται μετά την προσθήκη Michael χαρακτηρίζονται ως δενδριμερή ενδιάμεσης γενιάς (G0,5) και με υδρόλυση των εστέρων μπορούν από αυτά να προκύψουν παράγωγα που φέρουν καρβοξυλικές ομάδες στην επιφάνειά τους.



Εικόνα 6: Δομή PAMAM δενδριμερούς τρίτης γενιάς (G3) με πυρήνα αμμωνίας [18].

1.3 Δενδριτικά ενοφθαλμισμένα πολυμερή

Τα δενδριτικά ενοφθαλμισμένα πολυμερή πρωτοεμφανίστηκαν στη βιβλιογραφία το 1991 σαν Comb-burst πολυμερή από τον Tomalia και τους επιστημονικούς του συνεργάτες [19] και σαν δενδροειδή (arborescent) πολυμερή από τους Gauthier και Moller [20]. Μπορούν να θεωρηθούν πολυμερή με ημιελεγχόμενη διακλαδισμένη αρχιτεκτονική, δηλαδή κατατάσσονται μεταξύ των δενδριμερών και των υπερδιακλαδισμένων πολυμερών. Η σύνθεση των ενοφθαλμισμένων δενδριτικών πολυμερών βασίζεται στην μεθοδολογία ανάπτυξης κατά γενιά, όπως και στα

δενδριμερή με τη διαφορά ότι οι δομικές μονάδες είναι πολυμερικές αλυσίδες με αποτέλεσμα την ταχεία αύξηση του μοριακού βάρους κατά γενιά. Ως εκ τούτου σε λίγα συνθετικά βήματα προκύπτουν μακρομόρια με υψηλό μοριακό βάρος (τυπικά μία ή δύο τάξεις μεγέθους μεγαλύτερο από τα αντίστοιχα τους δενδριμερή). Επίσης, σε σύγκριση με τα δενδριμερή, τα δενδριτικά ενοφθαλμισμένα πολυμερή είναι λιγότερο ελεγχόμενης δομής καθώς ο ενοφθαλμισμός μπορεί να πραγματοποιηθεί σε όλο το μήκος του κάθε κλάδου κάθε γενιάς, ενώ η ακριβής πυκνότητα διακλαδώσεων είναι τυχαία και δύσκολο να ελεγχτεί [5,6].

1.4 Υπερδιακλαδισμένα πολυμερή

Τα υπερδιακλαδισμένα πολυμερή (Εικόνα 3) είναι άλλη μια κατηγορία δενδριτικών μακρομορίων με πολλές διακλαδώσεις και μεγάλο αριθμό τελικών ομάδων. Ωστόσο, σε αντίθεση με τα δενδριμερή, έχουν δείκτη πολυδιασποράς μεγαλύτερο της μονάδας και ανομοιομορφία διακλαδώσεων και δομής. Αυτά τα είδη πολυμερικών δομών είναι γνωστά από τους πολυσακαχαρίτες, όπως το γλυκογόνο, οι δεξτράνες και η αμυλοπηκτίνη, από το 1930 [5].

1.4.1 Σύνθεση και χαρακτηρισμός δομής των υπερδιακλαδισμένων πολυμερών

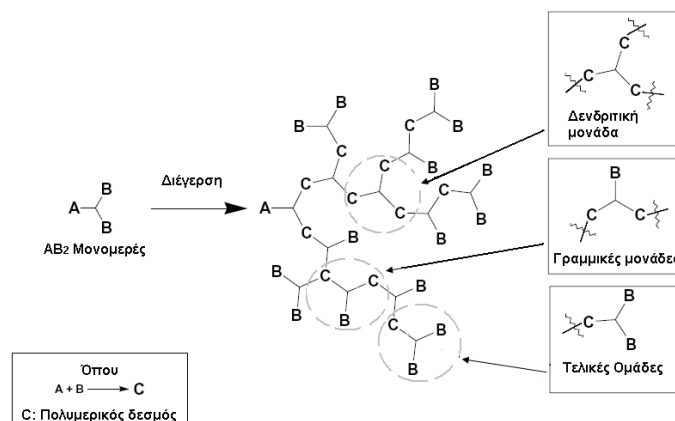
Τα υπερδιακλαδισμένα πολυμερή και τα δενδριμερή έχουν ορισμένα κοινά χαρακτηριστικά, όπως είναι η παρασκευή τους από πολυδραστικά μόρια, οδηγώντας σε μακρομόρια με μεγάλο βαθμό διακλάδωσης και πολυάριθμες τελικές λειτουργικές ομάδες. Ωστόσο, οι συνθετικές προσεγγίσεις για τα υπερδιακλαδισμένα πολυμερή και τα δενδριμερή διαφέρουν σημαντικά και ως εκ τούτου είναι σημαντικές οι διαφορές στο σχήμα του μορίου, στην αρχιτεκτονική και, ορισμένες φορές, στις ιδιότητες [5].

Η επίπονη, πολλών σταδίων, συνθετική διαδικασία των δενδριμερών έχει σαν αποτέλεσμα την παραγωγή ακριβών προϊόντων με περιορισμένη διαθεσιμότητα. Σε αντίθεση με τα δενδριμερή, τα υπερδιακλαδισμένα πολυμερή είναι, συχνά, εύκολο να συντεθούν, θεωρούνται ως εναλλακτική πρόταση αντί των δενδριμερών [5, 21-22] και κερδίζουν συνεχώς το επιστημονικό ενδιαφέρον [5, 23-25].

Τα υπερδιακλαδισμένα πολυμερή παρασκευάζονται με αντίδραση ενός σταδίου, κυρίως από την πολυσυμπύκνωση μονομερών τύπου AB_x , ($x \geq 2$) σύμφωνα με τους Stockmayer, Flory και Kim και Webster, ή μονομερών τύπου (A_2+B_3) . Μέχρι τώρα, υπάρχει πλήθος δημοσιευμένων άρθρων ανασκόπησης των συνθετικών προσεγγίσεων για την σύνθεση υπερδιακλαδισμένων πολυμερών, τα οποία περιγράφουν αναλυτικά τις αντίστοιχες μεθοδολογίες και τον μηχανισμό των αντιδράσεων [5,6].

Οι διαδικασίες ενός σταδίου που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή υπερδιακλαδισμένων πολυμερών οδηγούν σε μη ελεγχόμενη στατιστική ανάπτυξη.

Ως εκ τούτου, οι δομές που προκύπτουν δεν είναι τέλειες δομικά και έχουν δείκτη πολυδιασποράς μεγαλύτερο της μονάδας. Επιπλέον, σε αντίθεση με τα δενδριμερή, ο έλεγχος του μοριακού βάρους, είναι δύσκολος. Λόγω της στατιστικής φύσης των σταδίων σύζευξης, της στερεοχημικής παρεμπόδισης των αναπτυσσόμενων αλυσίδων και της δραστηριότητας των λειτουργικών ομάδων, η ανάπτυξη του μακρομορίου οδηγεί στον σχηματισμό δύο ειδών μονάδων και συγκεκριμένα των δενδριτικών και των γραμμικών (Εικόνα 7) [5,6].



Εικόνα 7: Υπερδιακλαδισμένο πολυμερές με διαφορετικούς τύπους τμημάτων, που προέκυψε από τον πολυμερισμό μονομερών AB_2 [26].

Οι γραμμικές μονάδες που καλούνται και «ελαττώματα» (defects) έχουν μια δραστική ομάδα B, η οποία δεν έχει αντιδράσει περαιτέρω ενώ οι τελικές μονάδες έχουν δύο ομάδες B. Όπως και στα δενδριμερή, τα δενδριτικά τμήματα στα υπερδιακλαδισμένα μακρομόρια είναι μονομερή που έχουν αντιδράσει πλήρως και συνεπώς, δεν έχουν δραστικές ομάδες. Συνεπώς, σημαντικό χαρακτηριστικό των υπερδιακλαδισμένων πολυμερών είναι ο βαθμός διακλάδωσης ή συντελεστής διακλάδωσης (degree of branching, DB), που ορίζεται από την αναλογία δενδριτικών, τελικών και γραμμικών μονάδων στην δενδριτική δομή. Ο βαθμός διακλάδωσης ενός τέλειου δενδριμερούς ισούται με 1, ενώ ένα γραμμικό πολυμερές έχει βαθμό διακλάδωσης 0 [5].

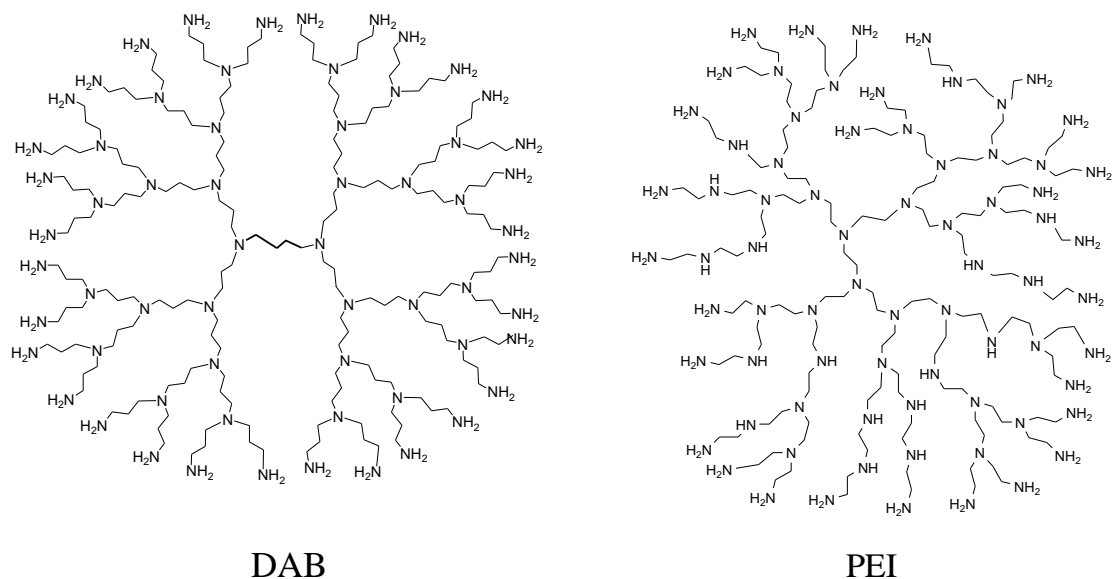
Για τον μέσο βαθμό διακλάδωσης έχουν προταθεί δύο ορισμοί [5]. Ο πρώτος [27] προκύπτει ως ο λόγος του αθροίσματος των δενδριτικών (D) και τελικών (T) επαναλαμβανόμενων τμημάτων προς το άθροισμα όλων των επαναλαμβανόμενων τμημάτων της δομής:

$$\text{Βαθμός διακλάδωσης (DB)} = \frac{D + T}{D + T + L}$$

όπου D, T και L είναι ο αριθμός των δενδριτικών, τελικών και γραμμικών τμημάτων ανά μόριο. Ο δεύτερος ορισμός [28] δεν περιλαμβάνει τις τελικές επαναλαμβανόμενες μονάδες και θεωρείται πιο ακριβής σε σχέση με τον πρώτο για μακρομόρια με χαμηλό μοριακό βάρος [5]:

$$DB = \frac{2D}{2D + L}$$

Κάποιες από τις πλέον διαδεδομένες δενδριτικές δομές που, σήμερα, μελετώνται εκτενώς από την ερευνητική κοινότητα είναι τα δενδριμερή πολυ(προπυλενιμίνης) με πυρήνα διαμινοβουτανίου (DAB) και οι πολυ(αιθυλενιμίνες) (PEI), που φαίνονται στην ακόλουθη Εικόνα 8. Αντίστοιχα, με τις πολυ(αιθυλενιμίνες) είναι και τα μόρια των πολυ(προπυλενιμινών) που έχουν τρία άτομα άνθρακα ανά δομική μονάδα.



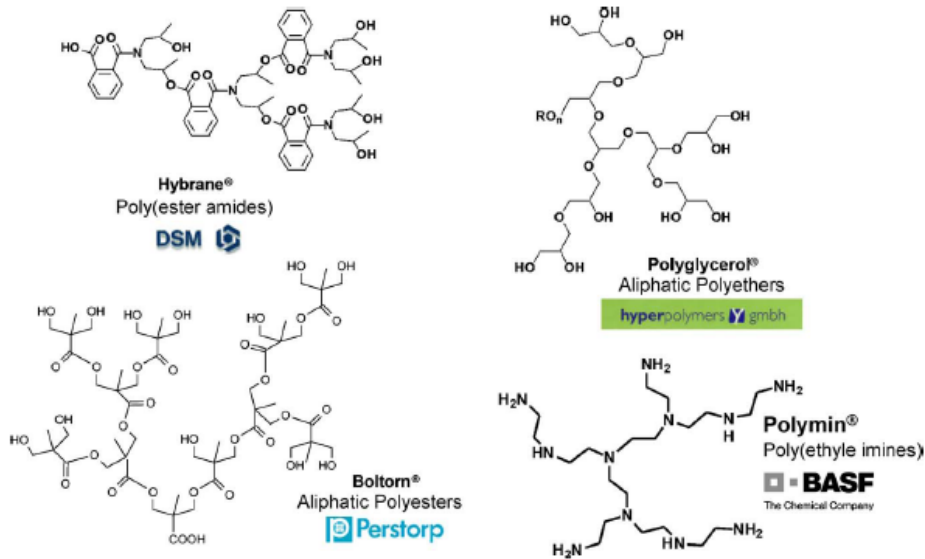
Εικόνα 8: Διαδεδομένες δενδριτικές δομές [21].

1.4.2 Εφαρμογές υπερδιακλαδισμένων πολυμερών

Η επίπονη και περίπλοκη σύνθεση πολλών σταδίων των δενδριμερών έχει σαν αποτέλεσμα τα προϊόντα που παράγονται να είναι ακριβά και έτσι περιορίζεται η χρήση τους σε μεγάλης κλίμακας βιομηχανικές εφαρμογές. Για πολλές εφαρμογές στις οποίες δεν απαιτείται δομική τελειότητα, η χρήση υπερδιακλαδισμένων πολυμερών μπορεί να καλύψει αυτό το μειονέκτημα. Σε αντίθεση με τα δενδριμερή, τα τυχαίως υπερδιακλαδισμένα πολυμερή με παρόμοιες ιδιότητες μπορούν να συντεθούν εύκολα με αντίδραση ενός σταδίου και ως εκ τούτου καθίστανται οικονομικά υποσχόμενα προϊόντα και για μεγάλης κλίμακας εφαρμογές. Εταιρείες, όπως Perstorp Group (Σουηδία), DSM Fine Chemicals (Ολλανδία), BASF AG (Γερμανία) και Hyperpolymers (Γερμανία) ήδη παράγουν εμπορικά διαθέσιμα υπερδιακλαδισμένα πολυμερή σε μεγάλη κλίμακα (Εικόνα 9) [5].

Πολλές από τις εφαρμογές των υπερδιακλαδισμένων πολυμερών βασίζονται στην απουσία του φαινομένου διαπλοκής αλυσίδας, το τριδιάστατο σχήμα και τον μεγάλο αριθμό λειτουργικών ομάδων ανά μόριο. Η τροποποίηση του αριθμού και του

τύπου των λειτουργικών ομάδων των υπερδιακλαδισμένων πολυμερών είναι σημαντική για τον έλεγχο της διαλυτότητας, συμβατότητας, δραστικότητας, προσκόλλησης σε επιφάνειες, της αυτοοργάνωσης, της χημικής αναγνώρισης, των ηλεκτροχημικών ιδιοτήτων και των ιδιοτήτων φωταύγειας. Με άλλα λόγια, ο μεγάλος αριθμός λειτουργικών ομάδων επιτρέπει την διαμόρφωση των θερμικών, ρεολογικών και ιδιοτήτων διάλυσης και έτσι παρέχει ένα ισχυρό εργαλείο για τον σχεδιασμό υπερδιακλαδισμένων πολυμερών σε μεγάλη ποικιλία εφαρμογών. Στην Εικόνα 10 φαίνεται μια επισκόπηση των ερευνώμενων εφαρμογών των υπερδιακλαδισμένων πολυμερών [5].



Εικόνα 9: Εμπορικά διαθέσιμα υπερδιακλαδισμένα πολυμερή [5].



Εικόνα 10: Εφαρμογές υπερδιακλαδισμένων πολυμερών που συναντώνται στη βιβλιογραφία [5].

Σε αντίθεση με τα συμβατικά γραμμικά πολυμερή, τα υπερδιακλαδισμένα πολυμερή δεν έχουν μόνο αξιοθαύμαστη εκλεκτικότητα και χωρητικότητα, αλλά λόγω της απουσίας διαπλεγμένων αλυσίδων εμφανίζουν σχετικά χαμηλό ιξώδες διαλύματος και τήγματος, όπως επίσης και εξαιρετική θερμική σταθερότητα. Επίσης, η πολικότητα των υπερδιακλαδισμένων μακρομορίων μπορεί να ρυθμιστεί με ελεγχόμενη τροποποίηση των τελικών ομάδων, με την προσθήκη εκλεκτικών ομάδων (είτε από υπερδιακλαδισμένα πολυμερή ή τμήματα υπερδιακλαδισμένων πολυμερών). Λόγω των εξαιρετικών ιδιοτήτων τους μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε πλήθος διεργασιών [5].

Ένα από τα εμπορικά διαθέσιμα πολυμερή είναι και αυτό της πολυ(αιθυλενιμίνης), το οποίο ανήκει στις κατιονικές πολυαμίνες και έχει μελετηθεί ευρέως σαν αποτελεσματικός φορέας φαρμάκων και σαν φορέας γονιδίων [29].

1.5 Δενδριτικοί φορείς ως συστήματα μεταφοράς φαρμάκων

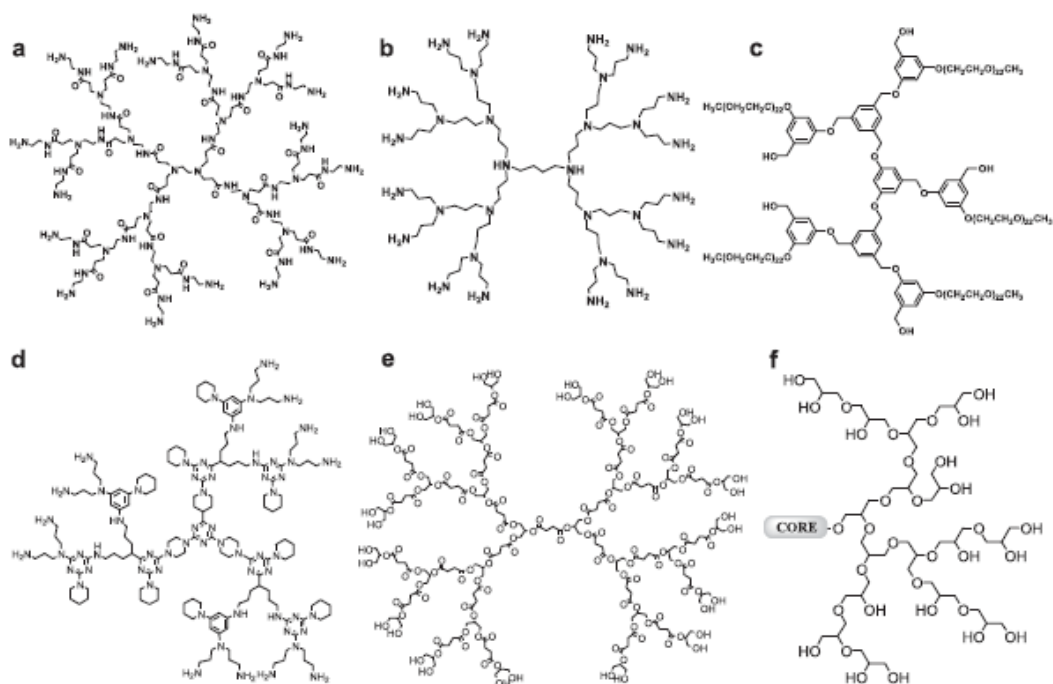
Η δενδριτική αρχιτεκτονική λόγω της πολλαπλής δυνατότητας τροποποίησης του μορίου τόσο για την ενίσχυση της στόχευσης όσο και της ικανότητας διάλυσης, της χαμηλής πολυδιασποράς και της δυνατότητας εγκλεισμού ουσιών, καθιστά τα δενδριτικά πολυμερή πλεονεκτικότερα για εφαρμογές μεταφοράς φαρμάκων από τα γραμμικά μακρομόρια [30]. Κάποια από αυτά που έχουν μελετηθεί φαίνονται στην Εικόνα 11.

Τα εμπορικά διαθέσιμα δενδριμερή PAMAM που συντέθηκαν κατά την αποκλίνουσα μέθοδο του Tomalia είναι μεταξύ των πλέον ευρέως χρησιμοποιημένων δενδριτικών δομών. Παρά την ευρεία δυνατότητα εφαρμογών τους, είναι γενικά απαραίτητο να τροποποιούνται οι επιφανειακές αμινομάδες τους με ουδέτερες ή ανιονικές ομάδες για να μειωθεί η τοξικότητα και η συσσώρευση στο ήπαρ, που αποδίδεται στις πολυκατιονικές ομάδες τους. Τα δενδριμερή PPI μελετώνται επίσης για τις βιολογικές εφαρμογές τους, ιδιαίτερα στο πεδίο της μεταφοράς γονιδίων, λόγω της παρουσίας μεγάλου αριθμού κατιονικών αμινομάδων στην χημική δομή τους [30].

Δενδριμερή πολυ(αρυλαιθέρων) που συντέθηκαν από τους Fréchet και Hawker [31] μελετώνται επίσης για εφαρμογές στην μεταφορά φαρμάκων, παρά το γεγονός ότι πρέπει να αντιμετωπιστεί η μειωμένη διαλυτότητά τους στο νερό. Επιπλέον, πολυμερή με βάση την τραζίνη αποτελούν το αντικείμενο ερευνητικών ομάδων τόσο για μεταφορά DNA και RNA, όσο και για την ανάπτυξη δενδριτικών σκελετών για την καταπολέμηση μολυσματικών ασθενειών και καρκίνου [30].

Πρόσφατα, σχεδιάστηκαν αποικοδομήσιμα δενδριμερή, με χρήση μονομερών που αποτελούν χημικά ενδιάμεσα ή παράγωγα μεταβολικών μονοπατιών. Για παράδειγμα, αναφέρονται δενδριμερή πεπτιδικής βάσης, σαν αυτά της πολυ(λυσίνης). Άλλα παραδείγματα είναι πολυμερή πολυ(αιθυλενογλυκόλης) (PEG) ή πολυεστέρες με βάση το μονομερές 2,2-δισ(υδροξυμεθυλο)προπιονικό οξύ και τα υβρίδιά τους με γραμμικές πολυ(αιθυλενογλυκόλες) (PEG). Άλλες ερευνητικές ομάδες έχουν

ασχοληθεί με δενδριτικά πολυμερή που συνδυάζουν γλυκερόλη, ηλεκτρικό ή γαλακτικό οξύ σαν μονομερή [30].



Εικόνα 11: Παραδείγματα δενδριτικών σκελετών που χρησιμοποιούνται σε εφαρμογές μεταφοράς φαρμάκων. (a) PAMAM, (b) PPI, (c) πολυ(αρυλαιθέρας), (d) δενδριμερή με βάση την τραζίνη, (e) δενδριμερές πολυ(γλυκερόλης-ηλεκτρικού οξέος) και (f) υπερδιακλαδισμένη πολυγλυκερόλη [30].

Εναλλακτικά με τα τέλεια δομικά δενδριμερή είναι τα υπερδιακλαδισμένα πολυμερή, τα οποία χαρακτηρίζονται από ευρεία κατανομή μοριακού βάρους. Από τον πολυμερισμό ανιονικής διάνοιξης δακτυλίου της γλυκερόλης συντέθηκε υπερδιακλαδισμένη πολυγλυκερόλη (PG) με σκελετό πολυαιθέρα και υδροξύλια σαν τελικές ομάδες. Αυτή η δομή παρομοιάζεται με την γνωστή δομή της πολυ(αιθυλενογλυκόλης) που χρησιμοποιείται γενικά σε βιοϊατρικές εφαρμογές. Οι δενδριτικές πολυγλυκερόλες, είναι επίσης ενδιαφέρουσες καθώς παρουσιάζουν πολλές δυνατότητες σύνθεσης, από δομές δενδρόνων μέχρι καλώς καθορισμένων υπερδιακλαδισμένων πολυμερών [30].

Βιβλιογραφία 1^ο Κεφαλαίου

1. Tomalia D.A., "Birth of a new macromolecular architecture: dendrimers as quantized building blocks for nanoscale synthetic polymer chemistry", *Progress in Polymer Science*, 30 (2005) 294-324.
2. Tomalia D.A., Fréchet J.M., "Discovery of Dendrimers and Dendritic Polymers: A Brief Historical Perspective", *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, 40 (2002) 2719-2728 Wiley Periodicals Inc.
3. Σμιτζίης, Ι., "Πολυμερή, Αθήνα, Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, 1994.
4. Tomalia D.A., "The dendritic state", *Materials today*, March 2005, ISSN: 1369 7021.
5. Seiler M., "Hyperbranched polymers: Phase behavior and new applications in the field of chemical engineering", *Fluid Phase Equilibria*, 241 (2006) 155-174.
6. Yates C.R., Hayes W., "Synthesis and applications of hyperbranched polymers", *European Polymer Journal*, 40 (2004) 1257-1281.
7. Buhleier E., Wehner W., Vögtle F., *Synthesis*, (1979) 155-170.
8. Fréchet J.M.J., Tomalia D.A., "Dendrimers and Other Dendritic Polymers", John Wiley & Sons Ltd., West Sussex, UK, 2001.
9. Tomalia D.A., Baker H., Dewald J., Hall M., Kallos G., Martin J.R., Ryder J., Smith P., *Polymer Journal*, 17 (1985) 117-141.
10. Newkome G.R., Yao Z., Baker G.R., Gupta V.K., *Journal of Organic Chemistry*, 50 (1985) 2003-2021.
11. Kim Y.H., *Journal of Polymer Science, A: Polymer Chemistry*, 36 (1998) 1685-1698.
12. Seiler M., *Chemical Engineering Technology*, 25 (2002) 237-253.
13. Tomalia D.A., Dewald J.R., Hall M.R., Martin S.J., Smith P.B., Preprints of the 1st SPSJ International Polymer Conference, Society of Polymer Science Japan, Kyoto, 1984; p 65.
14. Tomalia D.A., Baker H., Dewald J., Hall M., Kallos G., Martin S., Roeck J. Ryder J. Smith P., *Polymer Journal*, 17 (1985) 117-132.
15. Fréchet J.M.J., Jiang Y., Hawker C.J., Philippides A.E., Proceedings of IUPAC International Symposium, *Macromolecules*, Seoul, Korea, 1989; pp 19-20.
16. <http://en.wikipedia.org/wiki/Dendrimer>
17. Tziveleka L.-A., Psarra A.-M.G., Tsiourvas D., Paleos C.M., "Synthesis and evaluation of functional hyperbranched polyether polyols as prospected gene carriers", *International Journal of Pharmaceutics*, 356 (2008) 314-324.
18. Τσόγκας Ι., «Υπερμοριακά συστήματα σχηματιζόμενα από την αλληλεπίδραση λιποσωμάτων με δενδριτικά πολυμερή», Διδακτορική Διατριβή, Τμήμα Χημείας Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα 2007.

19. Tomalia D.A., Hedstrand D.M., Ferritto M.S., *Macromolecules*, 24 (1991) 1435-1438.
20. Gauthier M., Möller M., *Macromolecules*, 24 (1991) 4548-4553.
21. Paleos C.M., Tziveleka L.-A., Sideratou Z., Tsiourvas D., “Gene delivery using functional dendritic polymers”, *Expert Opinion Drug Delivery*, 6 (1) (2009) 27-38.
22. Kojima C., Yoshimura K., Harada A., Sakanishi Y., Kono K., “Synthesis and Characterization of Hyperbranched Poly(glycidol) Modified,” *Bioconjugate Chemistry*, 20 (2009) 1054-1057.
23. Jia Z., Chen H., Zhu X., Yan D., “Backbone-Thermoresponsive Hyperbranched Polyethers”, *Journal of the American Chemical Society*, 128 (2006) 8144-8145.
24. Wang X., He Y., Wu J., Gao C., Xu Y., “Synthesis and Evaluation of Phenylalanine-Modified Hyperbranched Poly(amido amine)s as Promising Gene Carriers”, *Biomacromolecules*, 11 (1) (2010).
25. Wang P., Wang X., Meng K., Hong S., Liu X., Cheng H., Han C. C., “Thermal Sensitive Fluorescent Hyperbranched Polymer Without Fluorophores”, *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, 46 (2008) 3424-3428.
26. Κουρουκλής Α., Μελέτη ενός νέου βιοαποικοδομήσιμου υπερδιακλαδισμένου πολυμερούς ως φορέα φαρμάκων, Διπλωματική εργασία, Σχολή Χημικών Μηχανικών, Ε.Μ. Πολυτεχνείο, 2007
27. Hawker C.J., *Advanced Polymer Science*, 147 (1999) 113-160.
28. Höltzer D., Burgath A., Frey H., *Acta Polymerica*, 48 (1997) 30-37.
29. Yemul O., Imae T., “Synthesis and characterization of poly(ethyleneimine) dendrimers”, *Colloid Polymer Science*, (2008) 286:747-752.
30. Calderón M., Quadir M. A., Strumia M., Haag R., “Functional dendritic polymer architectures as stimuli-responsive nanocarriers”, *Biochimie*, 92 (2010) 1242-1251.
31. Hawker C., Fréchet J., “Preparation of polymers with controlled molecular architecture. A new convergent approach to dendritic macromolecules”. *Journal of the American Chemical Society*, 112 (1990) 7638-7647.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2:

ΘΕΡΜΟΕΥΑΙΣΘΗΤΑ ΠΟΛΥΜΕΡΗ

2.1 Αποκρίσιμα πολυμερή

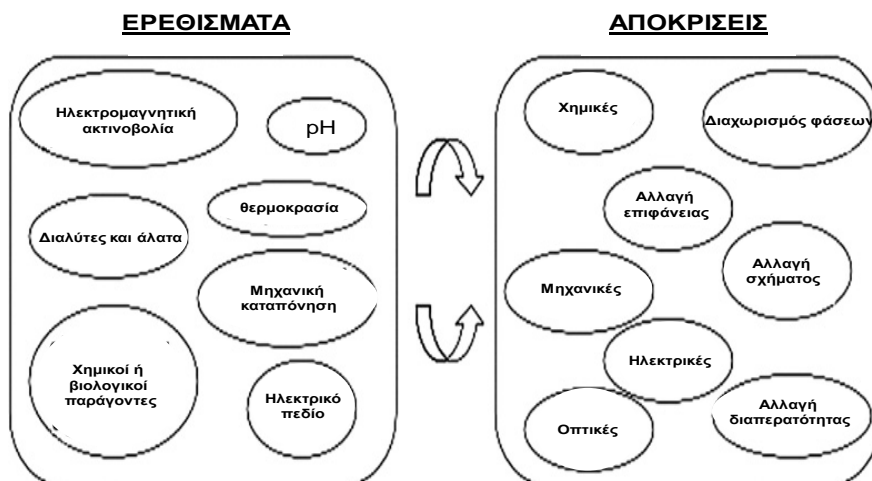
Μια ιδιαίτερη κατηγορία πολυμερών είναι τα «έξυπνα» ή «αποκρίσιμα» πολυμερή που επιδεικνύουν μεγάλες, αντιστρεπτές αλλαγές στην διαμόρφωσή τους ως απόκριση σε εξωτερικά ερεθίσματα, με αποτέλεσμα την αλλαγή στις φυσικές ή χημικές τους ιδιότητες [1]. Τα αποκρίσιμα πολυμερή μιμούνται τα βιολογικά συστήματα με έναν πρωτογενή τρόπο, καθώς ένα εξωτερικό ερέθισμα, για παράδειγμα η αλλαγή του pH ή της θερμοκρασίας, έχει ως αποτέλεσμα αλλαγή σε κάποιες ιδιότητες. Αυτό μπορεί να σημαίνει αλλαγή στη διαμόρφωση, στη διαλυτότητα ή τη διαφοροποίηση της ισορροπίας υδροφιλικότητας-υδροφοβικότητας που τελικά μπορεί να οδηγήσει στην αποδέσμευση ενός βιοδραστικού μορίου, δηλαδή ενός φαρμάκου. Μπορεί, επίσης να περιλαμβάνει συνδυασμό περισσότερων της μίας απόκρισης την ίδια στιγμή [2].

Για να μπορέσουν να χρησιμοποιηθούν σε ιατρικές εφαρμογές, τα αποκρίσιμα πολυμερή πρέπει να εμφανίζουν τις ιδιότητες απόκρισής τους μέσα στο εύρος των βιολογικών συνθηκών. Τυπικά ερεθίσματα είναι η θερμοκρασία, το pH , η παρουσία ηλεκτρικού πεδίου, το φως, η παρουσία μαγνητικού πεδίου, η ιοντική ισχύς και το δυναμικό οξειδοαναγωγής (Εικόνα 12). Και οι αποκρίσεις είναι επίσης πολύπλευρες: δυσδιαλυτότητα/καθίζηση, αποικοδόμηση, αποδέσμευση φαρμάκου, αλλαγή στην κατάσταση ενυδάτωσης, διόγκωση/καθίζηση (collapsing) υδρόφιλη ή υδρόφοβη επιφάνεια, αλλαγή σχήματος, αλλαγή διαμόρφωσης ή σχηματισμός μικκυλίων. Στην παρούσα εργασία θα εστιάσουμε στην θερμοκρασία ως εξωτερικό ερέθισμα, καθώς είναι, μαζί με το pH , από τα πιο μελετημένα. Στις περισσότερες περιπτώσεις ιατρικών εφαρμογών η θερμοκρασία μεταβάλλεται εξωγενώς, όπως στις περιπτώσεις θεραπείας υπερθερμίας, εντός στενών ορίων, [2].

Ο συνδυασμός ενός pH -αποκρινόμενου συστήματος με ένα θερμοευαίσθητο πολυμερές μπορεί να διαφοροποιήσει την ισορροπία υδροφοβικότητας/υδροφιλικότητας. Αυτό επιτρέπει σε ένα πολυμερές να γίνει δραστικό έναντι της κυτταρικής μεμβράνης (είσοδος στο κύτταρο με μηχανισμό εξαρτώμενο από το pH) σε μια συγκεκριμένη θερμοκρασία και/ή ένα συγκεκριμένο pH . Επιτρέπεται δηλαδή, να χρησιμοποιηθεί ένα εύρος ιδιοτήτων με σκοπό την α) σύνδεση με την κυτταρική επιφάνεια, β) διάρρηξη της κυτταρικής μεμβράνης ή των επιμέρους μεμβρανών ή γ) την αποδέσμευση βιοδραστικού συστατικού.

Τα βιολογικά συστήματα ρυθμίζονται από φυσικά συστήματα ανατροφοδότησης τα οποία είναι πολύ σημαντικά για την σταθεροποίηση ενός οργανισμού που δεν βρίσκεται σε ισορροπία. Για παράδειγμα, στον άνθρωπο είναι γνωστό ότι η απελευθέρωση ορμονών από εκκριτικά κύτταρα καθοδηγείται από

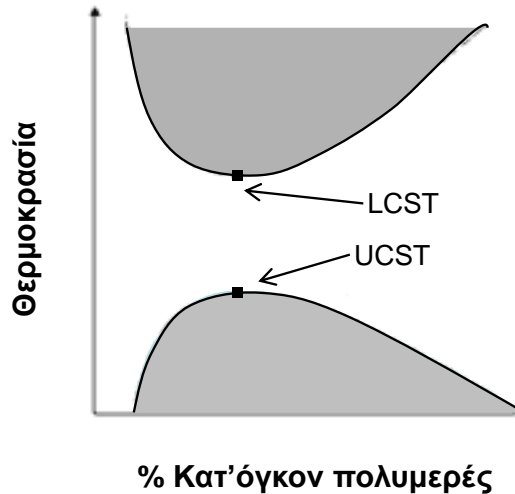
φυσιολογικούς κύκλους ή συγκεκριμένα σήματα εισόδου. Δεν εκπλήσσει το γεγονός ότι τόσο στην αναγεννητική ιατρική όσο και στην μεταφορά φαρμάκων χρησιμοποιούνται παρόμοιες στρατηγικές απόκρισης με βιομιμητική συμπεριφορά.



Εικόνα 12: Πιθανά ερεθίσματα και τυπικές αποκρίσεις συνθετικών πολυμερών [2].

2.2 Θερμοευαίσθητα πολυμερή σε υδατικά διαλύματα

Όσον αφορά εφαρμογές σε βιολογικά συστήματα, μεταξύ των αποκρίσιμων πολυμερών ξεχωρίζουν τα θερμοευαίσθητα πολυμερή καθώς μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν απλά ανάλογα που μιμούνται την υδατοδιαλυτότητα για παράδειγμα των πρωτεϊνών και άλλων βιοπολυμερών. Τέτοια υδατικά συστήματα χαρακτηρίζονται από την εμφάνιση κατώτερης κρίσιμης θερμοκρασίας διάλυσης (Lower Critical Solution Temperature, LCST), που σημαίνει ότι πολυμερή που είναι διαλυτά στο νερό σε χαμηλή θερμοκρασία, με την άνοδο της θερμοκρασίας, παύουν να είναι διαλυτά και παρατηρείται διαχωρισμός φάσεων. Ο διαχωρισμός φάσεων ως αποτέλεσμα μεταβολής της θερμοκρασίας, οφείλεται στην διαφοροποίηση διαμοριακών και ενδομοριακών δυνάμεων, καθώς με την θέρμανση διαλύματος πολυμερούς προάγονται οι υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των πολυμερικών αλυσίδων, με αποτέλεσμα την συσσωμάτωσή τους και την θόλωση του αρχικά διαυγούς διαλύματος [1]. Αν το φαινόμενο του διαχωρισμού φάσεων λαμβάνει χώρα με την μείωση της θερμοκρασίας, τότε το υδατικό σύστημα χαρακτηρίζεται από εμφάνιση ανώτερης κρίσιμης θερμοκρασίας διάλυσης (Upper Critical Solution Temperature, UCST) (Εικόνα 13).



Εικόνα 13: Διάγραμμα φάσεων πολυμερούς, όπου φαίνεται η συμπεριφορά ανώτερης και κατώτερης κρίσιμης θερμοκρασίας διάλυσης. Οι γκριζες περιοχές αντιστοιχούν σε διφασικό σύστημα.

Οι Moorefield και Newkome απέδειξαν ότι η διαλυτότητα των δενδριμερών μπορεί να διαμορφωθεί με την εισαγωγή κατάλληλων λειτουργικών ομάδων στις επιφανειακές ομάδες ενός δενδριμερούς. Εισάγοντας υδρόφιλες λειτουργικές τελικές ομάδες, υδρόφοβα δενδριμερή, όπως οι πολυαιθέρες και τα πολυκαρβοσιλάνια μπορούν να γίνουν υδατοδιαλυτά, ενώ από την άλλη, υδατοδιαλυτά δενδριμερή μπορεί να γίνουν υδρόφοβα μετά την τροποποίησή τους με υδρόφοβες ομάδες. Από αυτά, ορισμένα δυσδιάλυτα δενδριτικά πολυμερή έδειξαν σημαντική μεταβολή της υδροδυναμικής ακτίνας, η οποία κατά κύριο λόγο εξαρτάται από τις ιδιότητες του διαλύτη, όπως το pH [3].

Η διαλυτότητα ενός πολυμερούς σε υδατικό διάλυμα εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως, τη χημική του δομή το μοριακό βάρος, τη θερμοκρασία, την παρουσία δεύτερου διαλύτη ή άλλων προσθέτων. Αν το διάγραμμα φάσης μίγματος πολυμερούς/διαλύτη δείχνει τόσο περιοχή μιας φάσης, όσο και περιοχή δύο φάσεων, μπορούμε να αναγνωρίσουμε την κρίσιμη θερμοκρασία διάλυσης και συγκεκριμένα την UCST ή την LCST. Στον Πίνακα που ακολουθεί παρατίθεται μια επιλογή πολυμερών που εμφανίζουν LCST σε υδατικό διάλυμα. Αυτά τα πολυμερή έχουν θερμοκρασία μετάπτωσης σε περιοχή ενδιαφέρουσα για βιοϊατρικές εφαρμογές (περίπου 20-40 °C). Πρέπει, εδώ να σημειωθεί ότι η θερμοκρασία μετάπτωσης εξαρτάται σημαντικά από παράγοντες όπως, η συγκέντρωση αλάτων, το μοριακό βάρος και η συγκέντρωση του πολυμερούς. Προφανώς, η θερμοκρασία μετάπτωσης πρέπει να προσδιορίζεται από τις παραμέτρους της επικείμενης εφαρμογής [2].

Πίνακας 1: Επιλεγμένα πολυμερή με κατώτερη κρίσιμη θερμοκρασία διάλυσης σε εύρος θερμοκρασιών που ενδιαφέρουν για βιοϊατρικές εφαρμογές [2].

Πολυμερές	LCST σε υδατικό διάλυμα
πολυ(<i>N</i> -ισοπροπυλακρυλαμίδιο), (PNIPAM)	30-34 ° C
πολυ(<i>N,N</i> -διαιθυλακρυλαμίδιο), (PDEAM)	32-34 ° C
πολυ(μεθυλο βινυλαιθέρας), (PMVE)	37 ° C
πολυ(<i>N</i> -βινυλοκαπρολακτάμη), (PVCa) ¹	30-50 ° C
Συμπολυμερές κατά συστάδες πολυ(αιθυλενοξειδίου)- πολυ(προπυλενοξειδίου), (PEO-b-PPO)	20-85 ° C
πολυ(GVGVP) ²	28-30 ° C

¹ ισχυρά εξαρτώμενο από το μοριακό βάρος και την συγκέντρωση πολυμερούς
² G: γλυκίνη, V: βαλίνη, P:πρόλίνη

2.3 Επίδραση της ιοντικής ισχύος διαλύματος

Καθώς η συμπεριφορά θερμοαπόκρισης εξαρτάται από την αλληλεπίδραση του διαλύτη με το πολυμερές και ως εκ τούτου από την ισορροπία υδροφιλικότητας/υδροφοβικότητας στα πολυμερικά μόρια, δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι η παρουσία προσθέτων στο σύστημα πολυμερούς/διαλύτη μπορεί να επηρεάσει την θέση της μετάπτωσης φάσης. Ενδιαφέρουσα είναι η περίπτωση προσθήκης αλάτων καθώς σχετίζεται με βιοϊατρικές εφαρμογές [2,4]. Η παρουσία αλάτων διαταράσσει την δομή ενυδάτωσης γύρω από τις πολυμερικές αλυσίδες με αποτέλεσμα την μείωση της θερμοκρασίας διαχωρισμού φάσεων [1]. Αυτή η δράση εξαρτάται από το είδος των ιόντων και περιγράφεται από τις σειρές Hofmeister (Εικόνα 14).

	Ισχυρή ενυδάτωση	Ασθενής ενυδάτωση
Ανιόντα	$SO_4^{2-} > HPO_4^{2-} > F^- > Cl^- > Br^- > I^- > NO_3^- > ClO_4^-$	
Κατιόντα	$Al^{3+} > Mg^{2+} > Ca^{2+} > H^+ > Na^+ > K^+ > Rb^+ > Cs^+ > NH_4^+$	

Εικόνα 14: Σειρές Hofmeister.

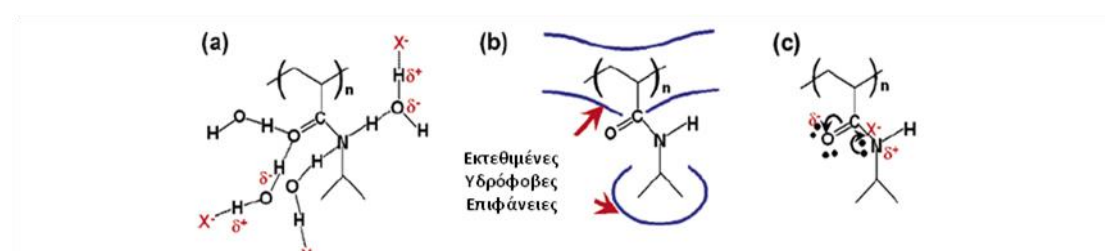
Η σειρά Hofmeister [5] κατατάσσει τα ιόντα με βάση την ικανότητά τους να προκαλούν καταβύθιση στις λευκές πρωτεΐνες του αυγού και αφορά τόσο ανιόντα όσο και κατιόντα. Τα ιόντα στα αριστερά, είναι αυτά που προκαλούν τη μεγαλύτερη αποσταθεροποίηση και είναι γνωστά ως κοσμοτροπικά, ενώ αυτά που βρίσκονται στα δεξιά, ευνοούν την σταθεροποίηση της δομής των πρωτεϊνών λέγονται χαοτροπικά. [1,6]. Η σειρά Hofmeister μπορεί να συνδεθεί με την θερμοευαισθησία των πολυμερών, καθώς, οι άμεσες αλληλεπιδράσεις των ιόντων με τα μακρομόρια και η άμεση γειτνίαση της σφαίρας ενυδάτωσης των μακρομορίων σχετίζονται με την τάση ενυδάτωσης των ιόντων [6].

Στην περίπτωση πολυμερών πολυ(αιθυλενογλυκόλης) (PEG), η ικανότητα αλάτων να οδηγούν στον σχηματισμό δύο φάσεων σε υδατικό διάλυμα, έχει μελετηθεί ιδιαίτερα [4,7]. Έχει παρατηρηθεί ότι η μείωση του σημείου θόλωσης (το

οποίο θεωρείται περίπου ίσο με την κατώτερη κρίσιμη θερμοκρασία διάλυσης) σχετίζεται με το φαινόμενο της εξαλάτωσης (salting-out effect), καθώς το νερό με την άνοδο της θερμοκρασίας γίνεται φτωχότερος διαλύτης για το PEG.

Η μείωση της διαλυτότητας (φαινόμενο εξαλάτωσης) είναι αποτέλεσμα του ανταγωνισμού των πολυμερικών μορίων με τα ιόντα του άλατος για τα μόρια νερού που απαιτούνται για τη διαλύτωςή τους. Σε υψηλές συγκεντρώσεις αλάτων, τα μόρια του νερού που είναι διαθέσιμα για την διαλύτωση των πολυμερών δεν είναι αρκετά καθώς η πλειονότητά τους συνδέεται ισχυρά με τα άλατα. Έτσι, οι αλληλεπιδράσεις πολυμερούς-πολυμερούς υπερτερούν των αλληλεπιδράσεων πολυμερούς-νερού, οπότε σχηματίζονται συσσωματώματα με αποτέλεσμα την καταβύθιση των πολυμερικών μορίων.

Φαινόμενα που σχετίζονται με την επίδραση άλατος στην LCST του πολυ(*N*-ισοπροπυλακρυλαμιδίου), PNIPAM, έχουν ήδη μελετηθεί, καθώς λόγω της δομής του συνδυάζει τόσο υδρόφιλες (αμιδία) όσο και υδρόφοβες ομάδες (ισοπροπυλομάδες). Και στην περίπτωση του PNIPAM, η διαλυτότητα στο νερό επηρεάζεται από την παρουσία ιόντων στο διάλυμα. Όταν τα ιόντα άλατος ενυδατώνονται ισχυρά δεν αποβάλλουν εύκολα την ενδότατη στοιβάδα ενυδάτωσης και συνδέονται ασθενώς με τις πολυαμιδικές ομάδες. Από την άλλη, στην περίπτωση ιόντων που ενυδατώνονται ασθενώς, κυριαρχούν η επιφανειακή τάση και η άμεση σύνδεση ιόντων. Σε διαλύματα PNIPAM, η επίδραση των ανιόντων της σειράς Hofmeister μπορεί να ερμηνευτεί με τη βοήθεια τριών αλληλεπιδράσεων των ιόντων στο πολυμερές και στα μόρια νερού που το ενυδατώνουν. Στην πρώτη περίπτωση, τα ανιόντα πολώνουν ένα γειτονικό μόριο νερού το οποίο με τη σειρά του συνδέεται με δεσμό υδρογόνου με το αμιδίο (Εικόνα 15a). Στην δεύτερη περίπτωση, τα ιόντα επεμβαίνουν στην υδρόφοβη ενυδάτωση του μακρομορίου, καθώς αυξάνουν την επιφανειακή τάση της κοιλότητας που περιβάλλει την κύρια αλυσίδα και τις ισοπροπυλικές ομάδες (Εικόνα 15b). Σε αυτές τις δύο περιπτώσεις, οι αλληλεπιδράσεις οδηγούν σε εξαλάτωση του πολυμερούς, με αποτέλεσμα την μείωση της LCST. Στην τρίτη περίπτωση, τα ανιόντα συνδέονται άμεσα με την αμιδική ομάδα (Εικόνα 15c) με αποτέλεσμα να παρατηρείται εναλάτωση του πολυμερούς [6].

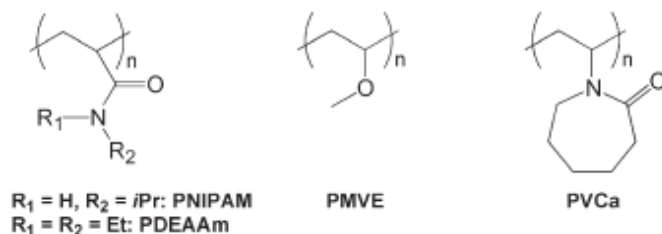


Εικόνα 15: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ ανιόντων, PNIPAM και μορίων ενυδάτωσης (νερού). (a) Δεσμοί υδρογόνου του αμιδίου και η αποσταθεροποίησή του λόγω πόλωσης από το ανιόν X⁻, (b) Η υδρόφοβη ενυδάτωση του μορίου σχετίζεται με την επιφανειακή τάση και μπορεί να ρυθμιστεί με την προσθήκη άλατος. (c) Άμεση σύνδεση ανιόντος με την αμιδική ομάδα του PNIPAM [6].

2.4 Θερμοευαίσθητα γραμμικά πολυμερή

Σε ότι αφορά τα γραμμικά πολυμερή, τυπικά παραδείγματα με LCST συμπεριφορά βασίζονται στα μονομερή του *N*-ισοπροπυλακρυλαμίδιου (NIPAM), *N,N*-διαιθυλακρυλαμίδιου (DEAM), μέθυλο βινυλαιθέρα (MVE) και *N*-βινυλοκαπρολακτάμης (NVCa) (Εικόνα 16). Τυπικά συστήματα με UCST βασίζονται σε συνδυασμό ακρυλαμίδιου (AAm) και ακρυλικού οξέος (AAc). Επίσης, υπάρχουν συμπολυμερή κατά συστάδες με ενδιαφέρουσες εφαρμογές π.χ. PEO-*b*-PPO [2].

Από την τάξη των πολυ(*N*-ακρυλαμιδίων) το PNIPAM είναι το πλέον γνωστό θερμοευαίσθητο πολυμερές, ενώ το πολυ(*N,N*-διαιθυλακρυλαμίδιο) (PDEAM) έχει σχεδόν ιδανική θερμοκρασία μετάπτωσης για εφαρμογή σε συστήματα μεταφοράς φαρμάκων. Ωστόσο, η θερμοκρασία μετάπτωσης του PDEAM εξαρτάται από την τακτικότητα του πολυμερούς, σε αντίθεση με το PNIPAM. Η βιοσυμβατότητα του και η LCST στους 32-33 °C καθιστά το PNIPAM πολύ ενδιαφέρον υλικό για εφαρμογές ελεγχόμενης αποδέσμευσης [8]. Η LCST του PNIPAM είναι ανεξάρτητη από το μοριακό βάρος και τη συγκέντρωση, αλλά μπορεί να μεταβληθεί αλλάζοντας την ισορροπία υδροφιλικότητας/υδροφοβικότητας. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με συμπολυμερισμό με ένα δεύτερο μονομερές, όπου αν είναι υδρόφοβο αυξάνει την LCST, ενώ τα υδρόφιλα συμπολυμερή έχουν την αντίθετη δράση [2].



Εικόνα 16: Χημική δομή πολυμερών με συμπεριφορά LCST [2].

Σε ότι αφορά το μονομερές NIPAM, έχει διερευνηθεί η μετάπτωση του PNIPAM στο νερό από σπείρα σε συμπαγή σφαίρα. Βρέθηκε υστέρηση στις τιμές της γυροσκοπικής ακτίνας, R_g , κατά την θέρμανση και ψύξη, ενώ παρατηρήθηκαν δύο ενδιάμεσες καταστάσεις, που δίνουν συνολικά τέσσερις διαφορετικές θερμοδυναμικά σταθερές διαμορφώσεις: σπείρας (coil), σπείρας με πτυχές (crumpled coil), τηγμένης σφαίρας (molten globule), σφαίρας (globule). Η σφαίρα, ακόμα και στην περίπτωση που πλέον έχει καθιζάνει, περιέχει περίπου 66% νερό στον υδροδυναμικό της όγκο. Η αλλαγή στην ποιότητα του διαλύτη μπορεί να διαφοροποιήσει τις μεταπτώσεις φάσης, όπως για παράδειγμα, το D_2O που είναι καλύτερος διαλύτης από το νερό, δεδομένου ότι προκαλείται αύξηση στην LCST κατά 1-2 K. [2]

Ο συνδυασμός θερμοευαίσθητου μονομερούς, όπως το NIPAM με ένα *pH*-αποκρινόμενο μονομερές, όπως το ακρυλικό οξύ, μπορεί να οδηγήσει στη σύνθεση διπλοαποκρινόμενων συμπολυμερών [9].

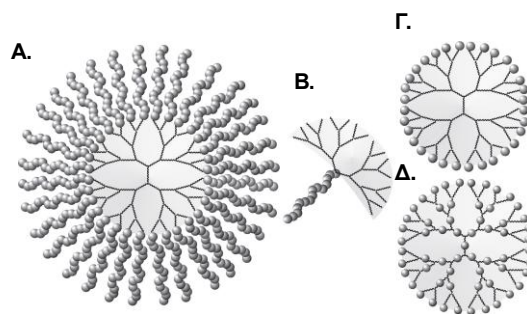
2.5 Θερμοευαίσθητα δενδριτικά πολυμερή

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει πολλές προσπάθειες για την σύνθεση λειτουργικών δενδριμερών, με απώτερο σκοπό να αυξηθεί η χρησιμότητά τους. Η τροποποίηση των δενδριμερών πραγματοποιείται με ποικίλες στρατηγικές, που συνήθως στόχο έχουν την υποκατάσταση των τελικών ομάδων της περιφέρειας του δενδριμερικού μορίου [10].

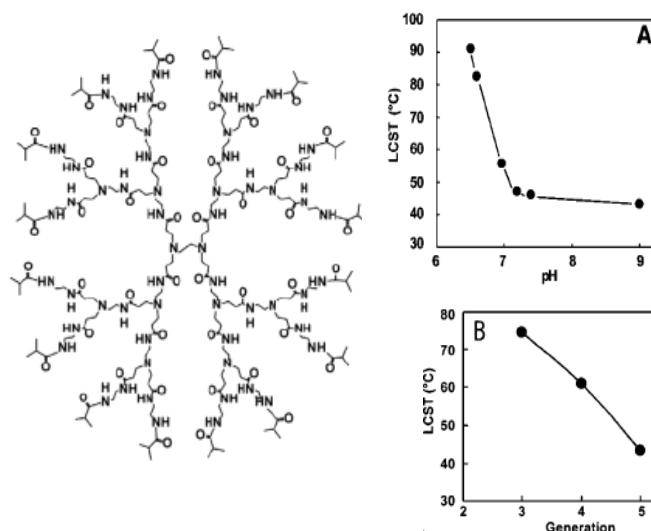
Από την άλλη, η σύνθεση από την οποία θεμελιώθηκαν τα θερμοευαίσθητα υλικά ήταν αυτή των γραμμικών πολυμερών με την ιδιότητα της κατώτερης κρίσιμης θερμοκρασίας διάλυσης. Με άλλα λόγια, παρόλο που τα θερμοευαίσθητα υλικά είχαν συγκεκριμένη τοπολογία, όπως υδροπηκτής, αστεροειδούς ή ενοφθαλμισμένου πολυμερούς και πολυμερικών μικκυλίων, οι θερμοευαίσθητες ιδιότητές τους αποδίδονταν μόνο στην θεμελιώδη σύνθεσή τους από θερμοευαίσθητα γραμμικά πολυμερή και ήταν ανεξάρτητα από την ιδιαίτερη τοπολογία τους. Μόνο πρόσφατα, συντέθηκαν και χαρακτηρίστηκαν δομικά τέλεια δενδριμερή με την ιδιότητα της κατώτερης κρίσιμης θερμοκρασίας διάλυσης και βρέθηκε ότι η LCST τους ήταν σημαντικά εξαρτώμενη από την σφαιροειδή γεωμετρία των δενδριμερών [11,12].

Όμως, τα γραμμικά θερμοευαίσθητα πολυμερή είναι χρήσιμα για την σύνθεση των θερμοευαίσθητων δενδριτικών πολυμερών. Για παράδειγμα, θερμοευαίσθητα πολυμερή μπορούν να συνδεθούν στον πυρήνα ή στις τελικές ομάδες ενός δενδριμερούς (Εικόνα 17Α, Β). Είναι αξιοσημείωτο ότι τροποποιώντας ένα μέρος αυτών των δενδριμερών, όπως εισάγοντας ομάδες ισοβουτυλαμιδίου και *N*-ισοπροπυλαμίδιο μέσα στο δενδριμερές, είναι αρκετό για να τους προσδώσει θερμοευαίσθητες ιδιότητες (Εικόνα 17Γ). Πολυμερή με μονάδες αιθυλενοξειδίου έχουν, επίσης, μελετηθεί για αντίστοιχες ιδιότητες. Πολυμερή που περιέχουν μονάδες αιθυλενογλυκόλης, είναι επίσης θερμοευαίσθητα πολυμερή (Εικόνα 17Δ). Η εφαρμογή θερμοευαίσθητων πολυμερών χρησιμοποιείται ευρέως στον σχεδιασμό θερμοευαίσθητων συστημάτων μεταφοράς φαρμάκων [13].

Σύμφωνα με την Εικόνα 17, από την εισαγωγή κατάλληλων υδρόφοβων ομάδων στην επιφάνεια δενδριτικών μορίων μπορούν να προκύψουν θερμοευαίσθητα δενδριτικά πολυμερή. Πρώτη η ομάδα του Κοπο μελέτησε αυτά τα είδη των δενδριμερών και ανέφερε την θερμοευαισθησία πολυμερών PAMAM μετά από αντίδραση με ισοβουτυρικό οξύ που οδήγησε στην εισαγωγή της ισοβουτυλαμιδικής ομάδας στην επιφάνεια του δενδριμερούς [12] (Εικόνα 18). Η θερμοευαισθησία τους βρέθηκε ότι εξαρτάται σημαντικά από την γενιά ή το μοριακό βάρος, καθώς, παρατηρήθηκε μείωση περίπου 15 °C όταν αυξήθηκε η γενιά του μορίου από G2 σε G3 και κατά 20 °C από G3 σε G4. Αυτή η μεταβολή ήταν αρκετά διαφορετική από αυτήν των θερμοευαίσθητων γραμμικών πολυμερών. Η LCST τους επηρεάζονταν επίσης, από το pH και αυτό αποδόθηκε στην παρουσία εσωτερικών τριτοταγών αμινών [12].



Εικόνα 17: Σχεδιασμός θερμοευαίσθητων δενδριτικών πολυμερών: Α. Δενδριτικά πολυμερή που φέρουν στην επιφάνεια θερμοευαίσθητα πολυμερή, Β. Δενδριτικά πολυμερή με θερμοευαίσθητο πολυμερικό πυρήνα, Γ. Δενδριμερή τροποποιημένα με θερμοευαίσθητη ομάδα, Δ. Δενδριτικά πολυμερή που συντέθηκαν από θερμοευαίσθητη ομάδα. Τα σφαιρίδια και οι αλυσίδες σφαιριδίων αναπαριστούν μια θερμοευαίσθητη ομάδα και ένα θερμοευαίσθητο πολυμερές αντίστοιχα [13].

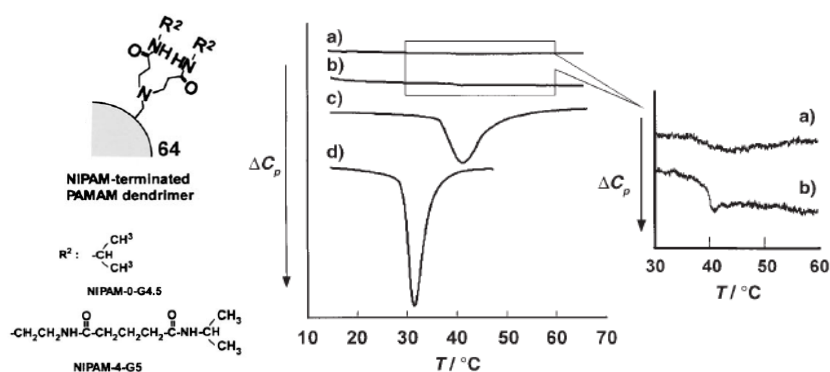


Εικόνα 18: Δομή των τροποποιημένου δενδριμερούς PAMAM G2 με ισοβουτυλαμιδικές ομάδες. Μεταβολή της LCST συναρτήσει (Α) του pH διαλύματος τροποποιημένου PAMAM G5 σε 10mM φωσφορικών αλάτων και (Β) της γενιάς του δενδριμερούς σε διαλύματα συγκέντρωσης 10 mg/mL, σε 10 mM φωσφορικών αλάτων, pH 9 [12].

Για να γίνει η σύγκριση ενός τυπικού γραμμικού θερμοευαίσθητου πολυμερούς, όπως το PNIPAM, με αντίστοιχα θερμοευαίσθητα δενδριτικά πολυμερή, έχουν συντεθεί δενδριμερή με ομάδες *N*-ισοπροπυλαμιδίου στην περιφέρεια τους μετά από αντίδραση ισοπροπυλαμίνης με PAMAM που έχει τελικές καρβοξυλικές ομάδες (Εικόνα 19). Σε θερμογράφημα διαφορικής θερμιδομετρίας σάρωσης, το γραμμικό PNIPAM έχει ενδόθερμη κορυφή κοντά στο σημείο θόλωσης, που αποδίδεται στην αφυδάτωση του, ενώ αντίθετα, στα δενδριτικά πολυμερή η ενδόθερμη κορυφή είναι εξαιρετικά μικρή [13]. Από τις μεταξύ τους διαφορές

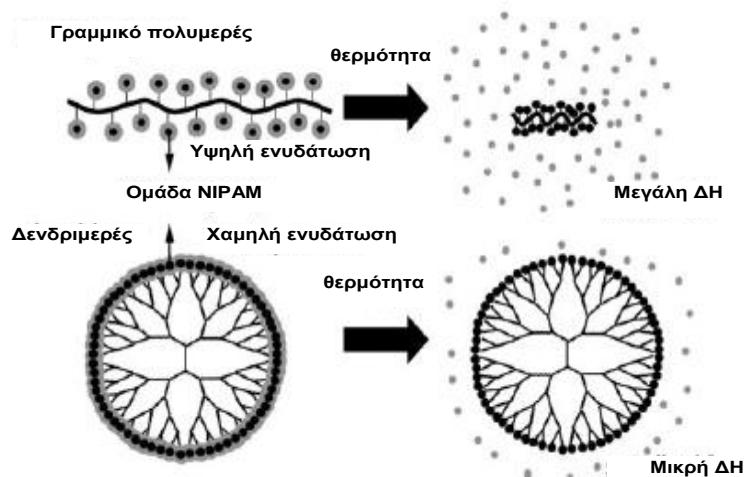
προκύπτει ότι το μοριακό σχήμα και η θέση των αλκυλαμιδικών ομάδων επηρεάζουν σημαντικά τις θερμοευαίσθητες ιδιότητες [14].

Ο διαχωρισμός φάσεων των θερμοευαίσθητων πολυμερών έχει ερμηνευθεί με βάση την αλλαγή στην εντροπία των πολυμερικών διαλυμάτων: σε χαμηλές θερμοκρασίες οι ισχυροί δεσμοί υδρογόνου μεταξύ των υδρόφιλων αμιδικών ομάδων και του νερού, υπερτερούν έναντι της μη ευμενούς ελεύθερης ενέργειας που σχετίζεται με την έκθεση των υδρόφοβων ισοπροπυλομάδων στο νερό. Με την αύξηση της θερμοκρασίας οι υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ισοπροπυλομάδων υπερτερούν, ενώ εξασθενούν οι δεσμοί υδρογόνου. Ως εκ τούτου, σε θερμοκρασίες μεγαλύτερες της LCST, η αλληλεπίδραση μεταξύ των υδρόφοβων ομάδων γίνεται κυρίαρχη, με αποτέλεσμα την εντροπικώς ευνοούμενη καταβύθιση (collapse) του πολυμερούς και την ταυτόχρονη απομάκρυνση του νερού που είχε δομηθεί γύρω από τις υδρόφοβες ομάδες, το οποίο απαιτεί απορρόφηση θερμότητας που αντιστοιχεί στην ενθαλπία μετάπτωσης [14].



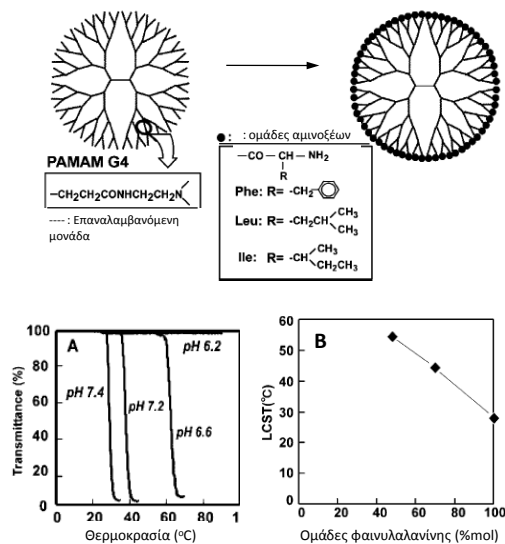
Εικόνα 19: Θερμογραφήματα DSC δενδριμερών PAMAM τροποποιημένων με ισοπροπυλαμιδικές ομάδες: (a) NIPAM-0-G4,5 (b) NIPAM-4-G5 (c) γραμμικό συμπολυμερές NIPAM-ακρυλαμίδιου και (d) ομοπολυμερές PNIPAM. Ο ρυθμός θέρμανσης ήταν 5K min^{-1} [14].

Η διαφορετική ενυδάτωση που προκύπτει από τις δομικές διαφορές των γραμμικών και σφαιρικών πολυμερών, παριστάνεται σχηματικά στην Εικόνα 20. Στην περίπτωση των γραμμικών πολυμερών, ο σκελετός έχει μεγάλη ελευθερία διαμόρφωσης, γεγονός που για θερμοκρασίες χαμηλότερες της LCST επιτρέπει την αποτελεσματική ενυδάτωση των ομάδων NIPAM, ενώ για θερμοκρασίες άνω της LCST επιτρέπει την σύνδεση μεταξύ τους. Για το λόγο αυτό, κατά την μετάπτωση, αποδεσμεύεται η μεγάλη ποσότητα νερού που είχε δομηθεί γύρω από τις ομάδες αυτές με αποτέλεσμα την μεγάλη ενθαλπία μετάπτωσης. Στα αντίστοιχα δενδριμερή ο υψηλός βαθμός διακλάδωσης, οδηγεί σε πυκνή διάταξη των ομάδων NIPAM στην περιφέρεια και, ενδεχομένως, αυτό να ερμηνεύει την μη αποτελεσματική ενυδάτωση γύρω από τις ομάδες NIPAM σε θερμοκρασίες χαμηλότερες της LCST και την εξαιρετικά μικρή ενθαλπία μετάπτωσης [14].



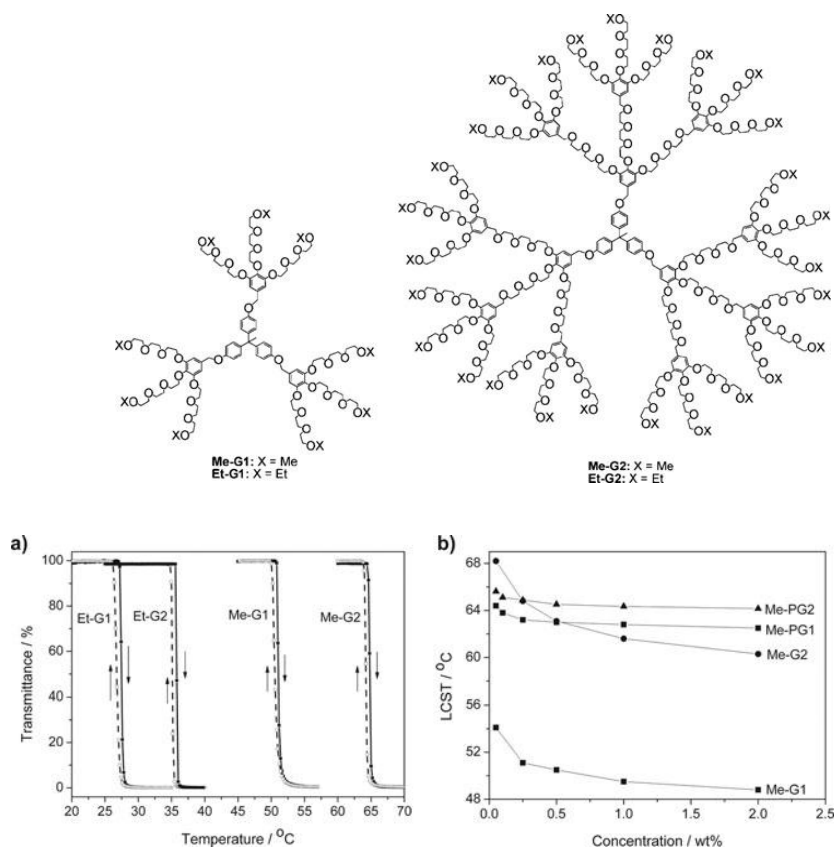
Εικόνα 20: Σχηματική απεικόνιση της μετάπτωσης φάσης πολυμερούς γραμμικής και σφαιρικής δομής που φέρει θερμοευαίσθητες ομάδες NIPAM [14].

Τα PAMAM έχουν τροποποιηθεί, επίσης, με φαινυλαλανίνη και παρουσίασαν θερμοευαίσθησία σε φυσιολογικά pH. Αντίθετα, η εισαγωγή ομάδας λευκίνης και ισολευκίνης δεν έδωσε παράγωγα με ανάλογες ιδιότητες. Η ρύθμιση της θερμοκρασίας μετάπτωσης περίπου στην θερμοκρασία του σώματος είναι κρίσιμη για την εφαρμογή των δενδριμερών αυτών σαν συστήματα μεταφοράς φαρμάκων. Σε δενδριμερή που φέρουν ομάδες φαινυλαλανίνης, το ποσοστό (%mol) των τελικών ομάδων φαινυλαλανίνης στο μόριο επιδρούσε σημαντικά στην LCST (Εικόνα 21), [15]. Και στην περίπτωση αυτή, η LCST επηρεάζεται σημαντικά από το pH.



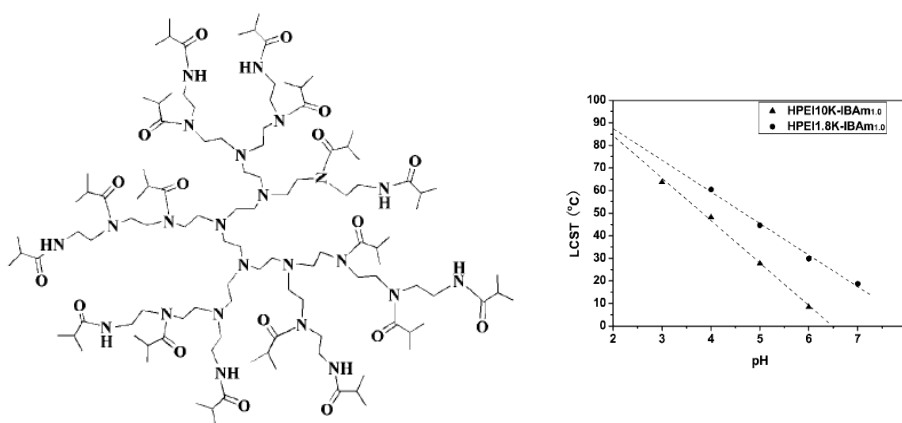
Εικόνα 21: Δομή δενδριμερών PAMAM G4, τροποποιημένων με ομάδες φαινυλαλανίνης, λευκίνης και ισολευκίνης και (A) μεταβολή της διαπερατότητας διαλύματος δενδριμερούς που φέρει ομάδες λευκίνης ως συνάρτηση του pH (συγκέντρωση πολυμερούς 1 mg/ mL) σε ορό φωσφορικών αλάτων (PBS) και (B) μεταβολή της LCST διαλύματος πολυμερούς που φέρει ομάδες λευκίνης και ισολευκίνης ως συνάρτηση των ομάδων φαινυλαλανίνης (mol %) στις τελικές ομάδες, συγκέντρωση πολυμερούς (1 mg/ mL, σε PBS, pH 7,4) [15].

Αναφέρεται επίσης, η σύνθεση θερμοευαίσθητων δενδριμερών αιθυλενογλυκόλης με τελικές μεθόξυ και αιθόξυ ομάδες. Η θερμοευαισθησία αυτών των παραγώγων εξαρτάται τόσο από τη γενιά όσο και από την επιφανειακή δομή. Η LCST διαλυμάτων δενδριμερών που φέρουν μεθόξυ ομάδες ήταν μεγαλύτερη από αυτές που φέρουν αιθόξυ ομάδες. Στην περίπτωση συμβατικών γραμμικών και δενδριτικών θερμοευαίσθητων πολυμερών, τα μεγαλύτερα μόρια είχαν χαμηλότερο σημείο θόλωσης λόγω του ότι η υδροφοβικότητα σε αυτά είναι ενισχυμένη. Αντίθετα, στα αντίστοιχα δενδριμερή, όσο αυξάνονταν η γενιά του δενδριμερούς, και κατ' επέκταση το μοριακό βάρος, παρατηρούνταν και αύξηση του σημείου θόλωσης (Εικόνα 22). Αυτές οι διαφορές στην LCST αντικατοπτρίζουν τις διαφορές στην υδροφιλικότητα, καθώς είναι λογικό να υποθέσει κανείς ότι τα δεύτερης γενιάς και μεθόξυ-τροποποιημένα δενδριμερή είναι πιο υδρόφιλα σε σχέση με τα πρώτης γενιάς και αιθόξυ-τροποποιημένα δενδριμερή. Από τα πειράματα που διενεργήθηκαν είναι, επίσης, προφανής η εξάρτηση της LCST από την συγκέντρωση του πολυμερούς: όσο χαμηλότερη η συγκέντρωση του πολυμερούς τόσο μεγαλύτερη η LCST και τόσο ευρύτερη η μετάπτωση φάσης [16].



Εικόνα 22: Δομή δενδριμερών με βάση την αιθυλενογλυκόλη και (α) μεταβολή της διαπερατότητας συναρτήσει της θερμοκρασίας (500nm, 0,2 °C min⁻¹, συνεχής γραμμή: θέρμανση, ασυνεχής γραμμή: ψύξη) για υδατικά διαλύματα πολυμερών 0,25% κβ και (β) εξάρτηση της LCST από την συγκέντρωση των δενδριμερών [16].

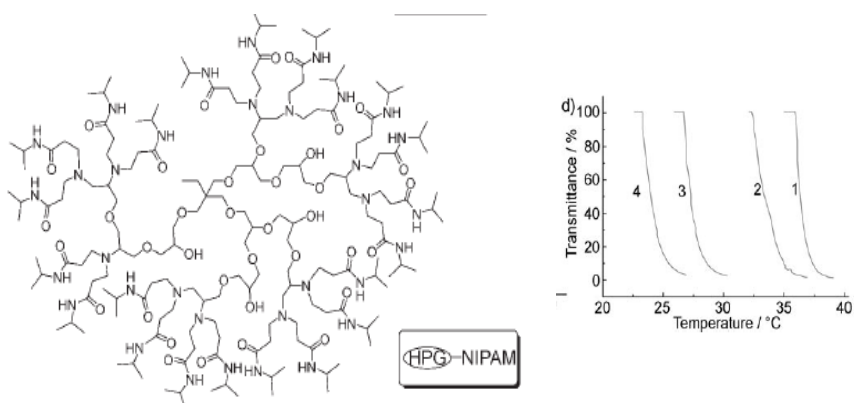
Στην βιβλιογραφία αναφέρεται επίσης, η σύνθεση παραγώγων της υπερδιακλαδισμένης πολυ(αιθυλενιμίνης) με μοριακά βάρη 10000 g/mol (HPEI10K) και HPEI 1800 g/mol (HPEI1,8K) με ισοβουτυλαμιδικές ομάδες σε συνολικό βαθμό υποκατάστασης 100%, και παρατηρήθηκε ότι η LCST μεταβάλλεται σημαντικά με την αύξηση του μοριακού βάρους (Εικόνα 23). Μάλιστα, είναι πιο ευαίσθητη στην μεταβολή του μοριακού βάρους σε σχέση με τα αντίστοιχα δενδριμερή. Η προφανής διαφορά των θερμοευαίσθητων υπερδιακλαδισμένων πολυμερών και δενδριμερών στην LCST είναι αναμενόμενη λόγω της τοπολογικής διαφοράς στην θέση των λειτουργικών τελικών ομάδων. Οι λειτουργικές ισοβουτυλαμιδικές ομάδες συγκεντρώνονται στην περιφέρεια των σφαιροειδών δενδριμερών, ενώ κατανέμονται όχι μόνο στην περιφέρεια αλλά και στο εσωτερικό τμήμα των υπερδιακλαδισμένων πολυμερών. Έτσι, προέκυψε το συμπέρασμα ότι η συμπαγής τοπολογία των υπερδιακλαδισμένων πολυμερών είναι καθοριστική για την σημαντική εξάρτηση της LCST από την θερμοκρασία. Είναι προφανές επίσης, από την Εικόνα 22, ότι για δεδομένο pH διαλύματος, το HPEI με μικρότερο μοριακό βάρος έχει μεγαλύτερη LCST. Είναι πιθανόν, η χαμηλότερη LCST του υπερδιακλαδισμένου πολυμερούς με μεγαλύτερο μοριακό βάρος να αποδοθεί στην μεγαλύτερη πυκνότητα των τελικών ισοβουτυλαμιδικών ομάδων, όπως συμβαίνει και στα δενδριμερή, ώστε η αφυδάτωση των τελικών αμιδικών ομάδων να παρατηρείται σε πολύ χαμηλότερη θερμοκρασία. Επιπλέον, καθώς το πλήρως υποκατεστημένο HPEI εξακολουθεί να περιέχει μεγάλο αριθμό τριτοταγών αμινομάδων στο εσωτερικό του, η πρωτονίωση τους μπορεί να προκαλέσει έκταση του μορίου λόγω απωστικών ηλεκτροστατικών δυνάμεων. Για το λόγο αυτό η LCST παραγώγων του HPEI αυτών αυξάνεται γραμμικά με την αύξηση της οξύτητας των διαλυμάτων [11].



Εικόνα 23: Δομή της υπερδιακλαδισμένης πολυ(αιθυλενιμίνης) με ισοβουτυλαμιδικές ομάδες και διάγραμμα μεταβολής της LCST πλήρως υποκατεστημένου μορίου ως συνάρτηση του pH σε διαλύματα συγκέντρωσης 5 mg/mL. (▲): HPEI10K και (●) HPEI1,8K [11].

Στην βιβλιογραφία, συναντάται επίσης η περίπτωση τροποποίησης υπερδιακλαδισμένης πολυ(γλυκερόλης) (HPG) με εισαγωγή *N*-ισοπροπυλακρυλαμιδίου (NIPAM) στις τελικές ομάδες της (Εικόνα 24). Καθώς, τα

HPG-NIPAM πολυμερή περιέχουν τριτοταγείς αμινομάδες στην δομή τους, αναμένεται ότι το pH των διαλυμάτων θα έχει επίδραση στην ισορροπία υδροφιλικότητας-υδροφοβικότητας των πολυμερών λόγω της αλλαγής της πυκνότητας φορτίου. Τα αποτελέσματα πειραμάτων θολοσιμετρίας έδειξαν ότι η LCST των HPG-NIPAM πολυμερών αυξανόταν με μείωση του pH του διαλύματος. Και εδώ, αυτό αποδόθηκε στην πρωτονίωση των τριτοταγών αμινών των πολυμερών, λόγω μείωσης του pH του διαλύματος. Η αντίστοιχη αύξηση στην πυκνότητα φορτίου ενισχύει την συνολική υδροφιλικότητα των πολυμερών, ενώ η επακόλουθες απωστικές δυνάμεις μεταξύ των φορτίων προκαλούν έκταση των μακρομορίων, με αποτέλεσμα την αποδυνάμωση της αλληλεπίδραση των ομάδων NIPAM. Η τάση της εξάρτησης του pH, εδώ, είναι συνεργιστικό αποτέλεσμα αυτών των δύο παραγόντων [17].



Εικόνα 24: Δομή της υπερδιακλαδισμένης πολυ(γλυκερόλης) τροποποιημένης με ομάδες *N*-ισοπροπυλακρυλαμίδιου. Μεταβολή της διαπερατότητας συναρτήσει της θερμοκρασίας για πολυμερές μοριακού βάρους 22500 g mol^{-1} και ποσοστό υποκατάστασης μεγαλύτερο του 90%. Συγκέντρωση πολυμερούς: 2 mg/mL, 1) pH 8,0, 2) pH 9,0, 3) pH 10,0 και 4) pH 11,0 [17].

Βιβλιογραφία 2^ο Κεφαλαίου

1. Van Durme K., Rahier H., Van Mele B., “Influence of Additives on the Thermoresponsive Behavior of Polymers in Aqueous Solution”, *Macromolecules*, 38 (2005) 10155-10163.
2. Schmaljohann D., ‘Thermo- and pH-responsive polymers in drug delivery’, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58 (2006) 1655-1670.
3. Seiler M., “Hyperbranched polymers: Phase behavior and new applications in the field of chemical engineering”, *Fluid Phase Equilibria*, 241 (2006) 155-174.
4. Gao X., Kucerka N., Nich M.P., Katsaras J., Zhu S., Brash J., Sheardown H., “Chain conformation of a new glass of PEG-based thermoresponsive polymer brushes grafted on silicon as determined by neutron reflectometry”, *Langmuir*, 25 (17) (2009) 10271-10278.
5. Hofmeister, F. *Archiv for Experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, 24 (1888), 246-260.
6. Zhang Y., Furyk S., Bergbreiter D. E., Cremer P. S., “Specific Ion Effects on the Water Solubility of Macromolecules: PNIPAM and the Hofmeister Series”, *Journal of the American Chemical Society*, 127 (2005) 14505-14510.
7. Hey M.J., Jackson D.P., Yan H., ‘The salting-out effect and phase separation in aqueous solutions of electrolytes and poly(ethylene glycol)’, *Polymer*, 46 (2005) 2567-2572.
8. Kojima C., Yoshimura K., Harada A., Sakanishi Y., Kono K., “Synthesis and Characterization of Hyperbranched Poly(glycidol) Modified,” *Bioconjugate Chemistry*, 20 (2009) 1054-1057.
9. Dong L.-C., Hoffman A.S., *Journal of Control Release*, 15 (1991) 141.
10. Hruby M., Subr V., Kuckab J., Kozempel J., Lebeda O., Sikora A., ‘Thermoresponsive polymers as promising new materials for local radiotherapy’, *Applied Radiation and Isotopes*, 63 (2005) 423-431.
11. Liu H., Chen Y., Shen Z., “Thermoresponsive Hyperbranched Polyethylenimines With Isobutyramide Functional Groups”, *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, 45 (2007) 1177-1184.
12. Haba Y., Harada A., Takagishi T., Kono K., “Rendering Poly(amidoamine) or Poly(propylenimine) Dendrimers Temperature Sensitive”, *Journal of the American Chemical Society*, 126 (2004) 12760-12761.
13. Kojima C., “Design of stimuli-responsive dendrimers”, *Expert Opinion Drug Delivery*, 7(3) (2010).
14. Haba Y., Kojima C., Harada A., Kono K., “Comparison of Thermosensitive Properties of Poly(amidoamine) Dendrimers with Peripheral N-Isopropylamide Groups and Linear Polymers with the Same Groups”, *Angewandte Chemie International Edition*, 46 (2007) 234 -237.

15. Tono Y., Kojima C., Haba Y., Takahashi T., Harada A., Yagi S., Kono K., “Thermosensitive Properties of Poly(amidoamine) Dendrimers with Peripheral Phenylalanine Residues”, *Langmuir*, 22 (2006) 4920-4922.
16. Li W., Zhang A., Chen Y., Feldman K., Wud H., Schluter A. D, “Low toxic, thermoresponsive dendrimers based on oligoethylene glycols with sharp and fully reversible phase transitions”, *Chemical Communications*, (2008) 5948-5950.
17. Shen Y., Kuang M., Shen Z., Nieberle J., Duan H., Frey H., “Gold Nanoparticles Coated with a Thermosensitive Hyperbranched Polyelectrolyte: Towards Smart Temperature and pH Nanosensors”, *Angewandte Chemie International Edition*, 47 (2008) 2227 -2230.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3:

ΘΕΡΜΟΕΥΑΙΣΘΗΤΑ ΠΟΛΥΜΕΡΗ ΩΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

3.1 Εισαγωγή στα συστήματα μεταφοράς φαρμάκων

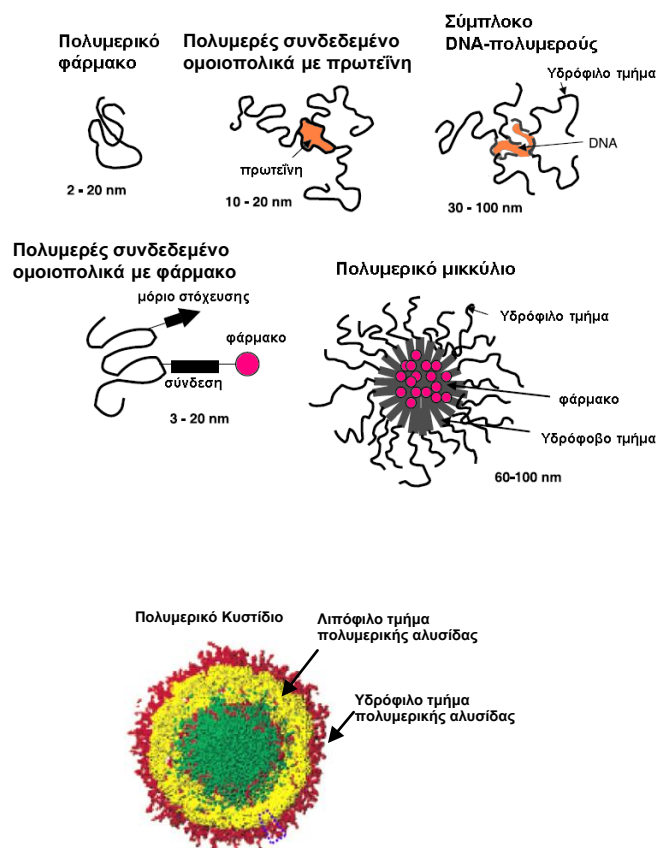
Η ανάπτυξη νανοδομών με καλώς προσδιορισμένες διαστάσεις και σχήμα είναι ιδιαίτερα σημαντική για βιοϊατρικές εφαρμογές, όπως η μεταφορά δραστικών φαρμακευτικών και τα μέσα απεικόνισης. Για το λόγο αυτό πρέπει, πρέπει να έχουν τουλάχιστον μια διάστασή τους στην κλίμακα νανόμετρου, να έχουν ομοιομορφία στο σχήμα, ούτως ώστε να ενισχύεται η ικανότητα διαπερατότητας κυτταρικών μεμβρανών και να μειώνεται η πιθανότητα να απομακρυνθούν από το σώμα μέσω του ήπατος ή της σπλήνας. Ως αποτέλεσμα, στη βιβλιογραφία των συστημάτων νανοφορέων συναντάμε την χρήση πολυμερικών υλικών για θεραπευτικές και διαγνωστικές εφαρμογές. Τα πολυμερή που επιλέγονται για την σύνθεση φορέων φαρμάκων, ιδανικά, πρέπει να είναι υδατοδιαλυτά, μη τοξικά, να μην προκαλούν ανοσοαπόκριση, να αποικοδομούνται ή/και να απομακρύνονται με την πάροδο του χρόνου πλήρως από τον οργανισμό. Επιπλέον, ο πολυμερικός φορέας πρέπει να διαθέτει κατάλληλες λειτουργικές ομάδες για αλληλεπίδραση ή χημική σύνδεση με το φάρμακο. Ευρύ φάσμα συνθετικών πολυμερών με δομικές και αρχιτεκτονικές παραλλαγές, μεταξύ των οποίων γραμμικά, αστεροειδή και δενδριτικά πολυμερή είναι σήμερα υπό έρευνα [1].

Γενικά, τα συνθετικά πολυμερή χρησιμοποιούνται μερικές φορές αυτά κάθε αυτά σαν πολυμερικά φάρμακα, αλλά συνήθως χρησιμοποιούνται σαν συστήματα μεταφοράς φαρμάκων σε συνδυασμό με μικρά μόρια φαρμάκων ή με βιομακρομόρια όπως οι πρωτεΐνες και τα πολυ(νουκλεϊνικά οξέα). Η ταξινόμηση ολοκληρώνεται αν αναφέρουμε τα υβριδικά υλικά όπως τα τροποποιημένα βιοπολυμερή (π.χ. τροποποιημένες χιτοζάνες) ή τροποποιημένα συνθετικά πολυμερή (π.χ. πολυμερή ομοιοπολικά συνδεδεμένα με πρωτεΐνες). Αυτό το αντικείμενο έρευνας χαρακτηρίζεται συνήθως με τον όρο «θεραπευτικά πολυμερή» (polymer therapeutics). Τα θεραπευτικά πολυμερή χωρίζονται σε 5 κατηγορίες (Εικόνα 25) [2]:

1. Πολυμερικά φάρμακα
2. Πολυμερή συνδεδεμένα ομοιοπολικά με φάρμακα
3. Πολυμερή ομοιοπολικά συνδεδεμένα με πρωτεΐνες

4. Πολυμερικά μικκύλια
5. Πολυμερή που σχηματίζουν σύμπλοκα με πολυ(νουκλεϊνικά οξέα)

Τα θεραπευτικά πολυμερή μπορούν να θεωρηθούν σαν μια υποκατηγορία των νανοφαρμάκων, που συμπεριλαμβάνουν επιπλέον, αναλυτικά εργαλεία και διαγνωστικές μεθόδους, τεχνικές απεικόνισης και καινοτόμα συστήματα μεταφοράς φαρμάκων και θεραπευτικά μέσα. Σε αυτήν την κατηγορία εμπίπτουν όλα τα είδη των πολυμερών, περιλαμβανομένων και των αποκρίσιμων. Εκτός από την εφαρμογή τους με παθητικό τρόπο, τα συνθετικά πολυμερή συχνά υιοθετούν έναν πιο ενεργό ρόλο όπως το να αποδεσμεύουν ένα φαρμακευτικό μόριο, πεπτίδιο ή ολιγο/πολυ(νουκλεϊνικό οξύ) με επίδραση εξωτερικού ερεθίσματος [2].



Εικόνα 25: Σχηματική αναπαράσταση των οικογενειών των πολυμερικών συστημάτων που αποτελούν τα «φαρμακευτικά πολυμερή» [3].

3.2 Θερμοευαίσθητα συστήματα μεταφοράς φαρμάκων

Σε αντίθεση με τα συστήματα μεταφοράς φαρμάκων με σχηματισμό συμπλόκου ή με ομοιοπολική σύνδεση φαρμάκου-φορέα που βασίζονται σε απλά πολυμερή, τα αποκρίσιμα συστήματα χαρακτηρίζονται από μεγάλες και απότομες φυσικές και χημικές αλλαγές ως αποτέλεσμα ταχείας απόκρισης σε εξωτερικά ερεθίσματα.

Κάποια από τα ερεθίσματα είναι φυσικά, όπως η θερμοκρασία, η ιοντική ισχύς, η ακτινοβολία, οι διαλύτες, η ισχύς μαγνητικού ή ηλεκτρικού πεδίου, ενώ άλλα είναι χημική/βιοχημικής προέλευσης, όπως η μεταβολή του pH , οξειδοαναγωγικό μικροπεριβάλλον, υπερέκφραση ενζύμου, αναγνώριση ξενιστή-ξενιζόμενου μορίου ή αλληλεπιδράσεις αντιγόνου-αντισώματος [1].

Η χρήση αποκρίσιμων νανοφορέων ως φορείς γονιδίων και δραστικών ουσιών έχει το χαρακτηριστικό ότι ο φορέας έχει ενεργό συμμετοχή, παρά παθητικό ρόλο στην βελτιστοποίηση της θεραπείας. Το πλεονέκτημα των αποκρίσιμων φορέων είναι ιδιαίτερα σημαντικό όταν τα ερεθίσματα είναι χαρακτηριστικά της παθολογίας της νόσου, για παράδειγμα υπερέκφραση πρωτεΐνης, αλλαγή pH ιστού, παρουσία ηλεκτρολυτών. Αυτό επιτρέπει στον νανοφορέα να ανταποκρίνεται συγκεκριμένα στα παθολογικά ερεθίσματα με αποτέλεσμα να μειώνονται οι παρενέργειες της δράσης [1]. Τα θερμοευαίσθητα συστήματα μεταφοράς φαρμάκων μπορούν επίσης να εφαρμοστούν σε συνδυασμό με την θερμοθεραπεία [4,5] και υπάρχουν ήδη πολλές αναφορές για διαφορετικούς τύπους θερμοευαίσθητων νανοσωματιδίων. Η θερμοθεραπεία (υπερθερμία) αφορά έκθεση καρκινικών ιστών σε υψηλές θερμοκρασίες με σκοπό την καταστροφή τους. Πρόκειται για αποκόλληση ιστού με τη βοήθεια κλινικά ελεγχόμενης ραδιοσυχνότητας ως τοπικού συστήματος θέρμανσης [6].

3.2.1 Γραμμικά θερμοευαίσθητα πολυμερή ως συστήματα μεταφοράς φαρμάκων

Στη συνέχεια, παρατίθενται ορισμένα γραμμικά θερμοευαίσθητα πολυμερή που παρουσιάζουν LCST σε εύρος θερμοκρασιών κατάλληλο για βιοϊατρικές εφαρμογές και έχουν μελετηθεί ως συστήματα μεταφοράς φαρμάκων.

- Πολυ(N-ισοπροπυλακρυλαμίδια)

Το PNIPAM έχει μελετηθεί ιδιαίτερα ως προς τις θερμοευαίσθητες ιδιότητές του, καθώς παρουσιάζει θερμοκρασία μετάπτωσης σε υδατικό διάλυμα στους 30-34 °C (βλ. Πίνακα 1). Συμπολυμερή του PNIPAM έχουν μελετηθεί για την από του στόματος χορήγηση της καλσιτονίνης και της ινσουλίνης. Το πεπτίδιο ή η ορμόνη ακινητοποιείται σε πολυμερικά σφαιρίδια, τα οποία παραμένουν σταθερά καθώς περνάνε μέσα από το στομάχι. Στη συνέχεια, στο αλκαλικό περιβάλλον του εντέρου τα σφαιρίδια αποσυντίθενται και απελευθερώνεται το φάρμακο. Αναφέρεται επίσης, η σύνθεση [7,8] γραμμικού συμπολυμερούς *N*-ισοπροπυλακρυλαμιδίου, βούτυλο μεθακρυλικού εστέρα (BMA) και ακρυλικού οξέος (AAc), το P(NIPAM-co-BMA-co-AAc) για την εντερική χορήγηση της ανθρώπινης καλσιτονίνης, ενώ έχει διερευνηθεί και η μεταφορά ινσουλίνης [9]. Σε όλες τις περιπτώσεις ο συνδυασμός της ομάδας του βούτυλο μεθακρυλικού εστέρα και του ακρυλικού οξέος που δεν είναι ιονισμένο σε χαμηλό pH , αποτρέπει την αποσύνθεση των σφαιριδίων στο όξινο περιβάλλον του στομάχου. Σε μεγαλύτερο pH η αποσύνθεση θα πραγματοποιηθεί λόγω της διάλυσης

των ομάδων ακρυλικού οξέος που πλέον είναι ιονισμένο. Σε αυτήν την περίπτωση το θερμικό ερέθισμα από το pH δεν είναι απαραίτητο για την μεταφορά του φαρμάκου αλλά χρησιμοποιείται για την διαδικασία «φόρτωσης» του φορέα [2].

- *Πολυ(μέθυλο βινυλαιθέρας)*

Ο πολυ(μέθυλο βινυλαιθέρας) (poly(methyl vinyl ether), PMVE) έχει σημείο μετάπτωσης ακριβώς τους 37° C, ιδιότητα που τον κάνει ιδιαίτερα ελκυστικό για βιοϊατρικές εφαρμογές [2].

- *Πολυ(N-βινυλοκαπρολακτάμη)*

Η πολυ(N-βινυλοκαπρολακτάμη) (poly(N-vinyl caprolactam), PVCa) δεν έχει μελετηθεί τόσο εντατικά όσο το PNIPAM, αλλά επίσης κατέχει πολύ σημαντικές ιδιότητες για βιοτεχνολογικές εφαρμογές, όπως η διαλυτότητα στο νερό και σε οργανικούς διαλύτες, βιοσυμβατότητα, υψηλή ικανότητα απορρόφησης και θερμοκρασία μετάπτωσης στην περιοχή των 33 °C [2].

- *Πολυ(N-αιθυλοξαζομίνη)*

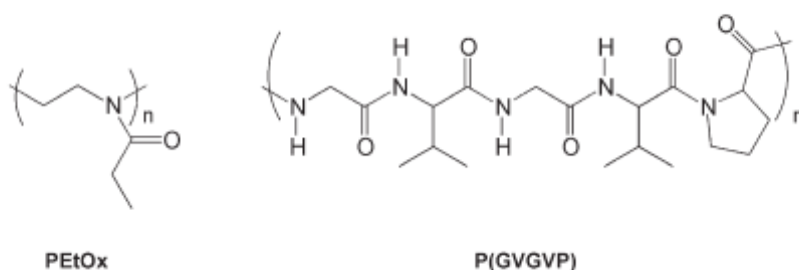
Οι πολυ(N-αιθυλοξαζομίνες) (poly(N-ethyl oxazomine), PEtOx) (Εικόνα 26) έχουν θερμοκρασία μετάπτωσης περίπου στους 62 °C, τιμή ιδιαίτερα υψηλή για οποιαδήποτε εφαρμογή μεταφοράς φαρμάκου. Ωστόσο, συντέθηκε διπλό θερμοευαίσθητο σύστημα με πολυμερισμό ενοφθαλμισμού του EtOx πάνω σε τροποποιημένο σκελετό PNIPAM. Το σύστημα αυτό μελετήθηκε για την δυνατότητα εφαρμογής του για μεταφορά φαρμάκων, καθώς τείνει να συσσωματώνεται πάνω από την LCST [2].

- *Πολυπεπίδια τύπου ελαστίνης*

Τα πολυπεπίδια παρουσιάζουν επίσης συμπεριφορά κατώτερης κρίσιμης θερμοκρασίας διάλυσης, όταν οι υδρόφιλες και υδρόφοβες ομάδες είναι καλά ισορροπημένες. Πολυμερές που συντέθηκε από το πενταπεπίδιο GVGVP (βλ. Πίνακα 1) σαν δομική μονάδα, παρουσίασε μετάπτωση φάσης στους 30 °C, λόγω υδρόφοβης αναδίπλωσης και συγκρότησης (assembling). Κάτω από την θερμοκρασία μετάπτωσης, τα μόρια του νερού δομούνται γύρω από το μόριο του πολυμερούς αλλά οι ελκτικές δυνάμεις που τα συγκρατούν εξασθενούν με την αύξηση της θερμοκρασίας και τελικά τα μόρια του νερού περνούν στον κύριο όγκο του διαλύματος (bulk phase). Πάνω από τη θερμοκρασία μετάπτωσης σταθεροποιείται η δευτεροταγής υπερμοριακή δομή πεπλεγμένου νηματίου β-σπειροειδών ελίκων (twisted filament of β-spirals). Η μετάπτωση φάσης των πολυμερών που μιμούνται τις πρωτεΐνες μπορεί να περιγραφεί με όρους αυξημένης τάξης και θεωρείται ότι λαμβάνει χώρα λόγω υδρόφοβης αναδίπλωσης [2].

Στο πεδίο των πολυπεπτιδίων που μιμούνται την ελαστίνη μπορεί να αναφερθεί ο σχεδιασμός ενός διπλο-αποκρινόμενου συστήματος πολυπεπτιδίου στο

οποίο έχει επίσης συνδεθεί ομοιοπολικά η δοξορουμπικίνη που χρησιμοποιείται στην θεραπεία του καρκίνου [10]. Το σύστημα αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί για παθητική στόχευση καρκινικών ιστών λόγω του φαινομένου ενισχυμένης διαπερατότητας και συγκράτησης (enhanced permeability and retention effect). Η συμπεριφορά LCST αυτών των πολυμερών μπορεί να διαμορφωθεί ούτως ώστε, η ελαφρώς υψηλότερη θερμοκρασία του όγκου να είναι αρκετή για να προκαλέσει μετάπτωση φάσης, δηλαδή, το σύστημα πολυμερούς-φαρμάκου να γίνεται αδιάλυτο μόλις προσεγγίσει τον ιστό-στόχο. Η δεύτερη απόκριση είναι η αποδέσμευση της δοξορουμπικίνης με τη βοήθεια μορίου-συνδέσμου που θα είναι ασταθές σε χαμηλότερες τιμές pH. Μέχρι σήμερα, η μελέτη της LCST και η χημεία εισαγωγής μορίων-συνδέσμων έχουν βελτιστοποιηθεί για την περίπτωση της αποδέσμευσης δοξορουμπικίνης σε χαμηλά pH, ενώ έχουν προγραμματιστεί μελέτες *in vivo* [2].



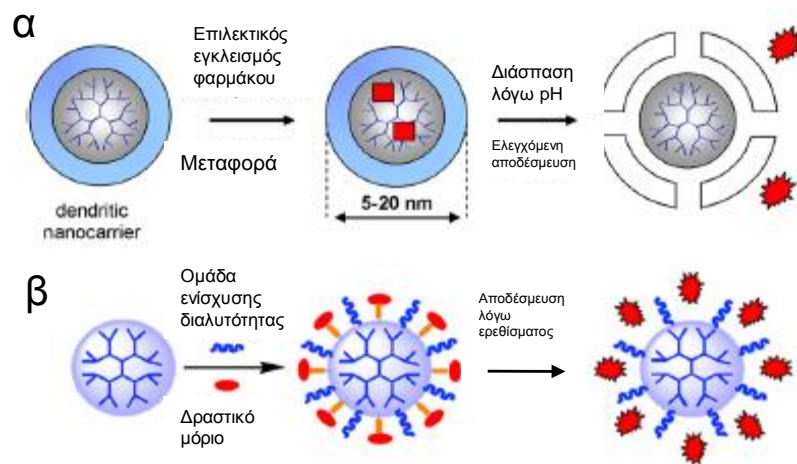
Εικόνα 26: Δομή των πολυμερών της πολυ(*N*-αιθυλοξαζομίνης) και του πολυπεπτιδίου που αποτελείται από γλυκίνη (G), βαλίνη (V) και προλίνη (P) τα οποία έχουν μελετηθεί σαν συστήματα μεταφοράς φαρμάκων [2].

3.2.2 Δενδριτικά θερμοευαίσθητα πολυμερή ως συστήματα μεταφοράς φαρμάκων

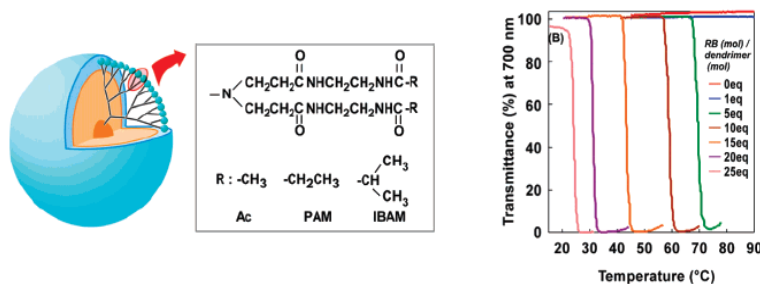
Η αποδέσμευση ενός φαρμάκου από δενδριτικούς νανοφορείς με την επίδραση κάποιου ερεθίσματος, όπως φαίνεται στην Εικόνα 27, μπορεί να χωριστεί σε δύο κύριες κατηγορίες ανάλογα με τη φύση της αλληλεπίδρασης μεταξύ του βιοδραστικού μορίου και του δενδριτικού πολυμερούς. Στην πρώτη περίπτωση, έχουμε εγκλεισμό του φαρμάκου στο πολυμερές, χωρίς ομοιοπολική σύνδεση, (Εικόνα 27α) και η αποδέσμευση μπορεί να προκληθεί με δομική αλλαγή του πολυμερικού σκελετού, όπως για παράδειγμα αποδόμηση του ή εισάγοντας φορτίο στις λειτουργικές του ομάδες. Στην δεύτερη περίπτωση, το δραστικό μόριο είναι ομοιοπολικά συνδεδεμένο στο πολυμερές και ο μηχανισμός αποδέσμευσης περιλαμβάνει τη διάσπαση του χημικού δεσμού μεταξύ πολυμερούς και βιοενεργού συστατικού (Εικόνα 27β).

Η επίδραση εγκλεισμού ξενιζόμενου μορίου στις θερμοευαίσθητες ιδιότητες δενδριτικού πολυμερούς μελετήθηκε στην περίπτωση PAMAM G5, με εγκλεισμό του ερυθρού της Βεγγάλης (Rose Bengal, RB) (Εικόνα 28). Απουσία RB, το δενδριμερές G5 τροποποιημένο με ισοβουτυλαμιδικές ομάδες ήταν διαλυτό στο νερό σε pH 6 σε όλο το θερμοκρασιακό εύρος που μελετήθηκε. Αυτό αποδόθηκε στην πρωτονίωση των τριτοταγών αμινών στο εσωτερικό του δενδριμερούς, που ενίσχυσε την

ενυδάτωση του μορίου. Ωστόσο, η παρουσία του RB σε ποσότητα μεγαλύτερη των 5 μορίων RB ανά μόριο δενδριμερούς είχε σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση σημείου θόλωσης στο υδατικό διάλυμα, γεγονός που σημαίνει ότι το σύστημα δενδριμερούς-RB απέκτησε θερμοευαίσθητες ιδιότητες. Μεγαλύτερος αριθμός ξενιζόμενων μορίων ανά μόριο δενδριμερούς οδήγησε σε μείωση του σημείου θόλωσης. Αυτό υποδηλώνει ότι τα ξενιζόμενα μόρια, στην περίπτωση αυτή ενίσχυσαν την υδροφοβικότητα του δενδριμερούς [11]. Έτσι, η παρουσία ξενιζόμενου μορίου μπορεί να συμβάλει στον έλεγχο της θερμοευαισθησίας των θερμοαποκρινόμενων πολυμερών [6].



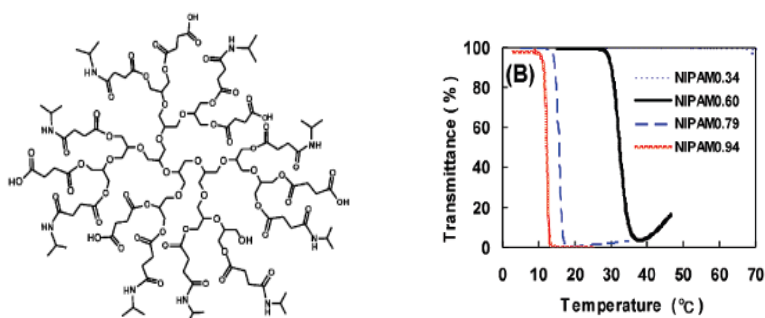
Εικόνα 27: Διαφορετικοί μηχανισμοί αποδέσμευσης βιοδραστικών μορίων από αποκρίσιμους φορείς: (α) από συστήματα μη ομοιοπολικής σύνδεσης φαρμάκου-φορέα και (β) από ομοιοπολικά συνδεδεμένο φορέα με φάρμακο [1].



Εικόνα 28: Αριστερά: Δομή του PAMAM G5 τροποποιημένου με αλκύλια στις τελικές ομάδες. Δεξιά: Επίδραση της αλληλεπίδρασης RB-δενδριμερούς στην θερμοευαισθησία (σε διάλυμα με 50 mM σε φωσφορικά άλατα): μεταβολή της διαπερατότητας ως συνάρτηση της θερμοκρασίας σε διάλυμα πολυμερούς συγκέντρωσης 53μM (pH 6.0), για διάφορα μοριακά ισοδύναμα RB [6].

Έχουν συντεθεί επίσης πολυεστερικά δενδριμερή που εσωτερικά φέρουν καρβοράνια και έχουν τελικές ομάδες υδροξυλίων, τα οποία παρουσίασαν θερμοευαίσθητες ιδιότητες εξαρτώμενες από την γενιά και σε αυτά μελετήθηκε εγκλεισμός συμπλόκων βορίου ($B_{10}H_{10}$) [12]. Τα συμπλέγματα βορίου χρησιμοποιούνται στην ακτινοθεραπεία καρκίνου με σύλληψη νετρονίων από βόριο (boron neutron capture therapy, BNCT), η οποία για να είναι αποτελεσματική απαιτεί την εισαγωγή του ^{10}B εντός των καρκινικών κυττάρων. Συνεπώς, αυτό το δενδριμερές μπορεί να συμμετέχει τόσο σε συστήματα μεταφοράς φαρμάκων, όσο και στην BNCT [6].

Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η περίπτωση υπερδιακλαδισμένης πολυγλυκερόλης που τροποποιήθηκε με ανυδρίτη του ηλεκτρικού οξέος και ακολούθως με ισοπροπυλαμίνη. Παρουσιάζει μετάπτωση φάσης αποκρινόμενο στη μεταβολή του pH ή/και της θερμοκρασίας ανάλογα με τον βαθμό πολυμερισμού και την αναλογία ηλεκτρικής προς N -ισοπροπυλαμιδικής ομάδας (Εικόνα 29). Έδειξε επίσης, ικανότητες εγκλεισμού και θερμο-εξαρτώμενης αποδέσμευσης βιοδραστικού μορίου (RB) σε υδατικά διαλύματα και μπορεί δυνητικά να χρησιμοποιηθεί σε βιοϊατρικές εφαρμογές [4].



Εικόνα 29: Αριστερά: Δομή της υπερδιακλαδισμένης πολυγλυκερόλης τροποποιημένης με τον ανυδρίτη του ηλεκτρικού οξέος και ισοπροπυλαμίνη (μοριακό βάρος αρχικού πολυμερούς 1487 g/mol). Δεξιά: Επίδραση του μοριακού κλάσματος των N -ισοπροπυλοαμιδικών ομάδων στην θερμοευαίσθησία. Εξάρτηση της διαπερατότητας συναρτήσει της θερμοκρασίας για διαλύματα σε pH 5 [4].

Βιβλιογραφία 3^ο Κεφαλαίου

1. Calderón M., Quadir M.A., Strumia M., Haag R., “Functional dendritic polymer architectures as stimuli-responsive nanocarriers”, *Biochimie*, 92 (2010) 1242-1251.
2. Schmaljohann D., “Thermo- and pH-responsive polymers in drug delivery” *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58 (2006) 1655-1670.
3. Κουρουκλής Α., Μελέτη ενός νέου βιοαποικοδομήσιμου υπερδιακλαδισμένου πολυμερούς ως φορέα φαρμάκων, Διπλωματική εργασία, Σχολή Χημικών Μηχανικών, Ε.Μ. Πολυτεχνείο, 2007
4. Kojima C., Yoshimura K., Harada A., Sakanishi Y., Kono K., “Synthesis and Characterization of Hyperbranched Poly(glycidol) Modified,” *Bioconjugate Chemistry*, 20 (2009) 1054-1057.
5. Hruby M., Subr V., Kuckab J., Kozempel J., Lebeda O., Sikora A., “Thermoresponsive polymers as promising new materials for local radiotherapy”, *Applied Radiation and Isotopes*, 63 (2005) 423-431.
6. Kojima C., “Design of stimuli-responsive dendrimers”, *Expert Opinion Drug Delivery*, 7(3) (2010).
7. Serres A., Baudys M., Kim S.W., “Temperature and pH sensitive polymers for human calcitonin delivery”, *Pharmaceutical Research*, 13 (1996) 196-201.
8. Ramkissoo-Ganorkar C., Liu F., Baudys M., Kim S.W., “Effect of molecular weight and polydispersity on kinetics of dissolution and release from pH/temperature-sensitive polymers”, *Journal of Biomaterial Science, Polymer Edition*, 10 (1999) 1149-1161.
9. Kim Y.-H., Bae Y.H., Kim S.W., “pH/temperature-sensitive polymers for macromolecular drug loading and release”, *Journal of Controlled Release*, 28 (1994) 143-152.
10. Rodriguez-Cabello J.C., Reguera J., Girotti A., Arias F.J., Alonso M., “Genetic engineering of protein-based polymers: the example of elastinlike polymers”, *Advances in Polymer Science*, 200 (2006)119-167.
11. Kono K., Miyoshi T., Haba Y., Murakami E., Kojima C., Harada A., “Temperature Sensitivity Control of Alkylamide-Terminated Poly(amidoamine) Dendrimers Induced by Guest Molecule Binding”, *Journal of the American Chemical Society*, 129 (2007) 7222-7223.
12. Parrott M.C., Marchington E.B., Valliant J.F., Adronov A. “Synthesis and properties of carborane-functionalized aliphatic polyester dendrimers”, *Journal of the American Chemical Society*, 127 (2005) 12081-12089.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΡΧΕΣ ΜΕΘΟΔΩΝ ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗΣ ΚΑΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΔΕΝΔΡΙΤΙΚΩΝ ΠΟΛΥΜΕΡΩΝ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΘΕΡΜΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΤΟΥΣ

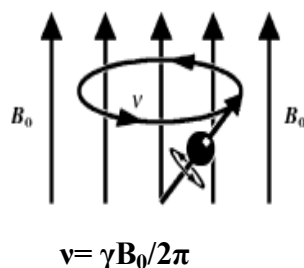
4.1 Φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού

Η Φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (Nuclear Magnetic Resonance, NMR) είναι μία τεχνική που βασίζεται στις μαγνητικές ιδιότητες των πυρήνων των ατόμων. Όταν βρεθούν σε ισχυρό μαγνητικό πεδίο, ορισμένοι πυρήνες συντονίζονται σε χαρακτηριστική για αυτούς συχνότητα στο πεδίο των ραδιοσυχνοτήτων του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος. Μικρές διαφοροποιήσεις στην συχνότητα συντονισμού μας δίνουν λεπτομερείς πληροφορίες για την μοριακή δομή στην οποία ανήκει το άτομο [1]. Αν υποθέσουμε ότι το πυρηνικό φορτίο περιστρέφεται γύρω από έναν άξονα, τότε ο πυρήνας παρουσιάζει γωνιακή στροφορμή που δίνεται από τον αριθμό αυτοστροφής (spin) και παίρνει ημιακέραιες τιμές (0, 1/2, 1, 3/2,...) ανάλογα με κάθε πυρήνα. Οι πυρήνες που έχουν περιττό αριθμό πρωτονίων ή νετρονίων αλλά όχι και τους δύο περιττούς παρουσιάζουν ημιακέραιους αριθμούς spin, όπως ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{31}P .

Το περιστρεφόμενο φορτίο δημιουργεί ένα μικρό μαγνητικό πεδίο, όπως το ηλεκτρικό φορτίο. Όταν τοποθετηθεί σε ισχυρό εξωτερικό μαγνητικό πεδίο, ο μαγνητικός πυρήνας προσπαθεί να ευθυγραμμιστεί με αυτό, όπως η βελόνα μίας πυξίδας με το μαγνητικό πεδίο της γης. Καθώς, ο πυρήνας περιστρέφεται με μια γωνιακή ταχύτητα, η ροπή που ασκείται από το εξωτερικό πεδίο έχει σαν αποτέλεσμα την εκτέλεση κυκλικής κίνησης, που καλείται μετάπτωση (Εικόνα 30). Ο ρυθμός της μετάπτωσης είναι ανάλογος της έντασης του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου και της ισχύος του πυρήνα-μαγνήτη:

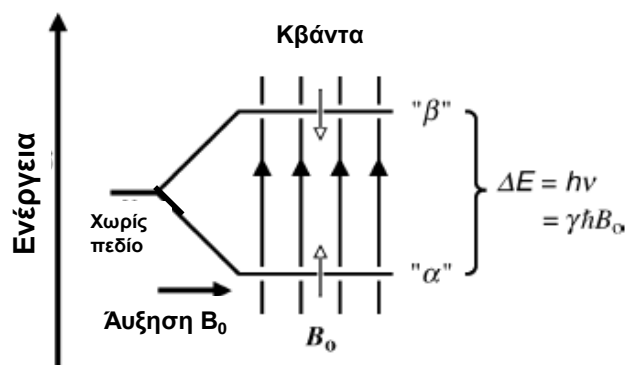
$$\nu_0 = \gamma B_0 / 2\pi$$

όπου, ν_0 είναι η συχνότητα συντονισμού που θα προκαλέσει την μετάπτωση (Hz), γ ο γυρομαγνητικός λόγος, μια σταθερά χαρακτηριστική για τον πυρήνα κάθε ισοτόπου ($\text{rad T}^{-1} \text{s}^{-1}$) και B_0 η ένταση του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου. Όταν το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο είναι ισχυρό, η συχνότητα συντονισμού είναι στο πεδίο των ραδιοσυχνοτήτων και μπορεί να προσδιοριστεί, εφαρμόζοντας μεταβαλλόμενο σήμα ραδιοσυχνότητας στο σήμα μέχρι να ανιχνευτεί η απορρόφηση ενέργειας [1].



Εικόνα 30: Μετάπτωση πυρήνα με την εφαρμογή ισχυρού εξωτερικού μαγνητικού πεδίου.

Για πυρήνες με κβαντικό αριθμό spin $I = \frac{1}{2}$ (όπως οι πυρήνες ^1H , ^{13}C), υπάρχουν δύο πιθανοί προσανατολισμοί μέσα στο μαγνητικό πεδίο: ο παράλληλος και ο αντιπαράλληλος (Εικόνα 31). Η κατάσταση παράλληλου προσανατολισμού είναι χαμηλής ενέργειας, σε αντίθεση με αυτήν του αντιπαράλληλου προσανατολισμού που είναι υψηλής ενέργειας, και η ενεργειακή διαφορά (ΔE) μεταξύ των δύο καταστάσεων είναι ανάλογη της έντασης του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου.



Εικόνα 31: Ενεργειακές καταστάσεις πυρήνα με $I=1/2$.

Η απορρόφηση φωτονίου ηλεκτρομαγνητικής ενέργειας από πυρήνες στην κατάσταση χαμηλότερης ενέργειας έχει ως αποτέλεσμα την μετάβασή τους στην κατάσταση υψηλότερης ενέργειας. Ωστόσο, η ενέργεια του φωτονίου πρέπει να είναι

ίση με την ΔE και αυτό συμβαίνει για μία συγκεκριμένη συχνότητα ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας:

$$\Delta E = h\nu_0 = h\gamma B_0/2\pi$$

όπου, h είναι η σταθερά του Planck.

Η συχνότητα απορρόφησης δεν είναι μόνο χαρακτηριστικό του τύπου του πυρήνα, αλλά διαφοροποιείται ανάλογα με τη θέση του ατόμου στο μόριο, δηλαδή το χημικό περιβάλλον του. Αυτή η μικρή διαφοροποίηση της τάξης των ppm καλείται χημική μετατόπιση (δ) και παρέχει λεπτομερείς πληροφορίες για την δομή των μορίων. Η χημική μετατόπιση συνδέεται με την συχνότητα απορρόφησης σύμφωνα με τη σχέση:

$$\nu_0 = \nu(1,0 + \delta 10^6)$$

Η ποσοτική μελέτη των δειγμάτων με τη φασματοσκοπία NMR γίνεται με ολοκλήρωση των κορυφών. Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκε τόσο το ^1H NMR, όσο και το ^{13}C NMR. Ιδιαίτερα, στην περίπτωση μελέτης φασμάτων άνθρακα, καθώς, η αφθονία του ^{13}C (1,1%) είναι μικρή (^1H , 100%) για την εξαγωγή ποσοτικών στοιχείων, χρειάστηκε να χρησιμοποιηθεί μεγάλη καθυστέρηση μεταξύ των παλμών ούτως ώστε να προλάβουν όλοι οι πληθυσμοί να έρθουν σε διέγερση και να ανιχνευτούν κατά την αποδιέγερση. Η τεχνική η οποία χρησιμοποιείται στην περίπτωση αυτή καλείται αντίστροφης εισόδου (inverse gated, IG ^{13}C NMR) και αποσκοπεί στην καταστολή του φαινομένου Overhauser (NOE, Nuclear Overhauser Enhancement), δηλαδή της αλληλεπίδρασης μεταξύ των πυρήνων του ^{13}C και των γειτονικών πρωτονίων στο μόριο μιας ένωσης [1-3].

4.2 Φασματοσκοπία Υπερύθρου με μετασχηματισμό Fourier

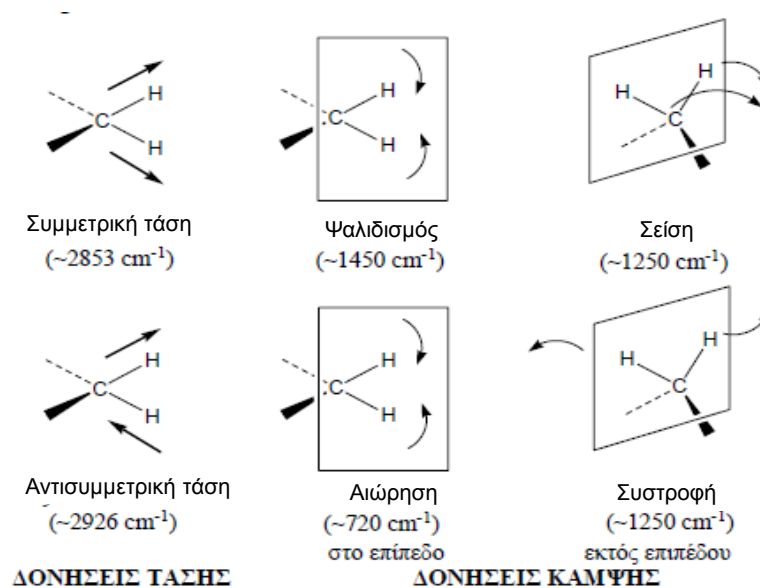
Η φασματοσκοπία υπερύθρου (Infrared Spectroscopy, IR) βασίζεται στο ότι, σε ενώσεις με μόνιμη διπολική ροπή, αυτή μεταβάλλεται κατά την παραμόρφωση του μορίου λόγω δονήσεων των ατόμων, με αποτέλεσμα να απορροφούν ισχυρά ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία στην περιοχή του υπερύθρου. Οι δονήσεις περιλαμβάνουν τις δονήσεις τάσης (stretching vibrations), δονήσεις κάμψης (bending vibrations) δονήσεις σείσης (wagging vibrations) δονήσεις αιώρησης (rocking vibrations), δονήσεις συστροφής (twisting vibrations) και δονήσεις ψαλιδισμού ή παραμόρφωσης (scissoring or deformation vibrations). Τα είδη δονήσεων των ατόμων, σχηματικά φαίνονται στην Εικόνα 32.

Βασική αρχή των φασμάτων υπερύθρου είναι ότι μόρια που έχουν την ίδια χαρακτηριστική ομάδα καθώς και οργανικά μόρια με παρόμοιο σκελετό ατόμων άνθρακα απορροφούν περίπου στην ίδια περιοχή υπερύθρου [4].

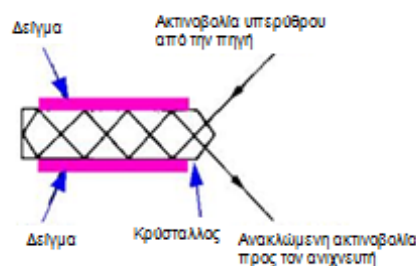
Για την λήψη φασμάτων με μεγαλύτερη ευαισθησία χρησιμοποιούνται όργανα με μετασχηματισμό Fourier (Fourier Transform IR Spectroscopy, FTIR). Η μέθοδος

βασίζεται στην καταγραφή του φάσματος με συμβολομετρικές μετρήσεις (interferometric measurements) που υπερτερούν των κοινών μηχανισμών σάρωσης του φάσματος [4].

Η τεχνική της αποσβεννύμενης ολικής ανάκλασης (attenuated total reflection, ATR) (Εικόνα 33), που χρησιμοποιείται στην παρούσα εργασία, είναι μια τεχνική ανάκλασης της ακτινοβολίας, όπου η οπτική ακτίνα υφίσταται πολλαπλές ανακλάσεις στη διεπιφάνεια μεταξύ ενός κρυστάλλου με υψηλό δείκτη διάθλασης και του δείγματος. Λόγω της γωνίας πρόσπτωσης και της διαφοράς στους δείκτες διάθλασης των δύο υλικών, σε κάθε ανάκλαση η ακτινοβολία διεισδύει στο δείγμα κατά το ήμισυ περίπου του μήκους κύματος. Το τελικό φάσμα, αφού διορθωθεί κατά το μήκος κύματος διείσδυσης είναι ίδιο με το φάσμα υπερώθρου διαπερατότητας [5].



Εικόνα 32: Είδη δονήσεων και τυπικές περιοχές απορρόφησης υπερώθρης ακτινοβολίας.



Εικόνα 33: Αρχή της μεθόδου αποσβεννύμενης ολικής ανάκλασης [6].

4.3 Θολοσιμετρία

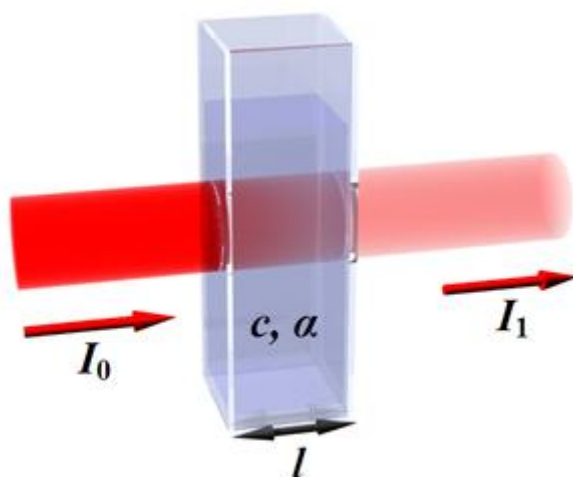
Η θολοσιμετρία αποτελεί μια φωτομετρική μέθοδο μέσω της οποίας είναι δυνατός ο προσδιορισμός του σημείου θόλωσης λόγω του διαχωρισμού φάσεων σε ένα διάλυμα

με μετρήσεις απορρόφησης ακτινοβολίας στην περιοχή UV-Vis ως συνάρτηση της θερμοκρασίας.

Όπως γνωρίζουμε, η απορρόφηση (ή οπτική πυκνότητα), A , σχετίζεται με την ένταση της προσπίπτουσας (I_0) και της εξερχόμενης (I) από το δείγμα ακτινοβολίας, σύμφωνα με τον Νόμο του Beer (Εικόνα 34):

$$A = \alpha \times \ell \times c = \log(I_0/I) = \log 1/T$$

όπου α , η μοριακή απορροφητικότητα ή μοριακός συντελεστής απόσβεσης (L/mol cm), ℓ , το πάχος της κυψελίδας (cm) και c , η συγκέντρωση της απορροφούσας ουσίας (mol/L). Ο λόγος I/I_0 ορίζει την διαπερατότητα, T , δηλαδή το κλάσμα της έντασης της προσπίπτουσας ακτινοβολίας που εξέρχεται από το δείγμα.



Εικόνα 34: Εξασθένηση δέσμης ακτινοβολίας που διέρχεται μέσω απορροφούντος διαλύματος [7].

Κατά τη θέρμανση υδατικών διαλυμάτων θερμοευαίσθητων πολυμερών, σε κάποια χαρακτηριστική για αυτά θερμοκρασία παρατηρείται το φαινόμενο της συσσωμάτωσης. Τα συσσωματώματα που δημιουργούνται σκεδάζουν εντονότερα την ακτινοβολία, με αποτέλεσμα να καταγράφεται αύξηση της οπτικής πυκνότητας του διαλύματος, ή αλλιώς μείωση της διαπερατότητας.

4.4. Δυναμική Σκέδαση Φωτός

Η δυναμική σκέδαση φωτός (Dynamic Light Scattering, DLS) αποτελεί μια πολύ χρήσιμη τεχνική καθώς επιτρέπει τον προσδιορισμό της υδροδυναμικής ακτίνας και την κατανομή της με αρκετά μεγάλη ακρίβεια. Η τεχνική αυτή βασίζεται στην έκθεση του δείγματος σε με μονοχρωματική δέσμη φωτός (laser) και συλλογή της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας.

Σε ένα διάλυμα πολυμερούς τα σκεδάζοντα σωματίδια κινούνται άτακτα και με παρόμοιες ταχύτητες (κίνηση Brown), με αποτέλεσμα την διακύμανση της

πυκνότητας του διαλύματος και ως εκ τούτου την διακύμανση της έντασης της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας. Έτσι, ο αριθμός των σκεδαζόμενων φωτονίων εμφανίζει συσχέτιση με τον χρόνο. Η συνάρτηση χρονικής συσχέτισης μεταξύ δύο σημάτων A και B δίνεται από την σχέση:

$$g(t) = \lim_{T \rightarrow \infty} (1/T) \int_{t_0}^{t_0+T} A(t)B(t-\tau)dt$$

όπου τ ο χρόνος καθυστέρησης (ή χρόνος δειγματοληψίας), t_0 ο αρχικός χρόνος, T ο χρόνος διεξαγωγής της μέτρησης. Εάν το B είναι μία αργοπορημένη μορφή του A τότε η παραπάνω εξίσωση αποτελεί μια συνάρτηση αυτοσυσχέτισης.

Για αραιά διαλύματα σφαιρικών σωματιδίων που δεν αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, η συνάρτηση αυτοσυσχέτισης είναι:

$$g(\tau) = A_0 + A \exp(-\Gamma\tau)$$

όπου $\Gamma = q^2 D$, όπου q το άνυσμα σκέδασης και D ο συντελεστής διάχυσης ο οποίος συμπεριλαμβάνει τις υδροδυναμικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των σωματιδίων. Ο συντελεστής D συνδέεται με την υδροδυναμική ακτίνα των σωματιδίων (R_h) μέσω της εξίσωσης Stokes-Einstein:

$$D = \frac{k_B * T}{6\pi\eta R_h}$$

με k_B , την σταθερά του Boltzmann, T και η την απόλυτη θερμοκρασία και το ιξώδες του διαλύτη αντίστοιχα.

Ο υπολογισμός του μεγέθους των δενδριτικών πολυμερών διεκπεραιώνεται με την χρήση κατάλληλων μεθόδων ανάλυσης των συναρτήσεων αυτοσυσχέτισης. Ιδιαίτερα, η μέθοδος ανάλυσης CONTIN επεξεργάζεται την συνάρτηση συσχέτισης με αντίστροφο μετασχηματισμό Laplace και βασίζεται στην απόρριψη των πολύπλοκων λύσεων των συναρτήσεων υποθέτοντας ότι είναι λιγότερο πιθανές ή ότι είναι περισσότερο πιθανό να οφείλονται σε πειραματικά σφάλματα ή απροσδιοριστίες [8,9].

Βιβλιογραφία 4^ο Κεφαλαίου

1. Jacobsen N.E., “NMR Spectroscopy Explained: Simplified Theory, Applications and Examples for Organic Chemistry and Structural Biology” John Wiley & Sons, Inc., Publication, 2007.
2. Silverstein R.M., Bassler G.C., Morrill T.C., “Spectrometric Identification of Organic Compounds”, J.Wiley and Sons, 4th edition.
3. Claridge T.D.W., “High Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry, Tetrahedron Organic Chemistry Series”, J.E- Bäckvall, J.E. Baldwin, R.M. Williams, Volume 27, 2nd edition.
4. Βαλαβανίδης Α., “ Βασικές Αρχές Μοριακής Φασματοσκοπίας και Εφαρμογές στην Οργανική Χημεία”, Εκδόσεις Σύγχρονα Θέματα, 2008.
5. Όξενκιουν- Πετροπούλου Μ., “Φυσικές Μέθοδοι Ανάλυσης: Φασματομετρικές Μέθοδοι”, Εκδόσεις Συμμετρία, Αθήνα 2006.
6. <http://www.analyticalspectroscopy.net/ap3-10.htm>
7. http://en.wikipedia.org/wiki/Beer%E2%80%93Lambert_law
8. Georgalis Y., Michtopoulos A., “AXIOS-150/EX (Version 1.0) Users Manual”.
9. Τσόγκας Ι., «Υπερμοριακά συστήματα σχηματιζόμενα από την αλληλεπίδραση λιποσωμάτων με δενδριτικά πολυμερή», Διδακτορική Διατριβή, Τμήμα Χημείας Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα 2007.

Δ. ΣΚΟΠΟΣ

Η μίμηση της δενδριτικής τοπολογίας σε μοριακό επίπεδο οδήγησε στη σύνθεση των δενδριτικών πολυμερών, που πλέον αναγνωρίζονται ως ξεχωριστή κατηγορία μακρομορίων και κεντρίζουν έντονα το ερευνητικό ενδιαφέρον. Μια κατηγορία των δενδριτικών πολυμερών, τα υπερδιακλαδισμένα δενδριτικά πολυμερή παρασκευάζονται με απλές διαδικασίες ενός σταδίου με αποτέλεσμα τα τελικά προϊόντα να έχουν μη ελεγχόμενη τυχαία ανάπτυξη. Χαρακτηριστικό των μορίων αυτών είναι η ύπαρξη τελικών ομάδων και η ευελιξία που υπάρχει ως προς την τροποποίηση των ομάδων αυτών δίνει τη δυνατότητα να σχεδιαστούν υλικά με επιθυμητές ιδιότητες. Η εισαγωγή υδρόφιλων ομάδων στις τελικές ομάδες των υπερδιακλαδισμένων πολυμερών έχει σαν αποτέλεσμα τα παράγωγα μόρια να αποκτούν θερμοευαίσθητες ιδιότητες, δηλαδή να εμφανίζουν κατώτερη ή ανώτερη κρίσιμη θερμοκρασία διάλυσης σε υδατικό διάλυμα. Αυτό σημαίνει ότι, ενώ σε ορισμένη θερμοκρασία είναι διαλυτά στο νερό, με την άνοδο ή την μείωσή της αντίστοιχα, παρατηρείται διαχωρισμός φάσεων. Τα θερμοευαίσθητα πολυμερή, όπως χαρακτηρίζονται αυτά τα υλικά, ανήκουν σε μια ευρύτερη κατηγορία υλικών, τα αποκρίσιμα πολυμερή, που έχουν την ιδιότητα να επιδεικνύουν γρήγορες και αντιστρεπτές αλλαγές στη διαμόρφωσή τους ή αλλαγή φάσης, ως αποτέλεσμα απόκρισης σε κάποιο ερέθισμα. Τα αποκρίσιμα πολυμερή αποσπών ιδιαίτερα το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας την τελευταία δεκαετία.

Μια ενδεχόμενη εφαρμογή των θερμοευαίσθητων πολυμερών είναι ως φορείς φαρμακευτικών ουσιών. Η μέχρι τώρα χορήγηση των φαρμάκων γινόταν με τέτοιο τρόπο ώστε αυτά κατανέμονταν τυχαία στον οργανισμό με αποτέλεσμα να μειώνεται η δράση τους και να υπάρχουν παρενέργειες από αυτήν. Τα δενδριτικά πολυμερή έχουν μελετηθεί ιδιαίτερα για τον σκοπό αυτό λόγω της ευελιξίας που υπάρχει ως προς την τροποποίηση των ομάδων τους και μεταξύ αυτών, η πολυ(αιθυλενιμίνη) λόγω χαμηλής τοξικότητας. Γενικότερα τα αποκρίσιμα πολυμερή και μεταξύ αυτών τα θερμοευαίσθητα, είναι ιδιαίτερα ελκυστικά για τέτοιες εφαρμογές καθώς μπορούν να συμμετέχουν ενεργά στην θεραπευτική διαδικασία. Χαρακτηριστικό παράδειγμα γραμμικών θερμοευαίσθητων πολυμερών που έχουν μελετηθεί σε σχέση με τις δυνατότητες τους ως φορείς φαρμάκων είναι το πολυ(*N*-ισοπροπυλακρυλαμίδιο) καθώς παρουσιάζει LCST σε κατάλληλη περιοχή.

Αντικείμενο της παρούσας εργασίας είναι η μελέτη παραγώγων υπερδιακλαδισμένης πολυ(αιθυλενιμίνης) (HPEI) που φέρουν ισοβουτυλαμιδικές ομάδες και εμφανίζουν θερμοευαίσθητες ιδιότητες. Σκοπός της εργασίας είναι η διερεύνηση της επίδρασης του βαθμού υποκατάστασης των δευτεροταγών αμινών του πολυμερούς HPEI στην κατώτερη κρίσιμη θερμοκρασία διάλυσης. Για το λόγο αυτό συντέθηκαν παράγωγα με διαφορετικό βαθμό υποκατάστασης των δευτεροταγών αμινών και πραγματοποιήθηκαν πειράματα θολοσιμετρίας και μετρήσεις δυναμικής σκέδασης φωτός σε υδατικά διαλύματα τους ως συνάρτηση

συγκεκριμένων παραμέτρων, όπως η συγκέντρωση πολυμερούς, φωσφορικών αλάτων, χλωριούχου νατρίου και το pH .

Ε. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5:

ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΛΥΤΕΣ

Η υπερδιακλαδισμένη πολυ(αιθυλενιμίνη) HPEI ($M_n = 5000$ g/mol) είναι προϊόν της Hyperpolymers GmbH. Το ισοβούτυλο χλωρίδιο (98%) είναι προϊόν της Sigma-Aldrich, ενώ η τριαιθυλαμίνη (TEA) και το υδατικό διάλυμα αμμωνίας είναι προϊόντα της Merck Schuchardt OHG. Το χλωροφόρμιο (CHCl_3), η μεθανόλη (MeOH) και το *N,N'*-διμεθυλοφορμαμίδιο (DMF) είναι προϊόντα της Fisher Scientific. Το ισοβουτυρικό οξύ, το διχλωρομεθάνιο (CH_2Cl_2) και το όξινο φωσφορικό νάτριο (Na_2HPO_4) είναι προϊόντα της Fluka, ενώ ο διαιθυλαιθέρας είναι της Panreac. Το δισόξινο φωσφορικό νάτριο (NaH_2PO_4) και το χλωριούχο νάτριο (NaCl) της Riedel-de Haen. Τα *N,N'*-δικυκλοεξυλοκαρβοδιϊμίδιο (DCC) και *N*-υδροξυ-ηλεκτραμίδιο (NHS) είναι προϊόντα της Aldrich. Η πυριδίνη είναι προϊόν της Carlo Erba, Divisione Chimica.

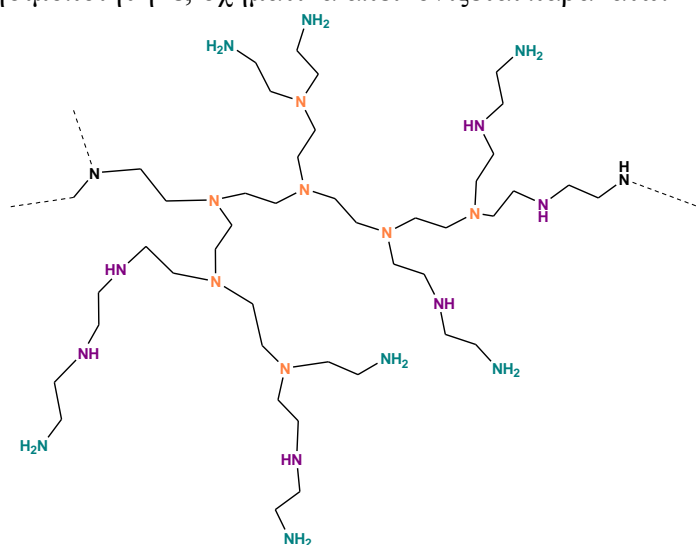
Οι μεμβράνες διαπίδυσης με μοριακό βάρος αποκοπής 1200 (dialysis tubes, molecular weight cut-off:1200) είναι προϊόν της Sigma-Aldrich. Η ιοντοεναλλακτική ρητίνη (Ion Exchanger) Amberlite MB-3 είναι της Merck.

Όλοι οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν αποστάζονται πριν τη χρήση: το διχλωρομεθάνιο (σ.ζ. 39,6 °C) σε ατμοσφαιρική πίεση, το χλωροφόρμιο (σ.ζ. 61,2 °C) παρουσία P_2O_5 σε ατμοσφαιρική πίεση, το *N,N'*-διμεθυλοφορμαμίδιο (σ.ζ. 153 °C) παρουσία BaO υπό κενό, η πυριδίνη (σ.ζ. 115,2 °C) παρουσία NaOH σε ατμοσφαιρική πίεση. Το χλωροφόρμιο και το *N,N'*-διμεθυλοφορμαμίδιο φυλάσσονται με μοριακά κόσκινα 4Å, ενώ η πυριδίνη φυλάσσεται με σφαιρίδια NaOH. Το νερό που χρησιμοποιείται σε όλη την πειραματική διαδικασία είναι καθαρό νερό τύπου II (pure Type II water).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΥΠΕΡΔΙΑΚΛΑΔΙΣΜΕΝΗΣ ΠΟΛΥ(ΑΙΘΥΛΕΝΙΜΙΝΗΣ) ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΕΙΣ ΘΕΡΜΟΕΥΑΙΣΘΗΤΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ

6.1 Χαρακτηρισμός υπερδιακλαδισμένης πολυ(αιθυλενιμίνης)

Η χημική δομή της εμπορικά διαθέσιμης υπερδιακλαδισμένης πολυ(αιθυλενιμίνης) (HPEI) που χρησιμοποιήθηκε, σχηματικά απεικονίζεται παρακάτω:



Πριν την έναρξη της συνθετικής διαδικασίας χαρακτηρίστηκε με φασματοσκοπία ^1H NMR και FTIR, ενώ με IG ^{13}C NMR βρέθηκε ότι η αναλογία πρωτοταγών, δευτεροταγών και τριτοταγών αμινομάδων στο μόριο είναι:

$$\text{NH}_2: \text{NH}: \text{N} = 37: 44: 35$$

Η τροποποίηση της υπερδιακλαδισμένης πολυ(αιθυλενιμίνης) έγινε με στόχο την εισαγωγή ισοβουτυλαμιδικών ομάδων μέσω αμιδικών δεσμών με τις πρωτοταγείς ή δευτεροταγείς αμινομάδες. Έτσι λοιπόν, 1 mol HPEI ισοδυναμεί με 37 mol

αμινομάδων όταν αναφερόμαστε στις πρωτοταγείς αμινομάδες, με 44 mol αμινομάδων όταν αναφερόμαστε στις δευτεροταγείς αμινομάδες και με 81 mol αμινομάδων όταν αναφερόμαστε συνολικά στις πρωτοταγείς και δευτεροταγείς αμινομάδες του μορίου. Η τροποποίηση του HPEI έλαβε χώρα με αντίδραση υποκατάστασης είτε επιλεκτικά στις πρωτοταγείς αμίνες είτε συνολικά στις πρωτοταγείς και δευτεροταγείς αμινομάδες.

6.2 Αντίδραση υποκατάστασης πρωτοταγών και δευτεροταγών αμινών της πολυ(αιθυλενιμίνης)

Η υποκατάσταση των πρωτοταγών και δευτεροταγών αμινών του HPEI έγινε μετά από την αντίδρασή του με ισοβούτυλο χλωρίδιο. Για τον σκοπό αυτό 1 g HPEI (ή 2×10^{-4} mol ή 0,016 mol αμινομάδων) ξηράθηκε υπό κενό για 24 ώρες και διαλύθηκε σε 35 mL χλωροφορμίου υπό ανάδευση. Ακολούθησε προσθήκη τριαιθυλαμίνης σε συγκέντρωση 5 φορές μεγαλύτερη από αυτήν των συνολικών πρωτοταγών και δευτεροταγών αμινομάδων (0,081 mol) του πολυμερούς για την διαμόρφωση βασικού περιβάλλοντος. Στο διάλυμα πραγματοποιήθηκε απαέρωση για την απομάκρυνση του οξυγόνου. Σε 2 mL χλωροφορμίου ή διχλωρομεθανίου διαλύθηκε το χλωρίδιο σε περίσσεια 10% επί της συγκέντρωσης των προς υποκατάσταση ομάδων του HPEI. Η προσθήκη του διαλύματος του χλωριδίου έγινε στους 0 °C στάγδην. Το μίγμα αφέθηκε στους 0 °C για 1 ώρα μετά την προσθήκη του χλωριδίου και στη συνέχεια, σε θερμοκρασία δωματίου τουλάχιστον για 4 ώρες, υπό ανάδευση και σε ατμόσφαιρα αδρανούς αερίου (αργού).

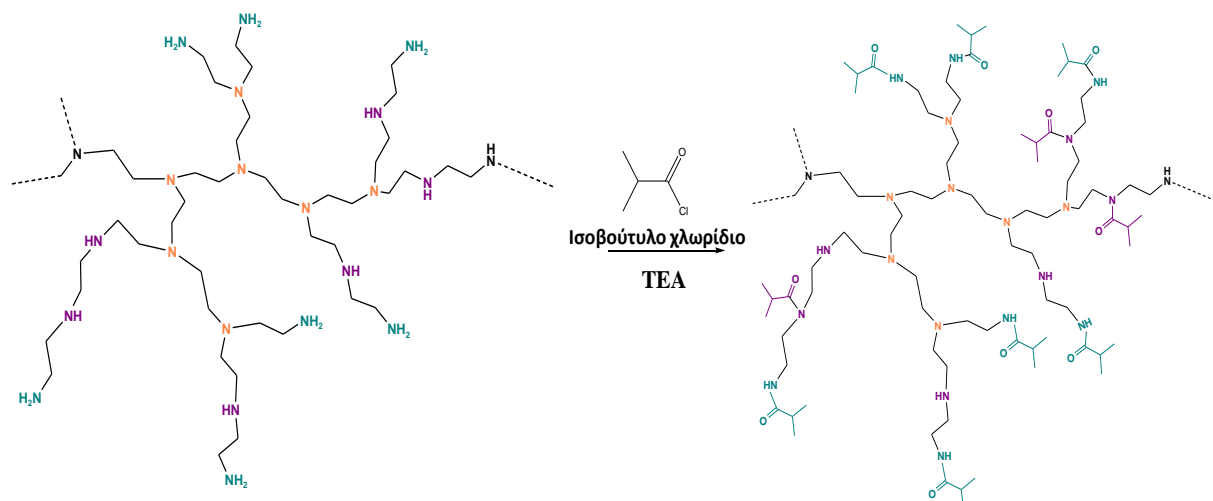
Η αντίδραση που λαμβάνει χώρα δίνεται στην Εικόνα 35.

Κατά την αντίδραση παράγεται υδροχλώριο το οποίο δεσμεύεται από την TEA προς σχηματισμό του υδροχλωρικού άλατος της τριαιθυλαμίνης και παρατηρείται με τη μορφή ιζήματος (Εικόνα 36). Η δέσμευση του υδροχλωρίου είναι απαραίτητη για την πρόοδο της αντίδρασης.

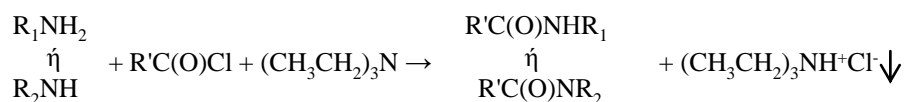
Με το πέρας της αντίδρασης, πραγματοποιήθηκε διήθηση για την απομάκρυνση του ιζήματος που σχηματίστηκε και το διήθημα εξατμίζεται μέχρι ξηρού. Το προκύπτων ίζημα ξηράθηκε υπό κενό και έπειτα διαλύθηκε σε νερό. Ακολούθησε κλασματοποίηση του με φυγοκέντριση για 45 λεπτά στους 4 °C στα 9000 gps και το υπερκείμενο υγρό αυτής εκ νέου φυγοκεντρίθηκε για 45 λεπτά στους 35 °C στα 10000 gps. Το υπερκείμενο υγρό της φυγοκέντρισης στους 35 °C τοποθετήθηκε στο εσωτερικό μεμβρανών διαπίδυσης για 4 ώρες, προκειμένου να απομακρυνθεί το υδροχλωρικό άλας της TEA και το τελικό προϊόν παραλήφθηκε μετά από λυοφιλίωση. Το ίζημα της φυγοκέντρισης στους 35 °C διαλύθηκε εν ψυχρώ, σε υδατικό διάλυμα αμμωνίας για 4 ώρες και στη συνέχεια φυγοκεντρίθηκε σε 9000 gps για 5 λεπτά στους 30 °C. Το ίζημα που προέκυψε, παραλήφθηκε μετά από ξήρανση.

Και τα δύο υλικά χαρακτηρίστηκαν με ^1H NMR, FTIR και IG ^{13}C NMR και προσδιορίστηκε ο βαθμός υποκατάστασης των πρωτοταγών και δευτεροταγών αμινών.

Με την διαδικασία αυτή συντέθηκαν τα παράγωγα HPEI 100-90, HPEI 100-50 και HPEI 100-40 στα οποία έχουν υποκατασταθεί πλήρως οι πρωτοταγείς αμίνες και κατά 90, 50 και 40% οι δευτεροταγείς, αντίστοιχα, με ισοβουτυλαμιδικές ομάδες.



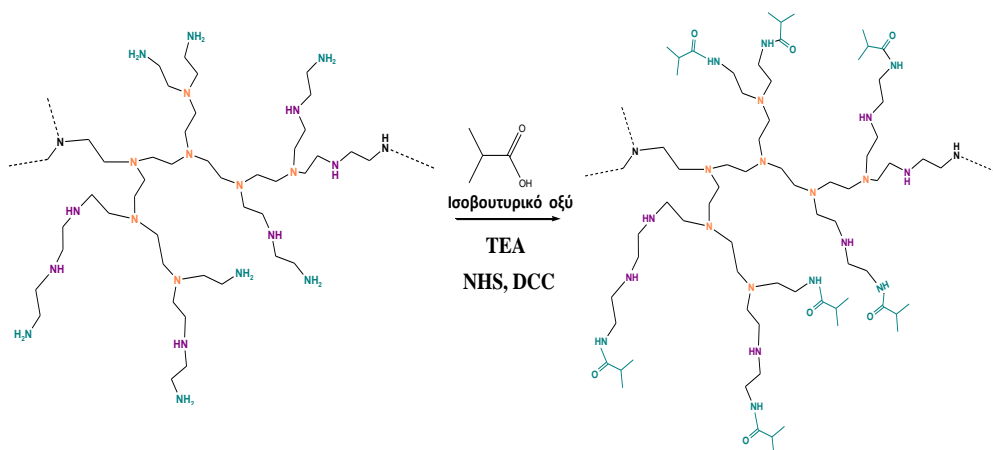
Εικόνα 35: Εισαγωγή των ισοβουτυλαμιδικών ομάδων στο HPEI μετά από αντίδραση με ισοβούτυλο χλωρίδιο.



Εικόνα 36: Σχηματισμός υδροχλωρικού άλατος της τριαιθυλαμίνης κατά την αντίδραση αμίνης με χλωρίδιο.

6.3 Αντίδραση υποκατάστασης πρωτοταγών αμινών της πολυ(αιθυλενιμίνης)

Η υποκατάσταση των πρωτοταγών αμινών του HPEI έγινε μετά από την αντίδρασή του με ισοβουτυρικό οξύ χρησιμοποιώντας ως αντιδραστήρια σύζευξης τα N,N' -δικυκλοεξυλοκαρβοϊμίδιο (DCC) και N -υδροξυ-ηλεκτριμίδιο (NHS) (Εικόνα 37).



Εικόνα 37: Εισαγωγή της ισοβουτυλαμιδικής ομάδας στην επιφάνεια του πολυμερούς με σχηματισμό αμιδικών δεσμών.

Σε 2 mL DMF διαλύθηκε ποσότητα ισοβουτυρικού οξέος σε περίσσεια 50% σε σχέση με την συγκέντρωση των προς υποκατάσταση ομάδων (0,011 mol). Προστέθηκε τριαιθυλαμίνη σε περίσσεια 50% σε σχέση με την συγκέντρωση των καρβοξυλικών ομάδων του οξέος (0,017 mol) για την διαμόρφωση βασικού περιβάλλοντος στους 0 °C. Αντίστοιχη ποσότητα DCC σε περίσσεια 20% σε σχέση με την συγκέντρωση των καρβοξυλικών ομάδων του οξέος (0,013 mol) διαλύθηκε σε 2 mL DMF και προστέθηκε στο διάλυμα του οξέος. Αφέθηκε υπό ανάδευση στους 0 °C σε περιβάλλον αδρανούς αερίου (αργού) για 2 ώρες. Στη συνέχεια, προστέθηκε η αντίστοιχη ποσότητα NHS σε περίσσεια 20% σε σχέση με την συγκέντρωση των καρβοξυλικών ομάδων του οξέος (0,014 mol) διαλυμένη σε 2 mL DMF. Αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες σε ατμόσφαιρα αδρανούς αερίου προκειμένου να φτιαχτεί ο ενεργοποιημένος ενδιάμεσος εστέρας.

Ακολούθως, 1 g HPEI (ή 2×10^{-4} mol) που είχε ξηραθεί υπό κενό για 24 ώρες, διαλύθηκε σε 35 mL ξηρής πυριδίνης.

Ακολούθησε διήθηση του διαλύματος του ενεργοποιημένου εστέρα για την απομάκρυνση της αδιάλυτης δικυκλοεξυλουρίας που παράχθηκε ως παραπροϊόν της αντίδρασης του οξέος με το DCC, και το διήθημα προστέθηκε στο διάλυμα HPEI/πυριδίνης. Αφέθηκε για 48 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου, υπό ανάδευση σε ατμόσφαιρα αδρανούς αερίου (αργού).

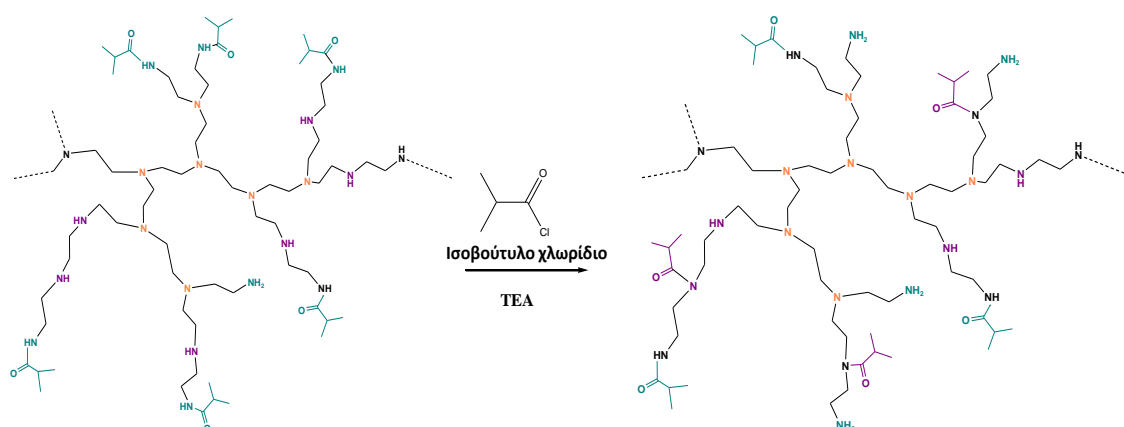
Ακολούθησε εξάτμιση των διαλυτών υπό κενό μέχρι ξηρού και διάλυση του στερεού σε μεθανόλη (2 mL). Το πολυμερές παραλήφθηκε μετά από καταβύθιση σε διαιθυλαιθέρα, συλλέχθηκε και ξηράθηκε. Στη συνέχεια, το στερεό διαλύθηκε στην ελάχιστη ποσότητα νερού και προστέθηκε περίσσεια τριαιθυλαμίνης με στόχο την πλήρη αποπρωτονίωση των αμινομάδων του δενδριτικού παραγώγου. Μετά από ανάδευση για 30 λεπτά τα σχηματιζόμενα άλατα απομακρύνθηκαν με την χρήση μεμβρανών διαπίδυσης σε H₂O/TEA για 4 ώρες και σε H₂O για 11 ώρες. Το δενδριτικό παράγωγο παραλήφθηκε μετά από λυοφιλίωση.

Η καθαρότητα του παραγώγου επιβεβαιώθηκε με ¹H NMR και FTIR, ενώ το ποσοστό υποκατάστασης προσδιορίστηκε με φασματοσκοπία και IG ¹³C NMR.

Με αυτήν την πειραματική διαδικασία παρασκευάστηκε το παράγωγο HPEI 100-0 στο οποίο έχουν υποκατασταθεί πλήρως οι πρωτοταγείς αμίνες με ισοβουτυλαμιδικές ομάδες.

6.4 Αντίδραση υποκατάστασης δευτεροταγών αμινών της πολυ(αιθυλενιμίνης)

Η σύνθεση του παραγώγου του HPEI με υποκατεστημένες πλήρως τις πρωτοταγείς αμινομάδες και τις δευτεροταγείς αμίνες κατά 70% με ισοβουτυλαμιδικές ομάδες (HPEI 100-70) πραγματοποιήθηκε με την αντίδραση του παραγώγου HPEI 100-0 με ισοβούτυλο χλωρίδιο (Εικόνα 38).



Εικόνα 38: Εισαγωγή της ισοβουτυλαμιδικής ομάδας στις δευτεροταγείς αμινομάδες του HPEI 100-0.

Για τον σκοπό αυτό 0,2 g παραγώγου HPEI 100-0 ($2,6 \times 10^{-5}$ mol, $M_n = 7660$ g/mol) ξηράθηκε υπό κενό για 24 ώρες και διαλύθηκε σε 35 mL DMF υπό ανάδευση. Ακολούθησε προσθήκη της τριαιθυλαμίνης σε συγκέντρωση τουλάχιστον ίση με αυτήν των δευτεροταγών αμινομάδων (0,001 mol) του πολυμερούς για την διαμόρφωση βασικού περιβάλλοντος. Στο διάλυμα πραγματοποιήθηκε απαέρωση για την απομάκρυνση του οξυγόνου. Σε 2 mL DMF διαλύθηκε ποσότητα ισοβούτυλο χλωριδίου σε περίσσεια 10% επί της συγκέντρωσης των προς υποκατάσταση δευτεροταγών αμινομάδων (0,001 mol). Η προσθήκη του διαλύματος του χλωριδίου έγινε στους 0 °C στάγδην. Το μίγμα αφέθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 4 ώρες, υπό ανάδευση και σε ατμόσφαιρα αδρανούς αερίου (αργού).

Στη συνέχεια, μετά από διήθηση, παραλήφθηκε το διήθημα και ακολούθησε καταβύθιση του προϊόντος σε περίσσεια διαιθυλαιθέρα, συλλογή με φυγοκέντριση και ξήρανση. Ακολούθως το προκύπτον πολυμερές διαλύθηκε στην ελάχιστη ποσότητα H₂O και καταβυθίστηκε εκ νέου με διάλυμα φωσφορικών αλάτων NaH₂PO₄-Na₂HPO₄ συγκέντρωσης 1M. Το ίζημα παραλήφθηκε μετά από φυγοκέντριση για 20 λεπτά στα 9000 rpm στους 37 °C και αφού διαλύθηκε στην

ελάχιστη ποσότητα νερού, τοποθετήθηκε σε μεμβράνες διαπίδυσης για περίπου 3 ώρες. Στη συνέχεια καθαρίστηκε περαιτέρω με τη χρήση ιοντοεναλλακτικής ρητίνης (Amberlite MB-3) για την απομάκρυνση τυχόν ιόντων, π.χ. φωσφορικών που έχουν δεσμευθεί στις τριτοταγείς αμινομάδες του HPEI. Το τελικό πολυμερές παραλήφθηκε μετά από λυοφιλίωση.

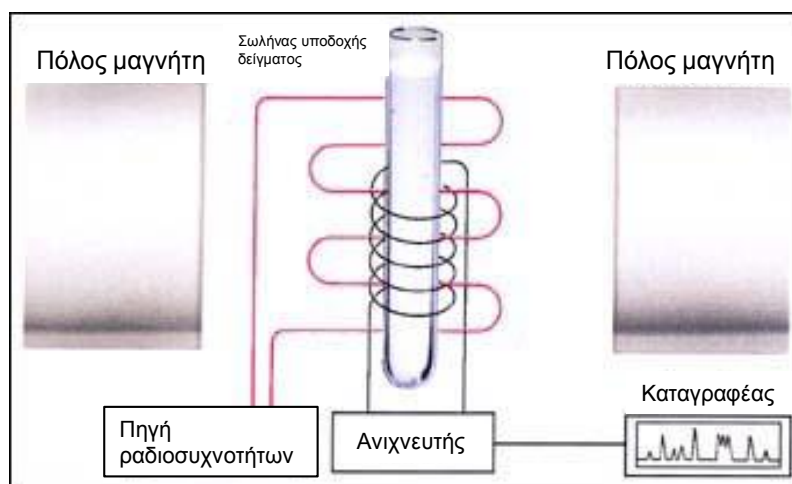
Η καθαρότητα του παραγώγου HPEI 100-70 επιβεβαιώθηκε με φασματοσκοπίες ^1H NMR, FTIR ενώ τα ποσοστά υποκατάστασης προσδιορίστηκαν με IG ^{13}C NMR.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7:

ΜΕΘΟΔΟΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ ΠΟΛΥ(ΑΙΘΥΛΕΝΙΜΙΝΩΝ)

7.1 Φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού πρωτονίου

Ο χαρακτηρισμός των υποκατεστημένων παραγώγων που παρασκευάστηκαν, καθώς και η καθαρότητά τους στα διάφορα στάδια απομόνωσης πραγματοποιείται, αρχικά, με φασματοσκοπία ^1H NMR σε διαλύτη D_2O ή CDCl_3 , χρησιμοποιώντας το φασματόμετρο NMR BRUKER AVANCE DRX 500 MHz που λειτουργεί στα 500 MHz. Με την φασματοσκοπία NMR είναι δυνατή η ταυτοποίηση της δομής οργανικών ενώσεων καθώς και το «χημικό περιβάλλον» των πυρήνων στα μόρια των χημικών ενώσεων. Οι χημικές μετατοπίσεις δίνονται σε ppm. Η χρησιμοποιούμενη πειραματική διάταξη φαίνεται στην Εικόνα 39:



Εικόνα 39: Πειραματική διάταξη NMR.

Σε μια τυπική μέτρηση, διαλύουμε περίπου 10 mg πολυμερούς σε 0,5 mL D_2O ή CDCl_3 , και λαμβάνουμε το φάσμα.

7.2 Φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού άνθρακα αντίστροφης εισόδου

Ο προσδιορισμός της υποκατάστασης των πρωτοταγών και των δευτεροταγών αμινομάδων έγινε με λήψη φασμάτων IG ^{13}C NMR σε διαλύτη D_2O ή CDCl_3 , χρησιμοποιώντας το φασματόμετρο NMR BRUKER AVANCE III 250 MHz που λειτουργεί στα 62,9 MHz και εφαρμόζοντας το μικροπρόγραμμα INVGATE.AU της BRUKER. Οι χημικές μετατοπίσεις δίνονται σε ppm.

Σε μια τυπική μέτρηση, διαλύουμε περίπου 25 mg πολυμερούς σε 0,5 mL D_2O ή CDCl_3 , και λαμβάνουμε το φάσμα.

7.3 Φασματοσκοπία υπερύθρου με μετασχηματισμό Fourier

Ο χαρακτηρισμός και η καθαρότητα των παραγώγων επιβεβαιώθηκε επίσης και με τη λήψη φασμάτων FTIR σε φασματόμετρο Thermo Nicolet 6700 εξοπλισμένο με κρύσταλλο διαμαντιού (Smart OrbitTM, Thermo Electron Corporation) με την τεχνική αποσβενύμενης ολικής ανάκλασης (attenuated total reflection, ATR). Με την φασματοσκοπία υπερύθρου είναι δυνατή η ταυτοποίηση της δομής μιας ένωσης μέσω του δακτυλικού αποτυπώματος.

Κάθε δείγμα σαρώνεται 32 φορές στα 400-4000 cm^{-1} και το τελικό φάσμα προκύπτει από τον μέσο όρο τους σαν μεταβολή της διαπερατότητας. Η διαχωριστική ικανότητα είναι 4 cm^{-1} .

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8:

ΘΕΡΜΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΕ ΥΔΑΤΙΚΑ ΔΙΑΛΥΜΑΤΑ

Η κατώτερη κρίσιμη θερμοκρασία διάλυσης (LCST) των παραγώγων που συντέθηκαν, σε υδατικά διαλύματα μελετήθηκε με μετρήσεις διαπερατότητας φωτός συναρτήσει της θερμοκρασίας και με δυναμική σκέδαση φωτός.

8.1 Προσδιορισμός κατώτερης κρίσιμης θερμοκρασίας διάλυσης με μετρήσεις θολοσιμετρίας

Η θολοσιμετρία αποτελεί μια φωτομετρική μέθοδο μέσω της οποίας είναι δυνατός ο προσδιορισμός του σημείου θόλωσης-διαχωρισμού φάσεων ενός διαλύματος μέσω μετρήσεων απορρόφησης της ακτινοβολίας στην περιοχή UV-Vis ως συνάρτηση της θερμοκρασίας. Η θολοσιμετρική συμπεριφορά των υδατικών διαλυμάτων πολυμερών παρέχει σημαντικές πληροφορίες για το σημείο κατώτερης κρίσιμης θερμοκρασίας διάλυσης (LCST).

Ο προσδιορισμός της LCST των υδατικών διαλυμάτων των πολυμερών που συντέθηκαν έγινε με μετρήσεις διαπερατότητας ακτινοβολίας μονής δέσμης UV-Vis συναρτήσει της θερμοκρασίας. Οι μετρήσεις ελήφθησαν σε φασματοφωτόμετρο Jasco J-715 (Japan Spectroscopic co., Jasco) εφοδιασμένο με αυτοματοποιημένο σύστημα ελέγχου θερμοκρασίας τύπου Peltier (Jasco PTC 348). Η μέθοδος μας επιτρέπει τον ακριβή προσδιορισμό της θερμοκρασίας έναρξης της μετάπτωσης και την εξαγωγή έμμεσων συμπερασμάτων για την επίδραση που έχει σε αυτήν η μεταβολή του βαθμού υποκατάστασης των δευτεροταγών αμινομάδων του πολυμερούς, η συγκέντρωση του πολυμερούς, των φωσφορικών αλάτων και του NaCl, καθώς και η μεταβολή του pH.

Τα φάσματα ελήφθησαν με μετρήσεις διαπερατότητας φωτός στα 500 nm και η διάταξη ρυθμίστηκε ώστε ο ρυθμός μεταβολής της θερμοκρασίας να είναι $60\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$, ο χρόνος απόκρισης 16 s, η διαχωριστική ικανότητα $0,2\text{ }^{\circ}\text{C}$ και το εύρος σάρωσης μεταξύ $5\text{-}85\text{ }^{\circ}\text{C}$ αναλόγως για κάθε δείγμα. Το μήκος κύματος της οπτικής διαδρομής της κυψελίδας χαλαζία είναι 0,1 cm.

Για την λήψη μιας τυπικής μέτρησης εισάγονται 300 μL διαλύματος πολυμερούς στην κυψελίδα χαλαζία, ενώ η επεξεργασία των φασμάτων γίνεται με το λογισμικό Origin της Microcal.

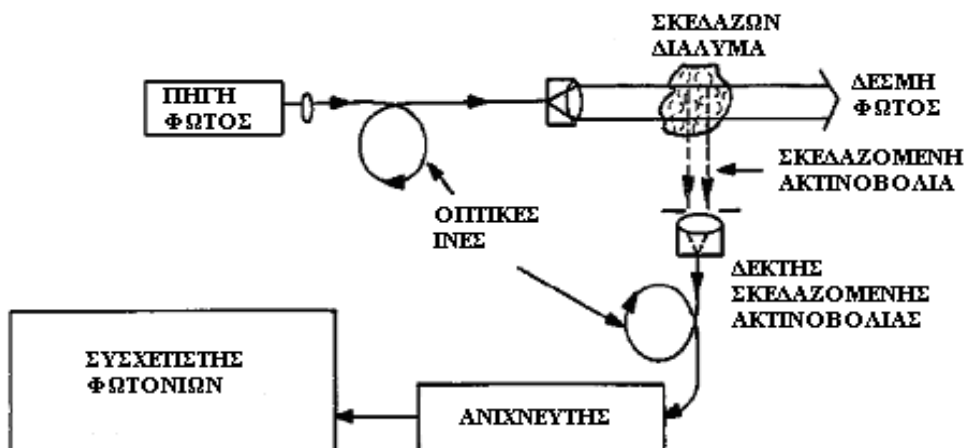
8.2 Μελέτη με δυναμική σκέδαση φωτός

Η κατανομή μεγεθών των σωματιδίων των πολυμερών που σχηματίζονται σε θερμοκρασίες μεγαλύτερες της LCST ως συνάρτηση της θερμοκρασίας προσδιορίστηκαν από μετρήσεις Δυναμικής Σκέδασης Φωτός.

Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε συσκευή Axios-EX 150 της Triton Hellas με πηγή laser He-Ne ισχύος 30 mW με εκπομπή στα 658 nm. Ως ανιχνευτής χρησιμοποιήθηκε φωτοδίοδος τύπου Avalance στις 90° ως προς την προσπίπτουσα ακτινοβολία. Οι μετρήσεις επεξεργάστηκαν χρησιμοποιώντας το μαθηματικό αλγόριθμο CONTIN.

Σε μια τυπική μέτρηση, χρησιμοποιούμε 250 μ L διαλύματος πολυμερών με διαφορετικές συγκεντρώσεις σε NaCl ή φωσφορικά άλατα και γίνονται μετρήσεις της κατανομής μεγεθών των συσσωματωμάτων που σχηματίζονται σε συνάρτηση με την θερμοκρασία.

Η χρησιμοποιούμενη πειραματική διάταξη απεικονίζεται στην Εικόνα 40.



Εικόνα 40: Πειραματική διάταξη δυναμικής σκέδασης φωτός.

ΣΤ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9:

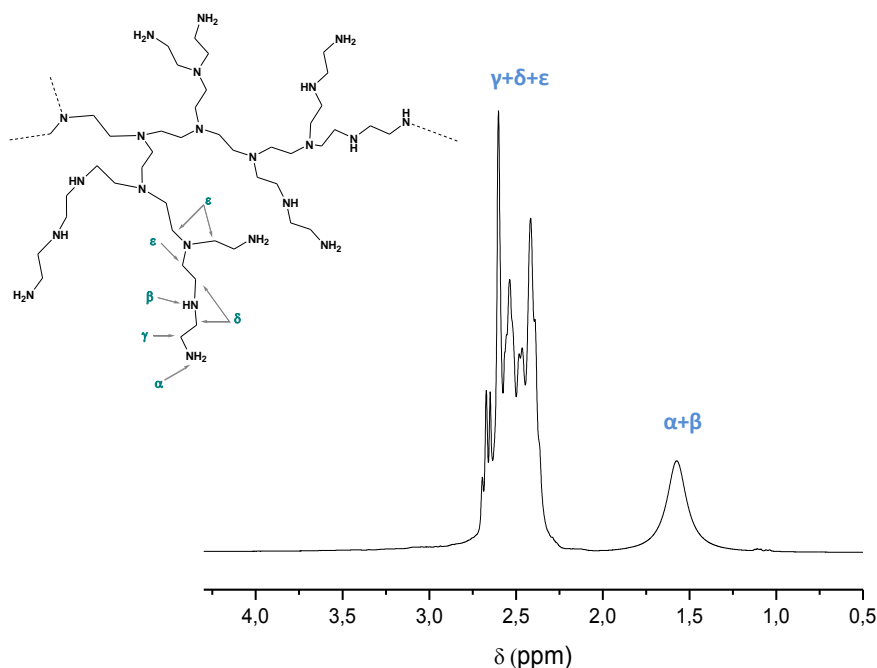
ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ

ΥΠΕΡΔΙΑΚΛΑΔΙΣΜΕΝΗΣ

ΠΟΛΥ(ΑΙΘΥΛΕΝΙΜΙΝΗΣ)

Ένα από τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα των δενδριτικών πολυμερών είναι η μεγάλη συγκέντρωση των δραστικών ομάδων τόσο στο εσωτερικό όσο και στην περιφέρεια του μορίου (τελικές ή επιφανειακές ομάδες). Συγκεκριμένα, στην δομή της υπερδιακλαδισμένης πολυ(αιθυλενιμίνης) οι ομάδες αυτές είναι αμίνες, τριτοταγείς ή δευτεροταγείς στο εσωτερικό του μορίου και πρωτοταγείς την περιφέρειά του. Ο χαρακτηρισμός του αρχικού πολυμερούς HPEI πραγματοποιήθηκε με φασματοσκοπία ^1H NMR και IG ^{13}C NMR.

Στο σχετικό φάσμα ^1H NMR σε CDCl_3 (Εικόνα 41) [1,2] παρατηρούμε την εμφάνιση ευρείας κορυφής στα 1,57 ppm ενδεικτική των πρωτονίων των αμινομάδων του πολυμερούς και την πολλαπλή κορυφή στα 2,25-2,80 ppm που αποδίδεται στα πρωτόνια των μεθυλενίων του σκελετού. Οι σχετικές χημικές μετατοπίσεις είναι: ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ , (ppm)= α, β : 1,57 και γ, δ, ϵ : 2,25-2,80.

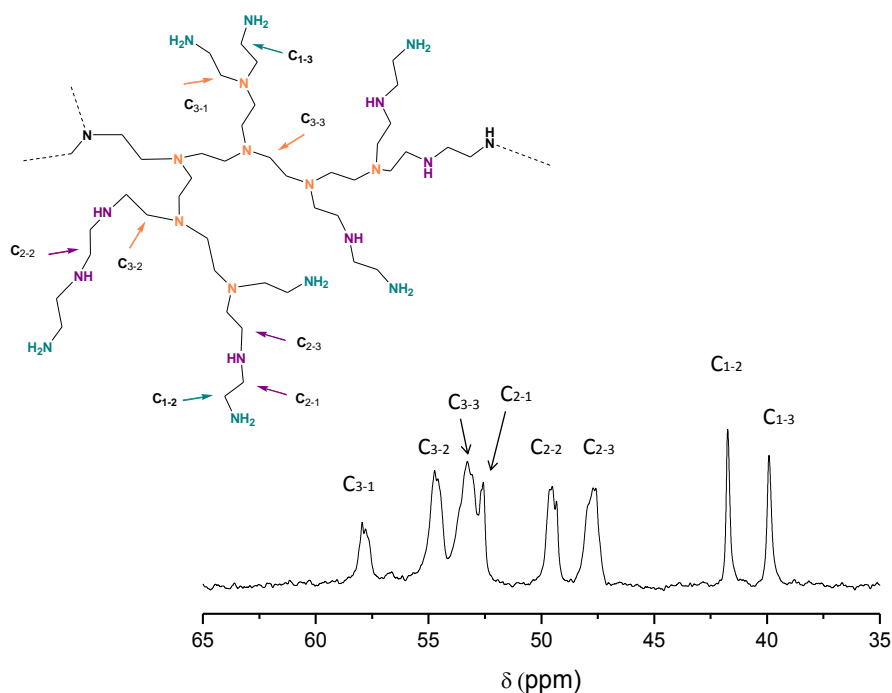


Εικόνα 41: HPEI και το αντίστοιχο φάσμα ^1H NMR σε CDCl_3

Για τον προσδιορισμό του αριθμού των πρωτοταγών, δευτεροταγών και τριτοταγών αμινομάδων του μορίου, καθώς και την μεταξύ τους αναλογία πραγματοποιήθηκε ο χαρακτηρισμός του πολυμερούς με φασματοσκοπία IG ^{13}C NMR. Οι σχετικές χημικές μετατοπίσεις είναι:

^{13}C NMR (62,9MHz, CDCl_3) δ , (ppm)= C_{1-3} : 39,9, C_{1-2} : 41,7 C_{2-3} : 47,6, C_{2-2} : 49,5, C_{2-1} : 52,6, C_{3-3} : 53,3, C_{3-2} : 54,7 και C_{3-1} : 57,9.

Οι κορυφές του φάσματος αποδίδονται στους άνθρακες του μορίου [1-5] όπως φαίνεται στην Εικόνα 42:



Εικόνα 42: Δομή και IG ^{13}C NMR φάσμα του HPEI σε CDCl_3 .

Η ολοκλήρωση των κορυφών από τους άνθρακες δίπλα σε πρωτοταγείς αμινομάδες είναι:

$$I (\text{C}_{1-2} + \text{C}_{1-3})$$

Η ολοκλήρωση των κορυφών από τους άνθρακες δίπλα σε δευτεροταγείς αμινομάδες είναι:

$$I (\text{C}_{2-1} + \text{C}_{2-2} + \text{C}_{2-3})$$

Η ολοκλήρωση των κορυφών από τους άνθρακες δίπλα σε τριτοταγείς αμινομάδες είναι:

$$I (\text{C}_{3-1} + \text{C}_{3-2} + \text{C}_{3-3})$$

Επιπλέον, από την δομή του HPEI παρατηρούμε ότι σε κάθε πρωτοταγή, δευτεροταγή και τριτοταγή αμινομάδα υπάρχουν αντίστοιχα ένα, δύο και τρία άτομα άνθρακα. Έτσι, καθώς το εμβαδόν που περικλείει κάθε κορυφή ενός φάσματος NMR είναι

ανάλογο προς τον αριθμό των πυρήνων στους οποίους οφείλεται [6] η αναλογία των πρωτοταγών δευτεροταγών και τριτοταγών αμινών προκύπτει από την σχέση:

$$NH_2:NH:N = I(C_{1-2} + C_{1-3}) : \frac{I(C_{2-1} + C_{2-2} + C_{2-3})}{2} : \frac{I(C_{3-1} + C_{3-2} + C_{3-3})}{3} \quad (1)$$

Από την δομή του πολυμερούς προκύπτει ότι το πλήθος των ανθράκων C_{2-1} είναι ίσο με το πλήθος των C_{1-2} , άρα οι αντίστοιχες κορυφές θα έχουν ίδιο εμβαδόν:

$$I(C_{2-1}) = I(C_{1-2})$$

Επίσης:

$$I(C_{3-2} + C_{3-3}) = I(C_{3-2} + C_{3-3} + C_{2-1}) - I(C_{2-1})$$

Με αντικατάσταση στην (1) προκύπτει τελικά ότι:

$$NH_2:NH:N = I(C_{1-2} + C_{1-3}) : \frac{I(C_{1-2} + C_{2-2} + C_{2-3})}{2} : \frac{I(C_{3-1}) + I(C_{3-2} + C_{3-3} + C_{2-1}) - I(C_{1-2})}{3}$$

Για το HPEI έχουμε τα στοιχεία του Πίνακα 2:

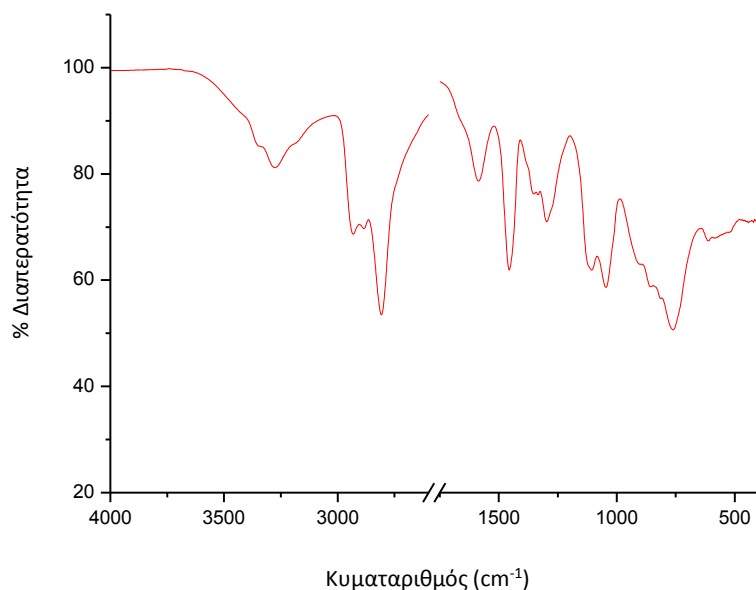
Πίνακας 2: Ολοκληρώσεις των κορυφών των ανθράκων του HPEI από το φάσμα IG ^{13}C NMR και προσδιορισμός της αναλογίας των πρωτοταγών, δευτεροταγών και τριτοταγών αμινομάδων.

$I(C_{1-2})$	$I(C_{1-3})$	$I(C_{2-3})$	$I(C_{2-2})$	$I(C_{3-2} + C_{3-3} + C_{2-1})$	$I(C_{3-1})$
1,30	1,36	2,56	2,04	7,60	1,00
$NH_2:NH:N = 1,1:1,2:1,0$					

Το πολυμερές που χρησιμοποιούμε έχει $M_n = 5000$ g/mol και το επαναλαμβανόμενο δομικό στοιχείο θεωρούμε ότι είναι το $-CH_2-NH-CH_2-$ ($MB=43$ g/mol). Συνεπώς ο αριθμός των επαναλαμβανόμενων δομικών στοιχείων, υπολογίζεται ως $\frac{5000}{43} = 116$, και άρα το πλήθος των πρωτοταγών, δευτεροταγών και τριτοταγών αμινομάδων ανά μόριο πολυμερούς είναι:

$$NH_2:NH:N = 37:44:35$$

Το HPEI χαρακτηρίστηκε και με φασματοσκοπία υπερύθρου FTIR στα $4000-400$ cm^{-1} , δίνοντας μας το φάσμα της Εικόνας 43:



Εικόνα 43: Φάσμα υπερύθρου του ΗΡΕΙ.

Η απόδοση των κορυφών του φάσματος έγινε με βάση την βιβλιογραφία [7-12] και συνοψίζεται στον Πίνακα 3:

Πίνακας 3: Χαρακτηριστικές δονήσεις των ομάδων του ΗΡΕΙ.

Απόδοση κορυφής	Κυματαριθμός (cm ⁻¹)	Βιβλιογραφία
Δόνηση τάσης πρωτοταγών αμινών αντισυμμετρική	3339	[7-10]
Δόνηση τάσης πρωτοταγών αμινών συμμετρική	3276	[7-10]
Υπέρτονη της δόνησης κάμψης NH ₂ , ώμος	3200	[7,8,9,11]
Δόνηση τάσης NH δευτεροταγών αμινών	3276	[7,8]
Δόνηση τάσης CH ₂ , συμμετρική	2930	[7,9,10,11]
Δόνηση τάσης CH ₂ , αντισυμμετρική	2881, 2812	[7,9,10,11]
Δόνηση κάμψης πρωτοταγών αμινών	1584	[7,8,10,12]
Δόνηση κάμψης CH ₂	1458	[7,9,10,11,12]
Δόνηση σείσης CH ₂	1296	[11]
Δόνηση τάσης C-N, αντισυμμετρική	1109	[7,9,11,12]
Δόνηση τάσης C-N, συμμετρική	1045	[7,9,11,12]
Δόνηση αιώρησης CH ₂	760	[9]

Το φάσμα υπερύθρου του ΗΡΕΙ εμφανίζει κορυφές που είναι χαρακτηριστικές των κύριων ομάδων του [12]. Ξεκινώντας από τις χαρακτηριστικές κορυφές των αλκανίων, στα 2930, 2881 και 2812 cm⁻¹ συναντάμε την δόνηση τάσης της ομάδας CH₂, από τις οποίες η πρώτη αφορά την συμμετρική και οι υπόλοιπες την αντισυμμετρική. Στην περιοχή των 1460 cm⁻¹ του υπερύθρου παρατηρούνται οι απορροφήσεις των CH₂, λόγω της αντισυμμετρικής δόνησης κάμψης των υδρογόνων

και στο φάσμα μας αυτό αντιστοιχεί στην κορυφή των 1458 cm^{-1} . Οι δονήσεις σείσης και οι δονήσεις αιώρησης των CH_2 δίνουν κορυφή στα 1296 και 760 cm^{-1} αντίστοιχα.

Στο φάσμα υπερύθρου της Εικόνας 43 οι πρωτοταγείς αμίνες αναγνωρίζονται από την παρουσία δύο κορυφών απορρόφησης στην περιοχή της δόνησης τάσης του δεσμού NH ($3500\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$), λόγω συμμετρικής και αντισυμμετρικής δόνησης των ατόμων υδρογόνου [7]. Στο φάσμα μας, παρατηρούνται η αντισυμμετρική και η συμμετρική δόνηση των πρωτοταγών αμιμών στα 3339 cm^{-1} και 3276 cm^{-1} αντίστοιχα. Ο ώμος στα 3200 cm^{-1} αποτελεί μια υπέρτονη της δόνησης κάμψης των πρωτοταγών αμιμών στα 1584 cm^{-1} . Αντίστοιχα, η δόνηση τάσης NH στις δευτεροταγείς αμίνες εμφανίζεται στα 3276 cm^{-1} . Χαρακτηριστικές των αλειφατικών αμιμών είναι και οι δονήσεις τάσης του δεσμού C-N που σύμφωνα με την βιβλιογραφία είναι στην περιοχή των $1220\text{-}1020\text{ cm}^{-1}$ [7] και στο φάσμα μας εμφανίζονται στα 1109 (αντισυμμετρική δόνηση τάσης) και 1045 cm^{-1} (συμμετρική δόνηση τάσης).

Βιβλιογραφία 9^ο Κεφαλαίου

1. Antonietti L., Aymonier C., Schlotterbeck U., Garamus V. M., Maksimova T., Richtering W., Mecking S., “Core-Shell-Structured Highly Branched Poly(ethylenimine amide)s: Synthesis and Structure”, *Macromolecules*, 38 (2005) 5914-5920.
2. Idris S. A., Mkhathresh O. A., Heatley F., “Assignment of ¹H NMR spectrum and investigation of oxidative degradation of poly(ethylenimine) using ¹H and ¹³C 1-D and 2-D NMR”, *Polymer International*, 55 (2006) 1040-1048.
3. Griffiths P.C., Paul A., Fallis I.A., Wellappili C., Murphy D.M., Jenkins R., Waters S.J., Nilmini R., Heenan R.K., King S.M., “Derivatizing weak polyelectrolytes—Solution properties, self-aggregation, and association with anionic surfaces of hydrophobically modified poly(ethylene imine)”, *Journal of Colloid and Interface Science*, 314 (2007) 460-469.
4. Cao X., Li Z., Song X., Cui X., Cao P., Liu H., Cheng F., Chen Y., “Core-shell type multiarm star poly(ϵ -caprolactone) with high molecular weight hyperbranched polyethylenimine as core: Synthesis, characterization and encapsulation properties”, *European Polymer Journal*, 44 (2008) 1060-1070.
5. Liu H., Shen Z., Stiriba S.-E., Chen Y., Zhang W., Wei L., *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*, 44 (2006) 4165.
6. Οξενκιουν- Πετροπούλου Μ., “Φυσικές Μέθοδοι Ανάλυσης: Φασματομετρικές Μέθοδοι”, Εκδόσεις Συμμετρία, Αθήνα 2006.
7. Bellami L.J., “The Infra-red Spectra of Complex Molecules”, John Wiley and Sons, Inc., 1966 .
8. Harris C.S., Esher M.A., Shriver D.F., “Ionic Conductivity in Branched Polyethylenimine-Sodium Trifluoromethanesulfonate Complexes. Comparisons to Analogous Complexes Made with Linear Polyethylenimine”, *Macromolecules*, 20 (8) (1987).
9. Arkas M., Tsiourvas D., “Organic/inorganic hybrid nanospheres based on hyperbranched poly(ethyleneimine) encapsulated into silica for the sorption of toxic metal ions and polycyclic aromatic hydrocarbons from water”, *Journal of Hazardous Materials*, 170 (2009) 35-42.
10. Yemul O., Imae T., “Synthesis and characterization of poly(ethyleneimine) dendrimers”, *Colloid Polymer Science*, (2008) 286:747-752.
11. Spell H.L., “Determination of Piperazine Rings in Ethyleneamines, Poly(Ethyleneamine) and Polyethylenimine by Infrared Spectrometry”, *Analytical Chemistry*, 41 (7) (1969).
12. Yang T., Hussain A., Bai S., Khalil I. A., Harashima H., Ahsan F., “Positively charged polyethylenimines enhance nasal absorption of the negatively charged drug, low molecular weight heparin”, *Journal of Controlled Release*, 115 (2006) 289-297.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10: ΣΥΝΘΕΣΕΙΣ ΚΑΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΘΕΡΜΟΕΥΑΙΣΘΗΤΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΠΟΛΥ(ΑΙΘΥΛΕΝΙΜΙΝΗΣ)

10.1 Συνθέσεις θερμοευαίσθητων παραγώγων πολυ(αιθυλενιμίνης)

Στην πειραματική διαδικασία της σύνθεσης χρησιμοποιήθηκαν τρεις πορείες.

Η πρώτη πορεία, αφορά την εισαγωγή της ισοβουτυλαμιδικής ομάδας στις πρωτοταγείς και δευτεροταγείς αμινομάδες της υπερδιακλαδισμένης πολυ(αιθυλενιμίνης), η οποία πραγματοποιήθηκε σε ένα στάδιο αντιδρώντας την HPEI με το ισοβούτυλο χλωρίδιο, παρουσία τριαιθυλαμίνης.

Στην δεύτερη πορεία, η εισαγωγή της λειτουργικής ομάδας έγινε με την δημιουργία αμιδικού δεσμού μεταξύ της καρβοξυλικής ομάδας του ισοβουτυρικού οξέος και των πρωτοταγών αμινομάδων του HPEI με τη χρήση *N,N'*-δικυκλοεξυλοκαρβοδιϊμίδιου (DCC) και *N*-υδροξυ-ηλεκτραμιδίου (NHS) ως αντιδραστηρίων σύζευξης, τα οποία επιτρέπουν τον σχηματισμό ενός ενδιάμεσου ενεργοποιημένου εστέρα και την ακόλουθη αμινόλυσή του.

Τέλος, η τρίτη πορεία που χρησιμοποιήθηκε αφορά την εισαγωγή της ισοβουτυλαμιδικής ομάδας στις δευτεροταγείς αμινομάδες του παραγώγου του HPEI που παρασκευάστηκε κατά την δεύτερη πορεία, μετά από αντίδραση του με το ισοβούτυλο χλωρίδιο, παρουσία τριαιθυλαμίνης.

Από την αντίδραση του HPEI με το ισοβούτυλο χλωρίδιο παράχθηκαν παράγωγα με υποκατεστημένες πλήρως τις πρωτοταγείς αμινομάδες και σε διάφορα ποσοστά υποκατάσταση στις δευτεροταγείς αμινομάδες (90, 50 και 40%, τα HPEI 100-90, HPEI 100-50 και HPEI 100-40 αντίστοιχα). Από την αντίδραση του HPEI με το ισοβουτυρικό οξύ παράχθηκε το παράγωγο του HPEI με πλήρως υποκατεστημένες τις πρωτοταγείς ομάδες (HPEI 100-0). Το παράγωγο HPEI 100-0 αντέδρασε με ισοβούτυλο χλωρίδιο και έδωσε το παράγωγο του HPEI με πλήρως υποκατεστημένες τις πρωτοταγείς αμινομάδες και 70% υποκατεστημένες τις δευτεροταγείς (HPEI 100-70).

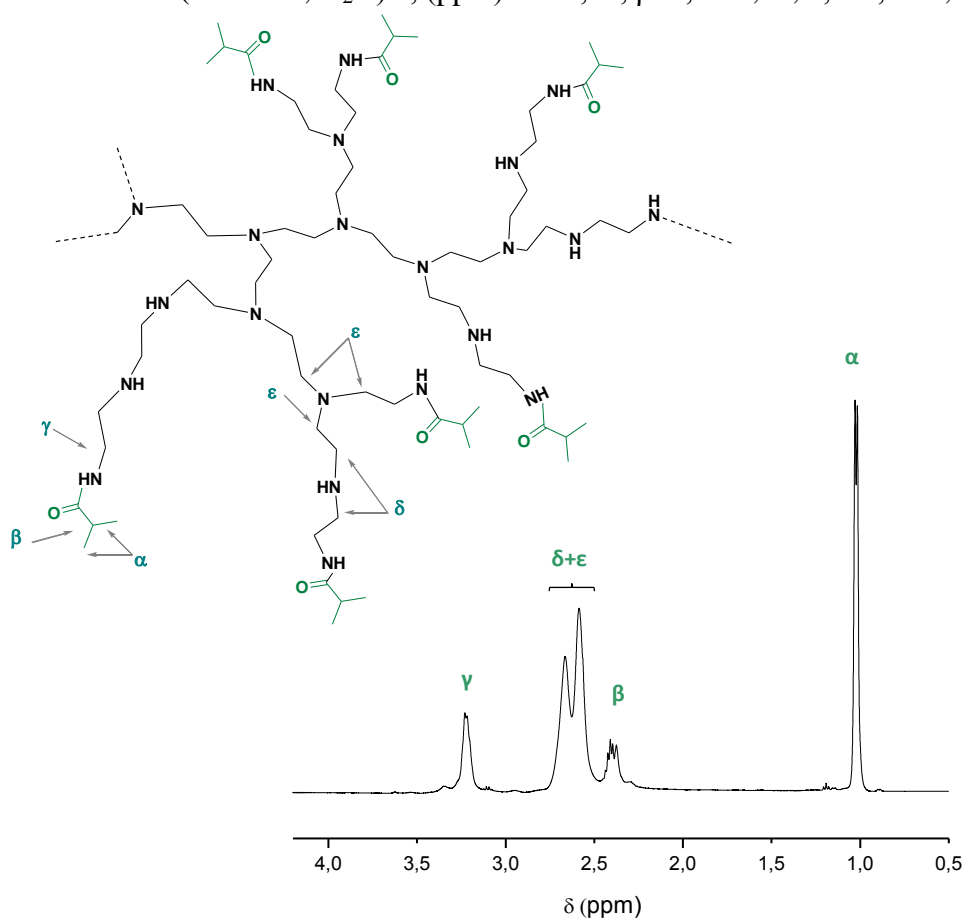
Η εισαγωγή της ισοβουτυλαμιδικής ομάδας σε όλες τις περιπτώσεις επιβεβαιώθηκε με φασματοσκοπία ^1H NMR και FTIR, ενώ το ποσοστό υποκατάστασης προσδιορίστηκε με IG ^{13}C NMR.

10.2. Χαρακτηρισμός παραγώγων με φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού πρωτονίου

Η εισαγωγή της ισοβουτυλαμιδικής ομάδας στα πολυμερή που συντέθηκαν, πιστοποιήθηκε αρχικώς με φασματοσκοπία ^1H NMR.

Στην Εικόνα 44 που ακολουθεί φαίνεται η δομή του παραγώγου HPEI 100-0 καθώς και το αντίστοιχο φάσμα ^1H NMR. Συγκεκριμένα, παρατηρείται μία νέα κορυφή στα 1,03 ppm που αντιστοιχεί στα μεθυλικά πρωτόνια των ισοβουτυλαμιδικών ομάδων (α) [1], ενώ στα 2,30-2,45 ppm εμφανίζεται το σήμα των μεθινικών πρωτονίων των ισοβουτυλαμιδικών ομάδων (β). Παρατηρείται, επίσης, μια νέα κορυφή στα 3,22 ppm, η οποία αποδίδεται στα μεθυλενικά πρωτόνια που γειτονεύουν με τον αμιδικό δεσμό (γ) [1]. Οι κορυφές αυτές πιστοποιούν την εισαγωγή της ισοβουτυλαμιδικής ομάδας στο μόριο του HPEI. Στα 2,45-2,78 εμφανίζεται το σήμα των μεθυλενικών πρωτονίων του σκελετού του HPEI (δ, ϵ) [1].

Οι τιμές των χημικών μετατοπίσεων για το παράγωγο HPEI 100-0 είναι: ^1H NMR (500MHz, D_2O) δ , (ppm) = α : 1,03, β : 2,30-2,45, δ, ϵ : 2,45-2,78, γ : 3,22.

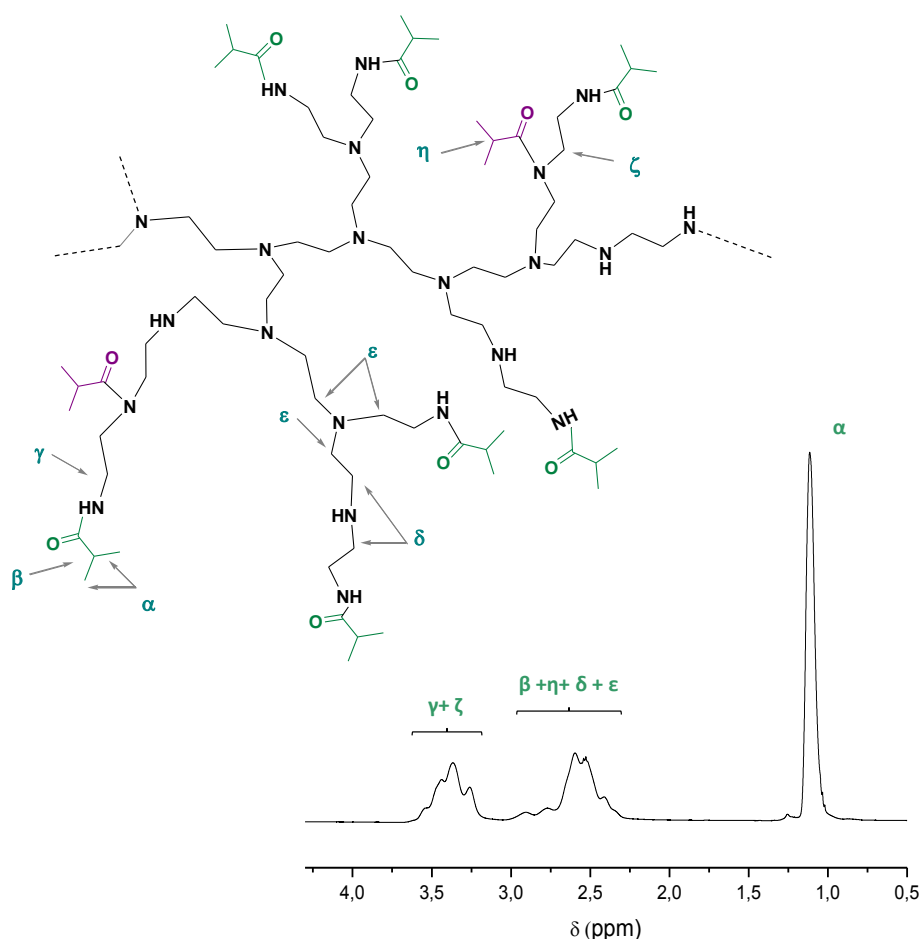


Εικόνα 44: HPEI 100-0 και το αντίστοιχο φάσμα ^1H NMR σε D_2O .

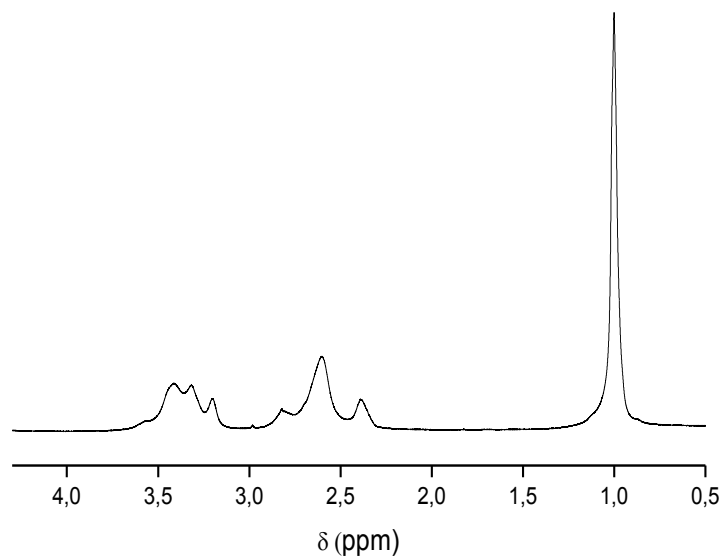
Τα υπόλοιπα παράγωγα που συντέθηκαν έχουν πλήρως υποκατεστημένες τις πρωτοταγείς αμινομάδες και μερικώς υποκατεστημένες τις δευτεροταγείς αμινομάδες του HPEI. Στην Εικόνα 45 φαίνεται η δομή ενός τέτοιου παραγώγου καθώς και το φάσμα του HPEI 100-90.

Σε αυτό, παρατηρείται, χαρακτηριστικά, η κορυφή στα 1,0-1,1 ppm που προέρχεται από τα μεθυλικά πρωτόνια των ισοβουτυλαμιδικών ομάδων (α) [1] και πιστοποιεί την εισαγωγή των ισοβουτυλαμιδικών ομάδων. Η εισαγωγή των ισοβουτυλαμιδικών ομάδων έχει γίνει τόσο σε πρωτοταγείς όσο και σε δευτεροταγείς αμινομάδες του HPEI, με αποτέλεσμα το σήμα των μεθιλικών πρωτονίων των ισοβουτυλαμιδικών ομάδων (β,η) να διευρύνεται και να αλληλεπικαλύπτεται με το σήμα των μεθυλενικών πρωτονίων του σκελετού του HPEI (δ,ε). Η κορυφή μεταξύ 3,1-3,7 ppm, αποδίδεται στα μεθυλενικά πρωτόνια που γειτονεύουν με τον αμιδικό δεσμό (γ, ζ) [1].

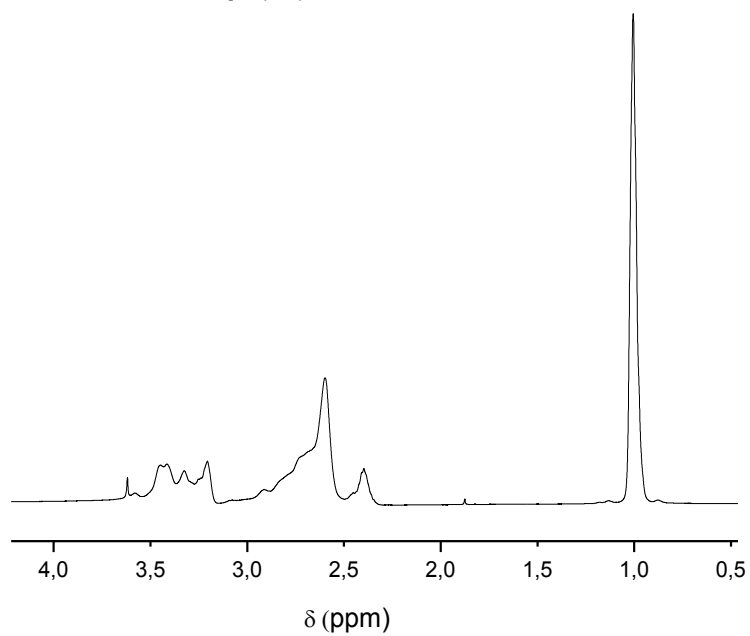
Αντίστοιχα φάσματα ελήφθησαν και από τα φάσματα των παραγώγων HPEI 100-70, HPEI 100-50, HPEI 100-40 και δίνονται στις Εικόνες 46-48.



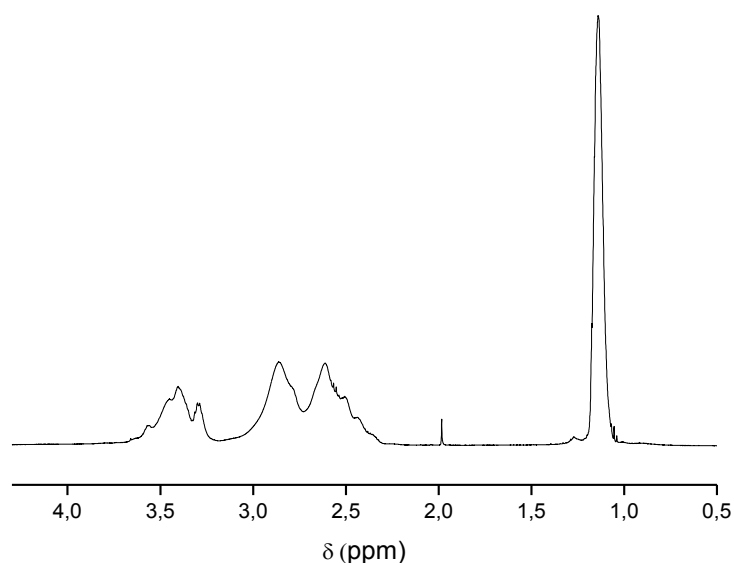
Εικόνα 45: Δομή παραγώγου HPEI πλήρως υποκατεστημένου σε πρωτοταγείς αμίνες και μερικώς υποκατεστημένου σε δευτεροταγείς, με τα είδη των ^1H που εντοπίζονται στο φάσμα ^1H NMR. Απόδοση κορυφών στο φάσμα του παραγώγου HPEI 100-90 σε CDCl_3 .



Εικόνα 46: Φάσμα ^1H NMR του παραγώγου ΗΡΕΙ 100-70 σε D_2O .



Εικόνα 47: Φάσμα ^1H NMR του παραγώγου ΗΡΕΙ 100-50 σε D_2O .



Εικόνα 48: Φάσμα ^1H NMR του παραγώγου HPEI 100-40 σε CDCl_3 .

Για το παράγωγα HPEI 100-90 και HPEI 100-40 οι τιμές των χημικών μετατοπίσεων είναι:

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ , (ppm)= α : 1,12, $\delta,\epsilon,\beta,\eta$: 2,27-3,15, γ,ζ : 3,18-3,71.

Οι τιμές των χημικών μετατοπίσεων για τα παράγωγα HPEI 100-70 και HPEI 100-50 είναι:

^1H NMR (500MHz, D_2O) δ , (ppm)= α : 1,00, $\delta,\epsilon,\beta,\eta$: 2,27-3,00, γ,ζ : 3,11-3,72.

10.3 Χαρακτηρισμός παραγώγων με φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού άνθρακα αντίστροφης εισόδου

Χρησιμοποιώντας την φασματοσκοπία IG ^{13}C NMR προσδιορίστηκε το ποσοστό υποκατάστασης των πρωτοταγών και δευτεροταγών αμινών σε κάθε παράγωγο.

Η χημική δομή του HPEI 100-0 και το αντίστοιχο φάσμα άνθρακα φαίνονται στην Εικόνα 49.

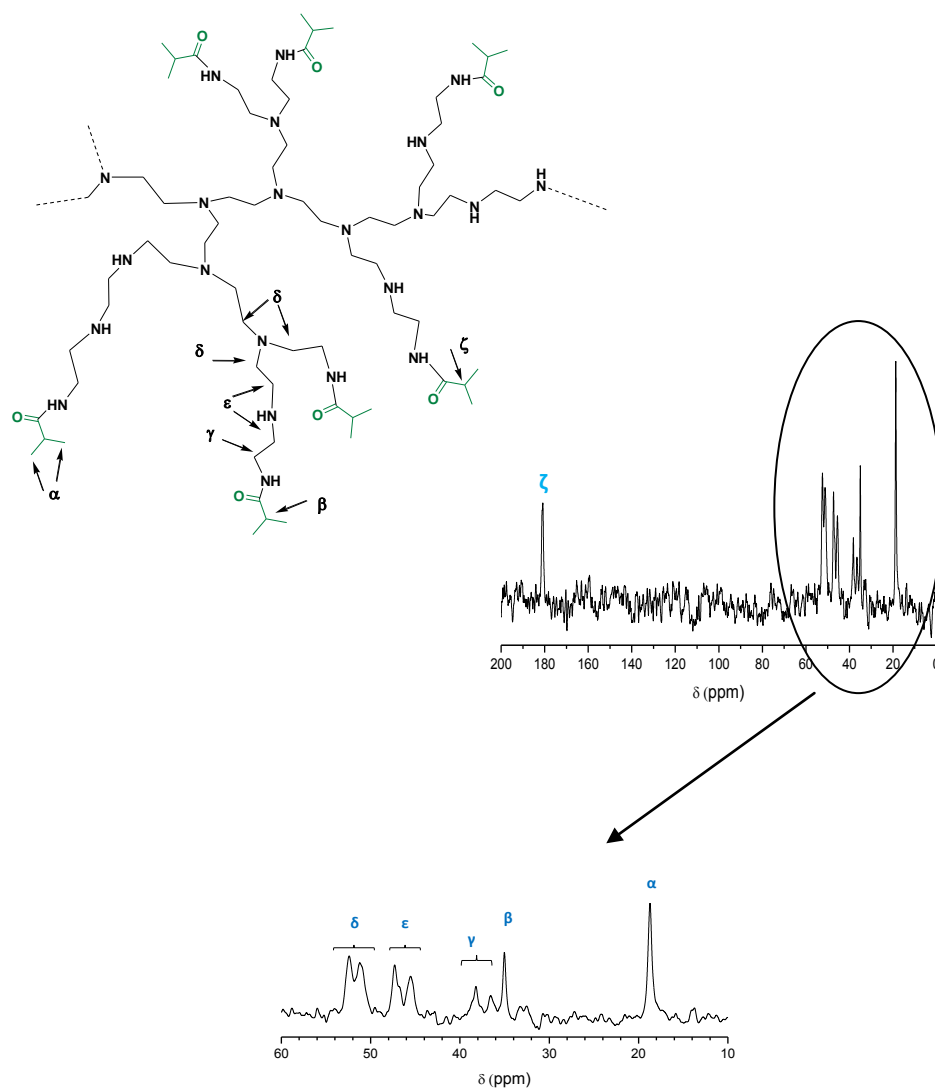
Η εισαγωγή της ισοβουτυλαμιδικής ομάδας έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση κορυφών ενδεικτικών της τροποποίησης, με χαρακτηριστική την κορυφή του άνθρακα του καρβονυλίου στα 180,7 ppm (ζ).

Αναλυτικότερα στην περιοχή 10-60 ppm, παρατηρούμε στα 18,7 ppm το σήμα των δύο μεθυλικών ανθράκων (α) της ισοβουτυλαμιδικής ομάδας. Ο μεθινικός άνθρακας της ισοβουτυλαμιδικής ομάδας εμφανίζεται στα 35,2 ppm (β). Οι άνθρακες των $\alpha\text{-CH}_2$ ως προς τις υποκατεστημένες πρωτοταγείς αμινομάδες (γ), εμφανίζονται στα 35,6-39,4 ppm. Οι άνθρακες των $\alpha\text{-CH}_2$ δίπλα σε δευτεροταγείς (ϵ) και

τριτοταγείς (δ) αμινομάδες εμφανίζονται στα 44,1-48,2 και 49,8-53,8 ppm αντίστοιχα.

Οι τιμές των χημικών μετατοπίσεων είναι:

^{13}C NMR (62,9MHz, D_2O) δ , (ppm)= α : 18,7, β : 35,2, γ : 35,6-39,4, ϵ : 44,1-48,2, δ : 49,8-53,8, ζ :180,7.



Εικόνα 49: Δομή του παραγώγου HPEI 100-0 με τα είδη των ανθράκων που εντοπίζονται στο φάσμα IG ^{13}C NMR και το φάσμα του HPEI 100-0 σε D_2O .

Από την ολοκλήρωση (I) των κορυφών και τις μεταξύ τους αναλογίες υπολογίζεται ο αριθμός των πρωτοταγών αμινών που υποκαταστάθηκαν. Για την αναλογία των εμβαδών των κορυφών ισχύει η σχέση:

$$\frac{I_{(35,2-53,8\text{ppm})}}{I_{(\alpha)}} = \frac{116 * 2 + x}{2x}$$

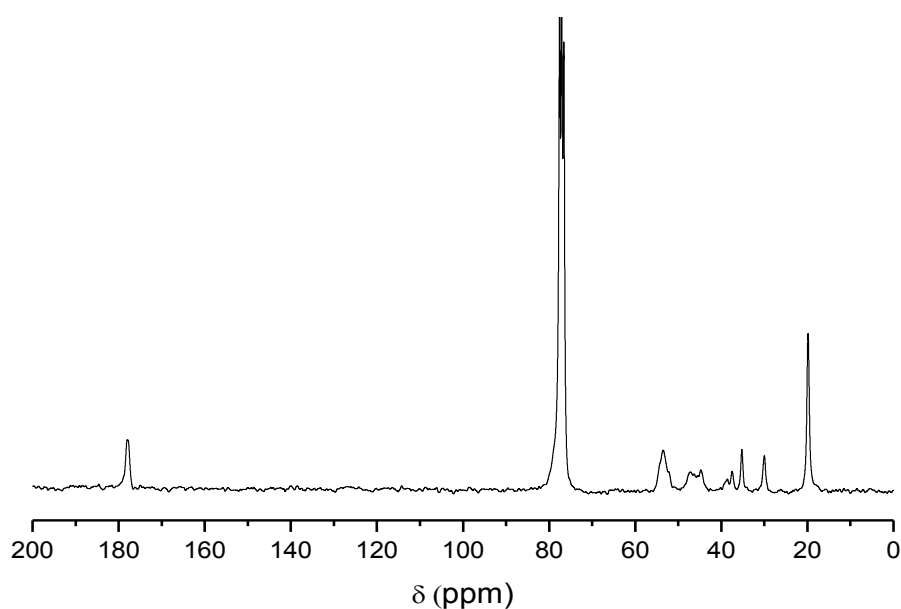
όπου x , ο αριθμός των αμινομάδων που υποκαταστάθηκαν. Ο βαθμός και το ποσοστό αμιδίωσης είναι:

$$BA = \frac{\text{πρωτοταγείς αμινομάδες που υποκαταστάθηκαν}}{\text{συνολικές πρωτοταγείς αμινομάδες ανά μόριο}} = \frac{x}{37}$$

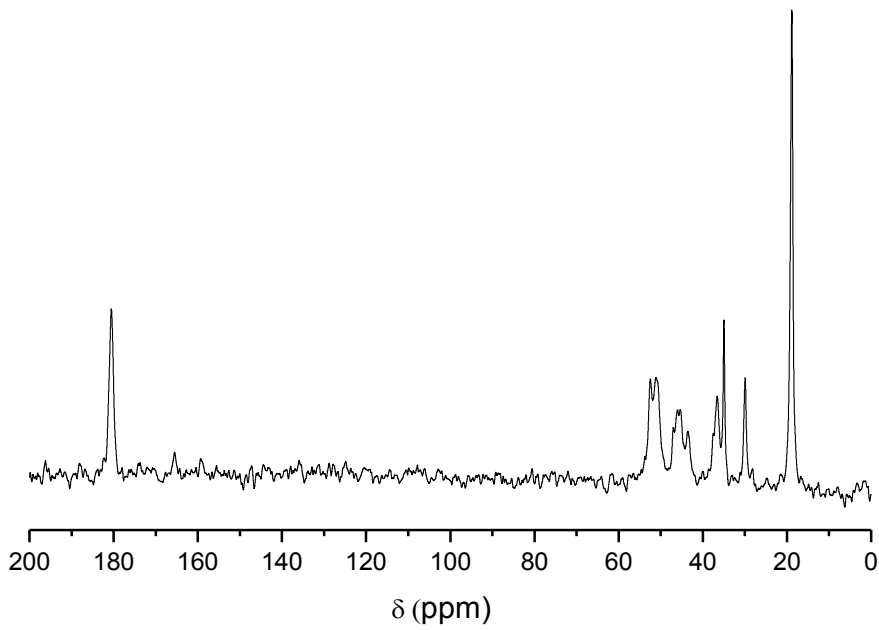
$$\text{ή } \frac{x}{37} * 100\%$$

Στην περίπτωση του παραγώγου ΗΡΕΙ 100-0 υποκαταστάθηκαν 36 αμινομάδες και το ποσοστό υποκατάστασης είναι 97%.

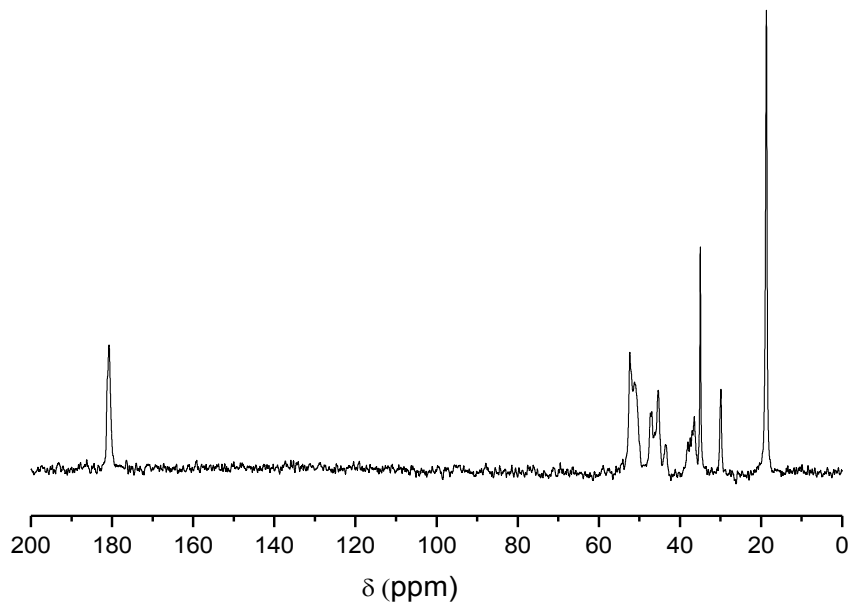
Για τα παράγωγα του ΗΡΕΙ που έχουν, επιπλέον, υποκατάσταση στις δευτεροταγείς αμίνες, τα αντίστοιχα φάσματα άνθρακα δίνονται στις Εικόνες 50-53:



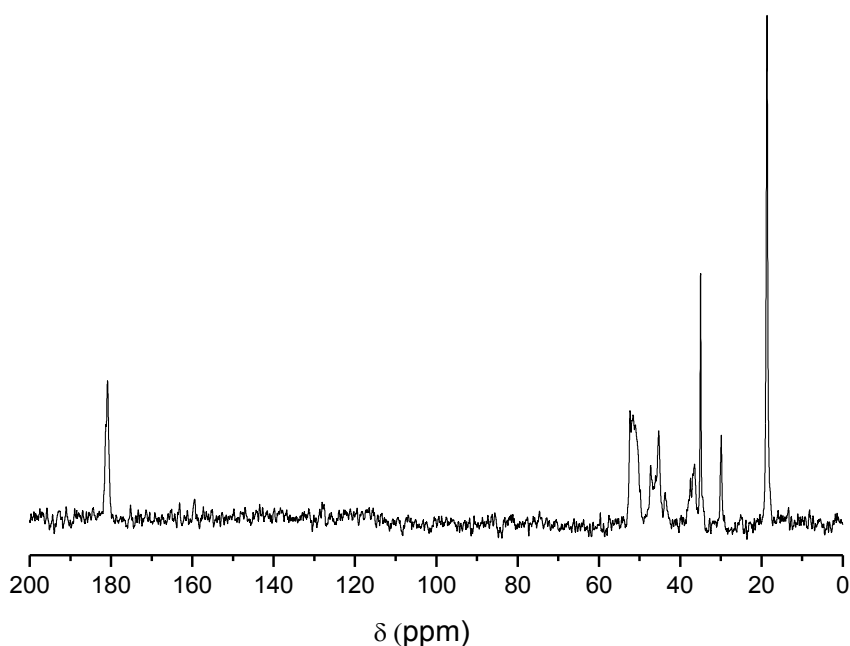
Εικόνα 50: Φάσμα IG ^{13}C NMR του παραγώγου ΗΡΕΙ 100-90 σε CDCl_3 .



Εικόνα 51: Φάσμα IG ^{13}C NMR του παραγώγου ΗΡΕΙ 100-70 σε D_2O .



Εικόνα 52: Φάσμα IG ^{13}C NMR του παραγώγου ΗΡΕΙ 100-50 σε D_2O .



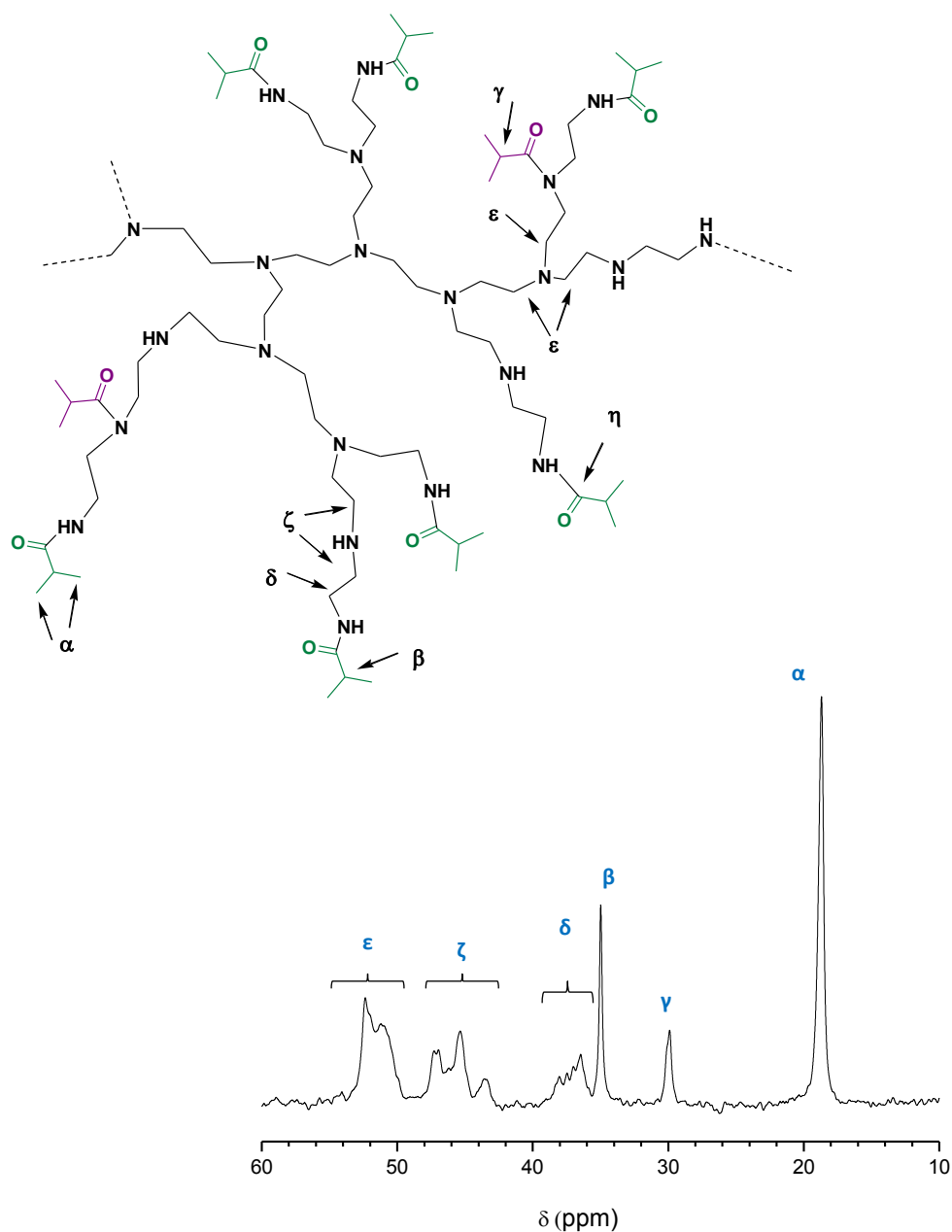
Εικόνα 53: Φάσμα IG ^{13}C NMR του παραγώγου HPEI 100-40 σε D_2O .

Η δομή ενός HPEI παραγώγου με 100% υποκατάσταση των πρωτοταγών αμινών και μερική υποκατάσταση στις δευτεροταγείς αμινομάδες, καθώς και τα είδη των ανθράκων που εντοπίζονται στο φάσμα IG ^{13}C NMR φαίνονται στην Εικόνα 54.

Στα φάσματα των Εικόνων 50-54 παρατηρείται η χαρακτηριστική κορυφή του άνθρακα του καρβονυλίου (η) στα 180,7 ppm. Επίσης, παρατηρείται στα 18,7 ppm το σήμα των δύο μεθυλικών ανθράκων (α) της ισοβουτυλαμιδικής ομάδας. Ανάλογα με το αν η υποκατάσταση έχει γίνει σε πρωτοταγή ή δευτεροταγή αμινομάδα ο μεθινικός άνθρακας της ισοβουτυλαμιδικής ομάδας (β, γ) εμφανίζεται σε διαφορετικές μετατοπίσεις, δηλαδή οι (β) στα 35,0 και οι (γ) στα 30,0 ppm. Οι άνθρακες των $\alpha\text{-CH}_2$ δίπλα σε υποκατεστημένη πρωτοταγή αμινομάδα (δ) εμφανίζονται στα 35,7-38,8 ppm. Από τις κορυφές αυτές βεβαιώνεται η επιτυχής εισαγωγή των ισοβουτυλαμιδικών ομάδων στο HPEI. Οι κορυφές στα 42,6-48,1 ppm και 49,4-53,7 ppm αντιστοιχούν στους άνθρακες των $\alpha\text{-CH}_2$ ως προς τις δευτεροταγείς (ζ) και τριτοταγείς (ϵ) αμινομάδες αντίστοιχα.

Οι τιμές των χημικών μετατοπίσεων στα παράγωγα που συντέθηκαν είναι:

^{13}C NMR (62,9MHz) δ , (ppm)= α : 18,7, γ : 30, β : 35,0, δ : 35,7-38,8, ζ : 42,6-48,1, ϵ :49,4-53,7, η : 180,7.



Εικόνα 54: Δομή παραγώγου HPEI πλήρως υποκατεστημένου σε πρωτοταγείς αμίνες και μερικώς υποκατεστημένου σε δευτεροταγείς και τα είδη των ανθράκων που φαίνονται στο φάσμα IG ^{13}C NMR. Απόδοση των κορυφών στο φάσμα του παραγώγου HPEI 100-50 σε D_2O .

Ο αριθμός των ομάδων που υποκαταστάθηκαν στην περίπτωση των παραγώγων που φέρουν υποκατάσταση και στις δευτεροταγείς αμινομάδες, υπολογίζεται από τη σχέση:

$$\frac{I_{(30-53,7\text{ppm})}}{I_{(\alpha)}} = \frac{116 * 2 + x}{2x}$$

όπου x , ο συνολικός αριθμός αμινομάδων που υποκαταστάθηκαν. Μπορεί, επιπλέον να υπολογιστεί ο αριθμός των πρωτοταγών (x_1), και των δευτεροταγών (x_2) αμινομάδων που υποκαταστάθηκαν καθώς:

$$\frac{I_{(\beta)}}{I_{(\gamma)}} = \frac{x_1}{x_2}$$

και

$$x = x_1 + x_2$$

Υπολογίζεται στη συνέχεια το ποσοστό ή ο βαθμός υποκατάστασης για τις πρωτοταγείς αμινομάδες από τη σχέση:

$$BA = \frac{\text{πρωτοταγείς αμινομάδες που υποκαταστάθηκαν}}{\text{συνολικές πρωτοταγείς αμινομάδες ανά μόριο}} = \frac{x}{37}$$

$$\text{ή } \frac{x}{37} * 100\%$$

και αντίστοιχα για τις δευτεροταγείς από την:

$$BA = \frac{\text{δευτεροταγείς αμινομάδες που υποκαταστάθηκαν}}{\text{συνολικές δευτεροταγείς αμινομάδες ανά μόριο}} = \frac{x}{44}$$

$$\text{ή } \frac{x}{44} * 100\%$$

Για τα παράγωγα που παρασκευάστηκαν και μελετήθηκαν με ^1H NMR και IG ^{13}C NMR, βρέθηκαν οι ακόλουθες υποκαταστάσεις:

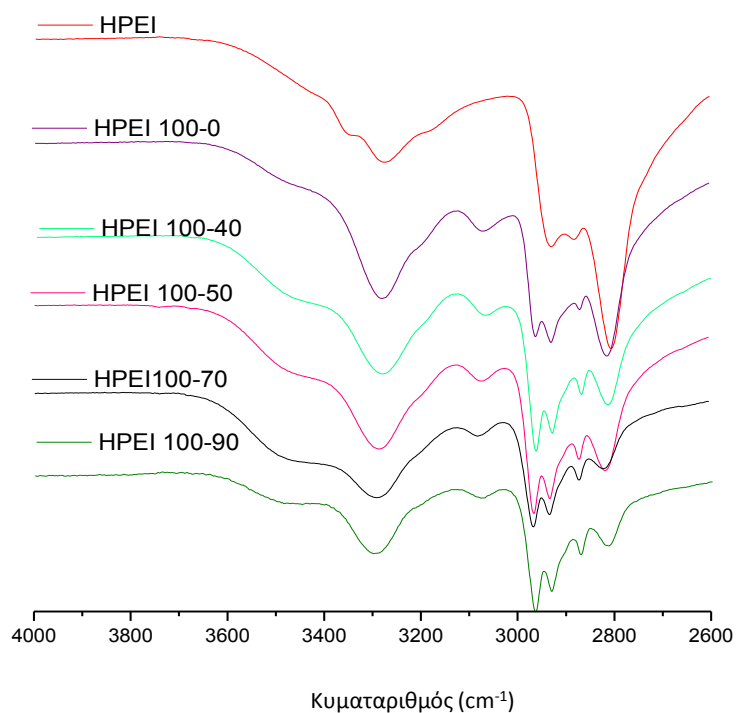
Πίνακας 4: Υποκαταστάσεις των παραγώγων που συντέθηκαν.

Παράγωγο	Ποσοστό υποκατάστασης	
	στις $-\text{NH}_2$	στις $-\text{NH}-$
HPEI 100-90	97%	89%
HPEI 100-70	100%	66%
HPEI 100-50	97%	47%
HPEI 100-40	100%	41%
HPEI 100-0	97%	0%

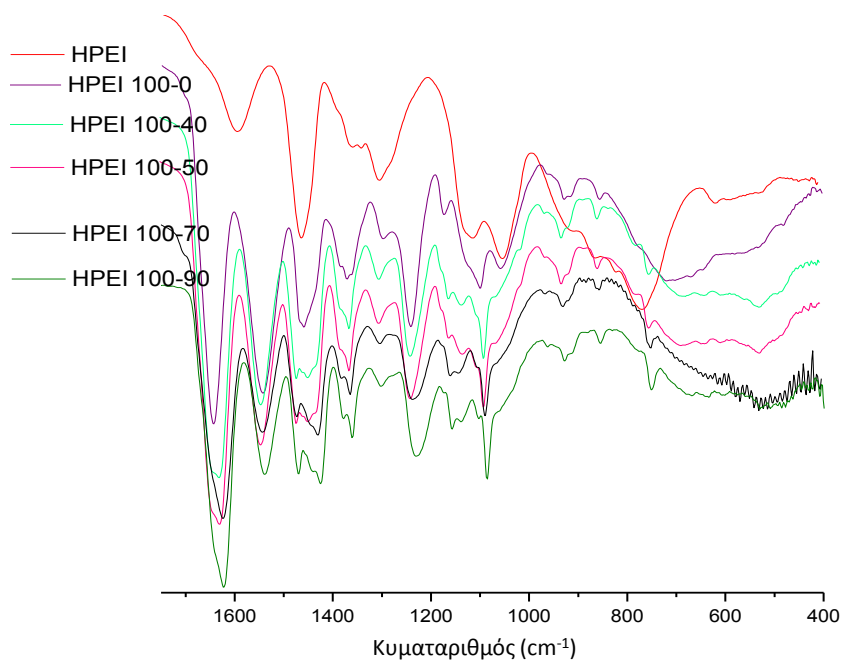
10.4 Χαρακτηρισμός παραγώγων με φασματοσκοπία υπερύθρου με μετασχηματισμό Fourier

Τα παράγωγα που συντέθηκαν μελετήθηκαν, επιπλέον, με φασματοσκοπία υπερύθρου. Τα σχετικά φάσματα όλων των υποκατεστημένων παραγώγων, παρατίθενται συγκριτικά, σε κοινή κλίμακα, στις Εικόνες 55-56.

Όπως στην περίπτωση του ΗΡΕΙ, έτσι και στα φάσματα υπέρυθρου των παραγώγων παρατηρούνται κορυφές χαρακτηριστικές των λειτουργικών ομάδων που περιέχουν, όπως την δόνηση τάσης των δευτεροταγών αμινών, τις δονήσεις τάσης, κάμψης, σείσης και αιώρησης των CH_2 , και τις δονήσεις C-N.



Εικόνα 55: Περιοχή $4000\text{-}2600\text{ cm}^{-1}$ του φάσματος υπέρυθρου του ΗΡΕΙ και των παραγώγων του.



Εικόνα 56: Περιοχή $1750\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ του φάσματος υπέρυθρου του ΗΡΕΙ των παραγώγων του.

Η απόδοση των κορυφών των φασμάτων υπερύθρου για το HPEI και τα παράγωγά του, με βάση τη βιβλιογραφία [1-6] συνοψίζεται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Χαρακτηριστικές δονήσεις των ομάδων του HPEI και των παραγώγων του.

Απόδοση κορυφής	Κυματαριθμοί (cm ⁻¹)					
	HPEI	HPEI 100-0	HPEI 100-90	HPEI 100-70	HPEI 100-50	HPEI 100-40
Δόνηση τάσης πρωτοταγών αμινών αντισυμμετρική	3339	-	-	-	-	-
Δόνηση τάσης πρωτοταγών αμινών συμμετρική	3276	-	-	-	-	-
Υπέρτονη της δόνησης κάμψης NH ₂ , ώμος	3200	-	-	-	-	-
Δόνηση τάσης NH δευτεροταγών αμινών	3276	3284	3300	3286	3288	3288
Δόνηση τάσης NH δευτεροταγών αμιδίων (trans)	-	3284	3300	3286	3288	3288
Δόνηση τάσης NH δευτεροταγών αμιδίων (cis και trans)	-	3070	3073	3078	3073	3070
Δόνηση τάσης CH ₃ αντισυμμετρική	-	2965	2963	2963	2963	2969
Δόνηση τάσης CH ₃ συμμετρική	-	2872	2872	2869	2869	2872
Δόνηση τάσης CH ₂ , συμμετρική	2930	2929	2932	2929	2932	2932
Δόνηση τάσης CH ₂ , αντισυμμετρική	2881, 2812	2872, 2817	2872, 2812	2869, 2820	2869, 2814	2872, 2814
Ταινία Αμιδίου I	-	1644	1644	1643	1646	1649
Δόνηση κάμψης πρωτοταγών αμινών	1584	-	-	-	-	-
Ταινία Αμιδίου II	-	1540	1540	1540	1543	1545
Δόνηση κάμψης CH ₂	1458	1458	1474	1474	1468	1474
Δόνηση σεισης CH ₂	1296	1296	1301	1299	1299	1302
Δόνηση κάμψης CH-(CH ₃) ₂	-	1383,1371	1379,1363	1381,1363	1379,1360	1381,1365
Ταινία Αμιδίου III	-	1296	1301	1299	1299	1302
Δόνηση τάσης C-N αντισυμμετρική	1109	1098	1089	1082	1085	1087
Δόνηση αιώρησης CH ₂	760	753	747	749	746	754

Στα φάσματα των παραγώγων παρατηρούνται νέες κορυφές σε σχέση με το φάσμα του HPEI, ενδεικτικές της υποκατάστασης των αμινομάδων του και συνολικά, υποδεικνύουν την επιτυχή εισαγωγή της ισοβουτυλαμιδικής ομάδας στο μόριο της πολυ(αιθυλενιμίνης). Αυτές είναι οι χαρακτηριστικές των ταινίες των Αμιδίων, οι δονήσεις τάσης και κάμψης των μεθυλίων της ισοβουτυλαμιδικής ομάδας (συμμετρική και αντισυμμετρική) και η δόνηση τάσης των δευτεροταγών αμιδίων.

Συγκεκριμένα, οι ταινίες των Αμιδίων αφορούν:

- (i) Αμίδιο I: την απορρόφηση C=O δευτεροταγών και τριτοταγών αμιδίων
- (ii) Αμίδιο II: τον συνδυασμό δόνησης κάμψης του NH αμιδίων και της δόνησης τάσης C-N στα δευτεροταγή αμίδια
- (iii) Αμίδιο III: μία ασθενής κορυφή που συνοδεύει την ταινία Αμιδίου II.

Όπως αναμενόταν, οι κορυφές που σχετίζονται με πρωτοταγείς αμινομάδες, δηλαδή οι δονήσεις τάσης και κάμψης, δεν παρατηρούνται πλέον στα παράγωγα λόγω της πλήρους υποκατάστασης τους.

Η δόνηση τάσης NH δευτεροταγών αμιδίων (trans, $3320-3270\text{ cm}^{-1}$) και η δόνηση τάσης NH δευτεροταγών αμινών ($3500-3300\text{ cm}^{-1}$) των υποκατεστημένων παραγώγων παρατηρούνται στην ίδια περιοχή [2,3]. Η ένταση της κορυφής μειώνεται με την αύξηση του βαθμού υποκατάστασης των δευτεροταγών αμινών, διότι μειώνεται ο αριθμός των δευτεροταγών αμινών, ενώ ο αριθμός των δευτεροταγών αμιδίων ανά μόριο παραμένει σταθερός.

Στην περιοχή $1750-400\text{ cm}^{-1}$ όλων των παραγώγων παρατηρούμε τις κορυφές των αμιδικών δεσμών. Ιδιαίτερα, η ταινία Αμιδίου I από μονή στο HPEI 100-0 γίνεται διπλή σε όλα τα παράγωγα με υποκατάσταση στις δευτεροταγείς αμινομάδες, λόγω της παρουσίας και τριτοταγών αμιδίων [4]. Επίσης, η δόνηση σείσης των CH_2 [2] εμφανίζεται στην ίδια περιοχή με την απορρόφηση του Αμιδίου III [4].

Βιβλιογραφία 10^{ου} Κεφαλαίου

1. Liu H., Chen Y., Shen Z., “Thermoresponsive Hyperbranched Polyethylenimines With Isobutyramide Functional Groups”, *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, 45 (2007) 1177-1184.
2. Spell H.L., “Determination of Piperazine Rings in Ethyleneamines, Poly(Ethyleneamine) and Polyethylenimine by Infrared Spectrometry”, *Analytical Chemistry*, 41 (7) (1969).
3. Harris C.S., Esher M.A., Shriver D.F., “Ionic Conductivity in Branched Polyethylenimine-Sodium Trifluoromethanesulfonate Complexes. Comparisons to Analogous Complexes Made with Linear Polyethylenimine”, *Macromolecules*, 20 (8) (1987).
4. Bellami L.J., “The Infra-red Spectra of Complex Molecules”, John Wiley and Sons, Inc., 1966.
5. Yemul O., Imae T., “Synthesis and characterization of poly(ethyleneimine) dendrimers”, *Colloid Polymer Science*, (2008) 286:747-752.
6. Arkas M., Tsiourvas D., “Organic/inorganic hybrid nanospheres based on hyperbranched poly(ethyleneimine) encapsulated into silica for the sorption of toxic metal ions and polycyclic aromatic hydrocarbons from water”, *Journal of Hazardous Materials*, 170 (2009) 35-42.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11:

ΘΕΡΜΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΕ ΥΔΑΤΙΚΑ ΔΙΑΛΥΜΑΤΑ

Αρχικά, μελετήθηκε ποιοτικά η θολερότητα συναρτήσει της θερμοκρασίας για όλα τα παράγωγα ούτως ώστε να διαπιστωθεί αν εμφανίζουν μετάπτωση φάσης και σε ποια θερμοκρασιακή περιοχή. Στο εύρος θερμοκρασιών που μελετήθηκαν (0-90 °C), το διάλυμα του μη τροποποιημένου HPEI σε νερό ήταν πάντα διαυγές, υποδεικνύοντας ότι το αρχικό πολυμερές δεν παρουσιάζει θερμοευαισθησία σε υδατικό διάλυμα. Όλα διαλύματα των πολυμερών που συντέθηκαν, HPEI 100-90, 100-70, 100-50, 100-40 παρουσίασαν θολερότητα μετά από θέρμανση σε συγκεκριμένη θερμοκρασία. Το μόνο από τα παράγωγα που δεν παρουσίασε μετάπτωση φάσης σε υδατικό διάλυμα είναι το παράγωγο HPEI 100-0, γεγονός που υποδεικνύει ότι στο HPEI η υποκατάσταση των πρωτοταγών ομάδων και μόνο δεν αρκεί για να αποκτήσει θερμοευαίσθητες ιδιότητες. Η διαύγεια των διαλυμάτων επανερχόταν με την μείωση της θερμοκρασίας, γεγονός που σημαίνει ότι το φαινόμενο είναι αντιστρεπτό.

Η μελέτη της κατώτερης κρίσιμης θερμοκρασίας διάλυσης (LCST) των δενδριτικών παραγώγων σε υδατικά διαλύματα πραγματοποιήθηκε με μετρήσεις διαπερατότητας φωτός συναρτήσει της θερμοκρασίας και με μετρήσεις δυναμικής σκέδασης φωτός.

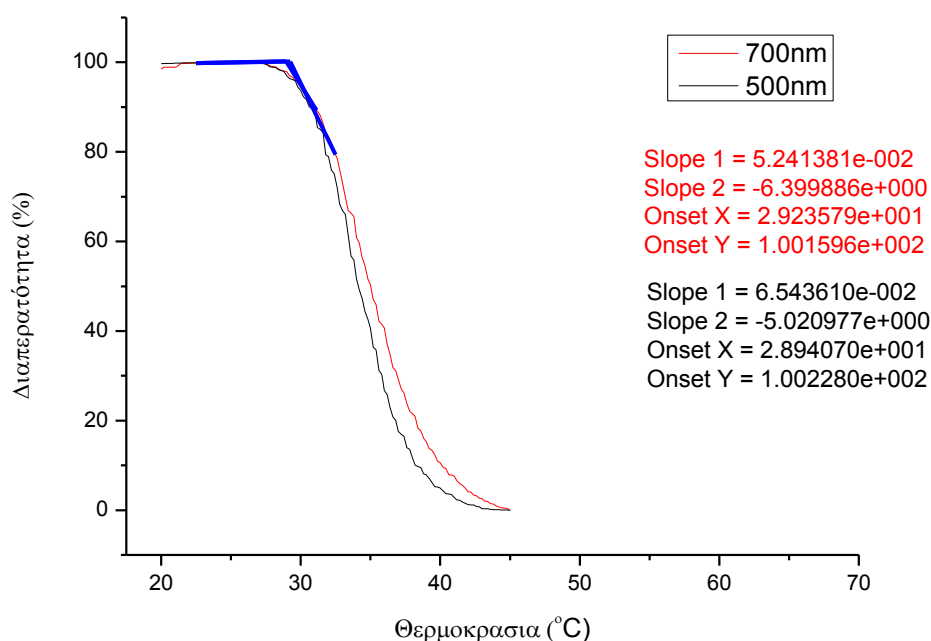
11.1 Μετρήσεις θολοσιμετρίας

Η κατώτερη κρίσιμη θερμοκρασία διαλύματος (LCST) των θερμοευαίσθητων υπερδιακλαδισμένων πολυμερών που συντέθηκαν προσδιορίστηκε με μετρήσεις θολερότητας χρησιμοποιώντας φασματοσκόπια UV-Vis μονής δέσμης, με αυτοματοποιημένο σύστημα ελέγχου θερμοκρασίας Peltier.

Η καμπύλη μεταβολής της διαπερατότητας της ακτινοβολίας από το δείγμα συναρτήσει της θερμοκρασίας είναι σιγμοειδής. Στα διαγράμματα που ελήφθησαν, κανονικοποιήθηκε ο άξονας της διαπερατότητας σε κλίμακα 0-100% και προσδιορίστηκε η θερμοκρασία έναρξης της μετάπτωσης (T_{onset}), χρησιμοποιώντας το λογισμικό Origin® της Microcal.

Αρχικά, έγινε επιλογή του κατάλληλου μήκους κύματος στο οποίο θα πραγματοποιηθούν οι μετρήσεις, με λήψη φασμάτων στα 500nm και 700nm για διάλυμα συγκέντρωσης 2mg/mL.

Στην Εικόνα 57 παρατηρούμε ότι η τιμή του μήκους κύματος της προσπίπτουσας ακτινοβολίας δε επηρεάζει την θερμοκρασία έναρξης της μετάπτωσης, ωστόσο, στην περίπτωση που χρησιμοποιήθηκε ακτινοβολία των 500 nm η μετάπτωση φάσης είναι πιο απότομη, συνεπώς μπορεί να μελετηθεί καλύτερα ακόμα και στην συγκέντρωση των 2 mg/mL.



Εικόνα 57: Μετρήσεις θολερότητας σε διάλυμα πολυμερούς συγκέντρωσης 2mg/mL στα 500 και 700 nm συναρτήσει της θερμοκρασίας.

Οι παράμετροι που μελετήθηκαν ως προς την επίδραση τους στην LCST των θερμοευαίσθητων πολυμερών σε υδατικά διαλύματα είναι:

1. Η συγκέντρωση πολυμερούς (C_{pol}) σε διάλυμα με συγκέντρωση φωσφορικών αλάτων 20 mM, pH 7,4.
2. Η συγκέντρωση των φωσφορικών αλάτων ($C_{φ.αλ.}$) σε διαλύματα πολυμερούς 5mg/mL, pH 7,4.
3. Η συγκέντρωση χλωριούχου νατρίου σε διαλύματα πολυμερούς 5 mg/mL και συγκέντρωσης φωσφορικών αλάτων 20 mM, pH 7,4
4. Το pH σε διαλύματα πολυμερούς 5 mg/mL και συγκέντρωσης φωσφορικών αλάτων 150 mM.

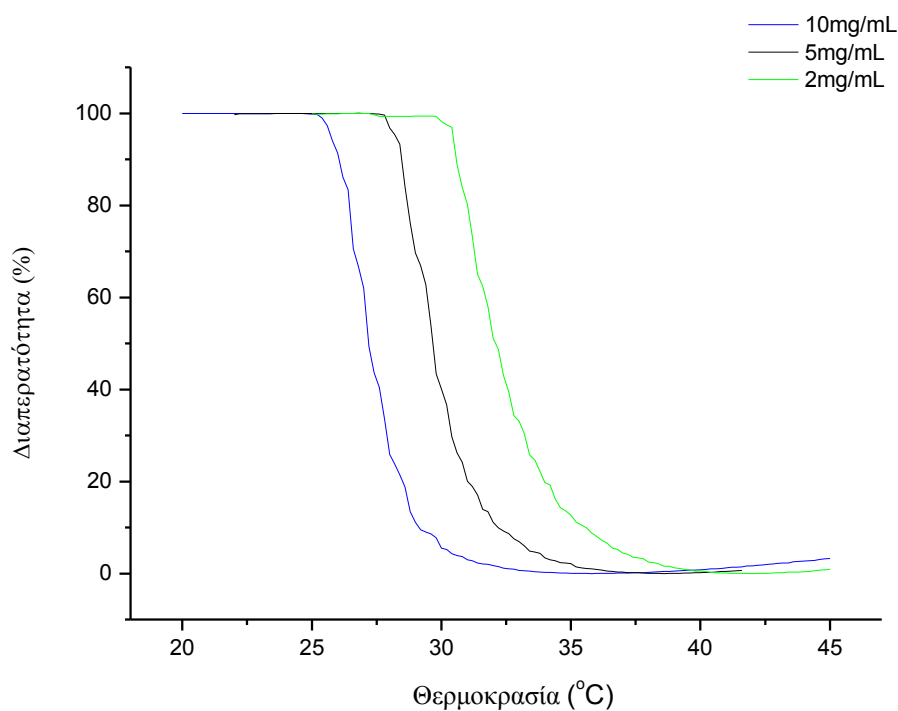
Από τις τιμές της LCST που προκύπτουν σε κάθε περίπτωση, είναι δυνατόν να μελετηθεί και η επίδραση της υποκατάστασης των δευτεροταγών αμινών, καθώς όλα τα παράγωγα που συντέθηκαν φέρουν 100% υποκατάσταση στις πρωτοταγείς αμινομάδες τους.

Το παράγωγο HPEI 100-0 δεν παρουσίασε κατώτερη κρίσιμη θερμοκρασία μετάπτωσης ακόμα και σε διαλύματα συγκέντρωσης 500 mM σε φωσφορικά άλατα

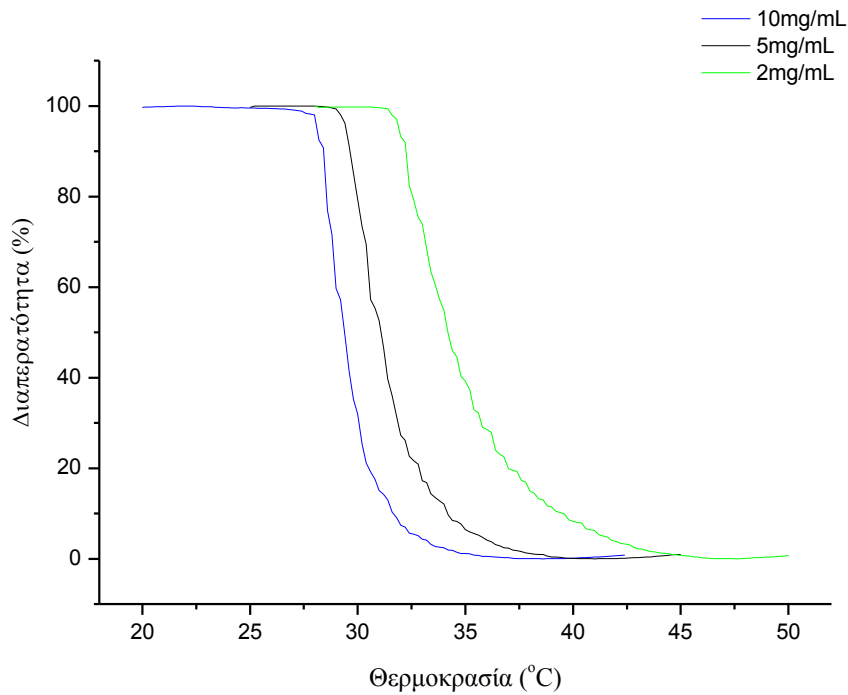
για συγκεντρώσεις 5 και 10 mg/mL, τουλάχιστον μέχρι τους 85 °C και για τον λόγο αυτό δεν μελετήθηκε περαιτέρω.

11.1.1 Επίδραση της συγκέντρωσης πολυμερούς

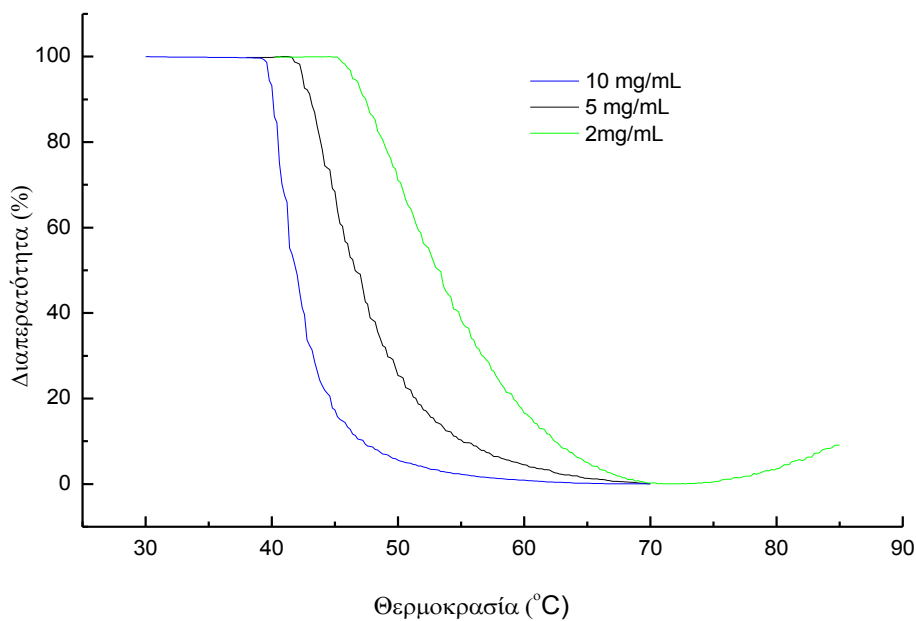
Οι καμπύλες μετάπτωσης συναρτήσει της συγκέντρωσης πολυμερούς για τα θερμοευαίσθητα παράγωγα που συντέθηκαν δίνονται στις Εικόνες 58-61.



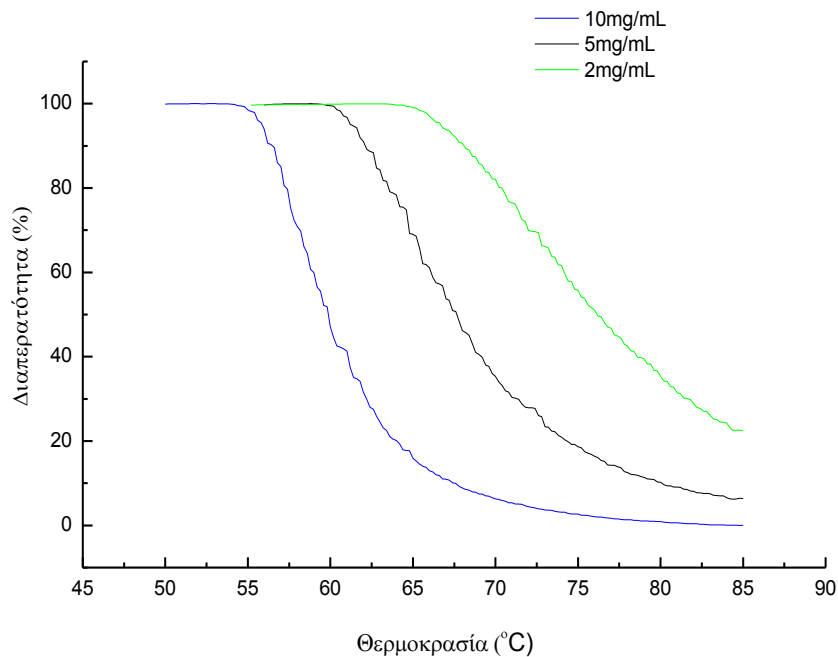
Εικόνα 58: Επίδραση της θερμοκρασίας στη διαπερατότητα φωτός διαλύματος πολυμερούς HPEI 100-90 συναρτήσει της συγκέντρωσής του ($C_{φ.αλ.} = 20mM$, $pH=7,4$).



Εικόνα 59: Επίδραση της θερμοκρασίας στη διαπερατότητα φωτός διαλύματος πολυμερούς HPEI 100-70 συναρτήσει της συγκέντρωσής του ($C_{φ.αλ.} = 20mM$, $pH 7,4$).



Εικόνα 60: Επίδραση της θερμοκρασίας στη διαπερατότητα φωτός διαλύματος πολυμερούς HPEI 100-50 συναρτήσει της συγκέντρωσής του ($C_{φ.αλ.} = 20mM$, $pH=7,4$).



Εικόνα 61: Επίδραση της θερμοκρασίας στη διαπερατότητα φωτός διαλύματος πολυμερούς HPEI 100-40 συναρτήσει της συγκέντρωσής του ($C_{φ.αλ.} = 20mM$, $pH=7,4$).

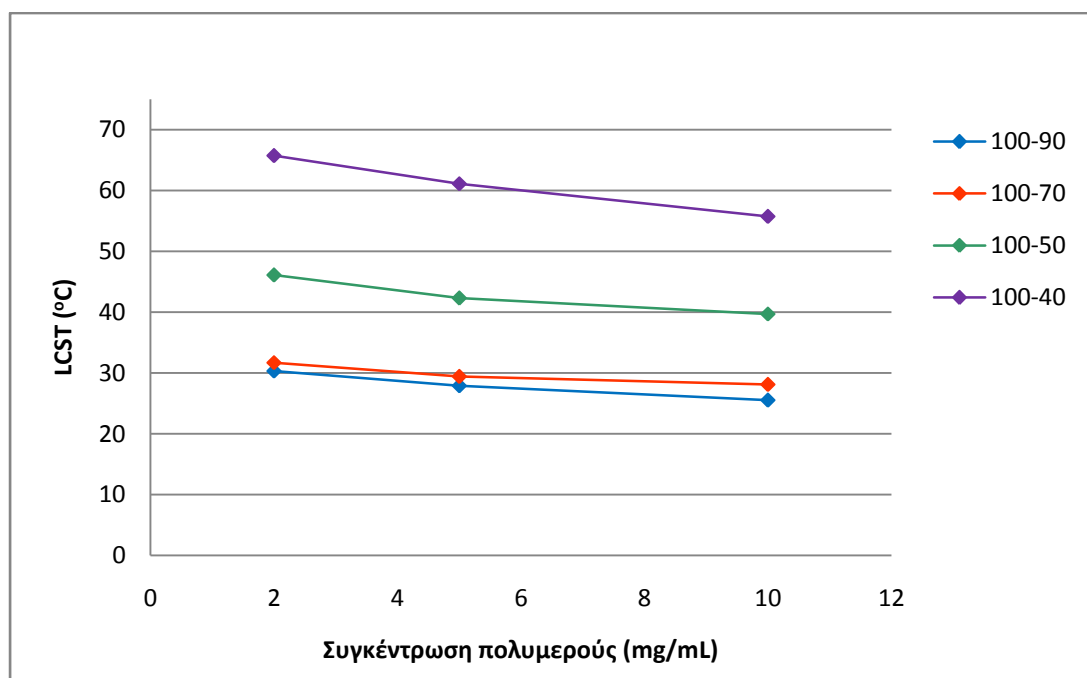
Από τις Εικόνες 58-61 προκύπτει ότι για κάθε παράγωγο, η αύξηση της συγκέντρωσης του πολυμερούς μετατοπίζει την LCST σε χαμηλότερες τιμές [1-3] και κάνει την μετάπτωση πιο απότομη [1,2].

Επιπλέον, παρατηρείται ότι οι καμπύλες μετάπτωσης είναι πιο απότομες στα HPEI 100-100 και HPEI 100-70 σε σχέση με τα HPEI 100-50 και HPEI 100-40. Σύμφωνα με τους Liu et. al. [4], το γεγονός ότι η μετάπτωση γίνεται πιο απότομη με την μείωση του βαθμού υποκατάστασης, μπορεί να αποδοθεί στο ότι μειώνονται οι υδρόφοβες ομάδες, με αποτέλεσμα την σχετική υδροφιλικότητα των μορίων. Το πόσο απότομη είναι η μετάπτωση είναι πολύ σημαντική ιδιότητα για τα θερμοευαίσθητα πολυμερή που μπορούν δυννητικά να χρησιμοποιηθούν ως «έξυπνα» υλικά. [2,4].

Από τις παραπάνω σιγμοειδείς καμπύλες διαπερατότητας φωτός συναρτήσει της θερμοκρασίας κάθε θερμοευαίσθητου παράγωγου προσδιορίστηκε η κατώτερη κρίσιμη θερμοκρασία διάλυσης. Έτσι, προκύπτει το διάγραμμα LCST ως συνάρτηση του βαθμού υποκατάστασης των δευτεροταγών αμινομάδων στην μεταβολή της LCST. Η τυπική απόκλιση των τιμών του διαγράμματος είναι $0,8\text{ }^{\circ}C$ και είναι ίδια για όλα τα αντίστοιχα διαγράμματα.

Από την Εικόνα 62 είναι εμφανής η επίδραση της υποκατάστασης των δευτεροταγών αμινομάδων στην LCST του υδατικού διαλύματος πολυμερούς. Συγκεκριμένα, η μείωση της υποκατάστασης των δευτεροταγών αμινομάδων αυξάνει την LCST για δεδομένη συγκέντρωση πολυμερούς. Επιπλέον, παρατηρείται ότι η επίδραση της συγκέντρωσης στην LCST είναι μεγαλύτερη σε συγκεντρώσεις μικρότερες των 5 mg/mL [2] και ιδιαίτερα για υποκαταστάσεις μικρότερες του 50% (παράγωγα HPEI 100-50, HPEI 100-40). Διαπιστώνουμε, επίσης, ότι μικρές

συγκεντρώσεις πολυμερούς αρκούν για την έκφραση της LCST. Η ιδιότητα αυτή είναι σημαντική στην περίπτωση βιοϊατρικών εφαρμογών, καθώς μειωμένης της συγκέντρωσης μειώνεται και η τοξικότητα των υλικών. Η μεγαλύτερη επίδραση της συγκέντρωσης πολυμερούς παρατηρείται στο παράγωγο HPEI 100-40.

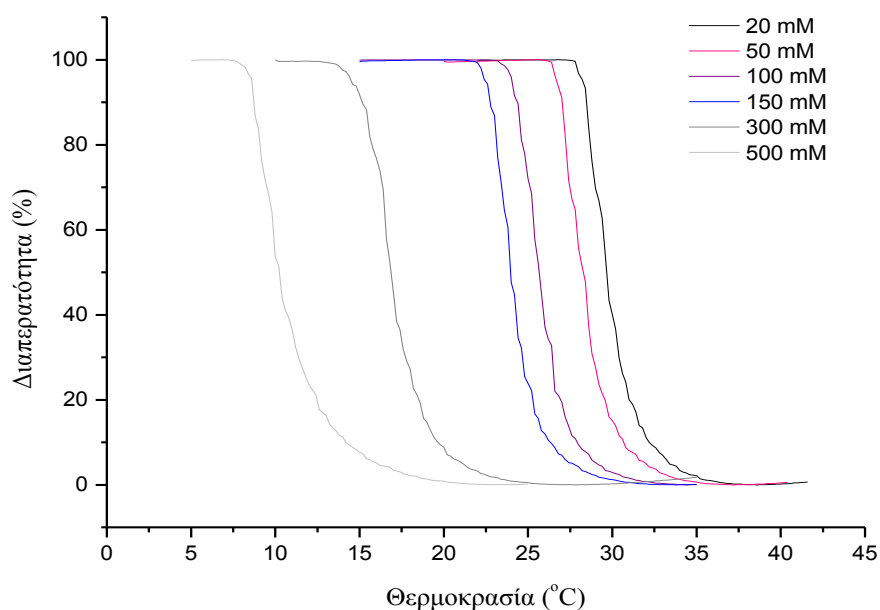


Εικόνα 62: Επίδραση της συγκέντρωσης πολυμερούς στην κατώτερη κρίσιμη θερμοκρασία διάλυσης συναρτήσει της υποκατάστασης των δευτεροταγών αμινομάδων του HPEI. ($C_{φ.α.}=20$ mM, $pH=7,4$).

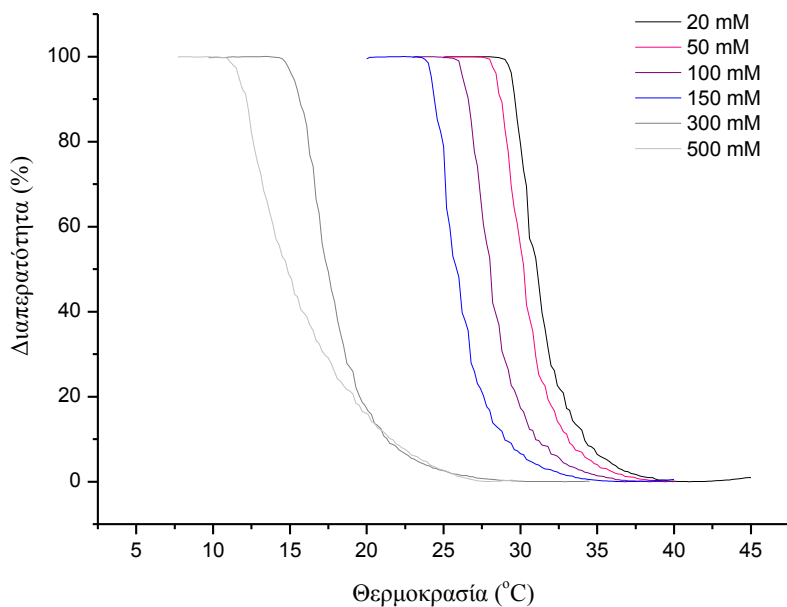
11.1.2 Επίδραση της συγκέντρωσης φωσφορικών αλάτων

Η LCST των δενδριτικών πολυμερών εξαρτάται από την συγκέντρωση αλάτων της υδατικής φάσης [5-8]. Για το λόγο αυτό, μελετήθηκε η LCST των παραγώγων του HPEI που συντέθηκαν σε διαλύματα φωσφορικών αλάτων με διάφορες συγκεντρώσεις.

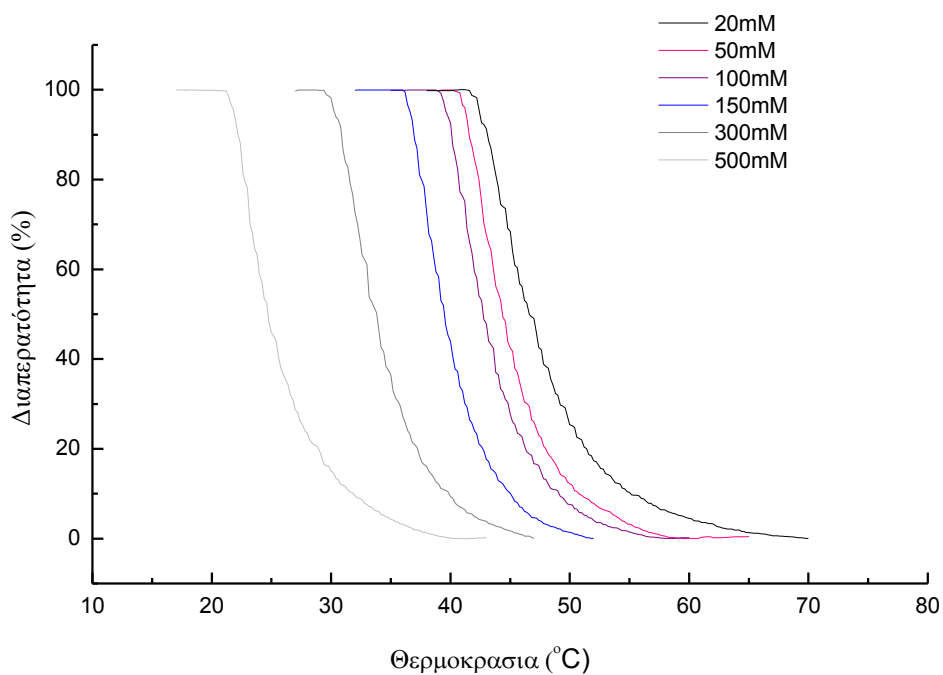
Οι καμπύλες μετάπτωσης συναρτήσει της συγκέντρωσης φωσφορικών αλάτων δίνονται στις Εικόνες 63-66:



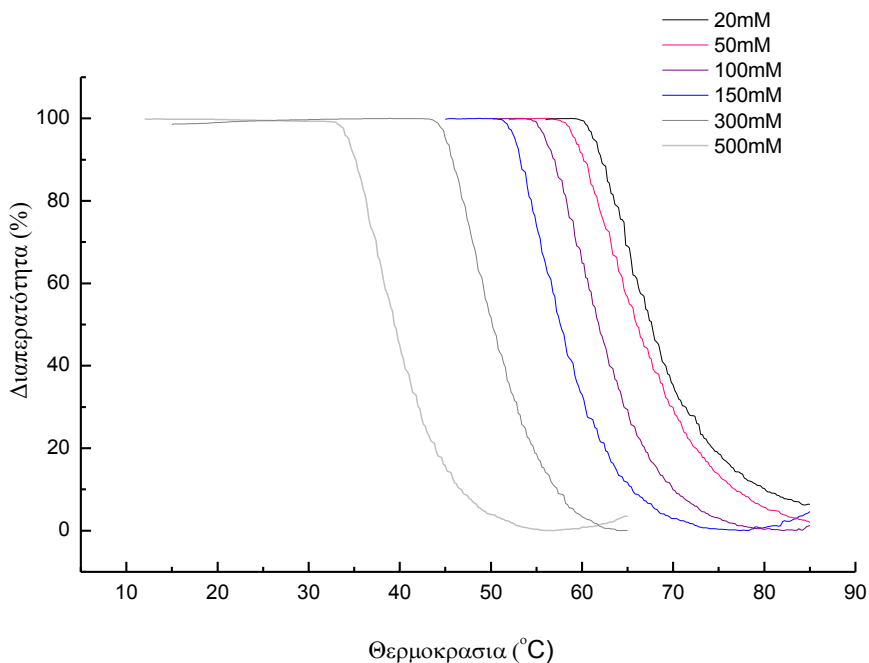
Εικόνα 63: Επίδραση της θερμοκρασίας στη διαπερατότητα φωτός διαλύματος πολυμερούς HPEI 100-90 συναρτήσει της συγκέντρωσης φωσφορικών αλάτων ($C_{pol}= 5 \text{ mg/mL}$, $pH=7,4$).



Εικόνα 64: Επίδραση της θερμοκρασίας στη διαπερατότητα φωτός διαλύματος πολυμερούς HPEI 100-70 συναρτήσει της συγκέντρωσης φωσφορικών αλάτων ($C_{pol}= 5 \text{ mg/mL}$, $pH=7,4$).



Εικόνα 65: Επίδραση της θερμοκρασίας στη διαπερατότητα φωτός διαλύματος πολυμερούς HPEI 100-50 συναρτήσει της συγκέντρωσης φωσφορικών αλάτων ($C_{pol}= 5 \text{ mg/mL}$, $pH=7,4$).



Εικόνα 66: Επίδραση της θερμοκρασίας στη διαπερατότητα φωτός διαλύματος πολυμερούς HPEI 100-40 συναρτήσει της συγκέντρωσης φωσφορικών αλάτων ($C_{pol}= 5 \text{ mg/mL}$, $pH=7,4$).

Από την παρατήρηση των Εικόνων 63-66 προκύπτει ότι σε όλες τις περιπτώσεις η αύξηση της συγκέντρωσης φωσφορικών αλάτων μετατοπίζει την

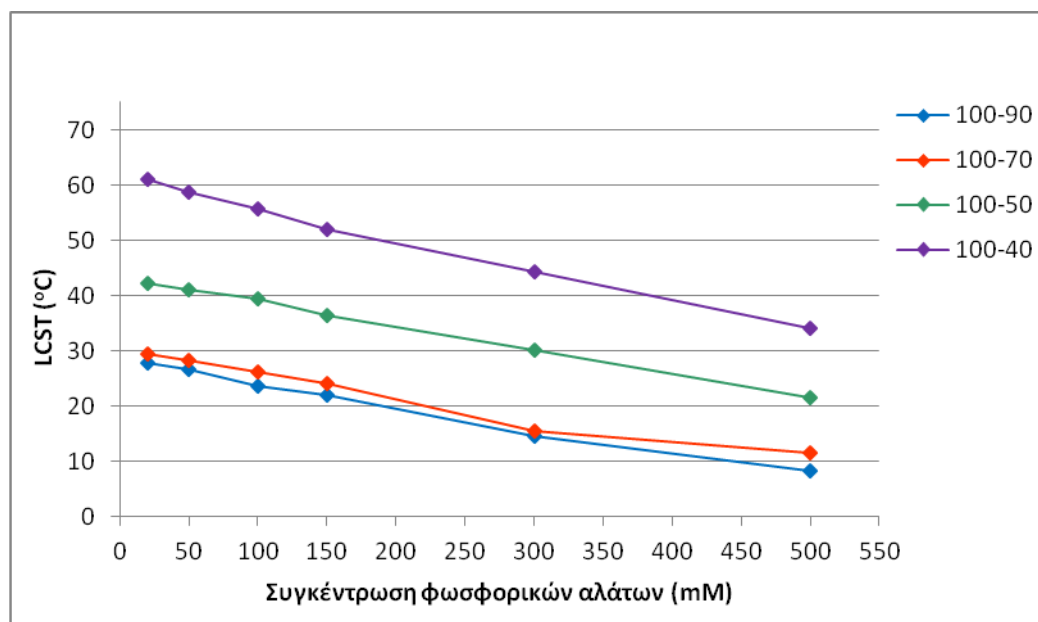
LCST σε χαμηλότερες τιμές και γενικά δεν επηρεάζει το πόσο απότομη είναι η μετάπτωση.

Αντίστοιχα αποτελέσματα συναντάμε και στην βιβλιογραφία για HPEI 10000g/mol, με βαθμό συνολικό βαθμό υποκατάστασης 95% με ισοβουτυλαμιδικές ομάδες [2]. Η LCST του διαλύματος ήταν 25,8 °C σε διπλά απεσταγμένο και απιονισμένο νερό ενώ σε διάλυμα φωσφορικών αλάτων (4 mM), η LCST του διαλύματος μειώθηκε στους 24,5 °C.

Τα φωσφορικά ιόντα, είναι γνωστό ότι αλληλεπιδρούν με τις πρωτεΐνες, μεταβάλλοντας την θερμοκρασία στην οποία πραγματοποιείται αναδίπλωση της δομής τους [9]. Ενδεχομένως, ανάλογη επίδραση να λαμβάνει χώρα και σε πολυμερικά μόρια που διαθέτουν αμιδικούς δεσμούς, όπως τα παράγωγα του HPEI που συντέθηκαν, με αποτέλεσμα να δυσχεραίνεται η ενυδάτωση τους και να ευνοείται η εμφάνιση της LCST σε χαμηλότερες θερμοκρασίες.

Από τις παραπάνω σιγμοειδείς καμπύλες διαπερατότητας φωτός συναρτήσει της θερμοκρασίας κάθε θερμοευαίσθητου παράγωγου προσδιορίστηκε η κατώτερη κρίσιμη θερμοκρασία διάλυσης. Έτσι, προκύπτει το διάγραμμα της Εικόνας 67.

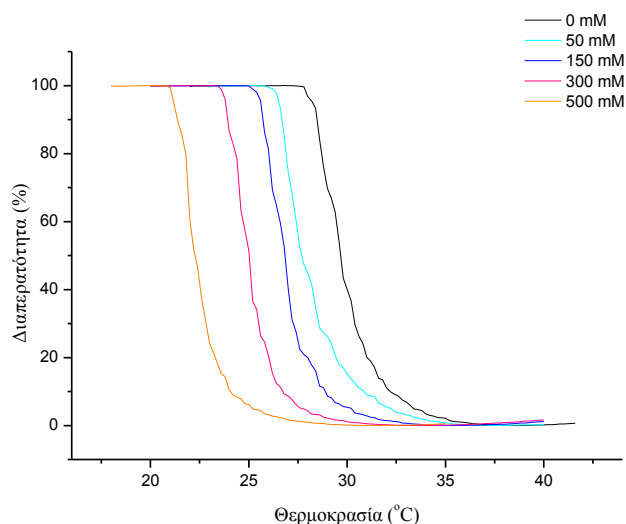
Από το διάγραμμα της Εικόνας 67 μπορεί κανείς να διαπιστώσει ότι για δεδομένη συγκέντρωση φωσφορικών αλάτων, αυξανόμενης της υποκατάστασης των δευτεροταγών αμινών, μειώνεται η LCST. Η επίδραση της συγκέντρωσης φωσφορικών αλάτων αυξάνεται, όσο μειώνεται η υποκατάσταση των δευτεροταγών αμινομάδων.



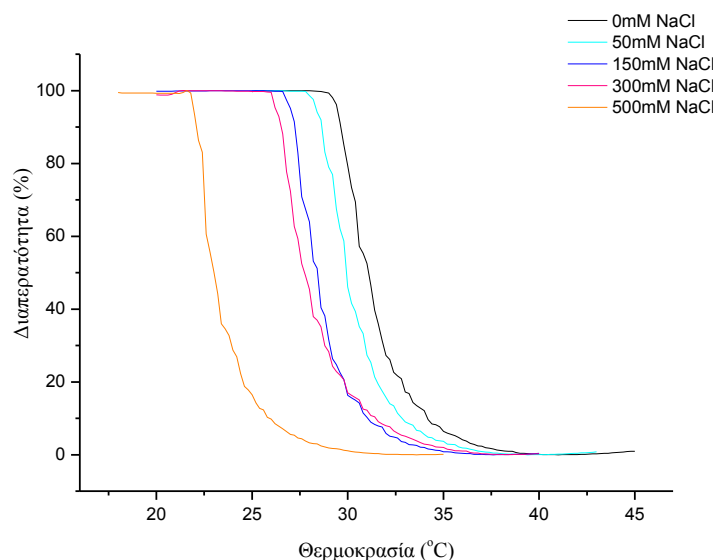
Εικόνα 67: Επίδραση της συγκέντρωσης φωσφορικών αλάτων στην κατώτερη κρίσιμη θερμοκρασία διάλυσης των παραγώγων που παρασκευάστηκαν ($C_{pol}=5\text{mg/mL}$, $pH=7,4$).

11.1.3 Επίδραση της συγκέντρωσης NaCl

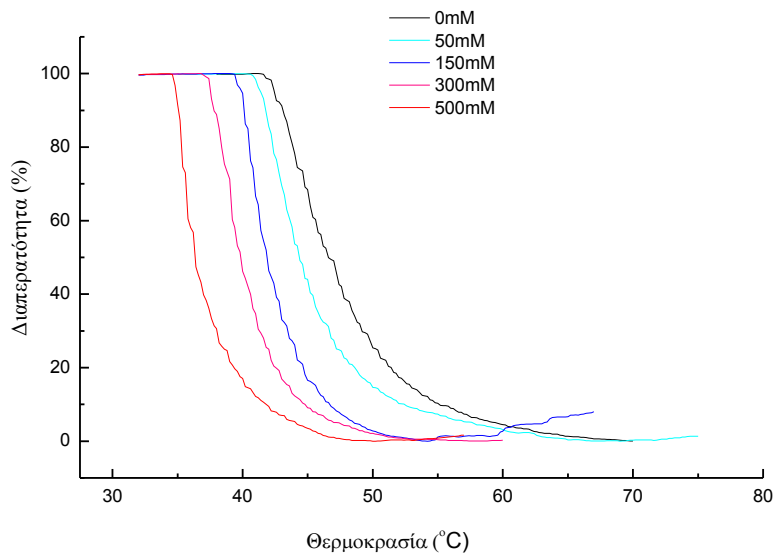
Καθώς το χλωριούχο νάτριο αλληλεπιδρά με ηλεκτροστατικής φύσεως δυνάμεις με τις φορτισμένες αμινομάδες των παραγώγων που συντέθηκαν σε υδατικό διάλυμα, κρίνεται σκόπιμη η μελέτη της μετάπτωσης συναρτήσει της συγκέντρωσης χλωριούχου νατρίου. Για τα παράγωγα που συντέθηκαν οι σχετικές μετρήσεις διαπερατότητας δίνονται στις Εικόνες 68-71:



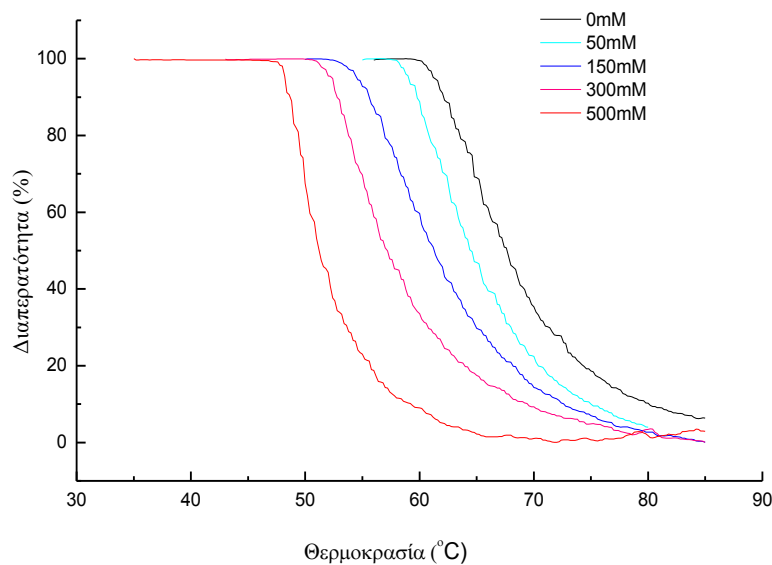
Εικόνα 68: Επίδραση της θερμοκρασίας στη διαπερατότητα φωτός διαλύματος πολυμερούς HPEI 100-90 συναρτήσει της συγκέντρωσης χλωριούχου νατρίου ($C_{pol}=5\text{mg/mL}$, $C_{φ.αλ.}=20\text{mM}$, $pH=7,4$).



Εικόνα 69: Επίδραση της θερμοκρασίας στη διαπερατότητα φωτός διαλύματος πολυμερούς HPEI 100-70 συναρτήσει της συγκέντρωσης χλωριούχου νατρίου ($C_{pol}=5\text{mg/mL}$, $C_{φ.αλ.}=20\text{mM}$, $pH=7,4$).



Εικόνα 70: Επίδραση της θερμοκρασίας στη διαπερατότητα φωτός διαλύματος πολυμερούς HPEI 100-50 συναρτήσει της συγκέντρωσης χλωριούχου νατρίου ($C_{\text{pol}}=5\text{mg/mL}$, $C_{\text{φ.αλ.}}=20\text{mM}$, $\text{pH}=7,4$).



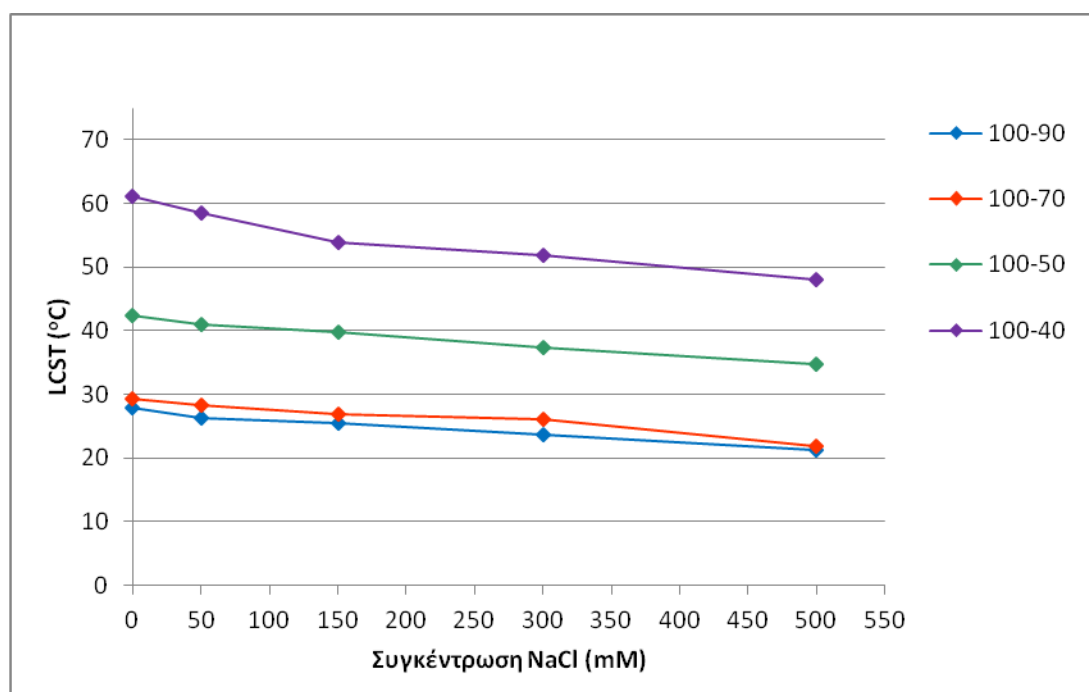
Εικόνα 71: Επίδραση της θερμοκρασίας στην διαπερατότητα φωτός διαλύματος πολυμερούς HPEI 100-40 συναρτήσει της συγκέντρωσης χλωριούχου νατρίου ($C_{\text{pol}}=5\text{mg/mL}$, $C_{\text{φ.αλ.}}=20\text{mM}$, $\text{pH}=7,4$).

Από τις Εικόνες 68-71 προκύπτει ότι για κάθε παράγωγο, η αύξηση της συγκέντρωσης του NaCl στην υδατική φάση μετατοπίζει την LCST σε χαμηλότερες τιμές και κάνει την μετάπτωση πιο απότομη [2].

Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, με την προσθήκη άλατος, ορισμένα μόρια νερού απομακρύνονται από την ανθρακική αλυσίδα, οδηγώντας σε συσσωμάτωση των μορίων. Όταν η συγκέντρωση άλατος είναι αρκετά μικρή, τα πολυμερικά μόρια εξακολουθούν να είναι μερικώς ενυδατωμένα. Η προσθήκη περισσότερου άλατος απομακρύνει το εναπομείναν νερό με αποτέλεσμα τη συσσωμάτωση των πολυμερών [2].

Αντίστοιχα αποτελέσματα έχουν προκύψει και στην περίπτωση του πολυ(*N*-ισοπροπυλακρυλαμιδίου), τροποποιημένου με το αμίδιο της *L*-τυροσίνης ή το διαιθυλνενωτριάμινοπενταοξικό οξύ (DTPA), όπου η αύξηση της ιοντικής ισχύος μειώνει την θερμοκρασία στην οποία παρατηρείται διαχωρισμός φάσεων λόγω του φαινομένου εξαλάτωσης που προκύπτει λόγω της μερικώς υδρόφοβης φύσης της πολυμερικής αλυσίδας [3].

Από τις παραπάνω σιγμοειδείς καμπύλες προσδιορίστηκε η κατώτερη κρίσιμη θερμοκρασία διάλυσης και προέκυψε το διάγραμμα LCST ως συνάρτηση της συγκέντρωσης χλωριούχου νατρίου (Εικόνα 72):



Εικόνα 72: Επίδραση της συγκέντρωσης χλωριούχου νατρίου στην κατώτερη κρίσιμη θερμοκρασία διάλυσης για τα παρασκευασθέντα παράγωγα του HPEI ($C_{\text{pol}}=5\text{mg/mL}$, $C_{\text{φ.αλ.}}=20\text{mM}$, $\text{pH}=7,4$).

Από την Εικόνα 72 είναι δυνατόν να μελετηθεί η επίδραση τόσο της συγκέντρωσης χλωριούχου νατρίου, όσο και του βαθμού υποκατάστασης των δευτεροταγών αμινομάδων του HPEI. Συγκεκριμένα, η αύξηση του βαθμού υποκατάστασης και σε αυτήν την περίπτωση μειώνει την LCST των διαλυμάτων που μελετήθηκαν. Επιπλέον, παρατηρείται ότι η επίδραση της συγκέντρωσης NaCl είναι

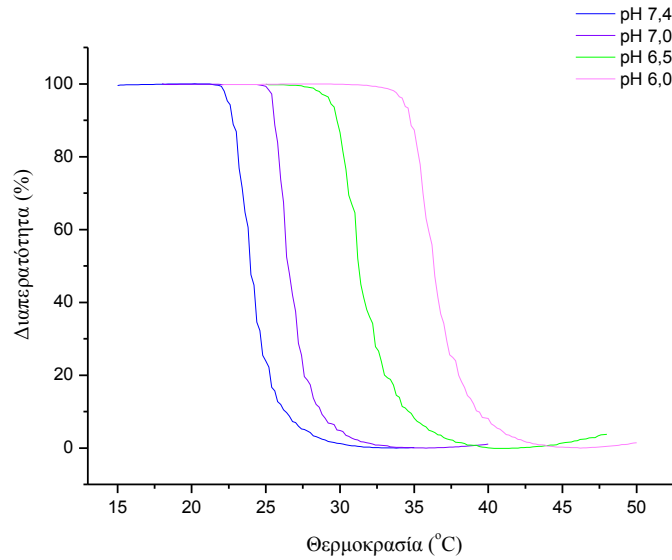
σημαντικότερη για μικρές συγκεντρώσεις άλατος (<150mM). Καθώς, η τιμή των 150 mM NaCl είναι περίπου η συγκέντρωση που συναντάμε στο εξωκυττάριο περιβάλλον, η μελέτη της θερμοευαισθησίας των πολυμερών σε αυτές τις συνθήκες είναι σημαντική για εφαρμογές μεταφοράς φαρμάκων.

Έτσι, η επίδραση της συγκέντρωσης των φωσφορικών αλάτων, στα συστήματά μας, είναι σημαντικότερη από την επίδραση της συγκέντρωσης του χλωριούχου νατρίου, καθώς η μείωση που επιφέρει στην LCST είναι μεγαλύτερη. Αυτό συμφωνεί με την κατάταξη στη σειρά Hofmeister, όπου τα ιόντα Cl⁻ βρίσκονται δεξιότερα σε σχέση με τα φωσφορικά ιόντα και ως εκ τούτου είναι αναμενόμενο ότι η παρουσία ιόντων χλωρίου ευνοεί λιγότερο το φαινόμενο της εξαλάτωσης. Ωστόσο, ο τρόπος αλληλεπίδρασης της υπερδιακλαδισμένης πολυ(ιμίνης) με τα φωσφορικά ιόντα και τα ιόντα χλωρίου ενδεχομένως να είναι διαφορετικός. Τα ιόντα Cl⁻ αλληλεπιδρούν με ηλεκτροστατικής φύσεως δυνάμεις με τις φορτισμένες αμινομάδες και συγκεκριμένα τις δευτεροταγείς και τριτοταγείς αμινομάδες του μακρομορίου, ενώ στην περίπτωση των φωσφορικών αλάτων η αλληλεπίδραση φαίνεται να είναι ισχυρότερη, ενδεχομένως και λόγω του σχηματισμού και δεσμών υδρογόνου με τις αμινομάδες, δυσχεραίνοντας ακόμα περισσότερο την ενυδάτωσή τους. Αντίστοιχα αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί σε μελέτες πολυμερικών παραγώγων ελαστικής [9] και στην περίπτωση της διαλυτότητας του PNIPAM στο νερό [8].

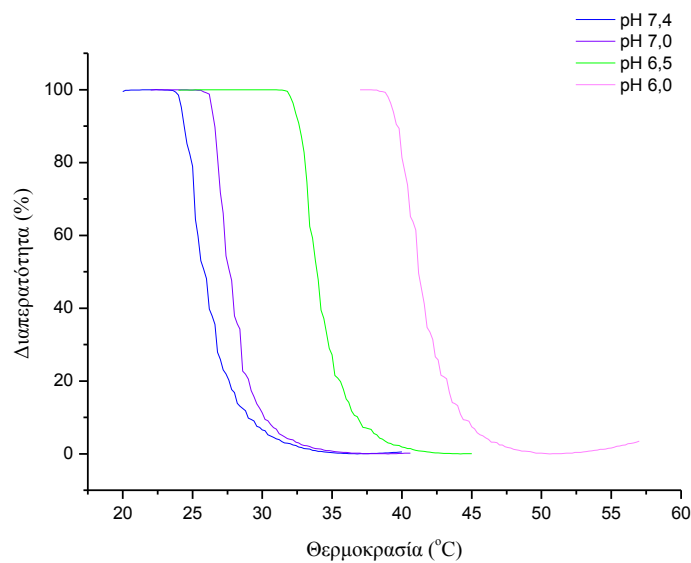
11.1.4 Επίδραση του pH

Το εσωτερικό των παραγώγων που συντέθηκαν περιέχει τριτοταγείς και δευτεροταγείς αμίνες και έτσι αναμένεται ότι το pH των διαλυμάτων θα επιδρά στην ισορροπία υδροφιλικότητας-υδροφοβικότητας μέσω της μεταβολής της πυκνότητας φορτίου [10,11]. Για το λόγο αυτό μελετήθηκε η επίδραση του pH στην LCST των υδατικών διαλυμάτων των παραγώγων που συντέθηκαν.

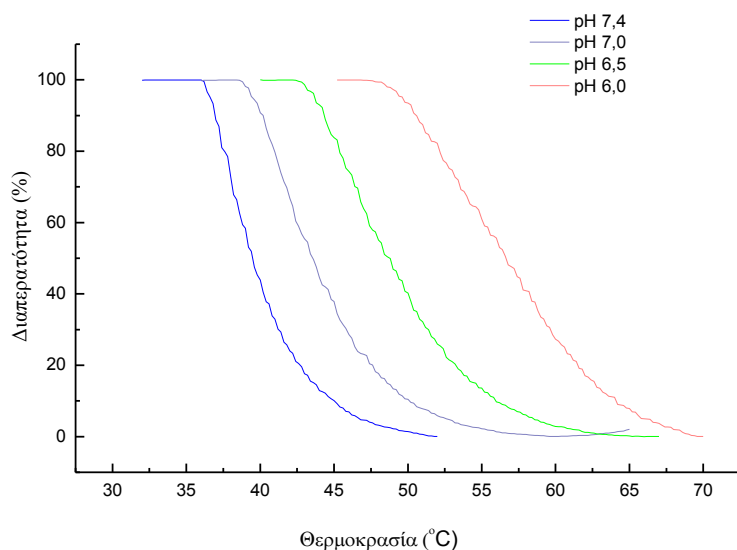
Οι καμπύλες μετάπτωσης συναρτήσεως του pH για τα παράγωγα που συντέθηκαν δίνονται στις Εικόνες 73-76:



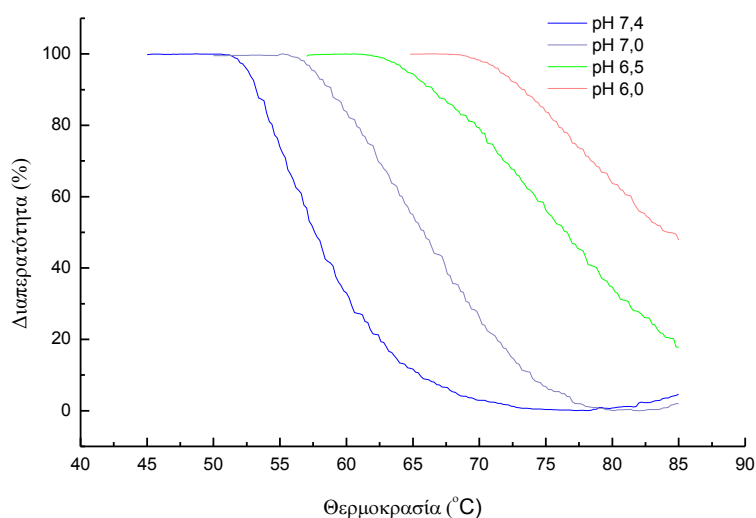
Εικόνα 73: Επίδραση της θερμοκρασίας στη διαπερατότητα φωτός διαλύματος πολυμερούς HPEI 100-90 συναρτήσει του pH ($C_{pol}= 5 \text{ mg/mL}$, $C_{φ.ω.}=15 \text{ 0mM}$).



Εικόνα 74: Επίδραση της θερμοκρασίας στη διαπερατότητα φωτός διαλύματος πολυμερούς HPEI 100-70 συναρτήσει του pH ($C_{pol}= 5 \text{ mg/mL}$, $C_{φ.ω.}=150\text{mM}$).

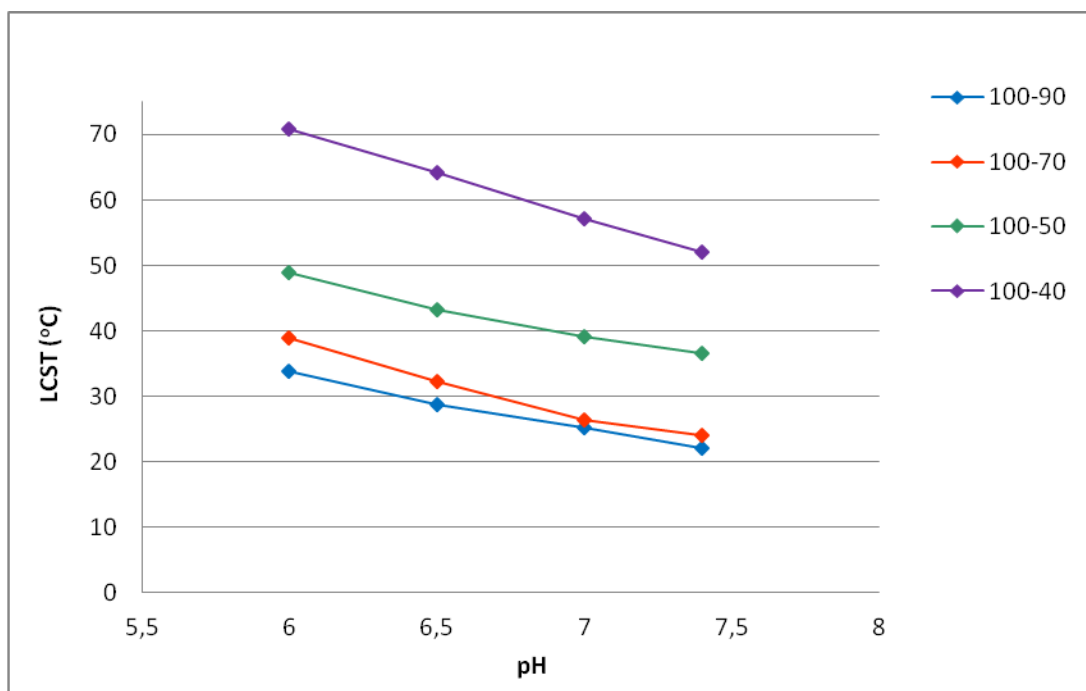


Εικόνα 75: Επίδραση της θερμοκρασίας στη διαπερατότητα φωτός διαλύματος πολυμερούς HPEI 100-50 συναρτήσει του pH ($C_{\text{pol}}=5\text{mg/mL}$, $C_{\text{φ.ωλ.}}=150\text{mM}$).



Εικόνα 76: Επίδραση της θερμοκρασίας στη διαπερατότητα φωτός διαλύματος πολυμερούς 100-40 συναρτήσει του pH ($C_{\text{pol}}=5\text{mg/mL}$, $C_{\text{φ.ωλ.}}=150\text{mM}$).

Από τα ανωτέρω διαγράμματα προσδιορίζεται η LCST των διαλυμάτων και προκύπτει η μεταβολή της ως συνάρτηση του pH ($C_{\text{pol}}=5\text{ mg/mL}$, $C_{\text{φ.ωλ.}}=150\text{mM}$) στην Εικόνα 77:



Εικόνα 77: Επίδραση του pH στην κατώτερη κρίσιμη θερμοκρασία διάλυσης των παρασκευασθέντων πολυμερών ($C_{pol}=5mg/mL$, $C_{φ.αλ.}=150mM$).

Σε συμφωνία με τα προηγούμενα αντίστοιχα διαγράμματα, για δεδομένη τιμή της εξεταζόμενης παραμέτρου, εδώ το pH, η αύξηση του βαθμού υποκατάστασης των δευτεροταγών αμινομάδων μειώνει την LCST του διαλύματος. Το παράγωγο HPEI 100-40 είναι και στην περίπτωση του pH αυτό που δέχεται την μεγαλύτερη επίδραση στην LCST.

Για όλα τα παράγωγα παρατηρήθηκε ότι η αύξηση του pH μετατοπίζει την LCST σε χαμηλότερες τιμές και κάνει την μετάπτωση πιο απότομη.

Ανάλογα αποτελέσματα για υπερδιακλαδισμένη πολυ(αιθυλενιμίνη) με ισοβουτυλαμιδικές ομάδες σε διάφορα ποσοστά συναντάμε και στη βιβλιογραφία, όπου, η μείωση του pH του διαλύματος οδηγεί σε αύξηση του ποσοστού πρωτονίωσης των τριτοταγών αμινομάδων των πολυμερών, με αποτέλεσμα την αύξηση της πυκνότητας φορτίου [11]. Έτσι, ενισχύεται η συνολική υδροφιλικότητα των πολυμερών, ενώ ταυτόχρονα οι απωστικές δυνάμεις που εμφανίζονται προκαλούν έκταση των μακρομορίων. Η έκταση των μακρομορίων με τη σειρά της αποδυναμώνει την αλληλεπίδραση των ισοβουτυλαμιδικών ομάδων, έχοντας ως αποτέλεσμα την αύξηση της LCST.

Αντίστοιχα αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί και για δενδριμερή PAMAM που έχουν εσωτερικές τριτοταγείς αμίνες και πρωτοταγείς αμίνες στην περιφέρεια. Είναι γνωστό, ότι η πρωτονίωση των πρωτοταγών αμινομάδων πραγματοποιείται σε pH 7-10, ενώ η πρωτονίωση των τριτοταγών αμινομάδων παρατηρείται σε pH 3-7 [10]. Για δενδριμερές PAMAM G5 υποκατεστημένου κατά 100% με ισοβουτυλαμιδικές ομάδες, διαπιστώθηκε ότι η περιοχή pH στην οποία πρωτονιώνονται οι εσωτερικές τριτοταγείς αμινομάδες, ταυτίζεται με την περιοχή

αύξησης της LCST. Είναι, συνεπώς, ιδιαίτερα πιθανό η πρωτονίωση των εσωτερικών τριτοταγών αμινομάδων να σχετίζεται με την αύξηση της LCST των υποκατεστημένων PAMAM. Σύμφωνα με την βιβλιογραφία [10] οι απωστικές δυνάμεις φορτίου-φορτίου, που είναι αποτέλεσμα της πρωτονίωσης των τριτοταγών αμινομάδων στο εσωτερικό δενδριτικού πολυμερούς PAMAM πιθανόν να προκαλούν μοριακή έκταση. Έτσι, η πρωτονίωση των τριτοταγών αμινομάδων των HPEI 100-90, 100-70, 100-50, 100-40 πολυμερών μπορεί να οδήγησε σε μοριακή έκταση τους με αποτέλεσμα την μείωση της αλληλεπίδρασης μεταξύ των ισοβουτυλαμιδικών ομάδων στην περιφέρεια και το εσωτερικό του πολυμερούς, και συνεπώς την αύξηση της LCST [4].

11.1.5 Συμπεράσματα από τα πειράματα θολοσιμετρίας για την επίδραση του βαθμού υποκατάστασης των δευτεροταγών αμινών του HPEI

Η επίδραση του βαθμού υποκατάστασης των δευτεροταγών αμινομάδων του HPEI στην LCST των υδατικών διαλυμάτων των παραγώγων που συντέθηκαν είναι σημαντική για όλες τις παραμέτρους που μελετήθηκαν και σε κάθε περίπτωση η αύξηση του βαθμού υποκατάστασης των δευτεροταγών αμινομάδων μειώνει την LCST. Αυξάνοντας τον βαθμό υποκατάστασης, πυκνώνει η διάταξη των ισοβουτυλαμιδικών ομάδων στο μόριο. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η πυκνότερη διάταξη ισοβουτυλαμιδικών ομάδων στην περιφέρεια δενδριμερών PAMAM πιθανόν να ενισχύει την μεταξύ τους αλληλεπίδραση με αποτέλεσμα να ευνοείται η αφυδάτωση του μορίου σε χαμηλότερη θερμοκρασία. Αυτό δρα συνεργιστικά με την διαμοριακή αλληλεπίδραση των ισοβουτυλαμιδικών ομάδων, που επίσης ενισχύεται από την αύξηση της πυκνότητάς τους [10]. Στα παράγωγα που συντέθηκαν, η κατανομή των ισοβουτυλαμιδικών ομάδων, όχι μόνο στην περιφέρεια αλλά και στο εσωτερικό του μορίου, ενισχύει ακόμα περισσότερο την θερμοευαισθησία τους [4,11].

Ανάλογα αποτελέσματα προέκυψαν και στην περίπτωση υπερδιακλαδισμένης πολυ(γλυκερόλης) υποκατεστημένης με *N*-ισοπροπυλακρυλαμίδια (NIPAM) [11], όπου η μεγαλύτερη πυκνότητα διάταξης των ομάδων NIPAM είχε σαν αποτέλεσμα την ενίσχυση των αλληλεπιδράσεων και έτσι η μετάπτωση φάσης λάμβανε χώρα σε χαμηλότερη θερμοκρασία. Ο ρόλος των υδρόφοβων αλληλεπιδράσεων μεταξύ των υδρόφοβων ισοπροπυλομάδων γίνεται ιδιαίτερα σημαντικός, καθώς, ο μηχανισμός της αφυδάτωσης του πολυ(*N*-ισοπροπυλακρυλαμιδίου), για θερμοκρασίες άνω της LCST του, περιλαμβάνει εξασθένηση των δεσμών υδρογόνου μεταξύ αμιδικών δεσμών και μορίων νερού. Όσο ενισχύονται οι υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις, τόσο η LCST μετατοπίζεται σε χαμηλότερη θερμοκρασία.

11.2 Μετρήσεις δυναμικής σκέδασης φωτός

Σε θερμοκρασίες χαμηλότερες της LCST τα πολυμερή είναι διαλυτά στο νερό, αλλά πάνω από την LCST η αλληλεπίδραση των δενδριμερικών παραγώγων έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό συσσωματωμάτων, καθώς τα αρχικά πολυμερή συσσωματώνονται λόγω υδρόφοβων αλληλεπιδράσεων και, πιθανώς, δεσμών υδρογόνου μεταξύ των μακρομορίων. Ο προσδιορισμός του μεγέθους των συσσωματωμάτων που σχηματίζονται στο υδατικό διάλυμα είναι ιδιαίτερα χρήσιμος για την μελέτη της θερμοευαισθησίας των πολυμερών που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν ως φορείς φαρμάκων. Η ακτίνα των πολυμερικών συσσωματωμάτων αυξάνεται πάνω από την LCST λόγω των υδρόφοβων αλληλεπιδράσεων που έχουν σαν αποτέλεσμα την συνάθροιση περισσότερων δενδριμερικών μορίων [12].

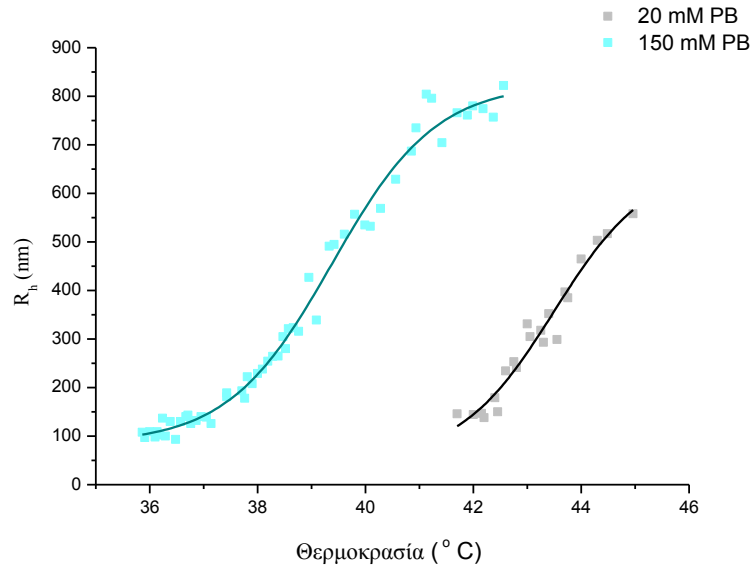
Από τα θερμοευαίσθητα πολυμερή που συντέθηκαν, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το παράγωγο HPEI 100-50 καθώς, η LCST παρατηρείται σε περιοχή θερμοκρασιών από 36-40 °C που παρουσιάζει ενδιαφέρον για εφαρμογές ως φορέας δραστικών ουσιών.

Για το λόγο αυτό, μελετήθηκε στο παράγωγο αυτό περαιτέρω το φαινόμενο της μετάπτωσης με μετρήσεις δυναμικής σκέδασης φωτός. Ιδιαίτερη σημασία έχει η επίδραση της συγκέντρωσης φωσφορικών αλάτων και χλωριούχου νατρίου.

11.2.1 Επίδραση της συγκέντρωσης φωσφορικών αλάτων

Για το διάλυμα του HPEI 100-50 με συγκέντρωση φωσφορικών αλάτων 20 mM, (5 mg/mL, pH 7,4) η LCST είναι 42,3 °C. Αντίστοιχα, η LCST του διαλύματος HPEI 100-50 με συγκέντρωση φωσφορικών αλάτων 150 mM, (5mg/mL, pH 7,4) είναι 36,5 °C.

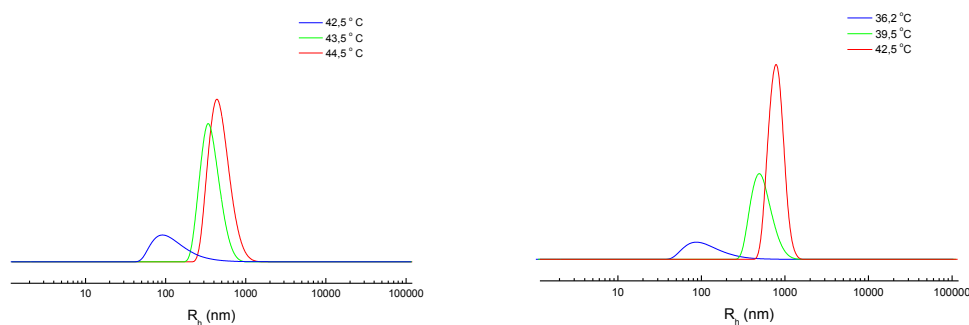
Η μεταβολή της θερμοκρασίας στο διάλυμα του παραγώγου HPEI 100-50 (5 mg/mL, pH=7,4) έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό δενδριτικών συσσωματωμάτων, των οποίων η υδροδυναμική ακτίνα, R_h , για δύο διαφορετικές συγκεντρώσεις φωσφορικών αλάτων δίνεται στην Εικόνα 78.



Εικόνα 78: Επίδραση της θερμοκρασίας στην υδροδυναμική ακτίνα των συσσωματωμάτων πολυμερούς HPEI 100-50 συναρτήσει της συγκέντρωσης φωσφορικών αλάτων (5mg/mL, pH=7,4).

Όπως είδαμε από τα πειράματα θολοσιμετρίας (Εικόνα 67) η αύξηση της συγκέντρωσης φωσφορικών αλάτων έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της LCST. Αντίστοιχα, η επίδραση αυτή είναι εμφανής και από την Εικόνα 78, όπου παρατηρείται η μετατόπιση του φαινομένου της συσσωμάτωσης σε χαμηλότερη περιοχή θερμοκρασιών για το διάλυμα με μεγαλύτερη συγκέντρωση φωσφορικών αλάτων.

Η κατανομή μεγεθών, ενδεικτικά, σε ορισμένες θερμοκρασίες παρουσιάζεται στην Εικόνα 79.



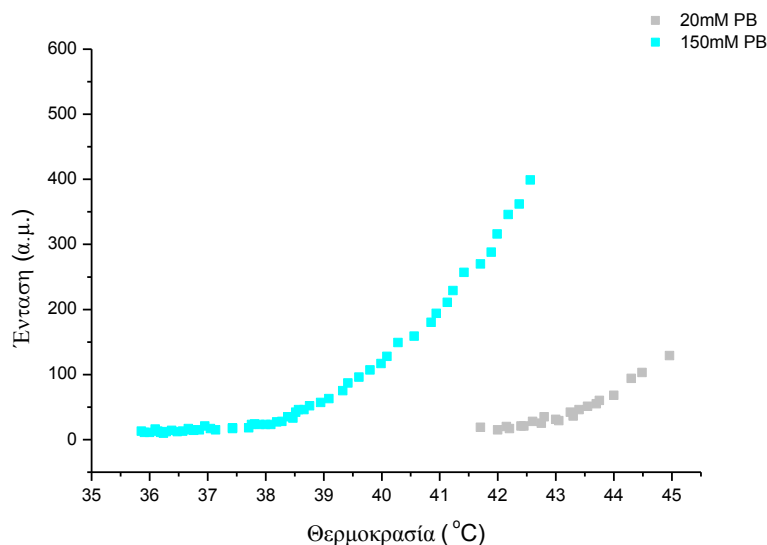
(α)

(β)

Εικόνα 79: Κατανομή μεγεθών συσσωματωμάτων που προκύπτουν κατά την μεταβολή της θερμοκρασίας σε διάλυμα HPEI 100-50 (5mg/mL, pH =7,4) σε διάλυμα φωσφορικών αλάτων με συγκέντρωση (α) 20 mM και (β) 150 mM.

Σε όλες τις περιοχές της μετάπτωσης, η αύξηση της συγκέντρωσης φωσφορικών αλάτων δίνει μεγαλύτερη υδροδυναμική ακτίνα συσσωματωμάτων.

Τα αντίστοιχα διαγράμματα της έντασης της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας παρουσιάζονται στην Εικόνα 80:



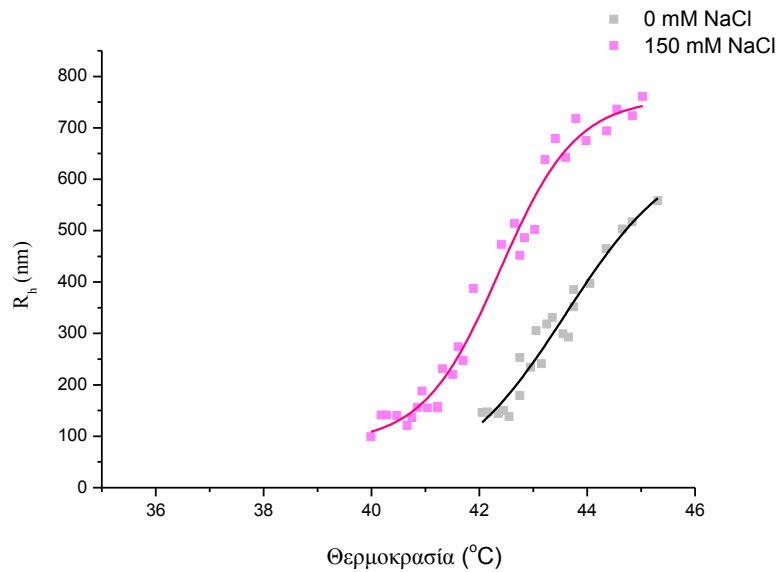
Εικόνα 80: Επίδραση της θερμοκρασίας στην ένταση της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας συναρτήσει της συγκέντρωσης φωσφορικών αλάτων για διάλυμα πολυμερούς HPEI 100-50 (5mg/mL, pH =7,4).

Όπως παρατηρούμε στην Εικόνα 80 για το διάλυμα των 20 mM και 150 mM λίγο μετά την έναρξη μετάπτωσης φάσης, η ένταση της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας είναι χαμηλή. Αυξανόμενης της θερμοκρασίας παρατηρείται αύξηση της έντασης της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας καθώς αρχίζει η συσσωμάτωση των δενδριτικών μορίων και η επακόλουθη αύξηση των μεγεθών των συσσωματωμάτων. Η επίδραση της συγκέντρωσης φωσφορικών αλάτων είναι εμφανής, καθώς παρατηρείται αύξηση της έντασης της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας σε χαμηλότερη περιοχή θερμοκρασιών για το διάλυμα με μεγαλύτερη συγκέντρωση φωσφορικών αλάτων.

11.2.2 Επίδραση της συγκέντρωσης NaCl

Όπως προέκυψε από τις μετρήσεις της διαπερατότητας φωτός, η LCST του διαλύματος HPEI 100-50, απουσία NaCl, (5mg/mL, 20mM σε φωσφορικά άλατα, pH 7,4) είναι 42,3 °C. Αντίστοιχα, για το διάλυμα HPEI 100-50, 150mM NaCl, (5mg/mL, 20mM σε φωσφορικά άλατα, pH 7,4) η LCST είναι 39,7 °C.

Η υδροδυναμική ακτίνα των δενδριτικών συσσωματωμάτων που σχηματίζονται στο διάλυμα του παραγώγου HPEI 100-50 λόγω αύξησης της θερμοκρασίας, ως συνάρτηση της συγκέντρωσης χλωριούχου νατρίου, δίνεται στην Εικόνα 81.

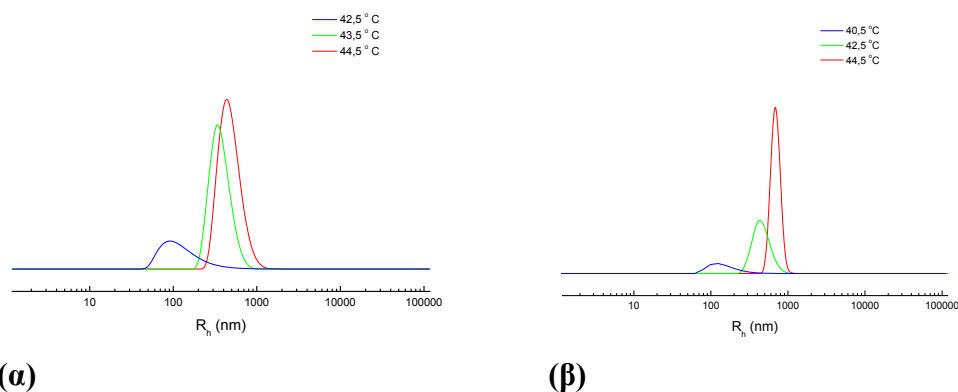


Εικόνα 81: Επίδραση της θερμοκρασίας στην υδροδυναμική ακτίνα των συσσωματωμάτων πολυμερούς HPEI 100-50 συναρτήσει της συγκέντρωσης NaCl (5mg/mL, $C_{φ.σλ.}=20\text{mM}$, $pH=7,4$).

Σύμφωνα με την Εικόνα 81, σε θερμοκρασίες μεγαλύτερες της LCST, παρατηρείται εμφανής αύξηση του μεγέθους των πολυμερικών στοιχείων στο διάλυμα λόγω της έναρξης της συσσωμάτωσης των δενδριτικών μορίων.

Στα σχετικά πειράματα θολοσιμετρίας (Εικόνα 72), παρατηρήθηκε ότι η αύξηση της συγκέντρωσης του NaCl έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της LCST. Η επίδραση της συγκέντρωσης του NaCl είναι εμφανής και από την Εικόνα 81 όπου έχουμε η μετατόπιση του φαινομένου της συσσωμάτωσης σε χαμηλότερη περιοχή θερμοκρασιών για το διάλυμα με μεγαλύτερη συγκέντρωση NaCl.

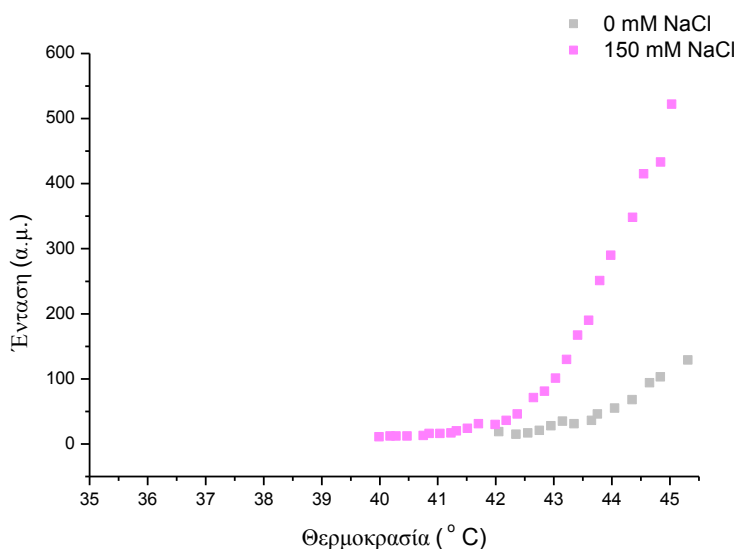
Η κατανομή μεγεθών, ενδεικτικά, σε ορισμένες θερμοκρασίες παρουσιάζεται στην Εικόνα 82:



(α) **(β)**
Εικόνα 82: Κατανομή μεγεθών συσσωματωμάτων που προκύπτουν κατά την μεταβολή της θερμοκρασίας σε διάλυμα HPEI 100-50 (5mg/mL, $C_{φ.σλ.}=20\text{mM}$, $pH=7,4$) (α) απουσία NaCl και (β) 150 mM NaCl .

Όπως προκύπτει από την Εικόνα 82, η αύξηση της θερμοκρασίας επιδρά σημαντικά στο εύρος της κατανομής μεγεθών των συσσωματωμάτων και στα δύο διαλύματα. Η παρουσία αυξημένης συγκέντρωσης χλωριούχου νατρίου οδηγεί σε μεγαλύτερη υδροδυναμική ακτίνα συσσωματωμάτων και σε στενότερη κατανομή της σε όλο το εύρος της μετάπτωσης.

Τα αντίστοιχα διαγράμματα της έντασης της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας παρουσιάζονται στην Εικόνα 83.



Εικόνα 83: Επίδραση της θερμοκρασίας στην ένταση της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας συναρτήσει της συγκέντρωσης χλωριούχου νατρίου για το διάλυμα πολυμερούς ΗΡΕΙ 100-50 (5mg/mL, $C_{φ.αλ.}=20\text{mM}$, $pH=7,4$).

Όπως παρατηρούμε στην Εικόνα 83 για το διάλυμα των 0 mM και 150 mM NaCl, λίγο μετά την έναρξή της μετάπτωσης φάσης, η ένταση της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας είναι χαμηλή. Αυξανόμενη της θερμοκρασίας παρατηρείται αύξηση της έντασης της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας καθώς αρχίζει η συσσωμάτωση των δενδριτικών μορίων.

Η επίδραση της συγκέντρωσης του NaCl είναι εμφανής από την Εικόνα 83 όπου η αύξηση της συγκέντρωσής του NaCl έχει ως αποτέλεσμα η ένταση της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας να παρατηρείται σε χαμηλότερη περιοχή θερμοκρασιών για το διάλυμα με μεγαλύτερη συγκέντρωση NaCl.

Από τα αποτελέσματα των μετρήσεων σκέδασης φωτός, τόσο η ακτίνα των πολυμερικών στοιχείων, όσο και η ένταση της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας επηρεάζονται σε μεγαλύτερο βαθμό από την συγκέντρωση φωσφορικών αλάτων από ότι από την συγκέντρωση χλωριούχου νατρίου, ενδεχομένως λόγω της διαφορετικής αλληλεπίδρασης με τα μόρια του πολυμερούς.

Βιβλιογραφία 11^ο Κεφαλαίου

1. Li W., Zhang A., Chen Y., Feldman K., Wud H., Schluter A. D., “Low toxic, thermoresponsive dendrimers based on oligoethylene glycols with sharp and fully reversible phase transitions”, *Chemical Communications*, (2008) 5948-5950.
2. Liu X., Cheng F., Liu H., Chen Y., “Unusual salt effect on the lower critical solution temperature of hyperbranched thermoresponsive polymers”, *Soft Matter*, 4 (2008) 1991-1994.
3. Hruby M., Subr V., Kuckab J., Kozempel J., Lebeda O., Sikora A., ‘Thermoresponsive polymers as promising new materials for local radiotherapy’, *Applied Radiation and Isotopes*, 63 (2005) 423-431.
4. Liu H., Chen Y., Shen Z., “Thermoresponsive Hyperbranched Polyethylenimines With Isobutyramide Functional Groups”, *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, 45 (2007) 1177-1184.
5. Schmaljohann D., “Thermo- and pH-responsive polymers in drug delivery” *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58 (2006) 1655-1670.
6. Van Durme K., Rahier H., Van Mele B., “Influence of Additives on the Thermoresponsive Behavior of Polymers in Aqueous Solution”, *Macromolecules*, 38 (2005) 10155-10163.
7. Hey M.J., Jackson D.P., Yan H., “The salting-out effect and phase separation in aqueous solutions of electrolytes and poly(ethylene glycol)”, *Polymer*, 46 (2005) 2567-2572.
8. Zhang Y., Furyk S., Bergbreiter D.E., Cremer P.S., “Specific Ion Effects on the Water Solubility of Macromolecules: PNIPAM and the Hofmeister Series”, *Journal of the American Chemical Society*, 127 (2005) 14505-14510.
9. Urry D. W., “Molecular Machines: How to motion and other functions of living organisms can result from reversible chemical changes”, *Angewandte Chemie International Edition*, 32 (1993) 819-841.
10. Haba Y., Harada A., Takagishi T., Kono K., “Rendering Poly(amidoamine) or Poly(propylenimine) Dendrimers Temperature Sensitive”, *Journal of the American Chemical Society*, 126 (2004) 12760-12761.
11. Shen Y., Kuang M., Shen Z., Nieberle J., Duan H., Frey H., “Gold Nanoparticles Coated with a Thermosensitive Hyperbranched Polyelectrolyte: Towards Smart Temperature and pH Nanosensors”, *Angewandte Chemie International Edition*, 47 (2008) 2227 -2230.
12. M.-C. Jones, J.-C. Leroux, “Polymeric micelles: a new generation of colloidal drug carriers”, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 48 (1999) 101-111.

Z. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα εργασία παρασκευάστηκαν παράγωγα της υπερδιακλαδισμένης πολυ(αιθυλενιμίνης) (HPEI) που φέρουν ισοβουτυλαμιδικές ομάδες. Συγκεκριμένα, παρασκευάστηκαν τα παράγωγα HPEI 100-90, HPEI 100-70, HPEI 100-50, HPEI 100-40 και 100-0, των οποίων οι πρωτοταγείς αμινομάδες έχουν υποκατασταθεί κατά 100% και οι δευτεροταγείς κατά 90, 70, 50, 40 και 0% αντίστοιχα.

Όλα τα παράγωγα που συντέθηκαν, χαρακτηρίστηκαν με φασματοσκοπία ^1H NMR. Οι κορυφές στα 1,0, 2,3-2,5 και 3,2 ppm για το παράγωγο HPEI 100-0 και στα 1,1 και 3,1-3,7 ppm για τα παράγωγα που έχουν υποκατάσταση και στις δευτεροταγείς αμινομάδες, επιβεβαίωσαν την επιτυχή εισαγωγή της ισοβουτυλαμιδικής ομάδας. Ακολούθησε φασματοσκοπία IG ^{13}C NMR από όπου επίσης επιβεβαιώθηκε η επιτυχής τροποποίηση των αμινομάδων του πολυμερούς και επιπλέον, προσδιορίστηκε το ποσοστό υποκατάστασης των πρωτοταγών και δευτεροταγών αμινών από τις κορυφές που αντιστοιχούν στους μεθινικούς άνθρακες της ισοβουτυλαμιδικής ομάδας σε δευτεροταγές και σε τριτοταγές αμιδίο αντίστοιχα. Τέλος, τα φάσματα υπέρυθρου των παραγώγων, όπου εμφανίστηκαν κορυφές χαρακτηριστικές των αμιδίων, όπως οι ταινίες του Αμιδίου και οι δονήσεις τάσης NH των δευτεροταγών αμιδίων, αλλά και κορυφές λόγω χαρακτηριστικών δονήσεων των μεθυλίων, συνάδουν με την εμφάνιση της ισοβουτυλαμιδικής ομάδας στα πολυμερή που συντέθηκαν.

Όλα τα ανωτέρω παράγωγα εκτός του HPEI 100-0 παρουσίασαν θερμοευαίσθητες ιδιότητες. Η θερμοευαισθησία τους μελετήθηκε με πειράματα θολοσιμετρίας, ως συνάρτηση (α) της συγκέντρωσης πολυμερούς (2-10 mg/mL) σε ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών αλάτων 20 mM, pH 7,4, (β) της συγκέντρωσης φωσφορικών αλάτων (20-500 mM) σε διαλύματα πολυμερούς με συγκέντρωση 5 mg/mL, pH 7,4, (γ) της συγκέντρωσης χλωριούχου νατρίου (0-500 mM NaCl) σε διαλύματα πολυμερούς με συγκέντρωση 5 mg/mL, παρουσία ρυθμιστικού διαλύματος φωσφορικών αλάτων 20 mM, pH 7,4 και (δ) του pH (6,0-7,4) σε διαλύματα πολυμερούς με συγκέντρωση 5 mg/mL και συγκέντρωση φωσφορικών αλάτων 150 mM. Η κατώτερη κρίσιμη θερμοκρασία των παραγώγων κυμάνθηκε από 8,4-33,8 °C για το HPEI 100-90, από 11,6-39,0 °C για το HPEI 100-70, από 21,6-49,0 °C για το HPEI 100-50 και από 34,1-70,8 °C για το HPEI 100-40.

Για κάθε παράγωγο, η μείωση της συγκέντρωσης του πολυμερούς, των φωσφορικών αλάτων, του NaCl ή του pH μετατοπίζει την LCST σε μεγαλύτερες τιμές. Η μείωση της συγκέντρωσης πολυμερούς επηρεάζει την LCST καθώς, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, μειώνει την συγκέντρωση των υδρόφοβων ομάδων στο διάλυμα. Σε ότι αφορά τα φωσφορικά άλατα, ενδεχομένως, η αλληλεπίδραση του φωσφορικού ανιόντος μέσω δεσμών υδρογόνου με το υδρογόνο των αμιδικών δεσμών, να δυσχεραίνει την ενυδάτωση των πολυμερικών μορίων. Η επίδραση της συγκέντρωσης του NaCl οφείλεται στον ανταγωνισμό των ιόντων με τα μόρια του πολυμερούς ως προς την ενυδάτωση. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα τα πολυμερή να ενυδατώνονται ασθενώς όσο αυξάνεται η συγκέντρωση του άλατος και ως εκ τούτου

να μειώνεται η LCST. Η διαφορά στον μηχανισμό αλληλεπίδρασης των δύο αλάτων έχει σαν αποτέλεσμα η επίδραση των φωσφορικών αλάτων να είναι πιο σημαντική στην μεταβολή της LCST. Τέλος, η μείωση του pH του διαλύματος οδηγεί σε πρωτονίωση των τριτοταγών αμινομάδων των πολυμερών, με δύο συνέπειες. Πρώτον, ενισχύεται η συνολική υδροφιλικότητα των πολυμερών καθώς αυξάνεται η πολικότητα των μορίων και δεύτερον, αποδυναμώνεται η αλληλεπίδραση των ισοβουτυλαμιδικών ομάδων λόγω εμφάνισης απωστικών δυνάμεων μεταξύ των αμινομάδων και της έκτασης του μορίου. Η συνεργιστική δράση των φαινομένων αυτών έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της LCST με την μείωση του pH .

Σε όλες τις περιπτώσεις μελέτης των άνω παραμέτρων η μετάπτωση γίνεται πιο απότομη, ενώ, η μεταβολή της συγκέντρωσης των φωσφορικών αλάτων δεν επηρεάζει το πόσο απότομη γίνεται η μετάπτωση. Μεταξύ των παραμέτρων που μελετήθηκαν το pH είχε την μεγαλύτερη επίδραση στην LCST των διαλυμάτων, ενώ αντίθετα η μεταβολή της συγκέντρωσης $NaCl$ ήταν η παράμετρος με την μικρότερη επίδραση.

Ο ρόλος του βαθμού υποκατάστασης των δευτεροταγών αμινομάδων του HPEI στην LCST του υδατικού διαλύματος των παραγώγων είναι σημαντικός σε όλες τις παραμέτρους που μελετήθηκαν. Σε κάθε περίπτωση η αύξηση του βαθμού υποκατάστασης των δευτεροταγών αμινομάδων μειώνει την LCST και γενικά κάνει την μετάπτωση πιο απότομη. Από τα παράγωγα που μελετήθηκαν, το HPEI 100-40 ήταν το παράγωγο, στα διαλύματα του οποίου, όλοι οι παράγοντες που μελετήθηκαν επέφεραν τις μεγαλύτερες μεταβολές, ενδεχομένως λόγω των ασθενέστερων σε σχέση με τα άλλα παράγωγα υδρόφοβων αλληλεπιδράσεων. Αντίθετα, τα διαλύματα του HPEI 100-90 ήταν αυτά στα οποία η μεταβολή των παραγόντων επέδρασε λιγότερο, πιθανόν για τον ίδιο λόγο. Καθώς όλα τα θερμοευαίσθητα παράγωγα που μελετήθηκαν είναι πλήρως υποκατεστημένα στις πρωτοταγείς αμινομάδες τους, ο σημαντικός ρόλος της υποκατάστασης των δευτεροταγών αμινομάδων πιθανόν να οφείλεται στην κατανομή των ισοβουτυλαμιδικών ομάδων τόσο στην περιφέρεια όσο και στο εσωτερικό του μορίου.

Το HPEI 100-50 λόγω του ότι εμφάνισε θερμοευαίσθητες ιδιότητες σε περιοχή θερμοκρασιών ελκυστική για βιοϊατρικές εφαρμογές, μελετήθηκε περαιτέρω με δυναμική σκέδαση φωτός με σκοπό να παρατηρηθεί το φαινόμενο της συσσωμάτωσης σε διαλύματα φωσφορικών αλάτων με συγκέντρωση 20 mM και 150 mM, καθώς και παρουσία 150 mM $NaCl$, με συγκέντρωση φωσφορικών αλάτων 20 mM. Μετά την LCST παρατηρείται διαρκής αύξηση του μεγέθους των συσσωματωμάτων στο διάλυμα λόγω της έναρξης της συσσωμάτωσης μεταξύ των δενδριτικών μορίων, παρατήρηση που συμφωνεί με τις μετρήσεις θολοσιμετρίας οι οποίες δείχνουν μείωση της διαπερατότητας φωτός σε αυτήν την περιοχή θερμοκρασιών.

Η μετατόπιση της LCST σε μικρότερες τιμές λόγω της αύξησης της συγκέντρωσης φωσφορικών αλάτων ή $NaCl$ διαπιστώθηκε με την μετατόπιση του φαινομένου της συσσωμάτωσης σε χαμηλότερη περιοχή θερμοκρασιών. Όμοια παρατήρηση προκύπτει και από τα διαγράμματα της έντασης της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας. Η ακτίνα των συσσωματωμάτων και η ένταση της σκεδαζόμενης

ακτινοβολίας επηρεάζονται περισσότερο από την συγκέντρωση φωσφορικών αλάτων από ότι από την συγκέντρωση χλωριούχου νατρίου, ενδεχομένως λόγω του διαφορετικών αλληλεπιδράσεων τους με τα μόρια του πολυμερούς.

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι η εισαγωγή ισοβουτυλαμιδικών ομάδων στην υπερδιακλαδισμένη πολυ(αιθυλενιμίνη), όχι μόνο στις πρωτοταγείς αλλά και στις δευτεροταγείς αμινομάδες μπορεί να της προσδώσει την ιδιότητα της θερμοευαισθησίας. Μέσω του ποσοστού υποκατάστασης των δευτεροταγών αμινομάδων μπορεί να ρυθμιστεί η βέλτιστη κατώτερη κρίσιμη θερμοκρασία μετάπτωσης σε επιθυμητή περιοχή ώστε τα υλικά αυτά να μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως φορείς φαρμακευτικών ουσιών. Το παράγωγο HPEI 100-50, για το λόγο αυτό αποτελεί έναν δυνητικό φορέα μεταφοράς φαρμάκων, καθώς η θερμοκρασιακή περιοχή στην οποία λαμβάνει χώρα η μετάπτωση φάσης σε υδατικό διάλυμα είναι κατάλληλη για τον σκοπό αυτό.

Η. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Προσωπικές πληροφορίες

Επώνυμο / Όνομα **ΑΓΑΘΟΚΛΕΟΥΣ Μαρία**
Τηλέφωνο 210-6645030 Κινητό: 6942703730
Ηλεκτρονικό ταχυδρομείο maria_chem@hotmail.com
Ημερομηνία γέννησης 5 Φεβρουαρίου 1982

Ακαδημαϊκές Σπουδές

Χρονολογίες 2009- Σήμερα
Υποτροφία Εθνικό Κέντρο Έρευνας Φυσικών Επιστημών (Ε.Κ.Ε.Φ.Ε.) «Δημόκριτος»
Χρονολογίες 2009- Σήμερα
Τίτλος του διπλώματος Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης (Μ.Δ.Ε.) στην «Επιστήμη και Τεχνολογία Υλικών»
Ίδρυμα Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο
Χρονολογίες 2004 - 2009
Τίτλος του διπλώματος Διπλωματούχος Χημικός Μηχανικός, 8.45 «Λίαν Καλώς»
Ίδρυμα Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο
Χρονολογίες 1999-2004
Τίτλος του διπλώματος Πτυχιούχος Μηχανικός Τεχνολογίας Πετρελαίου και Φυσικού Αερίου, 7.3 «Λίαν Καλώς»
Ίδρυμα Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Καβάλας

Εργαστηριακή εμπειρία

Χρονολογίες Ιούλιος 2008 - Σήμερα
Απασχόληση ή θέση που κατείχατε Χημικός Μηχανικός (στα πλαίσια ακαδημαϊκών σπουδών)
Κύριες αρμοδιότητες Σύνθεση και χαρακτηρισμός γουανιδιωμένων δενδριτικών πολύ(L-λυσινών) ως φορείς γονιδιακού υλικού και μελέτη θερμοευαίσθητων παραγώγων υπερδιακλαδισμένης πολυ(αιθυλενιμίνης)
Επωνυμία και διεύθυνση εργοδότη Εθνικό Κέντρο Έρευνας Φυσικών Επιστημών (Ε.Κ.Ε.Φ.Ε.) «Δημόκριτος», Ινστιτούτο Φυσικοχημείας, Εργαστήριο Νανο-υλικών Οργανωμένης Υπερμοριακής Δομής- Αγία Παρασκευή ΤΚ 15310, Αθήνα
Τομέας δραστηριότητας Έρευνα
Χρονολογίες 2006- 2008
Απασχόληση ή θέση που κατείχατε Τεχνολόγος Πετρελαίου και Φυσικού Αερίου
Κύριες αρμοδιότητες Αναλύτρια στον ποιοτικό έλεγχο υγρών καυσίμων (συμμετοχή σε ερευνητικά προγράμματα)
Επωνυμία και διεύθυνση εργοδότη Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο (Ε.Μ.Π.), Σχολή Χημικών Μηχανικών, Εργαστήριο Τεχνολογίας Καυσίμων και Λιπαντικών
Τομέας δραστηριότητας Έρευνα
Χρονολογίες Οκτώβριος 2003 - Απρίλιος 2004
Απασχόληση ή θέση που κατείχατε Τεχνολόγος Πετρελαίου και Φυσικού Αερίου (στα πλαίσια πρακτικής άσκησης)

Κύριες αρμοδιότητες Αναλύτρια στον ποιοτικό έλεγχο υγρών καυσίμων και βιοκαυσίμων
Επωνυμία και διεύθυνση εργοδότη Εθνικό Κέντρο Έρευνας και Τεχνολογικής Ανάπτυξης (Ε.Κ.Ε.Τ.Α),
Ινστιτούτο Τεχνικής Χημικών Διεργασιών (Ι.Τ.ΧΗ.Δ), Εργαστήριο
Περιβαλλοντικών καυσίμων και Υδρογονανθράκων-
Θέρμη ΤΚ 57001, Θεσσαλονίκη

Τομέας δραστηριότητας Έρευνα

Εργασιακή εμπειρία

Χρονολογίες Μάιος 2007 - Ιανουάριος 2008
Απασχόληση ή θέση που κατείχατε Υπάλληλος Δήμου
Κύριες αρμοδιότητες Οργάνωση αρχείου προσωπικού
Επωνυμία και διεύθυνση εργοδότη Δήμος Παιανίας, Διεύθυνση Περιβάλλοντος, Υπηρεσία Καθαριότητας και
Ηλεκτροφωτισμού-
Παιανία ΤΚ 19002, Αθήνα
Τομέας δραστηριότητας Οργανισμός Τοπικής Αυτοδιοίκησης

Ατομικές δεξιότητες και ικανότητες

Ξένες γλώσσες

Αγγλικά First Certificate in English (University of Cambridge)

Κοινωνικές ικανότητες Πνεύμα συνεργασίας με την συμμετοχή σε εργαστηριακές ομάδες κατά τη
διάρκεια των σπουδών

Οργανωτικές ικανότητες Οργάνωση εργαστηριακής ομάδας κατά τη διάρκεια των σπουδών

Ικανότητες πληροφορικής

- Microsoft Windows & Office
- Internet
- C++, Fortran
- Χρήση προγραμμάτων AutoCAD, ChemDraw, Origin, MestReC, OMNIC, Qelsmon, Statistica, Σplot

Άλλες δεξιότητες και ικανότητες

- Παραδοσιακοί Χοροί
- Γυμναστική, Τρέξιμο, Κολύμβηση, Ποδηλασία
- Διάβασμα, Μουσική, Κινηματογράφος, Ξένες γλώσσες
- Εθελοντική συμμετοχή στο πρόγραμμα πυρασφάλειας του Δήμου Παιανίας

Άδεια οδήγησης Κατηγορία Β

Πρόσθετες πληροφορίες

Επιμόρφωση

Χρονολογίες 2008-2009
Φορέας Διοργάνωσης, Διοργάνωση Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών (Ε.Ι.Ε.), Ειδικές Μορφωτικές Εκδηλώσεις
«Επιστήμης Κοινωνία»
Χρονολογία Οκτώβριος 2008
Φορέας Διοργάνωσης Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία, Τμήμα Εργαστηριακής Διάγνωσης και
Ελέγχου Ποιότητας
Θέμα Ημερίδας Πιστοποίηση και Διαπίστευση Εργαστηρίων- Πρακτικές Διαδικασίες και
Οδηγίες Εφαρμογής
Χρονολογία Μάιος 2007
6^ο Πανελλήνιο Επιστημονικό Συνέδριο Χημικής Μηχανικής