

ΠΟΛΥΜΕΡΙΣΜΟΣ ΣΤΕΡΕΑΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ: ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΒΑΘΜΙΣΗ ΙΔΙΟΤΗΤΩΝ ΠΟΛΥΜΕΡΙΚΩΝ ΜΙΚΡΟΚΑΨΟΥΛΩΝ

Κ.Χρονάκη, Δ. Κορρές, Σ.Βουγιούκα*, Κ.Παπασυριδής

Εργαστήριο Τεχνολογίας Πολυμερών, Σχολή Χημικών Μηχανικών, ΕΜΠ, Πολυτεχνειούπολη Ζωγράφου, 15780, Αθήνα, Ελλάδα (*mvuyiuka@central.ntua.gr)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο εγκλεισμός ενεργών ουσιών σε πολυμερικούς φορείς είναι μια ευρέως χρησιμοποιούμενη τεχνική, καθώς προστατεύει και βελτιώνει τις φυσικοχημικές ιδιότητες της ουσίας και ελέγχει την αποδέσμευσή της. Η αποτελεσματικότητα των συστημάτων εγκλεισμού συσχετίζεται με το μοριακό βάρος και τις θερμικές ιδιότητες του πολυμερικού κελύφους^[1]. Ο σκοπός της εργασίας είναι η βελτίωση των ιδιοτήτων φράγματος μικροκαψουλών (ΜΚ) πολυ(γαλακτικού οξέος) (PLA) με την χρήση του πολυμερισμού στερεάς κατάστασης (ΠΣΚ)^[2-3], προκειμένου να αυξηθεί το μοριακό βάρος του πολυμερικού κελύφους και να βελτιωθούν οι θερμικές ιδιότητες. Βασικό κριτήριο επιτυχίας της διεργασίας είναι η διατήρηση της σφαιρικής τοπολογίας των μικροκαψουλών. Οι πολυμερικές μικροκάψουλες που δημιουργήθηκαν μέσω της τεχνική διπλής γαλακτωματοποίησης- εξάτμισης διαλύτη είχαν μέσο μέγεθος στα 2.9μm, ενώ μετά τον ΠΣΚ σημειώθηκε σημαντική αύξηση του μοριακού τους βάρους με διατήρηση της μορφολογίας του όπως επιβεβαιώθηκε από τις φωτογραφίες SEM.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

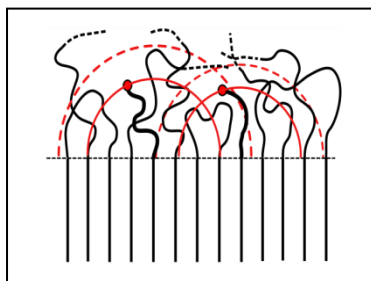
Ο εγκλεισμός ενεργών ενώσεων σε πολυμερικά μικρο/νανοσωματίδια εξυπηρετεί τρεις κύριους στόχους: (α) την προστασία της εγκλεισμένης ουσίας από το περιβάλλον της, (β) την αποτελεσματική αντιμετώπιση περιορισμών χρήσης της, (γ) τον έλεγχο της αποδέσμευσής της. Ως προς τον τρίτο στόχο, η αποτελεσματικότητα των αντίστοιχων συστημάτων βασίζεται στην μεταφορά των νανοσωματιδίων στον στόχο, στην ελεγχόμενη αποδέσμευση της ενεργής ουσίας κοντά στο στόχο, και στην διάχυση της ενεργής ουσίας προς τον στόχο. Το πρώτο βήμα εξαρτάται από το μέγεθος των νανοσωματιδίων, τη μορφολογία και τη σύσταση της επιφάνειας τους καθώς και την πιθανή ικανότητα τους να αναγνωρίζονται από το περιβάλλον του στόχου. Το δεύτερο βήμα ελέγχεται από τις ιδιότητες φράγματος του πολυμερικού φορέα, και την μεταβολή αυτών στο περιβάλλον του στόχου. Το τρίτο στάδιο ελέγχεται από τις εγγενείς ιδιότητες της ενεργούς ουσίας.

Το μοριακό βάρος και οι θερμικές ιδιότητες του πολυμερικού φορέα αποτελούν κρίσιμες παραμέτρους επηρεάζοντας τη διεργασία εγκλεισμού, τη μορφολογία των σχηματισθέντων σωματιδίων, τις ιδιότητες φράγματος καθώς και την υδροφοβικότητα του πολυμερικού φορέα, παράγοντες που με τη σειρά τους επιδρούν στο μηχανισμό/ρυθμό αποδέσμευσης των ενεργών ουσιών. Αύξηση του μοριακού βάρους αναμένεται να επιφέρει συνολικά αναβάθμιση των ιδιοτήτων φράγματος του πολυμερικού φορέα, με αποτέλεσμα τη μείωση του ρυθμού αποδέσμευσης της εγκλεισμένης ουσίας^[4-6], ενώ η αλλαγή των θερμικών ιδιοτήτων (T_g , T_m , X_c), όπως της κρυσταλλικότητας της πολυμερικής μήτρας επηρεάζει την μορφολογία των μικροσωματιδίων και συνεπώς τον ρυθμό αποδέσμευσης: τα σωματίδια όπου ο φορέας παρουσιάζει κρυσταλλικότητα εμφανίζουν τραχείες επιφάνειες και μεγαλύτερους ρυθμούς αποδέσμευσης^[7].

Οι κρίσιμες αυτές παράμετροι ρυθμίζονται συνήθως εξ αρχής μέσω χρήσης διαφορετικών τύπων πολυμερούς, γεγονός που μπορεί να επηρεάζει θετικά κάποια χαρακτηριστικά των σωματιδίων (ρυθμός αποδέσμευσης), ενώ ενδέχεται να έχει αρνητική επίδραση σε κάποια άλλη σημαντική ιδιότητα (μέγεθος σωματιδίων). Επιπλέον, είναι πιθανόν να παρουσιαστούν δυσκολίες κατά την τεχνική εγκλεισμού, και πιο συγκεκριμένα στο στάδιο της γαλακτωματοποίησης, κυρίως λόγω προβλημάτων διαλυτοποίησης πολυμερών υψηλού μοριακού βάρους και βαθμού

κρυσταλλικότητας.

Στην δεδομένη εργασία ερευνάται μία νέα προσέγγιση αναβάθμισης των συστημάτων εγκλεισμού μετά τον σχηματισμό τους, αυτή του πολυμερισμού στερεάς κατάστασης (ΠΣΚ), η οποία θα εστιάζει στην τροποποίηση πολυμερικών μικροσωματιδίων με στόχο την προσαρμογή των ιδιοτήτων τους διατηρώντας σταθερό το μέγεθος και τη μορφολογία τους. Ο πολυμερισμός στερεάς κατάστασης προπολυμερών αποτελεί μια τεχνολογία αύξησης του μοριακού βάρους ή/και βελτίωσης των ιδιοτήτων της αντιδρώσας μάζας, διαδεδομένη σε πολυμερή σταδιακού μηχανισμού (πολυαμίδια και πολυεστέρες)^[8-9]. Κατά τον ΠΣΚ το αρχικό προπολυμερές θερμαίνεται υπό αδρανή ατμόσφαιρα σε μία θερμοκρασιακή περιοχή μεταξύ του σημείου υαλώδους μετάπτωσης και του σημείου τήξεως ($T_g < T_{SSP} < T_m$), ώστε να λάβουν χώρα αντιδράσεις πολυμερισμού στις άμορφες περιοχές (Σχήμα 1). Η αδρανής ατμόσφαιρα προσφέρεται με ροή φέροντος αερίου ή με εφαρμογή κενού και αποτρέπει οποιαδήποτε οξείδωση, αποικοδόμηση ή/και εξέλιξη παράπλευρης αντίδρασης, ενώ παράλληλα συμβάλλει στην απομάκρυνση του πτητικού παραπροϊόντος της αντίδρασης πολυμερισμού (π.χ. H_2O). Το τελικό πολυμερικό προϊόν παρουσιάζει υψηλότερο μοριακό βάρος και εν γένει βελτιωμένες θερμικές ιδιότητες και για αυτό το λόγο αποτελεί μία τεχνολογία που βρίσκει πάγια βιομηχανική εφαρμογή σε πολυαμίδια και ημιαρωματικούς πολυεστέρες (PA 6, PA 66, PET)^[10-12].



Σχήμα 1: Αντιδράσεις πολυμερισμού στις άμορφες περιοχές του προπολυμερούς προς αύξηση του ΜΒ.

ΣΤΟΧΟΙ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Στόχοι της δεδομένης εργασίας είναι η επιτυχής παραγωγή μικροκαψουλών (ΜΚ) από PLA χαμηλού μοριακού βάρους ($\overline{M}_v = 20000 \text{ g mol}^{-1}$) και ο επιτυχής μεταπολυμερισμός τους, ο οποίος θα κριθεί βάση της μακροσκοπικής διατήρησης της στερεάς κατάστασης καθώς και της μορφολογίας της μικροκάψουλας. Επίσης στοχεύεται να πραγματοποιηθεί μεταπολυμερισμός στερεάς κατάστασης στον ίδιο τύπο πολυμερούς υπό την μορφή πούδρας κοκκομετρίας 500 μm για λόγους σύγκρισης. Ο χαρακτηρισμός των διαφορετικών ποιοτήτων πολυμερών γίνεται ως προς το μέσου-ιξώδους μοριακό βάρος (\overline{M}_v), τις θερμικές ιδιότητες (DSC, TGA), ενώ στις ΜΚ ελέγχονται επίσης η μορφολογία με χρήση μικροσκοπίας (οπτική, SEM) και το μέγεθος μέσω μέτρησης με διάθλαση λέιζερ. Η σταθμική απόδοση της διεργασίας παραγωγής μικροκαψουλών γίνεται βάσει της εξίσωσης (1):

$$Yield (\%) = \frac{m_{MPS}}{m_{polymers}} \quad (1)$$

Ενώ ο δείκτης πολυδιασποράς (PDI) της κατανομής του μεγέθους (PS) των μικροκαψουλών υπολογίζεται από την εξίσωση (2):

$$PDI = \frac{D_{90} - D_{10}}{D_{50}} \quad (2)$$

Όπου D_{10} , D_{50} και D_{90} είναι οι διάμετροι που χαρακτηρίζουν τα ποσοστά 10%, 50% και 90% της διασποράς.

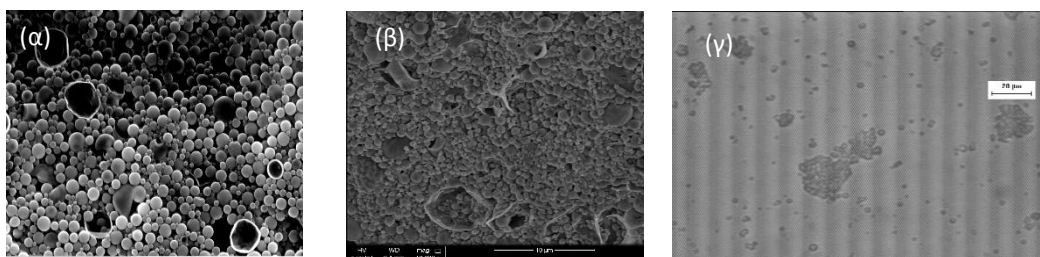
ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κενές μικροκάψουλες PLA δημιουργήθηκαν με την χρήση της τεχνικής διπλής γαλακτωματοποίησης/εξάτμισης διαλύτη, με χρήση ομογενοποιητή σε δύο στάδια. Στο πρώτο στάδιο (δημιουργία αρχικού γαλακτώματος (PE)) η οργανική φάση (OP) ομογενοποιείται στις 11000 rpm για 1 min με την εσωτερική υδατική φάση (IWP), και στο δεύτερο το PE προστίθεται στάγδην με σταθερό ρυθμό στην εξωτερική υδατική φάση (EWP) και ομογενοποιούνται στις 11000 rpm για 10 min προς δημιουργία του τελικού γαλακτώματος. Οι υδατικές φάσεις είναι υδατικά διαλύματα 1% w/v του γαλακτωματοποιητή PVA, ενώ η οργανική φάση είναι διάλυμα 2.5% w/v του PLA σε διχλωρομεθάνιο (DCM). Στη συνέχεια ο διαλύτης εξατμίζεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος υπό μαγνητική ανάδευση και η υδατική διασπορά φυγοκεντρείται για την απομάκρυνση του γαλακτωματοποιητή. Προκειμένου να παραλάβουμε τις μικροκάψουλες σε στερεά μορφή ακολουθείται η διαδικασία της λυοφιλίωσης, από την οποία παραλαμβάνεται λευκό στερεό με την μορφή βαμβακιού.

Στη συνέχεια οι παραχθείσες μικροκάψουλες υπεβλήθησαν σε ΠΣΚ σε αντιδραστήρα στερεάς κλίνης για 16 h σε θερμοκρασία 25°C ($T_{SSP}=135^{\circ}\text{C}$) κάτω από το σημείο τήξης του αρχικού προπολυμερούς και με συνεχή ροή αζώτου 500 mL/min. Πριν τη δημιουργία των MK, η ίδια ποιότητα PLA σε μορφή πούδρας (PLA_{ref}) υπεβλήθη σε ΠΣΚ ($T_{SSP}=140^{\circ}\text{C}$) για λόγους σύγκρισης μεταξύ διαφορετικών μορφολογιών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Με χρήση της τεχνικής διπλού γαλακτώματος κενές μικροκάψουλες παρήχθησαν επιτυχώς και βρέθηκαν να έχουν μέση διάμετρο 2.9 μm με δείκτη πολυδιασποράς (PDI) 1.2, και η μορφολογία τους επιβεβαιώθηκε μέσω SEM (Σχήμα 2α.). Ως προς τις θερμικές ιδιότητες των μικροκαψουλών παρατηρείται ότι η θερμοκρασία τήξης και αποδόμησης τους είναι ελαφρώς χαμηλότερες συγκριτικά με το αρχικό προπολυμερές, ενώ σημαντική διαφορά παρουσιάζουν στην κρυσταλλικότητά τους (Πίνακας 1). Για να αποφευχθούν προβλήματα συσσωμάτωσης (sintering) κατά τον ΠΣΚ, η θερμοκρασία μεταπολυμερισμού ρυθμίστηκε στους 135 °C, δηλ. τουλάχιστον 25 °C κάτω από το σημείο τήξης των MK. Πράγματι, η μορφολογία των μικροκαψουλών διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια του ΠΣΚ όπως φαίνεται από το SEM (Σχήμα 2β,γ), ωστόσο το μέγεθος και ο δείκτης PDI αυξήθηκαν σε 19.3 μm και 3.2 αντίστοιχα, γεγονός που μπορεί να αποδοθεί σε μερική συσσωμάτωση των μικροκαψουλών κατά τον μεταπολυμερισμό.



Σχήμα 2. (α) SEM πριν τον ΠΣΚ, (β) SEM μετά τον ΠΣΚ, (γ) οπτική μικροσκοπία μετά τον ΠΣΚ

Με την εφαρμογή του ΠΣΚ, παρατηρήθηκε αύξηση της \overline{M}_v τόσο στην μορφολογία πούδρας όσο και στις μικροκάψουλες. Συγκρίνοντας περαιτέρω την πορεία του μεταπολυμερισμού των δύο ποιοτήτων βάσει των αυξήσεων στο μοριακό βάρος, παρατηρήθηκε στις MK σημαντικότερη αύξηση συγκριτικά με την πούδρα έως και 70% υποδεικνύοντας ότι το μικρότερο μέγεθος σωματιδίων και η γεωμετρία των MK επηρεάζουν θετικά την απόδοση του ΠΣΚ. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι μπορεί να ευνοηθεί η διάχυση των ακραίων ομάδων, ή / και η απομάκρυνση των πτητικών παραπροϊόντων, λόγω της μικρότερης απόστασης και της μεγαλύτερης επιφάνειας

σωματιδίων ανά μονάδα όγκου^[13-14]. Σημαντικότερη αναβάθμιση διαπιστώθηκε και στην κρυσταλλικότητα ως αποτέλεσμα της αναδιοργάνωσης των κρυσταλλικών περιοχών, και αξίζει να σημειωθεί πως η αύξηση αυτή της Χc% μπορεί θεωρητικά να επάγει βραδύτερη διάχυση της δραστικής ένωσης και βραδύτερη ταχύτητα υδρόλυσης του πολυμερούς κελύφους σε ΜΚ με εγκλεισμένη ουσία.

Πίνακας 1. Θερμικές ιδιότητες των ποιτήτων πριν και μετά τον ΠΣΚ

α/α	\overline{M}_v [g mol ⁻¹]	T _m [°C]	ΔH[J g ⁻¹]	Χc%	% TGA υπόλειμα	T _{d5%} [°C]	T _{dmax} [°C]
PLA _{ref}	19900 ±900	164.5 ±0.5	73.4 ±1.4	79%	1.2% ±0.2	298.9 ± 1.1	361.9 ± 0.5
PLA _{ref} _ΠΚΣ	26800 ±1900	166.9 ±2.4	69.6 ±0.7	75%	1.1% ± 0.2	307.0 ±0.8	362.0 ±0.2
ΜΚ	21200 ±3100	163.7 ±0.0	44.2 ±1.1	47%	9.3% ±0.0	258.7 ± 0.7	305.1 ± 2.9
ΜΚ_ΠΣΚ	35900 ±8700	162.2 ±3.2	55.4 ±0,9	60%	8.7% ± 0.0	261.2 ± 0.9	300.8 ±0.9

Όπου T_{d5%} : η θερμοκρασία στην οποία έχει αποδομηθεί το 5% της αρχικής μάζας του υλικού και T_{dmax} Η θερμοκρασία αποδόμησης του υλικού

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο πολυμερισμός στερεάς κατάστασης στο κέλυφος μικροκάψουλων πολυ(γαλακτικού οξέος) βρέθηκε εφικτός. Η προσαρμογή της μεθόδου από τη συμβατική κλίμακα των προπολυμερών στην κλίμακα και τη γεωμετρία της μικροκάψουλας είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του μοριακού βάρους και της κρυσταλλικότητας του πολυμερικού κελύφους γεγονός που αποδεικνύει ότι ο ΠΣΚ μπορεί να δράσει ως στάδιο τροποποίησης μικροκαψουλών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] M.Roussaki, A.Gaitanarou, P.Ch.Diamanti, S.Vouyiouka, C.Papaspyrides, P.Kefalas, A.Detsi. (2014), Polym. Degrad. Stab., 108, 182
- [2] S.Vouyiouka, P.Theodoulou, A.Symeonidou, C.Papaspyrides, R.Pfaendner, (2013) Polym. Degrad. Stab., 98:12, 2473.
- [3] International patent WO2018/224672 (2018), R.Pfaendner, C.Papaspyrides, P.Ch.Diamanti, S.Vouyiouka, K.Chronaki, A.Porfyrus (invs.)
- [4] M.Zambaux, F.Bonneaux, R.Gref, E.Dellacherie, C.Vigneron. J Control Release (60) (1999) 179-188.
- [5] A.Kumari, S.Yadav, S.Yadav. Colloids Surf B: Biointerfaces (75) (2010) 1-18.
- [6] G.Mittal, D.Sahana, V.Bhardwaj, M.Kumar. J Control Release (119) (2007) 77-85.
- [7] S.Izumikawa, S.Yoshioka, Y.Aso, Y.Takeda. J Control Release (15) (1991) 13-140
- [8] C.Papaspyrides, S.Vouyiouka, Editors. Solid state polymerization. NJ: John Wiley & Sons, Inc. (2009) 294 pp.
- [9] S.Vouyiouka, C.Papaspyrides. In: K.Matyjaszewski, M.Moeller, editors. Comprehensive Polymer Science: Vol.4. Elsevier. (2012) pp.857-874.
- [10] V.Filgueiras, S.Vouyiouka, C.Papaspyrides, E.Lima, J.Pinto. Macromol Mater Eng (296) (2011) 113-121.
- [11] A.Boussia, M.Konstantakopoulou, S.Vouyiouka, C.Papaspyrides. J Appl Polym Sci (2012) 125:320.
- [12] S.Vouyiouka, C.Papaspyrides, R.Pfaendner, Macromol Mater Eng (12) (2006) 291:1503.
- [13] C.Papaspyrides; S.Vouyiouka; I-N.Georgousopoulou; S.Marinkovic; B.Estrine; C.Joly; P.Dole. I&EC Research (20) (2016), 55-5832
- [14] S.Vouyiouka; E.Karakatsani; C.Papaspyrides. Prog. Polym. Sci.(1) (2005), 30 10