

Duzzadási kinetika a térhálós poliaszparaginsav gélek példáján

VARGA Zsófia^a, MOLNÁR Kristóf^a, JURIGA Dávid^a, TORMA Viktória^a, Ji-Heung Kim^b
és ZRÍNYI Miklós^{a,*}

^a*Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet, Nanokémiai Kutatócsoport, Budapest, Nagyvárad Tér 4., 1089, Budapest, Magyarország*

^b*School of Chemical Engineering, Polymer Technology Institute, Sungkyunkwan University, Suwon, Korea 440-746*

1. Bevezetés

Polimergélek különleges tulajdonsága, hogy környezetükkel termodinamikai egyensúlyban lehetnek. Ennek következtében, ha változik valamely környezeti paraméter (pl. hőmérséklet, pH), akkor változik a gél egyensúlyi összetétele (duzzadásfoka) és vele együtt számos tulajdonsága (pl. mechanikai-, transzport-, optikai tulajdonsága). A gél vázát alkotó polimer kémiai szerkezetének (a monomer egységek hidrofíli/hidrofób arányának) megfelelő megválasztásával előidézhető a duzzadásfok elsőrendű fázisátalakulásokhoz hasonló, hirtelen történő nagymérvű (akár több százszoros) megváltozása is, a gélkollapszus. Számos szintetikus térhálós polimer gélje rendelkezik ezzel a tulajdonsággal. A térháló kémiai szerkezetével szabályozható a kollapszus bekövetkezésének hőmérséklete, nagysága és iránya (nagymérvű duzzadásfok-csökkenés vagy -növekedés). A gélkollapszus nemcsak a hőmérséklet megváltoztatásával, hanem a pH-val és a kémia környezet megváltoztatásával is előidézhető. A gélkollapszus jelensége lehetőséget teremt a gélbe zárt molekulák (hatóanyag) oldhatósági és transzport tulajdonságainak környezeti hatásokkal történő befolyásolására.¹⁻⁶ Az orvos-biológiai, gyógyszerészeti és kozmetikai alkalmazásoknak azonban határt szab, ha a gél a szerkezet nem képes lebontani vagy maga a polimer ártalmas, vagy ártalmas anyagokra bomlik.

Polimer gélek orvos-biológiai és gyógyszerészeti célú kutatása fontos területté vált az elmúlt évtizedekben.^{6,7,9,13,14} Ha figyelembe vesszük, hogy az élő szervezet nagy része – a csontokat és a fogakat leszámítva – nagy folyadék tartalmú (50 - 80%), jelentős részben gél állapotú lágy anyag, akkor természetes igényként merül fel a szövetekkel és a testnedvekkel kompatibilis, ezekhez hasonló kémiai, mechanikai, reológiai és transzport tulajdonságú biokompatibilis gélek kifejlesztése.

Biokompatibilis és biodegradábilis polimergélek duzzadási tulajdonságairól kevés ismerettel rendelkezünk. Különösen igaz ez a térfogatváltozás kinetikájára. A poli-aszparaginsav (PASP) biokompatibilis polimer. A térhálót összetartó keresztkötések az élő szervezetben megtalálható molekulák, így pl. a putrescin. Előző közleményeinkben rámutattunk arra, hogy a biokompatibilis PASP gélek térfogata rendkívül érzékenyen reagál a környezet pH-jára.^{11,13} Ebben a közleményben gömb alakú PASP gélek változásának kinetikájával foglalkozunk. Kémiai kötésekkel térhálósított PASP géleket poliszukcinimid (PSI) gélek hidrolízisével állítottuk elő. Tanulmányoztuk a kiszáritott PASP térháló duzzadását.

A szintetikus munka három lépésből állt. Először PSI láncokat állítottunk elő, majd a láncokat bifunkciós molekulákkal térhálósítottuk. A harmadik lépés a PSI térhálók hidrolízise volt.¹³

2. Elméleti alapok

A hazai és külföldi szakirodalomban igen elterjedten használják polimer gélek duzzadási kinetikájának leírására a diffúziós modellt.^{4,15} Ennek a megközelítésnek az a lényege, hogy a duzzasztószer behatolása a térhálós polimerbe a diffúzió törvényszerűségei alapján történik. Ennek megfelelően a gél tömegének időbeli változása az alábbi hatvány függvényvel írható le:

$$\frac{M(t)}{M_{\infty}} = k \cdot t^n \quad (1)$$

ahol az $M(t)$ jelöli a gél tömegét a duzzadás megindulását követő t időpontban, M_{∞} a folyamat végén kialakuló, a közegével egyensúlyban lévő gél tömege, k a front faktor és n az un. duzzadási exponens. Tiszta diffúziós folyamat esetén $n=1/2$. A kísérleti tapasztalatok szerint $n=1/2$ értéktől igen gyakran jelentős eltérés mutatkozik. Az esetek döntő többségében a duzzadási exponens értéke az $0,1 \leq n \leq 0,5$ széles intervallumban változik. Az $n \neq 1/2$ esetet a szakirodalomban gyakran nem Fick-i, vagy anomális diffúzióknak nevezik. A duzzadási exponens $1/2$ -es értéktől való eltérésre vonatkozó kvalitatív érvelésben a polimer láncok relaxációja játszik szerepet. Ha ugyanis a diffúzió sebessége jelentősen lassúbb, mint a polimer láncok relaxációja, akkor $n=1/2$, más esetben pedig $0,5 \leq n$.

Előző közleményünkben megmutattuk azt, hogy kémiai kötésekkel térhálósított polimergélek duzzadási folyamatát nem a duzzasztószer diffúziós tulajdonságai határozzák meg.¹⁶ A gél alakjának és a polimer láncok rugalmasságának meghatározó szerepe van. Ez a szerep abban nyilvánul meg, hogy a gél duzzadása során törekszik az alakhasonlóságát fenntartani. Jól ismert kísérleti tapasztalat, hogy gélek duzzadásának (vagy szinerézisének) eredményeképpen megváltozott térfogatú próbatest alakja hasonló a kiindulási alakhoz, azaz a térfogatváltozás háromdimenziós affín deformációnak tekinthető. A duzzadási folyamat mégsem írható le a duzzasztószer gélbeli diffúziójával. Ennek oka, hogy a termodinamikai egyensúly annak a következménye, hogy a térhálós vázba hatoló duzzasztószer egyfelől – az

* Tel.: +36-20-414-41-24; e-mail: mikloszrinyi@gmail.com

elegyedés miatt – csökkenti a rendszer szabadenergiáját, másfelől – a hálóláncok térfogat növekedéssel előidézett deformációja miatt – növeli is azt. A termodinamikai egyensúly akkor áll be, ha a két ellentétes előjelű hatás éppen kiegyenlíti egymást. Diffúziós szempontból ez azt jelenti, hogy duzzadási egyensúlyban a gél és a duzzasztószer közötti jelentős koncentrációkülönbség ellenére sincs bruttó anyagtranszport.

A duzzadási folyamatkinetikájának meghatározó mennyisége a hálóláncok rugalmasságától és más termodinamikai tulajdonságoktól függő D_c kooperatív diffúziós együttható. A kooperatív diffúziós együttható egyaránt tartalmaz kinetikai és termodinamikai mennyiségeket. Kifejezhető a K_{os} ozmotikus moduluszal, a gél G rugalmassági moduluszával és a polimer és duzzasztószer közötti f súrlódási együtthatóval. Ezt a mennyiséget a hálóláncok gélbeli mozgásának leírására kidolgozott Tanaka-Hocker-Benedek (THB) féle összefüggéssel definiálhatjuk: ¹⁷⁻²²

$$D_c = \frac{K_{os} + 4/3G}{f} \quad (2)$$

Duzzadási folyamatnál a térháló egy tetszőleges r pontjához tartozó $u(r, t)$ elmozdulás vektor függése a t időtől, a diffúziós egyenlettel írható le:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D_c \cdot \frac{\partial}{\partial r} \left(\frac{\partial u}{\partial r} + 2 \frac{u}{r} \right) \quad (3)$$

A fenti egyenlet megoldása gömb alakú gélek hosszabb idejű duzzadási folyamatára a következő:

$$-\ln \frac{r_\infty - r(t)}{r_\infty - r_0} = \frac{t}{\tau} - \ln \frac{6}{\pi^2} \quad (4)$$

ahol r_∞ és r_0 a gél gömb sugarának végső egyensúlyi-, és kezdeti mérete, τ a relaxációs idő, amely az alábbi módon függ a kooperatív diffúziós együtthatótól:

$$\tau(r_\infty) = \frac{2r_\infty^2}{\pi^2 \cdot D_c} \quad (5)$$

A fenti két összefüggés alkalmazása lehetővé teszi a kooperatív diffúziós együttható meghatározását. Ha mérjük a gél sugarának $r(t)$ időbeli változását, ebből a 4. egyenlet segítségével megkaphatjuk az r_∞ -hez tartozó relaxációs időt. Különböző méretű gélekhez tartozó relaxációs időkből az 5. egyenlet felhasználásával kiszámítható a kooperatív diffúziós együttható.

3. Kísérleti rész

3.1. Felhasznált anyagok

A preparatív munka során Reanaltól származó L-aszparaginsavat (puriss. 99%), foszforsavat (a.r.85%), metanolt (p.a. 99,8 %) és nátrium-kloridot (p.a., 99,8%). Fluka-tól rendelt mezitilént (purum, 98,5%), dimetil-szulfoxidot (DMSO, purum, 99%), dimetilformamidot

(DMF, purum, 99%), diamino-butánt (DAB, puriss, 98%) valamint Sigma-Aldrich által forgalmazott szulfolánt (99%) és imidazol (puriss, $\geq 99,5\%$) használtunk.

3.2. PSI előállítása termikus polikondenzációval.

A PSI-t L-aszparaginsav termikus polikondenzációjával állítottuk elő mezitilén és szulfolán oldószerek elegyében. A reakció katalizátoraként foszforsavat használtunk. A katalizátor optimális mennyisége 16 m/m%-a a felhasznált aszparaginsavnak. A PSI láncok átlagos molekulatömege GPC vizsgálatok alapján 53 000 g/mol volt. A reakció részletesebb leírása korábbi írásainkban található meg¹¹⁻¹⁴.

3.3. PSI térhálósítása diamino-butánnal

Gélképzéshez egy természetes alapú keresztkötőt, a putrescint (diamino-bután, DAB) használtuk. Első lépésben mind a PSI-t, mind pedig a DAB-ot DMSO-ban oldottuk. Előbbiből 25 m/m%-os, utóbbiból 1 M-os oldatot készítettünk. A PSI láncok gyűrűi aminokkal szobahőmérsékleten katalizátor hozzáadása nélkül reagálnak, így a reakció a két oldat összekeverésével szobahőmérsékleten megindul. Két sorozat gél gömböt készítettünk (PSI-1 és PSI-2) amelyek a keresztkötő molekulák mennyiségében, a térhálósítás fokában különböztek egymástól. A PSI-1 rendszerben a szukcinimid monomer egység és a keresztkötő aránya 15:1 míg a PSI-2 rendszerben 20:1. A gélek részletes összetételét az 1. táblázat tartalmazza. A kezdeti PSI koncentráció a gélben 20 m/m% volt.

1. Táblázat. PSI-1 és PSI-2 készítéséhez szükséges mennyiségek

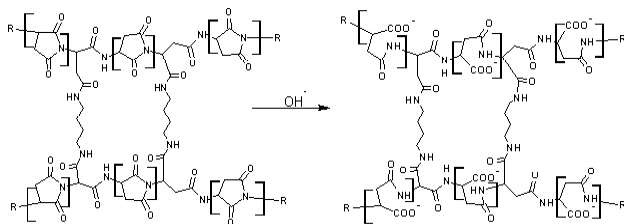
Minta	PSI oldat mennyisége / g	PSI mennyisége / mol	DAB oldat mennyisége / ml	DAB mennyisége / mol	DMSO mennyisége / ml
PSI-1	1,2	$3 \cdot 10^{-3}$	0,200	$2 \cdot 10^{-4}$	0,085
PSI-2	1,2	$3 \cdot 10^{-3}$	0,150	$1,5 \cdot 10^{-4}$	0,146

3.4. Különböző méretű gél gömbök előállítása

Eltérő méretű gömböket nagy viszkozitású (1000 mPas) szilikon olajjal megtöltött oszlopban készítettük úgy, hogy a PSI és DAB oldatok elegyének különböző mennyiségeit a 1,5 méter hosszú, szilikon olajjal megtöltött cső tetejére vittük fel. Amint az elegy behatolt a vele nem elegyedő olajba, gömbformát vett fel. A gélesedés a lassú ülepedés alatt történt. Mivel a minták ülepedési sebessége (maximum $2,5 \cdot 10^{-3} \text{ ms}^{-1}$) nem befolyásolta a gömb alakot, a gömbök nem torzultak. A kész géleket az oszlop alján elválasztottuk a szilikon olajtól, majd többször mostuk DMSO-val, az olaj maradékának eltávolítása érdekében. Ezzel a módszerrel 1 és 6 mm közötti átmérővel rendelkező gél gömböket készítettünk (lásd 2. ábra).

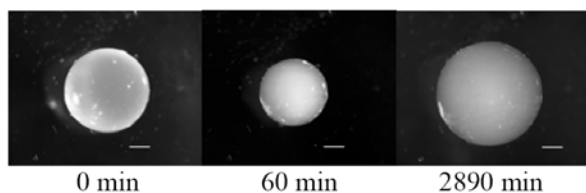
3.5. A PSI gélgömbök hidrolízise

A hidrolízis pH=8-as imidazol pufferben történt állandó, $I=0,25 \text{ M}$ ionerősségű közegben. A folyamat során a szukcinimid gyűrűk karboxil csoport keletkezése közben felnyílnak. A PSI PASP-á való átalakulását az 1. ábra mutatja.



1. Ábra. PSI gél hidrolízise.

A hidrolízis jelentős változást okoz a gél struktúrájában. Az apoláris PSI hálóláncokból PASP alapú polielektrolit gél lesz. A mikroszkóppal készített 2. ábra a hidrolízis folyamatában mutat egy gömb alakú gél.



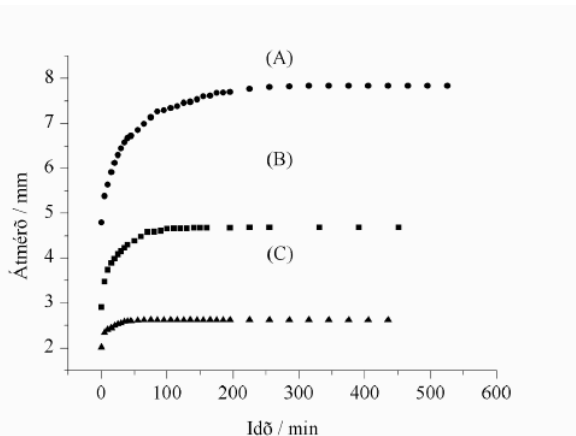
2. Ábra. A hidrolízis különböző időpontjaiban készített felvételek. A méretskála a képeken 1 mm-t jelöl.

3.6. A duzzadás kinetika meghatározása

Vizsgálatainkban különböző méretű gél gömbök hidrolízisét és duzzadási kinetikáját vizsgáltuk. A duzzadás megvalósítása érdekében a hidrolizált gömböket óvatosan (szárítószekrényben, 40 °C-on) kiszáritottuk, majd pH 8-as I=0,25 M ionerősségű imidazol pufferbe helyeztük és mértük a méretváltozást az idő függvényében. A vizsgált géleket PASP-1 és PASP-2-vel jelöljük. A duzzadási folyamatot ALPHA STO-3 mikroszkóppal kísértük figyelemmel. A duzzadásról 10-60 percenként felvételeket készítettünk a mikroszkóphoz tartozó ScopeTek DCM 130 kamerával. A képek kiértékeléséhez a ScopePhoto programot használtuk.

4. Kísérleti eredmények

A vizsgált 12 PASP gél esetében megmértük az átmérő változását az idő függvényében. Illusztrációként a 3. ábrán látható 3 különböző PASP-1 gél méretének változása a duzzadás során. A többi gélgömbnél is ugyanilyen lefutású görbét kaptunk.



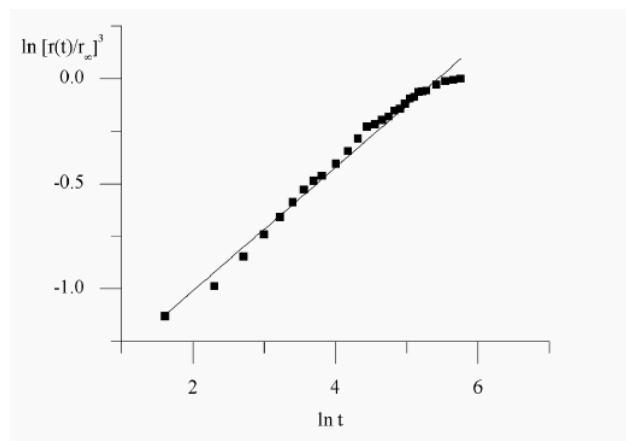
3. Ábra. PASP-1 rendszer duzzadása az idő függvényében. A kezdeti méretek (A) $r_0=2,4$ mm, (B) $r_0=1,45$ mm, (C) $r_0=1,31$ mm.

Elvégeztük a kísérleti adatok kiértékelését a diffúziós valamint a THB elmélet alapján. Először vizsgáljuk meg a diffúziós elmélet alkalmazhatóságát. Ennek érdekében írjuk át az 1-es összefüggést, a tömeg helyett mérettel kifejezve:

$$\ln \frac{r^3(t)}{r_\infty^3} = \ln k + n \ln t \quad (6)$$

A fenti összefüggésben elhanyagoltuk a gél sűrűségének a változását a duzzadási folyamat során.

Az 4. ábra PASP gélek duzzadási kinetikáját mutatja be a 6-os összefüggés szerinti ábrázolásban. Megállapítható, hogy a kinetikai adatok a hibahatáron belül leírhatók az 1-es hatványfüggvénnyel. A mérési pontokra illesztett egyenes meredekségéből és tengelymetszetéből meghatározható a duzzadási exponens értéke, valamint a front faktor. Ezeket az értékeket a 2. táblázatban foglaljuk össze. A táblázat adatai azt mutatják, hogy jelentős ez az eltérést az $n=1/2$ -es értéktől. Minden esetben $1/2$ -nél kisebb értéket kaptunk a duzzadási exponensre. Nem találtunk egyértelmű összefüggést a duzzadási exponens és a gél mérete között.



4. Ábra. Duzzadó PASP gél kinetikai adatai a 6 összefüggés alapján.

2.1. Táblázat. PASP-1 gélek duzzadási kinetikáját jellemző mennyiségek.

Minta neve	r_0 [mm]	r_∞ [mm]	duzzadási exponens	front faktor	τ [s]
PASP-1.1	0,98	1,22	0,160	0,589	400 ± 32
PASP-1.2	0,88	1,26	0,110	0,637	826 ± 82
PASP-1.3	1,01	1,31	0,144	0,560	852 ± 28
PASP-1.4	1,45	2,34	0,284	0,265	1755 ± 49
PASP-1.5	1,77	2,95	0,349	0,183	1998 ± 79
PASP-1.6	2,40	3,92	0,294	0,203	3750 ± 102

2.2. Táblázat. PASP-2 gélek duzzadási kinetikáját jellemző mennyiségek.

Minta neve	r_0 [mm]	r_∞ [mm]	duzzadási exponens	Front faktor	τ [s]
PASP-2.1	1,06	1,61	0,189	0,440	1229 ± 82
PASP-2.2	1,60	1,80	0,204	0,447	725 ± 53
PASP-2.3	1,22	1,90	0,218	0,394	917 ± 82
PASP-2.4	1,39	2,28	0,251	0,303	1982 ± 69
PASP-2.5	1,73	3,27	0,257	0,241	4464 ± 164
PASP-2.6	2,05	3,36	0,160	0,423	3807 ± 230

A táblázat adatai alapján, azt a következtetés is levonhatjuk, hogy sem a duzzadási exponens, sem pedig a front faktor

nem lehet jellemzője a duzzadási kinetikának, mivel ezek a mennyiségek a gél méretétől is függenek.

A továbbiakban a THB elméleti leírással foglalkozunk. A duzzadási kinetika két jellemző mennyisége a relaxációs idő (τ) és a kooperatív diffúziós együttható (D_c). A relaxációs időket a 3. egyenlet segítségével határozhatjuk meg. Jelöljük ennek az egyenletnek a bal oldalát y -nal:

$$y = -\ln \frac{r_\infty - r(t)}{r_\infty - r_0} \quad (7)$$

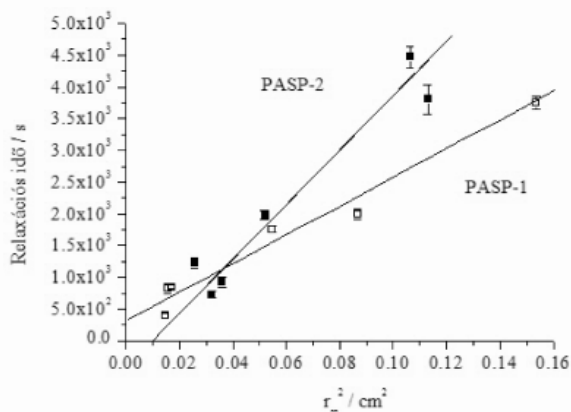
Ha y -t ábrázoljuk az idő függvényében, akkor a kapott egyenes meredeksége a relaxációs idő reciprokát adja meg.

5. A relaxációs idő függése a gömbök méretétől

A 3. ábra 3 különböző átmérőjű PASP-1 gél duzzadását mutatja az idő függvényében.

A 12 különböző méretű PASP gél gömb kezdeti és végső sugara, valamint a relaxációs idők a 2. táblázatban láthatók.

A kooperatív diffúziós koefficiens meghatározható a relaxációs időkből. A 4. egyenlet alapján a relaxációs időket ábrázoltuk a végső átmérők négyzetének függvényében. Ezt a függést az 5. ábra mutatja.



5. Ábra. A relaxációs idő (τ) függése a végső sugár négyzetétől (r_∞^2) PASP-1 és PASP-2 minták esetén.

Az egyenesek meredekségéből a kooperatív diffúziós együttható meghatározható. Az eredményeket a 3. táblázatban foglaltuk össze.

3. Táblázat. A kooperatív diffúziós állandó PASP rendszerek esetén.

Minta	kooperatív diffúziós állandó [$\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$]
PASP-1	$(4,7 \pm 0,4) \cdot 10^6$
PASP-2	$(2,6 \pm 0,3) \cdot 10^6$

6. Összefoglalás

Poliaszparaginsav gélgömbök duzzadásának kinetikáját vizsgáltuk. Kétféle térhálósági fokú gélgömböket állítottunk elő, különböző méretben. Vizsgáltuk a kiszáritott PASP

térhálók duzzadásának kinetikáját pH=8-as imidazol pufferben. A kísérleti eredményeket a diffúziós modell és a termodinamikai és mechanikai tulajdonságokat figyelembe vevő elmélet alapján értékeltük ki. Megállapítottuk, hogy a PASP gélgömbök duzzadási kinetikájának leírására nem alkalmas a diffúziós modell, mivel, a duzzadási exponens értéke jelentős mértékben tér el $\frac{1}{2}$ -től, valamint a diffúziós összefüggés paramétereitől függenek a gél méretétől. Megmutattuk, hogy térhálós poliaszparaginsav száraz állapotból való duzzasztásának kinetikájának leírására alkalmas a THB elmélet. Ennek felhasználásával meghatároztuk a vizsgált gélek kooperatív diffúziós együtthatóját. Ennek ismerete lehetővé teszi tetszőleges méretű gélgömbök duzzadási kinetikájának megjósolását.

Köszönetnyilvánítás

A munka a Társadalmi Megújulás Operatív Program (TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KMR-2010-0001) és a Nemzeti Kutatási és Technológiai Hivatal magyar – dél - koreai TÉT Együttműködés (KR-3/2009) támogatásával készült.

Hivatkozások

1. *Polymer Sensors and Actuators*, ed. Osada, Y.; De Rossi, D.; Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, **1999**.
2. *Polymer Gels: Fundamentals and Biomedical Applications*, ed. De Rossi, D.; Kawana, K.; Osada, Y.; Yamauchi, A.; Plenum Press: New York, **1991**.
3. *Biorelated Polymers and Gels*, ed. Okano, T.; Academic Press: Boston, San Diego, New York, London, Sydney, Tokyo and Toronto, **1998**.
4. *Hydrogels in Medicine and Pharmacy*, Ed.: Peppas, N.A.; CRC Press Inc., Boca Raton: Florida USA, **1987**.
5. Shalaby, S. W. *Biomedical Polymers*, Hanser Publishers: Munich, **1994**.
6. Tachibana, Y.; Kurisawa, M.; Uyama, H.; Kakuchi, T.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **2003**, 32, 374-375.
7. Park, T. G.; Hoffman, A. S. *J. Appl. Polym. Sci.* **2003**, 46, 659-671.
8. Andrade, J. D. *Hydrogels for Medical and Related Application*, ACS Symp. Ser. 631, ed. Andrade, J. D. American Chemical Society: Washington, D.C., **1996**.
9. Kost, J.; Langer, R. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2001**, 46, 125-148.
10. Brannon-Peppas, L. *Medical Plastics and Biomaterials* **1997**, 4, 34-44.
11. Gyenes, T.; Torma, V.; Zrínyi, M. *Colloids Surf., A* **2008**, 319, 154-158.
12. Varga, Zs.; Molnár, K.; Torma, V.; Zrínyi, M. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2010**, 12, 12670-12675.
13. Torma, V.; Gyenes, T.; Szakács, Z.; Zrínyi, M. *Acta Biomater* **2010**, 6, 1186-1190.
14. Torma, V.; Gyenes, T.; Szakács, Z.; Noszál, B.; Némethy, Á.; Zrínyi, M. *Polymer Bulletin* **2007**, 59, 311-318.
15. *Stimuli Responsive Drug Delivery Systems: From Introduction to Application* Bajpai, A.; Shukla, S.; Saini, R.; Tiwari, A.; iSmithers - A Smithers Group Company, Shawbury: Shropshire, United Kingdom, **2010**.
16. Csetneki, I.; Filipcsei, G.; Zrínyi, M. *Magyar Kémiai Folyóirat*, **2002**, 108. évfolyam, 3. szám, 115-121.
17. Tanaka, T.; Hocker, L.O.; Benedek, B. *J. Chem. Phys.*, **1973**, 59, 5151-5159.
18. Tanaka, T.; Fillmore, D. J. *J. Chem. Phys.* **1979**, 70, 1214-1218.
19. Li, Y.; Tanaka, T. *J. Chem. Phys.* **1990**, 92, 1365-1371.

20. Peters, A.; Candau, S.J. *Macromolecules* **1986**, *19*, 1952-1955.
21. Peters, A.; Candau, S.J. *Macromolecules* **1988**, *21*, 2278-2282.
22. Zrínyi, M.; Rosta, J.; Horkay, F. *Macromolecules* **1993**, *26*, 3097-3102.

Swelling kinetics of cross-linked poly-aspartic acid networks

Novel polymer gels that are responsive to external stimuli have been extensively studied in recent years. The stimuli that have been investigated to induce abrupt volume change are diverse, and include temperature, pH, solvent and ionic composition, electric field, light intensity and the introduction of specific molecules. Most of these smart gels are not biocompatible and non-biodegradable which means limitation of their use in medical fields. The importance of biocompatible polymer gels is being recently recognized. The kinetics of gel swelling and shrinking has attracted considerable interest recently. Many applications e.g. controlled drug release, controlled uptake of heavy metal ions from waste water, response rate of gel actuators are directly related to the swelling kinetics. It is worth to mention that experimental data on kinetics of swelling of polyelectrolytes especially on poly(amino-acid)-based gels are sparse in the literature.

In order to prepare gels with biodegradable properties we have selected polysuccinimide (PSI). The five-member rings of polysuccinimide chains react with amines at room temperature without any catalyst. Consequently PSI chains can be cross-linked using any bi- or multifunctional amine molecules, like diamino-butane (DAB). First PSI was dissolved in DMSO and 25 m/m% solution was prepared. The cross-linker, (DAB) was also dissolved in DMSO the concentration of the DAB solution was 1 M. Two kinds of samples (PSI-1 and PSI-2) were prepared, differing in their cross-linking density. For PSI-1 gel systems the ratio of succinimide monomer units (SI) to diamino-butane cross-linker molecules is 15:1. For PSI-2 gel systems this ratio was 20:1. Table 1 includes the details of preparation. The PSI network can be converted to polyaspartic acid network by hydrolysis. The hydrolysis was conducted in mild alkali medium, in a water based imidazole buffer at pH 8 and ionic strength of $I = 0.25$ M.

Hydrolysis causes a significant change in the structure of gels. During this chemical transformation, the volume of gels change abruptly at a well defined pH due to the chemical opening of succinimide rings, as shown in Figure 1.

The kinetics of swelling process of spherical gels of different initial size has been investigated. The gel beads were placed into pH 8 buffer solution under an ALPHA STO-3 microscope. Photos were taken in every 10 - 60 minutes by ScopeTek DCM 130 camera and the size evolution of the gel was finally assessed using the ScopePhoto program.

As an illustrative example Fig. 3 shows the diameter of three PASP-1 gels swelling in imidazole buffer. On the basis of these figures it can be seen that rate of swelling significantly depends on the gel size.

The interpretation of experimental data was based on two basically different models: pure diffusion model as well as model of cooperative diffusion of network chains (THB theory).

On the basis of experimental results it was established that the diffusion model can not be used for describing the swelling kinetics. The parameters of the kinetic equation were found to be strongly dependent on the gel size (table 2).

The kinetics of volume change can be characterized by the relaxation time and the cooperative diffusion coefficient. In order to determine the relaxation time of the gels we have plotted the data according to Eq.4. Straight lines have been found and the slope of these lines provides the reciprocal of relaxation time. The cooperative diffusion coefficient of the network chains can be determined from the size dependence of relaxation time. On the basis of Eq. 5 we have plotted the relaxation time as a function of the square of the final equilibrium gel size. From the slope of the straight lines the cooperative diffusion coefficient was obtained. These data are summarized in Tables 2 and 3.

On the basis of these results we have concluded that:
-swelling kinetics of PASP gels can not be predicted on the basis of pure diffusion model,
-the swelling kinetics can be unambiguously described by the cooperative diffusion coefficient.