

М. Р. Чобіт, Ю. В. Панченко

Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра органічної хімії
Maksym. R. Chobit@lpnu. ua

СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ НАБРЯКАННЯ ГІДРОГЕЛЕВИХ КОМПОЗИТІВ, НАПОВНЕНИХ ЖЕЛАТИНОМ

<https://doi.org/10.23939/ctas2019.01.145>

Описано синтез та дослідження властивостей гідрогелевих композитів на основі акриламиду та акрилової кислоти зі зшиваючим агентом желатином, немодифікованим або модифікованим пероксидним олігомером, які можуть використовуватись для створення косметичних засобів. Викладено методику синтезу гідрогелевих композитів, розглянуто їхні фізико-хімічні та термомеханічні властивості та графічне зображення цих закономірностей. Для цього синтезовано зразки з різним співвідношенням вихідних речовин та встановлено залежність їх властивостей від будови.

Ключові слова: полімерні композити, гідрогелі, полімеризація, желатин, набрякання.

M. R. Chobit, Yu. V. Panchenko
Lviv Polytechnic National University,
Department of Organic Chemistry

THE SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF SWELLING HYDROGELS COMPOSITE FILLING BY GELATIN

The paper describes the synthesis and investigation of the properties of acrylamide and acrylic acid hydrogel composites with a crosslinking agent with gelatin, unmodified or modified peroxide oligomer, which can be use to create cosmetic products. The method of synthesis of hydrogel composites described and their physical, chemical, thermomechanical properties and graphic representation of these regularities presented. To do this, a series of samples with different ratios of starting substances synthesized and the dependence of their properties on the structure is established.

Key words: polymer composite, hydrogels, polymerization, gelatin, swelling.

Вступ

Дослідники протягом багатьох років визначають гідрогелі по-різному. Найпоширеніше визначення полягає в тому, що гідрогель являє собою набухлі в воді і зшиті полімерні ланцюги одного або декількох мономерів. Інше визначення полягає в тому, що це полімерний матеріал, який має здатність набухати і утримувати значну частину води в своєму складі, але не розчиняється у воді. Гідрогелі привернули значну увагу в останні 50 років завдяки своїй винятковій можливості застосування в широкому діапазоні. Вони володіють певним ступенем гнучкості, дуже схожі на натуральні тканини через великий вміст води [1–4].

Гідрогелі є зшитими гідрофільними полімерними структурами, які можуть увібрати велику кількість води або біологічних рідин. Гідрогелі – один з перспективних класів полімерних систем, які охоплюють численні біомедичні і фармацевтичні застосування. Інтелектуальні або чутливі до середовища гідрогелі і біоклеї гідрогелів продовжують залишатися важливими матеріалами для медичного застосування. Гідрогелі широко використовуються для різного біомедичного застосування – тканинної інженерії, молекулярного імпринтингу, імуноізоляції, як перев'язувальні матеріали, для доставки ліків тощо [5]. Відомий літературний огляд, який містить аналіз їх основних характеристик і біомедичних застосувань від

піонерської роботі Віхтерле до останніх винайдених гідрогелів та їх ринкових продуктів [6].

Гідрогелі стали дуже популярні завдяки своїм унікальним властивостям, таким як високий вміст води, м'якість, еластичність та біосумісність. Натуральні і синтетичні гідрофільні полімери можуть бути фізично або хімічно зшиті для отримання гідрогелів. Їх схожість з живою тканиною відкриває багато можливостей для застосування в біомедичних областях. Нині гідрогелі використовуються для виготовлення контактних лінз, засобів гігієни, ремонтної інженерії тканини, як системи доставки ліків та перев'язочні матеріали. Окремий інтерес становить вивчення можливості для використання гідрогелів в області косметології. Вивчення особливостей процесів набрякання дисперсних гідрогелів у воді та інших полярних рідинах, а також процесів адсорбції ними парів розчинників різної природи має виключно важливе значення при вирішенні ряду актуальних завдань. Зокрема це: утримання вологи у ґрунтах, доставка ліків, пов'язки на ранах, які забезпечують абсорбцію, послаблення та знищення некротичної та фібротичної тканини. Також такі гідрогелеві композити можуть бути використані при одержанні гідрогелевих пов'язок та медичних імплантатів [7–8].

Мета дослідження

Метою представленої роботи є одержання гідрогелевих композитів, що наповнені желатином, для косметичного застосування; дослідження кінетики набрякання одержаних гідрогелевих композитів.

Матеріали та методики досліджень

Методика одержання гідрогелів. Прищепленою полімеризацією гідрофільних функціональних мономерів у водному середовищі було отримано просторово зшиті полімерні гідрогелі, що наповнені пероксидованим желатином. Для цього процес проводили у водному розчині мономерів (акриламід (АкАм), акрилова кислота (АкК)) у присутності желатину, модифікованого пероксидним модифікатором ВЕП-МА. Вміст пероксидного модифікатора на поверхні полісахаридів – 2 % мас. Модифікація желатину проведена відповідно до методики [9]. Суміш пероксидованого водного розчину мономерів та наповнювача інтенсивно перемішували за допомогою магнітної мішалки. Після досягнення гомогенізації реакційну суміш нагрівали при температурі 80 °С протягом 5 годин. Ініціювання процесу полімеризації відбувалось за рахунок розкладу

імобілізованих пероксидних груп з поверхні молекул модифікованого желатину.

При використанні немодифікованого желатину одержання гідрогелів проводилось так. Процес полімеризації проводили в присутності водного розчину ініціатора $K_2S_2O_8$ (C (Ін) = 0,2 моль/л), об'єм доданого розчину ініціатора складав 0,5 мл. Суміш інтенсивно перемішували за допомогою магнітної мішалки, після досягнення гомогенізації реакційну суміш нагрівали при температурі 60 °С протягом 2 год.

Одержані зразки висушували при температурі 60 °С до постійної маси та використовували для дослідження кінетики набрякання.

Дослідження кінетики набрякання.

Кінетику набрякання гідрогелів визначали за наступною методикою. Перед початком дослідження зважували наважку сухого кополімеру, потім її заливали дистильованою водою, витримували певний час і періодично повторювали зважування. Для зважування гідрогелю спочатку зливали неабсорбовану воду, потім поміщали гідрогель на фільтрувальний папір для видалення залишків води і тоді обережно переносили на ваги. Проводили вимірювання діаметра і ширини зразків, які зберігали сталу форму в процесі набрякання [10].

Ступінь набрякання (C , Н.) визначали за формулою:

$$a = \frac{m - m_0}{m} \times 100, \quad (1)$$

де a – ступінь набрякання гідрогелю, % мас; m – маса набряклого кополімеру, г; m_0 – маса наважки сухого композиту, г.

Розглядаючи процес набрякання гідрогелів як кінетику другого порядку, швидкість набрякання (W) у момент часу (t) може бути представлена так:

$$\frac{dW}{dt} = K(W_\infty - W)^2. \quad (2)$$

Після інтеграції між межами ($t = 0$ і $W = 0$) отримано наступне рівняння:

$$W = \frac{KW_\infty^2 t}{1 + KW_\infty t}. \quad (3)$$

Переставляючи вищевказане рівняння, одержуємо вираження:

$$\frac{t}{W} = \frac{1}{KW_\infty^2} + \frac{t}{W_\infty}. \quad (4)$$

Згідно з цим рівнянням експериментальні дані повинні відповідати прямій лінії з нахилом l/W_{∞} з ординатою l/KW_{∞}^2 . Тому ми можемо обчислити вміст води у рівновазі (W_{∞}) та константи швидкості (K) з ділянки t/W відносно часу [11].

Зміна розмірів гідрогелів у процесі набрякання. Відносна зміна розмірів (В. З. Р.) зразків гідрогелів при набряканні визначалась за формулою:

$$В.З.Р. = \frac{l_{набр.} - l_0}{l} \times 100, \quad (5)$$

де В. З. Р. – відносна зміна розмірів, % мм; l_0 – початковий розмір досліджуваного зразка, мм; $l_{набр.}$ – розмір досліджуваного зразка у набряклому стані, мм.

Результати досліджень та їх обговорення

На рис. 1 продемонстровано кінетику набрякання гідрогелевих полімерних композитів на основі модифікованого желатину та акриламід, які відрізняються між собою співвідношенням вихідних речовин.

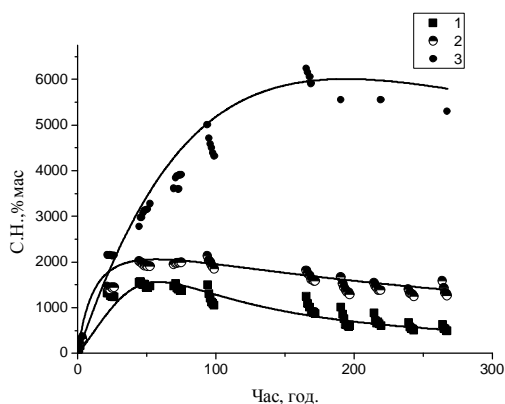


Рис. 1. Кінетика набрякання гідрогелевих композитів.

Склад кополімеру, % мас: 1 – Жел (мод)=20, АкАм=80, $K=5,16E-02$; 2 – Жел (мод)=10, АкАм=90, $K=9,70E-03$; 3 – Жел (мод)=5, АкАм=95, $K=2,25E-04$

Як видно з графіка, зразок 3 композиту із вмістом модифікованого желатину 5 % мас. демонструє кращі сорбційні властивості.

На рис. 2 продемонстровано кінетику набрякання гідрогелевих полімерних композитів на основі немодифікованого желатину та акриламід, які відрізняються між собою співвідношенням вихідних речовин.

Як видно з рис. 1 та 2, при порівнянні кінетики набрякання композитів на основі модифікованого та немодифікованого желатину оптимальні результати демонструє зразок з вмістом 5 % мас. желатину, модифікованого пероксидним олігомером. Крім того, композити, що наповнені модифікованим желатином, демонструють зберігання маси, а отже, і форми, при тривалому утримуванні у водному середовищі. Це свідчить про те, що модифікований желатин має задовільні властивості зшиваючого агента.

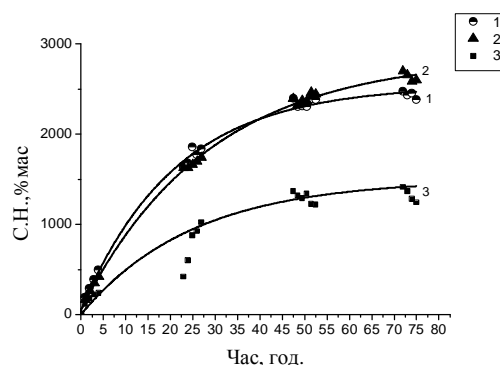


Рис. 2. Кінетика набрякання гідрогелевих композитів.

Склад кополімеру, % мас: 1 – Жел= 5, АкАм= 95, $K=1,61E-04$; 2 – Жел= 10, АкАм= 90, $K=1,25E-04$; 3 – % мас: Жел= 20, АкАм= 80, $K=1,14E-04$

На рис. 3 продемонстровано кінетику набрякання гідрогелевих полімерних композитів на основі немодифікованого желатину, акриламід та акрилової кислоти, які відрізняються між собою вмістом желатину.

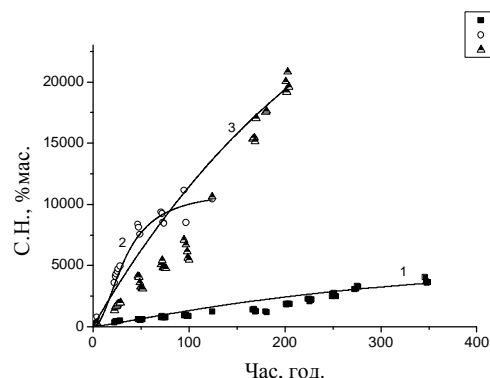


Рис. 3. Кінетика набрякання гідрогелевих композитів. Склад кополімеру, % мас:

1 – Жел.(немод)=20, АкАм=40, $АкK=40$; $K=5,16E-02$; 2 – Жел.(немод)=10, АкАм=45, $АкK=45$; $K=9,70E-03$; 3 – Жел.(немод)= 5, АкАм= 47,5, $АкK=47,5$; $K=2,25E-04$

З отриманих результатів видно, що кращі сорбційні властивості має збірець з вмістом 5 % мас. желатину. Проте збільшення вмісту желатину приводить до кращої механічної міцності та можливості тривалого зберігання.

На рис. 4 продемонстровано кінетику набрякання гідрогелевих полімерних композитів на основі модифікованого желатину, акриламід у та акрилової кислоти, які відрізняються між собою співвідношенням вихідних речовин.

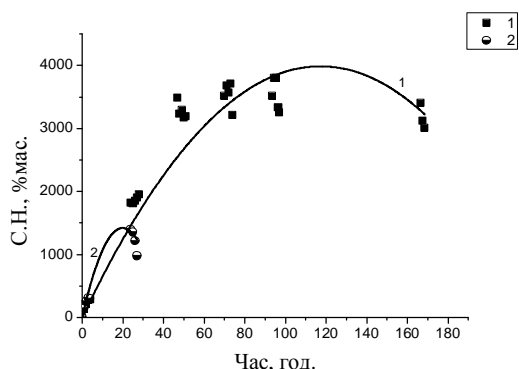


Рис. 4. Кінетика набрякання гідрогелевих композитів.

Склад кополімеру, % мас: 1 – Жел (мод) = 10, АкАм = 47,5, АкК = 47,5; $K = 1,25E-04$; 2 – Жел (мод) = 20, АкАм = 40, АкК = 40, $K = 1,14E-04$

З графіків 3 та 4 видно, що при однаковому вмісті наповнювача в присутності немодифікованого желатину гідрогелеві композити проявляють кращий ступінь набрякання та тривало зберігають форму.

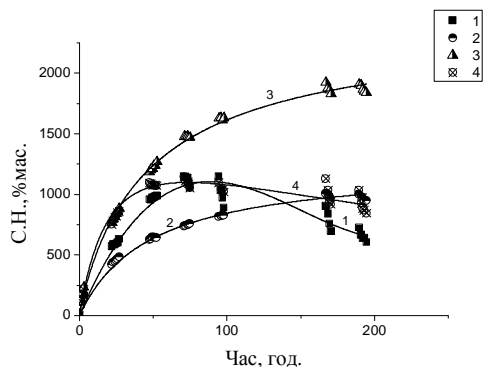


Рис. 5. Кінетика набрякання гідрогелевих композитів.

Склад кополімеру, % мас: 1 – Жел. (немод) = 10, крохмаль = 10, АкАм = 80, $K = 1,61E-04$; 2 – Жел. (немод) = 20, крохмаль = 20, АкАм = 60, $K = 9,79E-05$; 3 – Жел. (немод) = 20, крохмаль = 10, АкАм = 70, $K = 5,68E-05$; 4 – Жел. (немод) = 10, крохмаль = 20, АкАм = 70, $K = 3,00E-04$

Серед наповнювачів для гідрогелевих матриці також знайшли застосування полісахариди. Тому в роботі представлено спробу дослідити комбінацію використання натуральних природних полімерів для одержання гідрогелів, зокрема желатину та крохмалю [12–13]. На рис. 5 продемонстровано кінетику набрякання гідрогелевих полімерних композитів на основі немодифікованого желатину, крохмалю та акриламід у, які відрізняються між собою співвідношенням вихідних речовин.

Як видно з графіка, отримані гідрогелеві композити з використанням двох різних за хімічною будовою природних полімерів виявляють задовільні сорбційні властивості.

Таким чином, з проведених досліджень кінетики набрякання видно, що гідрогелеві композити, наповнені желатином, демонструють суперабсорбуючі властивості. Це підтверджується досягненням ступеня набрякання 20000 % мас (рис. 1).

Зміна розмірів гідрогелів у процесі набрякання. На рис. 6–8 зображено зміну розмірів зразків компонентів з різним співвідношенням вихідних речовин.

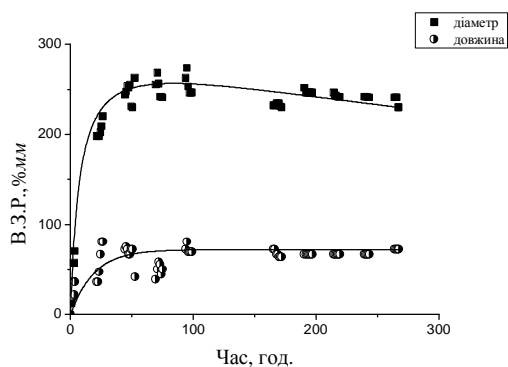


Рис. 6. Величина В. З. Р. гідрогелю. Склад гідрогелю, % мас: Желатин (мод) = 20, АкАм = 80

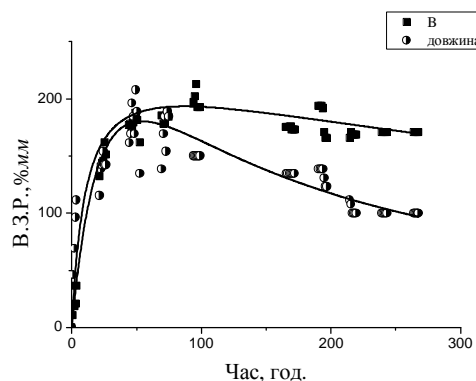


Рис. 7. Величина В. З. Р. Склад гідрогелю, % мас: Желатин (мод) = 10, АкАм = 90

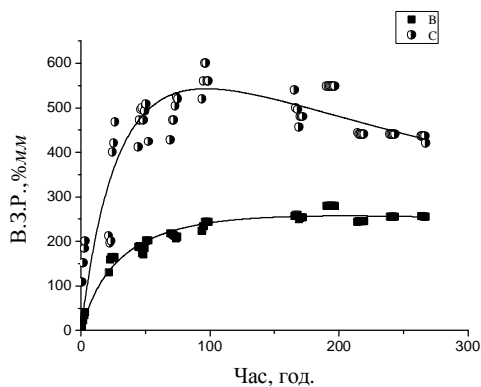


Рис. 8. Величина зміни розмірів гідрогелю. Склад гідрогелю, % мас: Желатин (мод)=5, АкАм=95

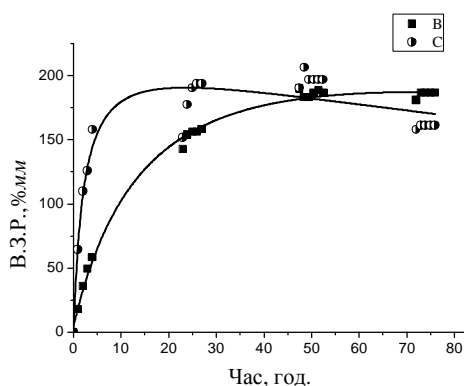


Рис. 9. Величина зміни розмірів гідрогелю. Склад гідрогелю, % мас: Желатин=20, АкАм=80

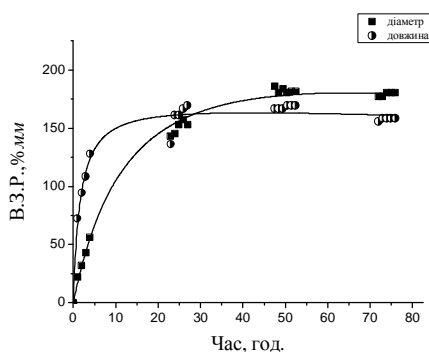


Рис. 10. Величина зміни розмірів гідрогелю. Склад гідрогелю, % мас: Желатин (немод)=10, АкАм=90

На представлених графіках спостерігаємо, що у процесі набрякання композити задовільно зберігають свою форму, приблизно до 300 год після стрімкого початкового зростання. Але зразок з 10 % мас. модифікованого желатину плавно зменшує свої розміри внаслідок фізико-хімічних процесів, які відбуваються під час експерименту.

На рис. 9–11 зображено зміну розмірів зразків композитів немодифікованого желатину з різним співвідношенням речовин.

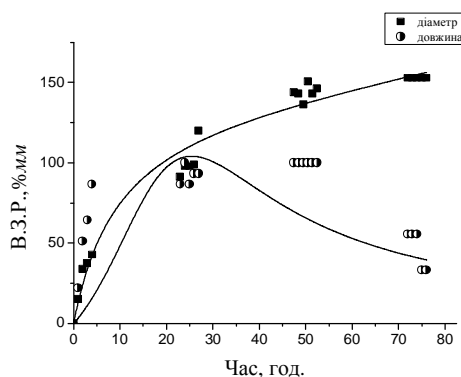


Рис. 11. Величина зміни розмірів гідрогелю. Склад гідрогелю, % мас: Желатин (немод)=5, АкАм=95

На графіках 9 та 10 спостерігаємо довготривале збереження форми та розмірів зразка. Можна вважати що ці композити мають більш міцну зшити структуру.

На рис. 12–14 зображено зміну розмірів зразків гідрогелевих композитів прищепленими макромолекулами поліакриламід та поліакрилової кислоти та різним співвідношенням наповнювача та кополімерів. З представлених рисунків помітне різке зростання максимальних значень В. Н. Р. порівняно із зразками прищепленого поліакриламід. Ймовірно, це пов'язано з утворенням додаткової зшитої сітки між прищепленими кополімерами за рахунок центрів взаємодії між функціональними групами макромолекул $-NH_2$ та $-COOH$ [10]. Це пояснює зростання показників В. Н. Р. з ~200 % до ~300 %.

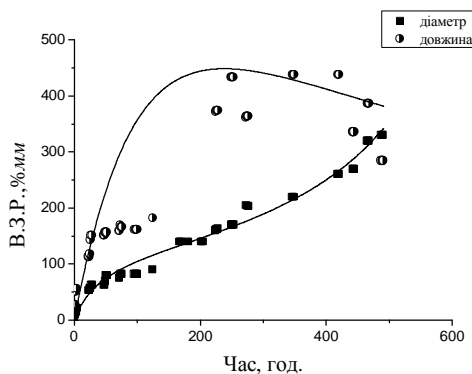


Рис. 12. Величина зміни розмірів гідрогелю. Склад гідрогелю, % мас: Желатин (немод)=20, АкАм=40, АкК=40

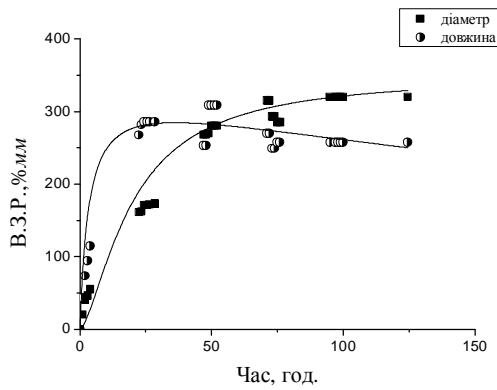


Рис. 13. Величина зміни розмірів гідрогелю.
Склад гідрогелю, % мас: Желатин (немод)=10,
АкАм=45, АкК=45

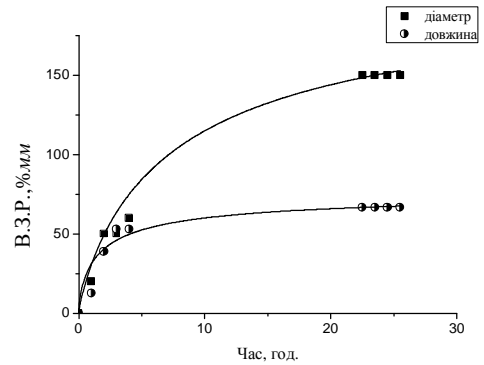


Рис. 16. Величина зміни розмірів гідрогелю.
Склад кополімеру, % мас: Желатин (мод)=10,
АкАм=45, АкК=45

На рис. 17–20 зображено зміну розмірів зразків композитів, у т. ч крохмалю з різним співвідношенням складу вихідних речовин.

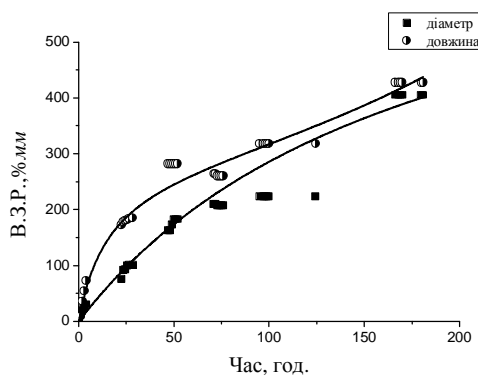


Рис. 14. Величина зміни розмірів гідрогелю.
Склад гідрогелю, % мас: Желатин (немод)=5,
АкАм=47,5, АкК=47,5

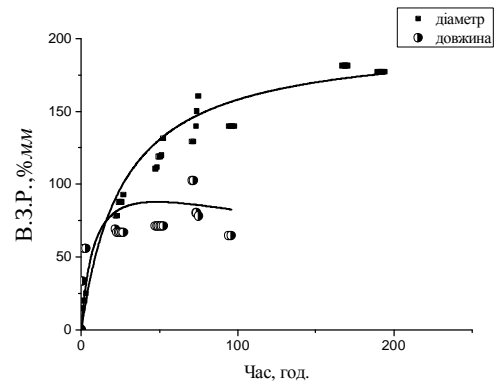


Рис. 17. Величина зміни розмірів гідрогелю.
Склад гідрогелю, % мас: Желатин (немод)=10,
Крохмаль = 10, АкАм=80

На рис. 15 та 16 зображено зміну розмірів зразків гідрогелів з різним співвідношенням складу вихідних речовин.

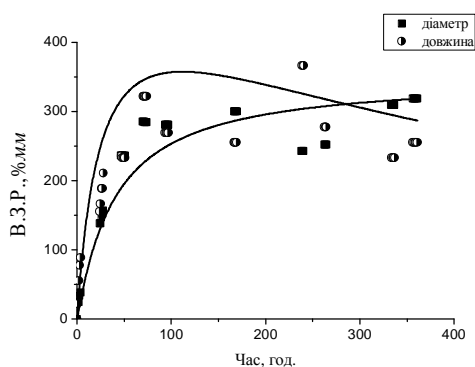


Рис. 15. Величина зміни розмірів гідрогелю.
Склад кополімеру, % мас: Желатин (мод)=20,
АкАм=40, АкК=40

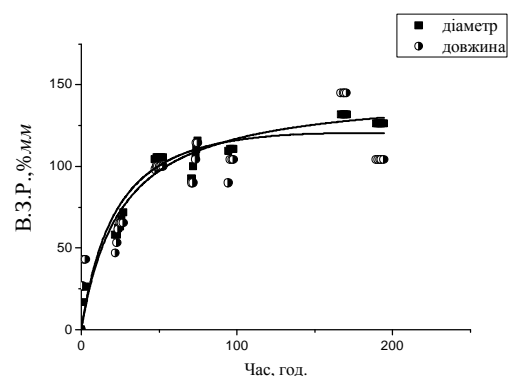


Рис. 18. Величина зміни розмірів гідрогелю.
Склад гідрогелю, % мас: Желатин (немод)=20,
Крохмаль=20, АкАм=60

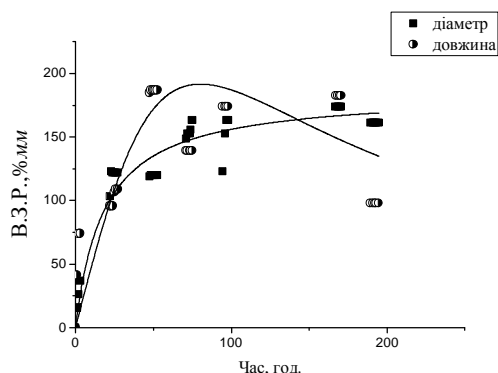


Рис. 19. Величина зміни розмірів гідрогелю.
Склад гідрогелю, % мас. Желатин (немод)=20,
Крохмаль=10, АкАм=70

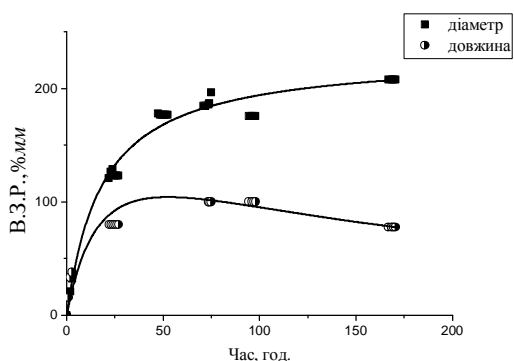
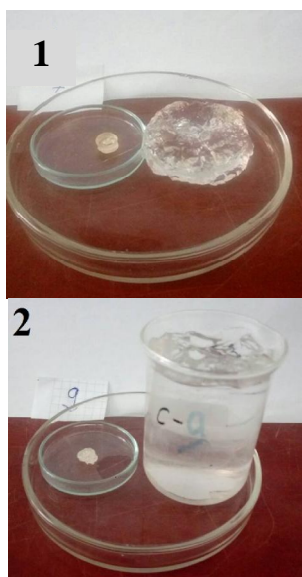


Рис. 20. Величина зміни розмірів гідрогелю.
Склад гідрогелю, % мас: Желатин (немод)=10,
Крохмаль=20, АкАм=70

Як видно з наведених графіків, при вибраних співвідношеннях компонентів не відбувається суттєвого приросту розмірів композитів, тобто збільшення сорбційних властивостей.



Склад кополімеру:
Желатин.(немод)=
=20 %, АкАм= 40 %
АкК=40 %

Склад кополімеру:
Желатин.(немод)=
=5 %
АкАм= 47,5 %
АкК=47,5 %

Рис. 21. Фотографії гідрогелевих композитів

На рис. 21 зображено фотографії зразків гідрогелів до та після тривалого перебування у воді. З фотографій можна побачити, що зразки можуть довготривало зберігати свою форму і не руйнуватися.

Таким чином, отримані результати з величини відносної зміни габаритів підтверджують коректність попередньо представлених результатів щодо ступеня набрякання гідрогелевих композитів наповнених полісахаридом.

Висновки

У результаті проведених досліджень одержано гідрогелеві композити з різним складом та співвідношенням компонентів: желатин (немодифікований та модифікований пероксидним олігомером ВЕП-МА), акриламід, акрилова кислота та крохмаль. Досліджено кінетику набрякання отриманих гідрогелевих композитів та визначено константи швидкості набрякання. Розраховані та представлені величини відносної зміни розмірів одержаних гідрогелевих композитів. Показано, що оптимальний вміст желатину в гідрогелевому композиті повинен становити 5 % мас. з прищепленим кополімером п-АкАм-АкК.

Література

1. Daniele M. A., Adams A. A., Naciri J., North S. H. & Ligler F. S. 35(2014) Interpenetrating networks based on gelatin methacrylamide and PEG formed using concurrent thiol click chemistries for hydrogel tissue engineering scaffolds, *Biomaterials*, 1845–1856.
2. Azami M., Moosavifar M. J., Baheiraei N., Moztarzadeh F. & Ai J. 100 (2012) Preparation of a biomimetic nanocomposite scaffold for bone tissue engineering via mineralization of gelatin hydrogel and study of mineral transformation in simulated body fluid, *J. Biomed. Mater. Res. A.*, 1347–1355.
3. Emami, Z., Ehsani, M., Zandi, M., Foudazi, R. 198 (OCT 15 2018) Controlling alginate oxidation conditions for making alginate-gelatin hydrogels, *Carbohydrate Polymers*, 509–517.
4. Lowman, A. M. & Peppas N. A. 1 (1999). Hydrogels. *Encyclopedia Controlled Release.*, 397–418.
5. Peppas N. A., Bures P., Leobandung W. & Ichikawa H. 50(1) (2000, July). Hydrogels in pharmaceutical formulations. *Eur J Pharm Biopharm*, 27–46.
6. Suvarna Kurhade, Munira Momin, Pallavi Khanekar & Supriya Mhatre. 5 (2013) Novel Biocompatible Honey Hydrogel Wound Healing Sponge for Chronic Ulcers, *International Journal of Drug Delivery*, 353–361.
7. Habiboallah G., Nasroallah S. & Mahdi Z. 2008; 120. Histological evaluation of Curcuma longa- ghee formulation and hyaluronic acid on gingival

healing in dog // *Journal of Ethnopharmacology*, 335–341.

8. Kim GH, Kang YM & Kang KN. 8(1). 2011 Wound. Dressings for Wound Healing and Drug, *Delivery, Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 1–7.

9. Чобіт М. Р., Токарев В. С. & Воронов С. А. № 3. (2003) Модифікація целюлози функціональними олігопероксидами для одержання багатокомпонентних полімерних систем, *Доповіді Національної академії наук України*, 156–161.

10. Чобіт М. Р., Білозір Р. М., Токарев В. С. №868 (2017). Одержання комплексних гідрогелів поліакриламідю, як основи косметичних засобів. *Вісник Нац. ун-ту “Львівська політехніка”*, 310–318.

11. Issa Katime & Eduardo Mendizábal. 1, 2010. Swelling Properties of New Hydrogels Based on the Dimethyl Amino Ethyl Acrylate Methyl Chloride Quaternary Salt with Acrylic Acid and 2-Methylene Butane-1,4-Dioic Acid Monomers in Aqueous Solutions, *Materials Sciences and Applications*, 162–167.

12. Chang-Sheng Wang, Nick Virgilio, Paula M. Wood-Adams & Marie-Claude Heuzey. 79 (2018) A gelation mechanism for gelatin/polysaccharide aqueous mixtures. *Food Hydrocolloids*. 462-472.

13. B. Duan, L. A. Hockaday, K. H. Kang, J. T. Butcher. 101(2013). 3D bioprinting of heterogeneous aortic valve conduits with alginate/gelatin hydrogels, *J. Biomed. Mater. Res. A*. 1255–1264.