

Н.Г. Носова, В.Я. Самарик, С.М. Варваренко, М.В. Ференс, А.В. Вороновська, М.І. Нагорняк, С.В. Хом'як, З.Я. Надашкевич, С.А. Воронов

ПОРИСТІ ПОЛІАКРИЛАМІДНІ ГІДРОГЕЛІ – ОДЕРЖАННЯ ТА ВЛАСТИВОСТІ

Національний університет „Львівська політехніка”

Перспективними для використання в процесах доставки ліків, розділення і очищення білків та інженерії тканин вважаються пористі полімерні гідрогелі, до переваг яких слід віднести: високу швидкість насичення їх рідинами (лікарськими препаратами, ексудатом ран та ін.); збільшення швидкості вивільнення лікарських препаратів при контакті з ураженими ділянками; зменшення механічних подразнень пошкоджених ділянок з якими вони контактують; можливість їх застосування для лікування глибоких ран. Метою роботи було одержати пористі гідрогелеві матеріали, властивості яких (атравматичність, раномодельючі властивості, можливість наповнення їх лікарськими препаратами) дозволяють використовувати їх в біомедичних цілях. В роботі наведені результати модельних досліджень які дозволили визначити оптимальні умови одержання та охарактеризувати процеси утворення гідрогелевої матриці, яка придатна для наповнення відповідними модифікаторами та наповнювачами. Синтезовано форполімери акриламідів різної молекулярної маси та досліджені реологічні характеристики їх розчинів, що дало можливість оптимізувати систему для одержання гідрогелю. Пористі гідрогелі були синтезовані за механізмом структурування попередньо одержаних реакційноздатних водорозчинних форполімерів — акриламідів і N-гідроксиметиленакриламідів при стабілізації та формуванні пористої структури з використанням поверхнево-активного кополіестеру. Вивчено закономірності їх одержання (співвідношення реагентів, температура, час структурування) з забезпеченням регульованих властивостей: пористості, здатності до набрякання та фізико-механічних властивостей. Одержані пористі гідрогелеві матеріали можуть бути використані, як трансдермальні лікарські засоби, протиопікові та кровозупинні пов'язки при наповненні їх відповідними препаратами.

Ключові слова: поліакриламід, полі-N-гідроксиметиленакриламід, кополіестер, поверхнева активність, дисперсія, пористість.

Вступ

З 70-х років минулого століття почали з'являтися повідомлення про застосування гідрогелів при створенні медичних засобів. Завдяки біосумісності з тканинами людського організму гідрогелі мають значний потенціал для використання у біомедичних цілях [1]. Вони використовуються для одержання м'яких контактних лінз, перев'язувальних матеріалів, іонообмінних мембран та інших продуктів [2]. Вивчаються можливості використання гідрогелів як заміників тканин, таких як шкіра, хрящі, м'язи та ін. [3]. Окрім цих напрямів гідрогелеві системи, в сучасній медицині, використовуються в процесах пролонгованої доставки ліків, як матриці для контрольованого вивільнення біоактивних препаратів, для інкапсуляції живих клітин при кон-

струюванні тканин організму, а також як основа пов'язок для ізолювання від зовнішнього середовища та лікування опікових та інших пошкоджень шкіри [4–6].

Сучасні знання в біохімії та досвід лікування ран вказують на те, що перев'язочний матеріал може виконувати цілу низку додаткових функцій в залежності від типу пошкодження та фази лікування. Тому залишається актуальною проблемою заміна традиційного марлевого перев'язувального матеріалу на більш сучасні, які забезпечують успішне лікування рани за оптимально короткий час при одночасному забезпеченні максимального комфорту пацієнта. З огляду на це, сучасні матеріали повинні мати цілу низку функцій: сприяти зупинці кровотечі, захищати рану від механічних пошкоджень, змен-

шувати або взагалі припиняти больові відчуття, забезпечувати антисептичність, підтримувати водний і тепловий баланс рани, відводити екссудат і надавати можливість пролонгованої доставки лікувальних препаратів. Також бажаним є прозорість покриття, що забезпечує візуальний контроль лікувального процесу.

Практично всі вимоги, які висувуються до сучасних лікувальних пов'язок забезпечуються повною мірою при їх виготовленні з застосуванням полімерних гідрогелів. Такі полімерні системи (гідрогелі), які містять 10–20% структурованого гелеутворюючого полімеру, добре забезпечують та зберігають водний баланс рани, здатні абсорбувати екссудат, не перешкоджають доступу до рани кисню повітря, є біосумісними та здатні бути контейнерами для терапевтичних препаратів і пролонговано вивільняти їх протягом визначеного часу у місці ушкодження.

В наших попередніх роботах [7,8] описано метод формування полімерного каркаса гідрогелів, через структурування форполімерів (реакційно здатних водорозчинних полімерів – похідних акриламідів) з їх одночасним прищепленням до полімерної поверхні. Такі гідрогелеві пов'язки добре проявили себе в процесах лікування «поверхневих ран» тобто ран, які утворюються після опіків різного ступеня, ран трофічного походження та ін. Проте, для лікування «глибоких» ран виникає необхідність в гідрогелевих матеріалах іншого типу, так званих «раномоделюючих» гідрогелів. Такі засоби повинні відповідати низці особливих вимог:

- забезпечення задовільних фізико-механічних властивостей;
- здатність до швидкого набрякання;
- біосумісність з тканинами організму;
- їх достатня ємність як контейнерів для доставки лікарських засобів.

Серед великої кількості гідрогелів різної природи та структури особливої уваги заслуговують пористі гідрогелі, які є потенційно найбільш привабливими об'єктами для біомедичного застосування.

Метою даного повідомлення є опис процесу одержання гідрогелів пористої структури на основі форполімерів акриламідів, N-гідроксиметилакриламідів та 2,2'-азо-діізобутіронітрилу, як пороутворювача, та дослідження їх властивостей.

Експериментальна частина

Реагенти та розчинники. Акриламід, 2,2'-азо-діізобутіронітрил (ДАК) – виробництва фірми Aldrich використовували без додаткового очищення.

Синтез кополієстеру виконували взаємодією поліетердіолу ПЕГ1000 і N-лауроїл глутамінової кислоти за методикою, наведеною в [9].

Синтез поліакриламідів (ПАА) проводили полімеризацією акриламідів у воді, в присутності регулятора молекулярної маси. Розчин акриламідів у деіонізованій воді продували аргоном протягом 15 хв, адля ініціювання додавали окисно-відновлювальну систему яка складалася з розчинів персульфату калію та тіосульфату натрію у воді. Реакційну масу перемішували протягом 4 год, підтримуючи температуру 323 К. Отриманий ПАА виділяли з водного розчину осадженням в метанол, та очищали трикратним переосадженням з води в метанол. Очищений полімер сушили до постійної маси у вакуумі при кімнатній температурі.

Синтез полі-N-(гідроксиметил)акриламідів (СТ) проводили взаємодією поліакриламідів з формальдегідом. До 20%-го розчину поліакриламідів у воді при 313 К порціями протягом 1 год додавали 30%-й розчин формальдегіду та 10%-й розчин NaOH підтримуючи рН 9 у реакційному середовищі. Реакційну суміш перемішували при 313 К протягом 3 год підтримуючи зазначений рівень рН. Отриманий водний розчин полі-N-(гідроксиметил)акриламідів переосаджували в метанол. Отриманий вологий продукт розчиняли у воді і позбувалися залишків метанолу продуванням через розчин азоту.

Отримання дисперсії пороутворювача проводили при механічному подрібненні 2,2'-азо-діізобутіронітрилу (ДАК) з використанням 1%-го розчину поверхнево-активного кополієстеру, як диспергатора при вмісті ДАК у суспензії 5%. Встановлено що диспергування протягом 15 хв в лабораторній установці колоїдного подрібнення приводить до незмінності середнього розміру частинок дисперсії та характеру їх розподілу за розмірами.

Синтез гідрогелів проводили при взаємодії форполімерів поліакриламідів та полі-N-гідроксиметилакриламідів, при заданих їх певних співвідношеннях. Для отримання пористих гідрогелів в приготований розчин суміші полімерів концентрацією (10–25%) вводили відповідну кількість дисперсії пороутворювача. Отриману композицію гомогенізували, доводили значення водневого показника до рН 2–3 введенням 10%-го розчину кислоти та прогрівали певний час в герметичному реакторі з трикратним вільним об'ємом над реакційною сумішшю при температурі 313–343 К.

Ступінь набрякання зразків гідрогелів (відношення маси води у зразку гідрогеля до маси полімерів в зразку гідрогеля) визначали гравіметричним методом при 293 К у дистильованій воді та розраховували згідно методики [10].

Результати та обговорення

В даній роботі пористі гідрогелеві матеріали одержували при взаємодії поліакриламідів та

полі(N-гідроксиметилакриламід) у водному розчині в присутності дисперсії пороутворювача – 2,2'-азо-діізобутиронітрилу (рис. 1).

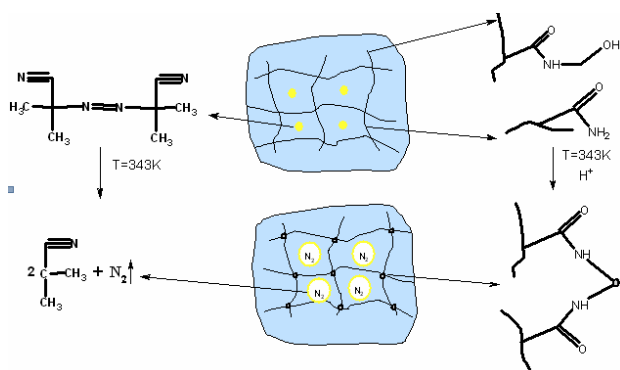


Рис. 1. Схема утворення пористого гідрогелю з використанням форполімерів акриламід, N-гідроксиметилакриламід та ДАК як пороутворювача

Для проведення процесу використовували полімери з молярною масою в діапазоні від 30000–90000 Да, які були отримані згідно з методикою описаною в експериментальній частині. Необхідність використання поліакриламід такої відносно невисокої молярної маси при синтезах гідрогелів за розробленою методикою (загальна концентрація гелеутворюючих форполімерів 20–25%) викликана тим, що розчини ПАА вищої молекулярної маси характеризуються високою в'язкістю та використання поліакриламід з молярною масою більше за 150000 Да призводить до суттєвого впливу процесів структурвання вже на стадії змішування, що не дозволяє отримувати відтворювані властивості одержуваних гідрогелів. Окрім того розчини полі-N-гідроксиметилакриламід з молярною масою 400000 Да та концентрацією вище 7% проявляють схильність до самоструктурування і процеси гелеутворення відбуваються неконтрольовано із значним підвищенням в'язкості системи.

Дослідження реологічних характеристик розчинів поліакриламід від його молекулярної маси дозволило встановити, що в'язкість розчинів синтезованих за наведеною методикою поліакриламідів з молярною масою до 100000 Да несуттєво відрізняється від розчинів низькомолекулярних сполук і такі розчини в доволі широкому інтервалі концентрацій підпорядковуються закономірностям течії ньютонівських рідин. На рис. 2 наведено залежність швидкості зсуву (D_r) 10%-вих розчинів поліакриламідів різної молекулярної маси від напруження зсуву (P).

Як видно з даних наведених на рисунку в'язкість (швидкість зсуву) розчинів поліакриламідів з молекулярною масою до 100000 дуже слабо залежить від напруження зсуву натомість

уже для поліакриламід з молярною масою 370000 Да ця залежність проявляється доволі явно. На рис. 3 побудована залежність тангенса кута нахилу реологічних залежностей наведених на рис. 2 від молярної маси поліакриламід у водному розчині, яка підтверджує цей висновок. Нашими дослідженнями показано, що у випадку поліакриламід невисокої молекулярної маси закономірності притаманні ньютонівським рідинам зберігаються у доволі великому діапазоні його концентрації у розчині (до 25%). Таким чином, для синтезу гідрогелів за схемою, яка передбачає конденсацію попередньо синтезованих форполімерів акриламід найбільш оптимальним є використання поліакриламід з $MM=60-80$ кДа з можливістю оперувати його розчинами в діапазоні концентрацій 10–25% і в них легко можуть бути введені відповідні наповнювачі, модифікуючі добавки, пороутворювачі та ін.

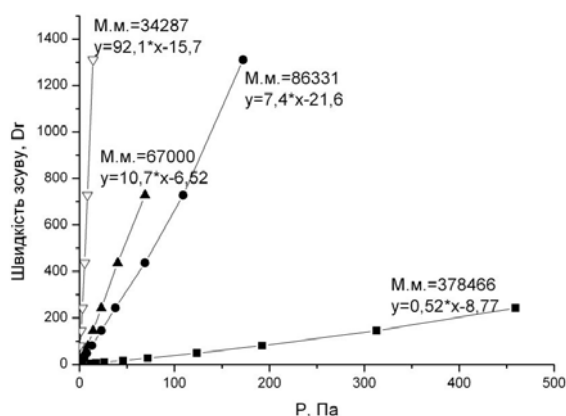


Рис. 2. Залежність швидкості зсуву (D_r) від напруження зсуву (P) для розчинів поліакриламід різної молекулярної маси при концентрації 10%

Попередніми нашими дослідженнями було встановлено, що найбільш важливими факторами, які мають вплив на утворення гідрогелю за конденсаційним механізмом на основі поліакриламід є температура, рН-середовища, концентрація форполімерів та час проведення реакції [11]. Також було встановлено, що загальні властивості матриці гідрогелю одержаного в заданих умовах не залежать від введення стабілізатора, пороутворювача та процесів його розкладу, який відбувається за радикальним механізмом і не може мати суттєвого впливу в даній системі.

Тому вивчення закономірностей формування гідрогелю на основі низькомолекулярних форполімерів проводили без введення модифікуючих додатків і пороутворювача. Разом з тим можливість та умови використання певного пороутворювача необхідно було передбачати і найбільш

важливо при цьому обрати оптимальну температуру для проведення процесу. При цьому до уваги бралися два фактори:

- 1 – забезпечення відтворюваності у синтезі гідрогелю;
- 2 – ефективне використання пороутворювача при його введенні в реакційну суміш.

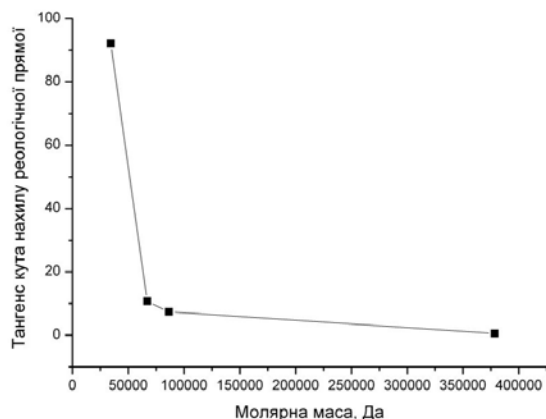


Рис. 3. Залежність тангенса кута нахилу реологічної прямої для водного розчину синтезованих поліакриламідів від їх молярної маси

Вибір температури, при якій виконувався синтез пористих гідрогелів зумовлений головним чином необхідністю дотриматися певного балансу між швидкістю газовиділення від розкладу 2,2'-азо-діізобутиронітрилу та швидкості утворення тривимірної структури гідрогелю. Опіраючись на довідникові дані при температурі 343 К за 10–12 годин забезпечується розклад 2,2'-азо-і ізобутиронітрилу більш ніж на 75% [12]. Збільшення температури для прискорення часу реакції понад 353 К, може привести до перебігу реакцій імідизації амідних груп у поліакриламіді, тобто неконтрольованих процесів зміни його функційного складу та структурування [13]. Зменшення температури до 323 К та нижче призводить до значного збільшення часу необхідного для утворення гідрогелю, а також недостатньої швидкості розкладу пороутворювача. Тому, зважаючи на попередні дослідження з синтезу гідрогелів, можна вважати, що в даній системі оптимальною температурою проведення структурування 343 К.

Залежність часу формування гелю від рівня рН середовища визначали при загальній концентрації форполімерів 3%, та еквімолярному (в перерахунку на функційні групи) співвідношенні між ними. Висновки, зроблені за золь-фракцією зразків гідрогелів, вказують на те, що зменшення рН призводить до суттєвого збільшення швидкості структурування і при рН реакційного середовища рівного 2 повне завершення процесів структурування відбувається через 10 год (рис. 4,а).

Проте, зменшення рН середовища менше за 2, для швидшого структурування, призводить до перебігу процесів гідролізу амідних груп у поліакриламіді, що суттєво впливає на властивості гідрогелю, тому подальші дослідження здійснювали при рН=2.

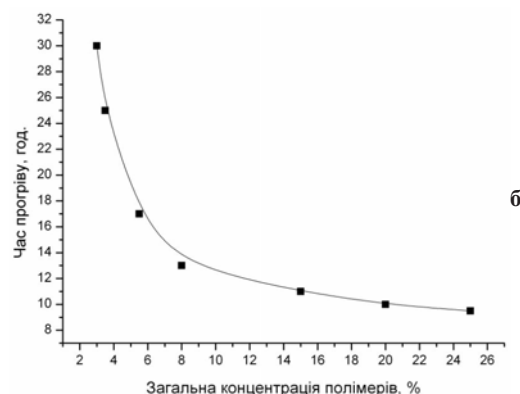
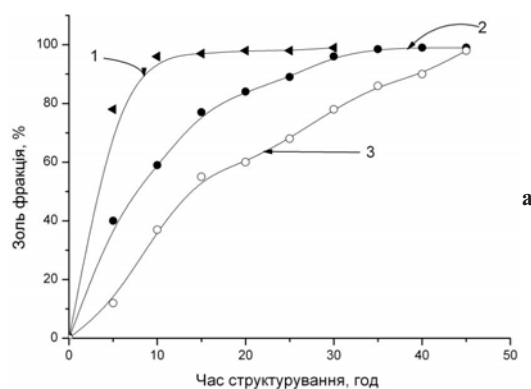


Рис. 4. а – Залежність величини золь-фракції від часу структурування, при різних значеннях водного показника (рН) водного розчину полімерів (криві 1,2,3 відповідають рН=1,95; 2,6; 3,0); б – Залежність часу прогріву необхідного для повного структурування гідрогелю від загальної концентрації форполімерів, при рН=2, Т=343 К

Разом з тим, на швидкість структурування, а також на механічні властивості гідрогелів суттєво впливає загальна концентрація гелеутворюючих форполімерів. На рис. 4,б наведено залежність часу прогріву, при якому досягається повне структурування зразків гідрогелів від загальної концентрації форполімерів при еквімолярному співвідношенні функційних груп СТ та ПАА, рН 2,0±0,1 та температурі 343 К. За критерій оцінювання було прийнято час за який структурування відбувається, за даними золь-фракції, більше ніж 97%. Результат цього дослідження вказує на те, що час реакції 9–13 год в цих умовах забезпечує повне структурування при загальній концентрації форполімерів у діапазоні

8–25%.

До такого ж висновку можна прийти аналізуючи залежність ступеня набрякання у воді від часу набрякання для зразків гідрогелів (синтезованих в цих же умовах) отриманих при різному часі структурування рис. 5,а. Досягнення сталості характеристик гелю (криві 3, 4, 5 рис. 5,а) від часу прогріву дає можливість визначити мінімально необхідний час для проведення реакції. Дані цього дослідження (значення рівноважного ступеня набрякання), які наведені на рис 5,б підтверджують висновок, зроблений раніше про те, що в даних умовах для досягнення максимально можливого структурування форполімерів необхідно 10–13 год.

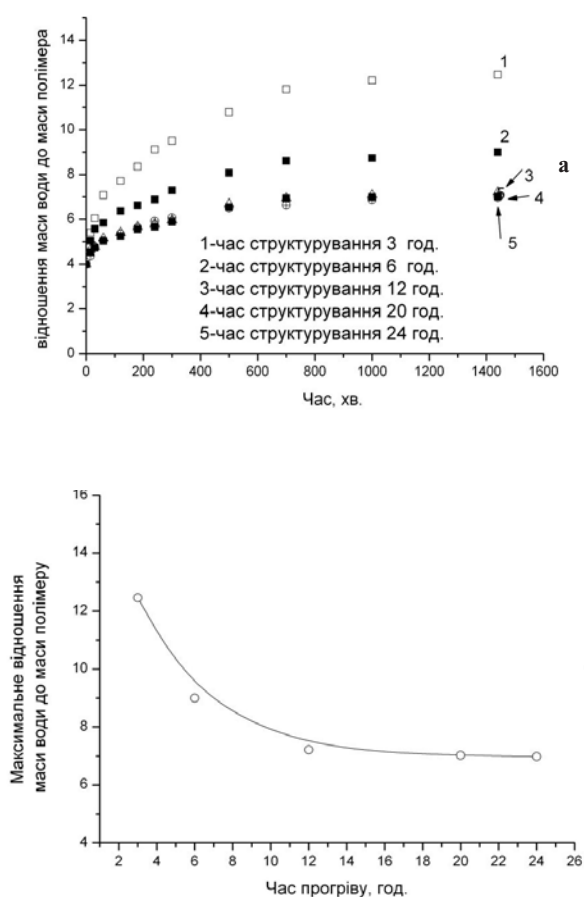


Рис. 5. а – Залежність ступеня набрякання від часу набрякання для зразків гідрогелів одержаних при різному часі структурування (умови синтезу: загальна концентрація полімерів $C=20\%$, $pH=2$, $T=343\text{ K}$); б – залежність рівноважного ступеня набрякання зразків гідрогелів від часу структурування при $pH=2$, $T=343\text{ K}$

При створенні гідрогелів параметр рівноважного набрякання самої матриці гідрогелю в водному середовищі буде мати особливу важливість з точки зору впливу на фізико-механічні параметри системи в набряклому стані. На рис. 6

наведені кінетичні криві набрякання зразків гідрогелів, які відрізняються між собою різними співвідношеннями форполімерів (структуруючого полімеру полі-N-гідроксиметилакриламід у поліакриламід). З наведених даних видно, що співвідношенням форполімерів у діапазоні ПА/СТ від 1/0,35 до 1/0,9 дозволяє регулювати ступінь набрякання одержаних гідрогелів в межах від 7 до 12. Такі значення ступеня набрякання є цілком прийнятними для використання гідрогелів, як раномоделюючих лікувальних засобів. При суттєво меншому співвідношенні спостерігається неможливість досягти рівноважного ступеня набрякання (рис. 6,а крива 1), що свідчить про недостатню ступінь структурування і гідрогелі, одержані при такому співвідношенні, мають незадовільні механічні властивості.

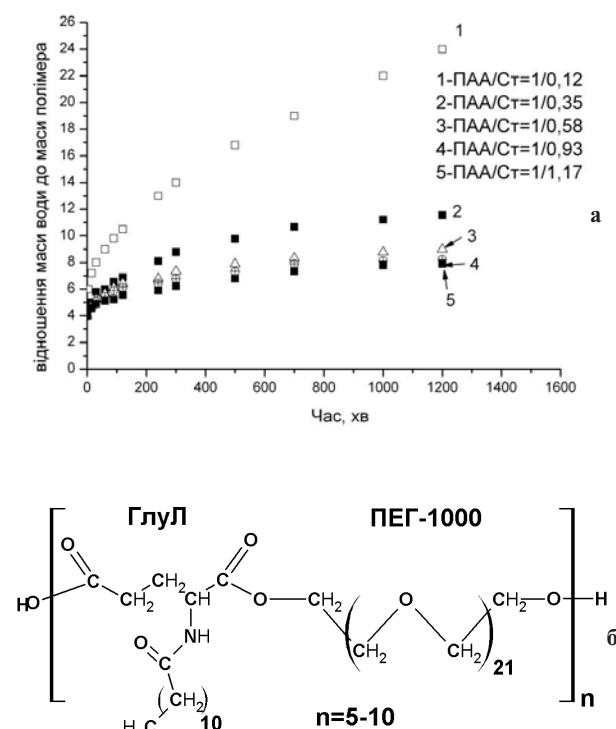


Рис. 6. а – Ступінь набрякання синтезованих гідрогелів в залежності від вмісту в композиції структуруючого полімеру (час структурування 12 год при $T=343\text{ K}$ і $pH=2,5$); б – структурна формула кополіестеру на основі N-лауроїл глутамінової кислоти та поліетилен гліколю ПЕГ-1000 (ГлуЛ-ко-ПЕГ-1000)

Таким чином модельні дослідження дозволили визначити оптимальні умови одержання та охарактеризувати процеси утворення гідрогелевої матриці, яка придатна для наповнення відповідними модифікаторами та наповнювачами.

Для створення пористої системи гідрогелю було обрано промисловий пороутворювач 2,2'-азо-діізобутиронітрил. Однак він нерозчинний у воді і при введенні в водний розчин фор-

полімерів спостерігалась його агломерація, що приводило до утворення неоднорідної структури пор у гідрогелі. Як відомо, стабілізація частинок дисперсної фази у водному середовищі досягається використанням поверхнево-активних речовин. Локалізуючись на поверхні розмежування фаз, вони зменшують поверхневий натяг, тим самим, зменшуючи надлишкову поверхневу енергію і стабілізують дисперсну систему.

У якості поверхнево-активної речовини (диспергатора) для синтезу пористих гелів з використанням ДАК на основі форполімерів акриламідів використовували кополіестер на основі N-лауроїл глутамінової кислоти та поліетиленгліколю ПЕГ-1000 (ГлуЛ-ко-ПЕГ-1000) рис. 6,б, синтез якого описано в наших попередніх роботах [14]. Для більшості амфифільних полімерів цього типу характерним є нетиповий вигляд ізотерм поверхневого натягу, з яскраво вираженими двома зламами (рис. 7,а). Перший (від початку координат) злам на кривій поверхневого натягу можна вважати критичною концентрацією міцелоутворення (ККМ). При концентраціях, які незначно перевищують ККМ, поліестери даного класу утворюють самостабілізовані полімерні дисперсії з уномодальним (за даними методу динамічного світлорозсіювання – DLS) розподілом дисперсної фази нанометричного розміру 80–160 нм. Збільшення концентрації полімеру у водному розчині приводить до складних, але організованих, перебудов дисперсної фази. Це проявляється в появі другого зламу на кривій ізотерми поверхневого натягу і супроводжується змінами в розподілі частинок за розміром. Зі збільшенням концентрації полімеру відбувається збільшення до 150–220 нм середнього діаметру частинок уже існуючої дисперсної фази, і крім того зародження частинок більшого розміру 300–700 нм (при наближенні до другого зламу на ізотермі яку можна інтерпретувати як критичну концентрацію агрегатування – ККА) та появи частинок ще більшого розміру понад 1000 нм при концентрації, вищій за концентрацію ККА (рис. 7,б).

Кополіестери N-похідних глутамінової кислоти та діолівоксиетиленової природи значно ($\sigma=35\text{--}37$ мН/м) понижують поверхневий натяг і здатні до утворення у воді стійких нано- та мікророзмірних дисперсних систем. Дослідження цього полімеру *in vivo* на предмет його цитотоксичності показали високу ступінь виживання клітин (виживає більше 90% спермій бугая), що доводить високий ступінь його біосумісності, і є необхідною умовою для використання його у біомедичних виробках [15].

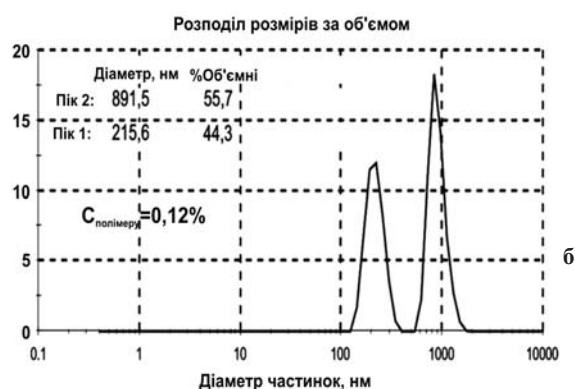
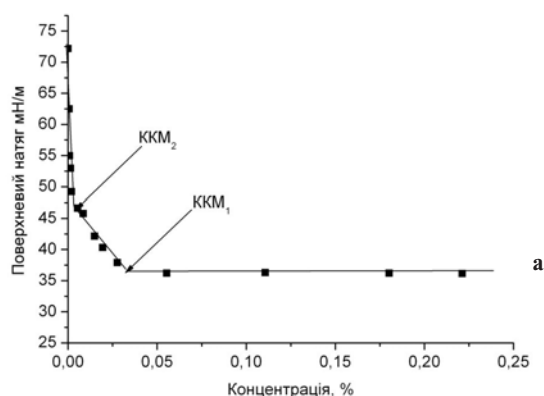


Рис. 7. а – ізотерма поверхневого натягу водного розчину кополіестеру ГлуЛ-ко-ПЕГ-1000; б – гістограми розподілу розмірів частинок дисперсної фази кополіестеру ГлуЛ-ко-ПЕГ-1000 за об'ємом

Про ефективність обраного диспергатора можна судити з гістограм розподілу частинок ДАК за розмірами до диспергування та після нього (рис. 8,а). З наведених даних видно що після диспергування разом зі зменшенням розмірів частинок відбувається значне зменшення їх коефіцієнта полідисперсності. Стабільність отриманих дисперсій вивчали за седиментацією частинок ДАК у водному середовищі (рис. 8,б). Як видно з наведених залежностей подрібнення та стабілізація частинок ДАК суттєво подовжує час седиментації причому зі збільшенням ПЕ від 0,1% до 1% цей параметр збільшується для 5% дисперсії від 0,3 до 4 год. Дисперсія ДАК одержана без модифікування амінофункційним кополіестером є нестійкою – агрегує і осідає уже через 3 хв. Дослідження розмірів частинок дисперсії та побудова гістограм їх розподілу дозволило встановити, що при диспергуванні ДАК в установці колоїдного подрібнення, суттєві зміни цих параметрів відбуваються протягом 12–15 хв. Тому в усіх дослідженнях з синтезу пористих гідрогелів використовували 5% дисперсію ДАК з використанням 1% стабілізатора при диспер-

гуванні на протязі 15 хв.

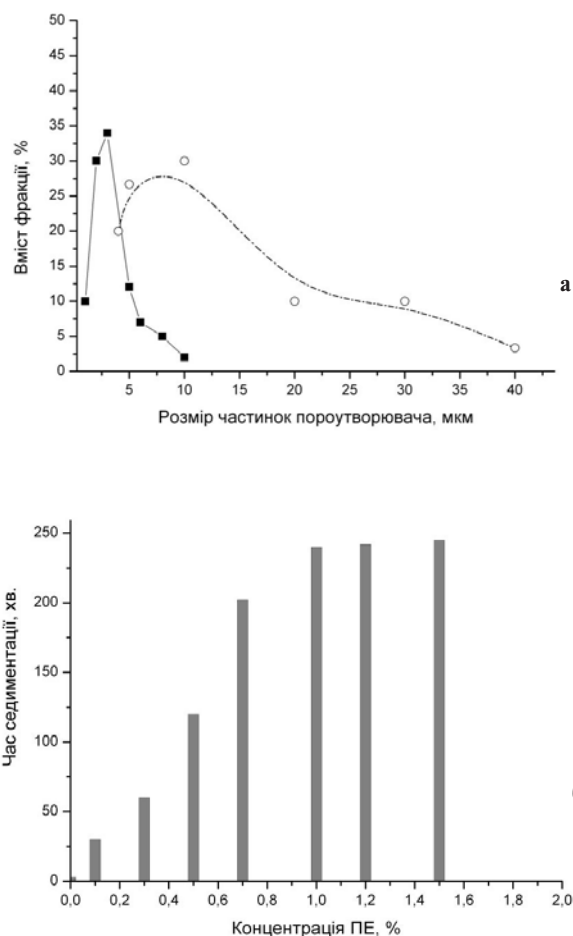


Рис. 8. а – гістограма розподілу розміру частинок пороутворювача ДАК (1 – промисловий зразок пороутворювача, 2 – дисперсія пороутворювача); б – залежність часу седиментації частинок пороутворювача ДАК від вмісту в дисперсії кополіестеру ГлуЛ-ко-ПЕГ-1000

Застосування кополіестеру ГлуЛ-ко-ПЕГ-1000 в якості ефективного засобу для диспергування частинок пороутворювача дозволило уникнути використання промислових поверхнево-актив-

них речовин, які характеризуються високою цитотоксичністю, а також забезпечило утворення рівномірної пористої структури гідрогелю, при збереженні загальної біосумісності системи.

Вивчення залежностей структури пористого гелю від кількості пороутворювача дозволило встановити оптимальну кількість ДАК, яку можна ввести в суміш преполімерів для утворення рівномірної пористої структури гідрогелю (таблиця).

Було встановлено, що введення в гідрогель пороутворювача в кількостях 0,6–2,5% забезпечує отримання оптимальних фізико-механічних властивостей пористої структури. Зменшення його кількості нижче зазначеного діапазону не дозволяє отримувати гелі з достатньою пористістю, а збільшення приводить до отримання механічно нестійких гідрогелів.

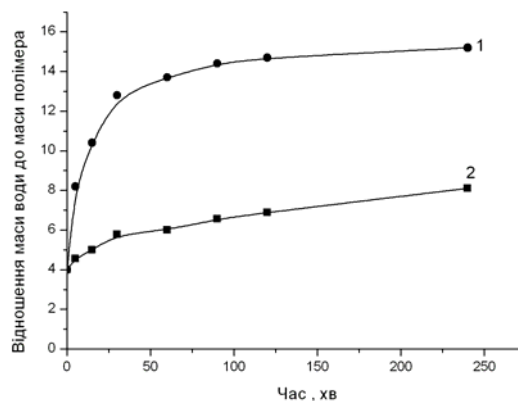


Рис. 9. Криві набрякання пористого (1) та непористого (2) гідрогелю які отримані в порівняльних умовах

На рис. 9 наведені криві набрякання пористого гідрогелю у порівнянні з гідрогелем без пор, які було отримано в порівняльних умовах. Наведені дані свідчать про те, що при збереженні загального характеру залежностей для пористого та непористого гідрогелю в початковий мо-

Умови одержання та властивості пористих гідрогелів (час структуривання 12 год, при T=343 К і рН=2,5)

№	Вміст компонентів при синтезі гідрогелю ¹ , %				Набрякання, (час – 5 хв)	Теоретична кількість N ₂ за нормативних умов	Пористість ³ , %
	ДАК ²	кополіестер ГлуЛ-ко-ПЕГ-1000	ПА	СТ			
1	0	0	12,4	4,34	4,5	0	0
2	0,600	0,120	12,4	4,34	6,8	1,60	40,6
3	1,350	0,270	12,4	4,34	8,2	3,50	61,9
4	1,875	0,375	12,4	4,34	8,7	4,88	68,8
5	2,500	0,500	12,4	4,34	9,0	6,50	74,3

Примітка: ¹ – всі компоненти вводилися у вигляді водних розчинів з одержанням композиції з сухим залишком 20%; ² – діапазон кількості введенного пороутворювача ДАК оцінювали згідно з довідниковими даними про його газове число при проектуванні пористості одержуваних гідрогелів 45–65%; ³ – пористість розраховували за формулою $P = (1 - \rho_n / \rho_p) \cdot 100\%$, де ρ_p – густина непористого гідрогелю; ρ_n – густина пористого гідрогелю.

мент часу, пористі гідрогелі мають очікувано більшу швидкість набрякання, що очевидно пояснюється швидким заповненням пористої структури розчинником під дією капілярних сил.

Пориста структура гідрогелю при набряканні забезпечує відмінні раномоделюючі властивості, що є важливим при лікуванні глибоких уражень тканин (ран, пролежнів чи виразок). При цьому з'являються широкі можливості для наповнення гідрогелю відповідними лікарськими засобами та вивільнення їх під час застосування. Пористі гелі можуть використовуватися також, як кровоспинні засоби після наповнення їх відповідними гемостатичними препаратами.

Висновки

Розроблено метод синтезу пористих гідрогелевих матеріалів, властивості яких (атравматичність, раномоделюючі властивості, можливість наповнення їх лікарськими препаратами) дозволяють використовувати їх в біомедицині. Визначені умови одержання таких гідрогелів за використанням розчинів низькомолекулярних 60–90 кДа поліакриламідів та структуруючого полімеру і встановлено закономірності утворення регулярної пористої структури гідрогелю. До основної переваги одержаних гідрогелів слід віднести відсутність низькомолекулярних токсичних речовин завдяки використанню як вихідних речовин очищених форполімерів та поверхнево-активного стабілізатора Глу(Л)-ко-ПЕГ1000, який не проявляє цитотоксичних властивостей.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Kost J., Langer R. Equilibrium swollen hydrogels in controlled release applications // In: Hydrogels in Medicine and Pharmacy, N.A. Peppas Ed., CRC Press, BocaRaton. — 1986. — № 3. — P.95-107.
2. Peppas N.A. Other biomedical applications of hydrogels // In: Hydrogels in Medicine and Pharmacy, N.A. Peppas Ed., CRC Press, BocaRaton. — 1986. — № 3. — P.177-194.
3. Peppas N.A., Korsmeyer R.W. Dynamic swollen hydrogels in controlled release applications // In: Hydrogels in Medicine and Pharmacy, N.A. Peppas Ed., CRC Press, BocaRaton. — 1986. — № 3. — P.109-135.
4. Control of release kinetics of macromolecules from polymers / Langer R., Hsieh D.S.T., Rhine W., Folkman J. // J. Membr. Sci.—1980. — № 7. — P.330-350.
5. pH sensitive drug release from hydrophobic polyelectrolyte hydrogels / Falamarzian M., Moxley B.C., Firestone B.A., Siegel R.A. // Proceed. Intern. Control. Rel. Bioact. Mater. — 1988. — № 15. — P.23.
6. pH-controlled release from hydrophobic/polyelectrolyte copolymer hydrogels // J. Contr. Release. — 1988. — № 8. — P.179-182.
7. A Versatile Approach to Develop Porous Hydrogels with a Regular Pore Distribution and Investigation of their Physico-mechanical Properties / Samaryk V., Voronov A., Tarnavchik I., Kohut A., Varvarenko S., Nosova N., Voronov S. // Journal of Applied Polymer Science. — 2009. — Vol.114. — P.2204-2212.
8. Reactive Hydrogel Networks for Fabrication of Metal-Polymer Nanocomposites / Tarnavchik I., Voronov A., Varvarenko S., Kohut A., Nosova N., Samaryk V., Voronov S. // Macromol. Rapid. Commun. — 2009. — Vol.30. — № 18. — P.1564-1569.
9. Synthesis and colloidal properties of polyesters based on glutamic acids and glycols of different nature / Varvarenko S., Tarnavchik I., Voronov A., Fihurka N., Dron I., Nosova N., Taras R., Samaryk V., Voronov S. // Chemistry and Chemical Technology. — 2013. — Vol.7. — № 2. — P.164-168.
10. Лаврова И.С. Практикум по коллоидной химии. — М.: Выс. шк., 1983. — 216 с.
11. Covalent grafting of polyacrylamide-based hydrogels to a polypropylene surface activated with functional polyperoxide / Varvarenko S., Voronov A., Samaryk V., Tarnavchik I., Nosova N., Kohut A., Voronov S. // Reactive and Functional Polymers — 2010. — № 70. — P.647-655.
12. Ашмор П. Катализ и ингибирование химических реакций. — М.: Мир, 1966. — 508 с.
13. Полиакриламид / Абрамова Л.И., Байбурдов Т.А., Григорян Э.П. и др. — М.: Химия, 1992. — 192 с.
14. Нові амфифільні амінофункційні поліестери та дисперсні системи на їх основі / С.М. Варваренко, Н.Г. Носова, І.А. Дронь, А.С. Воронов, Н.В. Фігурка, І.Т. Тарнавчик, Р.С. Тарас, В.Б. Вострес, В.Я. Самарик, С.А. Воронов. // Вопр. химии и хим. технологии. — 2013. — № 5. — С.58-65.
15. Флуоресцеїновмісні тераностики на основі псевдополіамінокислот для моніторингу доставки та вивільнення лікарських засобів / Варваренко С.М., Самарик В.Я., Влізло В.В., Остапів Д.Д., Носова Н.Г., Тарнавчик І.Т., Фігурка Н.В., Ференс М.В., Нагорняк М.І., Тарас Р.С., Яремчук І.М., Воронов А.С., Воронов С.А. // Полімерний журнал. — 2015. — Т.37. — № 2. — С.193-199.

Надійшла до редакції 26.10.2016

**POROUS POLYACRYLAMIDE HYDROGELS:
PREPARATION AND PROPERTIES**

N.G. Nosova, V.J. Samaryk, S.M. Varvarenko, M.V. Ferens,
A.V. Voronovska, M.I. Nagorniyak, S.V. Khomyak,
Z.J. Nadashkevych, S.A. Voronov

Lviv Polytechnic National University, Lviv, Ukraine

The porous polymeric hydrogels are considered very promising for the application in drug delivery, separation and purification of proteins and tissue engineering. Their advantages include the following: high speed of saturation by fluids (medicines, wound exudate, etc.), increasing rate of the drugs release when contacting with the affected areas, reduction of the mechanical irritation of damaged areas contacting with them, the possibility of their utilization for the treatment of deep wounds. The aim of our work was to obtain porous hydrogel materials whose properties, such as atraumaticity, injury-simulate properties and the ability to fill them with medicines, allow their using in biomedical purposes. The article presents the results of our studies that allowed determining the optimal conditions of the preparation and characterization of the hydrogel matrix formation, this matrix being suitable for filling with the appropriate modifiers and fillers. The prepolymers of acrylamide with various molecular weights were synthesized and the rheological characteristics of their solutions were investigated. This allowed optimizing the system for hydrogel obtaining. The porous hydrogels were synthesized via structuring mechanism from previously obtained water soluble and react-capable prepolymers, such as acrylamide and N-hydroxy-methylene acrylamide, under the conditions of stabilizing and forming a porous structure using surface-active co-polyester. The features of their obtaining were studied (such as the ratio of reactants, temperature, structuring time) to ensure controlling their properties as follows: porosity, swelling capacity, physical and mechanical properties. The obtained porous hydrogel materials can be used as transdermal medicines, anti-burn and blood-stopping bandages when they are filled with appropriate drugs.

Keywords: polyacrylamide; poly-N-hydroxy-methylene-acrylamide; co-polyester; surface activity; dispersions; porosity.

REFERENCES

1. Kost J., Langer R., *Equilibrium swollen hydrogels in controlled release applications*. In: Hydrogels in medicine and pharmacy. Ed.: N.A. Peppas. CRC Press, Boca Raton, 1986, no. 3, pp. 95-107.
2. Peppas N.A., *Other biomedical applications of hydrogels*. In: Hydrogels in medicine and pharmacy. Ed.: N.A. Peppas. CRC Press, Boca Raton, 1986, no. 3, pp. 177-194.
3. Peppas N.A., Kormsmeier R.W., *Dynamics swollen hydrogels in controlled release applications*. In: Hydrogels in medicine and pharmacy. Ed.: N.A. Peppas. CRC Press, Boca Raton, 1986, no. 3, pp. 109-135.
4. Langer R., Hsieh D.S.T., Rhine W., Folkman J. Control of release kinetics of macromolecules from polymers. *Journal of Membrane Science*, 1980, no. 7, pp. 330-350.
5. Falamarzian M., Moxley B.C., Firestone B.A., Siegel R.A., *pH sensitive drug release from hydrophobic polyelectrolyte hydrogels*. Proceedings of the Int. Control. Rel. Bioact. Mater, 1988, no. 15, pp. 23.
6. Siegel R.A., Falamarzian M., Firestone B.A., Moxley B.C. pH-controlled release from hydrophobic/polyelectrolyte copolymer hydrogels. *Journal of Controlled Release*, 1988, no. 8, pp. 179-182.
7. Samaryk V., Voronov A., Tarnavchik I., Kohut A., Varvarenko S., Nosova N., Voronov S.A. Versatile approach to develop porous hydrogels with a regular pore distribution and investigation of their physicochemical properties. *Journal of Applied Polymer Science*, 2009, vol. 114, pp. 2204-2212.
8. Tarnavchik I., Voronov A., Varvarenko S., Kohut A., Nosova N., Samaryk V., Voronov S. Reactive hydrogel networks for fabrication of metal-polymer nanocomposites. *Macromolecular Rapid Communications*, 2009, vol. 30, no. 18, pp. 1564-1569.
9. Varvarenko S., Tarnavchik I., Voronov A., Fihurka N., Dron I., Nosova N., Taras R., Samaryk V., Voronov S. Synthesis and colloidal properties of polyesters based on glutamic acids and glycols of different nature. *Chemistry and Chemical Technology*, 2013, vol. 7, no. 2, pp. 164-168.
10. Lavrova I.S., *Praktikum po kolloidnoi khimii* [Practical guidelines on colloidal chemistry]. Vysshaya Shkola, Moscow, 1983. 216 p. (in Russian).
11. Varvarenko S., Voronov A., Samaryk V., Tarnavchik I., Nosova N., Kohut A., Voronov S. Covalent grafting of polyacrylamide-based hydrogels to a polypropylene surface activated with functional polyperoxide. *Reactive and Functional Polymers*, 2010, no. 70, pp. 647-655.
12. Ashmor P., *Kataliz i ingibirovaniye khimicheskikh reaktsii* [Catalysis and inhibition of chemical reactions]. Mir, Moscow, 1966. 508 p. (in Russian).
13. Abramova L.I., Baiburdiv T.A., Grigoryan Ye.P., *Poliakrilamid* [Polyacrylamide]. Khimiya, Moscow, 1992. 192 p. (in Russian).
14. Varvarenko S.M., Nosova N.G., Dron' I.A., Voronov A.S., Figurka N.V., Tarnavchik I.T., Taras R.S., Vostres V.B., Samarik V.Ya., Voronov S.A. Novi amfifil'ni aminofunktsiini poliesteri ta dyspersni sistemi na yikh osnovi [New amphiphilic amino functional polyesters and dispersed systems based on them]. *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*, 2013, vol. 5, pp. 58-65. (in Ukrainian).
15. Varvarenko S.M., Samarik V.Ya., Vlizlo V.V., Ostapiv D.D., Nosova N.G., Tarnavchik I.T., Figurka N.V., Ferens M.V., Nagorniyak M.I., Taras R.S., Jaremchuk I.M., Voronov A.S., Voronov S.A. Fluorestseyinovmisni teranostyky na osnovi psevdopoliaminokyslot dl'ya monitoryngu dostavky ta vyvil'nenn'ya likars'kykh zasobiv [Theranostics containing fluorescein, which are based on pseudo poly amino acids, for monitoring of delivering and releasing drugs]. *Polimernyi Zhurnal*, 2015, vol. 37, no. 2, pp. 193-199. (in Ukrainian).