

Синтез, структура и механические свойства композиционных гидрогелей медицинского назначения

Г.К. Мамытбеков*, Ж.И. Бексултанов,
В.И. Банных

Институт ядерной физики,
Алматы, Казахстан
*E-mail: g.mamytbekov@inp.kz

В статье рассматривается механизм формирования редкосшитых композиционных гидрогелей на основе природного полисахарида агар-агара, синтетического полимера медицинского назначения – поли-N-винилпирролидона (ПВП) высоко- и низкомолекулярных пластификаторов (полиэтиленгликоль ПЭГ-400 и глицерин), синтезированных методом электронного облучения, с точки зрения анализа их механических характеристик по кривым деформации. Установлено, что условия синтеза и компонентный состав исходной смеси определяет строение, морфологию и структуру формирующихся гидрогелевых композиций и их механические свойства. Приводится новая интерпретация формирования структуры композиционных гидрогелей в присутствии различных пластификаторов. Представлен детальный анализ деформационных кривых композиционных гидрогелей с учетом упруго-эластичных, высокоэластичных и вынужденно-эластичных состояний.

Ключевые слова: композиционные полимерные гидрогели; электронное облучение; радиолит; синтетический полимер; пластификатор; доза облучения; деформация; сжатие; растяжение; упруго-эластичность; высокоэластичность.

Медицинада қолдануға арналған композиттік гидрогельдердің синтезі, құрылымы және механикалық қасиеттері

Г.К. Мамытбеков*, Ж.И. Бексултанов,
В.И. Банных

Ядролық физика институты,
Алматы, Қазақстан
*E-mail: g.mamytbekov@inp.kz

Мақалада электрондық сәулелену әдісімен синтезделген табиғи агар-агар полисахаридінің, медициналық синтетикалық полимерлердің поли-N-винилпирролидонның (ПВП) және төмен молекулалы пластификаторлардың (полиэтиленгликоль ПЭГ-400 және глицерин) негізінде сирек-тігілген композициялық гидрогельдердің қалыптасу механизмі қарастырылған. Бастапқы қоспаның синтез шарттары мен компоненттік құрамы қалыптасатын гидрогель композицияларының құрылымын және олардың механикалық қасиеттерін анықтайтындығы көрсетілді. Әр түрлі пластификаторлардың қатысуында алынған композициялық гидрогельдердің құрылымын қалыптастырудың жаңа түсіндірмесі келтірілді. Серпімді, жоғары серпімді және мәжбүрлі серпімді күйлерді ескере отырып, композициялық гидрогельдердің деформациялық қисықтарының егжей-тегжейлі талдауы ұсынылды.

Түйін сөздер: композитті полимерлік гидрогельдер; электронды сәулелену; радиолит; синтетикалық полимер; пластификатор; сәулелену дозасы; деформация; қысу; созылу; серпімді икемділік; жоғары серпімділік.

Synthesis, structure and mechanical properties of composite hydrogels for medical use

G.K. Mamytbekov*, Zh.I. Beksultanov,
V.I. Bannykh

Institute of Nuclear Physics,
Almaty, Kazakhstan
*E-mail: g.mamytbekov@inp.kz

The mechanism of formation of slightly crosslinked composite hydrogels based on natural agar-agar polysaccharide, synthetic polymers for medical purposes – poly-N-vinylpyrrolidone (PVP) and low-molecular plasticizers (polyethylene glycol PEG-400 and glycerin) synthesized by electron irradiation was considered from the point of view of analyzing their mechanical characteristics under various types of applied efforts. It is established that the synthesis conditions and the component composition of the initial mixture determine the formed structure of the hydrogel compositions and their mechanical properties. A new interpretation of the formation of the structure of composite hydrogels in the presence of various plasticizers is given. A detailed analysis of the deformation curves of composite hydrogels is presented taking into account the elastic-elastic, highly elastic and forced-elastic states.

Keywords: composite polymer hydrogels; electron irradiation; radiolysis; synthetic polymer; plasticizer; radiation dose; deformation; compression; stretching; elastic elasticity; high elasticity.



Синтез, структура и механические свойства композиционных гидрогелей медицинского назначения

Г.К. Мамытбеков* , Ж.И. Бексултанов , В.И. Банных 

Институт ядерной физики, ул. Ибрагимова 1, Алматы 050032, Казахстан

*E-mail: g.mamytbekov@inp.kz

1. Введение

Создание новых полимерных композиций с заранее заданными свойствами является одной из перспективных направлений прагматичного моделирования физико-химических, поверхностно-активных, адгезионных и сорбционных свойств получаемых материалов в зависимости от молекулярной структуры и химического сродства вступающих во взаимодействие компонентов. Важным алгоритмом синтеза таких самоорганизующихся по принципу «самосборки» сложных полимерных систем является геометрическая, структурная и молекулярная комплементарность взаимодействующих функциональных групп или гидрофобных фрагментов индивидуальных макромолекулярных и олигомерных цепей при учете влияния молекул дисперсной среды (растворителя) на гидратационные или сольватационные эффекты, которые определяют как результирующую конформацию индивидуальных полимеров между узлами физических или химических сшивок, так и гидродинамический размер ассоциатов в целом [1,2].

При создании определенных условий взаимодействия (природа растворителя, резкие температурные градации от отрицательных до положительных значений и т.д.) и регулирования стехиометрии комплементарных макромолекул наряду с растворимыми интерполимерными комплексами можно получать и более прочные ассоциаты в виде гидрогелевых композиций, способных к заметному набуханию в среде растворителя с сохранением формы и фазовой стабильности. Однако такие системы очень чувствительны к различного рода внешним воздействиям (температуры, pH, ионная сила раствора, приложение магнитного и электромагнитного полей) и в сравнительно узком интервале изменения условий окружающей среды может происходить их распад на отдельные компоненты и

полная фазовая сегрегация с выпадением в осадок, что ограничивает сферу их практического применения за исключением редких случаев, когда это оправдано (например, регулируемое разрушение гидрогеля позволяет высвобождать лекарственное вещество в требуемой зоне живого организма [3]).

Для упрочнения структуры интерполимерных композиционных гидрогелей и улучшения их механической прочности в последнее время широко практикуется метод радиационной обработки композиционных смесей комплементарных полимеров и олигомеров излучениями высоких энергий [4, 5].

Радиационно-химическая модификация является экологически безопасным и технологичным методом получения композиционных гидрогелей высокой чистоты, а также весьма эффективным способом увеличения их прочности, износостойкости, биологической активности и совместимости с биоматериалом с одновременной стерилизацией конечной продукции. Применение излучения высоких энергий относится к категории «зеленых» технологий, так как сводится к минимуму или к исключению из прекурсоров приготовления трехмерных матриц комплементарных полимерных композиций химических реагентов в качестве сшивающих агентов и характеризуется отсутствием побочных низкомолекулярных токсичных продуктов реакции поликонденсации и/или рекомбинации короткоживущих низкомолекулярных активных радикалов, таких как аммиак, сероводород и др.

Несмотря на значительное количество публикаций, посвященных синтезу гидрогелевых повязок медицинского назначения с лечебно-терапевтическими свойствами, в литературе крайне мало уделено внимание оценке их механо-реологических характеристик. Актуальность исследований в данном направлении связано с тем, что именно механо-реологические параметры гидрогелевых

повязок определяют длительность и эффективность их терапевтического действия, а также прочность их аппликации (адгезии) на поверхность поврежденной ткани.

Целью данной статьи является рассмотрение механизма формирования пространственно-сшитых композиционных гидрогелей на основе природного полисахарида агар-агара, синтетического полимера медицинского назначения – поли-N-винилпирролидона (ПВП) и высоко- и низкомолекулярных пластификаторов (полиэтиленгликоль ПЭГ-400 и глицерин) с точки зрения анализа их механических характеристик.

2. Эксперимент

Агар-агар «Grasag» 900 (компания «Баргус Трейд», Россия) - белый мелкодисперсный порошок, изготовленный в соответствии с СТО 010-96140533-2016, использовался без дополнительной очистки.

Поли-N-винилпирролидон (ПВП) (торговое название Kollidon 90 F) и ПЭГ400 (BASF Pharma, Германия) использовались без дополнительной очистки.

Приготовление композиционного гидрогелевого раствора включало две стадии: 1) растворение требуемой навески ПВП (таблица 1) при температуре 15°C перемешиванием на магнитной мешалке до полного растворения, после чего в этот раствор добавлялся ПЭГ-400 (P1). Отдельно проводилось приготовление раствора агар-агара (P2) в дистиллированной воде при температуре 80-90°C в течение 2 ч. Далее производилось смешивание растворов P1 и P2 при интенсивном перемешивании до получения гомогенной системы в течении 1-2 ч при комнатной температуре.

Облучение смеси приготовленных растворов полимерных композиций заданного состава проводилось на ускорителе ИЛУ-10 потоком электронов в диапазоне доз от 5 до 25 кГр в специальных пластиковых формах

прямоугольного сечения 10x12 см·см или в цилиндрических ампулах с внутренним диаметром 10 мм и высотой 30 мм при следующем режиме обработки: E – 5 МэВ, I_{имп} – 350 мА; f – 26 Гц, V – 2,7 см/с; I_{ср} – 4,55 мА.

Анализ механических свойств образцов гидрогелевых материалов проводили на анализаторе текстуры TA XTrplus Stable Micro Systems (Англия) с программным обеспечением согласно [ГОСТР 56800-2015. Определение механических свойств при растяжении неармированных и армированных материалов]. Принцип работы анализатора текстуры заключается в том, что образец подвергается действию контролируемых сил при сжатии или растяжении с использованием зонда. Сопrotивление материала этим силам измеряется с помощью динамометрического датчика.

ИК-Фурье спектры снимались на спектрометре Carry 660 (Agilent, США).

Морфологическая структура гидрогелевых композиций определялась на оптическом (Nikon ECLIPSE LV150N, Япония) и сканирующем электронном (TM 4000 Plus, Hitachi, Япония) микроскопах.

3. Результаты и обсуждение

Гидрогелевые композиции на основе комплементарных природных и синтетических полимеров представляют собой мягкие и пористые материалы, структурно-молекулярная иерархия и функциональность которых приближается к биологическим тканям. На их основе разрабатываются новые изделия для биотехнологии, тканевой инженерии, медицины и косметологии в виде различных композиционных материалов широкого спектра назначения, в частности, систем с контролируемым выделением лекарственных препаратов, раневых или противоожоговых повязок. Однако полученные химическим сшиванием или

Таблица 1 – Условия синтеза гидрогелевых повязок (сод. вес. %)

Обозначение	Агар-агар А-А	Поли-N-винилпирролидон (ПВП)	Полиэтиленгликоль (ПЭГ-400)	Глицерин (ГЦ)
S1	-	7	0,5	-
S2	-	7	1,0	-
S3	-	7	1,5	-
S3	-	7	2,0	-
S4	0,5	7	1,5	-
S5	1,0	7	1,5	-
S6	1,5	7	1,5	-
S7	1,0	7	1,0	0,3
S8	1,0	7	1,0	0,5
S9	1,0	7	1,0	0,7
S10	1,0	7	1,0	1,0

физической «заморозкой» гидрогели не являются стабильными и требуют закрепления структуры с использованием дополнительных, зачастую токсичных сшивающих реагентов [6].

В настоящее время создан широкий класс гидрофильных чувствительных к давлению адгезивов на основе интерполимерных комплексов. В частности, хорошо изучены комплексы на основе поли-N-винилпирролидона (ПВП) и полиэтиленгликоля (ПЭГ) [6,7,8], образующиеся благодаря формированию более или менее протяженных последовательностей системы водородных связей между комплементарными макромолекулами. Указанные интерполимерные комплексы характеризуются значительной липкостью и отличаются от адгезивов и клеев в традиционном понимании процесса образования контактов на межфазной границе с твердым субстратом, поскольку формирование адгезионного соединения не требует повышения температуры, удаление растворителя и не сопровождается изменением химической природы исходного полимера. Такие адгезионные материалы обладают хорошими физико-химическими свойствами, пленкообразующей способностью и достаточно высокой адгезией к различным субстратам [6, 7].

В данной работе представлен вариант синтеза композиционных гидрогелей через стадию реакционного смешения гидрофильного ПВП с ионогенными природными макромолекулами (агар-агар) в присутствии низко- и высокомолекулярных пластификаторов (глицерин, ПЭГ), что позволило получить сетчатые парные полимеры амфифильной (типа “conetworks” блок сополимерные сетки) природы (таблица 1). Для ковалентного закрепления структуры физически сшитых и переплетенных между собой макромолекулярных и олигомерных цепей система подвергалась радиационному облучению электронными пучками. Особенности строения продуктов реакционного смешения, а именно, сочетание разнородных цепочечных фрагментов, связанных ковалентными связями только в местах взаимопроникновения макромолекулярных клубков, обуславливают специфику их поведения в водных средах и эксплуатационную ценность.

Оптимальное соотношение компонентов, удовлетворяющее требуемым механическим параметрам для применения полимерных гидрогелей в качестве антибактерицидных повязок, при которых они проявляют высокое адгезионное сродство к коже, эластичность и механическую прочность, может варьироваться в широких пределах.

Молекулярный состав и структура полученных методом смешения с последующим облучением электронными пучками гидрогелевые композиции идентифицировались методом ИК-Фурье спектроскопии (рисунок 1). Спектры ПВП показывают четкий максимум при 1650 см^{-1} , соответствующий колебательной полосе валентных колебаний карбонильных групп пирролидинового кольца, которая смещается в длинноволновую

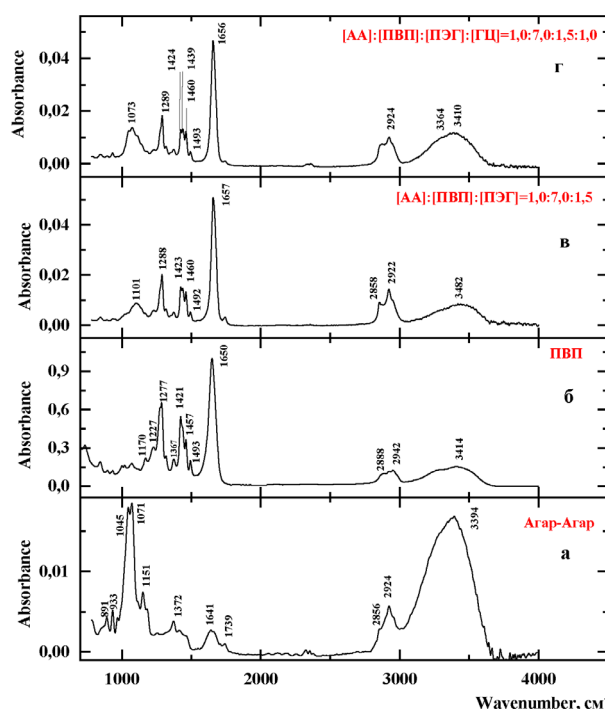


Рисунок 1 – ИК-Фурье спектры исходных компонентов (а, б) и их сшитых форм (в, г) в виде композиционного гидрогеля

область 1658 см^{-1} в ходе трехмерной радиационной полимеризации. Это свидетельствует об образовании прочной водородной связи между C=O и -OH группами агар-агара или концевыми гидроксильными группами ПЭГ, подтверждая ранее принятый механизм формирования трехмерных структур в данной системе [4], то есть, компоненты композиции физически переплетены между собой в пределах трехмерного каркаса ПВП и агар-агара, образуя взаимопроникающую сетку. Интенсивность характеристической длины поглощения ПВП при 2942 см^{-1} , соответствующая валентным колебаниям связи C—H метиленовых групп увеличивается, показывая возможную суперпозицию различных участков сшитых и несшитых участков цепей полимеров в сетке. Полосы деформационным колебаний в области $1494, 1457, 14221$ и 1277 см^{-1} (C—N-группы) также проявляются в спектрах синтезированных полимерных гидрогелей, что указывает на наличие линейных макромолекул ПВП, которые связаны как с цепями агар-агара, так и ПЭГ.

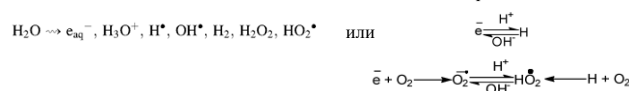
Олигомерные молекулы ПЭГ-400 преимущественно связаны только концевыми гидроксильными группами с длинными цепями ПВП и выполняют функцию пластификатора, которые придают конечной гидрогелевой композиции эластичность и поверхностную адгезионную активность, выражающееся в улучшении липкости повязок к контактирующей поверхности (например, поврежденной ткани). Следовательно, его нельзя рассматривать как

компонент, принимающий непосредственное участие в формировании трехмерной сетки, а только как модификатор поверхности гидрогеля за счет боковой прививки к поливинилпирролидоновой цепи с концевыми гидроксильными группами за счет водородных связей, а также благодаря их привитию к поливинидпирролидоновой цепи через реакцию рекомбинации активных радикалов. Исходя из ИК-Фурье спектров исходных материалов и их радиационно сшитых форм можно заключить, что основной каркас сетки представляет собой комбинацию физических переплетений агар-агара и ПВП с поверхностной модификацией макромолекулярных цепей последнего олигомерами ПЭГ-400, а основной вклад в образование ковалентных узлов сшивания принадлежит синтетическому полимеру, тогда как природный полисахарид может быть

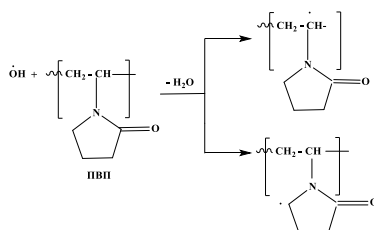
рассмотрен в качестве «матрицы-проформы», между слоями которых осуществляется процесс деструкционного сшивания ПВП. К такому заключению привел тот факт, что на ИК-Фурье спектрах поглощения не обнаружено формирование новых или исчезновение исходных функциональных групп за исключением смещений характерных полос поглощения связей исходных атомных групп благодаря изменению электронного окружения и вариации их интенсивностей как результат эффекта сшивания.

Таким образом, можно представить следующую принципиальную схему формирования и механизма модификации гидрогелевой композиции на основе ПВП, агар-агара и ПЭГ при радиационном облучении системы электронными пучками:

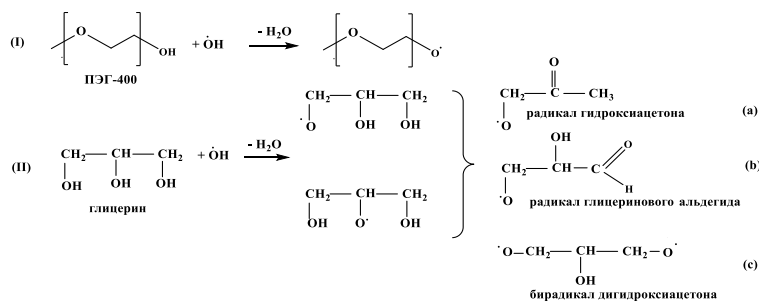
1) Иницирование активных групп иницирования процесса деполимеризации ПВП за счет радиолитического распада воды [9]:



2) Образование активных центров трехмерного сшивания в результате деструкции макромолекулярных цепей синтетического полимера ПВП:



3) Поверхностная модификация макромолекулярных радикалов ПВП пластификаторами: ПЭГ-400 (схема I) и глицерин (схема II):



4) Конечная структура гидрогелевой композиции на основе ПВП-агар-агар-ПЭГ

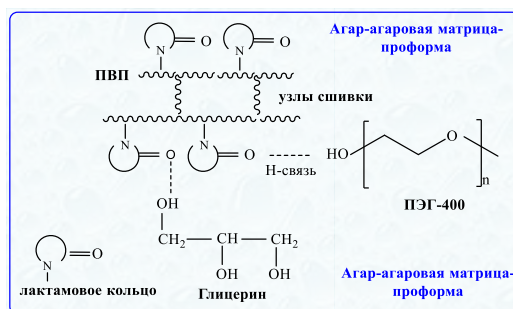


Рисунок 2 – Принципиальная схема образования композиционных гидрогелей на основе агар-агара и ПВП в присутствии пластификаторов методом электронного облучения

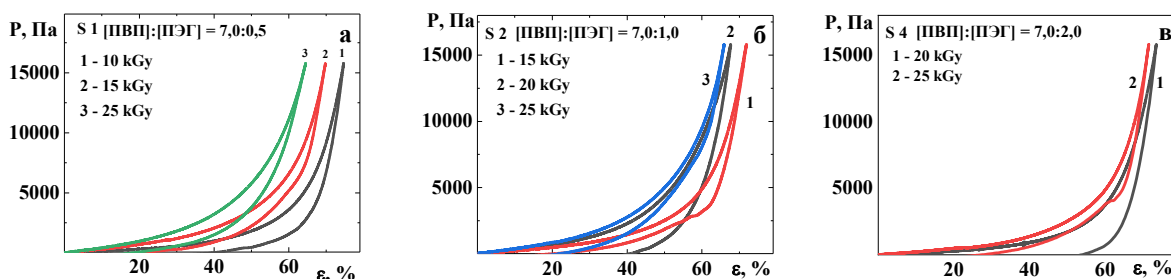


Рисунок 3 – Деформационные кривые образцов S1, S2 и S4

Следует отметить, что растворы полимеров до облучения представляют собой обратимые физические гели с преимущественным преобладанием золь-фракции, которые могут перейти в состояние ньютоновской жидкости при температуре, когда агар-агар теряет способность желатинизации ($t > 70^\circ\text{C}$). Необратимые трехмерные структуры гидрогелей ПВП образовывались непосредственно после радиационного сшивания при дозе облучения свыше 5 kGy, когда происходит переход от золь к гель-фракции.

Из приведенного анализа можно заключить, что композиционные гидрогели АА-ПВП-пластификатор представляют собой модель взаимопроникающих сеток типа «змея в клетке», состоящие из физических и ковалентных узлов сшивания, которые придают им хорошее сочетание упругих и эластичных свойств, необходимых для расширения сферы их применения в косметологии и медицинской практике для восстановления поврежденного кожного покрова благодаря их адгезионным и терапевтическим свойствам.

Рассмотрим механизм формирования гидрогелевых композиций постадийно на основе анализа механических характеристик трехмерных структур в двойной системе ПВП-ПЭГ и тройной смеси АА-ПВП-ПЭГ.

На рисунке 3 представлены результаты одноосного сжатия образцов S1, S2 и S4 (таблица 1) при дозах облучения в интервале 10, 15, 20 и 25 kGy. Видно, что с ростом содержания ПЭГ от 0,5 до 2,0 масс. % в 7 масс. % водного раствора ПВП наблюдается незначительное изменение напряжения при одноосном сжатии цилиндрических образцов гидрогелевых композиций.

При поглощении энергии излучения, создаваемой пучком электронов, в качестве первичных продуктов образуются ионы, свободные электроны и возбужденные частицы [9]. Вторичными продуктами радиолиза полимеров являются радикалы и ион-радикалы (рисунок 2, схема 1), образующиеся при взаимодействии ионов, а также при распаде возбужденных ионов и молекул. При облучении ПВП происходит как процесс сшивания, то есть образование поперечных межмолекулярных связей, так и деструкция (разрывы связей в главной цепи и боковых группах) (рисунок 2, схема 2). Как правило, соотношение

скоростей этих двух процессов сильно зависит от химической структуры полимера, его физического строения и условий облучения [10]. Как видно из рисунка 2, схема 3, атом водорода или гидроксильный радикал также эффективно реагирует с молекулами ПЭГ. Эти реакции приводят к отрыву водорода от концевой гидроксильной группы пластификатора, образуя радикал $-\text{CH}_2\text{O}^\bullet$. В течении радиолиза ПВП и ПЭГ в водной среде последний несомненно конкурирует с синтетическим полимером за присоединение гидроксильных радикалов, образующихся в процессе радиолиза воды, так как константа скорости реакции ПВП с HO^\bullet радикалом ниже, чем ПЭГ в два раза [11]. Чем выше соотношение ПЭГ/ПВП, тем выше вероятность связывания ПЭГ с гидроксильным радикалом, то есть, часть высокой энергии электронных пучков, поданной системе, поглощается низкомолекулярным компонентом, и не участвует в процессе сшивания деструктурированных цепей синтетического полимера, и, как следствие, следует ожидать снижение радиационного выхода трехмерной структуры синтетического полимера [12]. Однако это может приводить к модификации цепей ПВП за счет реакции рекомбинации активных радикалов деструктурированных цепей полимера и концевых метиленоксидного радикала ПЭГ, что способствует образованию разветвленных цепей от полимерного остова. Это в свою очередь результирует рост гидрофилзации полимерных цепей ПВП между узлами сшивки и обеспечивает упрочнение интерполимерного комплекса ПВП-ПЭГ, стабилизированной системой Н-связей. Также можно заметить, что плотность сшивки ПВП снижается с ростом содержания в системе ПЭГ. Например, при содержании ПЭГ в растворе ПВП 0,5 масс. % можно получить хорошо сформированные гели при дозе облучения 10 kGy, 1,0 масс. % – 15 kGy, тогда как при содержании ПЭГ свыше 1,5 масс. % гели начинают формироваться лишь при дозе облучения 20 kGy и выше. Увеличение дозы облучения приводит как к росту напряжения при одноосном сжатии цилиндрического образца, так и к заметному снижению степени деформации композиционных гидрогелей на основе ПВП-ПЭГ.

Известно, что характерной особенностью природного полисахарида агар-агара, делающего его более предпочтительным по сравнению с другими природными

полимерами, является способность образование им прочных в механическом отношении студней или пластичных гелей. Агар-агар обладает весьма развитой поверхностью, благодаря чему при его контакте с каким-либо водным раствором, как правило, обеспечивается сравнительно легкое проникновение в его полимерный массив как молекул растворителя, так и растворенного в нем вещества, включая макромолекулярные цепи полимеров [13,14].

Реологические свойства агар-агара представляют интерес с практической точки зрения как исходный реагент-прекурсор при получении капсул для фармацевтической промышленности и пр. Поведение растворов агар-агара служит несомненным доказательством сложного многоуровневого строения его водного раствора. Можно предположить наличие и более сложных видов взаимодействия, в частности, при увеличении концентрации изменяются не только гидратационные взаимодействия внутри каждой подсистемы, но и межсистемные связи, приводящие к резким отклонениям в реологии раствора в результате образования сверхструктурных организаций [15].

В связи с этим в работе изучено влияние концентрации АА в составе композиционного гидрогеля, трехмерный каркас которого формируется за счет молекулярной деструкции ПВП в присутствии ПЭГ при энергетическом облучении электронными пучками.

Из деформационных кривых, представленных на рисунке 4а, видно, что с ростом концентрации АА от 0,5 масс. % до 1,5 масс. % в системе ПВП-ПЭГ при их соотношении 7:1,5 масс. %, наблюдается упрочнение структуры композиционного гидрогеля с частичной потерей высокоэластичных свойств, что выражается в снижении площади петли циклограммы зависимости «напряжение-деформация» при одноосном сжатии цилиндрических образцов, что может свидетельствовать о возрастании упругости гидрогелевых композиций.

Высокая концентрация агар-агара способствует сильной стабилизации прослойки дисперсной среды,

находящейся между молекулами агар-агара и их агрегатами, и благодаря этому осуществляется непосредственный контакт частиц дисперсной фазы, что способствует образованию наиболее прочной и одновременно хрупкой структуры агар-агарового геля 1% концентрации. Чем больше прослойка дисперсной среды, тем меньше число контактов дисперсной фазы, тем меньше сказывается действие молекулярных сил, обуславливающих сцепление частиц, тем менее структура является прочной [16].

При синтезе полимерных гидрогелевых композиций используется ПВП и ПЭГ, суммарное содержание которых достигает 8-10 масс. % в воде, т.е. соотношение смеси ПВП-ПЭГ и АА составляет (8-10):(0,5-1,5). В такой системе дисперсионной средой можно рассматривать раствор бинарной смеси синтетического полимера и пластификатора, сила контактов дисперсной фазы (молекул агар-агара) между собой ослабевает. Участков, сохранивших фактор устойчивости во внутренней межслойной области полисахарида, становится больше, в то время как участков поверхности дисперсионной фазы, лишившихся фактора устойчивости будет меньше и структура агарового геля в присутствии ПВП-ПЭГ ослабевает даже при увеличении его концентрации в тройной системе свыше 3 масс. %.

В работе [17] изучен механизм радиационно-индуцированных превращений водных растворов глицерина и установлено, что имеет место образование нескольких измерных форм продуктов радиолитического распада трехатомного спирта, согласно схеме 3-II (рисунок 2). Отмечается, что с повышением дозы облучения и роста концентрации глицерина от 0,3 до 1,0 масс. % в водном растворе должно наблюдаться увеличение радиационно-химического выхода дигидроксиацетона (ДГА), чем его изомерных аналогов гидроксиацетона (ГКА) и глицеринового альдегида (ГА). Как видно из приведенной схемы 3-II (рисунок 2) радиационно-индуцированных превращений глицерина, наличие потенциально активных двух радикалов кислорода на концевых гидроксильных группах метиленовых звеньев бирадикала ДГА, может привести к

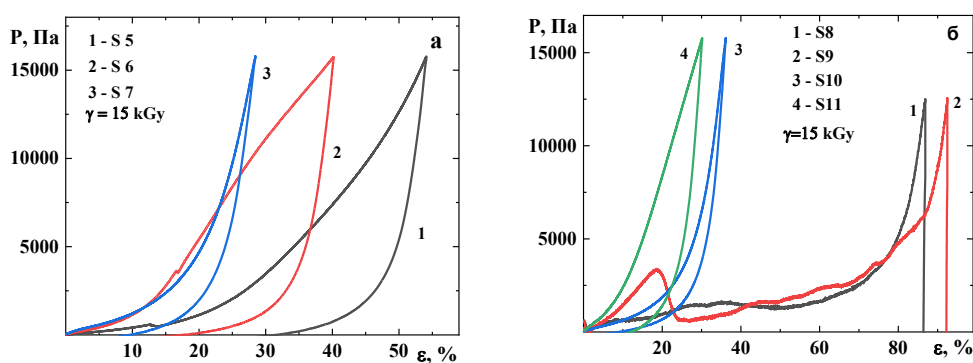


Рисунок 4 – Деформационные кривые образцов S5-S11 при различном содержании АА (а) и глицерина (б) в составе композиционных гидрогелей

дополнительной сшивке деструктурированных радикальных форм макромолекул ПВП согласно схеме:



Этим объясняется увеличение механической прочности гидрогелевых композиций с ростом содержания глицерина в исходной реакционной смеси (рисунок 4б), хотя при малых содержаниях глицерина в системе (0,3 и 0,5 масс. %) наблюдаются более выраженные вязкоэластичные свойства за счет низкой степени сшивки, так как монорадикалы ГКА и ГА могут привиться к ПВП радикалу только одним активным концом. Следует отметить также, что наличие молекул глицерина в определенном концентрационном интервале также способствуют снижению степени сшивки композиционного гидрогеля за счет ингибирования активных радикалов радиолитической воды, которые индуцируют реакцию деструктивной сшивки ПВП, как и в случае ПЭГ. Следовательно необходимо регулировать концентрационный интервал пластификаторов, содержащие две (ПЭГ) и более концевые (ГЦ) гидроксильные группы, при которых можно получить композиционные гидрогели с оптимальными механическими характеристиками (прочность на разрыв при усилии от 4 до 20 кПа) с точки зрения их медицинского или косметологического применения и низким радиационным выходом активных радикалов пластификаторов, конкурирующих за взаимодействие с активными частицами продуктов радиолитической воды по сравнению с макромолекулярными цепями синтетического полимера.

На рисунке 5 представлены результаты циклического одноосного сжатия образцов композиционного гидрогеля [AA]:[ПВП]:[ПЭГ] состава 0,5:7,0:1,5 после облучения при

$\gamma=15$ кГу. Напряжения, создаваемые нагрузкой на цилиндрический образец в интервале деформаций от 50 до 80%, последовательно увеличивали в циклическом режиме. Видно хорошее наложение каждого цикла на предыдущий, свидетельствующее о том, что структурные изменения в композиционном гидрогеле, вызванное механическим напряжением, имеют обратимый характер. Многократный цикл (до 5) «нагрузка-релаксация» на гидрогелевую композицию [AA]:[ПВП]:[ПЭГ] казывает, что их деформационное поведение характерно для высокоэластичных ковалентно сшитых гидрогелей.

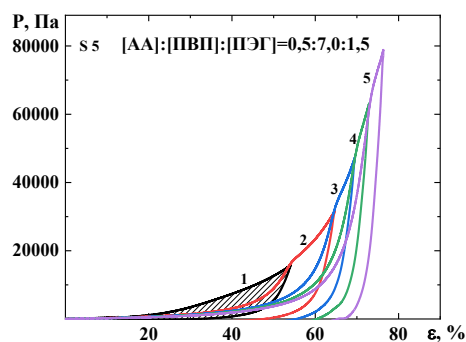


Рисунок 5 – Деформационные кривые образца S5 при одноосном сжатии при различной дозе облучения 15 кГу

Изучены закономерности изменения прочности композиционного материала прямоугольной формы (ширина – 10 мм, длина – 50 мм, толщина – 2 мм) при одноосном растяжении, результаты которых представлены на рисунке 6. Видно, что предельное напряжение, при которой происходит разрыв гидрогеля, увеличивается от 9 кПа до 13 кПа (образец S8) и от 11 кПа до 14 кПа (образец S11) с ростом дозы облучения от 20 до 25 кГу, причиной чего является возрастание плотности сшивки сеток. Степень деформации, соответствующее предельному напряжению разрыва при растяжении композиционных

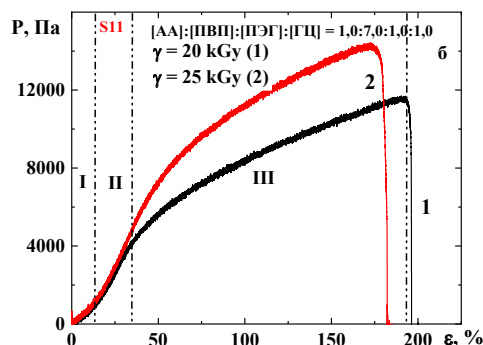
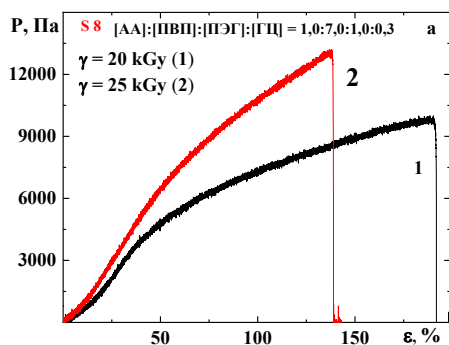


Рисунок 6 – Деформационные кривые образца S8 и S11 при одноосном растяжении

гидрогелей, уменьшается с увеличением дозы облучения, что также объясняется более высокой плотностью сшивки, которая снижает подвижность макромолекулярных сегментов ПВП между узлами сшивки и, таким образом, ограничивает их удлинение, а, следовательно, и эластичность.

Следует отметить способность гидрогелевых композиций претерпевать очень большие нелинейные деформации (от 140 до 200%) при весьма умеренных нагрузках. При этом для слабосшитых гидрогелевых композиций вплоть до напряжения разрыва деформации полностью обратимы, как это наблюдалось в экспериментах по циклическому одноосному сжатию и носит релаксационный характер (рисунок 6).

Известно, что структуры, возникающие в результате различной укладки, называются надмолекулярными [18], примером чего могут служить пачки, которые могут состоять из нескольких рядов цепей. Способность цепей укладываться в пачки определяется их гибкостью и величиной межмолекулярного взаимодействия. Гибкие цепи легко укладываются в пачки благодаря тому, что они могут менять конформацию и перемещаться по частям от прикладываемого усилия. Укладыванию в пачки жестких цепей агар-агара способствует межмолекулярное взаимодействие полярных групп полисахарида, присутствие которых большей частью и обуславливает жесткость цепи, но при этом не препятствует развитию высокоэластичности для аморфных комплексных полимеров с редкосшитыми фрагментами ПВП, стабилизированных системой водородных связей с ПЭГ. Пачки образуются в аморфном состоянии полимера и характеризуются наличием ближнего порядка в расположении цепей при отсутствии дальнего трехмерного порядка звеньев. Упорядочение цепей в пачках может быть более или менее совершенным в зависимости от плотности сшивки гидрогелевых композиций, регулируемой дозой электронного облучения (рисунок 7).

Высокоэластичное состояние характеризуется наличием колебательного движения звеньев (крутильные

колебания), вследствие которого цепь полимера приобретает способность изгибаться. Вязко-текучее состояние характеризуется подвижностью всей макромолекулы, как целого [18].

Таким образом, из анализа проведенных исследований можно сделать заключение, что величины деформации растяжения могут в 2-3 раза превышать деформации сжатия. Однако, величины нормального напряжения выше при деформации сжатия: для образцов S8 и S11 они соответствуют величинам порядка 15 кПа (рисунок 3), тогда как при деформации растяжения они заметно ниже (для S8 порядка 9 кПа и S11 – 10 кПа (рисунок 6)) даже при высокой дозе облучения. Для обоих случаев имеются участки упругой (I), эластичной (II) и высокоэластической (III) деформаций. Очевидно, что на участках (II и III) модуль упругости не является постоянной величиной и меняется от величины напряжения сжатия или растяжения.

При приложении внешнего усилия к образцу полимерной гидрогелевой композиции в нем развиваются обратимые упругие ($\varepsilon_{упр}$) и эластические ($\varepsilon_{эл}$) и необратимые деформации течения ($\varepsilon_{теч}$) и общая относительная складывается из трех величин:

$$\varepsilon_{общ} = \varepsilon_{упр} + \varepsilon_{эл} + \varepsilon_{теч}$$

Первая и вторая составляющая деформации хорошо прослеживаются на деформационных кривых (рисунки 3 и 6), причем, как правило $\varepsilon_{эл} = n \cdot \varepsilon_{упр}$ ($n \geq 3 \div 5$).

Прочностные свойства и деформационное поведение гидрогелевых повязок наглядно иллюстрируется зависимостью $P = f(\varepsilon)$, полученной по технике определения прочности материала на «прокол» методом вдавливания шарика через слой плоского композиционного гидрогеля. На кривых деформации (рисунок 8) можно выделить четыре участка. Начальный, прямолинейный участок соответствует области упругой деформации, второй - эластической, третий - вынужденно-эластической, четвертый - области течения. В интервале участков II – IV имеют место фазовые переходы и ориентация макромо-

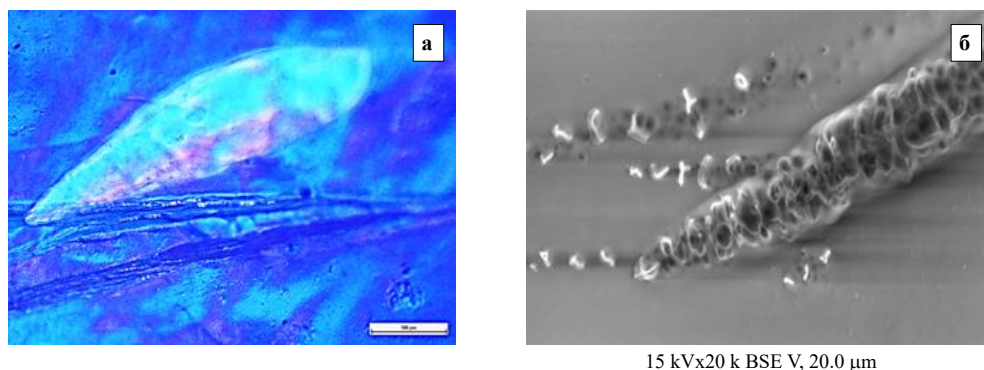


Рисунок 7 – Морфологическая структура гидрогелевой композиции, определенная на оптическом (а) и сканирующем электронном микроскопе (б)

лекулярных цепей между узлами шивки в направлении приложения силы растяжения и сжатия, при которой повышается сегментная подвижность макромолекул и происходит перестройка структуры материала. На участке III скорость релаксации материала становится соизмеримой со скоростью деформации образца. За пределами зоны IV при дальнейшей деформации в образце гидрогелевой композиции возникают микротрещины, как следствие, происходит прокол утончающегося участка композиционного гидрогеля, на которую приходится нагрузка от вдавливающегося шарика, от области I к области IV.

Растяжение (рисунок 6) композиционного гидрогеля вызывает такие же касательные напряжения, что и одноосное сжатие (рисунки 3 и 5) в направлении, перпендикулярном этой области. В области вынужденной

эластичности макромолекулы ПВП между узлами шивки, переплетенные между слоями агар-агара, находятся в таком конформационном состоянии, что их оси совпадают с главной осью одноосного растяжения или сжатия, при котором возникают большие обратимые деформации. Это объясняется тем, что при действии больших механических напряжений на аморфный ПВП, сегменты его макромолекул приобретают определенную подвижность. В результате этого хрупкое разрушение, сопровождаемое малыми деформациями, переходит в высокоэластическое разрушение, которому предшествуют большие деформации. Скорость вынужденно-эластической деформации становится равной полной скорости деформации, задаваемой прибором анализатором текстуры материала (рисунок 9).

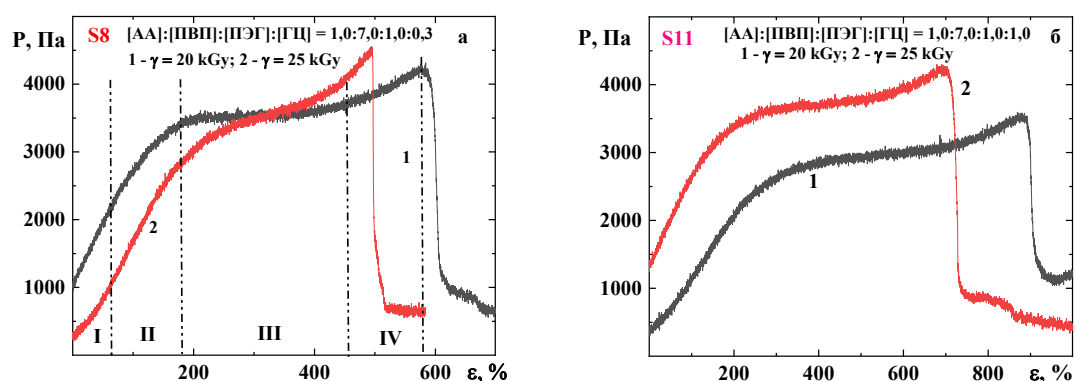


Рисунок 8 – Деформационные кривые образца S8 и S 11 при продавливании материала шариком («прокол»)



Рисунок 9 – Фотографии одноосного растяжения плоского образца, соответствующие данным рисунка 6 б

На рисунке 10 представлена зависимость всех видов деформации при различной технике определения механических параметров композиционного гидрогеля, которые проанализированы в данной работе. Видно, что основной вклад в механические свойства вносят все три вида деформации в зависимости от метода испытания: кривая 1 – одноосное сжатие; 2 – одноосное растяжение и 3 – вдавливание шарика через слой материала («прокол»). Во всех опытах параметры скорости механического воздействия были идентичными (0,5 мм/сек), толщина плоских образцов во втором и третьем испытаниях

равнялась 2 мм. В опыте одноосного сжатия использовался цилиндрический образец диаметром 10 мм и высотой 10 мм.

Мы полагаем, что опыты с «проколом» композиционного гидрогеля вдавливанием шарика (диаметр 3 мм) через слой материала дает наибольшую информацию о происходящих структурных изменениях и релаксационных процессах, протекающих при механической нагрузке на систему, так как полностью повторяет профиль двух предыдущих опытов. Такой «трассер» деформационных параметров объясняется тем,

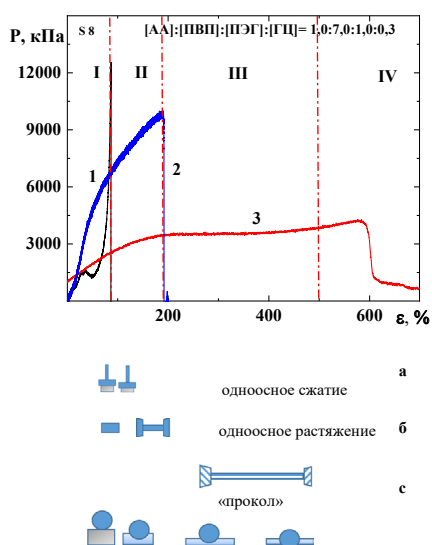


Рисунок 10 – Сравнительные деформационные кривые образца S8 при одноосном сжатии (1, схема а), растяжении (2, схема б) и продавливании материала с шариком («прокол») (3, схема с)

что опыты по вдавливанию шарика в тело гидрогеля объединяет два типа механического воздействия на испытуемый материал, а именно, одноосного сжатия (рисунок 10, область I, схема а), одноосного растяжения (область II, схема б). В первой области деформация является обратимой во всем диапазоне напряжений с присущими для упруго-эластичных материалов свойствами и не приводит к разрушению образца даже при циклических испытаниях нагрузка-релаксация, как показано на рисунке 5. При одноосном растяжении образца проявляется высокоэластичная деформация. Наконец, в эксперименте по вдавливанию шарика помимо двух предыдущих возникает область вынужденной высокоэластичности с переходом в область текучести свыше $\varepsilon > 500\%$ с последующим разрывом напряженных ковалентных связей между узлами сшивки ПВП, переплетенных со слоистой структурой природного полисахарида агар-агара. При «проколе» осуществляется одноосное сжатие образца до значений деформации $\varepsilon \approx 80\%$, чему соответствует величина предельного напряжения $P_{пр} \approx 12,571$ кПа. Для одноосного растяжения характерным

Литература

- 1 Tsuchida E., Abe K. Interactions between macromolecules in solution and intermacromolecular complexes. – Springer, Berlin, Heidelberg, 1982.
- 2 Papisov I.M., Litmanovich A.A. Intermacromolecular reactions // Macromolecular Reactions. Chichester: J.Wiley & Sons, 1995. – P.283-344.
- 3 Павлюченко В.Н., Иванчев С.С. Композиционные полимерные гидрогели // Высокомолекулярные соединения. Серия

признаком является возникновение «шейки» (схема б) при достижении $\varepsilon \approx 80-90\%$, с развитием ее до $\varepsilon \approx 180\%$, $P_{пр} \approx 9,791$ кПа с последующим разрывом образца при $\varepsilon \approx 190\%$. Далее возникает область вынужденной высокоэластичности и удлинение «шейки» до $\varepsilon \approx 400-450\%$, которая плавно переходит в области вязкого течения до $\varepsilon \approx 600\%$ с последующим разрушением композиционного материала в зоне прокола материала, чему соответствует $P_{пр} = 4,21$ кПа (схема б).

Можно утверждать, что вынужденная высокоэластичная деформация в композиционном гидрогеле АА-ПВП-ПЭГ-ГЦ, развивается из остаточных деформаций упруго-эластичности (сжатие) и высокоэластичности (растяжения). Аналогичная зависимость наблюдается для всех исследованных образцов соответствующего состава.

4. Заключение

Таким образом, в статье представлена новая интерпретация механизма формирования композиционных гидрогелей на основе природного (агар-агар) и синтетического полимера медицинского назначения поли-N-винилпирролидона в присутствии низко- и высокомолекулярного пластификатора с точки зрения оценки их механических характеристик и свойств. Установлено, что образование трехмерной структуры ПВП происходит в результате радиационного облучения системы в водной среде в присутствии низко- и высокомолекулярных пластификаторов, регулированием содержания которых можно получать сетки различной степени сшивания.

Композиционные гидрогели АА-ПВП-пластификатор представляют собой модель взаимопроникающих сеток типа «змея в клетке», состоящие из физических и ковалентных узлов сшивания, которые придают им хорошее сочетание упругих и эластичных свойств.

Благодарности

Работа выполнена в рамках Программы «Развитие ядерно-физических методов и технологий для инновационной модернизации экономики Казахстана» (2021-2023 гг.) Министерства Энергетики Республики Казахстан (№ госрегистрации 0121PK00656, № ИРН BR09158958).

- A. – 2009. – Т.51, №7. – С.1075-1095.
- 4 Mazalewska W., Czechowska-Biskup R., Olejnik A.K., Wach R.A., Ulanski P., Rosiak J.M. Chitosan-containing hydrogels wound dressing prepared by radiation technique // *Radiation Physics and Chemistry*. – 2017. – Vol.134. – P.1-7.
- 5 Irmukhametova G.S., Shaikhutdinov E.M., Rakhmetullayeva R.K., Yermukhambetova B.B., Ishanova A.K., et al. Nanostructured hydrogel dressings on base of crosslinked polyvinylpyrrolidone for biomedical application // *Advanced Materials Research*. – 2014. – Vol.875-877. – P.1467-1471.
- 6 Feldstein M.M., Bovaldinova K.A., Sherstneva N.E., Moscalets A.P. Supramolecular adhesive complexes of stimuli-responsive polymers // *Advances in Materials Science Research*. – 2016. – Vol.25. – P.9-128.
- 7 Бектуров Е.А., Бимендина Л.А., Мамытбеков Г.К. Комплексы водорастворимых полимеров и гидрогелей. – Алматы: Гылым, 2003. – 220 с.
- 8 Nicu R., Ciolacu F., Ciolacu D.T. Advanced functional materials based on nanocellulose for pharmaceutical/medical applications pharmaceuticals. – 2021. – Vol.13. – P.2- 56.
- 9 Загорец П.А., Мышкин В.Е. Радиационная химия полимеров. Образование полимеров под действием ионизирующего излучения. – Москва, ПХТУ, 1987. – 72 с.
- 10 Mamytbekov G., Bouchal K, Ilavsky M. Phase transition in swollen gels. 26. Effect of charge concentration on temperature dependence of swelling and mechanical behaviour of poly(N-vinylcaprolactam) gels // *European Polymer Journal*. – 1999. – Vol.35. – P.1925-1933.
- 11 Ajji Z., Othman I., Rosiak J.M. Production of hydrogel wound dressings using gamma radiation // *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*. – 2005. – Vol.229. – P.375-380.
- 12 Mozalevska W., Czechowska-Biskup R., Olejnik A.K., Wach R.A., Ulanski P., Rosiak Janusz M. Chitosan-containing hydrogel wound dressing prepared by radiation technique // *Radiation Physics and Chemistry*. – 2017. – Vol.134. – P.1-7.
- 13 Анциферов Е.А., Кудрявцева Е.В., Соболева А.А. Растворение и набухание природного полимера агар-агара в растворах электролитов // *Вестник Иркутского государственного технического университета*. – 2010. – Т.46. – С.171-174.
- 14 Dumitriu S. Polysaccharides: Structural diversity and functional versatility. – CRC Press, 2004. – P.1224.
- 15 Шипунов Б.П., Марикин В.И. Аномальная реология растворов агар-агара, приготовленных с использованием воды, подвергнутой воздействию электромагнитного поля // *Химия растительного сырья*. – 2020. – №1. – С.73-80.
- 16 Дорохович А.Н., Кохан Е.А., Божок А.В. Сахара и оценка их качества по комплексному показателю // *Продукты и ингредиенты*. – 2014. – Т.5(113). – С.22-24.
- 17 Бобров Д.И. Влияние изотопного Н-Д эффекта на радиационно-индуцированные превращения водных растворов глицерина // 77-я научная конференция студентов и аспирантов белорусского государственного университета, материалы конференции в 3 ч. – Минск, 2020. – С.371-376.
- 18 Тагер А.А. Физико-химия полимеров. – М.: Химия, 1978. – 528 с.

References

- 1 Tsuchida E, Abe K (1982) *Adv Polym Sci* 45:1-119. <https://doi.org/10.1007/BFb0017548>
- 2 Papisov IM, Litmanovich AA (1995) *Intermacromolecular Reactions in Macromolucular reactions series*. John Wiley & Sons, Chichester, UK. P.283-344.
- 3 Pavlyuchenko VN, Ivanchev SS (2009) *Polym Sci Ser A+* 51(7):743-760. (In Russian). <https://doi.org/10.1134/S0965545X09070013>
- 4 Mazalewska W, Czechowska-Biskup R, Olejnik AK, Wach RA, Ulanski P, Rosiak JM (2017) *Radiat Phys Chem* 134:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2017.01.003>
- 5 Irmukhametova GS, Shaikhutdinov EM, Rakhmetullayeva RK, Yermukhambetova BB, Ishanova AK, et al (2014) *Adv Mat Res* 875-877:1467-1471. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMR.875-877.1467>
- 6 Feldstein MM, Bovaldinova KA, Sherstneva NE, Moscalets AP (2016) *Advances in Materials Science Research* 25:9-128.
- 7 Bekturov EA, Bimendina LA, Mamytbekov GK (2003) *Complexes of water-soluble polymers and hydrogels*. Gylym, Almaty, Kazakhstan. (In Russian)
- 8 Nicu R, Ciolacu F, Ciolacu DT (2021) *Medical Applications Pharmaceutics* 13:2-56.
- 9 Zagorets PA, Myshkin VE (1987) *Radiation chemistry of polymers. Formation of polymers under the action of ionizing radiation [Radiatsionnaja Chimia polymerov. Obrazovanie polymerov pod deistviem ionizirujushogo izlucheniya]*. RCTU, Moscow, USSR. (In Russian)
- 10 Mamytbekov G, Bouchal K, Ilavsky M (1999) *Eur Polym J* 35:1925-1933.
- 11 Ajji Z, Othman I, Rosiak JM (2005) *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research* 229:375-380.
- 12 Mozalevska W, Czechowska-Biskup R, Olejnik AK, Wach RA, Ulanski P, Rosiak Janusz M (2017) *Radiat Phys Chem* 134:1-7.
- 13 Antsiferov EA, Kudryavtseva EV, Soboleva AA (2010) *Bulletin of the Irkutsk State Technical University [Vestnik Irkutskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta]* 46:171-174. (In Russian)

- 14 Dumitriu S (2004) Polysaccharides: Structural diversity and functional versatility. CRC Press, USA. P.1224. ISBN 9780824754808
- 15 Shipunov BP, Markin VI (2020) Chemistry of plant raw materials [Kimiya rastitel'nogo syr'ya] 1:73-80. (In Russian). <https://doi.org/10.14258/jcprm.2020017373>
- 16 Dorokhovich AN, Kohan EA, Bozhok AV (2014) Products and Ingredients [Produkty i ingredient] 5(113):22-24. (In Russian)
- 17 Bobrov DI (2020) Influence of the H-D isotope effect on radiation-induced transformations of aqueous solutions of glycerol [Vliyaniye izotopnogo H-D effekta na radiatsionno-indutsirovannyye prevrashcheniya vodnykh rastvorov glitserina]. Conference proceedings of the 77th scientific conference of students and graduate students of the Belarusian State University [77-ya nauchnaya konferentsiya studentov i aspirantov belorusskogo gosudarstvennogo universiteta], Minsk, Belarus. P.371-376. (In Russian)
- 18 Tager AA (1978) Physico-chemistry of polymers [Fiziko-kimiya polimerov]. Khimiya, Moscow, USSR. (In Russian)