

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА



Хімічний факультет
Кафедра хімії високомолекулярних сполук

Кваліфікаційна робота
Столярчук Анни Анатоліївни

Дослідження гідрогелів біомедичного призначення

на здобуття освітнього ступеню «бакалавр»
спеціальність 102 «Хімія»
спеціалізація «Хімія високомолекулярних сполук»
галузь знань 10 «Природничі науки»

Наукові керівники:
д.х.н., пров.н.с. Куцевол Н. В.,
к.х.н., доцент Мельник Н. П.

Допустити до захисту:

завідувач кафедри, д.х.н., професор

Савченко І. О.

“ _____ ” _____ 2021 р.

Київ – 2021

Зміст

ВСТУП.....	3
1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД.....	4
1.1 Особливості будови полімерних гідрогелів.....	4
1.2 Основні напрямки використання гідрогелів в біомедичних цілях.....	13
2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	20
2.1 Реактиви.....	20
2.2 Об'єкти дослідження.....	20
2.3 Методи дослідження.....	26
2.3.1 Метод диференційної скануючої калометрії.....	26
2.3.2 Термогравіметричний аналіз.....	27
3. ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ.....	31
ВИСНОВКИ.....	39
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	40

ВСТУП

В останні роки інтенсивно зростає потреба в створенні біосумісних полімерів з певними властивостями, що зумовлено необхідністю таких сполук в багатьох областях фармакології і медицини для капсулювання і контрольованого виділення терапевтичних препаратів або пролонгування їх дії [5-6]. Саме такими системами є гідрофільні рідкозшиті полімери, які називаються також полімерними гідрогелями. Завдячуючи високим ступеням набухання у воді полімерні гідрогелі здатні утримувати велику кількість води у своїй полімерній тривимірній сітці, а також шляхом дифузії вбирати та доставляти необхідні речовини, зокрема лікарського призначення, до уражених чи хворих ділянок.

Для цих цілей найбільш широке застосування знайшли гідрогелі на основі акриламідів, які характеризуються гідрофільністю та біосумісністю, а також здатністю до іммобілізації широкого спектру лікарських засобів. Отримані гідрогелі представляють собою зшиті структури лінійного поліакриламідів, але як показали попередні дослідження [7-8] використання розгалужених структур на основі поліакриламідів для цих цілей виявилось більш перспективним. Структура таких гідрогелів є доволі складною, тому ретельне дослідження цих сполук, визначення їхніх характеристик є не лише актуальним з погляду хімічної науки й технології, а й має велику практичне значення.

Саме тому метою представленої роботи було синтезувати гідрогелі на основі поліакриламідів лінійної будови та розгалужених зіркоподібних та гребнеподібних кополімерів декстрану та декстран сульфату з поліакриламідом та дослідити вплив особливостей будови їх полімерної сітки на молекулярні та термічні характеристики.

1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

1.1 Особливості будови полімерних гідрогелів

На початку нашої роботи ми розглянемо, що саме являють собою гідрогелі. За даними останніх медичних та фармацевтичних енциклопедій[10-11] досі немає точних визначень терміну гідрогель. Але частіше за все вважають, що гідрогелі - це полімери, які мають унікальну здатність до поглинання та утримування великої кількості води.

Таким чином, гідрогелі є тривимірною сіткою, де всі проміжки заповнені водою. Гідрогелі не є токсичними, вони абсолютно стерильні та можуть зберігати свої властивості за високих і низьких температур в ґрунті протягом п'яти років. Укінці, гідрогелі повністю розкладаються на вуглекислий газ(CO_2), воду(H_2O) та азот(N_2).[8]

Сперш гідрогелі являють собою сухий порошок або гранули. Кристали гідрогелів за розміром та зовнішнім виглядом дуже схожі на цукор, мають неправильну форму та досить різні розміри. Якщо ми будемо додавати воду до сухої речовини то поступово відбудеться набухання гідрогелів. Кристали гідрогелів збільшуються в розмірах приблизно у 300 разів та утворюють желеподібну масу.

За своєю структурою гідрогелеві покриття розділяються на рідкі або аморфні (вміст води до 90-98%), напіврідкі (вміст води до 40-45%), щільні і сухі або ксерогелі (вміст води до 10%). Рідкі гелі не мають фіксованої структури. При контакті з біологічними рідинами їх в'язкість зменшується, вони розтікаються по рані, легко приймаючи її форму. Напіврідкі і щільні гелі зазвичай представляють собою формостійкі пластини різної товщини.

Синтетичні полімерні гідрогелі являють собою групу біоматеріалів, які вже використовуються в чисельних біомедичних галузях, і які розробляються для нового перспективного застосування.[9]

В нашій роботі буде оброблено та проаналізовано інформацію як про відомі, так і про нові гідрогелі.

Полімерні гідрогелі можуть практично без остачі (на 99% і більше) складатися з води і бути досить податливими і еластичними матеріалами.[14]

Не звертаючи уваги на це, вони володіють властивістю жорстких тіл можливістю охороняти власну форму. Це обумовлено тим, власне, що до складу гелю входить полімерна сітка, яка грає роль каркаса, який гарантує пружність всієї системи, тобто не дозволяє їй бігти під впливом деформуючої сили (якщо потуга не дуже завелика і функціонує не дуже довго).

Сітчасті полімери можна умовно розділити на 2 класи:

- міцно зшиті
- слабо зшиті сітки (рис.1)

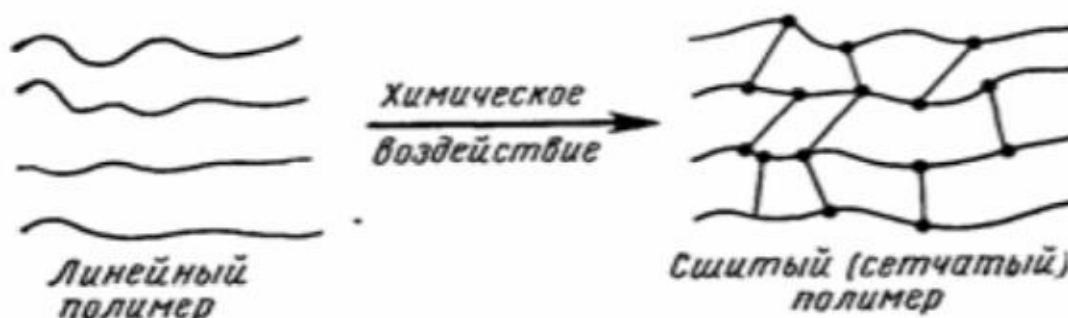


Рис. 1 Структура сітчатих полімерів сильно зшитої сітки

Сітки першого типу (рис.1), до яких відносяться, наприклад, вулканізована гума, слабо набухають в розчинниках. Схожі сітки популярні вже досить давно і виявили практичне використання у багатьох областях. На відміну від них, слабо зшиті сітки (рис.2) в яких ланцюги між зшивками складаються з декількох десятків ланок і більш готові до міцного набухання. Серйозний інтерес до таких систем з'явився відносно не так давно. Він пов'язаний, ключовим чином, з гідрогелями сітчастої структури, які відмінно набухають у воді і водних розчинах.

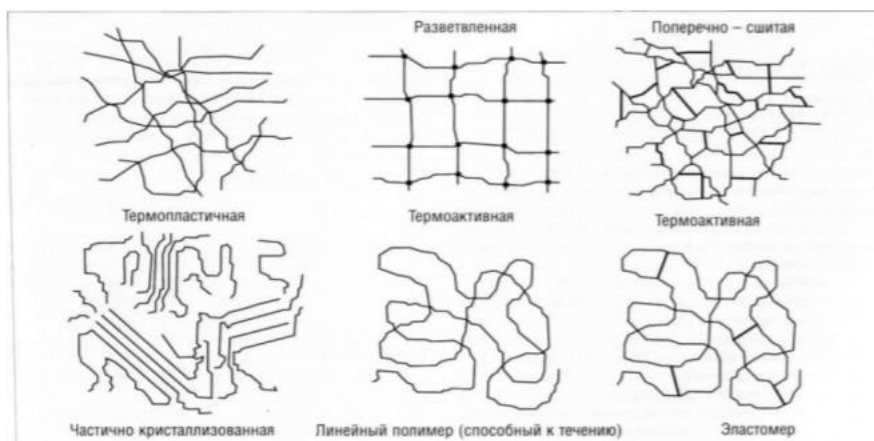


Рисунок 2. Структура сетчатых полимеров слабосшитой сетки

Слабко зшиті полімерні гідрогелі готові поглинати і стримувати в собі велику кількість води. Наприклад, є гідрогелі, які поглинають в 2-4 рази більше води в порівнянні з масою полімеру, яку складає гідрогель. Це унікальна властивість більш яскраво проявляється в разі поліелектролітних гідрогелів, сітка яких складається з заряджених (іонізованих) ланцюгів. Завдяки даній властивості гідрогелів знаходять широке застосування як суперабсорбенти в сучасних гігієнічних матеріалах для абсорбції фізичних рідин, застосовуються як засоби для збільшення вологості ґрунту вдосконалення волого постачання рослин.

Гідрогелі можуть бути хімічно стабільними, але можуть і розпадатися, переходячи в розчин. [17] Такі гелі називають оборотними, фізичними гелями, тобто гелями 2-го сімейства. В даному випадку сітка гідрогелів зафіксована за рахунок переплетення молекул водневих або ж іонних зв'язків, і гідрофобних взаємодій. Фізичні гідрогелі негомогенні внаслідок присутності кластерів переплетень молекул або ж доменів іонних асоціатів. Вільні кінці ланцюгів і петлі молекулярних ланцюгів ще вважаються перехідними недоліками сітки в гідрогель на подібні цього типу. Гідрогелі 1-го роду - незворотні, або ж хімічні, гелі являють собою ковалентно зшиті сітки. Як правило, полімерні гідрогелі отримують за допомогою конструктивної (радикальної) полімеризації низькомолекулярних мономерів

в присутності біфункціонального зшиває агента, або зшивкою водорозчинних полімерів низькомолекулярними ді-і функціональними зшиваючими агентами. В обох випадках важливим завданням вважається очищення готових гідрогелів від отруйних низькомолекулярних препаратів (мономерів або ж сшиваючих агентів). Цей факт піднімає ризик ймовірних ускладнень при застосуванні готових гідрогелів для виробів і речовин, що контактують з живими об'єктами, а ще знижує спектр можливих застосувань даних полімерних систем.

Одним з можливих способів [14] усунення цього і ряду інших дефектів вважається застосування для отримання полімерних гідрогелів ненасичених похідних водорозчинних біосумісних полімерів, здатних до зшивки в перебуванні нетоксичних організаторів конструктивної полімеризації. Плюсом такого підходу вважається недоступність в реакційній системі отруйних низькомолекулярних препаратів (мономерів або ж зшиваючих агентів). З іншого боку, це, в значній мірі спрощує і здешевлює технологію отримання гідрогелевих систем, а ще значимо нарощує кількість ймовірних сфер їх використання. Внаслідок цього розроблено багато способів і розкладів, що дозволяють отримувати гідрогелі на базі біосумісних полімерів по подібній схемі.

Полімерні гідрогелі являють собою набухлі в розчиннику довгі полімерні ланцюги, зшиті один з одним поперечними ковалентними зв'язками (зшивками) в єдину просторову сітку (Рис.2). Ці гідрогелі готові поглинати і утримувати в собі більшу кількість води: до 2 кг на 1 г сухого полімеру. Завдяки даній властивості їх називають молекулярними губками. Настільки висока дієздатність поглинати воду властива для поліелектролітних гелів, тобто гелів, які містять заряджені групи.

Чому ж саме ці гідрогелі готові поглинати велику кількість води?

У водному середовищі вони будуть дисоціювати, утворюючи заряджені ланки інізкомолекулярніпротиіони так само, як молекули солі розпадаються в воді на катіони і аніони. Втім, під час дисоціації в молекулі полімеру іони 1-го заряду, наприклад позитивні, залишаються зв'язаними з низкою, а негативні (а самепротиіони) виявляються у вільному стані, в розчиннику (див. рис.3). Однойменно зарядженіланки полімерної сітки будуть відштовхуватися одна від одної, і внаслідок того, ланцюги, початково згорнуті в клубки будуть міцно розтягуватися. В результаті зразок гідрогелю значно зросте в своїх обсягах, тобто набухне під час поглинання розчинника.

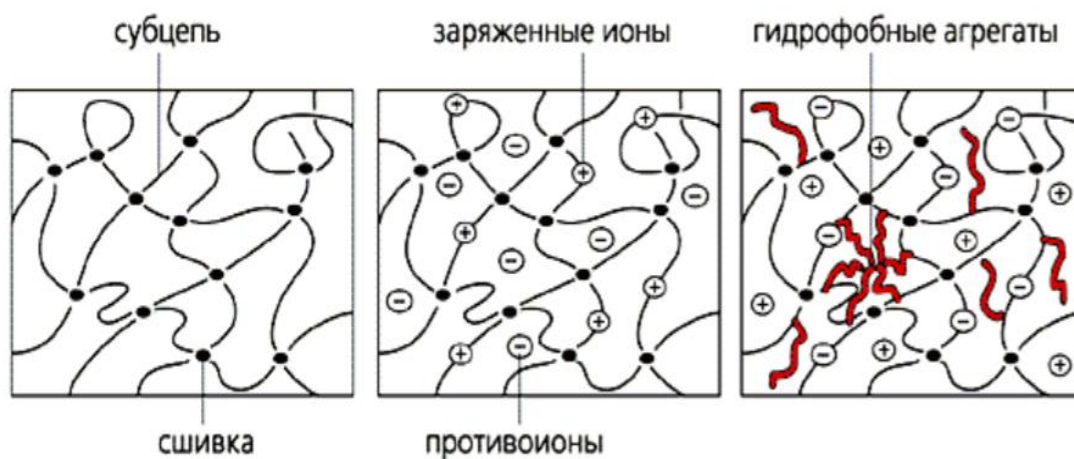


Рис. 3 Схема будови трьох форм полімерного гідрогелю. Зліва направо: незаряджена сітка, поліелектролітна (в ній за рахунок дисоціації іоногенних груп в водному середовищі утворюються заряджені ланки на полімерних ланцюгах та низькомолекулярні протиіони) та сітка з гідрофобними групами, які дисоціюють один з одним у водному розчині

Низькомолекулярні протиіони також відіграють значну роль внабуханні. Вони вільно пересуваються в розчиннику зсередини гелю, поіншому кажучи, набувають трансляційну ентропію. Але покинути його вони не зможуть, отже це призведе до порушення електронейтральності.

Таким чином, площа зразка гелю, як виявилось, є щільною для протиіонів. Будучи замкненими зсередини, вони намагаються зайняти як можна більший розмір, щоб отримати важливий вигравш в ентропії

трансляційного переміщення. В результаті формується осмотичний тиск, що викликає важливе набухання гелю, аналогічно, як тиск газу – надуває невагому кулю. Деякі гелі поглинають воду в числі, в 400 разів переважаючий їх власну вагу.

Іонногенні гелі мають сорбційну місткість, яка в 2 рази перевершує місткість іонообмінних смол. Пов'язана вода в гелях має можливість не замерзати до -78°C . Гелі можуть змінювати власні якості під дією зовнішніх сил (температури, електричного струму, рН середовища, іонного складу сумішей, що знаходяться навколо гідрогелю). [7]

Також слід зазначити, що характерною властивістю просторово зшитих полімерних гідрогелів вважається здатність до обмеженого набухання у воді та інших полярних рідинах, оборотному процесу скорочення обсягу гелів з виділенням раніше сорбційної води під впливом змін у зовнішньому середовищі (рН, температура і ін.).

Дослідження подробиць [15-16] процесів набухання дисперсних гідрогелів у воді та інших полярних рідинах, а ще процесів адсорбції ними парів розчинників різної природи має найголовніший сенс при укладанні ряду своєчасних завдань.

У першу чергу це :

- 1) Використання дисперсних гідрогелів в якості осушувачів повітря в закритих об'ємах;
- 2) Утримання вологості в ґрунтах в умовах дефіциту;
- 3) Водних ресурсів;
- 4) Використання набухших гідрогелів з полярними функціональними групами в якості іонообмінників для кондиціонування води;
- 5) Використання зневоднених гідрогелів в якості дієвих каталізаторів низькотемпературного нафтохімічного синтезу;

б) Елементах поровогопростору гідрогелів.

Також можемо зазначити, що полімерні гідрогелі достатньо часто застосовують в якості оптичних приладів, завдяки наявності хромофорних функціональних груп, або ж за рахунок абсорбції оптично інтенсивних детергентів-іонів барвників.

Виходячи з цього, можна сказати, що процеси утворення різних типів полімерних комплексів - продуктів своєрідних взаємодій активних полімерів з різними класами сполук (іонами металів, комплементарними полімерами, ПАР, фармацевтичних препаратів і т.д.), так і самі продукти полімерів можуть знаходити використання в різноманітних галузях науки та техніки. При цьому, в деяких галузях, як, наприклад, витяг іонів органічних молекул і металів, різні мембранні процеси, а також у полімерному каталізі були досягнуті важливі результати.

Взаємопроникні полімерні сітки (ВПС) гідрогелів класифікується як нейтральні і іонні гідрогелі в залежності від повторюваних частин і побічних ланцюжків на полімерній основі. Наприклад, нейтральний гідрогель, який застосовується в ВПС, подібний як полівініловий спирт, не містить іонізуючих груп на полімерній основі або ж бічних ланцюгах. Отже, його коефіцієнт набухання залежить від рН або ж від іонної сили.[7]

Іонні гідрогелі, навпаки, гідрогелі з іонізуючими багатofункціональними групами. Вони в свою чергу можуть бути класифіковані на аніонні і катіонні гідрогелі в залежності від природи іонізуючих частин в їх складі. Аніонні групи містять кислотні групи, які іонізуються коли рН навколишнього середовища збільшується вище їх рКа. Аніонні ВПС гелі набухають при великих значеннях рН, а при невисоких значеннях рН утворюється їх колапс. У неіонізованому стані водень карбоксильної групи віддається найближчій багатою електронами групі для утворення водневих зв'язків, які призводять до формування полімерних

комплексів. Взаємопроникні полімерні сітки (ВПС) - це композиції з 2-х і більш полімерних сіток, з яких найкоротша полімеризована або ж зшита саме з іншою. Як правило в систему ВПС інтегровані 2 сітки. ВПС можуть мати подібні властивості з полімерними розчинами, більш своєрідні і комбіновані якості можуть бути досягнуті шляхом взаємопроникнення 2-ух сіток.

Підсумовуючи вищесказане мною, можна зробити висновок, що приводом до взаємопроникнення 2-ух різнорідних сіток може стати поява змішуються фаз або ж фаз розподілу в системі ВПС. Втім взаємопроникнення сіток не змінює якостей кожної полімерної сітки. Співвідношення і якості кожного полімеру можуть варіюватися автономно. Як правило, взаємопроникнення сіток нарощує кількість фізичних зв'язків в системі, при цьому досягається найвища щільність поперечних зв'язків і зростає механічна міцність системи.

Також можемо додати,[16] що ВПС гідрогелів – це зшиті полімерні сітки, які готові абсорбувати воду в значних обсягах і набухати до збалансованого стану. Ці сітки можуть бути хімічно і фізично зшиті для зберігання їх структурної цілісності. ВПС гідрогелю мають велику кількість застосувань тим більше в області біомедицини. Унаслідок можливості поглинати гігантські розміри води гелі ВПС досить ідентичні з природними тканинами і нерідко демонструють непогану біосумісність. Ці властивості дають можливість застосувати гідрогелі в якості систем доставки медичних препаратів (пігулки, капсули і т. д.), Біодатчиків, контактних лінз, суперабсорбентів і штучного походження тканин. Ще, здатність поглинати воду робить гідрогелі непоганими претендентами для використання в якості мембран, в яких вода дозволяє розчину протікати крізь гелі.

Таким чином, виходячи з вище описаного матеріалу ми можемо зробити остаточні висновки щодо особливостей будови полімерних гідрогелів:

- Полімерні гідрогелі являють собою набухлі в розчиннику довгі полімерні ланцюги, які зшиті між собою поперечними ковалентними зв'язками (зшивками) в єдину просторову сітку;
- За своєю структурою гідрогелеві покриття розділяються на рідкі або аморфні (вміст води до 90-98%), напіврідкі (вміст води до 40-45%), щільні і сухі або ксерогелі (вміст води до 10%);
- Полімерні гідрогелі можуть практично без остачі (на 99% і більше) складатися з води і бути досить податливими і еластичними матеріалами.

1.2 Основні напрямки використання гідрогелів в біомедичних цілях

Полімерні гідрогелі вже знайшли широке застосування в багатьох областях життєдіяльності людини.[9-10] Полімерні гідрогелі, котрі є близькими за фізичним станом до біологічних клітин, стали дуже ефективні для подальшого використання у біомедицині і фармації. Якщо брати до уваги загальну перспективність використання гідрогелів, то характерною для них властивістю є їхня невисока механічна міцність, яка призводить до затруднення широкого використання гідрогелевих матеріалів на практиці. Останнім часом зростає інтерес до виробів з полімерних гідрогелів, які поруч з гідрофільними і дифузійно-транспортними властивостями мають високу механічну міцність в гідратованому стані.

У багатьох областях медицини[19] матеріали на основі полімерних гідрогелів активно застосовуються для розробки та виготовлення контактних очних лінз, косметичних протезів, перев'язувальних матеріалів, стоматологічних виробів і різних ортопедичних матеріалів.

За сильно набухаючими гідрогелями була закріплена назва - суперабсорбенти. Це тривимірні полімери які, здатні поглинати величезну кількість води: до 1000 г розчинника на 1 г сухого гелю. Це в свою чергу викликає великий інтерес, в зв'язку з проблемами влагозберігання в ґрунтах в надзвичайно жарких країнах і посушливих регіонах.

Особливо цікавим і перспективним напрямком в експлуатації полімерних гідрогелів в медицині є їх використання для контрольованого виділення ліків у вигляді відповіді на протікання в організмі патологічних процесів, які, як правило, пов'язані зі зміною рН середовища, температури, концентрації певних речовин.

I. Використання полімерних гідрогелів для розробки контактних лінз

Одною з областей використання полімерних гідрогелів у біомедициці є розробка контактних лінз. [19-20] Найперші згадки про матеріали з полімерних гідрогелів для контактних лінз (зокрема гідроксиетил-метакрилат НЕМА) з'являються в 60-х роках 20 століття, саме в ці часи були синтезовані перші гідрогелі. Цим полімерам властива гідрофільність, тобто здатність притягувати воду. На сьогоднішній день виробниками контактних лінз представлені лінзи з гідрогелевого матеріалу і з силікон-гідрогелевого матеріалу, кожен з яких має певний ряд своїх переваг. М'які контактні лінзи (скорочено МКЛ) виготовляються з гідрофільних полімерів, тому що ці полімери легко поглинають воду. Гідрогелі являють собою поперечно зшиті полімери. У початковому стані, до гідратації, вони схожі на жорсткі полімери - негнучкі, ламкі і жорсткі. Коли гідрогелі насичують водою - полімер стає гнучким та м'яким.

Гідрогель пронизаний багатьма порами, кількість та розміри яких відрізняються один від одного, в залежності від матеріалу. Їх розміри (0,5-3,5 мкм) занадто малі для мікроорганізмів, але багато розчинних у воді препаратів можуть з легкістю дифундувати як в гідрогель, так і в зворотному напрямку.

Переваги гідрогелевих лінз: [20] гідрогелеві лінзи легкі в експлуатації, викликають швидке звикання очей до матеріалу, і на відміну від силікон-гідрогелевих - доступніші в ціні. Але, поряд з позитивними характеристиками даного матеріалу, потрібно враховувати той факт, що гідрогелева лінза має низьку газопроникність, та доступна лише для денного режиму носіння, так як коефіцієнт пропускання кисню низький і становить $20 - 30 \times 10^{-9} \text{Ок} / \text{Г}$. Даний показник значно вище у лінз, виготовлених з силікон-гідрогелю ($-70 - 170 \times 10^{-9} \text{Ок} / \text{С}$) - це дозволяє носити контактні лінзи в довшому режимі без відчуття сухості і дискомфорту в очах.

Особливості силікон-гідрогелевих лінз:[9-20] силікон-гідрогелеві лінзи являють собою комбінацію двох полімерів гідрогелю, який є основою матеріалу, і силікону, який володіє гідрофобністю. Чим більше зміст силікону в матеріалі лінзи, тим вищим буде модуль пружності самої лінзи, і буде нижчим рівень вмісту води, який може привести до підсушування контактної лінзи на очах.

II. Використання полімерних гідрогелів у інших областях медицини

Використовують полімерні гідрогелі в медицині для терапевтичних транспортних систем і штучних, емболів (мікросфер), ендопротезування, опікової терапії, в санітарії - як вологопоглинаючий засіб (крові, сечі, поту, тощо).[11-19]

Також гідрогелеві засоби використовують для лікування пошкоджених ділянок шкіри. Однією з розробок російських вчених[19] стало створення покриття на рани і опіки з регульованою швидкістю виділення ліки в область рани. При інфекції в зоні запалення підвищується кислотність середовища. Полімерний нерозчинний гідрогель, при нормальному рН крові (7,4) здатний утримувати в собі антибіотики. При підкисленні середовища, що має місце при запаленні, «осередки» гелю розширюються і ліки надходить в рану. Як тільки запалення проходить, рН стає нейтральним і надходження ліків також припиняється.

Цей принцип лежить в основі роботи багатьох протиопікових, антимікробних гелів, що застосовуються для лікування трофічних виразок і гнійних запалень, а також післяопераційних травм. Гелем повністю обробляють поверхню рани, де він забезпечує дренаж рани і гарантує постійне надходження лікарських препаратів.

Сучасні засоби[11-12]на основі гідрогелів для лікування ушкоджень поверхонь людської шкіри, повинні виконувати ряд функцій, які притаманні шкірі:

- збереження водного та теплового балансу;
- забезпечення проникнення кисню;
- забезпечення транспорту необхідних для функціонування організму речовин;
- захист від механічних пошкоджень.

При використанні покриттів на основі полімерних гідрогелів на ушкоджених ділянках шкіри, вони повинні виконувати додаткову функцію – пролонговану доставку терапевтичних препаратів різної природи до рани.

Подібні гелі особливо важливі при лікуванні таких хвороб, як панкреатит. Зазвичай хворі змушені постійно вживати ферменти, щоб полегшити травлення і засвоєння їжі в тонкому кишечнику. В даний час для лікування цієї хвороби використовуються лікарські препарати, що містять фермент амілазу. Однак в дослідженнях встановлено, що тільки мала його частка (<10%) досягає кишечника в активному стані. Причина цього - інактивація ферменту в сильно кислому середовищі шлунку. Якщо ж амілаза захована в гідрогелі, вона може там перебувати без шкоди для активності.

Не менш важливі сприйнятливі до рН гідрогелі та в тих випадках, коли хворі приймають протизапальний засіб індометацин. Тут уже доводиться захищати шлунок від агресивних ліків– вони здатні навіть привести до руйнування тканини шлунка. Гель повністю запобігає виділенню індометацина в шлунку і тим самим рятує хворого від додаткових неприємностей.

Таким чином, рН-чутливі гелі не тільки виконують функцію матриці, яка дозовано виділяє ліки в певному відділі травного тракту, але і виступають захисною оболонкою.

Патологічні процеси, що протікають в організмі людини, як правило, пов'язані зі зміною рН, температури та концентрації конкретних речовин. Тому з'явилася можливість створювати системи зі зворотним зв'язком.

Коли виникли відхилення від норми ініціюють виділення лікарського препарату. Створення подібного роду саморегульованого препарату вкрай необхідно для хворих на цукровий діабет. Гідрогелі цілком підходять для такої мети як штучної підшлункової залози, яка виділяє інсулін у відповідь на зміни концентрації глюкози. Деякі успіхи в цій галузі вже досягнуті.[10-11]

Спочатку рН-чутливий гелю з групами слабкої основи насичують інсуліном, а потім іммобілізують фермент глюкозооксидазу. Коли глюкоза дифундує із зовнішнього розчину в гідрогель, глюкозооксидаза окисляє її до глюконової кислоти, яка викликає іонізацію гелю і його набухання. Воно в свою чергу "розкриває" пори гелю і сприяє виходу з нього інсуліну. Чим більше глюкози в крові людини, тим більше інсуліну виділяється з гелю.

Подальший прогрес у створенні саморегулюючих ліків вимагає розробки способів отримання гідрогелів, які переходили б з сколапсированого стану в стан набухання при різних значеннях рН. Це дозволило б більш тонко контролювати як місце, так і швидкість виділення лікарського препарату.

III. Використання полімерних гідрогелів у сільськогосподарській діяльності

У сільському господарстві[10-13] використовують сильнонабухаючі полімерні гідрогелі для підвищення вологоємності ґрунтів, зниження водоспоживання (полімерні гідрогелі на основі поліакриламід, поліетиленоксиду, щеплених полімерів акрилової кислоти на крохмалі), а також для створення штучних рослинних середовищ.

При поливі рослин велика частина вологи просочується в шари ґрунту, не доступні кореневій системі рослин, або випаровується. Додавання в ґрунт суперабсорбентів - полімерних гелів, що набухають у воді до 400 разів, дозволяє вирішити цю проблему. Вбираючи вологу при поливі, гель поступово віддає її рослинам. Застосування гелів дозволяє скоротити кількість поливів і зменшує вимивання добрив з верхніх шарів ґрунту.

Догляд за рослиною в гідрогелі буде таким же, як за рослиною у звичайному ґрунті.[13]Різниця буде полягати лише у тому, що гідрогель не потрібно поливати так часто. Верхній шар гідрогелю може підсихати більш активно, у порівнянні з нижніми шарами.

Гідрогель сам по собі не є ні живильним середовищем, ні стимулятором росту рослин. Він нейтральний - в цьому його достоїнства і недоліки.

Опираючись на вищеперераховані факти та отриману інформацію з інших джерел ми можемо зробити такі висновки: враховуючи усі унікальні властивості полімерних гідрогелів їх дозволяють використовувати в різних областях, в тому числі, пов'язаних з медициною, біотехнологією, сільським господарством. Також полімерні гідрогеліпривертають в останні десятиліття все більшу увагу різних дослідників.

У літературі[10-13] описані приклади застосування таких гідрогелів як компонентів систем з контрольованим виділенням лікарських речовин, підкладок для клітинної інженерії, матеріалів для імплантатів і пломбувальних матеріалів в хірургії, тощо.

Останнім часом дуже велику увагу привертають матеріали медико-біологічного призначення - тобто матеріали, призначені для створення виробів, пристроїв і препаратів, що застосовуються в медицині, біотехнології, сільському господарстві і т.п. і використовуваних для забезпечення і оптимізації життєдіяльності людини, тварин, рослин, мікроорганізмів. У багатьох випадках матеріали медико-біологічного

функціонують в безпосередній взаємодії з живими тканинами і клітинними об'єктами.

В якості біоматеріалів частіше використовуються полімери, метали, неорганічні матеріали, матеріали на основі вуглецю і композити на їх основі. Слід зазначити, що з точки зору асортименту та можливостей використання, полімерні біоматеріали значно перевершують всі інші види біоматеріалів.

Отже, з вищесказаного можемо підсумувати, що роботи в області полімерних гідрогелів є частиною надзвичайно широкої і важливої галузі науки - хімії і технології полімерів медико біологічного призначення.

2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

2.1. Реактиви

1. Акриламід (АА) C_3H_5NO
2. N,N'-метилен-біс-акриламід $C_7H_{10}N_2O_2$
3. Декстран (Д)
4. Нітратна кислота HNO_3
5. Церій (IV) амоній нітрат (ЦАН)

2.2. Об'єкти дослідження

Об'єктами досліджень були гідрогелі, отримані на основі зшитих структур з однаковою концентрацією зшиваючого агента кополімеру декстран-поліакриламід (Д-ПАА) різної молекулярної маси декстрану та поліакриламід (ПАА)

Декстран (Д) — групова назва полісахаридів, отриманих методом мікробіологічного синтезу. Головний молекулярний ланцюг Д складається з ангідридо-Д-глюкопіранозних ланок.

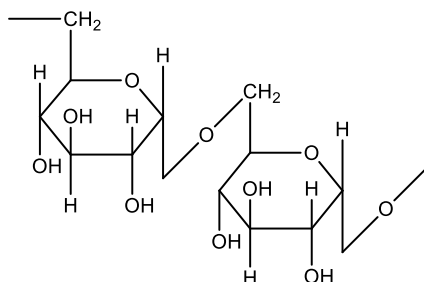


Рисунок 1. Молекулярний ланцюг декстрану

Синтез кополімерів Д-ПАА та ПАА в присутності зшиваючого агента N,N'-метилен-біс-акриламід проводився методом радикальної полімеризації з використанням окисно-відновного процесу. Як ініціатор було використано

окисно-відновну систему Ce(IV)/HNO_3 , яка дозволяє проводити реакцію полімеризації без додаткового нагрівання.

У дистильовану воду в стакані на 50 мл було поміщено декстран Д-20. Протягом 20 хвилин пропускали аргон при перемішуванні на магнітній мішалці. ЦАН розчинили в 0.125 н HNO_3 у бюксі, додаючи одразу всю кількість ЦАН, аргон при перемішуванні пропускали ще 2 хвилини. До реакційної суміші додали сухий акриламід та зшиваючий агент, пропускаючи аргон та перемішуючи суміш до повного розчинення. Після зупинення мішалки аргон пропускали ще 2 хвилини, закрили стакан з реакційною сумішшю плівкою і залишили на ніч.

Тому процес прищеплення поліакриламідного ланцюга на декстранову основу ми можемо зобразити наступним чином:

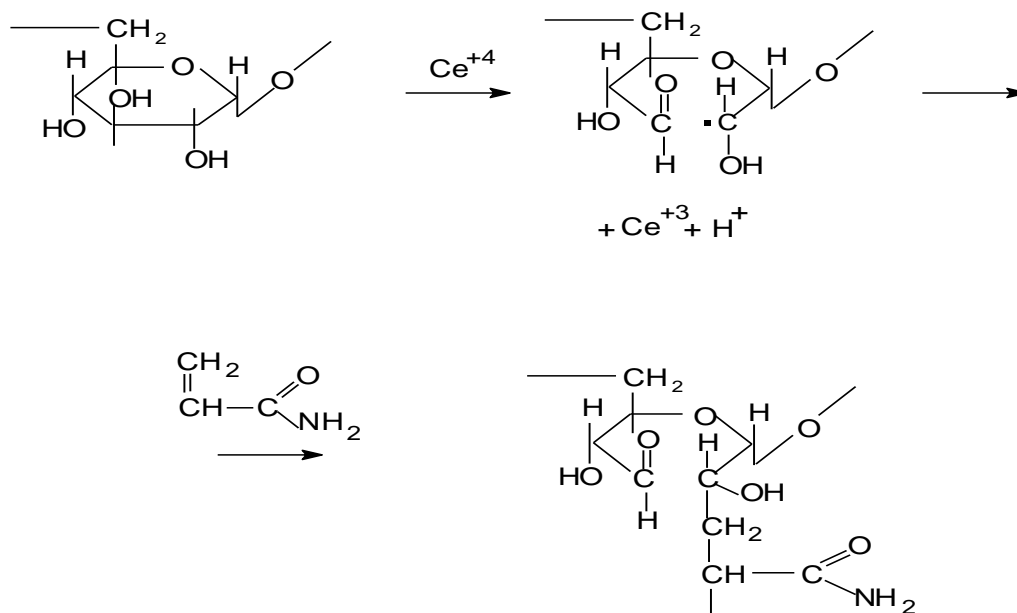


Рисунок 2. Схема синтезу кополімеру Д-ПАА

Утворення зшитих структур полімерів Д-ПАА та ПАА в присутності зшиваючого агента N,N'-метилен-біс-акриламіду відбувалось за наступною схемою:

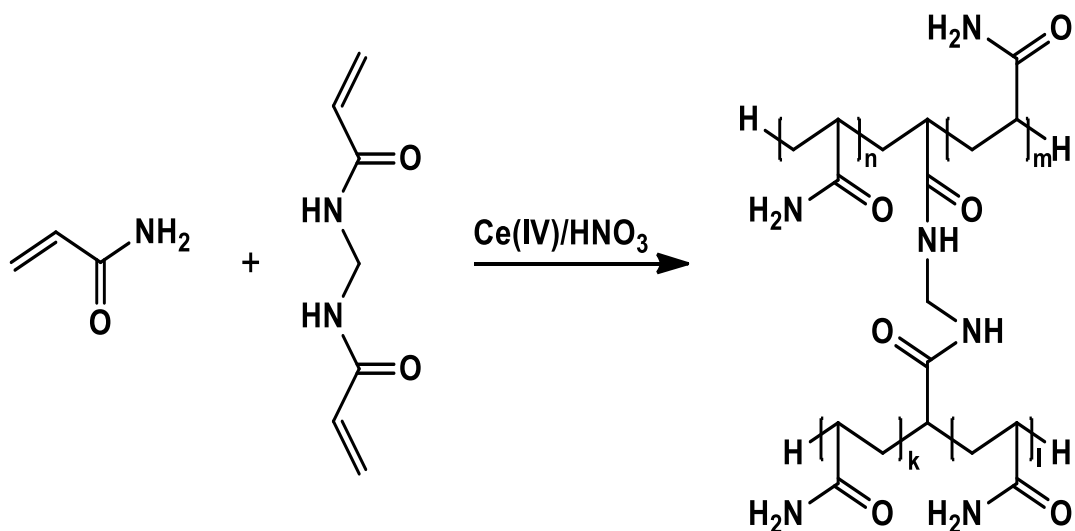


Рисунок 3. Схематичне представлення отримання зшитої структури.

Реакція полімеризації протікає за вільнорадикальним механізмом і вимагає наявності вільних радикалів акриламід.

Ініціаторами реакції полімеризації використовують речовини, що руйнуються з утворенням вільних радикалів, які потім взаємодіють з молекулами акриламід та ініціюють полімеризацію. Найбільш широко в якості ініціатора процесу полімеризації використовують персульфат амонію ($\text{NH}_4\text{-SO}_4\text{-SO}_4\text{-NH}_4$) або калію, який утворює у водному розчині радикали $\text{NH}_4\text{-SO}_4$ за рахунок гомолітичного розриву зв'язку. Ініціатором полімеризації може виступати й рибофлавін: при освітленні його

водного розчину видимим світлом (445 нм) він приєднує водень і відновлюється до лейкорибофлавіну, який легко окислюється розчиненим у воді киснем, утворюючи перекис водню (H_2O_2). За рахунок розкладання перекису продукуються гідроксильні радикали $HO\cdot$, які ініціюють ланцюгову реакцію полімеризації акриламідів. Оскільки реакція полімеризації акриламідів — повільний процес, то для прискорення процесу полімеризації у якості каталізатора зазвичай використовують N, N, N', N' -тетраметилетилендіамін $(CH_3)_2N-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$.

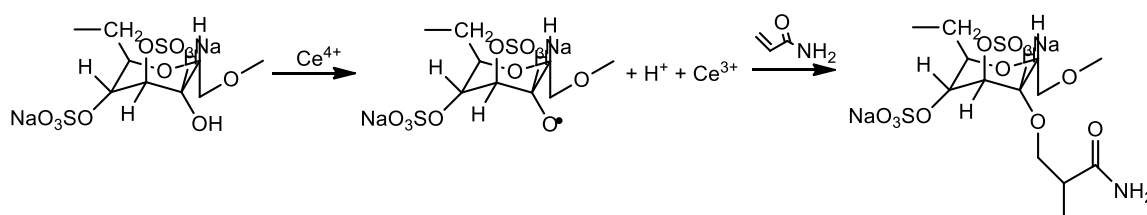
Можливе використання наступних пар каталізаторів і ініціаторів:

1. Персульфат амонію + ТЕМЕД
2. Персульфат амонію + ДМАПН (3-диметиламінопропіоннітрил)
3. Рибофлавін + ТЕМЕД (фотополімеризація)
4. Перекис водню + сульфат Fe + аскорбінова кислота

Для подальших досліджень нами були отримані і використані полімерні гідрогелі на основі полімерів лінійної будови – ПАА та розгалуженої будови Д-ПАА, причому, як показали попередні дослідження [], макромолекули Д-ПАА мали різну будову в залежності від молекулярної маси декстрану.

Об'єктами досліджень були серії гідрогелів з однаковою концентрацією зшиваючого агента на основі кополімеру декстран-поліакриламід (Д-ПАА), кополімеру сульфодекстран-поліакриламід (СД-ПАА) та поліакриламідів (ПАА).

Схема синтезу СД-ПАА:



Було отримано 5 зразків гідрогелів:

1. ПАА
2. Д (20)- ПАА
3. Д (70)- ПАА
4. Д (500)- ПАА
5. СД(500) -ПАА

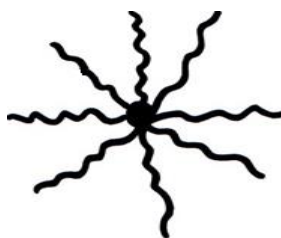
Отримані полімерні гідрогелі відрізнялись своєю архітектурою, 1 зразок – був отриманий на основі поліакриламідів - полімерів лінійної будови:



Схематичне представлення архітектури лінійного ПАА

Зразки 2-5 були отримані на основі полімерів розгалуженої будови, а саме зразок 2 – це кополімер декстран мол. маси 20 тис.- поліакриламід; зразок 3 – це кополімер декстран мол. маси 70 тис. – поліакриламід; зразок 4 – це кополімер декстран мол. маси 500 тис. – поліакриламід.

Попередні дослідження, показали, що макромолекули Д-ПАА мають зіркоподібну структуру:



Схематичне представлення архітектури зіркоподібних Д-ПАА

Зіркоподібні кополімери декстран-поліакриламід можна розглядати як сферичні щітки з декстрановим ядром і поліакриламідними ланцюгами.

В залежності від молекулярної маси декстрану, довжини та кількості прищеплених поліакриамідних ланцюгів були отримані зіркоподібні структури особливих конформаційних форм.

В кополімерах Д20-ПАА5 (декстран з молекулярною масою 20000 та з 5 поліакриламідними ланцюгами) конформація прищеплених ланцюгів є черв'якоподібною, а в Д70-ПАА5 (декстран з молекулярною масою 70000) – грибоподібна [1]

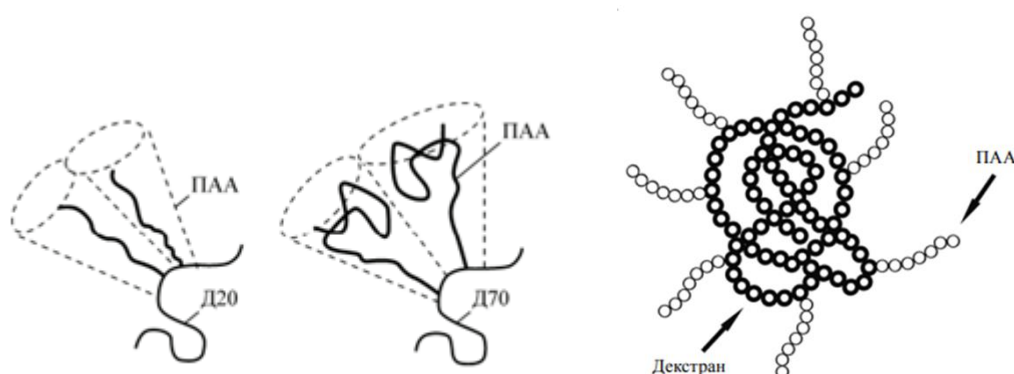
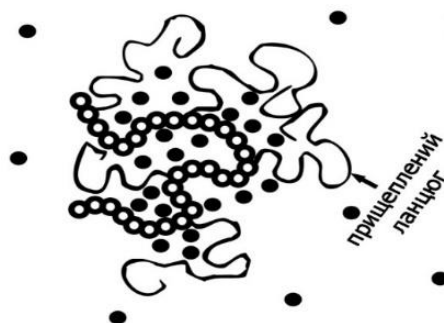


Рис. Схематичне зображення фрагмента макромолекули Д20-ПАА5 і Д70-ПАА5 та Д500-ПАА.

Зразок 5 –кополімерсульфодекстран-поліакриламід з мол. масою СД 500 тис., теж мав розгалужену будову, але гребнеподібну(щіткоподібну).



Схематичне представлення архітектури гребнеподібного СД-ПАА

2.3. Методи дослідження

2.3.1 Метод диференціально скануючої калориметрії.

Метод диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) заснований на нагріванні або охолодженні зразка і еталона із заданою швидкістю при збереженні їх температур однаковими і вимірі компенсуючого теплового потоку, що підтримує температуру зразка в межах заданої програми. Так як будь-які зміни в матеріалі пов'язані з виділенням тепла (екзотермічні процеси) або його поглинанням (ендотермічні процеси), то реєстрація теплових потоків дозволяє якісно і кількісно оцінити властивості матеріалу і відбуваються в ньому процеси. Відмінності теплових потоків виникають внаслідок поглинання або вивільнення теплоти в зразку в результаті таких теплових ефектів, як плавлення або кристалізація, протікання хімічних реакцій і ін. Експериментальні криві ДСК є залежності теплового K від температури (v -потока (v мДж / с) або питомої теплоємності C_p (Дж / г ізотермічних умовах - від часу). Термічні методи аналізу, зокрема, метод ДСК дозволяють розрахувати основні термодинамічні функції: теплоємність і ентальпії фізичних перетворень, а також температури фазових і релаксаційних переходів.

Склування полімерів

Склування полімерів не є фазовим переходом і має релаксаційний характер; цей процес можна проводити як в прямому, так і в зворотному напрямку, однак він завжди протікає нерівноважно. При склуванні ентальпія полімеру, а також ентропія і об'єм (тобто перші похідні енергії Гіббса по температурі і тиску, відповідно) змінюються не скачкообразно, а поступово. Навпаки, теплоємність, коефіцієнт теплового розширення і ізотермічна стисливість (тобто другі похідні енергії Гіббса) змінюються різко при расстекловиванні, однак ці зміни відбуваються в температурній області і не є ізотермічних стрибків - похідних енергії Гіббса, що спостерігаються при

фазових переходах другого роду. До параметрів стеклования, визначеним калориметричних методом, T_g і температуру склування T_c , зміна теплоємності C_p — относят інтервал $C_p(T_c)$, зміна обсягу, коефіцієнта теплового розширення і ряд других — величин. Завдяки високій чутливості калориметр вдається точно фіксувати початок і кінець растекловивання зі зміни теплоємності.

В ДСК-експериментах використовували мікрокалориметер ДСК210 і термоаналізатор фірми 'DuPont' (США). Для визначення термодинамічних параметрів структурних переходів калібрували прилад за індієм і цинком. Одночасно зі зразком полімера нагрівали кристал сапфіру, що дозволило перерахувати криві теплового потоку в залежності питомої теплоємності (C_p) від температури. Зразки ТБК, ПЕГ і ПАА масою 4—6 мг, висушені при 80°C у вакуумній шафі, а потім у вакуум-ексикаторі над $CaCl_2$, поміщали у відкриті кювети, охолоджували рідким азотом і нагрівали до $\cong 220^\circ C$ зі швидкістю 16 К·хв⁻¹ (1-й скан). Далі кювети різко охолоджували до вищої вихідної температури і знов нагрівали з тією ж швидкістю до 250°C (2-й скан).

2.3.2 Термогравіметричний аналіз.

Найпоширенішим і основним методом термічного аналізу є диференційно-термічний аналіз (ДТА), який дозволяє виявити і досліджувати фазові перетворення і хімічні реакції, що протікають в речовині при нагріванні, по термічним ефектам, які супроводжують ці зміни.

1. Метод термогравіметричного аналізу (ТГА) (або термомасового аналізу)

Виділяють три види термогравіметрії:

- Ізотермічна, або стаціонарна, коли маса зразка вимірюється протягом деякого часу при постійній температурі;
- Квазістатична, коли зразок вимірюється при кожній з ряду зростаючих температур до досягнення постійного значення маси;
- Динамічну, коли температура середовища, що оточує зразок, який нагрівається, змінюється по заданому закону (зазвичай з постійною швидкістю).

В даний час найбільшого поширення набула динамічна термогравіметрія.

1.1 Основи методу термогравіметрії. Процеси, що протікають зі зміною маси.

В основі термогравіметрії знаходиться принцип, за яким при нагріванні враховуються зміни, що призводять до зменшення або збільшення маси досліджуваної речовини:

Зменшення маси речовини при нагріванні можливо при протіканні наступних процесів:

- сублимація
- випаровування
- дегідратація
- дисоціація

Збільшення маси речовини можливо при адсорбції газів, при окисленні і карбонізації досліджуваного речовини.

1.2 Проста і диференціальна термогравіметричні криві.

Для отримання термогравіметричних кривих визначається втрата в масі речовини в процесі нагрівання до високих температур.

Крива залежності втрати маси від температури викреслюється в координатах абсциса - температури, ордината - втрата маси в грамах або відсотках. Така крива називається простою або інтегральною і показується всю втрату маси від початку і до кінця нагріву.

Кількісні визначення зміни маси виробляються шляхом вимірювання відстані між двома точками на кривій в напрямку від осі маси або між двома горизонтальними рівнями маси.

При розробці різних методик якісного і кількісного термічного аналізу дуже часто виникають великі труднощі в розшифровці простої кривої втрати маси. Наприклад, на простих термогравіметричних (ТГ) кривих часто не вдається розділяти стадії, безпосередньо прямуючих один за одним.

Значне полегшення в кількісній інтерпретації простої кривої втрати маси дає отримання диференціальної кривої втрати маси. Зовнішній вигляд простої кривої втрати маси, записаної в координатах маса зразка (P) і температура (T), визначається рівнянням $P = f(T)$. Математично диференціальна крива втрати маси є графічним виразом похідної по температурі від функції зміни маси досліджуваної речовини $dP/dT = f'(P)$, тобто похідною від $P = f(T)$. Практично побудова цієї кривої може проводитися шляхом графічного диференціювання на підставі даних, отриманих в результаті попереднього запису простої кривої втрати маси досліджуваної речовини (рис.2).

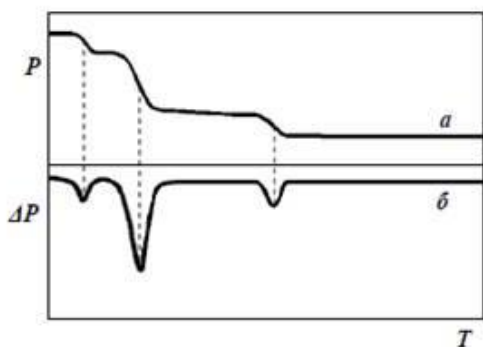


Рис. 2 – Простая и дифференцированная кривые потери массы
а – простая; б – дифференциальная, построенная по простой кривой

Для цього на графіку через певні температурні інтервали проводять вертикальні лінії і вимірюють висоту відповідних ординат P (від осі абсцис до точки на кривій). Різниця між сусідніми значеннями P заносять в таблицю у вигляді показника ΔP . За обчисленими значеннями

ΔP будують диференціальну криву втрати маси в координатах абсциса - T , ордината - ΔP . Графічна побудова диференціальної кривої втрати маси – це занадто багато роботи і недостатньо точно. Тому для усунення зазначених недоліків застосовуються спеціальні термовагі, що дають можливість записувати диференціальну криву втрати маси.

Диференціальний термічний аналіз проводився на аналізаторі TAINstrumentsTGAQ-50 (США) в атмосфері повітря. Дане обладнання дозволяє фіксувати зміну маси зразку (ТГА) та різницю температур між досліджуваним та інертним зразками за неперервного нагріву із заданою швидкістю.

3. ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ

3.1. Дослідження термостабільності полімерних гідрогелів методом термогравіметричного аналізу (ТГА).

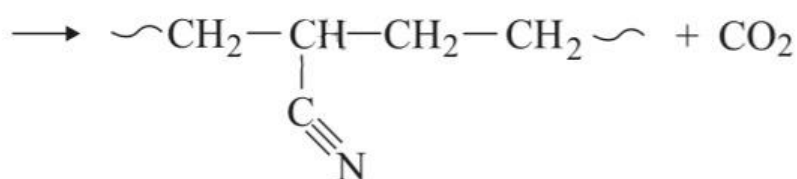
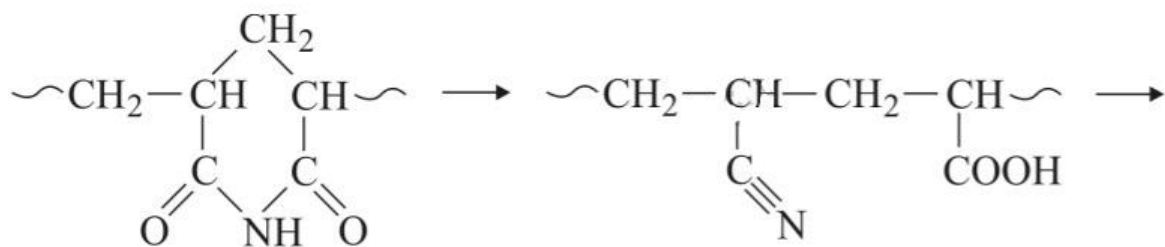
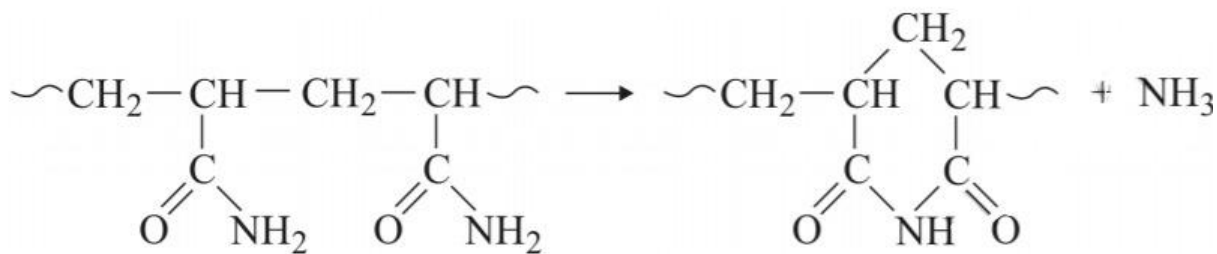
Важливим параметром для полімерних гідрогелів є їх термостабільність. Методами термогравіметричного аналізу були проведені дослідження гідрогелів на основі ПАА та кополімерів Д,СД-ПАА різної структури в широкому температурному інтервалі, Для кожного зразка одночасно фіксували криві втрати маси (ТГ), криві швидкість втрати маси (ДТГ) і за цими кривими визначали основні параметри термоокисної деструкції.

Оскільки основним, визначальним компонентом у нас є поліакриламід, то для обговорення отриманих результатів термостабільності всіх зразків гідрогелів на основі як зшитого ПАА, так і його зшитих кополімерів охарактеризуємо перш за все особливості *термодеструкції індивідуального ПАА*.

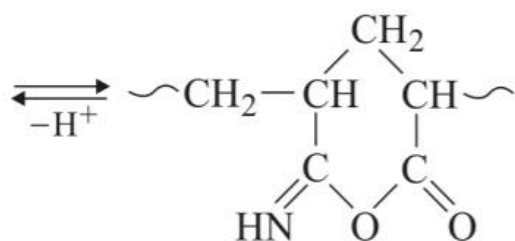
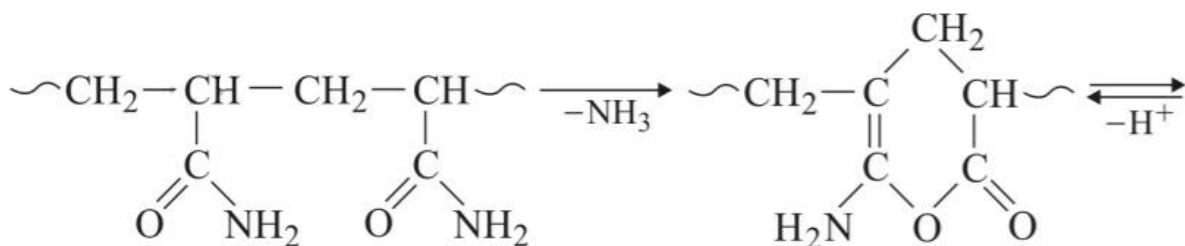
Відомо[2,3,4], що при термічній деструкції поліакриламід у змінюється не тільки молекулярна маса, а ще й структура самого полімеру.

Процес термічної деструкції ПАА супроводжується дегідратацією полімера, утворенням нітрила, насичених та ненасичених аліфатичних сполук, а також розпадом іміда, який утворюється на стадії дегідратації. Схеми даних реакцій буде наведено нижче.

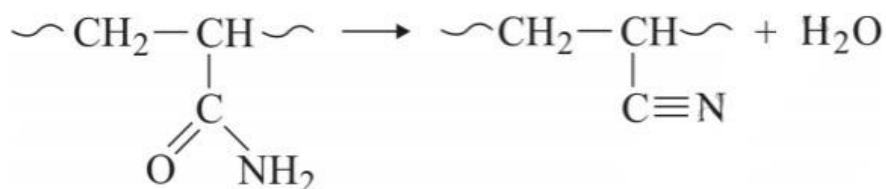
Циклізація (імідизація) з виділенням амоніаку та подальшим розпадом утвореного іміду:



Циклізація з виділенням амоніаку та подальшою дегідратацією:



Утворення нітрилів:



При подальшому підвищенні температури швидкість термічного розкладу ПАА помітно зростає, досягає максимуму при 370⁰С.

На цій другій стадії (уінтервалі335-400⁰С) визначальним є розщеплення С-С зв'язків основного ланцюга полімеру та амідних груп, що утворюються на першій стадії розкладу.

На 3 стадії при досягненні 500⁰С та вище, згідно літературних даних, відбувається розклад гідропероксидних груп та всіх типів вільних радикалів, зі зразка ПАА утворюється вуглецевий матеріал.

Таким чином, згідно попередніх досліджень в роботах [2,3,4], для лінійного ПАА термодеструкція проходить у 3 стадії з відповідними реакціями. Враховуючи ці особливості ми будемо надалі розглядати отримані нами експериментальні результати вже для зшитих ПАА та кополімерів Д-ПАА та СД-ПАА.

Перші, попередні висновки про термодеструкцію наших зразків можна зробити на основі порівняльного аналізуотриманих кривих ТГ та ДТГ на наступних рисунках:

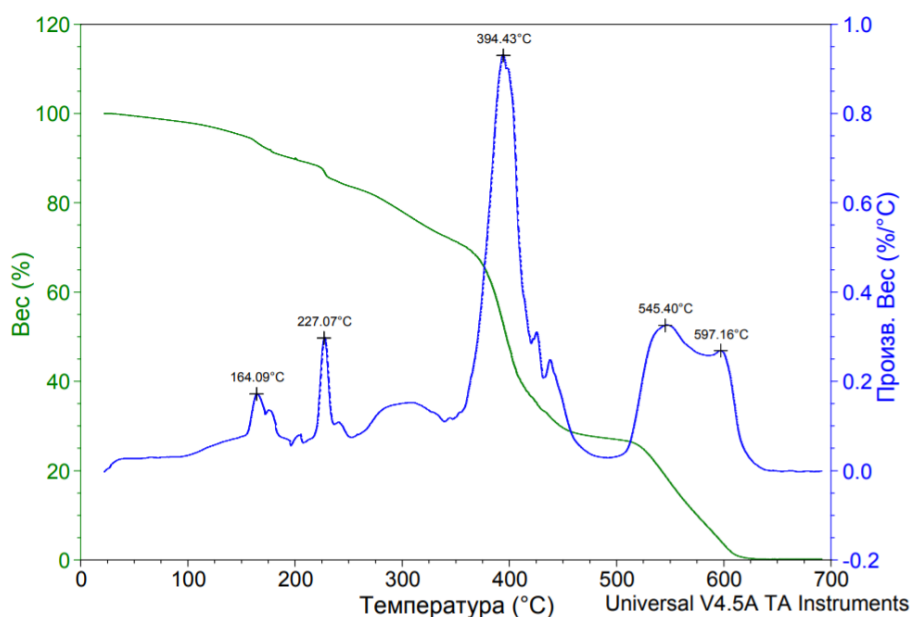


Рис.1 – Криві втрати маси (ТГ)(а) та диференціальні криві втрати маси (ДТГ) (б) для гідрогелю ПАА

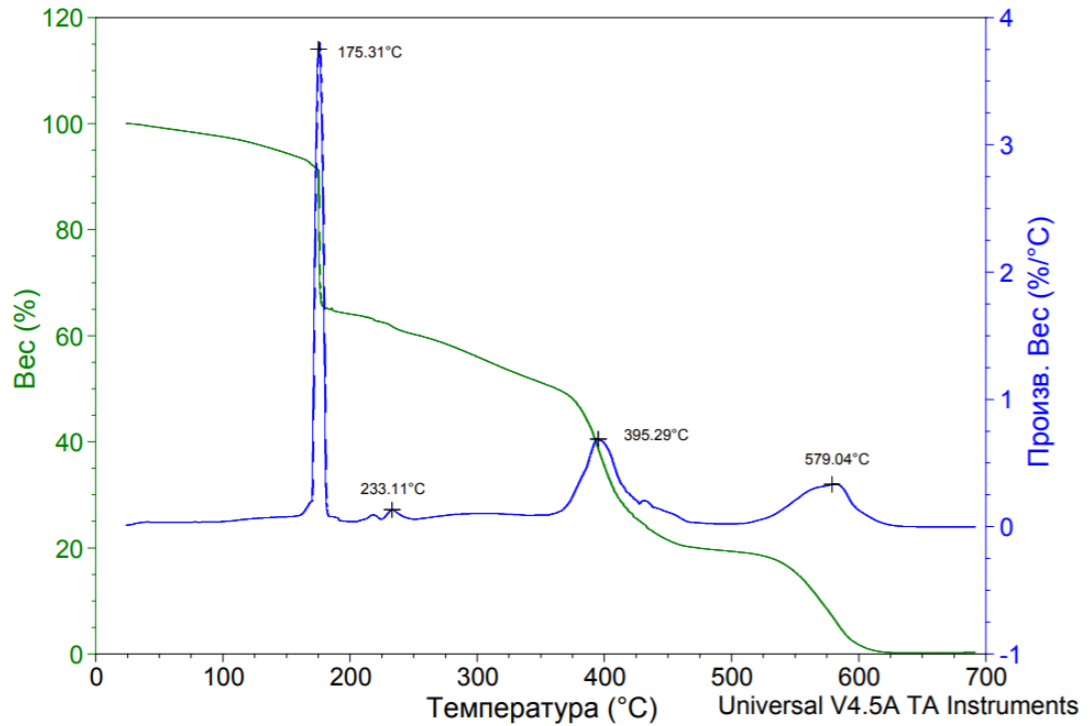


Рис.2 – Криві втрати маси (ТГ)(а) та диференціальні криві втрати маси (ДТГ) (б) для гідрогелю Д20-ПАА.

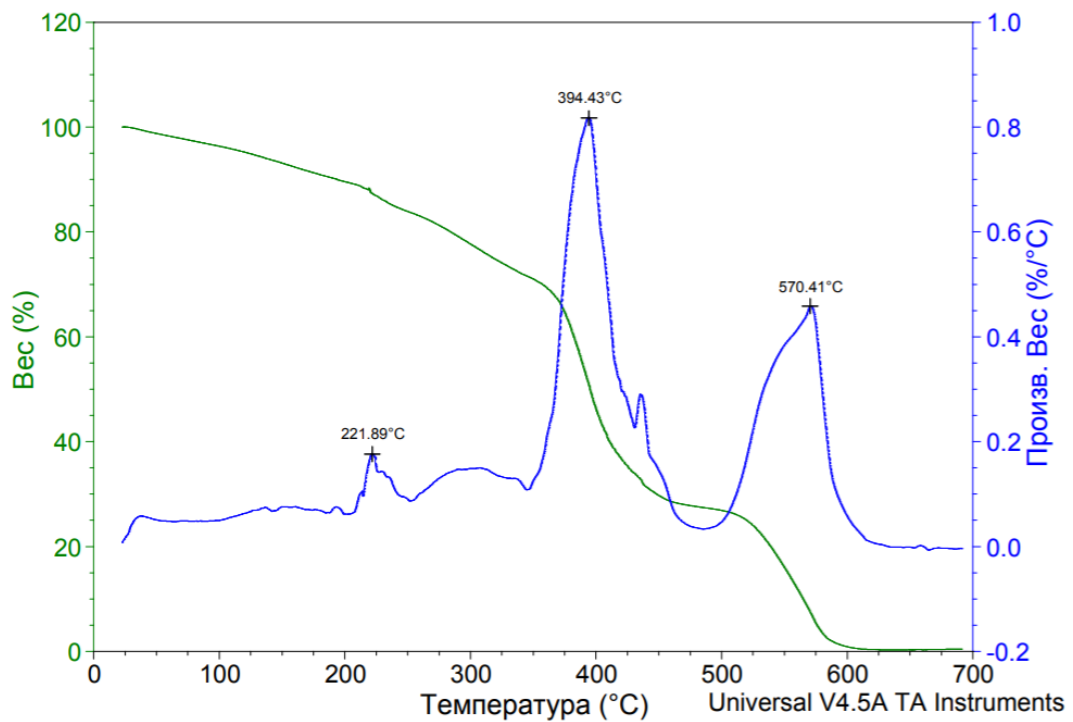


Рис.3 – Криві втрати маси (ТГ)(а) та диференціальні криві втрати маси (ДТГ) (б) для гідрогелю Д70-ПАА

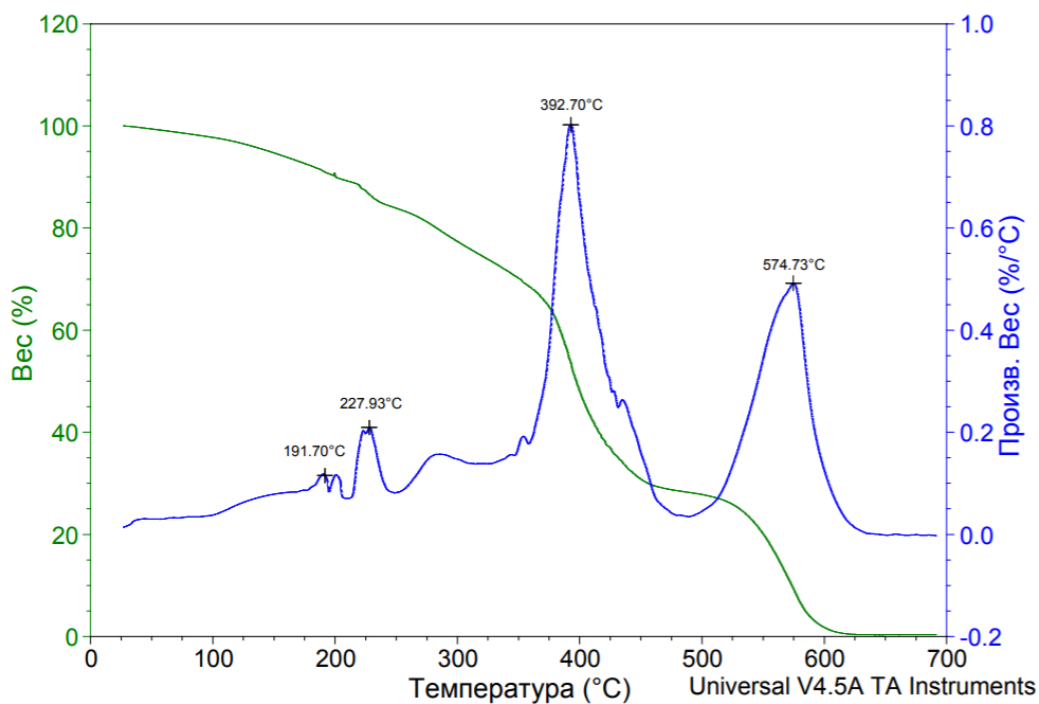


Рис.4 – Криві втрати маси (ТГ)(а) та диференціальні криві втрати маси (ДТГ) (б) для гідрогелю Д500-ПАА

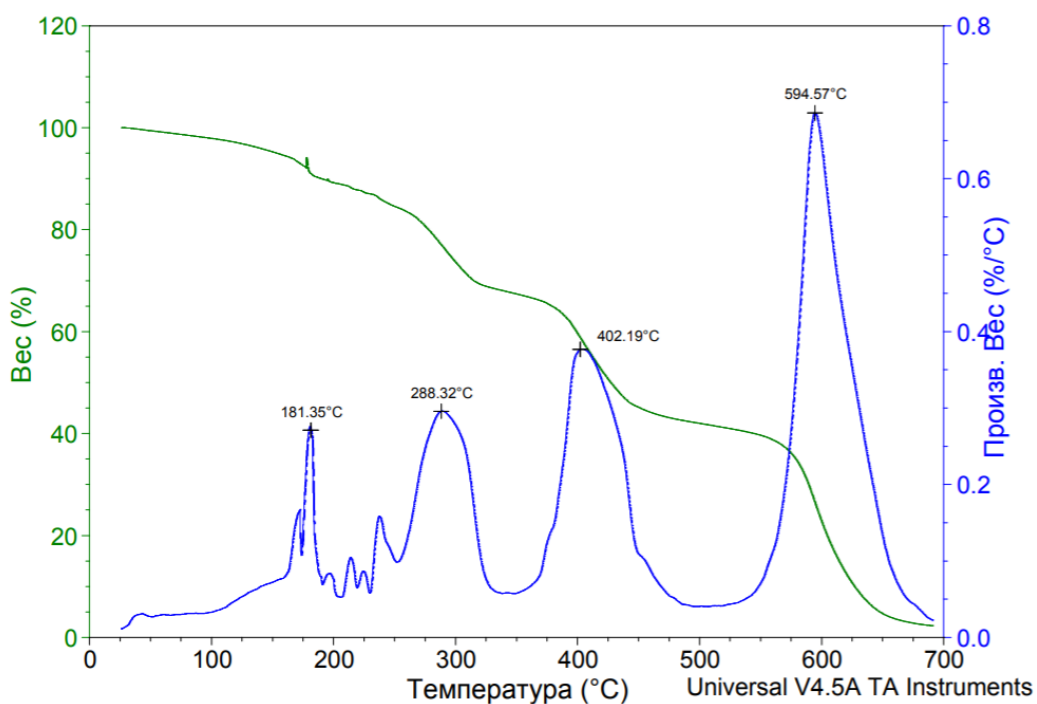


Рис.5 – Криві втрати маси (ТГ)(а) та диференціальні криві втрати маси (ДТГ) (б) для гідрогелю СД500-ПАА

Крім того, більш інформативно можна проаналізувати результати при представленні їх в вигляді наступної таблиці.

Температури мах	Втрати маси %/°C		Втрати маси %/°C		Втрати маси %/°C		Втрати маси %/°C	
	T ₁ °C	T ₂ °C	T ₃ °C °	T ₄ °C	T ₅ °C	T ₆ °C	T ₇ °C	T ₈ °C
ПАА	164,09	0,1719	227,07	0,2968	394,43	0,9304	545,4	0,3255
Д 20 – ПАА	175,31	3,751	233,11	0,1321	395,29	0,6871	579,04	0,3321
Д 70 – ПАА	---		221,89	0,1764	394,43	0,817	570,41	0,4586
Д 500 -ПАА	191,7	0,1152	227,93	0,2092	329,7	0,8019	574,73	0,4915
СД 500 - ПАА	181,3	0,2747	288,3	0,2958	402,18	0,3766	594,5	0,6859

Табл. Температури мах і втрати маси при термічній деструкції ПАА, кополімерів Д-ПАА і СД-ПАА.

Як видно із графіків та таблиці стадія випаровування води (область до 200⁰ С) значно відрізняється у кожного полімеру, але для всіх кополімерів температура, при якій спостерігається пік, вище ніж у ПАА. Особливий, різкий максимум у Д20-ПАА, тобто вода, якахімічно зв'язана в його черв'якоподібнійструктурі, вивільнюється екстремально швидко, що може бути важливим при його використанні у медичних цілях.

Грибоподібні зшиті структури на основі Д70-ПАА значно відрізняються від черв'якоподібних Д20-ПАА по здатності вивільнення води, у них пік практично відсутній, що може вказувати на стійкість таких структур. Незначний цей процес і у зіркоподібних структурах з ядром найбільшої молекулярної маси Д500-ПАА, причому він найбільш високотемпературний. А ось гребенеподібна зшита структура СД500-ПАА може втрачати воду, але при більш високих температурах, ніж у ПАА.

Таким чином, порівняльний аналіз термограм на 1 етапі, на етапі випаровування води, показав, що саме архітектура макромолекули, що

складає зшити структуру досліджуваних зразків полімерів визначає їх абсорбційні властивості, що обов'язково потрібно враховувати при використанні цих полімерів в медичних цілях.

Згідно з нашим аналізом таблиці та графіків ми можемо зробити такі висновки: температура максимуму полімерів буде поступово збільшуватися, тому що зшивка змінює як температури всіх стадій, так і як змінюються також втрати маси, а також будуть змінюватися ці параметри в залежності від вихідної молекулярної структури досліджуваних зразків.

ВИСНОВКИ

Спираючись на пророблену нами роботу можна зробити такі висновки, щодо наших досліджень:

1. Проведено ґрунтовний літературний огляд по темі представленої роботи з урахуванням публікацій останніх років. Аналіз особливостей будови відомих полімерних гідрогелів, а також розглянуті основні напрямки використання гідрогелів у біомедичних цілях дозволили визначити найбільш перспективні об'єкти досліджень, вивчити їх структурні особливості з метою наступного можливого застосування полімерних гідрогелів в областях пов'язаних з біотехнологією та біомедициною.
2. Синтезовано зразки гідрогелів на основі розгалужених зіркоподібних кополімерів декстран–поліакриламід з різною молекулярною масою декстрину (Д20–ПАА та Д70–ПАА), гребне подібного кополімеру сульфодекстран-поліакриламід (СД–ПАА) та лінійного поліакриламід (ПАА) при однаковій концентрації зшиваючого агента.
3. Методом термогравіметричного аналізу були проведені дослідження гідрогелів на основі ПАА та кополімерів Д,СД-ПАА різної структури в широкому температурному інтервалі, Для кожного зразка одночасно фіксували криві втрати маси (ТГ), криві швидкість втрати маси (ДТГ) і за цими кривими визначали особливості випаровування зв'язаної води та основні параметри термоокисної деструкції. Показано, що всі ці процеси пов'язані з молекулярною архітектурою зшитих полімерів, які утворюють гідрогелі та підтверджено визначальний вплив функціональних груп ПАА компоненту цих зшитих полімерів..

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Куцевол Н.В., Чумаченко В.А., Равизо М., Шкодиц В.Ф., Стоянов О.В. Звездообразные полимеры декстран-полиакриламид: перспективы применения в нанотехнологиях // Журнал структурной химии – 2015 – Т.56 – №5 – С. 1016-1023 [1]
2. Leung W.M., Axelson D.E., Van Dyke J.D. // J. Polym, Sci.: Polym. Chem., 1987. Vol. 25. №7. P. 1825-1846. [2]
3. Zurakowska-Orszagh J., Buse W., Soerjosoegarto K. // Bulletin De L'Academie, Polonaise Des Science, Serie des Science Chimiques., 1977. Vol. 11. P. 845-849. [3]
4. Burrous H.D., Ellis H.A., Utah S.I. // Polymer, 1981. Vol. 22. P. 845-849. [4]
5. Hydrogels in Medicine and Pharmacy / N.A. Peppas. — Florida: CRC Press, Boca Raton, 1986. — Vols. 1-3 [5]
6. Tabata Y. Biomaterial technology for tissue engineering applications. // J R. Soc. Interf. – 2009. – V.6. – P.311–24. [6]
7. Лопатин В.В., Аскадский А.А., Перегудов А.С., Берестнев В.А., Шехтер А.Ю. Структура и свойства полиакриламидных гелей, применяемых в медицине // Высокомолекулярные соединения А. – 2004. – Т.46. - №12. – С.2079-2090. [7]
8. Н.В. Куцевол, Т.М. Безугла, М.Ю. Безуглий. Розгалужені полімерні системи. Особливості внутрішньої молекулярної структури в розчині // Полімерний журнал – 2012 – Т.34 – №3 – С.220-230 [8]
9. Rosiak J.M., Yoshii F. Hydrogels and their medical applications // Nucl. Instrum Methods Phys. Res. Sec. B. — 1999. — Vol. 151. — 56-64 p. [9]
10. Galaev I.Y., Mattiasson B. Smart polymers and what they could do in biotechnology and medicine // Trends Biotechnol. — 1999. — Vol.17. — 335-340 [10]

11. Hoffman A.S. Hydrogelsforbiomedicalapplications // AdvancedDrugDeliveryreviews. — 2002. — Vol.43. — 3-12 p.[11]
12. Hennink W.E., Talsma H., Borchert J.C.H., deSmedt S.C., Demeester J. Controlledreleaseofproteinsfromdextranhydrogels // J. Controlled Release. — 1996. — Vol. 39. — 47-55 p.[12]
13. West J.L., Hubbell J.A. Photopolymerizedhydrogelmaterialsfordrugdeliveryapplications // React. Polym. — 1995. — Vol. 25. — 139-147 p.[13]
14. Peppas N.A., Mikos A.G. Preparationmethodsandstructureofhydrogels. In: HydrogelsinMedicineandPharmacy / N.A. Peppas — Florida: CRC Press, BocaRaton, 1986. — Vol. 1. — Chapter 1[14]
15. Тагер А.А. Физико-химияполимеров. — М.: Научный мир, 2007. — 576 с.[15]
16. Нестеров А.Е. Справочник по физическойхимииполимеров в трех томах. Т 1. Свойстварастворов и смесейполимеров. — Киев: Наукова Думка, 1984. — 374 с[16]
17. Дубровский С.А. Набухание и упругостьслабосшитыхполимерныхгидрогелей: дис... д-ра физ.-мат. наук: 02.00.06 / ДубровскийСергейАлександрович. — М., 2008. — 408 с.[17]
18. SurfaceandInterfacialAspectsofBiomedicalPolymers / Andrade J. D. — NewYork: PlenumPress, 1985, Vol. 2 — 347 p.[18]
19. Ланина С.Я., Сулова В.Ю., Беняев Н.Е. Токсикологическая и биологическаябезопасностьмедицинскихизделий // Медицинскиетехнологии. — 2011. — №4. — 31-35 с.[19]
20. ШамшиноваА.М., Волков В.В. Функциональныеметодыисследования в офтальмологии. — М.: Медицина, 1999. — 416 с.[20]