

UNIVERSITATEA DIN BUCUREȘTI
FACULTATEA DE CHIMIE
ȘCOALA DOCTORALĂ ÎN CHIMIE

TEZĂ DE DOCTORAT
(Rezumatul tezei de doctorat)

HIDROGELURI SUPERABSORBANTE OBȚINUTE PRIN
RETICULARE CU RADIAȚII IONIZANTE

Doctorand:

Maria DUMITRAȘCU (DEMETER)

Conducător doctorat:

Prof. Dr. Viorica MELTZER

CUPRINS

(corespunzător tezei de doctorat)

INTRODUCERE.....	1
PARTEA I – DATE DE LITERATURĂ.....	5
CAPITOLUL 1. HIDROGELURI.....	5
1.1. Istoric.....	5
1.2. Structura hidrogelurilor.....	7
1.3. Clasificarea hidrogelurilor.....	8
1.4. Sinteza hidrogelurilor.....	10
1.5. Stadiul actual al iradierii polimerilor cu radiații ionizante.....	14
CAPITOLUL 2. RADIAȚII IONIZANTE.....	20
2.1. Generalități.....	20
2.2. Mărimi caracteristice și surse de radiații ionizante.....	21
2.3. Interacția radiațiilor ionizante cu materia.....	22
2.4. Reticularea radio-indusă.....	24
2.5. Dozimetria radiațiilor ionizante.....	24
CAPITOLUL 3. CARACTERIZAREA FIZICO-CHIMICĂ A HIDROGELURILOR.....	30
3.1. Teoria gradului de gonflare la echilibru.....	30
3.2. Solubilitatea.....	33
3.3. Determinarea gradului de gonflare.....	33
3.4. Analiza sol-gel.....	33
3.5. Teoria elasticității cauciucului.....	39
3.6. Metode experimentale de analiză și instalații de iradiere.....	39
PARTEA II – CONTRIBUȚII ORIGINALE.....	47
CAPITOLUL 4. METODE FIZICO-CHIMICE ȘI INSTALAȚII DE IRADIERE UTILIZATE PENTRU OBTINEREA ȘI CARACTERIZAREA HIDROGELURILOR.....	47
4.1. Frația de gel.....	47
4.2. Gradul de gonflare.....	47
4.3. Analiza sol-gel.....	47
4.4. Spectroscopia ATR-FTIR.....	48
4.5. Spectroscopia FT-Raman.....	48
4.6. Analiza reologică.....	48
4.7. Determinarea densității de reticulare (Ve).....	49
4.8. Microscopie electronică de baleiaj.....	51
4.9. Analiza termică.....	51
4.10. Difuzia apei.....	51
4.11. Instalații de iradiere.....	51
CAPITOLUL 5. HIDROGELURI SUPERABSORBANTE DE COLAGEN ȘI POLIVINILPIROLIDONĂ (PVP) OBTINUTE CU RADIAȚII GAMMA.....	54
5.1. Obținerea și caracterizarea structurii supramoleculare a hidrogelurilor.....	54
5.2. Mecanismul de reticulare cu radiații γ a hidrogelurilor pe bază de collagen și PVP.....	54
5.3. Analiza sol-gel.....	57
5.4. Gradul de gonflare.....	58
5.5. Difuzia apei și mecanismul procesului de gonflare.....	59
5.6. Analiza reologică.....	60
5.7. Spectroscopia ATR-FTIR.....	61
5.8. Caracterizarea rețelei hidrogelului.....	65
5.9. Concluzii.....	66
CAPITOLUL 6. HIDROGELURI SUPERABSORBANTE DE COLAGEN ȘI PVP (C-PVP) OBTINUTE PRIN RETICULARE CU FASCICULE DE ELECTRONI ACCELERAȚI ÎN ABSENȚA AERULUI.....	68
6.1. Prepararea hidrogelurilor.....	68
6.2. Hidrogeluri de collagen/PVP preparate fără aditie de agenți chimici de reticulare.....	69
6.3. Hidrogeluri de collagen/PVP preparate cu agenți chimici de reticulare.....	80
6.4. Concluzii.....	95
CAPITOLUL 7. HIDROGELURI TRICOMPONENTE OBTINUTE PRIN RETICULARE CU FASCICULE DE ELECTRONI ACCELERAȚI ÎN ATMOSFERĂ INERTĂ DE ARGON.....	96
7.1. Prepararea hidrogelurilor.....	96
7.2. Caracterizarea hidrogelurilor obținute în atmosferă inertă.....	98
7.3. Concluzii.....	116
CAPITOLUL 8. EFECTUL CONCENTRAȚIEI DE PEO ASUPRA HIDROGELURILOR SUPERABSORBANTE OBTINUTE DIN COLAGEN ȘI PVP PRIN RETICULARE CU EA.....	117
8.1. Prepararea hidrogelurilor.....	117
8.2. Caracterizarea hidrogelurilor collagen/PVP/PEO.....	118
8.3. Concluzii.....	131
CAPITOLUL 9. EFECTUL RADIAȚIILOR IONIZANTE ASUPRA STABILITĂȚII TERMICE A GELURILOR DE COLAGEN-PVP.....	133
9.1. Prepararea hidrogelurilor.....	133
9.2. Stabilitatea termică a collagenului iradiat.....	133
9.3. Stabilitatea termică a PVP-ului iradiat.....	140
9.4. Stabilitatea termică a amestecurilor de collagen și PVP la iradiere.....	142
9.5. Concluzii.....	143
CONCLUZII GENERALE.....	144
BIBLIOGRAFIE.....	148

INTRODUCERE

Hidrogelurile sunt un grup de materiale polimerice, cu structură hidrofilă tridimensională și proprietăți fizico-chimice atractive pentru o serie de aplicații în diverse domenii. Cererea tot mai mare pentru dezvoltarea de noi hidrogeluri se datorează, în principal, gamei lor largi de aplicații, și anume: ca produse de igienă și de îngrijire personală, produse farmaceutice și cosmetice, în alimentație și agricultură și, mai recent, în ingineria tisulară sau medicina regenerativă.

Metoda de reticulare cu radiații ionizante pentru producerea de hidrogeluri este considerată cea mai bună alegere deoarece oferă un număr de avantaje atât producătorului, cât și produsului final, după cum urmează:

- ❖ Tehnologia este ecologică fără costuri suplimentare în ceea ce privește problematica gestionării deșeurilor;
- ❖ Reacția de reticulare poate fi realizată și fără adăugare de catalizatori sau inițiatori chimici;
- ❖ Produsul final este obținut doar într-o singură etapă tehnologică, fiind posibilă, atât obținerea hidrogelului, cât și a sterilizării sale finale.
- ❖ Sinteza hidrogelurilor polimerice prin reticulare cu fascicule de electroni accelerați mai oferă și avantajul utilizării unor debite de doză crescute prin comparație cu iradierea cu ^{60}Co , astfel produsul final este obținut într-un timp scurt (ex. pentru aplicarea unei doze 25 kGy, doza legal acceptată pentru sterilizare, timpul de iradiere este de 5 minute dacă debitul de doză selectat este de 5 kGy/min); Procesele de oxidare radio-induse care se produc de obicei atunci când un amestec polimeric este expus la radiații ionizante pentru o perioadă lungă de timp, sunt încetinite semnificativ.

Având în vedere beneficiile materialelor de tip hidrogel și interesul tot mai crescut de utilizare a acestor materiale în ingineria tisulară și medicină regenerativă lucrarea de față își propune dezvoltarea de hidrogeluri superabsorbante realizate din polimeri naturali și sintetici preparate exclusiv prin tratare cu radiații ionizante (gamma și fascicule de electroni accelerați). Materialele principale selectate pentru producerea acestor hidrogeluri au fost colagenul obținut din piele de vițel, poli(vinilpirolidona) (PVP) și poli(etilen oxidul) (PEO).

Din documentarea de literatură efectuată, nu s-a raportat obținerea de hidrogeluri pe bază de colagen-PVP sau colagen/PVP/PEO prin procesare cu radiații γ sau cu fascicule de electroni accelerați în absența oxigenului, în atmosferă inertă sau în prezența aerului.

În vederea optimizării unui hidrogel pentru un produs final, cum ar fi integrarea biomacromoleculelor sau a medicamentelor în acesta, este necesară o bună înțelegere a relației dintre doza absorbită și proprietățile finale ale gelului. Astfel pentru o aplicație țintă, hidrogelurile obținute au fost caracterizate din punct de vedere structural și compozițional, iar parametrii de structură au fost corelați cu doza de radiație absorbită. De asemenea, randamentele de reticulare și de degradare, gradul de gonflare, stabilitatea hidrogelurilor în medii cu pH diferit, comportamentul reologic, mecanismele de difuzie a apei și structura chimică au fost investigate în funcție de doza absorbită.

Teza este structurată în două părți:

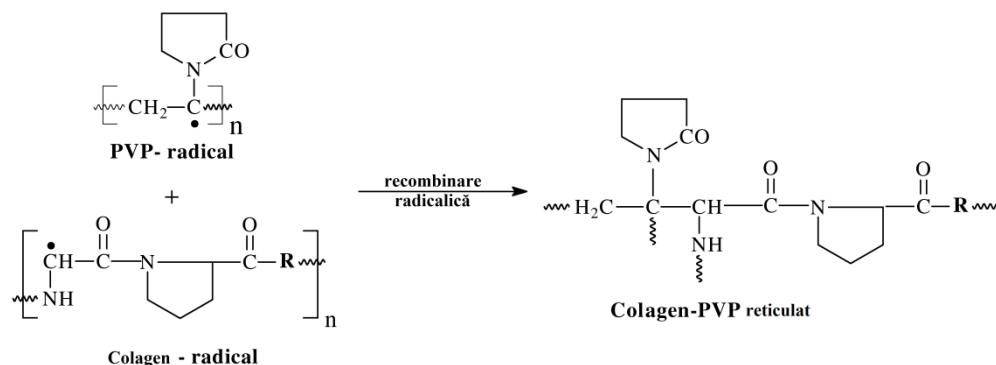
- ✓ **Partea I** cuprinde studiul de literatură și este structurată în 3 capitole;
- ✓ **Partea a II-a** cuprinde rezultatele originale, concluziile generale și referințele bibliografice și este structurată în capitolele 5 – 9.

CAPITOLUL 5. HIDROGELURI SUPERABSORBANTE DE COLAGEN ȘI POLIVINILPIROLIDONA (PVP) OBȚINUTE CU RADIAȚII GAMMA

Pe baza mecanismelor de reacție existente în literatură pentru reticularea colagenului [2, 3] prin iradiere cu radiații γ [4], am propus un mecanism de reticulare pentru sistemul colagen-PVP potrivit Schemei 5.1. Reacția are loc prin recombinarea specifică a radicalilor liberi de PVP cu un radical de colagen, cu formarea unei legături covalente între macroradicalii de PVP și colagen. Aceste legături stabilizează structura triplu-helix a colagenului care este cea mai susceptibilă la degradare în timpul procesului de reticulare cu radiații.

5.1. Analiza sol-gel

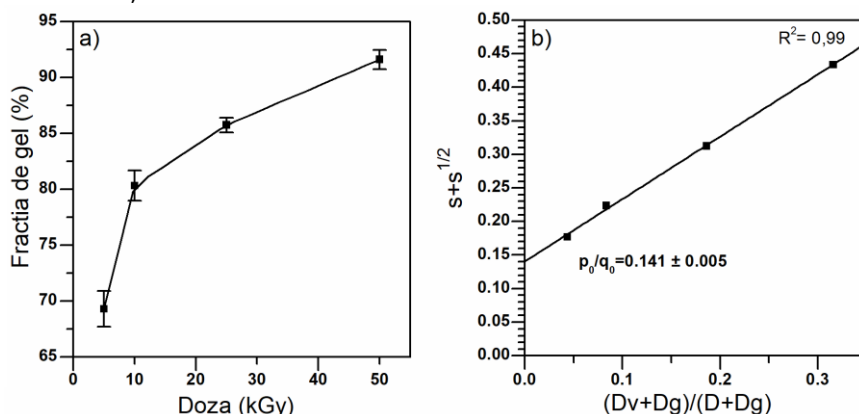
Evaluarea procesului de reticulare cu radiații s-a realizat cu analiza sol-gel și determinarea parametrilor: $G(X)$ și $G(S)$ – randamente de reticulare și degradare; D_g – doza de gelifiere [6]. Fracția de gel este ridicată chiar și la doze mici (la 5 kGy depășește 65%) (figura 5.1a). Doza de gelifiere (D_g), raportul p_0/q_0 (degradare vs. reticulare) au fost calculate, utilizând un software disponibil gratuit, care are implementate ecuațiile Charlesby-Pinner și Charlesby-



Schema 5.1. Mecanismul de reacție propus pentru reticularea hidrogelului de colagen și PVP cu radiații γ [5]

Rosiak [7]. În cazul studiului întreprins în teză, valoarea maximă a lui $G(X)$ a fost de $3,65 \times 10^{-8} \text{ mol J}^{-1}$ cu o tendință de scădere cu creșterea dozei de iradiere. $G(S)$ a fost cu mai mult de un ordin de mărime mai mic față de $G(X)$, având de asemenea o tendință de scădere cu doza de iradiere. Densitatea de reticulare (V_e) crește cu doza absorbită și apare o structură de hidrogel mai densă, care lasă mai puține posibilități de formare a unor noi legături covalente și a unor procese de degradare prin reacții de scindare a lanțurilor macromoleculare.

Figura 5.1. a) Frația de gel în funcție de doza de iradiere; b) Analiza sol-gel conform ecuației Charlesby-Rosiak [1]



5.2. Gradul de gonflare, difuzia apei și mecanismul procesului de gonflare

Capacitatea de absorbție, structura rețele și densitatea de reticulare efectivă a hidrogelurilor de colagen-PVP, au fost investigate prin determinarea proprietăților de gonflare în apă deionizată (figura 5.2). Din figură se observă că echilibrul se atinge după 12 ore, ceea ce înseamnă că s-a format un hidrogel stabil cu structură densă. Gradul de gonflare (GG) scade cu creșterea dozei absorbite în procesul de reticulare și arată că densitatea de reticulare crește cu creșterea dozei. Studiul privind difuzia și mecanismul procesului de gonflare a fost realizat pentru a iniția și susține studii viitoare care vizează integrarea biomacromoleculelor sau medicamentelor în matricea hidrogelurilor bazate pe colagen și PVP.

Pentru caracterizarea cineticii de gonflare s-au determinat parametrii k , n și coeficienții de difuzie (D). Pentru un mecanism de difuzie de tip non-Fickian, densitatea de reticulare este crescută, ceea ce înseamnă înglobarea unei cantități mici de apă și care evident duce la scăderea ratei de difuzie [8, 9]. Valorile parametrilor (k), (n) și (D) pentru hidrogelurile studiate în raport cu doza de iradiere sunt prezentate în tabelul 5.1. Valorile lui (n) sunt situate în domeniul 0,58–0,68, scad cu creșterea dozei de iradiere, și indică că tipul de difuzie a apei în hidrogelurile de colagen-PVP este non-Fickian; Tipul de transport non-Fickian este specific pentru hidrogelurile reticulate [8, 9], astfel că valorile lui (n) pot fi legate și de mecanismul de transport al unor medicamente sau substanțe active în hidrogel.

Tabelul 5.1. Parametrii k , n și (D)

Doza (kGy)	k	n	R^2	D [$\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$]
5	-2,56	0,68	0,99	0,08
10	-2,28	0,66	0,99	0,11
25	-2,31	0,58	0,95	0,09
50	-2,38	0,59	0,94	0,07

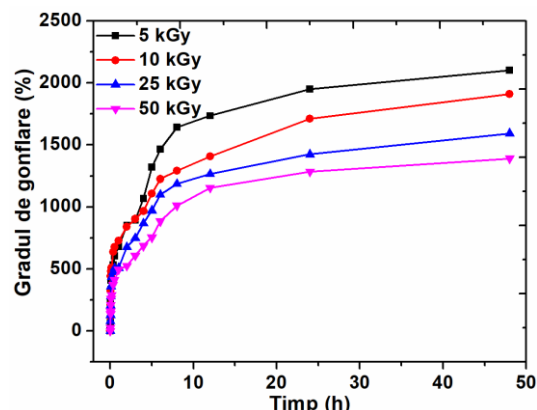


Figura 5.2. Gradul de gonflare a hidrogelului în funcție de timpul de imersie în apă

5.3. Analiza reologică

Hidrogelurile studiate au prezentat un modul de elasticitate în bună aproximație constant în intervalul (0,1–10) rad/s. În acest interval, s-a observat un comportament predominant elastic pentru toate hidrogelurile obținute prin iradiere, ceea ce sugerează formarea unei rețele permanente. Din figura 5.3 se observă că G' crește până la doza de 25 kGy (ajunge la 100 Pa), iar la doza de 50 kGy, scade, ceea ce înseamnă că la doze de radiații mai mari pot avea loc scindări în structura hidrogelului, vizibile în scăderea randamentului de reticulare cu creșterea dozei.

5.4. Spectroscopia ATR-FTIR

Modificările structurale care au apărut după iradierea cu radiații γ în hidrogelurile de collagen-PVP au fost monitorizate prin spectroscopie ATR-FTIR. În intervalul (3800-2600) cm^{-1} s-a observat creșterea intensității benzilor de amidă A și B caracteristice collagenului și vibrațiile de întindere ale grupelor funcționale OH, CH și CH_2 (figura 5.4). Cele mai importante deplasări ale benzilor de absorbție spre valori mai mici ale numărului de undă au fost găsite pentru proba iradiată la 50 kGy (3320 cm^{-1} la 3308 cm^{-1}); poziția benzii de amida B (3075 cm^{-1}) a rămas neschimbată. Formarea legăturilor de H sau alte interacțiuni între grupările chimice a doi polimeri diferiți, determină de obicei schimbarea poziției picurilor grupărilor participante. Interacțiunile care au loc prin formarea de legături de hidrogen, deplasează vibrațiile de întindere ale grupărilor de tip OH, spre numere de undă mai mici, însoțite de creșterea intensității și lărgirea picului caracteristic [10]. Cu creșterea dozei absorbite de la 5 kGy la 50 kGy în intervalul (2850-2950) cm^{-1} s-a observat creșterea intensității benzilor. Din date FTIR s-a verificat dacă structura triplu-helix a collagenului a fost deteriorată în urma iradierii prin calcularea raportului dintre intensitatea picului de amidă III (1240 cm^{-1}) și intensitatea picului situat la 1450 cm^{-1} [11]. S-a observat că în urma iradierii amestecului de collagen-PVP, valoarea acestui raport scade cu creșterea dozei, de la 0,96 la 0,79 pentru intervalul (5-50) kGy, ceea ce sugerează că structura triplu-helix a collagenului a suferit o deteriorare pentru doze mai mari de 25 kGy, iar pentru doze mai mici de 10 kGy sunt caracteristice reacțiile de reticulare.

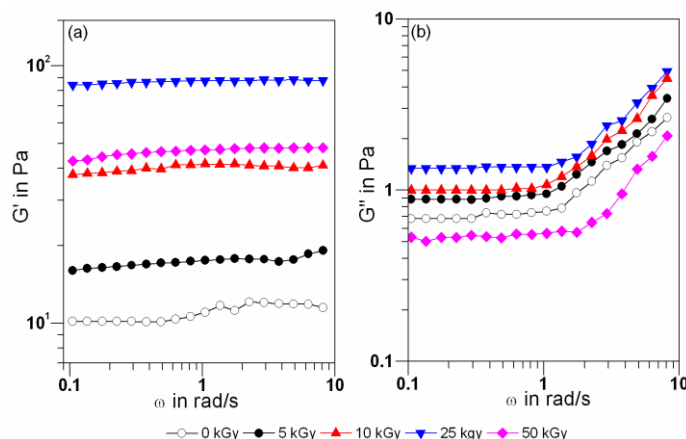


Figura 5.2. (a) Variațiile modurilor G' (a) și G'' (b) în funcție de viteza unghiulară

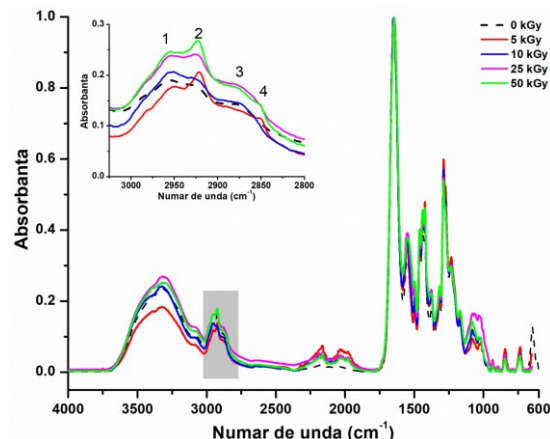


Figura 5.3. Spectrele FT-IR pentru hidrogelurile de collagen-PVP

5.5. Caracterizarea rețelei hidrogelului

Valorile experimentale pentru masa moleculară dintre două puncte de reticulare (M_c), densitatea de reticulare (V_e), dimensiunea ochiurilor rețelei (ξ) și $\nu_{2,r}$, $\nu_{2,s}$, $\rho_{polimer}$ sunt prezentate în tabelul 5.2. Densitatea de reticulare V_e este un parametru care descrie în general caracteristicile gelului și care a crescut cu doza absorbită.

Tabelul 5.2. Parametrii de rețea obținuți pentru hidrogelul de collagen-PVP prin reticulare cu radiații γ

Doza (kGy)	ρ (g cm^{-3})	$\nu_{2,r}$	$\nu_{2,s}$	$V_e \times 10^{-5}$ ($\text{mol} \cdot \text{cm}^{-3}$)	$M_c \times 10^4$ ($\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$)	ξ (nm)
5	1,26	0,11	0,04	1,24	8,09	134
10	1,12	0,12	0,04	1,95	5,12	99
25	1,19	0,12	0,05	2,00	5,00	95
50	1,22	0,13	0,06	2,95	3,39	75

Parametrii M_c și ξ au fost cuprinși în intervalul 3,39–8,08 $\times 10^4$ g $\cdot$ mol $^{-1}$, respectiv 75–134 nm și au scăzut cu doza absorbită. Scăderea dimensiunii ochiului de rețea în funcție de doza de radiație se datorează reducerii spațiului disponibil dintre lanțurile macromoleculare ale hidrogelului, fiind un factor important care asigură rezistența mecanică, degradabilitatea și difuzivitatea moleculelor de apă în rețeaua hidrogelului. Dimensiunile ochiurilor de rețea obținute în acest studiu sunt comparabile cu diametrul moleculelor de proteine [12]. Având în vedere acest lucru, este posibilă difuzia de biomacromolecule în și din rețeaua hidrogelurilor de collagen-PVP, precum și a unor medicamente cu masă moleculară mai mică și sau alți compuși farmaceutici.

CAPITOLUL 6. HIDROGELURI SUPERABSORBANTE DE COLAGEN ȘI PVP (C-PVP) OBTINUTE PRIN RETICULARE CU FASCICULE DE ELECTRONI ACCELERAȚI ÎN ABSENȚA AERULUI

În acest studiu s-au obținut hidrogeluri cu proprietăți superabsorbante pe bază de collagen și PVP prin procesare cu fascicule de electroni accelerați (EA) în absența aerului, cu și fără adădire de agenți chimici de reticulare solubili în medii apoase. Scopul studiului a fost obținerea unui hidrogel care să fie baza unui pansament pentru vindecarea rapidă a rănilor.

6.1. Hidrogeluri de collagen/PVP preparate fără adădire de agenți chimici de reticulare

• Gradul de gonflare

Din figura 6.1 se observă că gradul de gonflare pentru hidrogelurile 1_C-PVP și 2_C-PVP este maxim la doza de iradiere de 5 kGy și minim la doza de 40 kGy, iar pentru hidrogelul 3_C-PVP, maximum este la 40 kGy și minimum la 5 kGy. În concluzie pentru hidrogelurile 1_C-PVP și 2_C-PVP, gradul de gonflare scade cu creșterea dozei, iar pentru hidrogelul 3_C-PVP (cea mai mare concentrație de PVP), gradul de gonflare crește cu creșterea dozei.

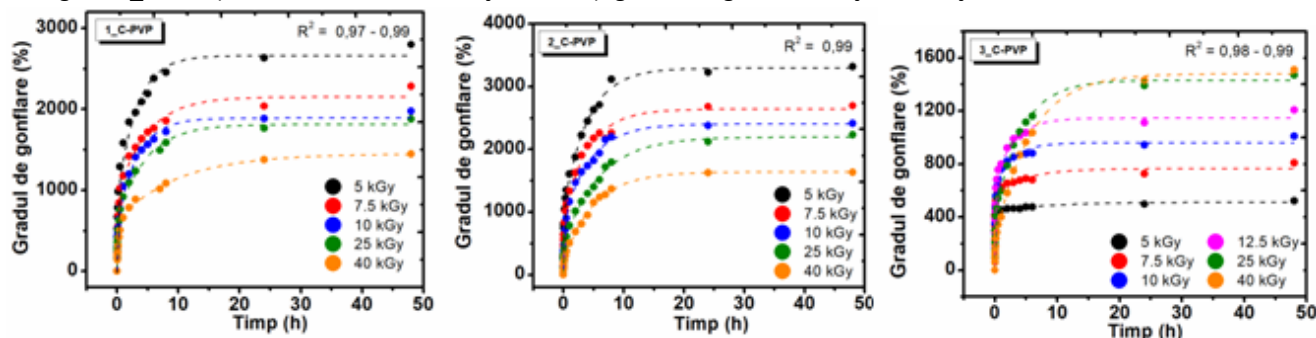


Figura 6.1. Gradul de gonflare în funcție de timpul de imersie și doza absorbită (în apă deionizată)

• Analiza reologică

Modulii de elasticitate (G') și de viscozitate (G'') pun în evidență stabilitatea și caracterul viscoelastic al hidrogelurilor în regiunea liniar-viscoelastică și sunt influențați de doza de iradiere. Răspunsul liniar al modulului G' în funcție de viteza unghiulară (ω) până la o anumită limită a forței aplicate arată că rețeaua macromoleculară nou formată prin reticulare se opune forței externe și menține echilibrul. În mod contrar, atunci când forța crește la un anumit nivel, legăturile chimice din rețeaua hidrogelului, fie se rup, fie încep să se deformeze, hidrogelul își pierde elasticitatea și devine vâcos. Când viscozitatea predomină, modulul G'' ar trebui să fie mai mare decât modulul G' [13]. Pentru toate hidrogelurile studiate în intervalul (0,1–10) rad/s, valorile $G' > G''$, ceea ce înseamnă că hidrogelul este elastic, proprietate specifică solidelor elastice [14] și pune în evidență că hidrogelurile obținute prin iradiere cu electroni accelerați, prezintă o rețea permanentă datorată legăturilor formate prin reticulare [15–18]. Creșterea sau scăderea lui G' cu doza absorbită arată predominanța reticulării sau a degradării rețelei macromoleculare a hidrogelului [19].

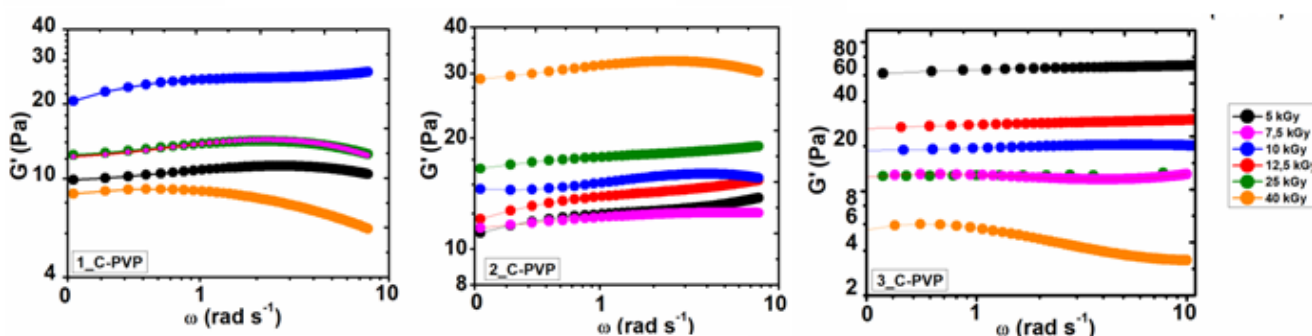


Figura 6.2. Variația lui G' în funcție de frecvența unghiulară (ω) și doza absorbită

• Determinarea densității de reticulare (V_e)

Densitatea de reticulare (V_e), este un parametru care descrie numărul de puncte de reticulare formate între diferite lanțuri polimerice (reticulare intermoleculară) sau în interiorul aceluiași lanț polimeric (reticulare intramoleculară) [20]. În cazul reticulării prin iradiere, V_e densitatea de reticulare depinde de doza absorbită și se exprimă în funcție de masa moleculară dintre două puncte de reticulare succesive (M_c) și dimensiunea ochiului rețelei de hidrogel (ξ), valori prezentate în coloanele (3–5) din tabelul 6.1. Mărimile parametrilor M_c și ξ determină structura hidrogelului și pun în evidență o densitate de reticulare mai mică sau mai mare a hidrogelului. Fiecare compoziție de hidrogel a relevat un comportament independent în funcție de doza absorbită. Pentru toate cele 3 hidrogeluri doza optimă de iradiere pentru reticulare este situată în intervalul (10–25) kGy, peste acest interval, valorile M_c și ξ

sugerează existența proceselor de degradare. Definițiile lui M_c , V_e și ξ , sugerează corelații între gradul de reticulare și structura hidrogelului format prin iradiere, în sensul că un G' mic, înseamnă un M_c și ξ mari și V_e mic.

Tabelul 6.1. Valori experimentale pentru G' , G'' , M_c , V_e și ξ

Doza (kGy)	3_C-PVP				
	$\bar{G}'$ (Pa)	$\bar{G}''$ (Pa)	M_c (kg mol ⁻¹)	V_e (mol m ⁻³)	ξ (nm)
5	66,5	13,2	1979	0,524	157
7,5	28,4	2,0	4127	0,248	274
10	19,7	0,9	5589	0,182	337
12,5	19,5	1,2	5054	0,200	345
25	12,6	0,4	7557	0,134	417
40	4,8	0,7	21737	0,046	626

6.2. Hidrogeluri de collagen/PVP preparate cu agenți chimici de reticulare

Adaosul de acid acrilic (AA) și *N,N*-metil-bis-acrilamida (NMBA), a avut drept scop creșterea randamentului reacției de reticulare.

• Analiza sol-gel

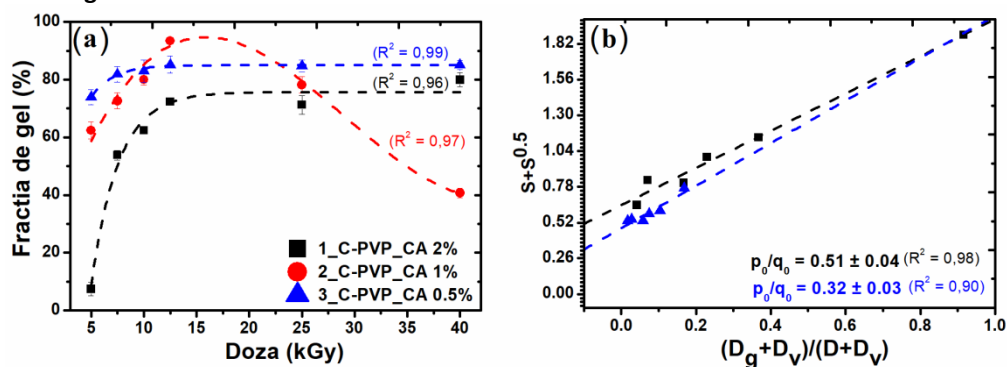


Figura 6.3. (a) Fracția de gel în funcție de doza absorbită; (b) Analiza sol-gel corespunzătoare ecuației Charlesby-Rosik

Pentru amestecurile polimerice preparate cu (0,3 – 0,5) % collagen și (5 – 7) % PVP, fracția de gel a avut valori mai mari de 60% (5 kGy). În cazul sistemului 2_C-PVP_NMBA 1%, fracția de gel a scăzut drastic la doze mai mari de 12,5 kGy. Pentru sistemul în care concentrația de PVP a fost crescută la 7%, iar concentrațiile de AA și NMBA au fost reduse la 5,2 %, respectiv 0,5%, s-a observat o creștere semnificativă a fracției de gel în raport cu doza absorbită, peste 75% la 5 kGy. Pentru amestecurile polimerice care prezintă fracție insolubilă după reticularea cu radiații ionizante, de regulă raportul p_0/q_0 are valoare mai mică decât 2, ceea ce indică că procesele de reticulare au predominat [21]. Pentru hidrogelurile C-PVP preparate cu (1-2)% agent de reticulare, deși valorile raportului $p_0/q_0 = 0,79$, respectiv 0,51, valorile determinate pentru randamentele radio-chimice, $G(X)$ și $G(S)$, (tabelul 6.2), au arătat mai degrabă prezența proceselor de degradare. Din evaluarea datelor obținute, este evident faptul că adăugarea unei concentrații crescute de agent de reticulare a influențat procesul de reticulare al hidrogelurilor de C-PVP, iar valorile rapoartelor p_0/q_0 au fost considerabil mai mari comparativ cu valorile determinate pentru hidrogelurile preparate fără NMBA. Concentrația agentului de reticulare, concentrația polimerilor trebuie atent controlate, astfel încât reacția de reticulare să se producă în condiții optime. Pentru hidrogelul 3_C-PVP_NMBA 0,5% s-a obținut cea mai mare fracție de gel, peste 87,2% la doza de iradiere de 7,5 kGy, iar la doza de 40 kGy a scăzut ușor până la 82%.

• Randamentele de reticulare și degradare

Cea mai mare valoare a parametrului $G(X)$ a fost determinată pentru hidrogelul 1_C-PVP NMBA 2%. Așa cum se observă din tabelul 6.2 pentru hidrogelurile preparate cu (1-2)% agent de reticulare, valorile lui $G(X) \approx G(S)$ sau $G(X) > G(S)$. Dacă $G(S) > G(X)$ se presupune că procesele de degradare predomină. Pentru hidrogelurile preparate cu concentrație redusă de agent de reticulare (3_C-PVP_NMBA 0,5 %), procesele de reticulare au predominat în comparație cu procesele de degradare, cea mai mare valoare a parametrului $G(X)$ fiind determinată pentru hidrogelul preparat la doza de 7,5 kGy. În intervalul (10-25) kGy, randamentele radio-chimice de reticulare au rămas aproape constante, dar la doza de 40 kGy, au scăzut. În studii anterioare, cu privire la procesarea cu radiații γ a polimerilor naturali în stare solidă, s-a demonstrat că debitul dozei de radiație, cât și concentrația polimerilor sunt parametri critici care influențează rezultatul final al procesului de iradiere [18, 22]. Condițiile de iradiere influențează rezultatul procesului de iradiere, prin urmare debite de doză scăzute vor conduce la creșterea proceselor oxidative care produc în același timp degradarea macromoleculelor de polimer în timpul iradierii.

Tabelul 6.2. Randamentele radio-chimice de reticulare G(X) și degradare G(S) calculate pentru hidrogelurile de C-PVP preparate cu adădire de agenți de reticulare

Cod probă	G(X) mol J ⁻¹					
	Doza de iradiere (kGy)					
	5	7,5	10	12,5	25	40
1_C-PVP_NMBA 2%	1,07	0,94	1,12	1,14	0,25	0,07
2_C-PVP_NMBA 1%	1,01	0,54	0,37	0,20	0,12	0,06
3_C-PVP_NMBA 0,5%	0,23	0,25	0,13	0,10	0,14	0,08

Cod probă	G(S) mol J ⁻¹					
	Doza de iradiere (kGy)					
	5	7,5	10	12,5	25	40
1_C-PVP_NMBA 2%	1,09	0,96	1,15	1,16	0,25	0,08
2_C-PVP_NMBA 1%	1,60	0,85	0,59	0,31	0,19	0,09
3_C-PVP_NMBA 0,5%	0,15	0,16	0,09	0,03	0,09	0,05

• Gradul de gonflare

Pentru hidrogelurile preparate cu (1-2)% NMBA, nu s-a observat o dependență a gradului de gonflare în funcție de doza absorbită. Pentru hidrogelul de C-PVP reticulat cu EA în prezență de 0,5% NMBA, s-a observat o creștere importantă a gradului de gonflare până la 11 000%. Pentru hidrogelurile preparate cu 0,5% NMBA, a fost observată o dependență a gradului de gonflare de doza absorbită, la 40 kGy, GG(%) a scăzut până la 4000%.

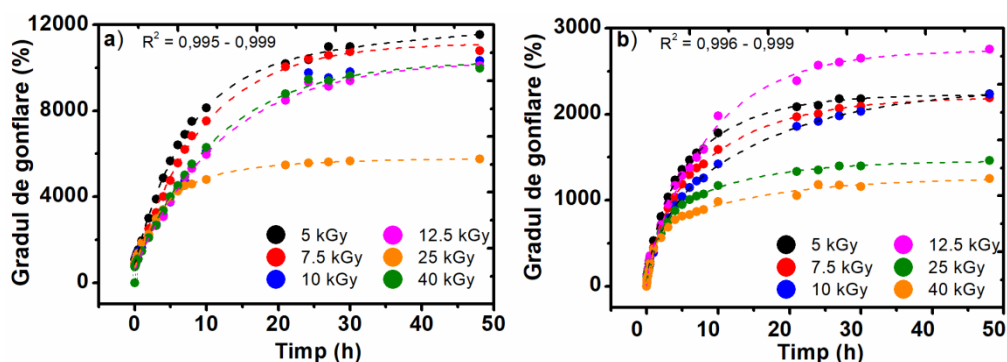


Figura 6.4. Gradul de gonflare la echilibru în funcție de timpul de imersie și doza absorbită în apă deionizată (a) și (b) în PBS (37°C, pH=7,4) pentru hidrogelurile preparate cu 0,5% NMBA

Hidrogelul a prezentat stabilitate timp de 48 de ore în soluție de PBS, dar puterea totală de gonflare a fost redusă până la 2500%. În acest caz, GG (%) a scăzut în funcție de doza aplicată, la 5–10 kGy, 25–40 kGy datorită creșterii punctelor de reticulare în rețeaua hidrogelului. Același comportament a fost identificat și atunci când parametrii de rețea au fost investigați, mai exact M_c a scăzut, iar densitatea de reticulare a crescut. Când soluția de C-PVP a fost iradiată la 12,5 kGy, GG (%) și M_c au crescut. În intervalul (10–12,5) kGy, proprietățile hidrogelului au fost similare. Valorile modulilor elastici (G') au fost de asemenea similare (2800 Pa la 10 kGy și 2500 Pa la 12,5 kGy). Reducerea modulului G' poate fi consecința unei puteri de absorbție mai ridicate, dacă doza absorbită a crescut de două ori, caracterul elastic al hidrogelurilor a crescut corespunzător. Scăderea semnificativă a capacității de gonflare a hidrogelurilor în soluția de PBS comparativ cu valorile determinate în apă deionizată se datorează presiunii osmotice cauzate de distribuția inegală a ionilor în mediu și în rețeaua hidrogelului. Ionii atașați de lanțul macromolecular al polimerilor rămân blocați în interiorul rețelei de hidrogel. Atunci când gonflarea are loc în apă pură, se dezvoltă presiune osmotică maximă și se obțin valori maxime de gonflare [23].

• Analiza reologică

Valorile modulilor de elasticitate și viscozitate au depins de concentrația de NMBA, de compoziția hidrogelurilor, precum și de doza absorbită. Hidrogelurile preparate cu 2% NMBA prezintă proprietăți reologice mai bune (12000 Pa la 10 kGy), dar experimentele de gonflare au arătat obținerea unui hidrogel mai slab din punct de vedere al stabilității timp de 48 h într-un mediu de gonflare. De regulă, cu creșterea concentrației polimerilor și a agentului de reticulare, fenomenul suprapunerii lanțurilor crește, ceea ce favorizează procesele de reticulare. Pentru astfel de sisteme, o viscozitate mai mare scade mobilitatea lanțurilor polimerice, reducând posibilitatea ca macroradicalii să reacționeze unul cu celălalt pentru a forma legături chimice [24]. Rezultatele obținute din analiza sol-gel, gradul de gonflare și din experimentele de reologie, arată că hidrogelul 3_C-PVP_0,5% NMBA prezintă cele mai bune proprietăți. Valorile modulului (G') au variat între (1800–8400) Pa, iar cele mai bune proprietăți de gonflare în PBS la 37°C s-au obținut pentru acele hidrogeluri reticulate cu doze pornind de la 7,5 până la 12,5 kGy.

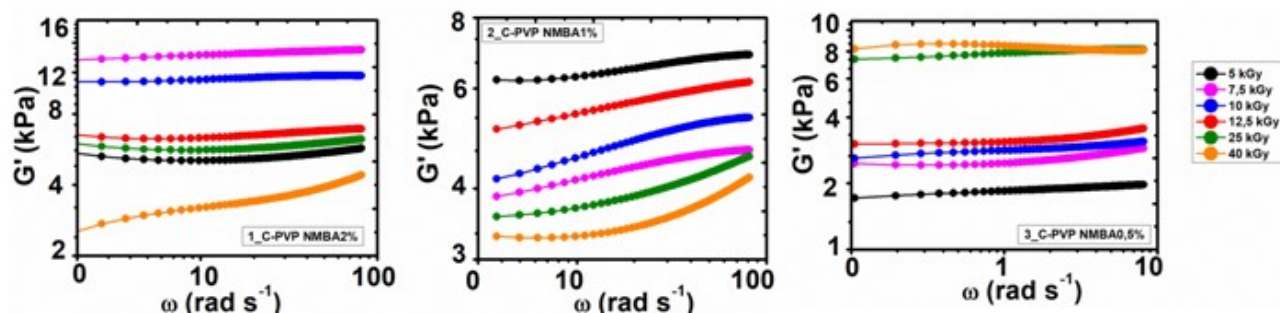


Figura 6.5. Variația lui G' în funcție de frecvența unghiulară (ω) și doza absorbită

În concluzie, prin reticulare cu fascicule de EA se pot obține hidrogeluri superabsorbante cu proprietăți diferite care pot fi reglate și din parametrii de iradiere. Ținând seama de elasticitatea hidrogelurilor preparate, se poate preconiza utilizarea acestora în domeniul medical. Modulul de elasticitate al hidrogelurilor de C-PVP se potrivește cu cel al pielii umane și al țesutului moale, fiind relevante pentru aplicarea cu succes a acestui material ca pansament pentru plăgi sau în ingineria tisulară a țesuturilor moi (modulul elastic al pielii umane variază între (500-1000) Pa [25].

Fabricarea hidrogelurilor de C-PVP stabile și cu proprietăți elastice constante ($G' = 1800 - 8000$ Pa), capabile să absoarbă o cantitate mare de fluide apoase, similare cu lichidele fiziologice, pot fi realizate prin reticularea cu EA în absența oxigenului și prin adăugarea unei cantități reduse de agenți de reticulare solubili în apă.

• Densitatea de reticulare

Parametrii de rețea investigați pentru hidrogelurile obținute în prezența de NMBA au prezentat valori ale M_c reduse, corelate cu valori mari ale modulilor de elasticitate (G'). Dacă concentrația de NMBA este scăzută, amestecurile polimerice formate din collagen și PVP pot fi reticulate prin iradiere cu fascicule de EA cu doze moderate, aproape de doza legal acceptată de sterilizare (25 kGy), astfel încât să se obțină hidrogeluri cu proprietăți de gonflare și reologice optime. Pe măsură ce crește numărul de puncte de reticulare, crește și valoarea modulilor (G'), iar valorile parametrilor M_c și ξ scad, ceea ce indică formarea unui hidrogel cu structură densă. Pentru a produce un hidrogel superabsorbant din collagen și PVP cu stabilitate demonstrată în PBS la 37°C timp de cel puțin 48 de ore și un grad de gonflare de peste 2000%, masa moleculară medie dintre două puncte de reticulare (M_c) trebuie să fie cuprinsă între 60 și 66 $\text{kg} \cdot \text{mol}^{-1}$, iar mărimea ochiului de rețea (ξ) să fie (53–54) nm. Rezultatele indică faptul că parametrii de rețea ai hidrogelului 3_C-PVP_NMBA 0,5% pot fi controlați prin varierea dozei de iradiere, ceea ce nu s-a observat pentru hidrogelurile preparate cu (1–2)% NMBA.

Tabelul 6.7. Valori experimentale pentru G' , G'' , M_c , V_e și ξ [26]

Doza (kGy)	3_C-PVP_NMBA 0,5%				
	$\bar{G}'$ (kPa)	$\bar{G}''$ (kPa)	M_c ($\text{kg} \cdot \text{mol}^{-1}$)	V_e ($\text{mol} \cdot \text{m}^{-3}$)	ξ (nm)
5	1,8	0,13	71	14,14	59
7,5	3,2	0,51	45	22,14	47
10	2,8	0,52	60	17,14	53
12,5	2,5	0,56	66	15,55	54
25	7,8	1,03	24	41,50	27
40	8,4	1,51	25	40,10	26

• Analiza FTIR

Pentru hidrogelul 3_C-PVP NMBA 0,5% iradiat cu doze de (5-40) kGy din spectrele FTIR (figura. 6.6) s-a observat că intensitatea benzii de amidă II a fost păstrată când hidrogelul a fost reticulat cu 25 kGy. Banda de amidă I s-a deplasat la 1668 cm^{-1} (spre numere de undă mai mari), dar intensitatea corespunzătoare acestei benzi a fost păstrată; în regiunea $(3700-2700) \text{ cm}^{-1}$ intensitatea benzilor a scăzut, iar picul caracteristic a fost deplasat de la 3300 cm^{-1} la 3360 cm^{-1} ; deplasarea picurilor spre numere de undă mai mari poate fi asociată cu scindarea lanțului rețelei de hidrogel dacă amestecul polimeric este expus la doze mai mari de 25 kGy.

• Microscopie electronică de baleiaj (SEM)

Structura hidrogelurilor a variat în funcție de doza de iradiere, prezentând o formă mai compactă la doze mici de iradiere și structură macroporoasă la doze mari de iradiere. Cu creșterea dozei de iradiere, la 25 kGy și 40 kGy, structura hidrogelului are un aspect macroporos cu pori mari (circa $50 \mu\text{m}$ diametru). La toate dozele de iradiere, la mărimi foarte mari ale imaginii, au fost identificate formațiuni cristaline interconectate care aderă pe suprafața macroporoasă a hidrogelului. Aceste formațiuni cristaline pot proveni din PBS care a fost folosit pentru gonflarea hidrogelurilor. Pentru hidrogelul reticulat cu doza de 10 kGy se distinge o structură poroasă bine definită cu pori interconectați de dimensiuni variabile.

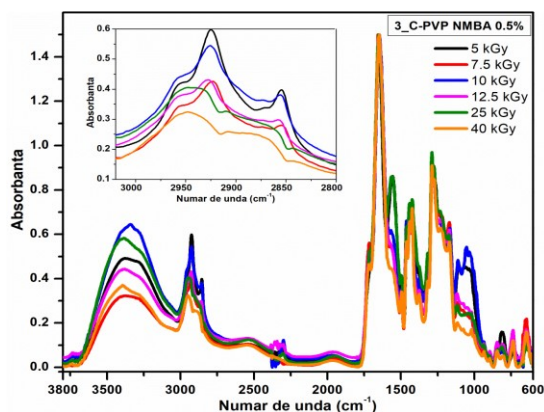


Figura 6.6. Spectrele FTIR pentru hidrogelurile de 3_C-PVP_NMBA 0,5%

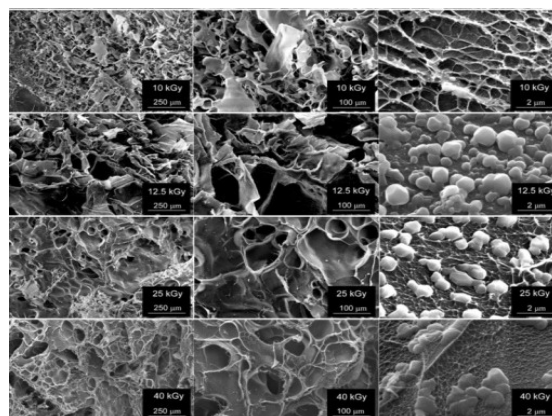


Figura 6.7. Imaginile SEM pentru hidrogelurile de C-PVP reticulate cu 10 kGy și 40 kGy [26]

CAPITOLUL 7. HIDROGELURI TRICOMPONENTE OBTINUTE PRIN RETICULARE CU FASCICULE DE ELECTRONI ACCELERAȚI ÎN ATMOSFERĂ INERTĂ DE ARGON

În acest capitol se prezintă obținerea de hidrogeluri superabsorbante tricomponente (colagen, PVP și polietilenoxid, PEO), atât din punct de vedere al preparării, cât și al caracterizării fizico-chimice. Figura 7.1 pune în evidență elasticitatea bună și păstrarea formei pentru ambele tipuri de hidrogeluri, cu și fără PEO. Scopul studiului a fost obținerea unui hidrogel cu proprietăți elastice crescute și stabilitate prelungită în medii fiziologice.

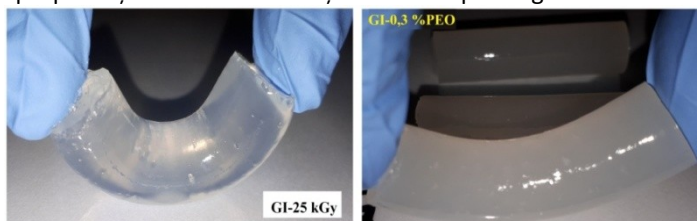


Figura 7.1. Aspectul hidrogelurilor cu și fără PEO după scoaterea din recipientele în care au fost iradiate

7.1. Caracterizarea hidrogelurilor obținute în atmosferă inertă

• Analiza sol-gel

Fracția de gel G(%) scade cu doza de iradiere pentru hidrogelul fără PEO (figura 7.2). La doza maximă de 25 kGy, scăderea este până la 77%. Pentru hidrogelul cu PEO, G(%) crește cu doza de iradiere, până la 84%. Pentru hidrogelul fără PEO, G(X) și G(S) cresc cu creșterea dozei, iar pentru hidrogelul cu PEO, G(X) și G(S), nu prezintă dependență de doza de iradiere. În literatura de specialitate [27] se arată că pentru materialele care prezintă un raport G(S):G(X) < 1, reacția de reticulare este favorizată, iar dacă raportul G(S):G(X) > 1, sunt favorizate procesele de degradare. Din valorile acestui raport (tabelul 7.1), reiese că pentru produsul fără PEO, sunt predominante procesele de reticulare, iar pentru hidrogelul cu PEO, există o ușoară tendință spre reacțiile de degradare.

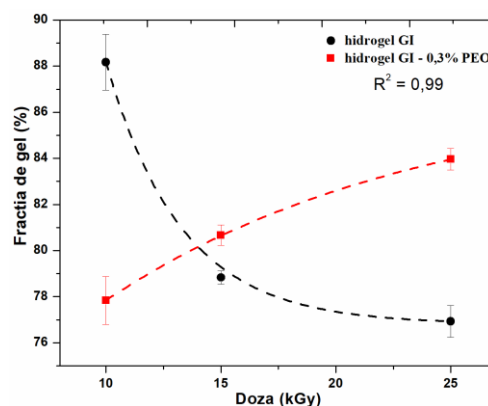


Figura 7.2. Variația fracției de gel cu doza absorbită

Tabelul 7.1. Randamentele radio-chimice de reticulare G(X) și degradare G(S)

Cod probă	G(X) $\mu\text{mol J}^{-1}$			G(S) $\mu\text{mol J}^{-1}$			G(S):G(X)
	Doza de iradiere (kGy)						
	10	15	25	10	15	25	
GI	0,44	0,46	0,68	0,38	0,40	0,58	0,85-0,87
GI – 0,3 % PEO	0,80	0,64	1,01	0,87	0,69	1,11	1,08-1,09

• Gradul de gonflare și stabilitatea hidrogelurilor în medii fiziologice

Gradul de gonflare și stabilitatea structurală a hidrogelului sunt două caracteristici esențiale pentru utilizarea lor în ingineria tisulară. Stabilitatea și capacitatea de gonflare a hidrogelurilor cu și fără PEO au fost studiate în apă deionizată și soluții tampon fosfat salin (PBS) care imită starea fiziologică (pH, osmolaritatea și concentrația ionilor) a corpului uman.

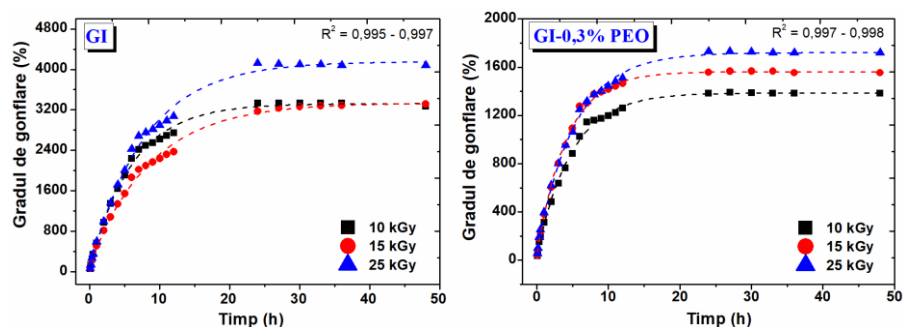


Figura 7.3. Gradul de gonflare în apă deionizată (37°C) - hidrogel GI

Pentru hidrogelul fără PEO, GG(%) obținut la 25 kGy, are valoarea de 4000%, iar pentru cel cu 0,3% PEO, este de 1600% (aproximativ de 2,5 ori mai mic), ceea ce arată că prin creșterea concentrației polimerilor în compoziția hidrogelurilor și creșterea densității de reticulare, rețeaua macromoleculară a hidrogelului devine tot mai densă și este împiedicată difuzia moleculelor de apă în mediul de gonflare. Echilibrul la gonflare se atinge după aproximativ 16 ore, iar forma fizică este stabilă până la aproximativ 50 de ore. Pentru utilizarea potențială a acestor hidrogeluri ca pansamente pentru vindecarea rapidă a rănilor de la nivelul pielii, s-a testat stabilitatea acestuia în diverse medii care simulează pH-ul pielii sănătoase și în prezența unei răni infectate. În cazul unei răni se formează așa numitul „exudat” format din nutrienți, electroliți, substanțe inflamatorii, leucocite, proteine care în prezența hidrogelului este absorbit prin procesul de gonflare, ducând la vindecare. Folosirea unui hidrogel (pansament) inadecvat nu exclude riscul de infectare și de cronicizare a răni. Determinările de gonflare și stabilitate pentru hidrogelurile sintetizate s-au realizat în soluții cu pH = 5,4 (piele sănătoasă) și pH = 9,4 (rană infectată) [28].

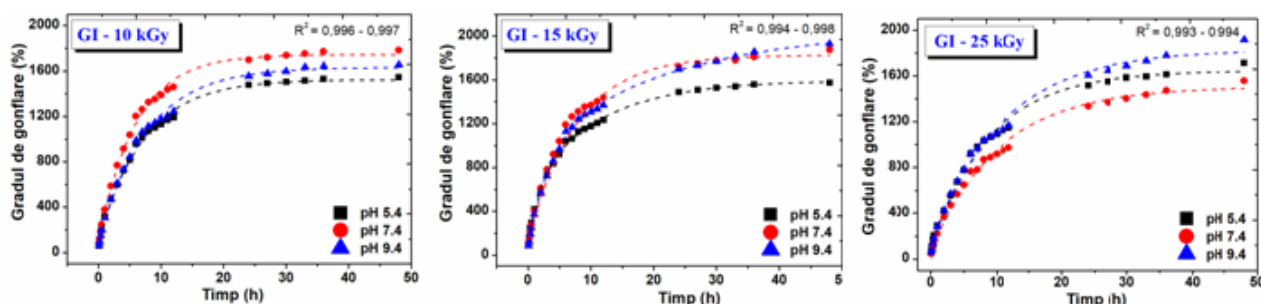


Figura 7.4. Gradul de gonflare în funcție de timp și pH (37°C)

În cazul determinărilor efectuate în soluții cu pH (5,4 – 9,4), gradul de gonflare a scăzut la aproximativ 1750%, se păstrează stabilitatea și timpul de atingere al echilibrului. Această constatare indică utilizarea acestor hidrogeluri în obținerea unor pansamente destinate vindecării unor răni mai mult sau mai puțin infectate. În ceea ce privește variația gradului de gonflare în timp și în raport cu pH-ul, nu există o dependență evidentă, dar echilibrul de gonflare este aproape constant (1650–1750) %.

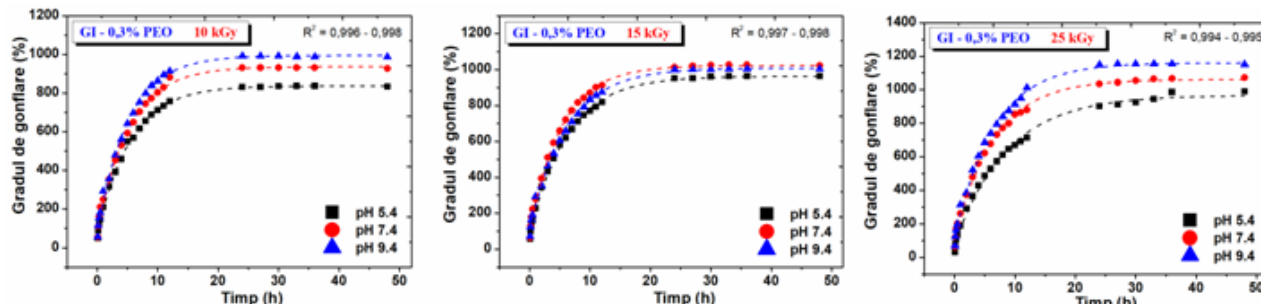


Figura 7.5. Gradul de gonflare în funcție de timp și pH (37°C)

Adăugarea de PEO, scade GG% la echilibru, indiferent de pH și de doză (figura 7.8). De exemplu, pentru hidrogelul obținut cu doza de 25 kGy, GG% este de aproximativ 1150%, ceea ce înseamnă că 1 g de hidrogel uscat, absoarbe aproximativ 12 g de lichid similar fluidelor fiziologice. Din reprezentarea grafică se mai observă că pentru mediul neutru și bazic, GG% la echilibru este mai mare decât cel corespunzător în mediu acid. Aceasta se datorează activării mecanismelor de deprotonare a grupărilor donoare de protoni (NH, COOH, OH), ca o consecință a dezintegrării punctelor de reticulare inter-moleculare sau intra-moleculare în mediu bazic, ceea ce duce în final și la creșterea dimensiunii ochiurilor de rețea din structura hidrogelului [29]. Cea mai importantă interacție se produce prin intermediul legăturilor de H formate în urma schimbului de protoni de la grupările donoare spre cele acceptoare. De exemplu, PVP și PEO sunt polimeri acceptori de protoni și formează legături puternice de H cu polimerii donori de protoni cum sunt colagenul și AA, favorizând asocierea polimerilor componenți prin formarea de legături chimice stabile, crescând stabilitatea structurală a hidrogelului [30, 31].

- **Cinetica de gonflare în apă deionizată**

Procesul de gonflare al unui hidrogel constă într-o tranziție *solid* → *lichid*, fără dizolvarea sau disocierea hidrogelului în mediul apos. Lichidul pătrunde în rețeaua polimerului prin difuzie, ducând la gonflarea acestuia prin diferite mecanisme. În difuzia de tip Fickian, lanțurile polimerice din hidrogel au un grad de mobilitate și relaxare ridicat, ceea ce face ca apa să pătrundă mai ușor în rețeaua relaxată ($n = 0,50$). În difuzia de tip ne-Fickiană, procesul de difuzie este foarte rapid în comparație cu procesele de relaxare a lanțurilor ($0,50 < n < 1$). În acest caz, lanțurile polimerice din hidrogel nu sunt suficient de mobile, astfel încât să permită o difuzie rapidă a apei în structura hidrogelului. Un alt caz de difuzie întâlnit, este difuzia de tip III sau anormală care are loc atunci când rata de difuzie a apei este aproximativ egală cu rata de relaxare [32]. Pe baza acestor considerente pentru hidrogelurile preparate s-au studiat mecanismele de difuzie atât în apă deionizată, cât și în condiții de pH diferit.

Tabelul 7.2. Parametri de difuzie – hidrogel fără PEO în apă deionizată

Doza (kGy)	Parametri de difuzie, I		Parametri de difuzie, II		Parametri de difuzie, III	
	n	R ²	n	R ²	n	R ²
10	0,62	0,997	0,68	0,989	0,23	0,989
15	0,59	0,998	0,72	0,988	0,30	0,998
25	0,55	0,996	0,78	0,980	0,27	0,980

Din tabelul 7.2 se observă că în intervalul de timp (5-180) minute, $n > 0,5$ ceea ce înseamnă că difuzia este caracterizată de un mecanism ne-Fickian și scade cu doza, fiind minimă la 25 kGy; în intervalul de timp (240-420) minute, $n > 0,5$, deci este prezent tot un mecanism ne-Fickian, dar n , crește cu doza, fiind maximă la 25 kGy, ca urmare a relaxării lanțurilor polimerice și probabil hidratării suficiente a punctelor de reticulare formate prin iradiere; în intervalul de timp (480-720) minute, $n < 0,5$, difuzie de tip pseudo-Fickian și semnifică că difuzia este redusă ca urmare a atingerii echilibrului [33] și nu există dependență cu doza de iradiere și în bună aproximație n este constant.

Tabelul 7.3. Parametri de difuzie – hidrogel GI-0,3% PEO în apă deionizată

Doza (kGy)	Parametri de difuzie, I		Parametri de difuzie, II		Parametri de difuzie, III	
	n	R ²	n	R ²	n	R ²
10	0,45	0,982	0,76	0,998	0,15	0,949
15	0,50	0,982	0,78	0,996	0,22	0,898
25	0,50	0,982	0,72	0,994	0,26	0,992

Din tabelul 7.3 se observă că în intervalul (5-150) minute, $n < 0,5$, mecanism Fickian, n crește foarte puțin de la doza de 10 kGy la doza de 15 kGy și apoi rămâne constant; în intervalul (180-450) minute, $n > 0,5$, mecanism ne-Fickian, n nu are o dependență clară de doză și în bună aproximație poate fi considerat constant; în intervalul (480-720) minute, $n < 0,5$, mecanism pseudo-Fickian. Adăugarea de PEO crește gradul de mobilitate și relaxare al lanțurilor polimerice din hidrogel, ceea ce conduce la o difuzie îmbunătățită. În figura 7.6 se prezintă curbele cinetice de gonflare pentru hidrogelul GI în soluții tampon cu pH = 5,4 – 9,4.

Din diagrame se observă că în intervalul de pH (5,4 – 9,4) și intervalul de doză (10–25) kGy, difuzia are loc în două trepte, după un proces pseudo-Fickian sau Fickian. Pentru doza de 15 kGy, în intervalul de pH (7,4 – 9,4), deci în mediu neutru și slab alcalin, n este ușor mai mare de 0,5, indicând un mecanism ne-Fickian. Pentru hidrogelul preparat cu 25 kGy, în intervalul de (5 – 120) minute difuzia decurge pseudo-Fickian, iar în intervalul (180 – 480) min, difuzia este Fickiană. Procesul de gonflare al hidrogelurilor este dependent de contribuția mediului de difuzie și relaxarea lanțului polimeric.

În hidrogelurile care conțin grupări funcționale ionizabile, au loc repulsii electrostatice, ceea ce duce la extinderea lanțurilor care afectează relaxarea lanțurilor macromoleculare. Creșterea gradului de reticulare nu modifică semnificativ ionizarea grupelor funcționale, ceea ce înseamnă că relaxarea lanțurilor macromoleculare este redusă și parametrul n , este scăzut [34]. În figura 7.7 sunt prezentate curbele cinetice de gonflare pentru hidrogelul GI-0,3 % PEO. Se observă că pentru acest hidrogel, în intervalul de pH (5,4 – 9,4), mecanismul de difuzie decurge în două etape marcate de timp. Indiferent de doză, cele două etape decurg după un mecanism ne-Fickian. În mediu slab acid și neutru, (n) crește cu doza de iradiere pentru prima etapă și scade pentru a doua etapă. Pentru mediu alcalin, (n) scade cu doza pentru prima etapă și rămâne constant pentru etapa a doua.

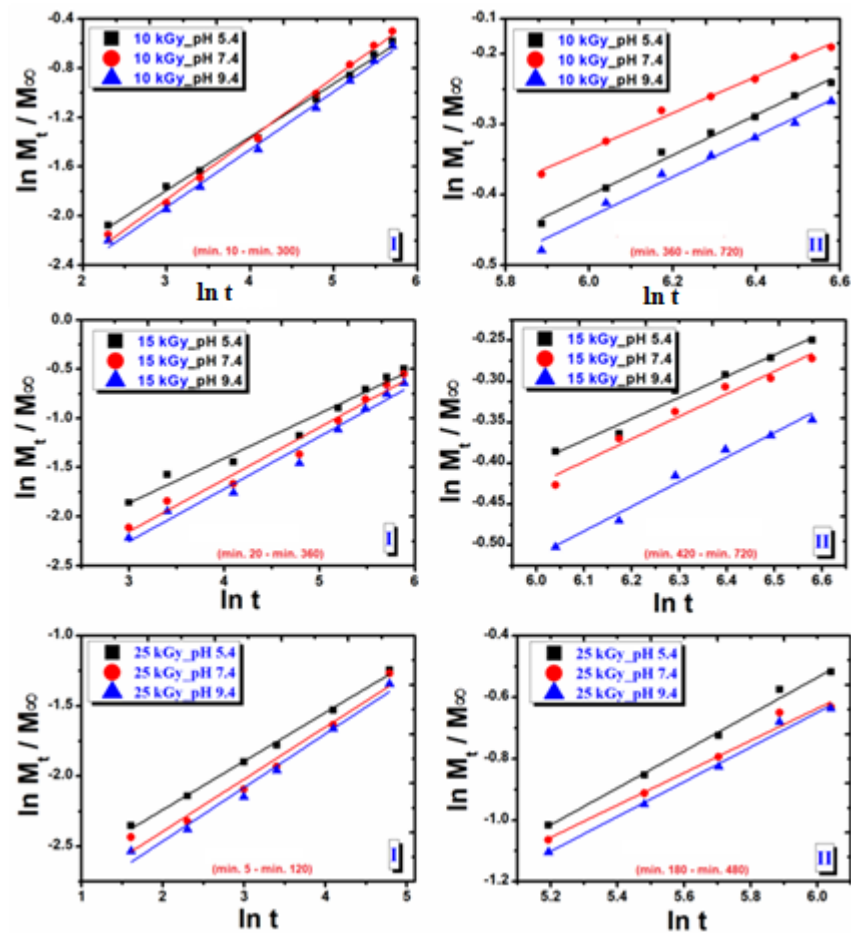


Figura 7.6. Curbele cinetice de gonflare pentru hidrogelul GI în soluții cu pH = 5,4 – 9,4

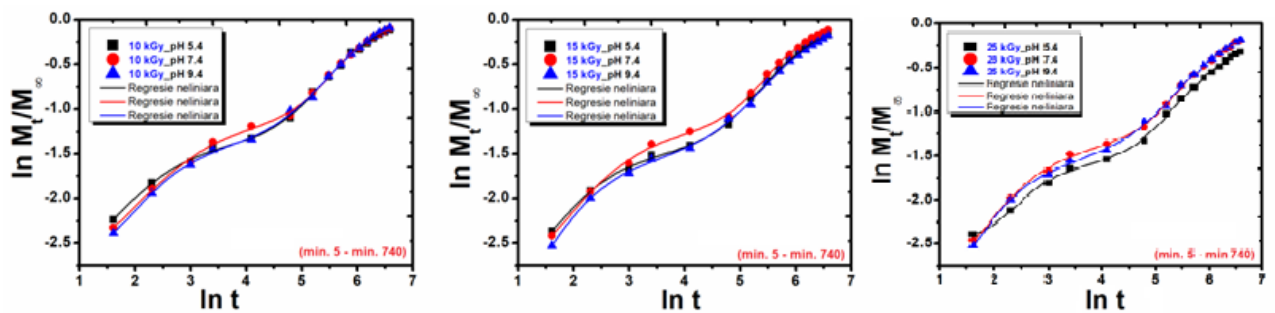


Figura 7.7. Curbele cinetice de gonflare - hidrogelul GI-0,3% PEO în soluții tampon cu pH = 5,4 – 9,4

• Analiza reologică

Comportamentul reologic al hidrogelurilor preparate fără adăugare de PEO se prezintă în figurile 7.8 și 7.9 Se observă că odată cu creșterea dozei de iradiere are loc creșterea modului G' (1600 – 6000) Pa și scăderea modului G'' (173 – 60) Pa. Doza de 25 kGy (doza de sterilizare legal acceptată), mărește de aproximativ 4 ori valoarea lui G' față de valoarea lui la doza de 10 kGy.

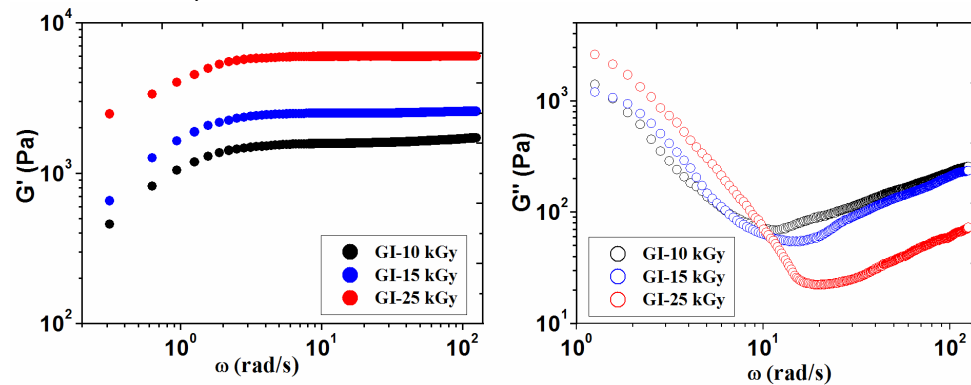


Figura 7.8. Variația lui G' și G'' în funcție de frecvența unghiulară (ω) și doza absorbită - hidrogelul preparat fără PEO

Din relația dintre modulii G' și G'' se poate concluziona că hidrogelul este elastic când este obținut cu doze mari (25 kGy) în detrimentul viscozității acestuia. La nivel molecular, o comportare reologică predominant elastică, ($G' > G''$), este asociată cu schimbări rapide și reversibile ale lungimii, formei sau orientării lanțurilor care apar atunci când este aplicată o forță pe un lanț polimeric. Viscositatea crescută este dată de procese lente, ireversibile de disipare a energiei, care apar ca urmare a mișcării macromoleculelor [35].

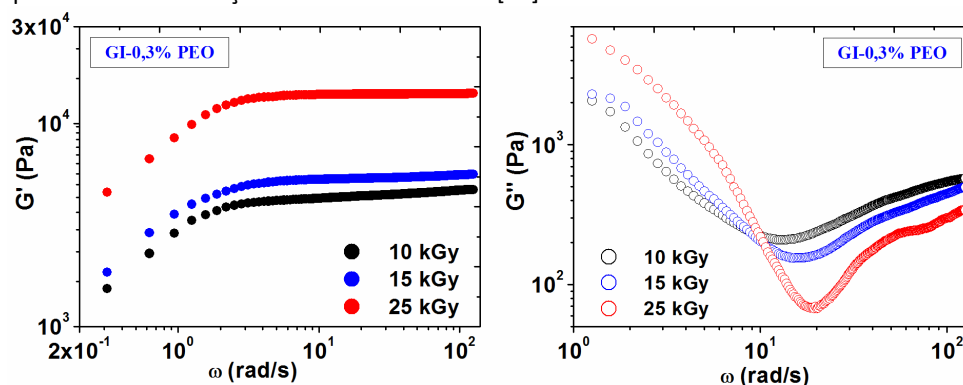


Figura 7.9. Variația lui G' și G'' în funcție de frecvența unghiulară (ω) și doza absorbită - hidrogelul preparat cu PEO

Din punct de vedere fizic, lanțurile de PEO rămân prinse pe lanțurile principale ale polimerilor constituenți și acționează ca un agent de reticulare fizic [36]. Prin adăugarea 0,3% PEO în compoziția hidrogelului, modulul de elasticitate al hidrogelului a crescut de 3 ori, față de cel fără PEO și este cuprins între (4500 – 14000) Pa. Pentru aplicații potențiale de vindecare a țesuturilor moi, modulul de elasticitate al unei matrici polimerice sub forma de hidrogel trebuie să fie cuprins între ($10^3 - 10^4$) Pa [37]. Pentru aplicații care vizează vindecarea rapidă a leziunilor cutanate un astfel de pansament trebuie să aibă caracteristici reologice similare cu cele ale pielii și dermei umane, care are un modul de elasticitate (G') cuprins în intervalul (500 – 1000) Pa [25].

• Densitatea de reticulare (V_e)

Structura rețelei unui hidrogel superabsorbant se caracterizează printr-o elasticitate ridicată și o capacitate a porilor să se extindă într-un mediu apos de (150 – 1500) ori mai mare decât dimensiunea lor în stare uscată. Dimensiunea porilor este factorul major care controlează gradul de gonflare al hidrogelurilor, iar gradul de gonflare este legat de densitatea de reticulare și tipul grupărilor funcționale imobilizate pe lanțul polimerilor [32]. În tabelele 7.4 și 7.5 se prezintă valorile experimentale determinate pentru parametrii care descriu structura macromoleculară a hidrogelurilor GI și GI-0,3% PEO. Pentru determinarea parametrilor caracteristici structurii reticulate a hidrogelurilor s-au utilizat valorile modulelor de elasticitate.

Tabelul 7.4. Valori experimentale G' , G'' , M_c , V_e și ξ (hidrogel GI)

Doza (kGy)	$\bar{G}'$ (Pa)	$\bar{G}''$ (Pa)	M_c (kg mol^{-1})	V_e (mol m^{-3})	ξ (nm)	ρ (kg m^{-3})	$(v)_{2,r}^{2/3}$	$(v)_{2,s}^{1/3}$
10	1643	174	113	8,84	60	1001	0,2605	0,2873
15	2536	154	72	13,89	50	1005	0,2605	0,2769
25	5977	60	30	33,75	33	997	0,2644	0,2709

Tabelul 7.5. Valori experimentale G' , G'' , M_c , V_e și ξ (hidrogel GI-0,3% PEO)

Doza (kGy)	$\bar{G}'$ (Pa)	$\bar{G}''$ (Pa)	M_c (kg mol^{-1})	V_e (mol m^{-3})	ξ (nm)	ρ (kg m^{-3})	$(v)_{2,r}^{2/3}$	$(v)_{2,s}^{1/3}$
10	4530	452	61	16,38	32	1003	0,2802	0,3968
15	5447	382	51	19,56	29	1004	0,2795	0,4000
25	14 000	248	19	51,73	19	1007	0,2826	0,3837

Se observă că M_c și ξ , scad cu creșterea dozei de iradiere în timp ce densitatea de reticulare, crește sugerând o reticulare mai puternică pentru hidrogelurile reticulate cu 25 kGy. Valorile parametrilor de structură aduc informații importante în ceea ce privește utilizarea hidrogelurilor și ajută la optimizarea proprietăților pentru un anumit tip de aplicație, cum ar fi: pansamente sau sisteme de eliberare controlată a unor medicamente. De asemenea, evaluarea acestora în funcție de doza de radiație permite stabilirea cu certitudine dacă aceste tipuri de sisteme pot fi obținute la o doză de iradiere care să asigure și sterilizarea hidrogelului. Pentru fiecare dintre cele două sisteme (cu și fără PEO), se observă că la doza de 25 kGy, valorile modulelor G' sunt mari și sunt similare cu cei caracteristici unor țesuturi moi.

• Analiza FTIR

Compoziția hidrogelurilor GI și GI – 0,3% a fost evaluată prin spectroscopie FT-IR, prin comparație cu spectrele FT-IR ale polimerilor componenți singuri.

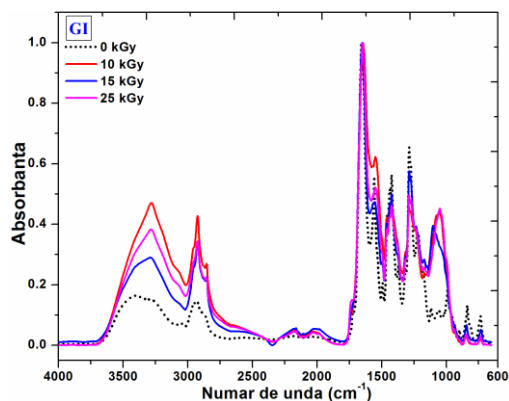


Figura 7.10. Spectrele FT-IR hidrogel GI

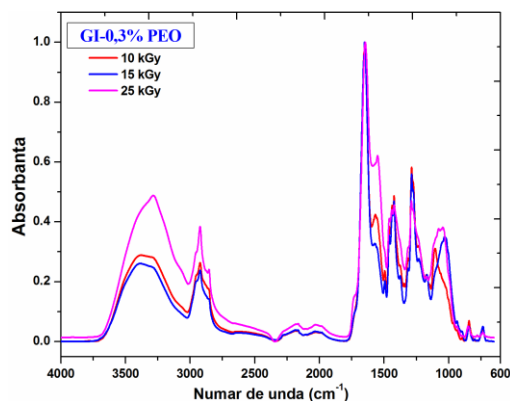


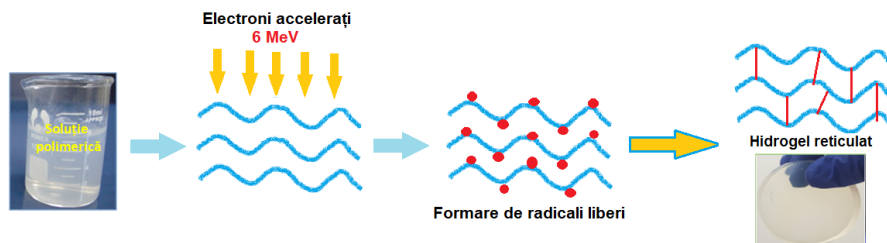
Figura 7.11. Spectrele FT-IR hidrogel GI-0,3% PEO

Pentru hidrogelul GI din spectrele FT-IR (figura 7.10) s-a observat că în intervalul $(3700-2700) \text{ cm}^{-1}$, a crescut intensitatea picului maxim și s-a deplasat spre numere de undă mai mari, de la 3290 cm^{-1} (10 kGy), la 3324 cm^{-1} (15 kGy). După iradierea cu 25 kGy, are loc o deplasare spre numere de undă mai mici la 3302 cm^{-1} ; deplasarea spre numere de undă mai mari se datorează descreșterii lungimii legăturilor chimice ca o consecință a creșterii interacțiilor intra- și inter-moleculare prin legături de H. Banda de amidă III (1290 cm^{-1}) își schimbă poziția spre numere de undă mai mici cu aproximativ 20 cm^{-1} și scade ușor în intensitate cu creșterea dozei. Această bandă este caracteristică proteinelor cum este collagenul și oferă informații despre structura secundară a acestora. La 25 kGy apare o nouă bandă la 1053 cm^{-1} care este asociată cu introducerea unor grupări C–OH specifice alcoolilor primari, ca o consecință a proceselor oxidative declanșate la această doză de iradiere [17].

Din spectrele FT-IR înregistrate pentru hidrogelul GI-0,3% PEO (figura 7.18) s-au identificat următoarele picuri caracteristice și care au fost atribuite după cum urmează: în intervalul $(3700 - 2700) \text{ cm}^{-1}$ benzile de absorbție devin largi și crește intensitatea la doza de 25 kGy; picul maxim este deplasat spre de numere de undă mai mici de la 3352 cm^{-1} (10 kGy) până la 3311 cm^{-1} (25 kGy); benzile caracteristice collagenului își păstrează poziția; după iradierea cu 15 kGy și 25 kGy are loc deplasarea benzii de la 1104 cm^{-1} la 1046 cm^{-1} și este asociată cu apariția unor grupări OH care aparțin unui alcool primar, probabil datorită unei reacții de oxidare, care are loc fără ruperea legăturilor C-C și transformarea grupărilor OH secundare în cetone; se observă ca după iradierea cu 15 și 25 kGy, apare un umăr de intensitate redusă în spectrul FT-IR la 1735 cm^{-1} .

CAPITOLUL 8. EFECTUL CONCENTRAȚIEI DE PEO ASUPRA HIDROGELURILOR SUPERABSORBANTE OBTINUTE DIN COLAGEN ȘI PVP PRIN RETICULARE CU ELECTRONI ACCELERAȚI

În acest capitol s-au obținut hidrogeluri cu proprietăți superabsorbante pornind de la rețetele de preparare optimizate anterior. Cum pentru rețetele de hidrogeluri preparate anterior, cele mai bune rezultate s-au obținut în domeniul de doze (7,5 – 12,5) kGy, doze de iradiere insuficiente pentru asigurarea concomitentă a reacției de reticulare, dar și a sterilizării produsului final, s-a considerat necesară o modificare a rețetei care să permită iradierea cu doze mai mari și atingerea celor două deziderate: reticulare și sterilizare. Pentru ilustrarea procesului de reticulare s-a realizat schema 8.1 în care se prezintă principiul de bază al reacției de reticulare inițiată sub acțiunea EA. Prin iradierea unei soluții apoase polimerice se formează radicali liberi pe lanțurile polimerilor în urma procesului de radioliză, iar în urma reacțiilor de recombinare dintre macroradicali se formează un material solid cu structură compactă.



Schema 8.1. Schema generală de obținere a hidrogelurilor prin iradiere

8.1. Caracterizarea hidrogelurilor de collagen/PVP/PEO

• Analiza sol-gel

G(%) crește cu creșterea dozei de iradiere și scade cu creșterea concentrației de PEO, domeniul de concentrație recomandat fiind (0,2 – 0,5)%. Cu cât concentrația polimerilor este mai mare, sistemul polimeric are o vâscozitate mai mare și implică o mobilitate redusă a macroradicalilor rezultați după iradiere. Creșterea concentrației de PEO în aceste sisteme peste 0,5% nu favorizează procesele de reticulare, de asemenea la concentrații sub 0,2% PEO, reticularea nu predomină.

Tabelul 8.3. Randamentele radio-chimice de reticulare G(X) și degradare G(S)

Cod probă	G(X) $\mu\text{mol J}^{-1}$			G(S) $\mu\text{mol J}^{-1}$			G(S):G(X) (25 kGy)
	Doza de iradiere (kGy)						
	10	15	25	10	15	25	
GI – 1% PEO	0,22	0,20	0,36	0,18	0,17	0,30	0,83
GI – 0,5% PEO	0,41	0,48	0,65	0,30	0,36	0,48	0,74
GI – 0,25% PEO	0,42	0,45	0,84	0,07	0,08	0,15	0,17
GI – 0,1% PEO	0,26	0,26	0,34	0,37	0,37	0,48	1,41

Pentru sistemele preparate cu (0,25 – 0,5)% PEO, G(X) și G(S) cresc cu doza și G(X) > G(S), ceea ce pune în evidență predominarea proceselor de reticulare, în detrimentul celor de descompunere, în schimb în sistemele preparate cu 0,1 % PEO, G(S) > G(X) ceea ce pune în evidență predominarea proceselor de degradare. Pentru hidrogelurile preparate cu 0,3% PEO în atmosferă inertă de Ar, G(X) $\approx$ G(S), (capitolul 7), în acest caz s-a stabilit că operații succesive de centrifugare → degazare → vidare sunt suficiente pentru obținerea unor hidrogeluri calitativ superioare cu G(X) $\gg$ G(S), astfel încât să se obțină un hidrogel cu proprietăți controlate prin iradiere cu fascicule de electroni accelerați. De obicei în practică sunt întâlnite următoarele cazuri: G(X) $\gg$ G(S), masa moleculară crește continuu datorită legăturilor reticulate continuu; G(X) $\geq$ G(S), G(S) la sfârșitul reacției va egala G(X) și masa moleculară va înregistra un punct de inflexiune, iar reacția generală va decurge de la reticulare → degradare; G(X) $\ll$ G(S), degradarea are loc continuu [27].

- **Analiza reologică**

Indiferent de concentrația de PEO adăugată în fiecare sistem, modulul G' a crescut cu doza de iradiere și este constant în intervalul de frecvență unghiulară investigat. La doza de iradiere de 25 kGy, modulul G' a avut valori cuprinse între (3241-9816) Pa și depinde de concentrația de PEO adăugată, având cea mai mare valoare la 0,25% PEO. Modulul G' crește în funcție de doza de iradiere, dar la concentrații mai mari de 0,35% PEO introduse în sistem, are loc scăderea bruscă a acestui parametru. În acest caz, o concentrație de 0,35% PEO, ar putea fi considerată optimă, pentru îmbunătățirea semnificativă a proprietăților elastice a unor astfel de sisteme. Pentru toate probele pe tot domeniul de frecvență studiat, G' este mai mare decât G'', ceea ce arată că hidrogelurile prezintă un comportament predominant elastic specific materialelor solide cu proprietăți elastice [38].

- **Gradul de gonflare și verificarea stabilității hidrogelurilor în medii fiziologice simulate**

În figura 8.2 se prezintă variația gradului de gonflare în apă deionizată la 37°C în funcție de timpul de imersare și doza de iradiere. Gradul de gonflare al hidrogelurilor preparate cu diverse concentrații de PEO, depinde de doza de iradiere și de compoziția lor, în general crește cu doza de iradiere și scade cu aceasta la concentrații de PEO, fie crescute, fie reduse. Spre exemplu, hidrogelurile preparate cu (0,5-1)% PEO au prezentat un grad de gonflare cuprins în intervalul (3000 – 7100)%, ceea ce înseamnă că aceste hidrogeluri sunt capabile să înglobeze în structura lor o cantitate de $\sim$ (30 – 71) g apă/g hidrogel. Pentru hidrogelurile preparate cu 0,25% PEO, respectiv 0,1%, gradul de gonflare este cuprins între (1500 – 5500)%, ceea ce înseamnă că aceste geluri înglobează o cantitate mai mică de apă, de $\sim$ (15 – 55) g apă/g hidrogel.

GG(%) determinat în soluții cu pH diferit se reduce în comparație cu GG(%) determinat în apă deionizată și este în toate cazurile mai mare în condiții de pH neutru. În soluții de pH diferit, hidrogelurile investigate au prezentat stabilitate de peste 48 ore și au atins echilibrul după 8 – 10 ore. Toate hidrogelurile au o capacitate de absorbție a lichidelor în domeniul de pH = 5,4 – 9,4 de $\sim$ (10-20) g lichid/g hidrogel. Gonflarea este favorabilă în mediu slab acid pentru hidrogelul produs cu 25 kGy.

Dacă concentrația de PEO se reduce și mai mult, gonflarea este crescută în mediu neutru și slab bazic. În acest caz, hidrogelurile ating echilibrul mult mai repede, comparativ cu celelalte sisteme, adică sub 6 ore, în mediu slab acid și neutru.

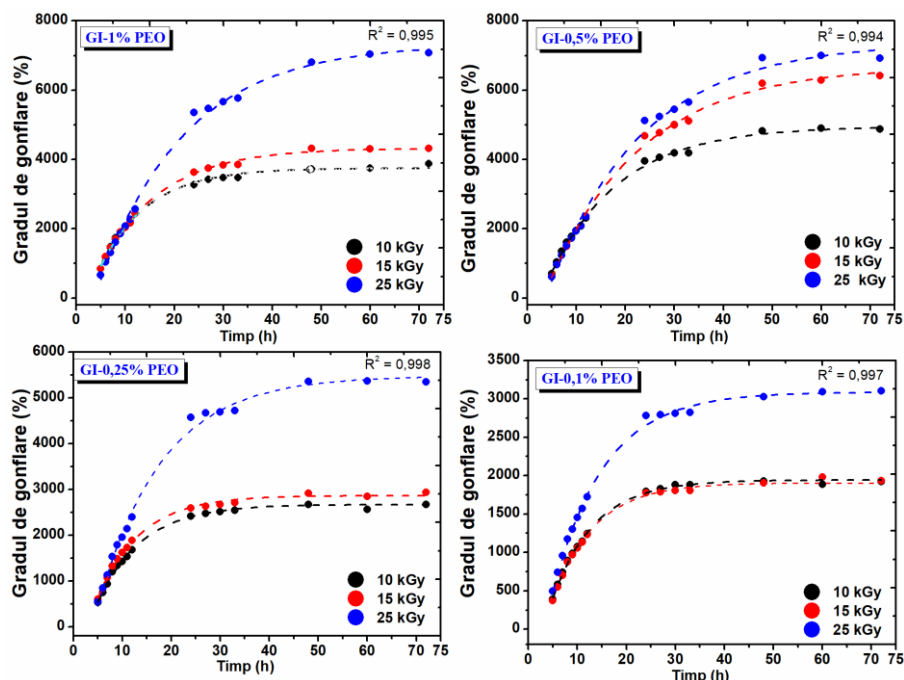


Figura 8.2. Gradul de gonflare în apă deionizată (hidrogeluri preparate cu (0,1-1)% PEO

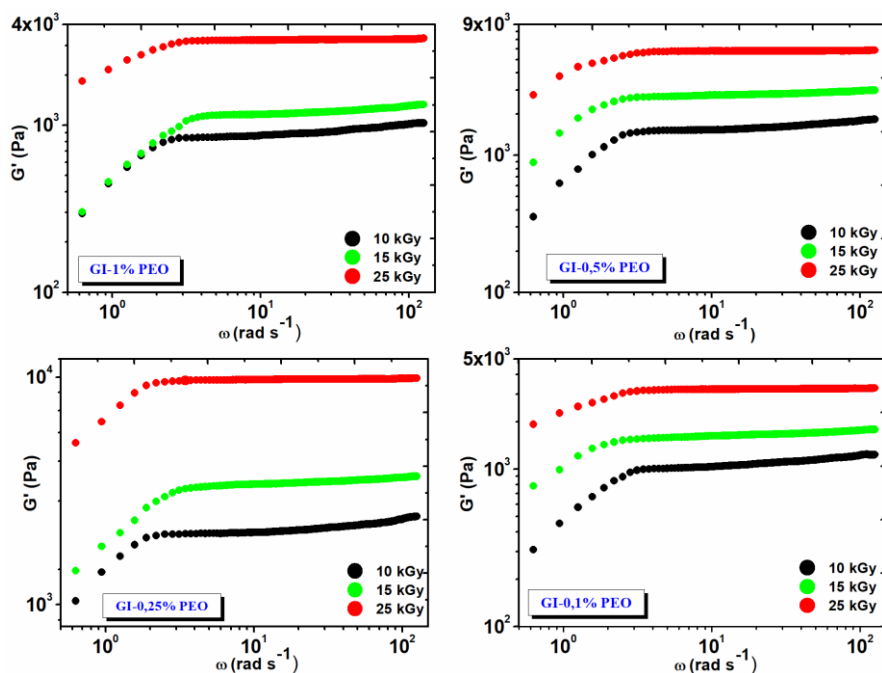


Figura 8.3. Variația lui G' în funcție de frecvența unghiulară (ω) și doza absorbită

• Caracterizarea structurii

Parametrul M_c (masa moleculară dintre două puncte de reticulare), scade cu creșterea dozei de iradiere pentru compozițiile (0,25 – 1) % PEO, iar densitatea de reticulare (V_e), crește cu doza de iradiere, fiind maximă la 25 kGy pentru sistemul preparat cu 0,25% PEO. Parametrul ξ , scade cu doza de iradiere pentru toate concentrațiile.

Tabelul 8.5. Valori experimentale pentru G' , G'' , M_c , V_e și ξ

Hidrogel GI-1% PEO								
Doza (kGy)	$\bar{G}''$ (Pa)	$\bar{G}'$ (Pa)	M_c (kg mol ⁻¹)	V_e (mol m ⁻³)	ξ (nm)	ρ (kg m ⁻³)	$(v)_{2,r}^{2/3}$	$(v)_{2,s}^{1/3}$
10	937	187	228,54	0,45	72	1033	0,2419	0,3454
15	1253	184	163,95	0,62	63	1028	0,2412	0,3338
25	3260	85	54,98	1,87	42	1028	0,2432	0,2889
Hidrogel GI-0,5% PEO								
Doza (kGy)	$\bar{G}''$ (Pa)	$\bar{G}'$ (Pa)	M_c (kg mol ⁻¹)	V_e (mol m ⁻³)	ξ (nm)	ρ (kg m ⁻³)	$(v)_{2,r}^{2/3}$	$(v)_{2,s}^{1/3}$
10	1700	300	122,18	0,85	58	1046	0,2573	0,3113
15	2876	270	68,98	1,51	46	1037	0,2591	0,2978
25	5790	117	30,82	3,36	34	1034	0,2593	0,2685

Hidrogel GI-0,25% PEO								
Doza (kGy)	$\bar{G}''$ (Pa)	$\bar{G}''$ (Pa)	M_c (kg mol ⁻¹)	V_e (mol m ⁻³)	ξ (nm)	ρ (kg m ⁻³)	$(v)_{2,r}^{2/3}$	$(v)_{2,s}^{1/3}$
10	2267	332	119,64	0,86	45	1033	0,2691	0,3936
15	3452	309	73,83	1,40	38	1036	0,2671	0,3715
25	9816	207	23,73	4,36	24	1035	0,2678	0,3390

Hidrogel GI-0,1% PEO								
Doza (kGy)	$\bar{G}''$ (Pa)	$\bar{G}''$ (Pa)	M_c (kg mol ⁻¹)	V_e (mol m ⁻³)	ξ (nm)	ρ (kg m ⁻³)	$(v)_{2,r}^{2/3}$	$(v)_{2,s}^{1/3}$
10	1163	206	191,74	0,53	63	1025	0,2450	0,3583
15	1716	164	127,00	0,81	53	1032	0,2460	0,3459
25	3241	82	58,25	1,77	42	1035	0,2475	0,2972

CAPITOLUL 9. EFECTUL RADIAȚIILOR IONIZANTE ASUPRA STABILITĂȚII TERMICE A GELURILOR DE COLAGEN-PVP

9.1. Stabilitatea termică a collagenului iradiat

Date de literatură arată că molecula de collagen este de 10 ori mai rezistentă la iradiere față de alte proteine (de exemplu ADN). Cel mai important proces observat în structura collagenului sub influența radiațiilor ionizante (X, electroni accelerați sau γ), este hidroliza legăturilor peptidice. Dacă iradierea collagenului are loc în prezența apei, procesele distructive încep să predomină doar la dozele care depășesc 50 kGy. Reticularea collagenului prin iradiere are loc prin dezaminări oxidative, cu formare de legături imince sau aldolice, conferindu-i rezistență mecanică și termică [39]. Temperatura maximă din curbele DSC reflectă temperatura de denaturare (T_d), iar entalpia de denaturare (ΔH_d) dă indicații asupra interacțiilor intra și intermoleculare [40]. În literatura de specialitate sunt evidențiate două procese distincte în domeniul de temperatură (20–400)°C [41]: (25–125)°C un proces endoterm, atribuit deshidratării termice și (125–400)°C un proces exoterm, atribuit descompunerii termo-oxidative.

Stabilitatea termică a gelului de collagen iradiat cu doze (5 – 100) kGy a fost investigată prin calorimetrie dinamică diferențială în atmosferă inertă de azot cu o viteză de încălzire de 10 K/min (figura 9.1). Din datele DSC obținute se observă că stabilitatea termică este diferită pe zone distincte din intervalul de temperatură folosit. În intervalul de temperatură (20 – 80)°C apare un pic endoterm, larg cu inflexiuni multiple. Se observă că pentru proba iradiată cu 5 kGy, picul maxim apare la 63,2°C, iar prin deconvoluție se observă că este suma a trei procese endoterme independente, cu maxime la: 47,1°C, 61,4°C și 68,8°C.

Temperatura de 47,1°C poate fi atribuită procesului de gelatinizare al collagenului. Cu creșterea dozei de iradiere până la 60 de kGy s-a observat creșterea T_d și ΔH_d . Schimbările conformaționale care au loc în molecula collagenului după iradiere produc o scădere a temperaturii de denaturare. Alte tipuri de transformări ale moleculei de collagen au loc prin procese de gelatinizare sau denaturare ireversibilă, prin care structura triplu-helix trece într-o structură aleatorie (ghem) [42]. După cum sugerează mai mulți autori, picul endoterm de la 61,9 °C provine din tranziția structurii triplu-helix a moleculelor de collagen în structuri înfășurate aleatoriu. Legăturile de hidrogen intra și intermoleculare, precum și legăturile de hidrogen provenite de la apă, dau stabilitate structurii triplu-helix a moleculei de collagen.

9.2. Stabilitatea termică a PVP-ului iradiat

Pentru soluția de PVP neiradiată, procesul de deshidratare are loc la 108,6°C cu o entalpie egală cu 309,1 J/g; la 5 kGy scade temperatura de deshidratare la 99,5°C, iar entalpia procesului crește la până la valoarea de 674,7 J/g. În intervalul de doze (10–50) kGy, temperatura de deshidratare crește de la 105,2°C→115,3°C, iar entalpia de asemenea crește de la 567 J/g la 620,5 J/g. Creșterea temperaturii necesare procesului de deshidratare cu aproximativ 10 grade se datorează apariției reacțiilor de reticulare intra și intermoleculare și care împiedică eliminarea apei legate, necesitând temperaturi mai mari. Al doilea proces identificat în curba DSC apare la 444,5°C pentru proba neiradiată, iar cu creșterea dozei de iradiere se observă deplasarea picului spre temperaturi ușor mai mici. La doza de 100 kGy, temperatura de descompunere, a scăzut la 434,5°C, ceea ce indică existența proceselor de degradare a moleculei de PVP. Procesul de descompunere termică al PVP-ului neiradiat și iradiat are loc prin două procese (figura 9.3): între (40 – 250)°C are loc pierderea fizică a apei, iar între (350 – 550)°C au loc procesele de termo-oxidare sau de descompunere. De la (0 – 5) kGy, maximul primului proces scade de la 105°C la 95,9 °C cu o pierdere de masă de 1,8% - 3,77 %. De la (0 – 50) kGy maximul primului proces crește de la 105°C la 113,5°C, iar pierderea de masă scade sub 2%. La doza de 100 kGy, picul maxim scade la 101°C și pierderea de masă este de 3%; pentru al doilea proces de descompunere al PVP-ului, maximul procesului a fost identificat la ~450°C, iar cu creșterea dozei de iradiere nu s-au observat deplasări semnificative ale picului. Din evaluarea rezultatelor obținute mai sus se poate concluziona că atât collagenul, dar și PVP nu prezintă modificări importante din punct de vedere al stabilității termice la iradierea cu fascicule de electroni accelerați.

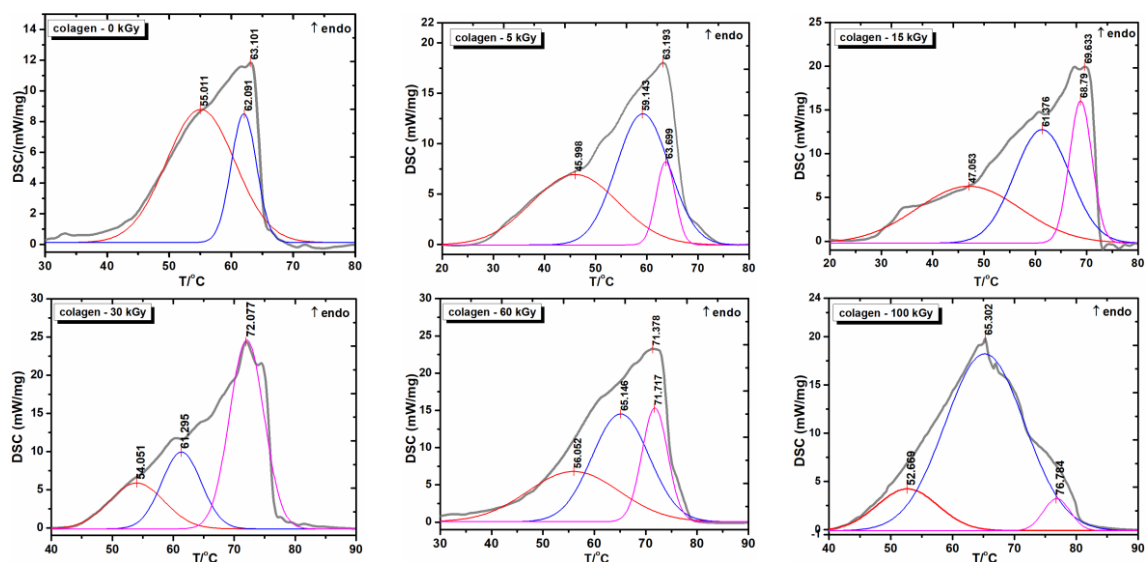


Figura 9.1. Curbele DSC pentru gel de collagen iradiat

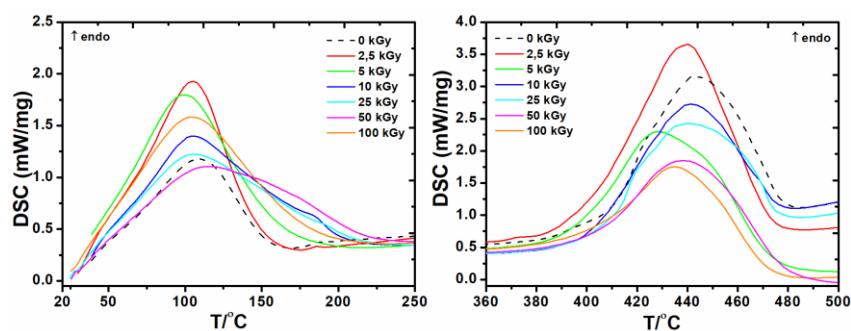


Figura 9.2. Curba DSC pentru PVP neiradiat și iradiat în soluție

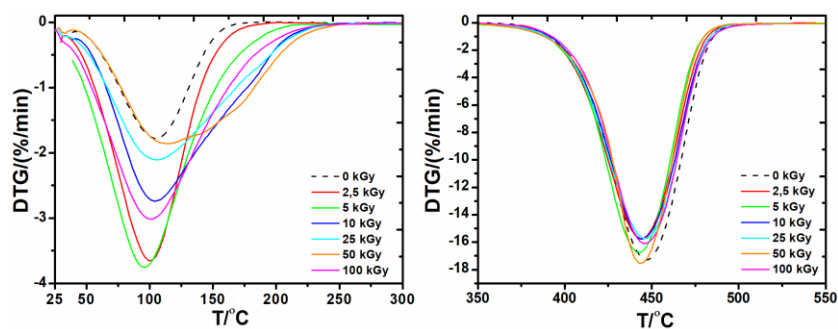


Figura 9.3. Curbele DTG pentru PVP neiradiat și iradiat

9.3. Stabilitatea termică a amestecurilor de collagen și PVP la iradiere

Pentru amestecurile de collagen-PVP iradiate cu doze cuprinse în intervalul (5 – 30) kGy datele DSC și TG/DTG pun în evidență o tranziție sticloasă caracteristică gelului. Temperatura caracteristică acestei tranziții crește cu doza de iradiere de la 184,3°C la 204,2°C. Celelalte picuri prezente în curbele de analiză termică sunt corespunzătoare structurii collagenului și PVP-ului din structura gelului obținut prin iradiere.

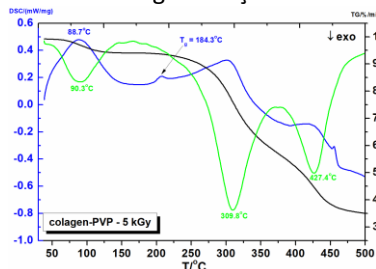


Figura 9.6. Curbele DSC, TG/DTG amestec de collagen-PVP iradiat cu 5 kGy

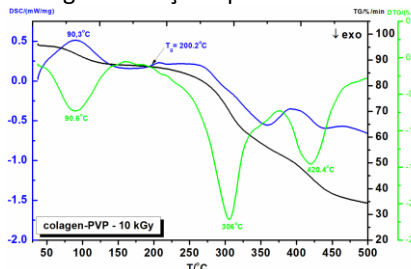


Figura 9.7. Curbele DSC și TG/DTG amestec de collagen-PVP iradiat cu 10 kGy

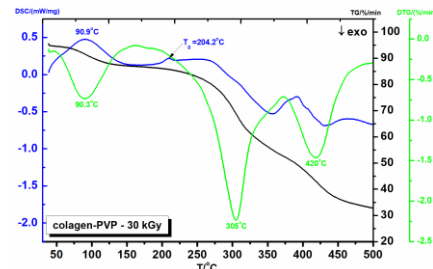


Figura 9.8. Curbele DSC și TG/DTG amestec de collagen-PVP iradiat cu 30 kGy

CONCLUZII GENERALE

În această lucrare se prezintă rezultatele experimentale cu privire la sinteza și caracterizarea fizico-chimică a unor hidrogeluri obținute prin reticulare cu radiații ionizante. Prin această metodă, s-au obținut mai multe rețete de

hidrogeluri superabsorbante (colagen/PVP, colagen/PVP/PEO) care pot sta la baza obținerii de pansamente destinate vindecării rapide a unor leziuni cutanate. În funcție de metoda de reticulare aleasă, de parametrii de iradiere și de compoziția amestecurilor s-au obținut hidrogeluri cu proprietăți elastice, de gonflare și morfologice diferite și în același timp cu calitate bună pentru scopul urmărit.

- În cazul hidrogelului de colagen-PVP obținut cu radiații γ în absența oxigenului și fără adăugare de agenți de reticulare din analiza rezultatelor experimentale a reieșit că reacția de reticulare are loc, dar proprietățile de gonflare sau de elasticitate sunt reduse în comparație cu cele ale hidrogelurilor obținute prin iradiere cu electroni accelerați. Pentru acest sistem, utilizarea unei doze de radiație de 25 kGy care să asigure și sterilizarea produsului concomitent cu producerea reacției de reticulare, conduce la obținerea unui hidrogel mai slab din punct de vedere al proprietăților reologice (modulul de elasticitate al acestor geluri nu a depășit valoarea de 100 Pa.)

- Reticularea sistemului de colagen/PVP cu fascicule de electroni accelerați a dus la obținerea unor hidrogeluri superabsorbante caracterizate de o elasticitate mult superioară celor obținute cu radiații γ . Adăugarea unei cantități reduse de agent de reticulare solubil în apă, cum este N'-N-metilbisacrilamida (NMBA) a crescut considerabil gradul de gonflare în apă deionizată (11 000%). De asemenea, stabilitatea hidrogelurilor s-a menținut timp de 48 h în aceste condiții.

- Hidrogelurile obținute cu fascicule de electroni accelerați, au un modul de elasticitate cuprins între (1800-8400) Pa, parametru reologic care constituie o caracteristică de bază în evaluarea calității unui hidrogel.

- De remarcat este faptul că acest interval al modulului de elasticitate este în bună aproximație corespunzător pielii umane sau al unor țesuturi moi.

- S-a stabilit că pentru obținerea unui hidrogel superabsorbant din colagen și PVP cu stabilitate demonstrată în medii similare celor fiziologice (pH = 7,4, 37°C, peste 48 de ore), un grad de gonflare peste 2000%, parametrii $M_c = 60 - 66 \text{ kg} \cdot \text{mol}^{-1}$ și $\xi = 53 - 54 \text{ nm}$, controlați prin modificarea dozei de iradiere, dar și prin stabilirea unor concentrații adecvate ale polimerilor care alcătuiesc soluția inițială.

- Prin utilizarea unor concentrații crescute de polimeri (ex. colagen mai mult de 1%), (PVP mai mult de 7%) sau de agenți de reticulare (mai mult de 0,5 %) predomină reacțiile de degradare care conduc la obținerea unui hidrogel cu proprietăți mai slabe din punct de vedere elastic și care probabil vor disocia în contact cu rănille.

- Reticularea cu fascicule de electroni accelerați a sistemelor de colagen/PVP și colagen/PVP/PEO în atmosferă inertă (Ar) a condus la obținerea de hidrogeluri cu un grad de reticulare crescut în comparație cu cele obținute în absența aerului, pentru care randamentele radiochimice de reticulare, au fost mai mari de 5 ori. Aceste hidrogeluri au avut un grad de gonflare de 4000% la doza de 25 kGy. Prin adăugarea unei concentrații de 0,3% PEO în compoziția acestor hidrogeluri, a scăzut gradul de gonflare, dar a crescut modulul G' până la 14 000 Pa. Hidrogelurile obținute în atmosferă inertă au fost stabile atât în apă deionizată, cât și în medii cu pH cuprins în intervalul (5,4 – 9,4). Domeniul de pH ales asigură stabilitatea în condiții de piele sănătoasă sau rană infectată.

- Studiile de difuzie în apă deionizată și medii cu pH diferit au arătat că toate hidrogelurile prezintă o comportare ne-Fickiană, care este specifică hidrogelurilor reticulate. Cu cât gradul de reticulare este mai mare, difuzia scade corespunzător și are loc în două etape. Adăugarea de PEO (polimer netoxic) și care induce elasticitate în compoziția hidrogelurilor a îmbunătățit difuzia atât în apă deionizată, dar și în soluții cu pH diferit.

- Parametrii M_c și ξ au scăzut cu creșterea dozei de iradiere, iar densitatea de reticulare a crescut.

- Caracteristicile reologice ale acestor hidrogeluri, similare țesuturilor moi, le fac utilizabile în ingineria tisulară. În teză s-a urmărit optimizarea randamentului de reticulare concomitent cu sterilizarea produsului, optimizarea proprietăților elastice și a stabilității în medii fiziologice prin adăugare de PEO în concentrații (0,2 – 0,5)% care asigură predominant reacții de reticulare. O concentrație de 0,35% PEO asigură o elasticitate de până la 16 000 Pa.

- Datele obținute în teză au arătat că hidrogelurile se pot obține atât în vid cât și în atmosferă inertă, ceea ce implică costuri diferite de fabricație, dar și raport diferit între procesele de reticulare și cele de degradare.

- S-a stabilit că operațiile: de centrifugare, degazare și vidare înainte de iradiere sunt suficiente pentru a obține un hidrogel cu proprietăți controlate.

Pentru sistemele studiate din punct de vedere termic, în intervalul de doze (5 –30) kGy nu se înregistrează modificări fașă de sistemele neiradiate.

Lista lucrărilor științifice publicate în reviste cotate ISI

1. **M. Demeter**, I. Calina, C. Vancea, M. Șen, M.G. Albu Kaya, E. Mănăilă, M. Dumitru, V. Meltzer*, E-beam processing of collagen-poly(*N*-vinyl-2-pyrrolidone) double-network superabsorbent hydrogels: structural and rheological investigation, *Macromolecular Research*, 27(3), 255-267, **2019. (IF₂₀₁₈ = 1,758)**
2. **M. Demeter**, M. Virgolici, C. Vancea, A. Scarisoreanu, M. G. Albu Kaya, V. Meltzer*, Network structure studies on γ -irradiated collagen-PVP superabsorbent hydrogels, *Radiation Physics and Chemistry*, 131, 51-59, **2017. (IF₂₀₁₇ = 1,435)**
3. **M. Dumitrașcu (Demeter)**, V. Meltzer, E. Sima, M. Virgolici, M.G. Albu, A. Ficai, V. Moise, R. Minea, C. Vancea, A. Scărișoreanu, F. Scarlat, Characterization of electron beam irradiated collagen-polyvinylpyrrolidone (PVP) and collagen-dextran (DEX) Blends, *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*, 6(4), 1793-1803, **2011. (IF₂₀₁₁ = 1,200)**

Alte articole publicate în domeniul tezei de doctorat:

1. M. Șen, H. Hayrabolulu, P. Taşkın, M. Torun, **M. Demeter**, M. Cutrubinis, O. Güven, Radiation induced degradation of xanthan gum in the solid state, *Radiation Physics and Chemistry*, 124, 225-229, **2016. (IF₂₀₁₆ = 1,315)**
2. M. Șen, H. Hayrabolulu, P. Taşkın, M. Torun, **M. Demeter**, M. Cutrubinis, O. Güven, Radiation induced degradation of xanthan gum in aqueous solution, *Radiation Physics and Chemistry*, 144, 189-193, **2018. (IF₂₀₁₈ = 1,984)**
3. I. Calina, **M. Demeter**, C. Vancea, A. Scarisoreanu, Viorica Meltzer*, E-beam radiation synthesis of xanthan-gum/carboxymethylcellulose superabsorbent hydrogels with incorporated graphene oxide, *Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry*, 55(3), 260-268, **2018. (IF₂₀₁₈ = 1,163)**

Articole indexate în Web of Science:

1. **M. Dumitrașcu (Demeter)**, M.G. Albu, M. Virgolici, C. Vancea, V. Meltzer, Characterization of Electron Beam Irradiated Polyvinylpyrrolidone-Dextran (PVP/DEX) Blends, *Solid State Phenomena*, 188, 102-108, **2012.**
2. M.G. Albu, M.V. Ghica, A. Lungu, L. Popa, I.-C. Stancu, **M. Dumitrașcu**, E. Sima, Lidocaine release from collagen dressings, *Proceedings of the 3rd International Conference on Advanced Materials and Systems*, 175-180, **2010.**
3. **M. Demeter**, I. Călina, C. Vancea, T.P. Paneva, E.G. Koleva, L.St. Koleva, Modelling of e-beam crosslinking of composite hydrogels, *Electrotechnica & Electronica*, 53 (7-8), 224 – 228, **2018**

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- [1] J. Rosiak, J. Olejniczak, A. Charlesby, Determination of the radiation yield of hydrogels crosslinking, *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part C. Radiation Physics and Chemistry* 32(5) (1988) 691-694.
- [2] N. Inoue, M. Bessho, M. Furuta, T. Kojima, S. Okuda, M. Hara, A novel collagen hydrogel cross-linked by gamma-ray irradiation in acidic pH conditions, *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition* 17(8) (2006) 837-858.
- [3] X.M. Zhang, L. Xu, X. Huang, S.C. Wei, M.L. Zhai, Structural study and preliminary biological evaluation on the collagen hydrogel crosslinked by gamma-irradiation, *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 100A(11) (2012) 2960-2969.
- [4] Y.Q. Zhang, X.M. Zhang, L. Xu, S.C. Wei, M.L. Zhai, Radiation cross-linked collagen/dextran dermal scaffolds: effects of dextran on cross-linking and degradation, *Journal of Biomaterials Science-Polymer Edition* 26(3) (2015) 162-180.
- [5] M. Demeter, M. Virgolici, C. Vancea, A. Scarisoreanu, M.G.A. Kaya, V. Meltzer, Network structure studies on γ -irradiated collagen-PVP superabsorbent hydrogels, *Radiation Physics and Chemistry* 131 (2017) 51-59.
- [6] S.K.H. Gulrez, S. Al-Assaf, G.O. Phillips, Hydrogels: Methods of Preparation, Characterisation and Applications, in: P.A. Carpi (Ed.) *Progress in Molecular and Environmental Bioengineering - From Analysis and Modeling to Technology Applications*, InTech, 2011.
- [7] S. Kadlubowski, A. Henke, P. Ulanski, J.M. Rosiak, Hydrogels of polyvinylpyrrolidone (PVP) and poly(acrylic acid) (PAA) synthesized by radiation-induced crosslinking of homopolymers, *Radiation Physics and Chemistry* 79(3) (2010) 261-266.
- [8] D.J.T. Hill, M.C.H. Lim, A.K. Whittaker, Water diffusion in hydroxyethyl methacrylate (HEMA)-based hydrogels formed by γ -radiolysis, *Polymer International* 48(10) (1999) 1046-1052.
- [9] V.V. Krongauz, Diffusion in polymers dependence on crosslink density, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 102(2) (2010) 435-445.
- [10] M. Barsbay, A. Guner, Miscibility of dextran and poly(ethylene glycol) in solid state: Effect of the solvent choice, *Carbohydrate Polymers* 69(2) (2007) 214-223.
- [11] S.D. Figueiro, M.C. Goes, R.A. Moreira, A.S.B. Sombra, On the physico-chemical and dielectric properties of glutaraldehyde crosslinked galactomannan-collagen films, *Carbohydr. Polym.* 56(3) (2004) 313-320.
- [12] C.S. Tsai, *Biomacromolecules: Introduction to Structure, Function and Informatics*, John Wiley & Sons. Inc., New Jersey, 2007.
- [13] N. Roy, N. Saha, T. Kitano, P.S. Roy, N. Saha, P.S. Takeshi Kitano, Novel Hydrogels of PVP-CMC and Their Swelling Effect on Viscoelastic Properties, *Journal of Applied Polymer Science* 117 (2010) 1703-1710.
- [14] T. Mezger, *The Rheology Handbook: For Users of Rotational and Oscillatory Rheometers*, Vincentz Network, Hannover, 2002.
- [15] K.S. Anseth, C.N. Bowman, L. Brannon Peppas, Mechanical properties of hydrogels and their experimental determination, *Biomaterials* 17(17) (1996) 1647-1657.
- [16] M. Ricca, V. Fodera, D. Giacomazza, M. Leone, G. Spadaro, C. Dispenza, Probing the internal environment of PVP networks generated by irradiation with different sources, *Colloid and Polymer Science* 288(9) (2010) 969-980.
- [17] C. Dispenza, M. Ricca, C. LoPresti, G. Battaglia, M. La Valle, D. Giacomazza, D. Bulone, E-beam irradiation and UV photocrosslinking of microemulsion-laden poly(*N*-vinyl-2-pyrrolidone) hydrogels for "in situ" encapsulation of volatile hydrophobic compounds, *Polymer Chemistry* 2(1) (2011) 192-202.
- [18] M. Șen, H. Hayrabolulu, P. Taşkın, M. Torun, M. Demeter, M. Cutrubinis, O. Güven, Radiation induced degradation of xanthan gum in the solid state, *Radiation Physics and Chemistry* 124 (2016) 225-229.
- [19] L. Zhao, H. Mitomo, F. Yoshii, Synthesis of pH-sensitive and biodegradable CM-cellulose/chitosan polyampholytic hydrogels with electron beam irradiation, *J. Bioact. Compat. Polym.* 23(4) (2008) 319-333.

- [20] N.A. Peppas, Y. Huang, M. Torres-Lugo, J.H. Ward, J. Zhang, Physicochemical, foundations and structural design of hydrogels in medicine and biology, *Annual Review of Biomedical Engineering* 2 (2000) 9-29.
- [21] W. Mozalewska, R. Czechowska-Biskup, A.K. Olejnik, R.A. Wach, P. Ulanski, J.M. Rosiak, Chitosan-containing hydrogel wound dressings prepared by radiation technique, *Radiation Physics and Chemistry* 134 (2017) 1-7.
- [22] H. Hayrabolulu, M. Demeter, M. Cutrubinis, O. Güven, M. Şen, Radiation induced degradation of xanthan gum in aqueous solution, *Radiation Physics and Chemistry* 144 (2018) 189-193.
- [23] N.V. Gupta, H.G. Shivakumar, Investigation of Swelling Behavior and Mechanical Properties of a pH-Sensitive Superporous Hydrogel Composite, *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 11(2) (2012) 481-493.
- [24] A. Chapiro, C. Legris, Gel Formation in the Radiolysis of Poly(N-Vinylpyrrolidone) Solutions, *Radiation Physics and Chemistry* 28(2) (1986) 143-144.
- [25] B. Holt, A. Tripathi, J. Morgan, Viscoelastic response of human skin to low magnitude physiologically relevant shear, *Journal of Biomechanics* 41(12) (2008) 2689-2695.
- [26] M. Demeter, I. Călina, C. Vancea, M. Şen, M.G.A. Kaya, E. Mănăilă, M. Dumitru, V. Meltzer, E-Beam Processing of Collagen-Poly(N-vinyl-2-pyrrolidone) Double-Network Superabsorbent Hydrogels: Structural and Rheological Investigations, *Macromolecular Research* 27(3) (2019) 255-267.
- [27] K. Makuuchi, S. Cheng, *Radiation Processing of Polymer Materials and its Industrial Applications*, John Wiley & Sons Inc., New Jersey, 2011.
- [28] S. Ono, R. Imai, Y. Ida, D. Shibata, T. Komiya, H. Matsumura, Increased wound pH as an indicator of local wound infection in second degree burns, *Burns* 41(4) (2015) 820-824.
- [29] M. Ghaffarlou, S.D. Sutekin, O. Guven, Preparation of nanogels by radiation-induced cross-linking of interpolymer complexes of poly (acrylic acid) with poly (vinyl pyrrolidone) in aqueous medium, *Radiation Physics and Chemistry* 142 (2018) 130-136.
- [30] V.V. Khutoryanskiy, Hydrogen-bonded interpolymer complexes as materials for pharmaceutical applications, *International Journal of Pharmaceutics* 334(1-2) (2007) 15-26.
- [31] T. Betancourt, J. Pardo, K. Soo, N.A. Peppas, Characterization of pH-responsive hydrogels of poly(itaconic acid-g-ethylene glycol) prepared by UV-initiated free radical polymerization as biomaterials for oral delivery of bioactive agents, *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 93A(1) (2010) 175-188.
- [32] M.M. Ghobashy, *Superabsorbent Hydrogels*, Intech Open, 2018.
- [33] H. Hezaveh, I.I. Muhamad, Modification and swelling kinetic study of kappa-carrageenan-based hydrogel for controlled release study, *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers* 44(2) (2013) 182-191.
- [34] A.R. Khare, N.A. Peppas, Swelling Deswelling of Anionic Copolymer Gels, *Biomaterials* 16(7) (1995) 559-567.
- [35] S.V. Vlierberghe, G.-J. Graulus, S.K. Samal, I.V. Nieuwenhove, P. Dubruel, Porous hydrogel biomedical foam scaffolds for tissue repair, *Porous hydrogel biomedical foam scaffolds for tissue repair*, Woodhead Publishing 2014, pp. 335-390.
- [36] A.B. Lugao, S.O. Rogero, S.M. Malmonge, Rheological behaviour of irradiated wound dressing poly(vinyl pyrrolidone) hydrogels, *Radiation Physics and Chemistry* 63(3-6) (2002) 543-546.
- [37] C.M. Nimmo, S.C. Owen, M.S. Shoichet, Diels-Alder Click Cross-Linked Hyaluronic Acid Hydrogels for Tissue Engineering, *Biomacromolecules* 12(3) (2011) 824-830.
- [38] J.K. Hao, R.A. Weiss, Viscoelastic and Mechanical Behavior of Hydrophobically Modified Hydrogels, *Macromolecules* 44(23) (2011) 9390-9398.
- [39] V. Trandafir, G. Popescu, G.M. Albu, H. Iovu, M. Georgescu, *Bioproduse pe baza de collagen*, Universitatea din Bucureşti – Editura „Ars Docendi”, Bucharest, 2007.
- [40] A. Maslennikova, M. Kochueva, N. Ignatieva, A. Vitkin, O. Zakharkina, V. Kamensky, E. Sergeeva, E. Kiseleva, V. Bagratashvili, Effects of gamma irradiation on collagen damage and remodeling, *International Journal of Radiation Biology* 91(3) (2015) 240-247.
- [41] P. Budrugaec, V. Trandafir, M.G. Albu, The effect of the hydration degree on the hydrothermal and thermo-oxidative stability of some collagenous matrices, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 72(2) (2003) 581-585.
- [42] C. Carsote, E. Badea, Micro differential scanning calorimetry and micro hot table method for quantifying deterioration of historical leather, *Heritage Science* 7 (2019).