

В.Б. НЕЙМАШ, Г.Д. КУПЯНСЬКИЙ, І.В. ОЛЬХОВИК, В.Ю. ПОВАРЧУК,
І.С. РОГУЦЬКИЙ

Інститут фізики НАН України
(Просп. Науки, 46, Київ 03028)

ФІЗИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ РАДІАЦІЙНО-ЗШИТИХ ГІДРОГЕЛІВ ПОЛІВІНІЛОВИЙ СПИРТ–ПОЛІЕТИЛЕНГЛІКОЛЬ В КОНТЕКСТІ ЗАСТОСУВАННЯ В МЕДИЧНИХ ПОВ'ЯЗКАХ

УДК 538.91

Досліджено вплив компонентного складу, умов гідратації та електронного опромінення на механічні, оптичні, дифузійні та гідрофільні властивості радіаційно-зшитих гідрогелів на основі системи полівінілового спирту–поліетиленгліколю з точки зору їх застосування у виготовленні медичних пов'язок для лікування опіків та ран. Експериментально виявлено та проаналізовано значний вплив інтенсивності електронного опромінення і температури розчинів на процеси радіаційного зшивання високомолекулярних полімерів. Показано переважну залежність гідрофільності зшитих гідрогелів від дози опромінення над залежністю від композиційного складу. Визначено діапазони оптимальності режимів опромінення та концентрації полімерів, що забезпечують вимоги до радіаційно-зшитого гідрогелю як матеріалу для медичних пов'язок.

Ключові слова: радіаційно-зшиті гідрогелі, система полівініловий спирт–поліетиленгліколь, медичні пов'язки.

1. Вступ

Радіаційно-зшиті гідрогелі (РЗГГ) являють собою наповнену водою тривимірну сітку з поєднаних між собою радикальними зв'язками (зшивками) молекул багатоатомних полімерів [1]. Їх відносять до “soft mater” – м'яких матеріалів або м'якої речовини, одного з видів конденсованого стану речовини. РЗГГ гідрофільні, тобто здатні додатково поглинати значну кількість зовнішньої води або водних розчинів. Полярні молекули води утримуються в РЗГГ силами слабкої дипольної взаємодії з відповідними ділянками полімерних молекул, а також силами поверхневого натягу в капілярній структурі тривимірної сітки [2]. Оскільки полімерна сітка РЗГГ не може розчинитися завдяки ковалентним зшивкам, її здатність утримувати воду набагато більше, ніж у гідрофільних лінійних полімерів [2, 3]. Вміст води в РЗГГ може сягати 90–95%. Завдяки цьому РЗГГ мають м'яку консистенцію та комплекс властивостей, що наближає їх до природної живої тканини ближче, ніж будь-

який інший клас синтетичних матеріалів [4]. Поруваність РЗГГ допускає розчинення певних речовин у матриці гелю і подальше їх вивільнення на поверхні або навпаки вбирання поверхневого забруднення у об'єм. Швидкість транспорту домішок між поверхнею і об'ємом залежить від їх коефіцієнта дифузії та параметрів зшитого гелю-мережі [5]. Ці параметри регулюються в широких межах шляхом зміни щільності міжмолекулярних зшивок у гелевій матриці, яка є водним розчином гідратованих молекул полімерів [5–7]. РЗГГ можуть бути біологічно сумісними з людським тілом не тільки через високий вміст води, а і завдяки компонентному складу. Для цього їх виготовляють із таких хімічно інертних матеріалів, як агар-агар, желатин, хітозан, деякі види целюлози, поліакриламід, полівініліпіролідон, поліетиленгліколь, полівінілові спирти, різні полісахариди та ін. [8, 9].

РЗГГ мають широкий спектр використання у медицині. Зокрема в ролі вологого перев'язувального матеріалу для лікування ран, опіків та різних хвороб шкіри. Підтримання вологого середовища в рані суттєво стимулює обмінні та регенераційні процеси в пошкоджених тканинах і тому значно прискорює загоєння [10]. Накладання

© В.Б. НЕЙМАШ, Г.Д. КУПЯНСЬКИЙ,
І.В. ОЛЬХОВИК, В.Ю. ПОВАРЧУК,
І.С. РОГУЦЬКИЙ, 2017

пов'язки з РЗГГ на рану чи опік справляє ментальний знеболюючий ефект завдяки охолодженню рани значною масою води, яка має високу теплоємність. Стан охолодження рани підтримується завдяки подальшому випаровуванню води з РЗГГ. При цьому дуже м'який і еластичний РЗГГ щільно прилягає до рельєфу рани, ізолюючи її від зовнішньої інфекції. Сам РЗГГ за визначенням є стерильним матеріалом, бо незаражується радіацією в процесі радіаційної зшивки. Прозорість РЗГГ дозволяє контролювати стан рани не знімаючи пов'язки. Антисептики, анальгетики та знеболюючі, що містяться у гелевій матриці, дезінфікують, знеболюють і лікують рану протягом наступного часу. Дифузійне вирівнювання концентрацій водорозчинних речовин у середині та на поверхні РЗГГ може відбуватися протягом кількох годин. У випадку РЗГГ-пов'язки це має вигляд зустрічної дифузії ліків з пов'язки у рану і виділень рани у пов'язку. Важливою обставиною є те, що РЗГГ завдяки своїй вологості не прилипають до рани. Тому на відміну від традиційних бавовняних заміна РЗГГ-пов'язок відбувається безболісно і без пошкодження новоствореного епідермісу.

В контексті застосування РЗГГ в медицині в ролі перев'язувального матеріалу актуальними є такі їх фізичні, хімічні та біологічні властивості:

- Механічна міцність, достатня для тривалого зберігання в герметичній, але гнучкій упаковці типу поліетиленових пакетів, для швидкого доступу і зручного накладання на рану в екстремальних польових умовах.

- Вміст води не менше 80% для ефективного знеболювання рани шляхом охолодження, створення вологого середовища на поверхні рани і для запобігання прилипанню до рани.

- Здатність суттєво вбирати воду (гідрофільність) для сорбції і подальшого видалення фізіологічних виділень з рани, а також для насичення пов'язки лікувальними розчинами.

- Висока дифузійна проникність водних розчинів та кисню для живлення рани із зовнішньої поверхні пов'язки.

- Стерильність хірургічного рівню.

- Непроникність для мікроорганізмів зовнішньої інфекції.

- Стабільність властивостей при експлуатації в інтервалі температур 0–45 °С і відновлюваність

властивостей після зберігання в герметичній упаковці при температурах від –60 до +60 °С.

- Нетоксичність. Біологічна сумісність (відсутність подразнень чи відторгнення) з людською шкірою та тканинами відкритих або гнійних ран.

Проблема полягає в тому, що відомі донині види РЗГГ не в повній мірі відповідають переліченим вимогам. Кожен вид РЗГГ має переваги по певних параметрах зазвичай за рахунок недоліків по інших. Крім того, значна частина видів РЗГГ мають такий компонентний склад чи особливості технології виробництва, що не забезпечують рентабельність виробництва при вартості продукції, доступній для масового споживача. Тому актуальним залишається дослідження властивостей нових видів РЗГГ і впливу різних фізичних факторів на процеси формування РЗГГ та на їх кінцеві характеристики.

Метою даної роботи є дослідження фізичних властивостей РЗГГ на основі системи ПВС_x–ПЕГ_y та впливу на них таких факторів:

- композиційний склад системи ПВС_x–ПЕГ_y;

- умови гідратації полімерів в процесі виготовлення гідрогелю перед опроміненням;

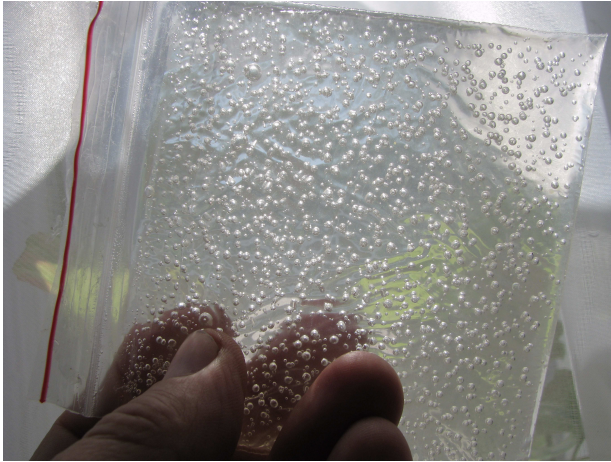
- енергія, інтенсивність та доза електронного опромінювання при радіаційній зшивці;

- температура гідрогелю під час радіаційної зшивки та його теплова передісторія.

2. Експеримент

2.1. Процедура виготовлення гідрогелю

У роботі використано поліетиленгліколь марки ПЕГ-6000, полівінілові спирти марок ПВС 8/1 та ПВС 11/2, а також дистильовану воду в ролі розчинника. При виготовленні гідрогелю ПЕГ та окремо ПВС розчиняються у дистильованій воді на водяній бані за температури до 100 °С. Після досягнення прозорості розчинів ПЕГ додається у ПВС і розміщується до однорідного стану. До отриманої суміші обмежується доступ повітря і вона поміщається у водяну баню ще на 90 хвилин для завершення гідратації полімерів. Далі відбувається фасування гідрогелю у поліетиленові zip-lock пакети таким чином, щоб у пакеті окрім гелю не містилось бульбашок повітря. Використано пакети різних типорозмірів від 3 × 4 см² до 15 × 20 см². Наповнення пакетів гелем – із розрахунку отримання рівномірного шару гідрогелю товщиною 3 мм



а



б

Рис. 1. Типовий вигляд зразка радіаційно зшитого гідрогелю: а – в технологічній упаковці; б – без упаковки

вздовж площини пакета. Виготовлено і досліджено суміші ПВС обох видів з вмістом $x = 2\text{--}25\%$ в різних комбінаціях з вмістом поліетиленгліколю $y = 1\text{--}10\%$.

2.2. Радіаційна зшивка гідрогелю

Запаковані у герметичні поліетиленові пакети зразки рідкого гідрогелю поміщаються у плоский металевий планшет. Планшет забезпечує формування у гнучкому пакеті плоского шару рідкого гідрогелю товщиною 2–3 мм, площина якого перпендикулярна до потоку електронного випромінювання, генерованого імпульсним прискорювачем

електронів. В роботі для радіаційної зшивки гідрогелів застосовано два прискорювачі електронів: “АРГУС” (енергія електронів $E_e = 1\text{ MeV}$) та “Електроніка” ($E_e = 4\text{ MeV}$). Інтенсивність потоків електронів змінювалася в діапазоні 0,1–2,5 мкА/см². Інтервал досліджених доз радіації: 1–50 Мрад. Контроль густини струму в електронному промені та інтегральна доза опромінення досліджуваних зразків здійснювався методом циліндрів Фарадея. Вимірювання температури гідрогелю під час електронного опромінювання проводились за допомогою диференційної термопари “алюмель–хромель”. Потрібна температура зразка гідрогелю підтримувалася балансом нагріву електронним променем + випромінюванням лампи розжарення мінус охолодження вентилятором повітря. Досліджено інтервал температур гідрогелю під час опромінення: 15–95 °С.

Під впливом електронного опромінення відбувається радіаційна зшивка гідрогелю, тобто утворення ковалентних зв’язків між різними молекулами полімерів [2]. Це призводить до формування об’ємної сітки з полімерних молекул, здатної тримати певну форму під впливом власної ваги. На рис. 1 показано типовий вигляд зразку радіаційно зшитого гідрогелю в технологічній упаковці (а) та без неї (б).

2.3. Методи вимірювання властивостей РЗГГ

2.3.1. Механічні властивості

Не існує загально прийнятих значень параметрів твердості, пружності, граничної деформації на розрив і т.д., які могли б чітко характеризувати вимоги до РЗГГ для застосування як перев’язувального матеріалу. Очевидно він має бути достатньо м’яким і еластичним, щоб щільно прилягати до рани, повторюючи рельєф тіла. І в той самий час достатньо міцним, щоб не рватися при укладанні та служити захисним покриттям рани. В ролі інтегрального параметра механічної міцності РЗГГ ми використали відношення граничного подовження довжини зразку матеріалу при розтягненні до розриву у відсотках до початкової довжини: $UE(\%) = (L_{\max} - L_0)/L_0$. Значення такого параметра для РЗГГ, що використовуються у гідрогелевих пов’язках провідних торгових марок “Paul Hartmann” та “Aqua-Gel” становлять 50–100%. По-

падання значень параметра UE в цей інтервал ми використовували як критерій оптимальної якості зшивки гідрогелю. А дозу електронного опромінення, яка забезпечує такий D назвали “дозою оптимального зшивання” UE_{opt} . Цей параметр характеризує ефективність радіаційної зшивки, бо він пропорційний дозі радіації, необхідній для утворення одного міжмолекулярного зв'язку, сума яких забезпечує заданий UE .

2.3.2. Гідрофільність

Для аналізу здатності РЗГГ вбирати воду ми досліджували залежність відносного (%) збільшення ваги зразка від часу витримки у воді порівняно з його початковою вагою: $WU(\% = (m - m_0)/m_0$. Використано зразки однакової форми (диск діаметром 5 мм і товщиною 3 мм) для РЗГГ різного хімічного складу або різних режимів терморадіаційної обробки.

2.3.3. Дифузійна проникність

Дифузійна проникність водних розчинів оцінювалася по швидкості проникнення водорозчинних барвників з однієї поверхні плоского зразка РЗГГ на протилежну (рис. 2), а також по швидкості зміни електричного опору РЗГГ в процесі дифузії водного розчину NaCl з однієї поверхні зразка на протилежну (рис. 3).

3. Результати та їх обговорення

Розчин ПВС у воді виглядає як прозора текуча рідина, в'язкість якої пропорційна співвідношенню мас ПВС і води та обернено пропорційна температурі. Максимальна величина цього співвідношення зростає із температурою розчину і зменшується із молекулярною вагою ПВС. При охолодженні розчин ПВС густішає, перетворюючись на гель і стає менш прозорим. Наприклад, в області кімнатної температури при масових концентраціях більше 15–20% розчин ПВС 11/2 перетворюється в густу пластичну масу, яка не витікає з посуду, але знову стає рідкою при повторному нагріванні на водяній бані. Аналогічно себе поводить розчин ПВС 8/1 при масовій концентрації 20–25%.

Опромінення електронами гідратованого розчину ПВС (гідрогелю) призводить до переходу із рідкого стану у більш густий желеподібний стан

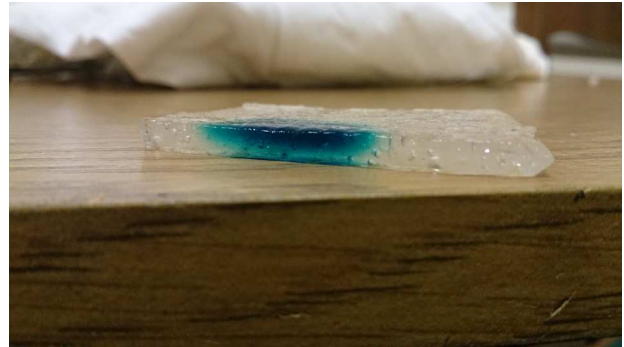


Рис. 2. Поперечний розріз пластини РЗГГ в місці дифузії краплі розчину діамантової зелені з верхньої поверхні зразка. Товщина пластини 5 мм

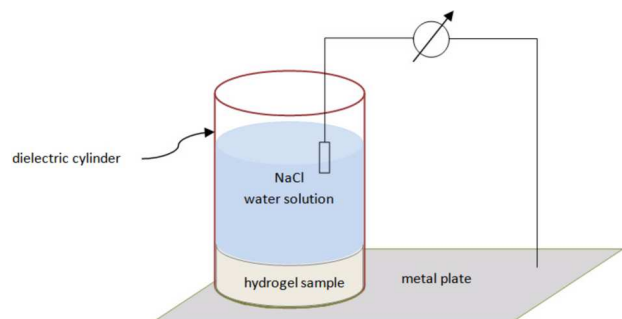


Рис. 3. Схема виміру зміни електричного опору РЗГГ в процесі дифузії зовнішнього розчину

внаслідок радіаційного зшивання молекул полімеру. При цьому з підвищенням дози опромінення питома в'язкість гідрогелю поступово зростає, як і, наприклад, у роботі [11], а плинність відповідно зменшується. Досягнення плинністю нульового значення знаменує перетворення гідрогелю у радіаційно-зшитий стан. Тобто зразок починає тримати форму під впливом власної ваги, демонструвати ознаки пружної деформації та межі міцності на розрив. За подальшого опромінення РЗГГ твердішає, починає виділяти із себе воду і відходить від стінок пакування. Імовірно, відбувається накопичення радіаційних зшивок, які стягують утворену ними 3-d сітку настільки, що РЗГГ вже не здатен утримувати в собі весь вихідний об'єм розчинника. Цей результат повністю узгоджується з даними роботи [12]. З ростом дози радіації відбувається накопичення і ріст розмірів газових бульбашок в об'ємі РЗГГ. Характерно, що нагрівання радіаційно-зшитого гідрогелю до $T = 100\text{ }^{\circ}\text{C}$ не повертає його у рідкий стан. Це може свідчи-

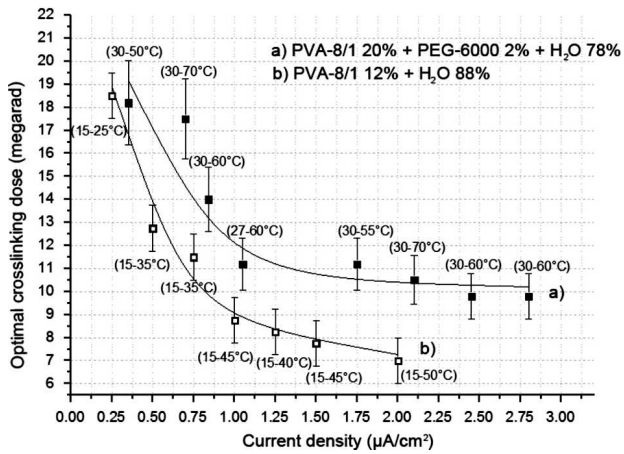


Рис. 4. Залежність дози оптимальної зшивки D_{oz} від інтегральної (середньої за 1 секунду) щільності імпульсного потоку електронів. Тривалість імпульсу 4 мкс, частота імпульсів 250 Гц

ти про ковалентний характер радіаційних зшивок між макромолекулами полімеру, які визначають механічні властивості РЗГГ.

Радіаційна зшивка формується в результаті взаємодії радикала (обірваного зв'язку) в складі однієї полімерної макромолекули з атомом іншої макромолекули. Іонізуюча радіація створює радикали в гідратованому полімері двома основними механізмами:

- 1) пряма взаємодія високоенергетичної частинки з атомами макромолекули полімеру і, як наслідок, іонізація та обрив зв'язків між ним;
- 2) взаємодія радіації з молекулами води, що веде до їх радіолізу, тобто збудження електронної підсистеми, іонізації та дисоціації на вільні (рухливі) радикали. Головним чином це $H_2O \Rightarrow OH + H$. Рухливі радикали потім хімічно взаємодіють з полімером, створюючи радикали (обірвані зв'язки) в його структурі [13; 14]. Наприклад, гідроксильна група OH може захопити атом водню H зі зв'язку C-H у полімері з утворенням молекули води H_2O , залишивши обірваний зв'язок на атомі вуглецю в полімерному ланцюзі. Виниклі за таким механізмом радикали утворюють зшивки з іншими ділянками власної макромолекули полімеру або з іншими макромолекулами. В досліджуваних гідрогелях кількість молекули води приблизно на порядок більше, ніж всіх інших. Тому саме вони є основним поглиначем високоенергетичного опромінення. Відповідно другий механізм утворення

радикалів в молекулах полімерів варто вважати головним.

Частина атомів водню, утворених в процесах радіолізу води, об'єднуються в молекули H_2 , формуючи газові бульбашки розміром 0,3–3,0 мм в об'ємі зразків РЗГГ (рис. 1). Їх розміри і концентрація корелюють з дозою опромінення. З часом зберігання при кімнатній температурі їх розмір поступово зменшується, імовірно внаслідок дифузії водню назовні.

Вплив ПЕГ на властивості досліджуваних РЗГГ на основі системи PVC_x-PEG_y стає помітним при його концентрації у вихідному розчині понад 1%. Додавання ПЕГ у вихідний розчин ПВС в діапазоні 1–5% суттєво збільшує еластичність та міцність на розрив РЗГГ. Імовірно, ПЕГ відіграє роль низькомолекулярного сенсibilізатора зшивання та пластифікатора розчину полімеру за механізмом, обговореному в [15]. Це відбувається, незважаючи на зменшення гель-фракції при додаванні ПЕГ [16, 17]. При концентраціях ПЕГ понад 5% у вихідному розчині системи PVC_x-PEG_y відбувається утворення не прозорих згустків великої щільності. Оптимальний для радіаційної зшивки вміст ПЕГ знаходиться в діапазоні 1–3%, залежить від молекулярної ваги і концентрації використаного ПВС та визначається експериментально.

Параметр " D_{oz} " означає дозу опромінення, при якій формується оптимальна концентрація радіаційних зшивок для даного складу гідрогелю, що забезпечує механічні властивості, максимальну близькість до вимог медичного застосування РЗГГ [18]. Виявилось, що при кожному складі гідрогелю D_{oz} залежить від інтенсивності потоку електронів, застосованого для радіаційної зшивки. Зокрема, на рис. 4 показано залежність цього параметра для двох видів гідрогелю. Видно зниження D_{oz} більше ніж вдвічі з ростом інтенсивності опромінення при приблизно однаковій температурі зразків. Це означає, що для створення однакової кількості зшивок при високій інтенсивності радіації потрібно вдвоє менше електронів опромінення, ніж при низькій інтенсивності. Тобто ефективність радіаційної зшивки зростає з інтенсивністю опромінення.

Схожа закономірність спостерігається у еластомерів [19] та вуглеводнів [20]. Автори цих робіт пояснюють її тим, що підвищення інтенсивності (щільності потоку радіації) призводить до більш

високої середньої концентрації проміжних продуктів (радикалів) і, відтак, до більш швидкого протікання реакцій, у які вони вступають. У випадку імпульсного опромінювання залежність процесу зшивання від інтенсивності радіації може бути зумовлена співвідношенням між часом життя радикалів і тривалістю імпульсів та інтервалів між ними [21]. Кількість зшивок пропорційна стаціонарній концентрації радикалів (R_{st}), яка встановлюється в результаті рівноваги процесів утворення радикалів та їх рекомбінації (або пасивації) в тому числі внаслідок утворення зшивок. За відсутності спеціально введених домішок пасиваторів у розглянутому інтервалі доз радіації можна вважати, що всі радикали йдуть на утворення зшивок. Під час імпульсу електронів t_p (тривалість 4 мкс на ЛПЕ "Електроніка") відбувається формування радикалів зі швидкістю λ_R та їх зникнення в результаті утворення зшивок. Постійну часу процесу накопичення радикалів позначимо τ_1 . В час між імпульсами $t_{off} \sim 1000t_p$ відбувається лише експоненційне зменшення концентрації радикалів (R) в результаті утворення зшивок. Постійну часу процесу зменшення R (тобто час життя радикалів) позначимо τ_2 . В результаті часова залежність R має пилкоподібний характер, як на рис. 5. Тут показано три часові залежності концентрації радикалів, створених у гідрогелі швидкими електронами в процесі імпульсного опромінення трьома різними інтенсивностями.

Як видно, при $\tau_2 \ll t_{off}$ і малій інтенсивності J імпульсу електронів за час між імпульсами концентрація радикалів R може впасти до 0 ще до початку наступного імпульсу. Натомість при збільшенні інтенсивності до $2J$ та $4J$ при тому ж τ_2 росте залишкова концентрація радикалів (${}^jR_1 < {}^{2j}R_2 < {}^{4j}R_3$), які не встигли рекомбінувати до початку наступного імпульсу. З подальшими імпульсами відбувається їх накопичення. Мінімальна концентрація радикалів за період (пунктирні лінії на рис. 5) зростає швидше при більшій інтенсивності. Врешті встановлюється стаціонарна концентрація R_{st} , пропорційна інтенсивності випромінювання.

Представимо процес радіаційного зшивання як утворення комплексу радикала у складі однієї полімерної молекули з атомом іншої молекули. Позначимо N_x концентрацію таких атомів, концентрацію радикалів як R , а концентрацію зшивок як Z . Тоді кінетику накопичення зшивок можна за-

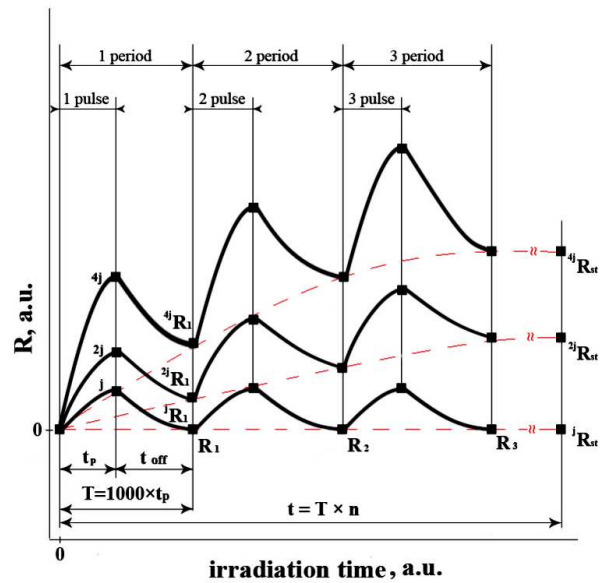


Рис. 5. Зміна концентрації радикалів у гідрогелі під час перших трьох періодів імпульсного опромінення електронами з інтенсивністю J , $2J$ та $4J$. Тривалість імпульсів t_p , інтервал між імпульсами t_{off}

писати у вигляді:

$$\frac{dR}{dt} = \lambda_R - \chi_{RX} R N_x, \quad (1)$$

$$\frac{dZ}{dt} = \chi_{RX} R N_x, \quad (2)$$

де λ_{RX} темп генерації радикалів; χ_{RX} - ефективний переріз взаємодії радикала з атомами полімерів.

Початковий темп накопичення радикалів $\frac{dR}{dt}(t \rightarrow 0)$, як видно з рис. 5, залежить від інтенсивності радіації. З часом встановлюється стаціонарне значення концентрації радикалів R_{st} внаслідок врівноваження процесів їх генерації та пасивації в ході утворення зшивки. Його величина теж корелює з інтенсивністю опромінення. Встановлення стаціонару означає умову: $\frac{dR}{dt} = 0$. Тому рівняння (1) набуває вигляду: $\chi_{RX} R_{st} N_x = \lambda_R$, підставляючи його в (2), отримуємо: $\frac{dZ}{dt} = \lambda_R$. Розв'язком цього рівняння є вираз: $Z(t) = \lambda_R t$. Тобто накопичення зшивок відбувається пропорційно часу опромінення і, відповідно, дозі опромінення. Зважаючи, що $dZ/dD = (1/J)dZ/dt$, де $J = dD/dt$ - інтенсивність опромінення, отримуємо: $dZ/dD = \lambda_R/J$. Але за визначенням $\lambda_R \sim J$. Тому ефективність формування зшивок

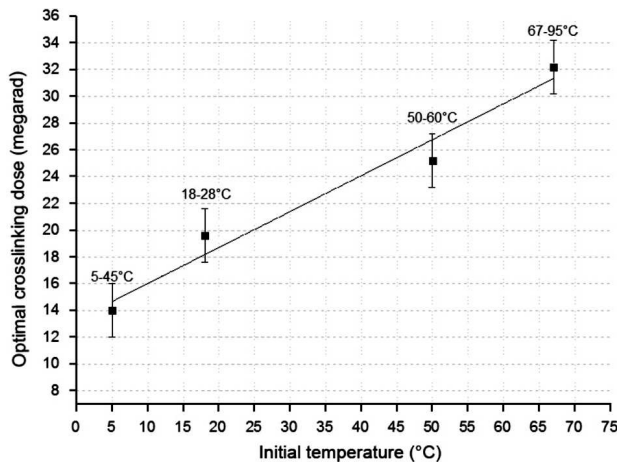


Рис. 6. Залежність дози оптимального зшивання від початкової температури зразка ($j = 0,35$ мкА/см²). Над кожною точкою також наведена кінцева температура зразка, до якої він був розігрітий електронним потоком. (Розчин: ПВС-8/1 20% + ПЕГ-6000 2%)

dZ/dD повинна не залежати від інтенсивності радіації. Рівно як і обернено пропорційна їй доза оптимального зшивання $D_{oz} \sim dD/dZ$, яка потрібна для створення оптимальної (тобто однієї і тої ж) концентрації зшивок. Однак комп'ютерна апроксимація експериментальних даних на рис. 5 дає залежність $D_{oz} \sim 1/J$, що означає $dZ/dD \sim J$. Тобто ефективність зшивання пропорційна інтенсивності радіації. Це, на наш погляд, підтверджує викладені вище міркування про роль інтенсивності радіації при імпульсному опроміненні. Важливість часових параметрів імпульсного опромінення для процесів радіаційної зшивки ілюструється таблицею. Тут показано експериментальні значення D_{oz} та товщини зшитого шару d_z в рідкому гідрогелі (ПВС 11/2 – 10%, ПЕГ – 3%, Н₂О – 87%) при опроміненні електронами з енергією 1 МеВ та 4 МеВ однакової середньої інтенсивності J та сумарної за секунду тривалості t_{int} опромінення, але з різною тривалістю імпульсів t_p і паузи між ними T . Видно, що по параметру D_{oz} всупереч очікувань менш енергетичне 1 МеВ випромінювання більш ефективно зшиває гідрогель, ніж більш енергетичне 4 МеВ. Цікаво, що співвідношення D_{oz} для двох видів опромінення збігається із співвідношенням пауз між імпульсами. При цьому товщина шару зшивання очікувано корелює з енергією електронів.

Нами досліджено залежність ефективності зшивання гідрогелю від його температури при опроміненні. На рис. 6 показано експериментальну залежність D_{oz} від температури гелю.

Видно суттєве зменшення D_{oz} при зменшенні температури опромінення. При розглянутій зміні kT відбувається значне збільшення в'язкості гелю, яке означає збільшення ролі дипольної взаємодії між макромолекулами полімеру. Дипольна взаємодія веде до зменшення відстані та просторової структуризації розташування макромолекул між собою. На нашу думку, це може суттєво збільшити імовірність встановлення радикальних зшивок і, відповідно, бути причиною зменшення D_{oz} .

Здатність вбирати воду або гідрофільність (ГФ) є важливою властивістю РЗГГ у медичному застосуванні. Гідрофільність дозволяє їм вбирати виділення рани та насичуватися розчинами додаткових ліків перед вживанням в ролі пов'язки. Виявилося, що ГФ залежить від дози опромінення. На рис. 7 показано залежності відносного збільшення ваги зразків РЗГГ, опромінених різними дозами електронів від часу витримки у дистильованій воді. Видно, що швидкість вбирання води та її кількість в насиченні суттєво зростають з дозою опромінення в процесі зшивання на відміну від гідрогелей систем ПВС-пірролідон [22] та пірролідон-поліакрил [23]. Даний композиційний склад системи ПВС_x-ПЕГ_y здатен за півтори години на половину збільшити свою вагу за рахунок адсорбованої вологи.

Дещо несподівано виглядає зменшення ГФ з ростом концентрації ПВС у вихідній суміші при близьких (4-5 Мрад) дозах опромінення (схоже спостерігали у [24]). Про це свідчить порівняння графіків на рис. 7, а та рис. 7, б, де наведено аналогічні залежності для гідрогелю з вдвічі більшою масовою концентрацією ПВС-8/1. Це може означати, що гідрофільність РЗГГ зумовлена не стільки полярним зв'язуванням молекул води на ПВС за рахунок гідратації, як чимось схожим до по-

Часові параметри імпульсного опромінення

E_e , МеВ	t_{puls} , мкс	t_{off} , мс	J , мкА	t_{int} , мкс	D_{oz} , Мрад	d_z , мм
1	3,3	2,5	0,25	1320	5	1,5
4	4,5	4,0	0,25	1125	8	6,0

верхнього натягу в свого роду капілярах, створених радіаційною зшивкою полімерів. Імовірно вплив радіації на ГФ здійснюється через розгалуження таких капілярів завдяки утворенню радіаційних зшивок. Як видно з рис. 7, б, ГФ даного складу системи PVC_x-PEG_y становить 92% за 4 години адсорбування води і може регулюватися в широких межах дозою опромінення. Максимальна ГФ РЗГГ розглядуваної системи становить величину 200–250% і досягається за час більше доби при кімнатній температурі або за ~ 1 годину при $T = 60^\circ C$.

Характерно, що ГФ різко зменшується зі збільшенням концентрації поліетиленгліколю. Зокрема при концентраціях ПЕГ-6000 понад 5% радіаційно-зшитий в області D_{O_3} майже не вбирає воду.

Гідратація макромолекул полімерів при виготовленні розчинів є важливим фактором для радіаційної зшивки. Макромолекули залежно від ступеня гідратації мають згорнуту (у вигляді клубків) або розгорнуту (квазілінійну) структуру. Це істотно впливає на їх реакційну здатність відносно низькомолекулярних радикалів, що виникають при радіолізі води. Як правило, розгорнуті структури більш реакційно здатні, ніж згорнуті [13].

У наших експериментах гідратація досліджуваної системи PVC_x-PEG_y здійснювалася шляхом витримки водного розчину полімерів при $T = 100^\circ C$ протягом 90 хвилин. Це забезпечує розгортання макромолекул полімеру, достатнє для радіаційної зшивки при кімнатних температурах. Однак подальша тривала (строком 3 місяці) витримка зразків гелю без доступу повітря при кімнатній температурі приводить до значної зміни їх властивостей, що важко пояснити поглибленням гідратації. В першу чергу це стосується механічних властивостей: зразки загусають, переходять із рідкого у більш в'язкий стан, що є близьким до стану РЗГГ після опромінення. Відносне подовження на розрив таких зразків становить до 50% без опромінення. Але вони не є термостійкими: при нагріванні до $60-70^\circ C$ такі зразки знов переходять у рідкий стан. Крім того, за час тривалої витримки зразків гідрогелю відбувається суттєве зниження їх прозорості. Воно теж повністю зникає при підвищенні температури до $60-70^\circ C$. До такого ж ефекту, але значно швидше (за години) призводить охолодження гідрогелю перед опроміненням до температур близько $0^\circ C$. Характерно, що

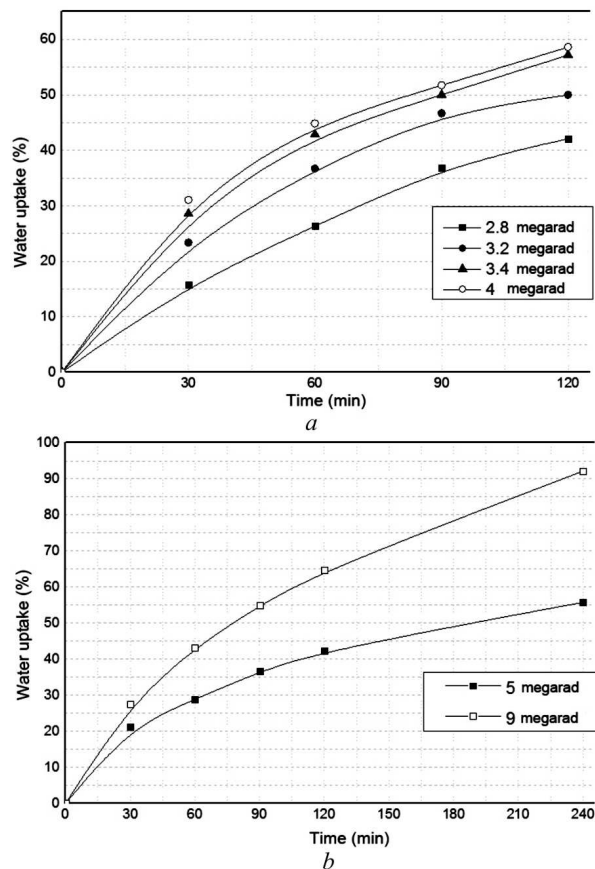


Рис. 7. Залежності відносного збільшення ваги зразків РЗГГ $WU(\%) = (m - m_0)/m_0$, опромінених різними дозами, від часу витримки у воді при кімнатній температурі: а – розчин: PVC-8/1 10% + PEG-6000 1,5% + H₂O 88,5%); б – розчин: PVC-8/1 20% + PEG-6000 2% + H₂O 78%

подальше опромінення електронами при температурах $20-30^\circ C$ як довго витриманих, так і охолоджених зразків, демонструє зниження D_{O_3} у 1,5–2 рази. При цьому набуті під час опромінення механічні властивості залишаються термостабільними і при нагріві до $100^\circ C$.

Ці ефекти, як і зниження D_{O_3} зі зниженням температури зразка перед опроміненням, на наш погляд, можна пояснити певним структуруванням гідрогелю силами полярної взаємодії між окремими макромолекулами гідратованих полімерів. Таке структурування не є термостабільним, але вочевидь зменшує середню відстань між макромолекулами, що суттєво збільшує імовірність формування радіаційних зшивок за подальшого опромінення.

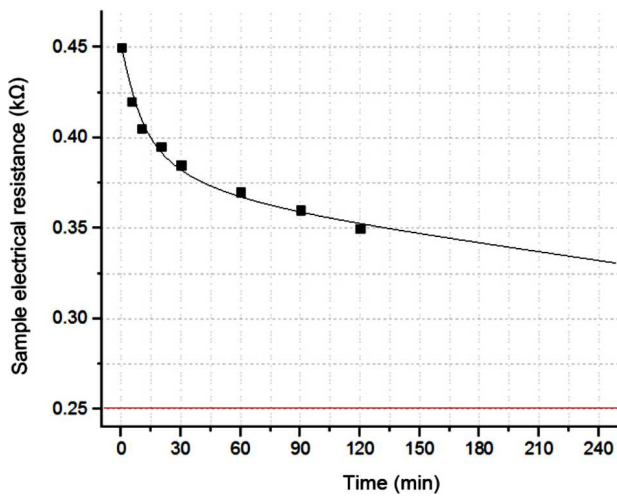


Рис. 8. Зміна електричного опору дискового зразка РЗГГ (рис. 3) з часом дифузії 3,2% розчину NaCl при $T = 18$ °С. Товщина зразка 0,25 см, діаметр 1,7 см. Розчин: ПВС-8/1 20% + ПЕГ-6000 2% + Н₂О 78% Лінія при $R = 0,25$ кОм – опір вихідного розчину NaCl

Важливою для медичних застосувань властивістю РЗГГ є здатність до швидкої дифузії водних розчинів лікарських речовин. На рис. 2 в ролі ілюстрації цієї властивості показано фото поперечного розрізу пластини РЗГГ, на верхню поверхню якої капнули краплю розчину діамантової зелені. Добре видно дифузійний профіль концентрації зелені. На рис. 8 показана залежність електричного опору $R \sim 1/n$, де n – концентрація носіїв заряду у дисковому зразку РЗГГ згідно з рис. 3. Видно, що електроопір i , відповідно концентрація зарядів в зразку, досягає середнього між чистим РЗГГ та розчином NaCl значення через 2 години дифузії.

Цей результат дозволяє оцінити коефіцієнт дифузії \tilde{D} іонів розчину з рівняння: $L = \sqrt{\tilde{D}\tau}$, де L – довжина дифузії; τ – час дифузії.

Прирівнявши L до товщини зразку, а τ до часу встановлення середньої між вихідними концентраціями носіїв у чистому РЗГГ та розчині NaCl отримаємо: $\tilde{D} \sim 10^{-5}$ см²·с⁻¹. Отже транспорт діючої концентрації водорозчинного препарату із зовнішньої поверхні шару РЗГГ товщиною ~0,3 см при кімнатній температурі відбувається за час ~1 години.

4. Висновки

Радіаційне зшивання гідрогелів на основі системи ПВС_{*x*}-ПЕГ_{*y*} надає їм механічні властивості необ-

хідні для використання в ролі матеріалу вологих медичних пов'язок при $x = 8-20$ та $y = 1-3$ вагових % залежно від молекулярної ваги компонент. Ефективність радіаційного зшивання зростає з тривалістю гідратації при кімнатній температурі та зі зниженням температури опромінення вихідного гідрогелю ПВС_{*x*}-ПЕГ_{*y*}. Можливою причиною цього є просторове упорядкування макромолекул полімерів в ході гідратації внаслідок дипольної взаємодії. Концентрація міжмолекулярних зшивок пропорційна дозі опромінення принаймні в діапазоні 2–50 Мрад. Але гідрогель ПВС_{*x*}-ПЕГ_{*y*} набуває механічних властивостей, оптимальних для медичного використання, лише у вузькому інтервалі доз зшивання $D_{оз} \pm 0,5$ Мрад для кожного конкретного співвідношення $x : y$. Ефективність зшивання пропорційна інтегральній інтенсивності імпульсного електронного опромінення, яке застосовується для радіаційного зшивання гідрогелю. Параметри цієї залежності визначаються співвідношеннями часу життя радикалів, створених радіацією, і тривалістю та шпаруватістю імпульсів опромінення.

Експериментально оцінена залежність товщини шару радіаційного зшивання в рідкому гідрогелі ПВС_{*x*}-ПЕГ_{*y*} від енергії електронів опромінення $d_z = kE_e$, де $k \sim 1,5$ мм/Мев. Встановлено, що ефективність радіаційного зшивання знижується з ростом температури гідрогелю під час опромінення. Причиною цього може бути відпал міжмолекулярного упорядкування полімерних макромолекул, що встановлюється в розчині ПВС_{*x*}-ПЕГ_{*y*} внаслідок полярної взаємодії під час гідратації. Гідрофільність РЗГГ на основі системи ПВС_{*x*}-ПЕГ_{*y*} корелює з дозою радіації під час зшивки значно сильніше, ніж з концентрацією і молекулярною вагою використаних полімерів. Це може означати домінування механізму гідрофільності за рахунок поверхневого натягу в капілярах РЗГГ над гідратацією полімерів внаслідок полярної взаємодії. Коефіцієнт дифузії водних розчинів в РЗГГ ПВС_{*x*}-ПЕГ_{*y*} становить величину порядку 10^{-5} см²·с⁻¹ в області кімнатних температур. Це забезпечує можливість транспорту діючої концентрації водорозчинних ліків із зовнішньої сторони РЗГГ-повязки до рани за час порядку 1 години.

Автори щиро дякують за сприяння роботі зав. кафедрою травматології Національного медично-

го університету ім. Богомольця, докт. мед. наук, професору О.А. Бур'янову; зав. кафедрою хімії високомолекулярних сполук Національного університету ім. Шевченка, докт. хім. наук, професору О.Ю. Колендо; заст. ген. директора ПАТ "Борщівський хімфарм завод", канд. хім. наук А.С. Шаламаю.

- J.M. Rosiak, F. Yoshii. Hydrogels and their medical applications. *Nucl. Instrum. Methods B* **151**, 56 (1999).
- J.M. Rosiak, P. Ulański, L.A. Pajewski, F. Yoshii, K. Makuuchi. Radiation formation of hydrogels for biomedical purposes. Some remarks and comments. *Radiat. Phys. Chem.* **46**, 161 (1995).
- A.K. Nayak, R. Maji, B. Das. Gastroretentive drug delivery systems: A review. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* **3**, 2 (2010).
- Sh.P. Shetye, A. Godbole, Sh. Bhilegaokar, P. Gajare. Hydrogels: Introduction, preparation, characterization and applications. *Int. J. Res. Methodol.* **1**, 47 (2015).
- T.R. Hoare, D.S. Kohane. Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges. *Polymer* **49**, 1993 (2008).
- J.M. Rosiak, I. Janik, S. Kadlubowski, M. Kozicki, P. Kujawa, P. Stasica, P. Ulański. Nano-, micro- and macroscopic hydrogels synthesized by radiation technique. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B* **208**, 325 (2003).
- T. Schmidt, I. Janik, S. Kadiubowski, P. Ulański, J.M. Rosiak, R. Reichelt, K.F. Arndt. Pulsed electron beam irradiation of dilute aqueous poly(vinyl methyl ether) solutions. *Polymer* **46**, 9908 (2005).
- E.A. Kamoun, X. Chen, M.S.M. Eldin, E.S. Kenawy. Crosslinked poly(vinyl alcohol) hydrogels for wound dressing applications: A review of remarkably blended polymers. *Arabian J. Chem.* **8**, 1 (2015).
- C.M. Hassan, N.A. Peppas. Structure and applications of poly(vinyl alcohol) hydrogels produced by conventional crosslinking or by freezing/thawing methods. *Biopolymers. PVA Hydrogels, Anionic Polymerisation Nanocomposites* **153**, 37 (2000).
- Т.Н. Юданова, И.В. Решетов. Современные раневые покрытия: получение и свойства: Обзор. *Хим.-фарм. журн.* **40** (2), 24 (2006).
- S. Francis, L. Varshney. Studies on radiation synthesis of PVA/EDTA hydrogels. *Radiat. Phys. Chem.* **74** (5), 310 (2005).
- A.J. Swallow. *Radiation Chemistry* (Longman, 1973) [ISBN: 058246286X].
- A.K. Пикаев. *Современная радиационная химия. Твердое тело и полимеры. Прикладные аспекты* (Наука, 1987).
- J.M. Rosiak, P. Ulański. Synthesis of hydrogels by irradiation of polymers in aqueous solution. *Radiat. Phys. Chem.* **55** (2), 139 (1999).
- M.A. Ghalia, Y. Dahman. Biodegradable poly(lactic acid)-based scaffolds: Synthesis and biomedical applications. *J. Polym. Res.* **22** (11), 218 (2015).
- J. Dutta. Synthesis and characterization of γ -irradiated PVA/PEG/CaCl₂ hydrogel for wound dressing. *Am. J. Chem.* **2** (2), 6 (2012).
- J. Park, H. Kim, J. Choi, H. Gwon, Y. Shin, Y. Lim, M.S. Khil, Y. Nho. Effects of annealing and the addition of PEG on the PVA based hydrogel by gamma ray. *Radiat. Phys. Chem.* **81**, 857 (2012).
- M.T. Razzak, E. Zainuddin, S.P. Dewi, H. Lely, E. Taty, S. Sukirno. The characterization of dressing component materials and radiation formation of PVA–PVP hydrogel. *Radiat. Phys. Chem.* **55** (2), 153 (1999).
- А.С. Кузьминский, Т.С. Федосеева, Ф.А. Махлис. Радиационная химия эластомеров. *Радиационная химия полимеров* (Наука, 1973).
- G. Foeldiak. *Radiation Chemistry of Hydrocarbons* (Akademiai Kiado, 1981) [ISBN: 963-05-2249-7].
- В.Н. Шубин, Т.А. Фрунзе, Ю.И. Шаранин. *Кинетические исследования в импульсном радиоллизе* (Наука, 1974).
- M.T. Razzak, D. Darwis, E. Zainuddin, S. Sukirno. Irradiation of polyvinyl alcohol and polyvinyl pyrrolidone blended hydrogel for wound dressing. *Radiat. Phys. Chem.* **62** (1), 107 (2001).
- S. Kadlubowski, A. Henke, P. Ulański, J.M. Rosiak, L. Bromberg, T.A. Hatton. Hydrogels of polyvinylpyrrolidone (PVP) and poly(acrylic acid) (PAA) synthesized by photoinduced crosslinking of homopolymers. *Polym.* **48** (17), 4974 (2007).
- B. Jiang, B. Akar, T.M. Waller, J.C. Larson, A.A. Appel, E.M. Brey. Design of a composite biomaterial system for tissue engineering applications. *Acta Biomater.* **10** (3), 1177 (2014).

Одержано 14.03.17

V.B. Neimash, H.D. Kupianskyi,
I.V. Olkhovyyk, V.Yu. Povarchuk, I.S. Roguts'kyi

PHYSICAL PROPERTIES
OF RADIATION-CROSSLINKED
POLYVINYL ALCOHOL–POLYETHYLENE
GLYCOL HYDROGELS FROM THE VIEWPOINT
OF THEIR APPLICATION AS MEDICAL DRESSINGS

S u m m a r y

The influence of component composition, as well as hydration and electron irradiation conditions, on mechanical, optical, diffusion, and hydrophilic properties of radiation-crosslinked hydrogels prepared on the basis of the polyvinyl alcohol–polyethylene glycol system has been investigated from the viewpoint of their application to the fabrication of medical dressings to treat burns and wounds. A significant impact of the electron irradiation intensity and the temperature on the processes of polymer radiation crosslinking is experimentally revealed and analyzed. The hydrophilicity of crosslinked hydrogels is demonstrated to depend more strongly on the exposure dose than on the gel composition. The optimal intervals of radiation doses and polymer concentrations, at which the radiation-crosslinked hydrogel satisfies requirements for medical dressing materials are determined.