

NEDELJKO B.
MILOSAVLJEVIĆ
MELINA T.
KALAGASIDIS KRUŠIĆ
JOVANKA M. FILIPOVIĆ

Tehnološko-metalurški fakultet,
Beograd, Srbija

NAUČNI RAD

UDK 678.742.2:544.344.016.2:543.573

DOI: 10.2298/HEMIND0806345M

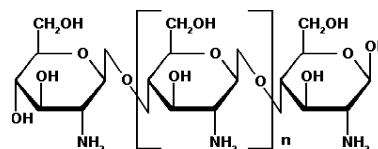
SEMI-INTERPENETRIRAJUĆE MREŽE HITAZANA I POLI(ETILEN GLIKOLA)

Tema ovog rada je sinteza i karakterizacija semi-interpenetrirajućih polimernih mreža (semi-IPM) hitozana (Ch) i poli(etilen glikola) (PEG) sa različitim odnosom PEG/Ch i stepenom umreženja. Ispitana je kinetika bubrenja u rastvoru pH 2,2, mehanička svojstva, termička stabilnost i morfologija sintetisanih semi-IPM. Utvrđeno je da stepen umreženja i sadržaj PEG u semi-IPM utiču na bubrenje i termičku stabilnost semi-IPM. Dodatak PEG-a poboljšava mehanička svojstva za sve ispitane odnose PEG/Ch, pri čemu se stepen bubrenja semi-IPM nije mnogo promenio. Na taj način su dobijeni hidrogelovi koji dovoljno bubre i istovremeno imaju dobra mehanička svojstva, što ih čini pogodnim za primenu u medicini i farmaciji. SEM analiza je pokazala da sintetisane semi-IPM imaju poroznu strukturu. Na osnovu veličine pora, izračunate primenom teorije ravnotežnog bubrenja, ispitivane semi-IPM se mogu klasifikovati kao makroporozne.

Hidrogelovi su slabo umreženi polimeri koji apsorbuju velike količine vode ili drugih fizioloških tečnosti i materije koje su rastvorene u njima. Zahvaljujući specifičnim svojstvima, hidrogelovi su veoma atraktivni za primenu u biomedicinske i farmaceutske svrhe. Posebnu grupu hidrogelova čine hidrogelovi osetljivi na spoljne stimulanse koji pokazuju značajne promene u zapremini pri malim promenama u spoljašnjoj sredini. Hidrogelovi osetljivi na spoljne stimulanse pružaju velike mogućnosti za različite primene jer se njihova fizičko-hemijska i mehanička svojstva mogu kontrolisati promenom parametara kao: pH vrednost, temperatura, jonska jačina, promena koncentracije biološki aktivnih supstanci, itd. Poslednjih godina velika pažnja posvećena je sintezi hidrogelova na bazi prirodnih polimera, kao što su celuloza, alginati, kolagen, hitin, hitozan i njihovi derivati. Prednost prirodnih polimera u odnosu na sintetičke je da su biokompatibilni, biodegradabilni, odnosno u organizmu degradiraju u proizvode male molske mase koji se metabolitičkim putem izbacuju iz organizma [1].

Hitozan (slika 1) je najvažniji derivat hitina koji se dobija reakcijom *N*-deacetilacije hitina iz oklopa rakova, školjki i jedne vrste gljiva. Proces deacetilovanja se najčešće vodi dok *N*-deacetilovani hitin ne postane rastvoran u razblaženoj sirćetnoj kiselini, a stepen deacetilovanja može da varira od 50 do 95%. Na taj način se u hitozan uvode reaktivne amino grupe koje mu daju karakter katjenskog polielektrolita ($pK_a \approx 6,5$), što ga izdvaja od većine ostalih prirodnih polimera koji su najčešće neutralni [2]. Zahvaljujući nizu povoljnih svojstava hitozan je posebno interesantan kao biomaterijal jer je, pored prednosti koje ima kao prirodni polimer, pH osetljiv, može da formira komplekse, lako se hemijski modifikuje i ima znatnu mukoadhezivnost, afinitet ka proteinima i otpornost na hemijske proizvode i gljivice [3,4]. Sinteza hidrogelova na bazi hitozana je olakšana

jer se hitozan rastvara u razblaženim rastvorima većine organskih kiselina, uključujući mravlju, sirćetnu, limunsku i itakonsku kiselinu [5].



Slika 1. Struktura hitozana.
Figure 1. Chitosan structure.

Poli(etilen glikol) ima svojstva koja ga čine vrlo interesantnim za različite biomedicinske primene. Biokompatibilan je, nije toksičan, dobro se rastvara u vodi, ne ometa imuni sistem i lako se odstranjuje iz organizma. Jedan od razloga za upotrebu PEG-a u sistemima za kontrolisano otpuštanje aktivne supstance je njegova otpornost prema proteinima. Zahvaljujući hidrofилnoj prirodi PEG-a voda se čvrsto vezuje za njega vodoničnim vezama i na taj način isključuje, ili inhibira, adsorpciju proteina [6-8].

Cilj rada bio je da se sintetišu semi-interpenetrirajuće mreže (semi-IPM) hitozana i poli(etilen glikola) u cilju poboljšanja mehaničkih svojstava hidrogelova na bazi hitozana. Sintetisani su uzorci različitog sastava i stepena umreženja, da bi se utvrdio optimalni sastav koji daje željena mehanička svojstva. Urađena je SEM analiza uzoraka kao i njihova termogravimetrijska analiza. Ispitana je kinetika bubrenja u vodi. Na osnovu dobijenih rezultata izračunati su parametri mreže, molska masa između dve tačke umreženja i veličina pora.

EKSPERIMENTALNI DEO

Reaktanti

Hitozan, Ch, (Fluka), poli(etilen glikol), molske mase 20000 g/mol, PEG, (ABCR GmbH&Co), umreživač glutar aldehid, GA, (Seachem), itakonska kiselina, IK, (Fluka) korišćeni su bez prečišćavanja.

Autor za prepisku: M. Kalagasidis Krušić, Tehnološko-metalurški fakultet, Univerzitet u Beogradu, Karnegijeva 4, 11000 Beograd.
E-pošta: meli@tmf.bg.ac.rs
Rad primljen: 15. oktobar 2008.
Rad prihvaćen: 1. decembar 2008.

Sinteza semi-IPM

Semi-interpenetrirajuće mreže hitozana i poli(etilen glikola) različitog sastava i stepena umreženja su sinteti-sane polikondenzacijom na 37 °C tokom 72 h. Sinteti-sane su dve serije uzoraka. U prvoj seriji varirana je koncentracija umreživača od 4 do 20 mas%, a maseni odnos PEG/hitozan bio je 1:1 (semi-IPM I). U drugoj seriji (semi-IPM II) koncentracija umreživača bila je konstantna (4 mas%), a variran je odnos PEG/hitozan (tabela 2).

Napravljen je 3 mas% rastvor hitozana u 5 mas% rastvoru itakonske kiseline. Odgovarajuća količina PEG je rastvorena u 2 mL destilovane vode. Rastvori su pomešani, a zatim je dodat umreživač, glutar aldehid. Reakciona smeša je izlivena između dve staklene ploče zatvorene PVC crevom. Po završetku reakcije, dobijeni gelovi su isečeni u diskove prečnika 10 mm i debljine 2 mm. Diskovi su potopljeni u destilovanu vodu da bi se odstranile neproreagovale materije. Voda je svakodnevno menjana tokom sedam dana. Prikupljena voda je uparena do suva, a ostatak po uparavanju je odmeren na vagi kako bi se odredile neproreagovale materije. Nakon toga, diskovi su osušeni na sobnoj temperaturi do konstantne mase. Suvi uzorci su bili prečnika 3±0,02 mm i debljine 1±0,01 mm.

Karakterizacija hitozana

Stepen deacetilovanja

Stepen deacetilovanja je određen na tri načina: elementarnom analizom, potenciometrijskom titracijom i titracijom rastvora hitozana.

Elementarna analiza. Osnovni sastav hitozana određen je elementarnom analizom (Vario EL III; C, H, N, S/O). Odnos ugljenik/azot (C/N) varira od 5,145 u potpuno N-deacetilovanom hitozanu do 6,861 u potpuno N-acetilovanom hitinu [9]. Stepen deacetilovanja, *DD*, računa se prema sledećoj jednačini:

$$DD = \frac{6,861 - C/N}{6,861 - 5,145} \times 100$$

Potenciometrijska titracija. U 15 mL 0,1 mol/L rastvora hlorovodonične kiseline rastvoreno je 0,2 g hitozana. Rastvor je titrisan sa 0,1 mol/L natrijum hidroksidom, a pH rastvora je praćeno kalibrisanom pH-ose-tljivom staklenom elektrodom. Ekvivalentna tačka na titracionoj krivoj je izračunata diferencijalnom metodom – ekvivalentna tačka odgovara maksimumu prvog izvo-da zavisnosti $\text{pH} = f(V_{\text{NaOH}})$.

Titracija. U 15 mL 0,1 mol/L rastvora hlorovodo-nične kiseline rastvoreno je 0,2 g hitozana. Posle doda-vanja 2–3 kapi 0,1% ksilenol oranža (indikator), rastvor je titrisan sa 0,1 mol/L natrijum hidroksidom [10].

Stepen deacetilovanja je računat prema sledećim jed-načinama:

$$\text{NH}_2(\%) = \frac{(C_1V_1 - C_2V_2) \times 0,016}{W}$$

$$DD(\%) = \frac{203(\text{NH}_2\%)}{16 + 42(\text{NH}_2\%)}$$

gde su c_1 i V_1 koncentracija i zapremina hlorovodonične kiseline, c_2 i V_2 koncentracija i zapremina natrijum hid-roksida i W masa uzorka.

Karakterizacija semi-IPM

Bubrenje hidrogelova

Bubrenje semi-IPM praćeno je gravimetrijski u de-stilovanoj vodi na 25 °C, a stepen bubrenja je računat prema sledećoj jednačini [11]:

$$q = W_t/W_0 \quad (1)$$

gde je W_0 masa suvog uzorka, a W_t masa nabubrelog hidrogela u trenutku t . Masa uzorka za bubrenje je iz-nosila 7±0,1 mg.

Transport tečnosti u hidrogel je određen primenom sledeće jednačine [11]:

$$\frac{M_t}{M_e} = kt^n \quad (2)$$

gde je M_t masa apsorbovane vode u trenutku t , M_e masa apsorbovane vode u stanju ravnoteže, k konstanta bubren-ja karakteristična za određenu vrstu gela, t vreme, a n difuzioni eksponent. Ukoliko je vrednost difuzionog ek-sponenta $n \leq 0,5$, transport tečnosti u hidrogel prati Fick-ov zakon, odnosno difuzija vode kontroliše bubren-je. Za vrednosti $0,5 < n < 1$ difuzija vode i relaksacija polimernih lanaca kontrolišu proces bubrenja.

Iz rezultata bubrenja izračunati su parametri mreže primenom teorije ravnotežnog bubrenja. Molska masa između dve tačke umreženja, veličina pora i parametar interakcije polimer-rastvarač su izračunate prema slede-ćim jednačinama [11]:

$$\overline{M}_c = - \frac{(1 - \frac{2}{\phi}) V_1 v_{2,r}^{2/3} v_{2,s}^{1/3}}{v [\ln(1 - v_{2,s}) + v_{2,s} + \chi_{1,2} v_{2,s}^2]}$$

$$\xi = v_{2,s}^{-1/3} \left(\frac{2C_n \overline{M}_c}{M_r} \right)^{1/2} l$$

$$\chi = \frac{\ln(1 - v_{2,s}) + v_{2,s}}{v_{2,s}^2}$$

gde su: M_c molska masa polimernih lanaca između dve tačke umreženja, v specifična zapremina polimera, V_1 mo-larna zapremina vode, ϕ funkcionalnost umreživača, ξ veli-čina pora, C_n karakterističan odnos (4,85), M_r molska masa osnovnih jedinica, l dužina C–C veze ($1,54 \times 10^{-10}$ m), χ

parametar interakcije polimer-rastvarač, $v_{2,s}$ zapreminski udeo polimera u nabubreloj stanju, $v_{2,r}$ zapreminski udeo polimera nakon umrežavanja, a pre bubrenja, v_e efektivna gustina umreženja, v specifična zapremina polimera.

Mehanička svojstva

Mehanička svojstva semi-IPM ispitivana su na mehaničkom spektrometru Rheometrics 605. Korišćena je geometrija paralelnih ploča prečnika 25 mm. Semi-IPM su izložene konstantnom naponu na smicanje od 10% pri promeni frekvencije u intervalu od 0,1 do 100 rad/s.

Skenirajuća elektronska mikroskopija (SEM)

Ispitivanja su izvedena na elektronskom mikroskopu JEOL JSM-T20 Scanning Microscope. Pre SEM analize izvedena je liofilizacija hidrogelova. Kako bi se izbegle deformacije uzoraka prilikom loma, liofiliziran uzorak je potopljen u tečni azot. Nakon toga uzorak je metaliziran pomoću legure zlato/platina (15/85) pod vakuumom koristeći JEOL JEE-SS vakuum evaporator.

Termogravimetrijska analiza (TG)

Analiza je izvedena na aparatu Perkin-Elmer TGS-2 u atmosferi azota, pri brzini zagrevanja od 10 °C/min u temperaturnom intervalu od 0 do 650 °C. Masa uzoraka za analizu iznosila je oko 3,3±0,05 mg.

REZULTATI I DISKUSIJA

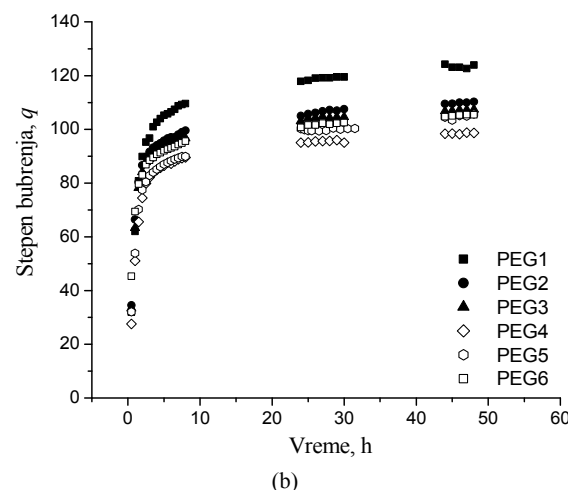
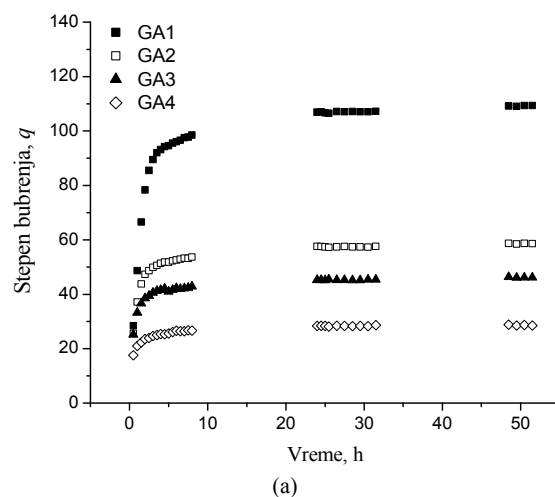
Stepen deacetilovanja hitozana dobijen pomoću navedenih tehnika dat je u tabeli 1.

Tabela 1. Step deacetilovanja dobijen različitim tehnikama
Table 1. Deacetylation degree evaluated by different techniques

Tehnika	Step deacetilovanja, %
Potencimetrijska titracija	81,16
Titracija	79,68
Elementarna analiza	90,16

Kao što je i očekivano, vrednosti stepena deacetilovanja određene za isti uzorak hitozana se razlikuju u zavisnosti od primenjene tehnike. Te razlike su povezane sa sistematskim greškama koje utiču na rezultate različitih tehnika u zavisnosti od principa na kome počivaju. Rezultati dobijeni pH-potencimetrijskom titracijom zavise od načina određivanja ekvivalentne tačke, kao i kod titracije.

Na slici 2 prikazan je uticaj koncentracije umreživača i sadržaja PEG na stepen bubrenja ispitivanih hidrogelova. Step deacetilovanja i ravnotežni step deacetilovanja opadaju sa porastom stepena umreženja, što je i očekivano (slika 2a), jer veći sadržaj umreživača povećava gustinu mreže i pri tome smanjuje pokretljivost polimernih lanaca i elastičnost mreže. Rezultat je manja količina upijene vode i niži ravnotežni step deacetilovanja.



Slika 2. Uticaj stepena umreženja na step deacetilovanja semi-IPM, PEG/Ch = 1, (a) i uticaj sadržaja PEG na step deacetilovanja semi-IPM (b).

Figure 2. The influence of the crosslinking degree on the semi-IPNs, PEG/Ch = 1, swelling degree (a) and the influence of the PEG content on the semi-IPNs swelling degree (b).

Nakon ovih ispitivanja, odabran je uzorak sa najmanjim sadržajem umreživača (4 mas%), a zatim su izvedene nove sinteze pri čemu je variran odnos hitozana i PEG. Na slici 2b je prikazana zavisnost ravnotežnog stepena bubrenja od sadržaja PEG u hidrogelu. Pri porastu sadržaja PEG do odnosa PEG/Ch = 0,75 ravnotežni step deacetilovanja opada što je posledica uspostavljanja vodoničnih veza između hitozana i PEG između krajnjih hidroksilnih grupa (-OH) i etarskih grupa (-O-) PEG i amino (-NH₂) i OH grupa hitozana. Uspostavljene H-veze deluju kao dodatno, fizičko umreženje, što je u skladu sa podacima iz literature. Ouchi i saradnici [10] su proučavali interakcije hitozana i PEG u vodenoj sredini i pokazali da za određene sadržaje PEG dolazi do stvaranja agregata u vodi usled uspostavljanja vodoničnih veza koje deluju kao fizičko umreženje. S druge

strane, pri formiranju gela, u zavisnosti od količine unetog interpenetranta, PEG se umeće između polimernih lanaca što smanjuje elektrostatičko odbijanje između istoimenih naelektrisanja, odnosno smanjuje prostor između polimernih lanaca u koji se smešta voda, a samim tim smanjuje se i ravnotežni stepen bubrenja. Difuzioni eksponent opada sa porastom stepena umreženja i za sve uzorke u prvoj seriji je manji od 0,5 što ukazuje da transport vode kroz hidrogel kontroliše difuzija po Fick-ovom zakonu. Suprotno je uočeno kod druge serije semi-IPM u kojima je variran sadržaj PEG, gde je uočeno da je difuzioni eksponent veći od 0,5 ukazujući da i relaksacija polimernih lanaca kontroliše proces bubrenja.

Primenom teorije ravnotežnog bubrenja izračunati su parametri mreže: molska masa polimernih lanaca između dve susedne tačke umreženja (M_c), veličina pora (ξ), efektivna gustina umreženja (ν_e) i parametar interakcije polimer-rastvarač (χ) [12].

Na osnovu prikazanih vrednosti parametara mreže, uočeno je da molska masa između dve tačke umreženja i veličina pora opadaju, a efektivna gustina umreženja i parametar interakcije polimer-rastvarač rastu sa porastom stepena umreženja (tabela 2), što je u skladu sa rezultatima bubrenja. Velike vrednosti za M_c su očekivane s obzirom na veliki ravnotežni stepen bubrenja posmatranih semi-IPM. Dobile vrednosti za M_c za prvu seriju semi-IPM su niže u poređenju sa vrednostima koje su dobijene za drugu seriju semi-IPM, što je i očekivan rezultat s obzirom na to da druga serija semi-IPM ima znatno veće ravnotežne stepene bubrenja. Što je veća molska masa između dve tačke umreženja, efektivna gustina umreženja je manja, a bubrenje je veće. Vrednosti parametra interakcije su u skladu sa rezultatima bubrenja.

S druge strane, M_c i veličina pora opadaju sa porastom sadržaja PEG do odnosa PEG/Ch = 0,75, a da-

lijim porastom sadržaja PEG rastu, što je u skladu sa rezultatima bubrenja (tabela 3).

Prema izračunatim vrednostima za veličinu pora, ispitivani hidrogelovi se mogu klasifikovati kao makroporozni jer se veličina pora kreće u intervalu od 0,1 do 1 μm [11].

Na slici 3 prikazane su SEM mikrofografije semi-IPM sa različitim sadržajem PEG-a. SEM analiza je potvrdila da sintetisane semi-IPM imaju poroznu strukturu. Veličina pora je izračunata primenom teorije ravnotežnog bubrenja. Na osnovu izračunatih vrednosti može se uočiti da sa porastom udela PEG u semi-IPM, srednja veličina pora opada što je u skladu sa rezultatima bubrenja.

Pri ispitivanju mehaničkih svojstava semi-IPM prućena je zavisnost modula sačuvane energije u funkciji frekvencije na 25 °C, a dobijeni rezultati prikazani su na slici 4. Pre izvođenja eksperimenta semi-IPM su ostavljene da bubre do ravnoteže u vodi na 25 °C. Nakon dostizanja ravnoteže uzorci su izvađeni iz vode i izloženi deformaciji na smicanje.

Kako se sa slike 4a može videti, modul sačuvane energije je nezavisan od frekvencije bez obzira na koncentraciju umreživača. Poređenjem vrednosti modula za pojedine uzorke, zapaža se da sa porastom koncentracije umreživača raste i modul sačuvane energije, odnosno semi-IPM imaju bolja mehanička svojstva. Ovo je u skladu sa rezultatima bubrenja. Veće vrednosti modula sačuvane energije su uočene kod uzoraka koji imaju niži stepen bubrenja. Kod semi-IPM u kojima je variran sadržaj PEG uočeno je nešto drugačije ponašanje (slika 4b). Modul sačuvane energije se menja sa promenom frekvencije i sa promenom sadržaja PEG u semi-IPM, što je i očekivan rezultat na osnovu ponašanja semi-IPM pri bubrenju. Utvrđeno je da se poboljšanje mehaničkih svojstava postiže za sve ispitane odnose PEG/Ch, pri čemu

Tabela 2. Uticaj stepena umreženja na parametre mreže za semi-IPM I

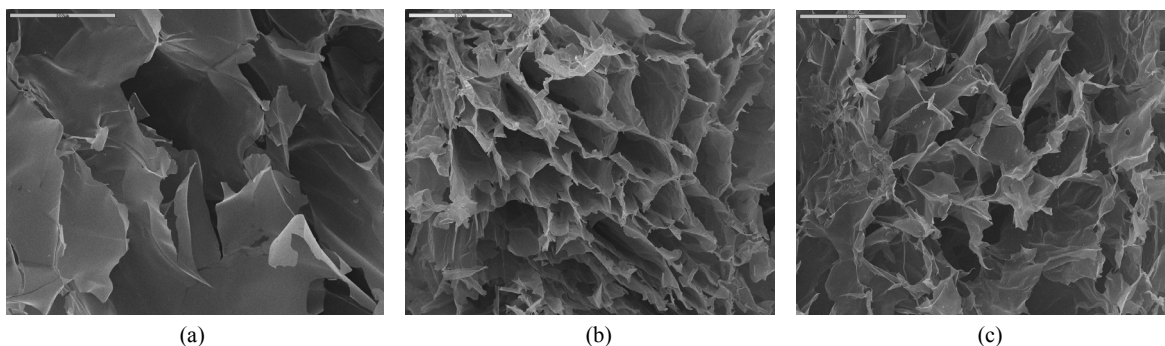
Table 2. The influence of the crosslinking degree on the network parameters for semi-IPNs I

Uzorak	% GA	$M_c \times 10^{-3} / \text{kg mol}^{-1}$	$\nu_e / \mu\text{m}$	$\xi / \mu\text{m}$	χ	q_e
GA1	4,00	10,35	0,0574	0,545	0,503	104,7
GA2	8,00	6,35	0,1015	0,332	0,507	49,2
GA3	10,0	5,89	0,0924	0,312	0,507	45,9
GA4	20,0	2,47	0,2659	0,167	0,513	25,7

Tabela 3. Uticaj sadržaja PEG na parametre mreže za semi-IPM II

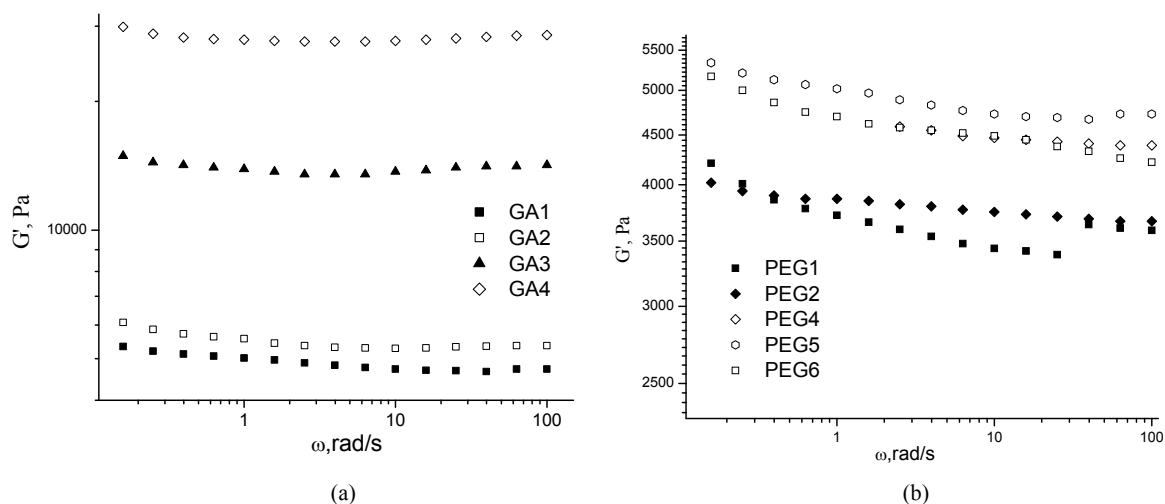
Table 3. The influence of the PEG content on the network parameters for semi-IPNs II

Uzorak	PEG/Ch	$M_c \times 10^{-3} / \text{kg mol}^{-1}$	$\nu_e / \mu\text{m}$	$\xi / \mu\text{m}$	χ	q_e
PEG1	0,00:1	15,53	0,0382	0,705	0,503	123,4
PEG2	0,25:1	12,00	0,0513	0,596	0,503	109,9
PEG3	0,50:1	10,95	0,0553	0,565	0,503	107,1
PEG4	0,75:1	9,336	0,0741	0,507	0,503	98,51
PEG5	1,00:1	10,35	0,0574	0,545	0,503	104,7
PEG6	1,50:1	10,39	0,0543	0,547	0,503	105,2



Slika 3. SEM mikrografija uzoraka: PEG1 (a), PEG2 (b) i PEG4 (c) (»bar« je 500 μm , 100 \times).

Figure 3. SEM micrographs of the samples: PEG1 (a), PEG2 (b) and PEG4 (c) (bar has a value of 500 μm , 100 \times).



Slika 4. Modul sačuvane energije u zavisnosti od frekvencije za semi-IPM nabubrele do ravnoteže: uticaj koncentracije umreživača (a) i uticaj sadržaja PEG u semi-IPM (b).

Figure 4. The shear storage moduli as a function of frequency for semi-IPNs at equilibrium state: the influence of the crosslinking concentration (a) and the influence of the PEG content (b).

su najbolja svojstva dobijena za odnos PEG/Ch = 1. Stepen bubrenja semi-IPM se nije mnogo promenio (tabela 2) i na taj način su dobijeni hidrogelovi koji dovoljno bubre i istovremeno imaju dobra mehanička svojstva, što ih čini pogodnim za primenu u medicini i farmaciji.

Na slici 5 su prikazane TG i DTG krive za čist hitozan (Ch), čist poli(etilen glikol) (PEG), kao i umreženi hitozan (PEG1) i semi-IPM hitozana i PEG-a. Čist PEG pokazuje bolju termičku stabilnost od hitozana. Značajan gubitak mase se uočava iznad 300 °C sa DTG maksimumom na 390 °C kada dolazi do razgradnje osnovnog lanca polimera. Termička degradacija hitozana se odvija u dva stupnja. Prvi stupanj počinje na 60 °C gubitkom vode i završava se na 160 °C uz gubitak mase od 10%. Drugi stupanj počinje na 220 °C i dostiže maksimum 360 °C, sa gubitkom mase od 52,5%. Uočeno ponašanje je posledica termičke degradacije hitozana, isparavanja i eliminacije isparljivih proizvoda. Prema literaturi (Nieto 1991), piroliza polisaharida počinje nasu-

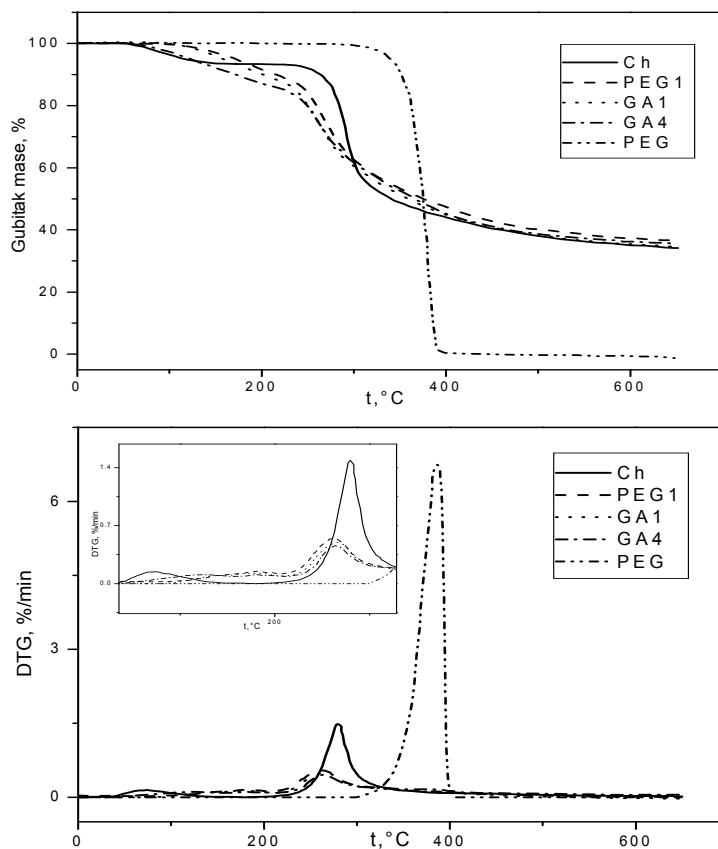
mičnim kidanjem glikozidnih veza, praćena daljom dekompozicijom i formiranjem sirćetne kiseline, buterne kiseline kao i serije nižih masnih kiselina, gde su C2, C3 i C6 kiseline dominantne.

Kako se sa slike 5 može videti, degradacija uzoraka iz obe serije, semi-IPM I i II, se odvija u dva stupnja. Prva faza degradacije potiče od gubitka vode, ali se javljaju razlike u DTG dijagramima – pozicija pika i površina ispod pika. Kao što je poznato, hidratacija ovih polisaharida zavisi od primarne i nadmolekulske strukture. Usled toga razlike u poziciji pika i površini ispod pika zavise od fizičkih i molekularnih promena izazvanih umrežavanjem i dodatkom PEG-a. Druga faza degradacije (slika 5) pokazuje da sa dodatkom PEG-a dolazi do pomeranja maksimuma na DTG dijagramima ka višim temperaturama.

Generalno, sa povećanjem količine glutar aldehida dolazi do povećanja termičke stabilnosti, jer se temperatura degradacije pomera ka višim temperaturama usled

stvaranja novih kovalentnih veza. Međutim, DTG krive pokazuju da degradacija umeženih uzoraka semi-IPM hitozana (PEG1, GA1 i GA4) počinje na nižim temperaturama i da su oni manje termički stabilni u odnosu na čist hitozan. Uočeno ponašanje je najverovatnije posledica prisustva itakonske kiseline koja je prisutna u ekvimolarnom odnosu sa hitozanom i za njega vezana preko vodoničnih veza. S obzirom da je itakonska kiselina termički manje stabilna u odnosu na Ch i PEG, njeno prisustvo pomera degradaciju semi-IPM ka nižim temperaturama (slika 5).

Molska masa između dve tačke umreženja i veličina pora opadaju sa porastom stepena umreženja i sa porastom sadržaja PEG do odnosa PEG/Ch = 0,75, dok sa daljim porastom sadržaja PEG ove vrednosti rastu, što je u skladu sa rezultatima bubrenja. SEM analiza je pokazala da sintetisane semi-IPM imaju poroznu strukturu, a prema veličini pora se mogu klasifikovati kao makroporozne. Termogravimetrijskom analizom utvrđeno je da stepen umreženja i udeo poli(etilen glikola) pomera degradaciju semi-IPM ka višim temperaturama.



Slika 5. TG i DTG krive uzoraka Ch, PEG1, GA1, GA4 i PEG.
Figure 5. Ch, PEG1, GA1, GA4 and PEG TG and DTG sample curves.

ZAKLJUČAK

U radu je ispitana sinteza semi-interpenetrirajućih mreža hitozana i poli(etilen glikola) različitog sastava i stepena umreženja. Utvrđeno je da koncentracija umreživača i udeo PEG značajno utiču na bubrenje ispitivanih semi-IPM. Bubrenje opada sa porastom stepena umreženja i udela PEG do odnosa PEG/Ch = 0,75, što je posledica uspostavljanja vodoničnih veza između hitozana i PEG koje deluju kao dodatno, fizičko umreženje. Zahvaljujući fizičkom umreženju poboljšavaju se mehanička svojstva mreža, a stepen bubrenja se malo menja.

Zahvalnica

Autori se zahvaljuju Ministarstvu za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije za finansijsku podršku ovom radu u okviru projekta br. 142023, «Sinteza i karakterizacija polimera i polimernih (nano)kompozita definisane molekulske i nadmolekulske strukture».

LITERATURA

- [1] E. Marsano, E. Bianchi, S. Vicini, L. Compagnino, A. Sionkowska, J. Skopińska, M. Wiśniewski, *Polymer* **46** (2005) 1595-1600.

- [2] T. Çaykara, A. Alaslan, M.S. Eroğlu, O. Güven, *Appl. Surf. Sci.* **252** (2006) 7430-7435.
- [3] Y. Qiu, K. Park, *Adv. Drug Delivery Rev.* **53** (2001) 321-339.
- [4] M. Kalagasidis Krušić, *Hidrogelovi i kontrolisano otpuštanje lekovitih supstanci*, Zadužbina Andrejević, Beograd, 2007.
- [5] M.N.V. Ravi Kumar, *React. Func. Polymers* **46** (2000) 1-27.
- [6] E.W. Merrill, E.W. Salzman, *ASAIO J.* **6** (1982) 60-64.
- [7] L.J. Suggs, M.S. Shive, C.A. Garcia, J.M. Anderson, A.G. Mikos, *J. Biomed. Mater. Res.* **46** (1999) 22-32.
- [8] S.J. Bryant, K.S. Anseth, *J. Biomed. Mater. Res.* **59** (2002) 63-72.
- [9] C. Alvarez-Lorenzo, A. Concheiro, A.S. Dubovik, N. Grinberg, T. Burova, V.Y. Grinberg, *J. Controlled Release* **102** (2005) 629-641.
- [10] Y. Zhu, Y. Yang, X. Guo, G. Chen, *J. Appl. Polymer Sci.* **89** (2003) 1520-1523.
- [11] N.A. Peppas, P. Bures, W. Leobandung, H. Ichikawa, *Eur. J. Pharm. and Biopharm.* **50** (2000) 27-46.
- [12] T. Ouchi, H. Nishizawa, Y. Ohya, *Polymer* **39** (1998) 5171-5175.

SUMMARY

SEMI-INTERPENETRATING POLYMER NETWORKS OF CHITOSAN AND POLY(ETHYLENE GLYCOL)

Nedeljko B. Milosavljević, Melina T. Kalagasidis Krušić, Jovanka M. Filipović

Faculty of Technology and Metallurgy, University of Belgrade, Karnegijeva 4, 11 000 Belgrade, Serbia

Scientific paper

Chitosan is a natural polycationic polymer that possesses useful properties such as bioactivity, biocompatibility, non-toxicity and non-antigenicity. On the other hand, its mechanical properties are not good for some biomedical application. They may be improved by preparing semi-interpenetrating polymer networks (semi-IPNs), when the hydrogel network is prepared in the presence of a previously made polymer such as poly(ethylene glycol). This paper deals with synthesis and characterization of the semi-interpenetrating polymer networks of chitosan and poly(ethylene glycol) with different Ch/PEG ratio and crosslinking degree. The degree of deacetylation of chitosan was determined by potentiometric titration, titration and elemental analysis. The semi-IPNs were characterized by swelling kinetics, mechanical properties and thermal analysis. It was found that PEG content and crosslinking agent concentration significantly influence the swelling behaviour of semi-IPNs. Water uptake was higher for lower crosslinking agent concentrations and PEG contents, up to PEG/Ch = 0,75. Better mechanical strength of semi-IPNs was obtained for higher PEG content and crosslinking agent concentration. SEM analysis confirmed the porous structure of semi-IPNs. Increasing the degree of crosslinking and PEG content up to PEG/Ch = 0,75, the pore size decreased. Based on the pore size, the investigated semi-IPNs can be regarded as macroporous. Thermogravimetric analysis showed that thermal stability of the semi-IPNs depends on the degree of crosslinking, as well as on the PEG content.

Key words: Hydrogel • Chitosan • Poly(ethylene glycol) • Thermogravimetric analysis • Mechanical analysis • SEM

Ključne reči: Hidrogel • Hitozan • Poli(etilen glikol) • Termogravimetrijska analiza • Mehanička analiza • SEM