

Sinteza, struktura, svojstva i primena nove klase materijala -HIDROGELOVA



Dr Jelena Jovanovic
mart 2019
FFH-Beograd

HIDROGEL

- Relativno nova klasa materijala / izuzetan interes
- Jedinstvena klasa makromolekulskega materijala

3D umrežene strukture
hidrofilni polimerni lanci
umrezenje: hemijske / fizičke veze

- Absorbuju značajnu količinu vode, rastvora, bioloskih tehnologij (20% - n10000%),
 - Bubre (swell)
- Specifična fizicko-hemijska svojstva

Bubre

integritet, ispoljavaju fizičko, hemijsko i mehaničku stabilnost
permeabilni za O₂,

netoksični,

biokompatibilni,

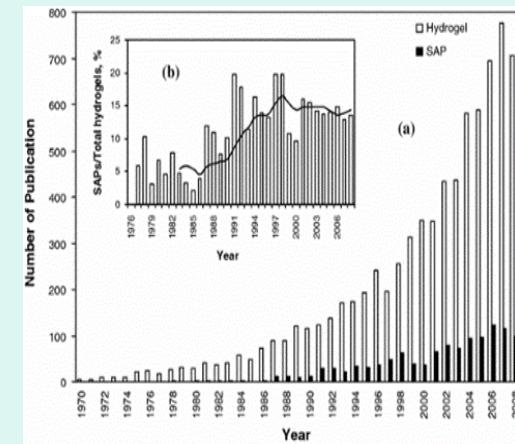
visok stepen fleksibilnosti sličan prirodnemu tkivu

elastični, meke konzistencije

ph-senzitivni

T-senzitivni

ODGOVOR NA SPOLJNE STIMULANSE



**Raznovrsne Primene
od
SUPEARBSORBENATA
do
BIO-PRINTINGA organa**



• PAMETNI MATERIJALI

HIDROGELOVI kao PAMETNI MATERIJALI



•Materijali cije ponasanje “pametno”

- predvidivo, kontrolabilno, reverzibilno i reproduktivno, ali i promenljivo sa promenom okolnih parametara.

•**Inteligentnost materijala** - zasnovana na sposobnosti da prepoznaju, prihvate, prenose, procesuiraju stimulanse, tj. da **odgovore** na njih, ispoljavanjem promena u fizičkom ili hemijskom ponašanju, makroskopskim svojstvima

•na predvidiv nacin, najcesce stvarajuci koristan efekat.

•**Sposobni su da odreguju na veoma male promene u okolini** : T, vrednosti pH, jonske sile, #elektr.&magn. polje, #svetlosti, P, zračenja itd.. , --

•“**obični**” - ogranicen, nereproduktibilan odgovor, nekad samo 1X

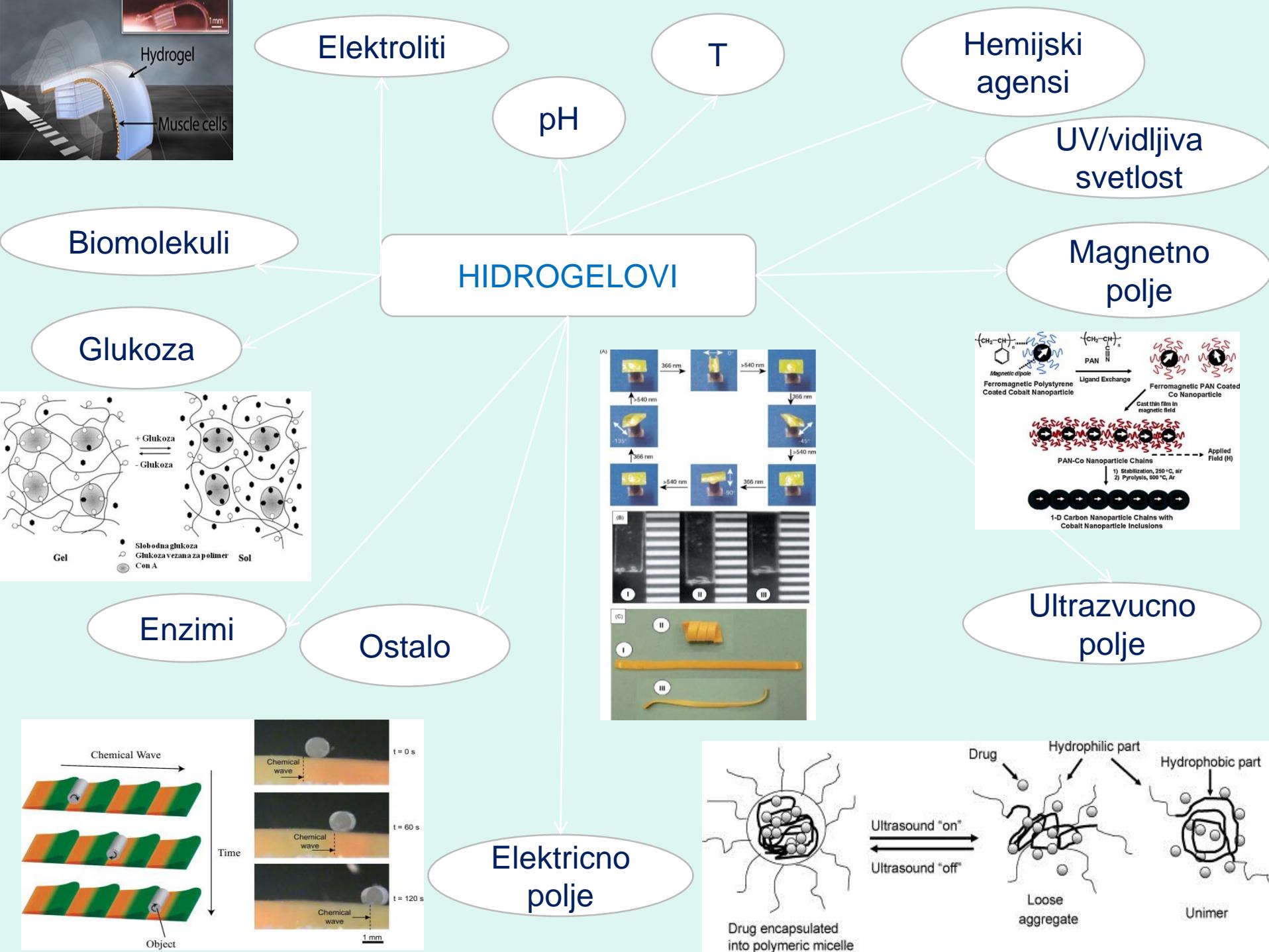
Hidrogelovi - pametni materijali -

- registruju (osete) stimulans i
- pruzaju odgovore ..)(**promene makropskopskih svojstva** (bubrenje, skupljanje, oblik, promena faza , otpustanje leka ..)

P- ponovljiv, predvidiv
A- adekvatno
M- merljive
E- efikasne
T- tacne

S- significant
M- measurable
A- adequate, accurate
R- reproducible
T- timely





KLASIFIKACIJA HIDROGELOVA

Prema poreklu:

- prirodni (polipeptidi, albumin, želatin, agar, hitozan, alginat,); polusintetičke (derivati skroba; dizajnirani proteini)
- sintetički (poli(akrilamid, poli(akrilna kiselina)...., i njihovi derivati)
- kompozitni -neorgansko punilo unutar organske matrice.

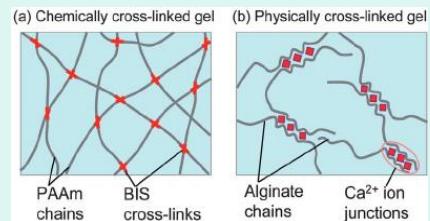


Prema sastavu:

- homopolimerne, kopolimerne, multipolimerne, interpenetrirajuće mreže (IPN), seminterpenetrirajuće ili fizičke smeše

Prema načinu umreženja:

hemski umrežene / trajni hidrogelovi, (kovalentne veze)
fizički umrežene /reverzibilno umreženi hidrogelovi

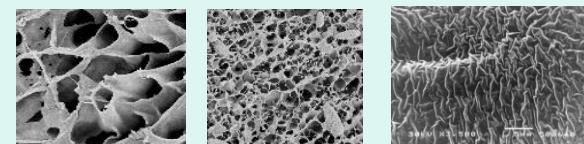


Prema fizičkom stanju mreže:

amorfni; semikristalni; strukture sa vodoničnim vezama i supermolekulske; hidrokoloidalni agregati.

Prema poroznosti mreže:

makroporozne (dimenzija pora 100nm-70μm),
mikroporozne (10-100nm) ili
neporozne ($\leq 10\text{nm}$) [19,20].



Prema vrsti jonskog naelektrisanja bočnih grupa

neutralne, jonske (polianjoni i polikatjoni) amfolite

Prema senzitivnosti/ responzivnosti na spoljne stimulanse pH, T, elektroliti, biomolekuli, US, magnetno polje,

SVOJSTVA HIDROGELOVA

- PRIMARNA STRUKTURNAA SVOJSTVA
 - BUBRENJE
 - DEHIDRATACIJA
- MEHANICKA SVOJSTVA
- BIORAZGRADIVOST
- BIOKOMPATIBILNOST
 - OSTALO

Specificna klasa materijla,

pretezno amorfni

Specificne metode fizicko-hemijske karakterizacije

FIZICKO-HEMIJSKE METODE ANALIZE

1. STEPEN BUBRENJA / KAPACITET ABSORPCIJE

Ravnotezni STEPEN BUBRENJA

$$S_b = \frac{M_t - M_0}{M_0} \circ 100$$

$$SD = \frac{m - m_0}{m_0} [g/g]$$

S_b – ravnotežni stepen bubrenja, izražen u %-ma, bezdim. vel.;
M_t– masa HG izmerena u određenom trenutku vremena t *eq
M₀ – masa suvog uzorka (polazna masa) [g].

postupak cajne kesice (TEA-BAG)

postupak centrifugiranja

postupak filtriranja

2. BRZINA BUBRENJA

Vortex-ov metod

Metoda inicijalne brzine

Experimentalne metode odredjivanja stepena bubrenja:

Različite, nisu standardizovane,

- **gravimetrijski** (promene mase),

- **volumetrijski metod** (promena zapremine),

3. MEHANIČKA SVOJSTVA HIDROGELOVA

Jacina nabubrelog gela

4. SOL FRAKCIJA

(*SOL +Gel = 100%*)

5. RESIDUALNI MONOMER

6. JONSKA SENZITIVNOST

7. GUSTINA XEROGELA (ρ_{xg})

experimentalno određivanje- metoda piknometra

- **Parametri mreze** : gustina umrezenosti (ρ_c); molarna masa izmedju cvorova mreze (tacka umrezenja) (M_c), rastojanje izmedju makromolekulskih lanaca (d)

8. SPOSOBNOST ZADRZAVANJA VODE

(dehidratacija)

Parametri strukture xerogela

Makroskopska svojstva (MP)

Primarna struktura svojstva (PSP)

Gustina xerogela
 (ρ_{xg}) , Experimentalno,
 Metoda piknometra

STEPEN BUBRENJA

$$SD = \frac{m - m_o}{m_o} [g/g]$$

Molarna masa izmedju tacaka umrezenja (M_c)

$$M_c = \frac{M_o}{2X}$$

$$(1)$$

Mo- molska masa monomera
 hidrogela (Akrilna kiselina: Mo=72) ,
 X - Nominalni odnos umrezenosti
 $X = \text{umrezivac (mol)} / \text{monomer (mol)}$

Gustina umrezenosti (ρ_c)

$$\rho_c = \frac{\rho_{xg}}{M_c}$$

$$(2)$$

Gustina umrezenosti (ρ_c)

Molarna masa izmedju cvorova mreze (tacaka umrezenja) (M_c)

Rastojanje izmedju makromolekulskih lanaca (d)

$$d = 0.154 \cdot v_2^{1/3} [0.19 \cdot M_c]^{1/2}$$

- volumni udeo gela u ravnotezno nabubrelo stanju na 25°C,

$$v_2 = \frac{V_p}{V_{g,s}}$$

$$(4)$$

$$V_{g,s}$$
 volumen suvog polimera (xerogela)
 V_p volumen gela posle ravnoteznog bubrenja
 (5)

$$V_{g,s} = \frac{W_{a,s} - W_{h,s}}{\rho_h}$$

- masa polymera nakon stajanja u vazduhu
 $W_{h,s}$ - masa polymera nakon stajanja n-heptane
 $W_{a,s}$ gustina n-heptane

SINTEZA HIDROGELOVA

- fizicko umrezavanje**

Reverzibilno jonsko umrezavanje
hitozan, polikation, stvara polimernu mrežu
formirajući jonske mostove između polimernih
lanaca; polielektrolitski kompleksi sa polikarboxilnim
kiselinama (PAA, PMA)
biorazgradivi hidrogelovi ; hidrogel bez toksičnog
umrezivaca PVA, PAA, PEG

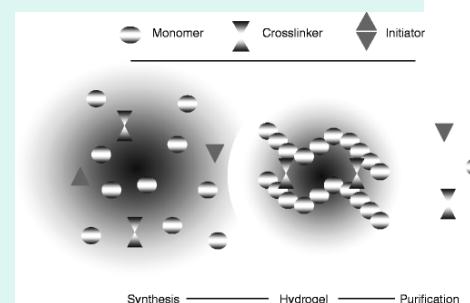
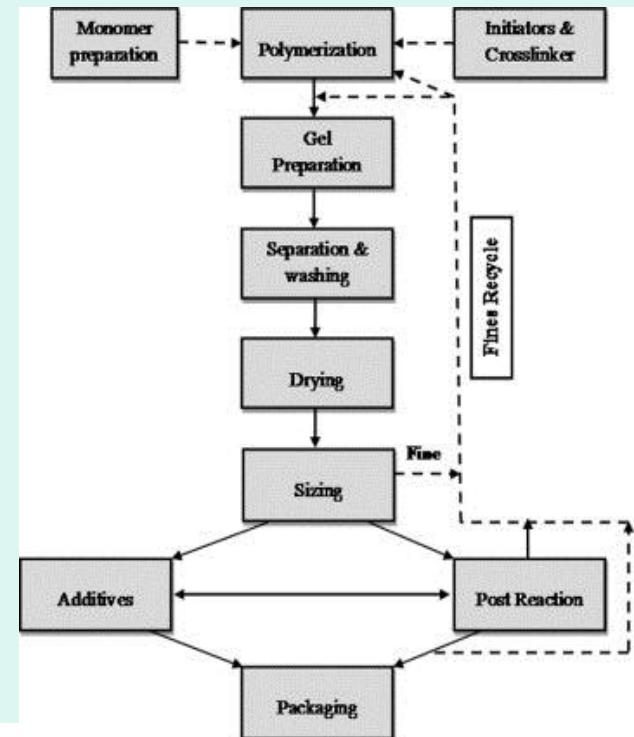
- hemijsko umrezavanje**

Polimeri koji sadrže *funkcionalne grupe* kao
-OH, -COOH, -NH₂, (bocne ili krajnje), mogu
da umrezavaju pomoću funkcionalnih umrezivaca
sa kojima formiraju kovalentne veze.

- radiaciono umrezavanje**

Ne koriste se hemijski agensi za umrezavanje,
dobijeni polimeri se odlikuju velikom cisticom
Relativno cisti hidrogelovi, uniformna mreža,
mali sadržaj sol-faze

UOPSTENA SEMA SINTEZE



Hemijsko umrezavanje

UMREZAVAJUĆA POLIMERIZACIJA (free-radikal)

u H₂O RASTVORU

UMREZAVAJUĆA POLIMERIZACIJA

u vodenom rastvoru prisustvu i inicijatora i umreživača. Pri tom se istovremeno odvija polimerizacija mononera (koji je rasatvoran i rastvoren u vodi) pod dejstvom inicijatora polimerizuje dok nastali polimer pod dejstvom umreživaca formira umreženu strukturu polimera, koja cini hidrogel. Jednostepeni Proces,

Umrezavanje linearog polimera (LP)

homopolimera ili kopolimera
/ sintetisan ili komercijalni.

- proces se odvija **u dva stupnja**, prvo se sintetiše LP koji se **zatim** umrežava,

- **Gel- efekat**

- **Prednost : Brz, jeftin, metod**

- **Nedostaci**

Nepogodnost za rukovanje gumasto /cvrstim proizvodom

Nedovoljan mogućnost kontrole reakcije (skok temperature)

Prisustvo sol-faze u proizvodu koja se mora ukloniti dodatnim ispiranjem

INVERZNO SUSPENZIONA

UMREZAVAJUĆA

POLIMERIZACIJA

Rekcioni sistem se sastoji od organske i vodene faze

Potrebno je koriscenje povrsinski aktivne materije kao disperzanta.

Rastvor monomera (inicijator, umreživac) dispergovani u organskoj tehnosti -ne rastvoran

Koristi se za dobijanje finih sfernih cestica mikrocestica hidrogela, velicine 1µm -1mm; viskoznost rastvora monomera, brzina mesanja, tip i kolicina disperzanta, uticu na velicinu i oblik cestica

Prednosti: fine sferne cestice, **veliki stepena absorpcije i brza** kinetika bubrenja
Nedostaci- primena organskog rastvaraca

NE-KONVENTIONALNI POSTUPCI

- **Radijaciona sinteza**

Ne koriste se hemijski agensi za umrezavanje velika cistoca proizvoda

- **KRIO-SINTEZA:** $T < 0^\circ\text{C}$: $-20^\circ\text{C} / -70^\circ\text{C}$

superporozni, super-brzo bubreći

veoma porozni, velike pore, veoma brz odziv

- **MIKROTALSNA SINTEZA**

u znacajno kracem vremenskom periodu mogu se sintetisati hidrogelovi, istih ili poboljsanih svojstava u odnosu na konvencionalni postupak sinteze;

PAA hydrogel: 1-5 minuta; konvencionalno 3-8 h ;

Instrument : mikrotalasni reaktor CEM Discovery

- **SINTEZA u ULTRAZVUCNOM POLJU**

- **SINTEZA u KAVITACIONOM POLJU**

- **PHOTOPOLIMERIZACIONA SINTEZA**

- **Mikrofluidini tok, litografija, bioprinting..... nove mogucnosti**

DIZAJNIRANJE SINTEZE HIDROGELOVA



Svojstva hidrogela



hemografski sastav, (monomer-i)

umrezenost,

strukturna svojstva

Pravilnim odabirom :

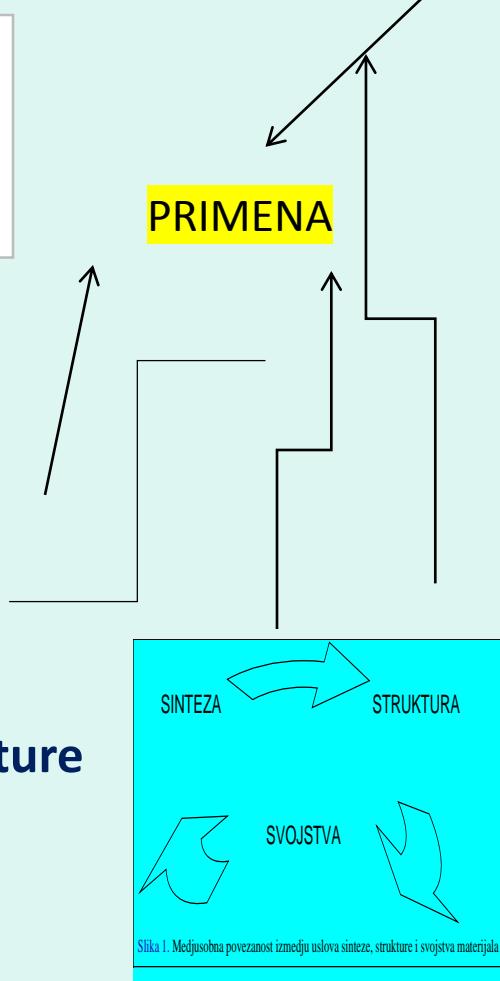
Monomera / komonomera

Reakcionih parametara

Procesnih parametara

postupka sinteze

mogu se dobiti željene strukture



Slika 1. Međusobna povezanost između uslova sinteze, strukture i svojstva materijala

- veliki stepen bubreženja
superabsorbujuci materijali
- biokompatibilnost
biomedicinske primene
- pH-senzitivnost
kontrolisano oslobođenje
lekova (oralno)
- Temperaturno senzitivni
kontrolisano oslobođenje
lekova
- Elektrosenzitivni
vestascki misici, senzori

Procesni Parametri



Monomer
Umrezivac
Temperatura
Vreme
Inicijator
redosled
tip reaktora
nacin zagrevanja

PRIMARNA STRUKTURNA SVOJSTVA (PSP)



Gustina umrezenosti
Molarna masa izmedju cvorova mreze (tacka umrezenja)
Rastojanje izmedju makromolekulskeih lanaca

Makroskopska svojstva (MP)

RAVNOTEŽNI STEPEN BUBRENJA KSEROGELA
GUSTINA XEROGELA

UTICAJ
TIPA I KONCENTRACIJE
UMREŽIVAČA
INICIJATORA
MONOMERA
STEPENA NEUTRALIZACIJE
TEMPERATURE



KINETIKA "dobijanja" HIDROGELA

UTICAJ PARAMETARA PROCESA NA MP i PSP PAA xerogela

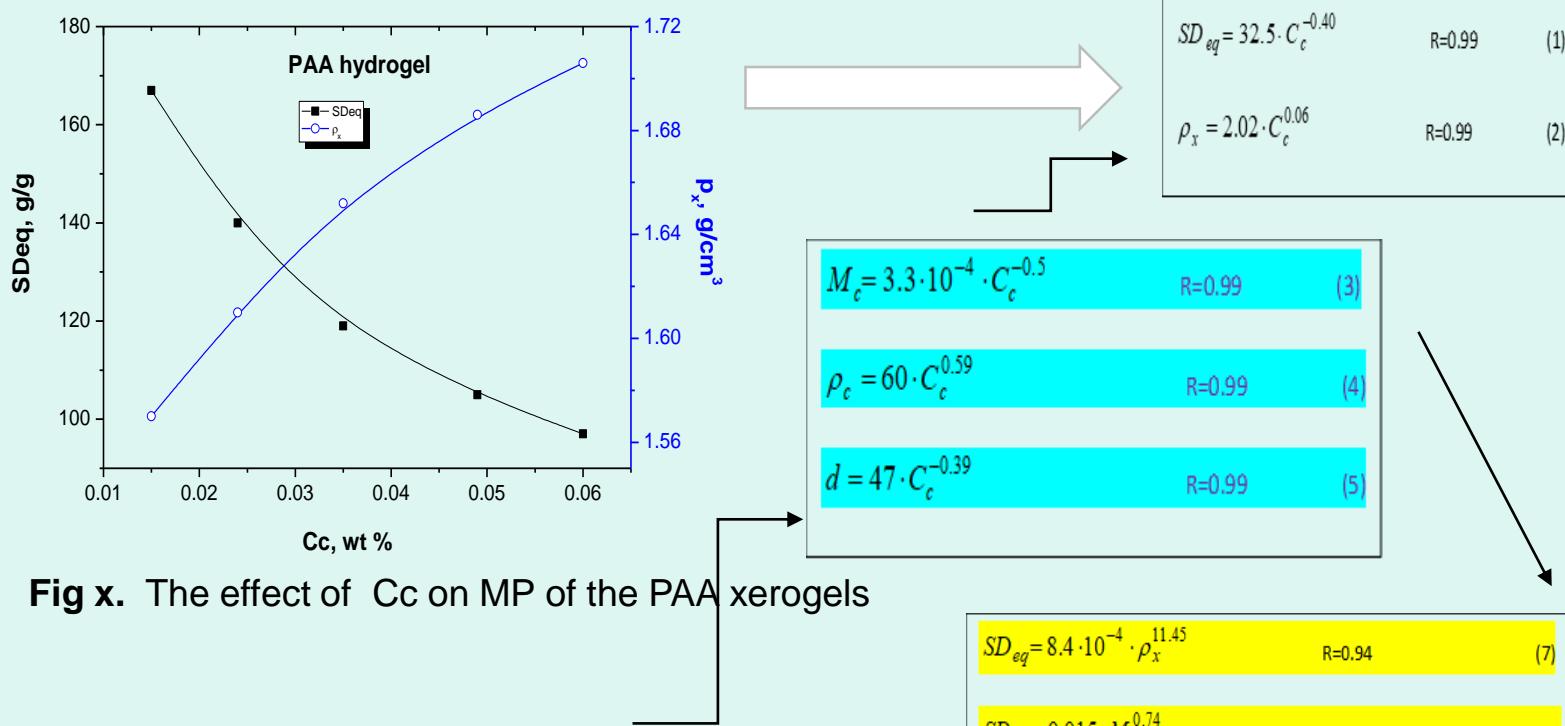


Table 1. Effect of changes in C_c PSP and MP

for PAA xerogel

C_c , wt%	SDeq, g/g	ρ_x , g/cm^3	$M_c \cdot 10^{-5}$, g/mol	ρ_c , mol/m^3	d, nm	X
0.015	167	1.591	3.13	5.083	239	-0.499
0.024	140	1.633	2.51	6.506	203	-0.497
0.035	119	1.652	1.95	8.472	170	-0.503
0.049	105	1.686	1.66	10.149	152	-0.503
0.060	97	1.706	1.51	11.261	142	-0.502

The effect of reaction parametars on MP of synthesized xerogels

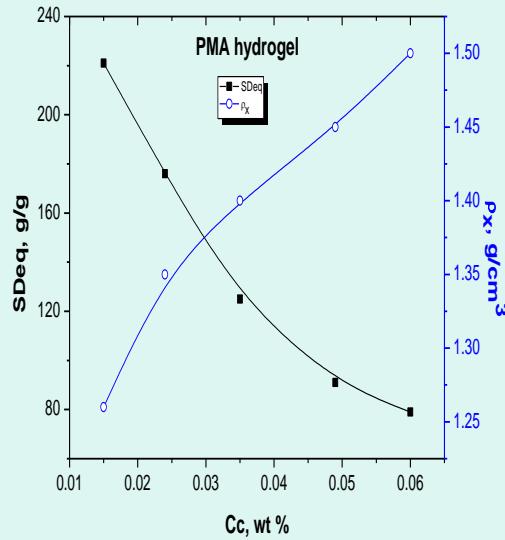


Fig 4. The effect Cc on the MP of PMA xerogels

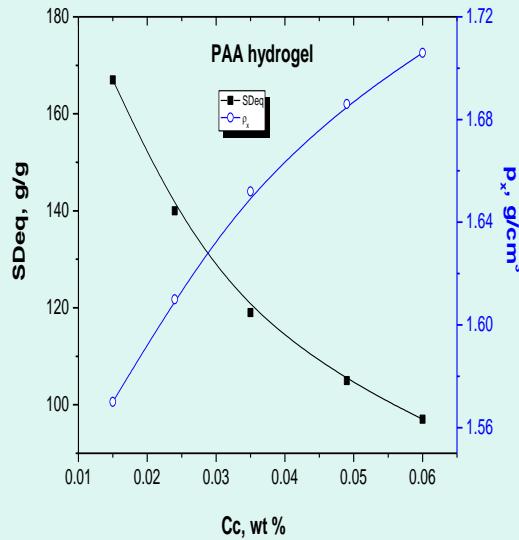


Fig 2. The effect of Cc on MP of the synthesized PAA xerogels

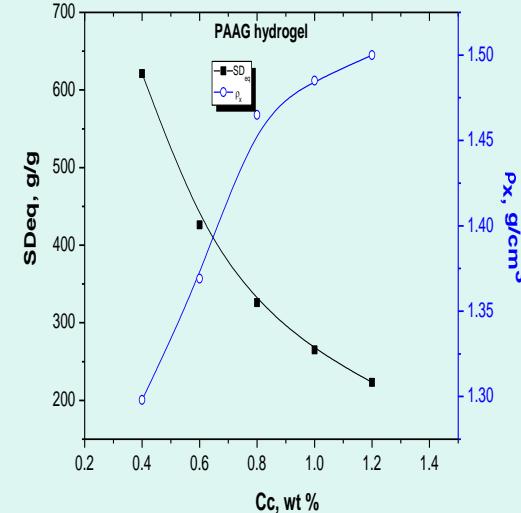


Fig 6. The effects of Cc on MP of PAAG xerogels

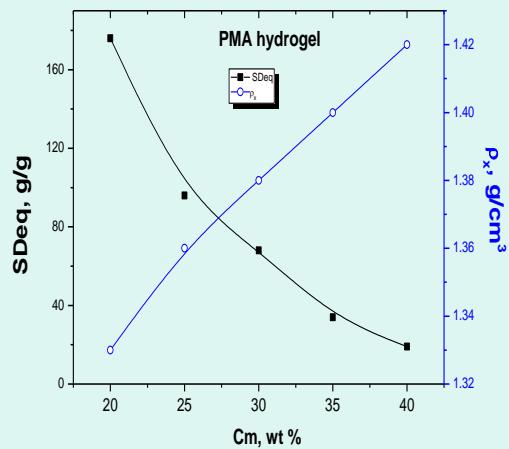


Fig 5. Effect of Cm on MP for PMA xerogels

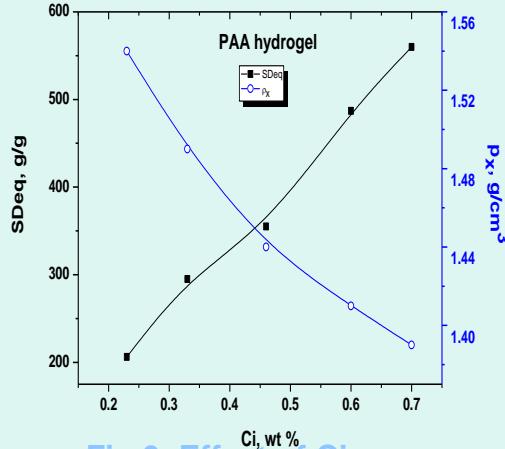


Fig 3. Effect of Ci on SDeq and ρ_x of PAA xerogels

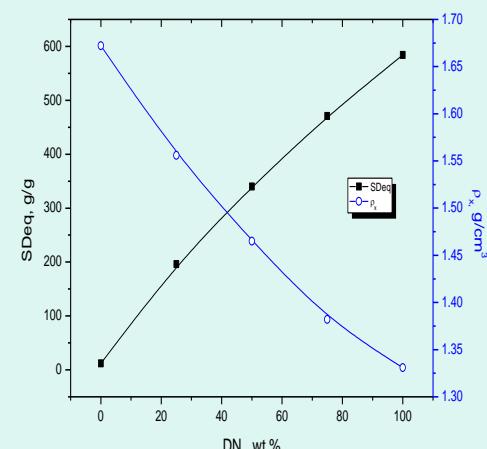


Fig 7. Effect of ND on MP of PAAG xerogels

Table 7. The values of prefactor (**a**) and exponent (**b**) for established power function of the MP PSP on different reaction conditions

Xerogel	Reaction Parmer	SDeq		ρ_x		Mc		ρ_c		d	
		a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
PAA	Cc	32.5	-0.40	2.02	0.06	$3.3 \cdot 10^4$	-0.50	60	0.59	47	-0.39
PMA	Cc	0.152	-1.26	4.05	0.20	33.44	-1.56	2.83	1.57	0.42	-1.14
PAAG	Cc	265	-0.93	1.49	0.15	$6.5 \cdot 10^5$	-1.08	$2.31 \cdot 10^{-3}$	1.25	260	-0.78
PAA	Ci	750	-0.87	1.35	-0.09	$2.5 \cdot 10^6$	1.23	0.54	-1.32	1053	0.89
PMA	Cm	$2.7 \cdot 10_6$	-3.18	1.02	0.1	$9.5 \cdot 10^{11}$	-5.04	$8.8 \cdot 10^{11}$	5.10	$1.05 \cdot 10^7$	-3.50
PAAG	ND	15.33	0.79	2.27	-0.12	$1.56 \cdot 10^4$	0.99	0.15	-1.17	17.6	0.72

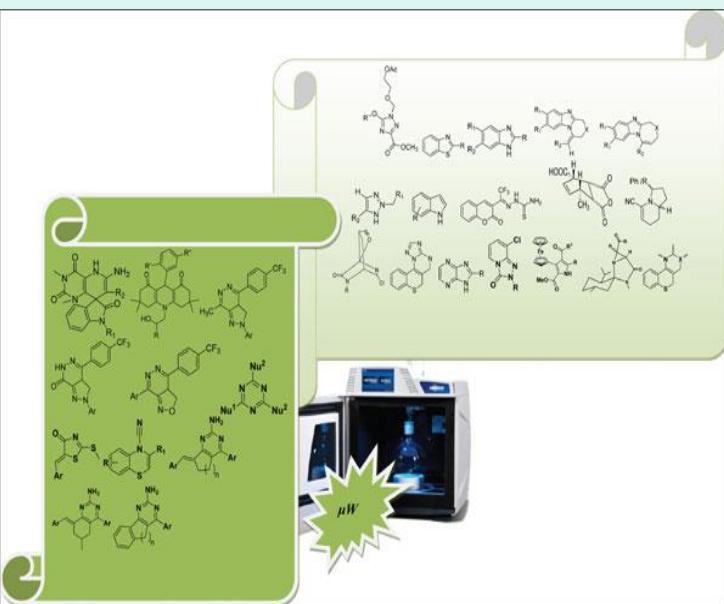
$$SDeq \propto C_m^{-b}$$

$$PSP_j = a \cdot R C_i^b$$

$$Y = \prod a_i \cdot \rho_C^{b_i}$$

Zavisće od postupka polimerizacije i reakcionih uslova

UTICAJ SPOLJNENJEG POLJA (MIKROTALASNOG) POLJA NA SINTEZU HIDROGELOVA



PRIMENE MIKROTALASNOG POLJA

organska sinteza, sinteza polimera, materijali, nanotehnologie, homogena i heterogena katalizi, medicinska hemiji, biohemijskim procesima, zelena hemija, sinterovanje, keramicki materijali, ekstrakcija, nukleaciji i kristalizaciji, reakcije u čvrstom stanju, adsorpcije

Mikrotalasno zagrevanje (MWH) –
široko prihvaćen izvor nekonvencionalne energije,
Primene # oblasti hemije i fizičke hemije.

- skraćuje vreme reakcije,
- povećava prinos produkata i
- poboljšava čistoća proizvoda

**Primena MWH u
sintezi hidrogelova
je nova oblast**

SINTEZE HIDROGELOVA U USLOVIMA MIKROTALASNOG ZAGREVANJA

SINTETISANI HIDROGELOVI :

POLI(AKRILNE) KISELINE

POLI(METAKRILNE) KISELINE

POLI(AKRILNE-KO-METAKRILNE) KISELINE

POLI(AKRILNE-KO-MALEINSKE) KISELINE

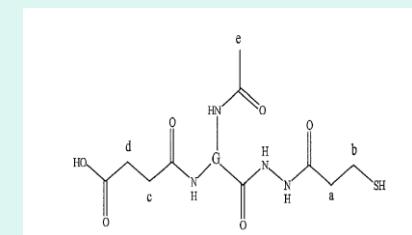
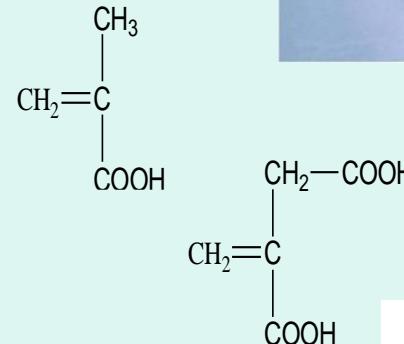
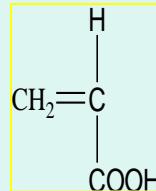
POLI(AKRILNE-KO-ITAKONSKE) KISELINE

POLI(AKRILNA KISELINA) -G-ZELATIN)

.....I TD.....

UPUREDNA KINETIKA SINTEZE PAA HIDROGELA U USLOVIMA MIKROTALASNOG ZAGREVANJA I KONVENCIONALnim USLOVIMA

UPUREDNA ANALIZA PRIMARNIH STRUKTURNIH SVOJSTAVA SINTETIZOVANIH HIDROGELOVA U USLOVIMA MWH I CH

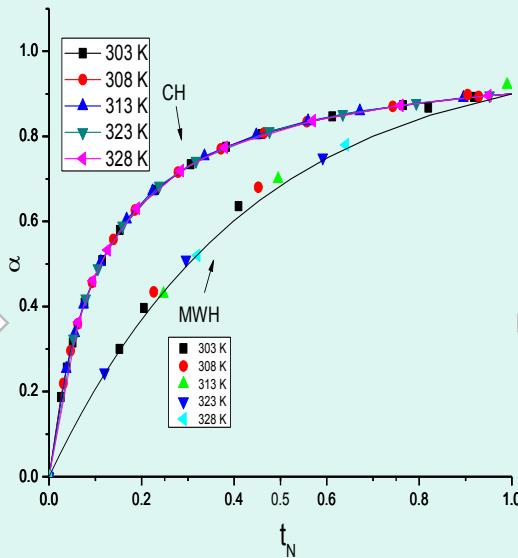
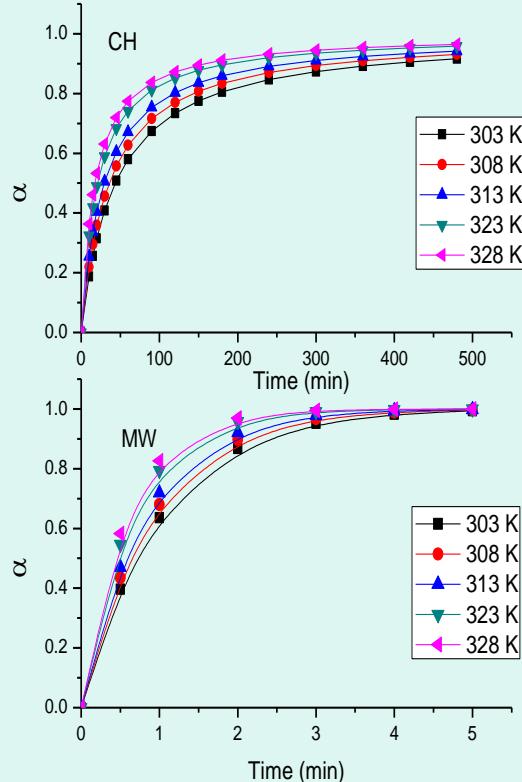


izotermni uslovi
odrzavanje temperature
variranjem P- MW i
protoka N₂
Relativno mala P MW
Kratko vreme reagovanja
Visok prinos

KINETIKA

SINTEZE PAA HIDROGELA U USLOVIMA MWH I CH

Metoda uklapanja u reakcione modele



SI MW-2. Normalizovane experimentane konverzije krive CPAA

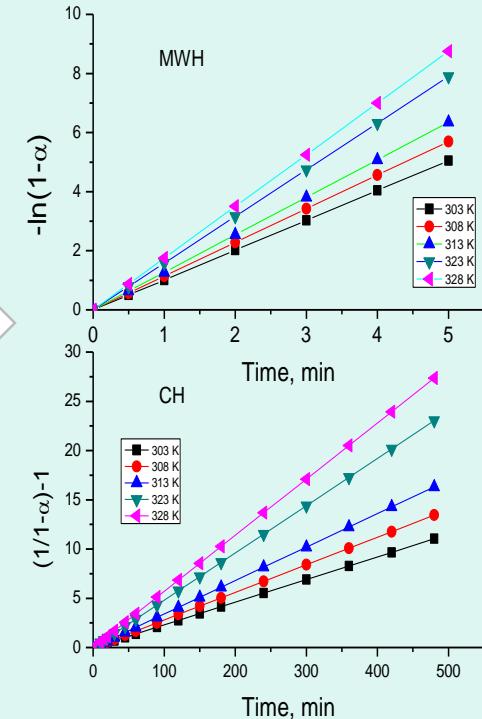
CH – k. model hemijske reakcije II reda

SI MW-1. Konverzije krive CPAA pri CH i MW

$$\alpha = \frac{k_M \cdot t}{1 + k_M \cdot t}$$

MWH – k. model hemijske reakcije I reda

$$\alpha = 1 - \exp(-k_M \cdot t)$$



SI Mw-3. Izotermna zavisnost $[1/(1-\alpha)]^{-1}$ vs. R.Vreme (CH) $[-\ln(1-\alpha)]$ vs. R. Vreme (MWH)

Uveljavljena je i podatak da je učinkovitost temperature na vrednosti modelnih konstanti priznačajna i kinetički parametri CPAA pri CH i MWH proces

T, K	CH		MWH	
	k_M, min^{-1}	Kinetički parametri	k_M, min^{-1}	Kinetički parametri
303	0,023		0,68	
308	0,028	$E_{a,M} = 30,2 \pm 2 \text{ kJ/mol}$	0,76	$E_{a,M} = 18,1 \pm 1 \text{ kJ/mol}$
313	0,034	$\ln(A_M/\text{min}^{-1}) = 8,22 \pm 0,2$	0,85	$\ln(A_M/\text{min}^{-1}) = 6,8 \pm 0,2$
323	0,048		1,06	
328	0,057	$R=0,999$	1,17	

Tabela Mw-2. Vrednosti v , n i x pri CH i MWH za CPAA

Parametar	CH	MWH
$v (\text{cm}^{-1})$	1418	1418
n	2	1
x	-0.089	-0.074

$v (\text{cm}^{-1})$ - talasni broj rezonantne frekvence

n – broj transferovanih rezonantnih kvanata

x – faktor anharmoničnosti

CPAA pri MWH

$$E_a < E_a$$

$$\ln A < \ln A$$

$$\ln A_f = 6,243 - 0,659 E_{a,f}$$

kompenzacioni efekat-

identičan nacin aktiviranja molekula reakcijanata
i pri CH i pri MWH

Prepostavka- aktiviranje u skladu sa Larsonov-im modelom



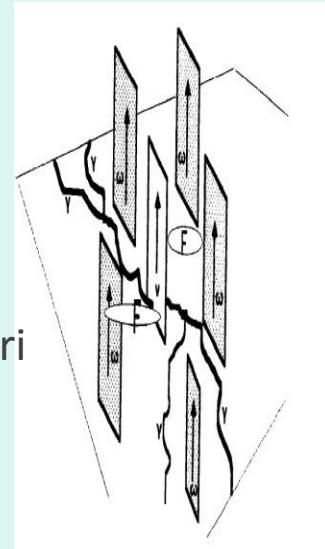
istezajuće vibracije C=O COOH grupa

mogućnost novog objašnjenja

delovanja MWH na kinetiku hemijskih reakcija i fizičko-hemijskih procesa

Suština novog pristupa:

- postojanje **kompenzacionog efekta** (funkcionalne veze između KP CPAA pri CH i MWH) ukazuje na identicani macin aktiviranja i pri CH i pri MWH



Aktivacija **Mol** za bilo koju reakciju yahteva ↑ a Mol POVECA svoj **Enivo**



– "Klasicna" teorija aktivacije – **teorija sudara**

– LARSONOV model. – "SET"

Aktivacija -putem selektivnog (rezonantnog) transfera odredjene količine **rezonantnih kvanata (E)** iz reakcionog okruzenja na rezonantnu vibraciju u molekuli reaktanta

Larsonov model

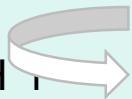
- Aktivacija Molekula za reakciju (uopste) vrsi se “SET” (Selektivnim Rezonantnim Energetskim Transferom) odredjenog broja **rezonantnih kvanata** iz **reakcione sredine** **na rezonatni vibracioni mod Reagujuce Molekula**
- Ea je **kvantna velicina** koja odgovara broju transferovanih **rezonantnih kvanata** iz **reakcione okoline** **na rezonantni vibracioni mod Reagujuce Molecule.**

Moze se izracunati

vrednost talasnog broja rezonantnog vibracionog broja (ν)

broj transferovanih rezonatnih kvanata (n)

faktor anharmonicnosti rezonantnog vibracionog moda **Reagujuce Molekule.**



Ispitivanna CP-AA (PAA hidrigela) -identican nacin **aktiviranje molekula** (AA ($\nu=1418$)), CH
MWH,
“SET” **transfreom**) - na rezonantne simetricne istezajuce vibracije,-C=O (COOH) grupe monomera AA.
< Ea za MWH /// < broj rezonantnih kvanata koji se prenose **iz reakcionog sistema** na rezonantnu vibraciju.



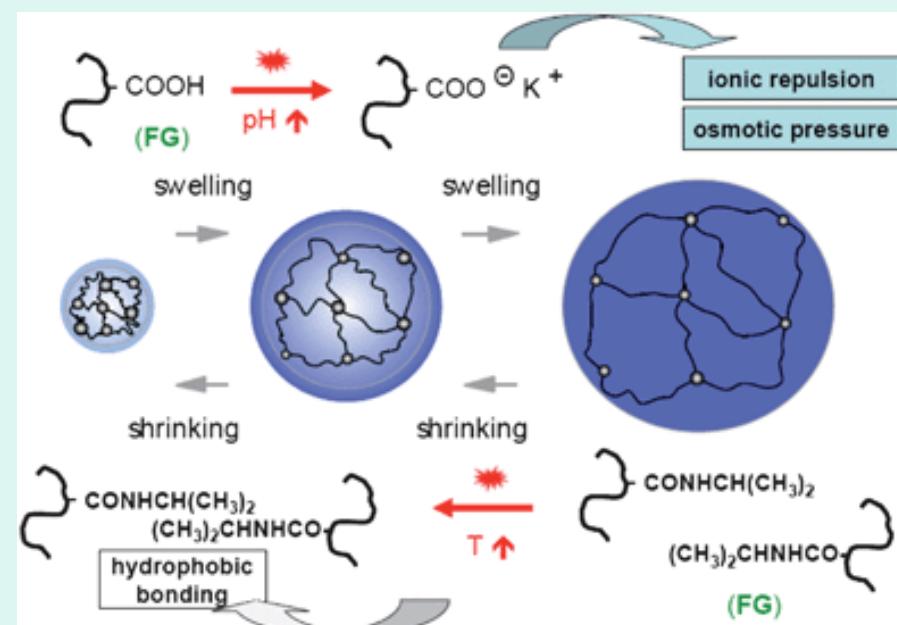
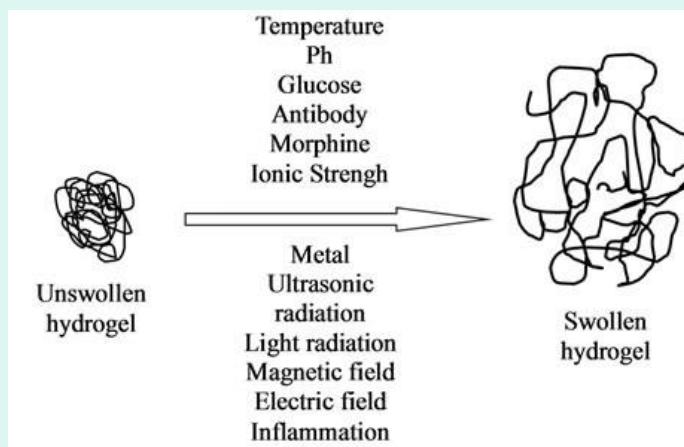
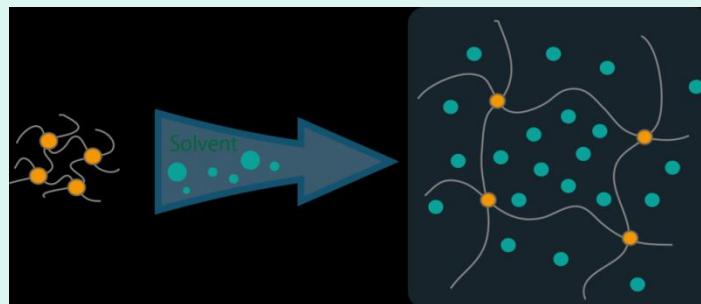
Do < broja razmenjenih- transferovanih kvanata najverovatnije dolazi usled apsorbcije **E** MW polja od strane **reagujuce molecule** *-ovde AA monomer- > vrednosti Energije osnovnog stanja **reagujuce molecule**

< $\ln A$ - korelacionaj veza - promenom vrednosti **faktora anharmonicnosti** **reagujuce molekule.**

BUBRENJE KSEROGELOVA/HIDROGELOVA

- Bubrenje **nije jednostavan proces** koji se sastoji samo od prodiranja malih molekula tečnosti u polimernu mrežu u cilju popunjavanja postojećih šupljina ili pora,
kao u slučaju apsorpcije tečnosti na čvrstим adsorbentima
već je **kompleksan proces**

čije je odvijanje povezano sa razdvajanjem polimernih lanaca i **izmenom strukture** kserogela usled čega dolazi do povećanja zapremine kserogela **bez raskidanja I hemijskih veza** u polimernoj mreži.



TEORIJSKI MODEL BUBRENJA KSEROGELOVA

- Flory- i sar.- na osnovu statističke molekulske teorije polimernih rastvora razvijena je tzv. **termodinamička** teorija bubrenja kserogela, kojom se dobro opisuje bubreњe polielektrolita [1].
- Na bazi kontinualne teorije poroznih medijuma, Ehlers je razvio tzv. **poroznu** teoriju bubrenja [2].
- Wallmersperger je postavio tzv. **hemo-elektro-mehanički** model bubrenja [3] na osnovu kojeg je
- Li postavio **elektro-mehaničku teoriju** bubrenja kojom je objašnjeno bubreњe kserogela u prisustvu različitih polja[4].
- **Tanak-ina teorija bubreњa** U cilju teorijskog modeliranja procesa bubreњa kserogela određenog oblika Li i Tanaka su **proces bubreњa razložili na dva simultana zamišljena procesa**. Prvi proces predstavlja tzv. **kolektivnu difuziju polimerne mreže kroz stacionarnu tečnost**, dok se u drugom procesu **tečnost kreće zajedno sa polimernom mrežom istom brzinom**.
- **Fraktalna teorija bubreњa**

KINETIKA BUBRENJA HIDROGELOVA



- formalno kinetički,
- difuzioni,
- difuziono-relaksacioni,

model uklapanja u reakcione mehanizme

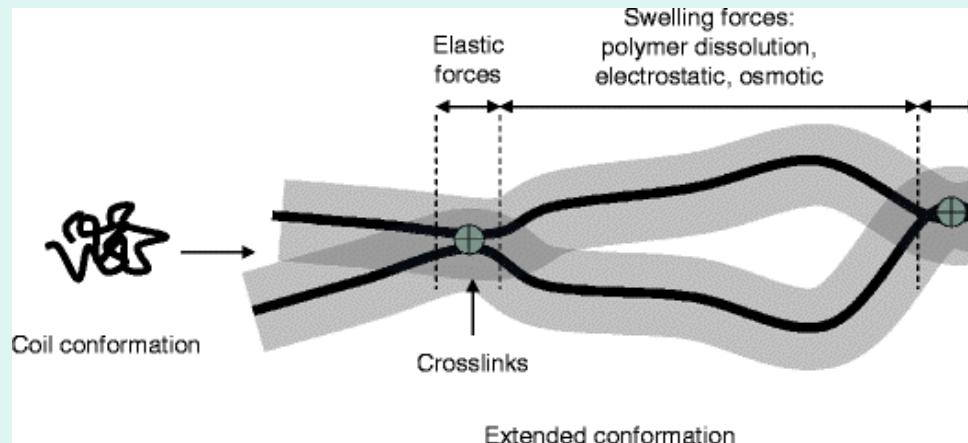
- “*Model Fitting method*”



- model raspodela gustine verovatnoće energija aktivacija.

Kako gel bubri?

Teorija ravnoteznog bubrenja i Teorija gumolike elasticnosti



Flory: molekuli vode **prvo hidratišu najpristupacnije najpolarnije hidrofilne grupe sa kojima mogu da obrazuju vodonične veze.**

pod dejstvom sila osmotskog pritiska (Π_{os}) kao pokretačke sile, molekuli vode se krecu i ulaze između nasumično sklupčanih lanaca

Polimerni lanci su iduženi i izvedeni iz sklupčanog stanja, (*minimalni sadržaj E). Javlja se **sila otpora elastičnom širenju lanaca (elastična kontraktivna sila) (Π_{el})** koja teži da kontrahuje lance i pruzi otpor ekspanziji.

$\Pi_{os} = \Pi_{el}$: uspostavlja se ravnoteža, hidrogel prestaje da vezuje nove molekule vode, **ravnotežni stepen bubrenja**

Faktori koji utiču na bubrenje-stepen bubrenja

- Interakcija kserogela sa niskomolekulskom tečnošću koja dovodi do toga da se kserogel rastvara u tečnosti odnosno formira homogen termodinamički stabilan sistem ili bubri zavisi od više faktora
- hemijske prirode kserogela i niskomolekulske tečnosti
Hemijska struktura – kserogela
Fleksibilnost polimernih lanaca
Hidrofilne grupe-
jonske grupe, stepen jonizacije

Stepen umreženja(X) –

Teorijski: odnos količina umreživača i osnovne jedinice polimernog lanca.

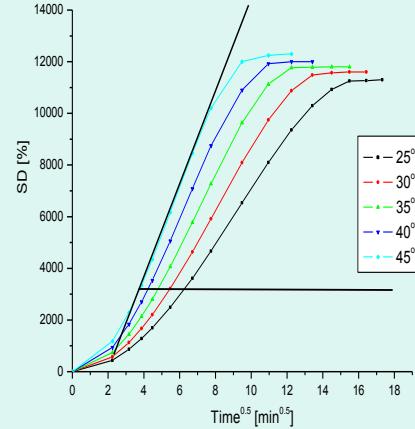
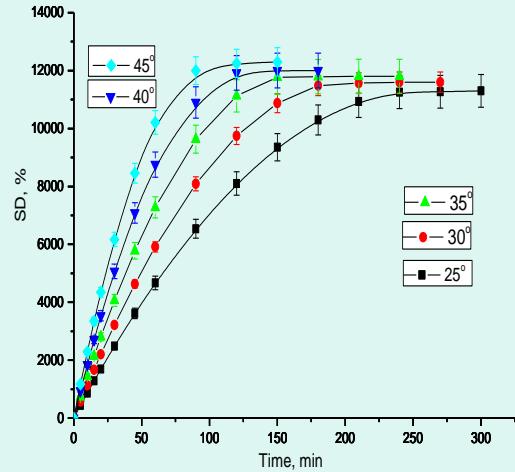
$X=n \text{ (Umr) } /n(\text{mer})$

Veći stepen umreženja, manja pokretljivost lanaca, slobodna zapremina i SDq.
fleksibilniji lanci mogu više da se izduže, gel apsorbuje veću količinu vode i više bubri.

Externi faktori:

- Temperatura
- pH vrednosti sredine
- prisustva elektrolita u vodi,

KINETIKA BUBRENJA HIDROGELOVA



Pepass-ova jednacina:

$$\alpha = kt^n \quad (\alpha = \text{SD}/\text{SD}_{\text{eq}})$$

k = konstanta bubrenja

n = eksponent bubrenja

t = vreme

grafik : $\ln \text{SD} = f(\ln t)$.

Nagib- eksponent
bubrenja n ,
odsečak – $\ln k$ (k).

n=0.5 (0.45-0.55)
Fick-ova difuzija:

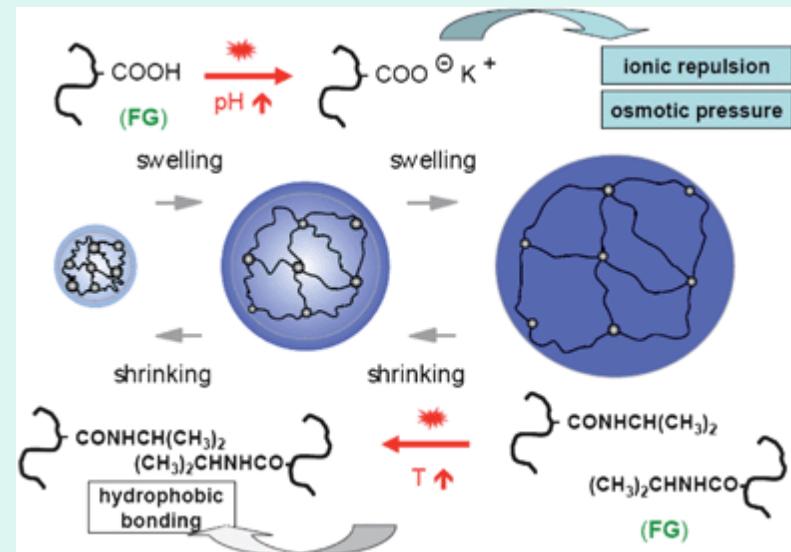
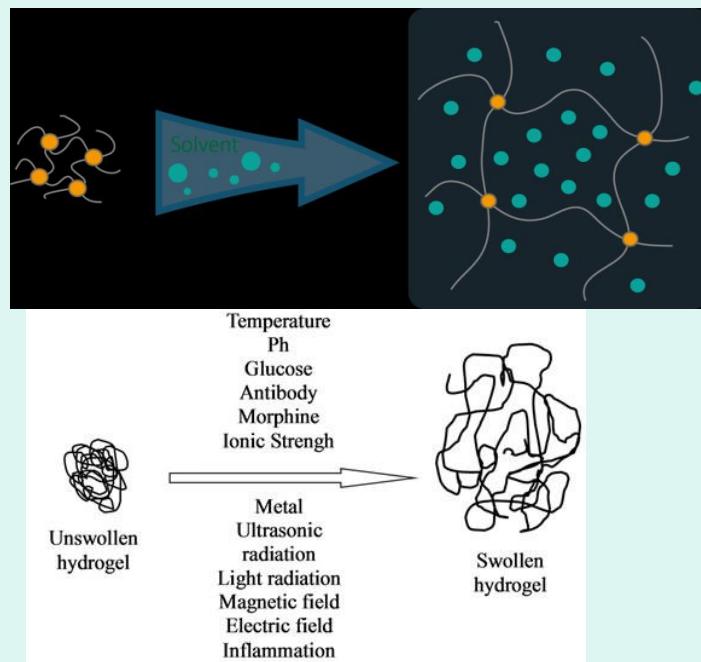
n=0.5-1
difuzija:
ne-Fickova

n=1
idealno za
otpustanje leka

n>1
“slučaj –super
difuzije ii“ .

BUBRENJE KSEROGELOVA/HIDROGELOVA

- Bubrenje nije jednostavan proces koji se sastoji samo od prodiranja malih molekula tečnosti u polimernu mrežu u cilju popunjavanja postojećih šupljina ili pora, kao u slučaju apsorpcije tečnosti na čvrstim adsorbentima već je kompleksan proces čije je odvijanje povezano sa razdvajanjem polimernih lanaca i izmenom strukture kserogela usled čega dolazi do povećanja zapremine kserogela bez raskidanja hemijskih veza u polimernoj mreži.



Teorija ravnoteznog bubrenja \$ Teorija gumolike elasticnosti

TEORIJSKI MODEL BUBRENJA KSEROGELOVA

- Flory- i sar.- na osnovu statističke molekulske teorije polimernih rastvora razvijena je tzv. **termodinamička** teorija bubrenja kserogela, kojom se dobro opisuje bubreњe polielektrolita [1].
- Na bazi kontinualne teorije poroznih medijuma, Ehlers je razvio tzv. **poroznu** teoriju bubrenja [2].
- Wallmersperger je postavio tzv. **hemo-elektro-mehanički** model bubrenja [3] na osnovu kojeg je
- Li postavio **elektro-mehaničku teoriju** bubrenja kojom je objašnjeno bubreњe kserogela u prisustvu različitih polja[4].
- **Tanak-ina teorija bubreњa** U cilju teorijskog modeliranja procesa bubreњa kserogela određenog oblika Li i Tanaka su **proces bubreњa razložili na dva simultana zamišljena procesa**. Prvi proces predstavlja tzv. **kolektivnu difuziju polimerne mreže kroz stacionarnu tečnost**, dok se u drugom procesu **tečnost kreće zajedno sa polimernom mrežom istom brzinom**.
- **Fraktalna teorija bubreњa**

KINETIKA BUBRENJA HIDROGELOVA



- formalno kinetički,
- difuzioni,
- difuziono-relaksacioni,
- model uklapanja u reakcione mehanizme
- model raspodela gustine verovatnoće energija aktivacija.



ISPITIVANJE KINETIKE BUBRENJA PAA HIDROGELA

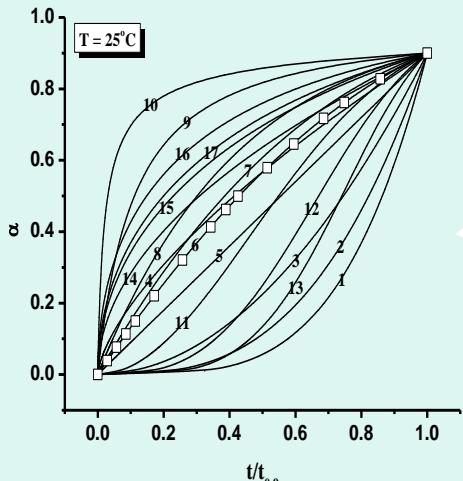


Fig 5. model-fitting method

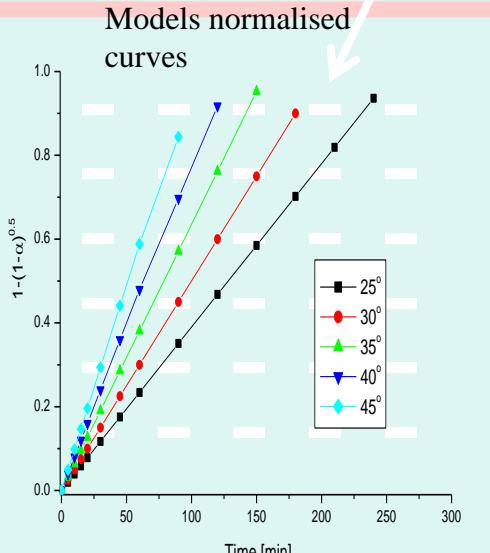


Fig 6. A plot of $1-(1-\alpha)^{1/2}$ versus time

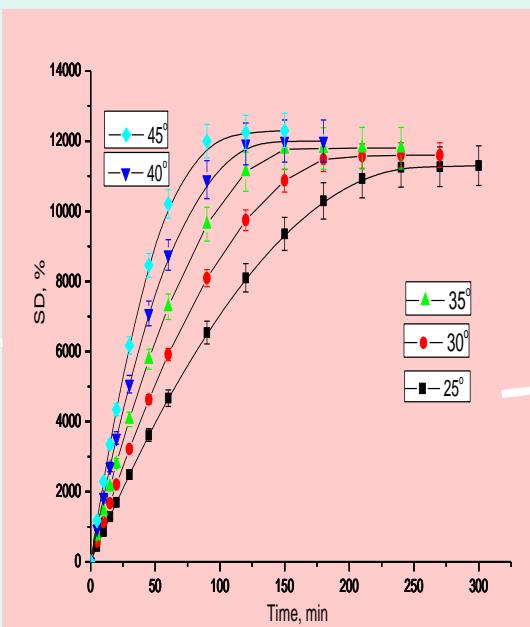


Fig 1. Swelling isotherms of PAA hydrogel in bidistilled water

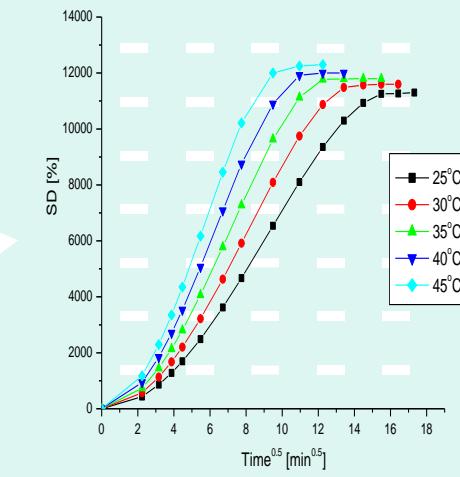


Fig 2. The plots of SD as a function of the square root of time ($t^{1/2}$)

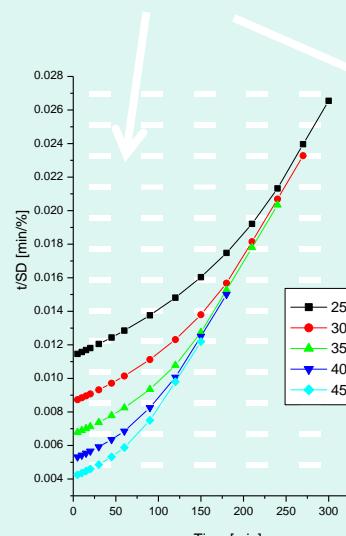


Fig 3. A plot of t/SD versus time

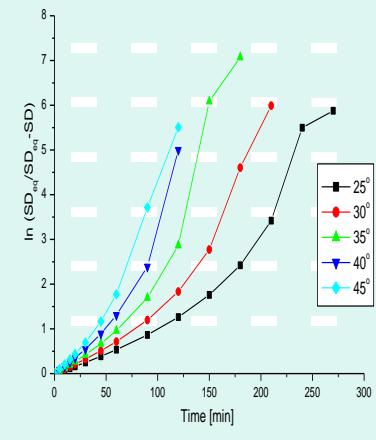
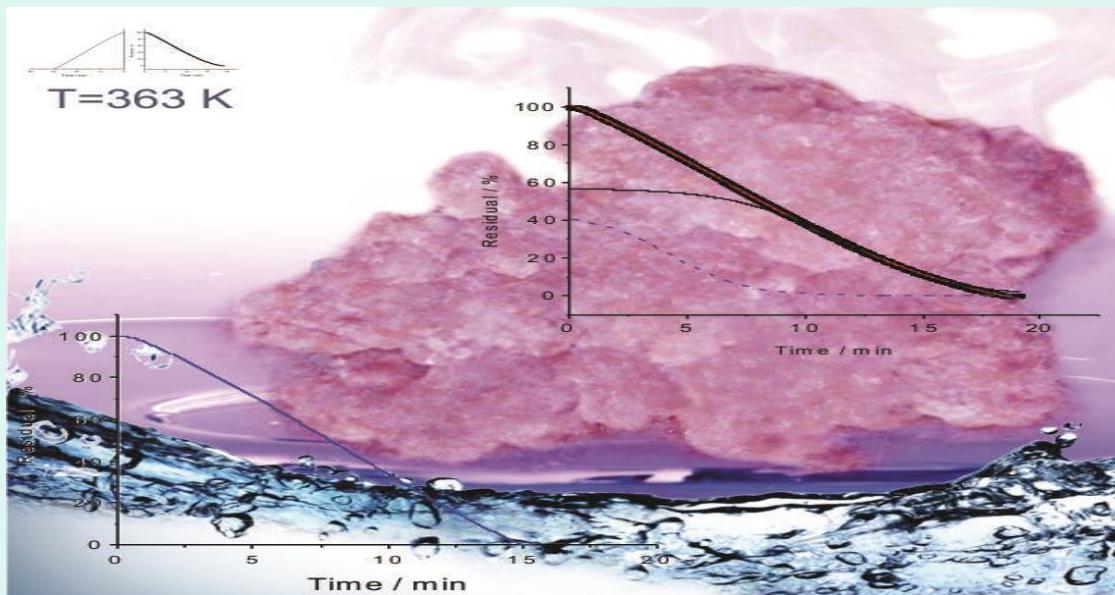


Fig 4 A plot of $\ln \frac{SD_{eq}}{SD_{eq} - SD}$ versus time.

EVAPORACIJA VODE DEHIDRATACIJA HIDROGELOVA



IDEJA

Isparavanje, kao fizickohemijski proces, od izuzetnog znacaj za odrzanje zivota na planeti
Kinetika isparavanja vode je dominantna za cirkulaciju vode u priorodi i tako utice na klimatske promene.

Hidrogel, nabubreli, sadrzi 99.9 % vode

1. B Stankovic, J Jovanovic, S Ostojic, B Adnadjevic, [Kinetic analysis of non-isothermal dehydration of poly\(acrylic acid\)-g-gelatin hydrogel using distributed activation energy model](#), *J Therm Anal Calorim* 129 (1), 541-551
2. J Jovanovic, B Stankovic, B Adnadjevic, [Kinetics of isothermal dehydration of equilibrium swollen PAAG hydrogel under the microwave heating conditions](#), *J Therm Anal Calorim*, 127 (1) 655-662 (2017).
3. B Potkonjak, J Jovanović, B Stanković, S Ostojić, B Adnadjević, [Comparative analyses on isothermal kinetics of water evaporation and hydrogel dehydration by a novel nucleation kinetics model](#), *Chemical Engineering Research and Design* 100, 323-330 (2015).
4. B Janković, B Adnađević, J Jovanović, [The comparative kinetic study of non-isothermal and isothermal dehydration of swollen poly \(acrylic acid\) hydrogel using the Weibull probability function](#), *Chemical Engineering Research and Design* 89 (4), 373-383(2011).
5. B Adnadjevic, G Tasic, J Jovanovic, [Kinetic of non-isothermal dehydration of equilibrium swollen poly \(acrylic acid-co-methacrylic acid\) hydrogel](#), *Thermochimica acta* 512 (1), 157-162 (2011).
6. B Adnadjević, J Jovanović, [Isothermal Dehydration of the Poly \(acrylic-co-methacrylic acid\) Hydrogel](#), *Industrial & Engineering Chemistry Research* 49 (22), 11708-11713 (2010).
7. B Adnadjevic, J Jovanovic, U Micic, [The kinetics of isothermal dehydration of equilibrium swollen hydrogel of poly \(acrylic-co-methacrylic acid\)](#), *CHEMICAL INDUSTRY* 63 (5), 585-591 (2009).
8. B Adnađević, B Janković, L Kolar-Anić, J Jovanović, [Application of the Weibull distribution function for modeling the kinetics of isothermal dehydration of equilibrium swollen poly \(acrylic acid\) hydrogel](#), *Reactive and Functional Polymers* 69 (3), 151-158 (2009).
9. B Janković, B Adnađević, J Jovanović, [Application of model-fitting and model-free kinetics to the study of non-isothermal dehydration of equilibrium swollen poly \(acrylic acid\) hydrogel: thermogravimetric analysis](#), *Thermochimica Acta* 452 (2), 106-115 (2007).
10. B. Adnađević, B. Janković, Lj. Kolar-Anić, D. Minić, Normalized Weibull distribution function for modelling the kinetics of non-isothermal dehydration of equilibrium swollen poly (acrylic acid) hydrogel, *Chem. Eng. J.*, **130**, 11–17 (2007)
11. B Janković, B Adnađević, J Jovanović, [Non-isothermal kinetics of dehydration of equilibrium swollen poly \(acrylic acid\) hydrogel](#), *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 82 (1), 7-13 (2005).
12. J Jovanović, B Adnadjević, S Ostojić, M Kićanović, [An investigation of the dehydration of superabsorbing polyacrylic hydrogels](#), *Materials Science Forum* 453, 543-548 (2004).

NASI RADOVI

Adnadjevic et al. used normalized **Weibull function** of the dehydration time probability distribution to describe the kinetics of both the **isothermal and the non-isothermal** dehydration of **poly(acrylic acid) hydrogel** under conventional heating (CH) ([Adnadjevic et al., 2009](#)).

The isothermal dehydration kinetics of **poly (acrylic-co-methacrylic acid)** hydrogel (PAM) under CH was explained by the **energetic distribution of dehydration centres** ([Adnadjevic and Jovanovic, 2010](#)).

[Potkonjak](#) et al. performed a comparative analysis on isothermal kinetics of water evaporation and equilibrium swollen poly(acrylic acid)-g-gelatin (PAAG) hydrogel dehydration under the CH. (**nucleation model**) (2015)

Isparavanje vode i dehidratacija PAAG hidrogela

Konvencionalno zagrevanje

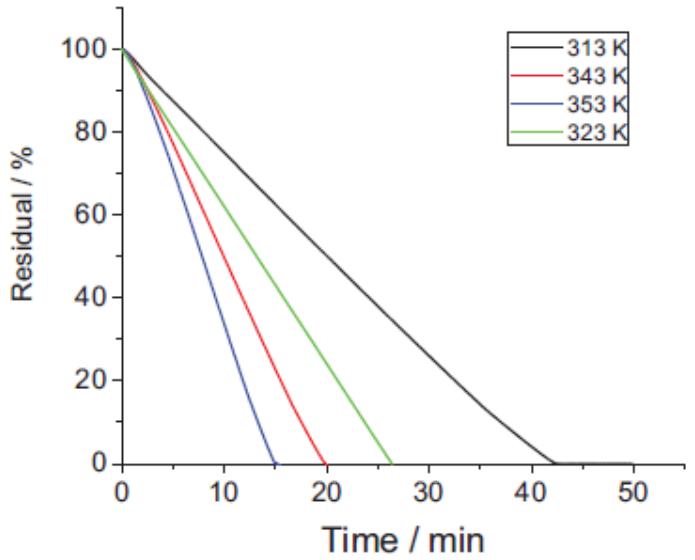


Fig. 1 – The isothermal TG curves of water evaporation at different temperatures.

Table 2 – The effects of temperature on the rate constant of water evaporation.

T (K)	k_N (min^{-1})	Kinetic parameters
313	0.025	$E_{a,e} = 29.0 \text{ kJ/mol}$
323	0.038	$\ln[A_e/\text{min}] = 12.1$
333	0.05	
343	0.067	

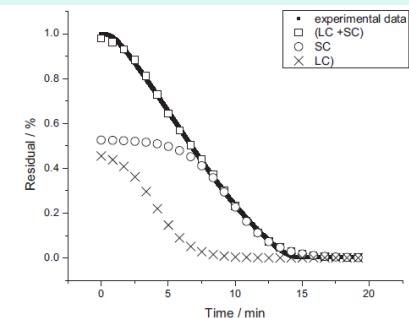


Fig. 7 – The fitting curves obtained from thermogravimetric dehydration data at 353 K.

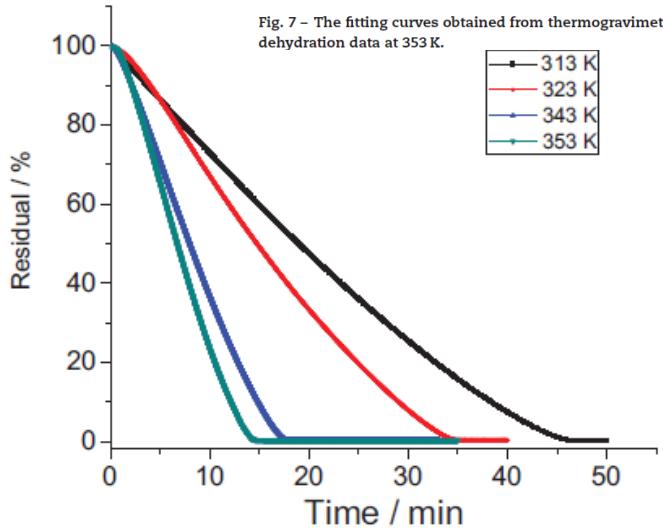


Fig. 3 – The isothermal TG curves of PAAG hydrogel dehydration at different temperatures.

Table 4 – The values of kinetic parameters of particular components of the dehydration multiplying nuclei of the dehydration process.

Component	$E_{a,p}$ (kJ/mol)	$\ln[A_p/\text{min}]$	ΔS_p^* (J/mol/K)
SC	22.0	7.0	-153
LC	35.0	12.0	-112

Isparavanje vode i dehidratacije PAAG hidrogela u MW polju

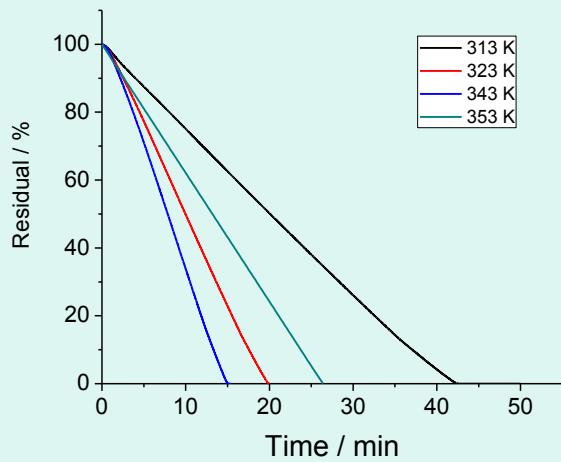


Figure 1: The isothermal TG curves of water evaporation

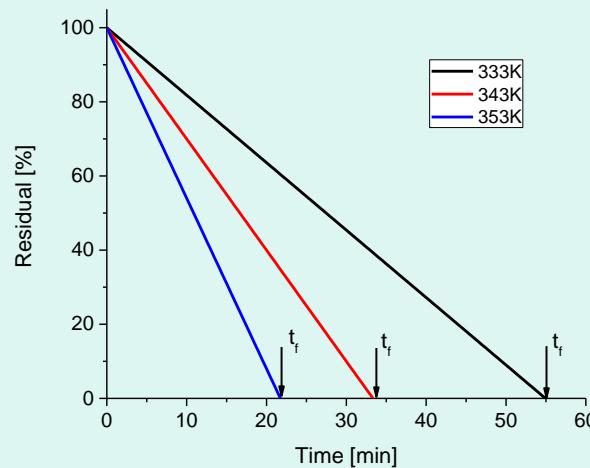


Fig. 2 The isothermal TG curves of PAAG hydrogel under MWH

Table 2: The effect of temperature on the values of k_e and k_d

T / K	k_e / min^{-1}	k_d / min^{-1}
333	0.023	0.016
343	0.038	0.025
353	0.056	0.047
363	0.083	0.072
$E_{a,e} = 42 \pm 0.4 \text{ kJ/mol}^{-1}$	$\ln(A_e/\text{min}^{-1}) = 11.1$	
$E_{a,d} = 51 \pm 0.5 \text{ kJ/mol}^{-1}$	$\ln(A_d/\text{min}^{-1}) = 14.5$	

Table 3: The values of ν , n , and x for water evaporation and hydrogel dehydration

Variable	Evaporation	Dehydration
ν / cm^{-1}	446	446
n	8	10
x	-0.0086	-0.084

$$\ln A_f = -4.77 + 0.38 \cdot E_f$$

PRIMENA HIDROGELOVA

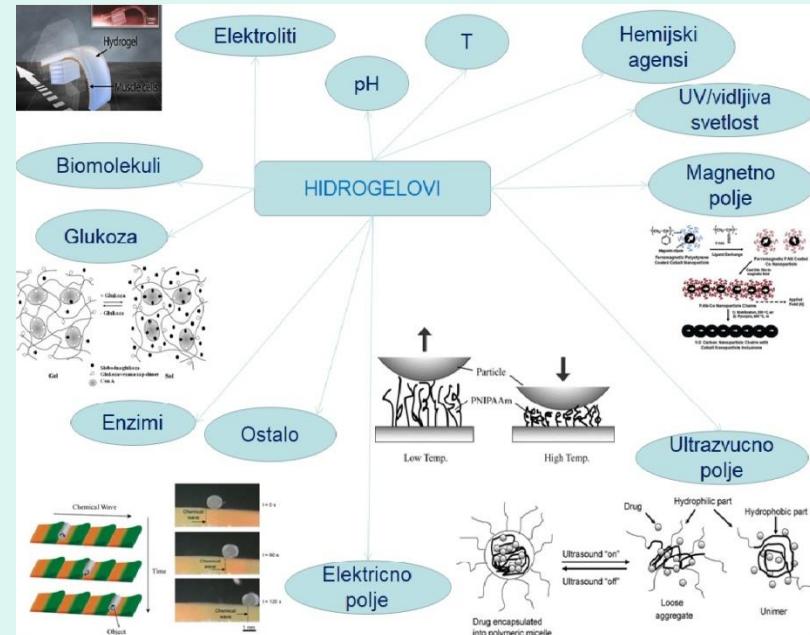
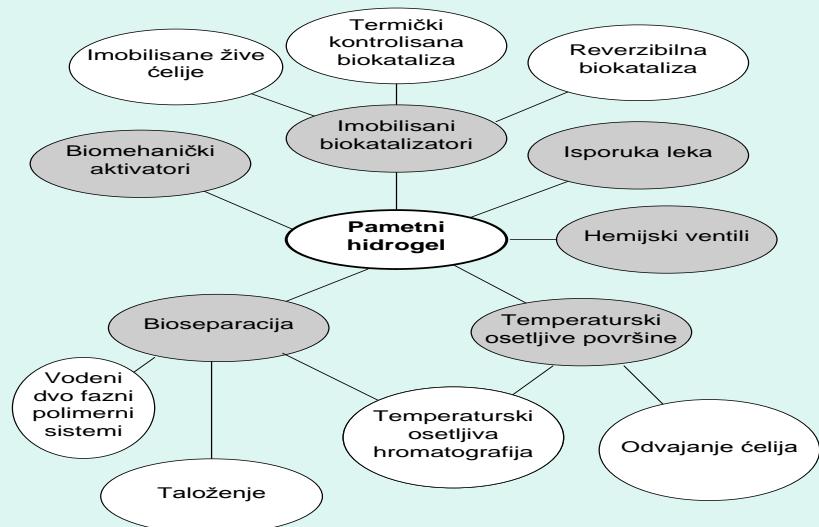
- **biomedicinski materijali**

Zbog svoje *biokompatibilnosti*, kao i meke i gumolike prirode koja svodi na minimum iritaciju okolnih tkiva trenjem, i zbog njihove sličnosti sa živim tkivima (veliki sadržaj vode)

nosači za kontrolisano otpuštenje lekova, materijali za regeneracija tkiva -zamena za meka tkiva, prevlake za opekomine, veštačke hrskavice, veštačke glasne žice... veštački mišići, membrane za dijalizu, biosenzitivni inteligentni materijali,kontaktna sočiva, biosenzori

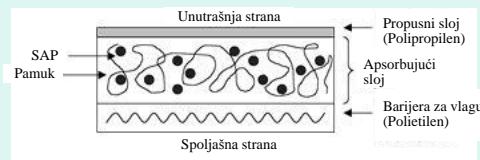
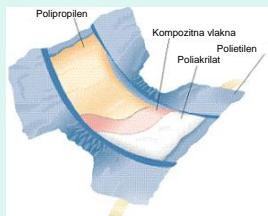
agrohemija i hortikultura kao sredina za rast biljaka koja poboljšava zadržavanje vode u peskovitom zemljištu, kao nosač agrohemikalija,

- **zaštita životne sredine** zbog sposobnosti da vezuju teške metale (Cr^{3+} , Co^{2+}); sprečavaju razvoj mikroorganizama;
- **materijali za pakovanje** (cuvanje namirnica da ne izgube/absorbuju vlagu),
- **tekstilni materijali za specijalne namene**
- **superabsorbenti u sredstvima za higijenu** (pelene i higijenski ulosci)
- **senzori**



PRIMENA SUPERABSORBUJUĆIH HIDROGELOVA U PELENAMA

Tip Pelene	Godina	Tehnologija	Prednosti	Nedostaci
Tkanina	Pre 1940	Pelene od tkanine za apsorpciju vlage	Može se koristiti više puta Nije štetno po okolinu	Loš adsorbent Tečnost curi Treba često menjati
Pantalonice	1949	Pantalonice od najlona	Višekratna upotreba	Loš adsorbent Tečnost curi
Procter &Gamble 3-slojna pelena (punjenje tkaninom)	1962	Višeslojna naborana tkanina, spoljni sloj od plastike ,	Višekratna upotreba, Bolja apsorpcija Manje curi	Izaziva osip Nebiodegradabilan
KimberleyClark 3-slojna pelena (punjene celulozom)	1968	Imaju više apsorbenta	Višekratna upotrebu Bolja apsorpcija Manje curi	Izaziva osip Nebiodegradabilan
Pelene sa SAP	1986 - do sada	Pelene sa SAP	Tanje i udobnije pelene Rede se menjaju Ne izazivaju osip Smanjenje cene	Samo delimično biodegradabilan



PRIMENA HIDROGELOVA U POLJOPRIVREDI

Karakteristična svojstva hidrogelova: velika sposobnost zadržavanja vode (rastvora), sposobnost reverzibilne apsorpcije, sposobnost vezivanja katjona iz okolne sredine, biokompatibilnost i netoksičnost, omogućavaju njihovu široku primenu u poljoprivredi **kao sredstva za:**

poboljšanje fizičkih i vodno-vazdušnih svojstava zemljišta (gustina, struktura, tekstura, sposobnost zadržavanja vode, brzina prodiranja vode i dr.),

HIDROGELOVI KAO SREDSTVA ZA POVEĆENJE PRINOSA POLJOPRIVREDNIH KULTURA

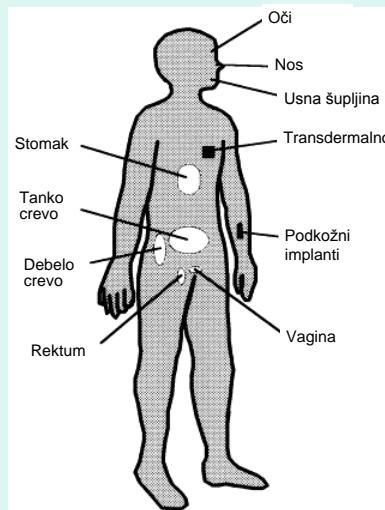


HIDROGELOVI KAO SREDSTVA ZA POBOLJŠANJE SVOJSTAVA ZEMLJIŠTA

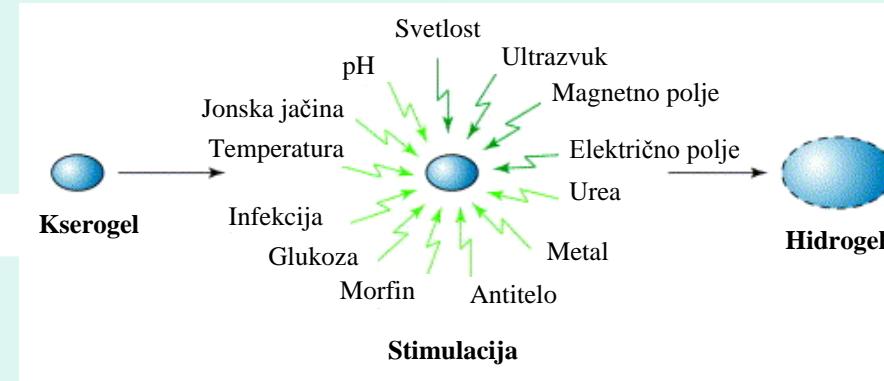
PRIMENA HIDROGELOVA KAO SPOROOTPUŠTAJUĆIH ĐUBRIVA I NOSAČA AGROHEMIKALIJA



HIDROGELOVI U SISTEMIMA ZA KONTROLISANO OSLOBAĐANJE LEKOVA



Sl.1. Dostupna mesta na telu za primenu hidrogelova u farmaceutskim preparatima



Sl.3. Stimulansi koji se primenjuju u farmaceutskim formulacijama za isporuku leka

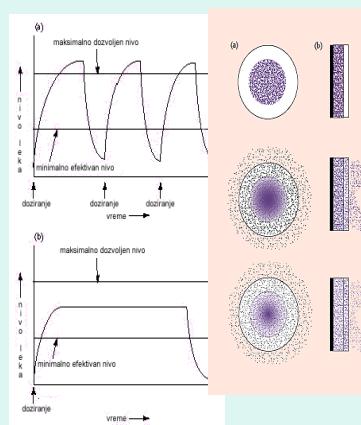
Sistemi za kontrolisaniu isporuku lekova (CDDS) –

razvijeni sa ciljem da „isporuče“ (eng. *deliver*) lek definisanom v na određenom mestu u organizmu –

cilj > prevazici nedostatke konvencionalnih preparata lekova.

značajan progres u oblasti CDD
Hronicne bolesti- dijabetes,

poremećaji srčanog ritma, neurovegetativne bolesti,



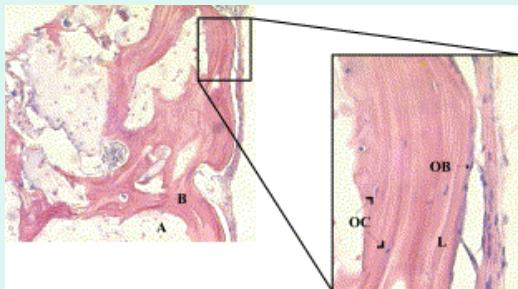
prednosti korišćenja hidrogelova u sistemima za kontrolisano otpuštanje lekova

- omogućavaju približno konstantnu brzinu oslobođanja leka.
- mogu da imaju i zaštitnu ulogu leka od sredine u kojoj treba da se ostvari primena, npr. od prisustva enzima ili niske pH vrednosti u stomaku.
- enkapsulacija leka u mrežu hidrogela se vrši pod relativno blagim uslovima koji su pogodni i za proteine.

HIDROGELOVI U INŽENJERINGU TKIVA

Najznačajniji element u inženjeringu tkiva je polimerni skelet (hidrogel)

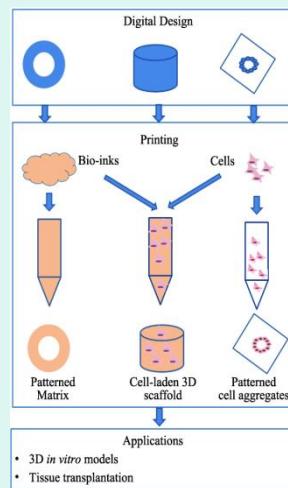
- kao "skeletni" materijali u Eng.Tkiva
 Scaffolds materials
- za reparaciju i regeneraciju kostanog tkiva i kicmene mozdine
- imaju slicnu makromolekulsku strukturu hrskavice
- hirurgiji sračnih zalistaka
- barijerni materijali u hirurgiji
- pogodni za enkapsulaciju celija



"

Fig. x. Hematoxylin and eosin stained sections demonstrating bone formation at 24 weeks: G₄RGDY-modified alginate (A), newly formed bone (B), osteoblasts (OB), osteocytes (OC), and lamellae (L) (with permission, copyright IARD).

- **Prednosti i nedostaci primene hidrogelova kao matrica za IT**
- Vodena sredina može da zaštići ćelije i osetljive lekove (peptidi, proteini, oligonukleotidi, DNA)
- Dobar transport nutritijenata do ćelija i produkata iz ćelija
- Lako se modifikuju sa adhezijom ćelija pomoću liganada
- Mogu se *in vivo* injektovati kao tečnosti da bi formirali gel na telesnoj temperaturi
- Biokompatibilnost
- Slaba mehanička čvrstoća
- Mogu biti nepogodni za rukovanje
- Uvođenje lekova /ćelija u formiranu matriks može biti otežano
- Nije lako sprovesti njihovu sterilizaciju



HIDROGELOVI i 3D Bioprinting

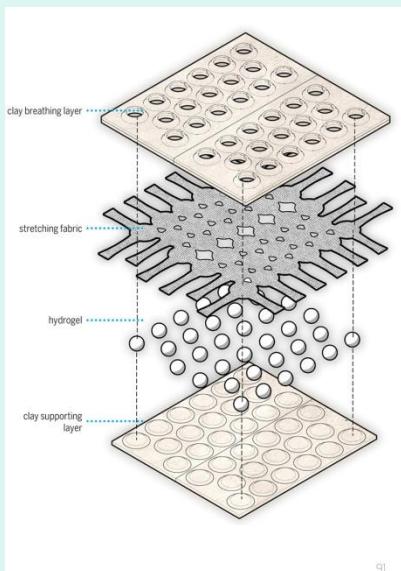
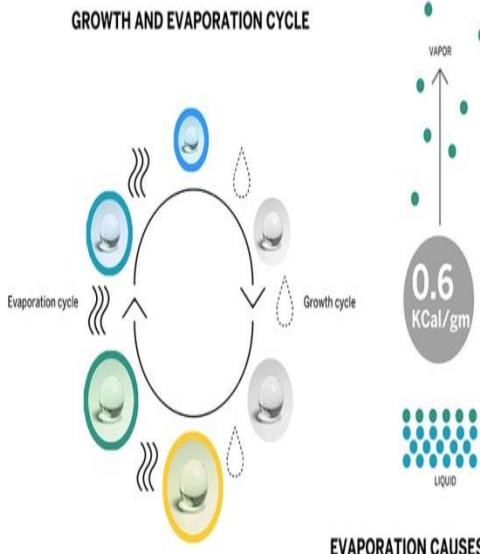
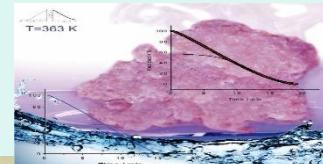
- Bioprinting pocinje sa dizajniranjem zeljene 3D structure (kompjuterdki dizajn, tomografija, magnetna resonanca)
- Celije i matrix se pripremaju i prebacuju u bio-printer.
- **Bio-mastilo** sacinjava hydrogel / biomolekul -
 - stampa se ili disperguje u modlu –“
 - Patern” koji sluzi za vezivanje celija

• Bio-printovana struktura se inkubira za rast i sazrevanje celija.

- **Hidrogelovi pogodni za bio-mastila:**
- PRIRORODNI-zelatin, kolagen, agar, alginate, fibrin and hyaluronic acid
- Sinteticki- PEG, PEO, PAAm - cak i pogodniji za kontrolu dizajna i zeljene modifikacije .

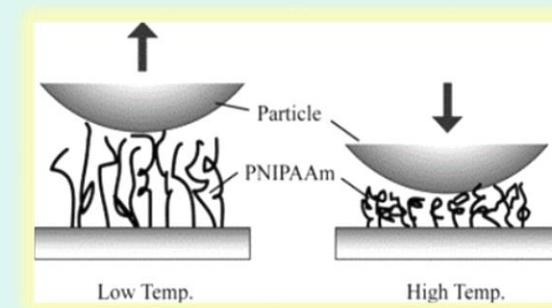
Apsolutni zahtev za primenu hidrogelova u IT
biokompatibilnost,
netoksičnost i
neinflamatornost

Pasivno hladjenje hidrogelovima



PERSPEKTIVE RAZVOJA

- **Field-responsive polymers**
 - 1. Electro-responsive polymers
 - 2. Magneto-responsive polymers
 - 3. Ultrasound-responsive polymers
 - 4. Photo-responsive polymers
- (*Intelligent window using a hydrogel layer for energy efficiency. Solar control with thermotropic layers*)
- **Biologically responsive polymer systems**
 - 1. Glucose-responsive polymers
 - 2. Enzyme-responsive polymers
 - 3. Antigen-responsive polymers
 - 4. Redox/thiol-responsive polymers
- **Biodegradable hydrogels** (T; pH; gen - responsive)
Polypeptides, proteins, polysaccharides
- **Hydrogels based on recombinant proteins**- target drug delivery ;





Hidrogelovi

Multi i inter-disciplinarna istrazivanja

sinteza, polimeri, materijali, kinetika, modelovanje

biologija , molekularna biologija, farmakologija, biomedicina,,
elektronika, mehanika

idealna formulacija hidrogela za odredjene namene