

ЕҢБЕК ҚЫЗЫЛ ТУ ОРДЕНДІ
«Ә. Б. БЕКТҰРОВ АТЫНДАҒЫ
ХИМИЯ ҒЫЛЫМДАРЫ ИНСТИТУТЫ»
АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ

ҚАЗАҚСТАННЫҢ ХИМИЯ ЖУРНАЛЫ

ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ КАЗАХСТАНА

CHEMICAL JOURNAL of KAZAKHSTAN

АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
«ИНСТИТУТ ХИМИЧЕСКИХ НАУК
им. А. Б. БЕКТУРОВА»

3 (67)

ИЮЛЬ – СЕНТЯБРЬ 2019 г.
ИЗДАЕТСЯ С ОКТЯБРЯ 2003 ГОДА
ВЫХОДИТ 4 РАЗА В ГОД

АЛМАТЫ
2019

Д. ШАМЕТ, Л. Э. АГИБАЕВА, Р. А. МАНГАЗБАЕВА, Г. А. МУН

Казахский Национальный Университет им. аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан

ПОЛУЧЕНИЕ ТРЕХКОМПОНЕНТНЫХ ГИДРОГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ ГЕЛЛАНА И АКРИЛАТОВ

Аннотация. Статья посвящена получению трехкомпонентных гидрогелевых систем на основе геллана, 2-гидроксиэтилакрилата (ГЭА) и 2-гидроксиэтилметакрилата (ГЭМА), изучению их набухающих и термочувствительных свойств. Синтез основан на вещественном инициировании в присутствии сшивающего агента бисакриламида. Показано, что получение гидрогеля основано на образовании полувзаимопроникающей сетки. Установлено, добавление геллана к акрилатным мономерам приводит к увеличению набухающих свойств гидрогелей ГЭА-ГЭМА-Геллан, а также приводит к смещению температуры коллапса в более широкий диапазон от 38 до 59°C.

Ключевые слова: геллан, 2-гидроксиэтилакрилат, 2-гидроксиэтилметакрилат, гидрогель, термочувствительные свойства.

Последние десятилетия характеризуется неослабевающим интересом исследователей к «интеллектуальным» или «стимулчувствительным» полимерным системам [1-10]. Достоинством таких стимулчувствительных полимерных гидрогелей является способность претерпевать конформационные переходы в ответ на небольшие изменения условий внешней среды. Чувствительность гидрогелей к любому внешнему воздействию определяется их химическим составом, а именно наличием групп атомов, реагирующих на данный фактор. Указанные спектры уникальных свойств стимулчувствительных полимерных систем являются актуальными для дополнительного исследования полимерных форм, а также для предложения по их практическому использованию в биомедицине [11-22].

Ранее [23] был изучен синтез свойств гидрогелей на основе 2-гидроксиэтилакрилата (ГЭА) и 2-гидроксиэтилметакрилата (ГЭМА), а также реакции комплексообразования сополимеров на основе 2-гидроксиэтилметакрилата. ГЭАиГЭМА – это акрилатные мономеры, которые отличаются между собой только наличием одного метильного звена.

Гомополимеры на основе этих мономеров не обладают термочувствительными свойствами. Показано, что сополимеризация указанных сомономеров приводит к образованию системы с термочувствительными свойствами за счет изменения гидрофобно-гидрофильного баланса макроцепи. В этом преимущество данных систем. В связи с этим, хотелось бы расширить их диапазон термочувствительности, придать им более высокую биосовместимость, а также биоразлагаемые свойства. Введение третьего биосовместимого и биоразлагаемого компонента в систему сополимеров ГЭА-ГЭМА может способствовать сдвигу температуры фазового перехода.

Роль такого компонента может выполнять геллан. Геллан – это полисахарид микробиологического происхождения, имеющий огромную перспективу для применения в биомедицине. Геллан биосовместимый, доступный коммерческий продукт, который характеризуется высокими гелеобразующими свойствами. Таким образом, создание гидрогелей на основе трехкомпонентной системы ГЭА-ГЭМА-Геллан может быть перспективной идеей для получения гидрогелей, обладающих термочувствительными, биоразлагаемыми свойствами.

Характеристика исходных веществ. *2-гидроксиэтилакрилат* (ГЭА) с содержанием основного продукта 96% производства фирмы "Aldrich-ChemicalCo." (США) очищали от ингибитора на рефракционной колонне "Normcshliff" (Germany) при пониженном давлении. *2-гидроксиэтилметакрилат* (ГЭМА) производства фирмы "AldrichChemicalCo." (США) очищали двукратной перегонкой непосредственно перед использованием. *Геллан*, «GelzanTMCM» ("Zhejiang DSM Zhongken Biotechnology Co., Ltd", Китай), *N,N'-Метилен-бис-акриламид* ("Aldrich", USA), *хлорид натрия* марки «х.ч.» (ОО «Сигма Тек», Россия) использовали без дополнительной очистки.

Синтез трехкомпонентных гидрогелей. В работе были получены трехкомпонентные гидрогели на основе геллана и акрилатных мономеров ГЭА и ГЭМА в присутствии инициатора – персульфата аммония и сшивающего агента – N,N'-метилен-бисакриламида. Для приготовления гидрогелей в системе [ГЭА]:[ГЭМА]:[Геллан] использовались соотношения 20:10:0,5; 20:10:0,6; 20:10:0,7; 20:10:1 об.% к 5 мл общего раствора, при постоянном содержании инициатора 0,01г и сшивающего агента – 0,005 г. Объем воды в системе составил 3,5 мл.

Для этого навески геллана были растворены в 1,5 мл дистиллированной воды и гомогенизированы в течение суток. Отдельно был приготовлен раствор, содержащий персульфат аммония и N,N'-метилен-бисакриламида, в 2 мл воды. В отдельных стаканах были смешаны мономеры ГЭМА 1 мл и ГЭА 0,5 мл. Приготовленные растворы были соединены в следующем порядке: раствор инициатора и сшивающего агента был добавлен к мономерной смеси, затем полученную смесь добавили к раствору геллана при перемешивании. Далее готовый раствор был перелит в стеклянную ампулу, герметично закрыт и помещен в термостат при 60°C на 30-40 минут. По истечении времени ампулы были изъяты из термостата и охлаждены под струей холодной воды. Охлажденные ампулы были разбиты для извлечения гидрогелей. Далее гидрогели были очищены от непрореагировавшего мономера путем длительной промывки в воде в течение месяца.

Физико-химические методы исследования. *Изучение степени набухания* было проведено гравиметрическим методом. Расчет степени набухания проводили по следующей формуле (2.1):

$$\alpha = \frac{m_{\text{наб.}} - m_{\text{сух.}}}{m_{\text{сух.}}} \times 100\%, \quad (2.1)$$

где $m_{\text{наб}}$ – масса равновесно набухшего полимерного гидрогеля; $m_{\text{сух}}$ – масса сухого геля. Массу сухого вещества в геле определяли на аналитических весах Sartorius (Германия) после высушивания образца в лиофильной сушке.

Выход гель-фракции гидрогелей на основе геллана, ГЭА и ГЭМА был рассчитан по следующим формуле (2.2):

$$G = \frac{m_{\text{сух.}}}{m_{\text{синт.}}} \times 100\% \quad (2.2)$$

Массу сухого образца определяли после высушивания образца в вакуумном шкафу до постоянного веса. Степень набухания определяли в нескольких параллельных опытах и использовали среднее значение.

Изменения объемов гидрогелей на основе геллана, ГЭА и ГЭМА в зависимости от температуры и ионной силы были изучены с помощью катетометра «В-630» (Ижумский приборостроительный завод, Россия). Образцы гидрогелей были помещены в термостатируемые ячейки, заполненные дистиллированной водой или солевыми растворами с различной ионной силой. Изменение объемов гидрогелей было рассчитано согласно следующей формуле:

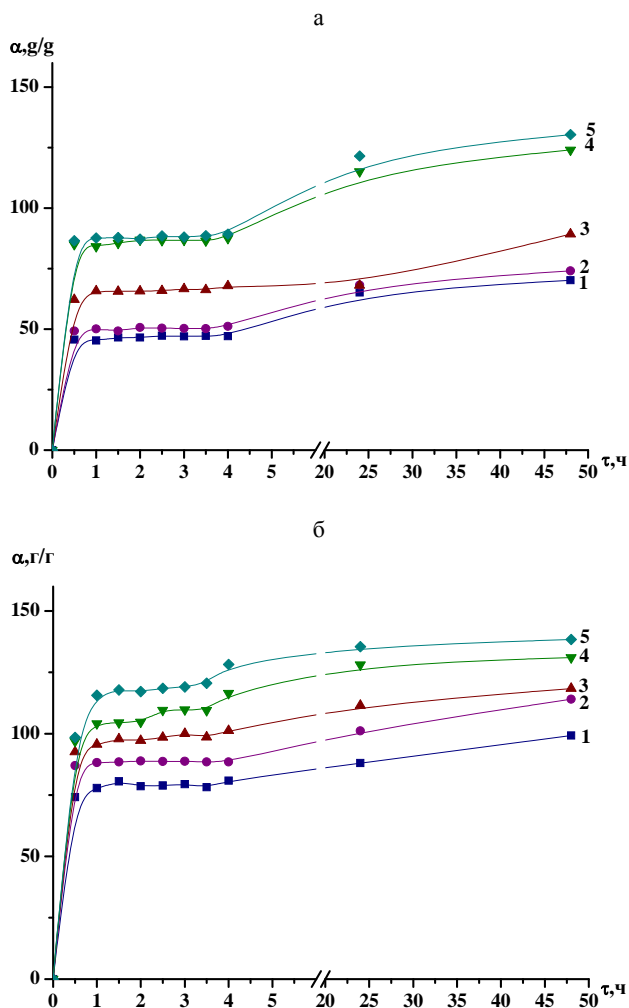
$$\frac{V}{V_0} = d_{\text{тек}} \left(\frac{d_{\text{наб}}}{d_{\text{ф}} \cdot d_{\text{под}}} \right), \quad (2.3)$$

где $\frac{V}{V_0}$ – относительное изменение объема гидрогеля; $d_{\text{тек}}$ – диаметр гидрогеля в процессе измерения; $d_{\text{наб}}$ – диаметр набухшего гидрогеля, мм; $d_{\text{ф}}$ – диаметр формы, мм; $d_{\text{под}}$ – диаметр подложки, мм.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез трехкомпонентной системы основывался на результатах по синтезу ГЭА-ГЭМА [23]. При этом на подготовительном этапе синтеза отдельно были приготовлены растворы исходных и вспомогательных компонентов с последующим их смешиванием, что создает возможность для получения более однородной реакционной смеси в дальнейшем. В результате визуально было определено, что полученные гидрогели отличаются цветом и плотностью в зависимости от содержания геллана. В ходе реакции полученные двухкомпонентные гидрогели на основе ГЭА-ГЭМА оставались прозрачными, а гидрогели на основе трехкомпонентной системы ГЭА-ГЭМА-Геллан становились непрозрачными и слегка опалесцировали. Характерная мутность гидрогелей может свидетельствовать о повышении гидрофобности в системе. Также полученные гидрогели после извлечения из ампул хорошо держат форму и не деформируются, что свидетельствовало о формировании сшитой структуры. При этом, гелеобразование в системе ГЭА-ГЭМА-Геллане наблюдалось при содержании геллана выше 1 %.

Далее в работе были изучены физико-химические свойства полученных гидрогелей на основе геллана: степень набухания, термочувствительность, механические свойства, а также возможность использования данных гелей в качестве системы доставки лекарственного вещества. Одна из главных характеристик гидрогеля – степень набухания α , которая определяется количеством поглощенной полимером жидкости и рассчитывается, как соотношение массы сетки в набухшем состоянии к массе сетки в сухом состоянии. На рисунке 1 приведена кинетика набухания в воде и изотони-

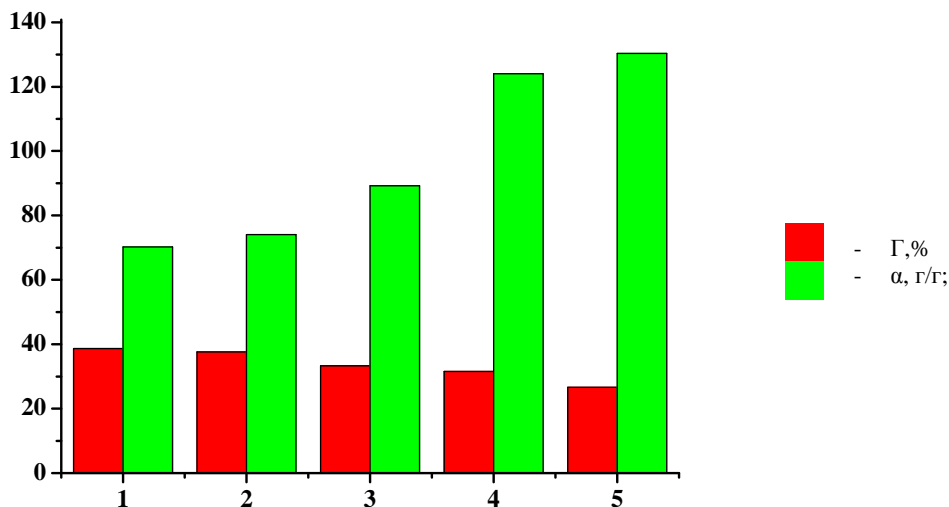


[ГЭА]:[ГЭМА] = 20:10 (1) об.%; [ГЭА]:[ГЭМА]:[Геллан] = 20:10:0,5 (2), 20:10:0,6 (3),
20:10:0,7 (4), 20:10:1 (5) об.%

Рисунок 1 – Кинетика набухания гидрогелей ГЭА-ГЭМА-Геллан в воде (а) и в изотоническом растворе (б)

ческом растворе трехкомпонентных гидрогелей на основе геллана и акрилатных мономеров, полученных веществным инициированием, а на рисунке 2 – зависимость равновесной степени набухания и выхода гель фракции от состава исходной мономерной смеси.

Из графиков, представленных на рисунке 1, можно наблюдать единую закономерность, что при погружении полученных в работе гидрогелей в воду значения степени набухания резко увеличиваются в первые 30 минут, достигая для разных образцов максимального значения α от 45 до 135 г/г. В дальнейшем степень набухания повышается, но значительно медленнее и равновесного своего значения достигает на вторые сутки. Также увеличение содержания доли геллана в исходной реакционной смеси повышает степень набухания полученных гидрогелей. Аналогичную закономерность можно наблюдать в изотоническом растворе, где степень набухания гелей достигает равновесного значения $\alpha = 50 \div 150$ г/г.



[ГЭА]:[ГЭМА]= 20:10 (1) об.%;
 [ГЭА]:[ГЭМА]:[Геллан] = 20:10:0,5 (2);
 20:10:0,6 (3); 20:10:0,7 (4); 20:10:1,0 (5) об.%

Рисунок 2 – Зависимость равновесной степени набухания (α , г/г) и выхода гель-фракции (Γ , %) гидрогелей ГЭМА-ГЭА и ГЭА-ГЭМА-Геллан

На гистограммах рисунка 2 очевидна линия роста степени набухания с увеличением содержания геллана, но при этом выход гель-фракции снижается. Показано, что гидрогели [ГЭА]:[ГЭМА]:[Геллан] – 20:10:1,0 об.% обладают наибольшей степенью набухания – $\alpha = 135$ г/г и наименьшим выходом гель-фракции $\Gamma = 24\%$, а гидрогели ГЭМА-ГЭА имеют противоположный характер, наименьшая степень набухания – $\alpha = 65$ г/г и наибольший выход гель-фракции $\Gamma = 38\%$.

На основании полученных результатов было сделано предположение, что в ходе синтеза образуется полувзаимопроникающая сетка. При этом сетка образована за счёт химических связей между ГЭА и ГЭМА, а геллан включен за счет физических взаимодействий с акрилатами. Предположительная схема образования полувзаимопроникающей сетки представлена на рисунке 3.

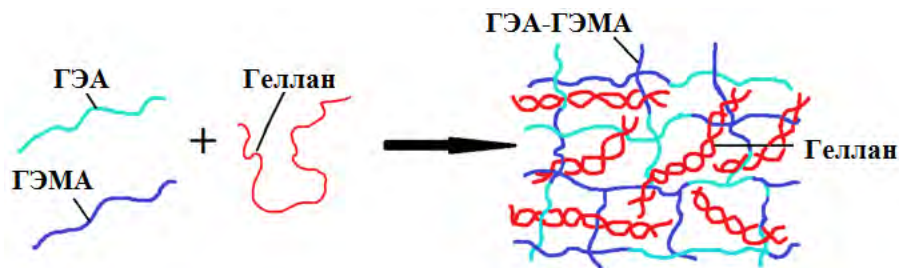
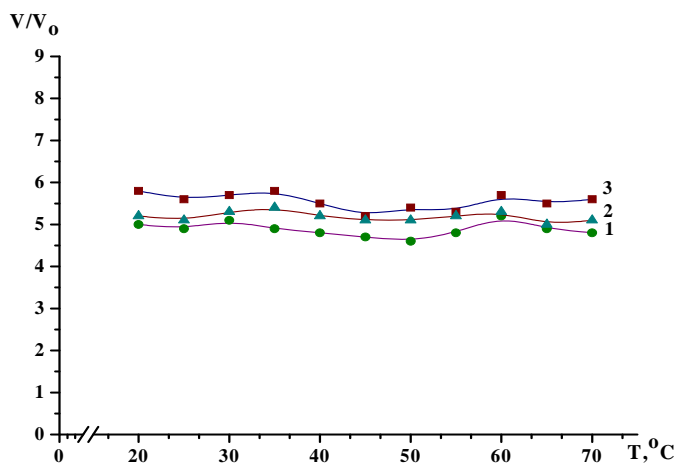


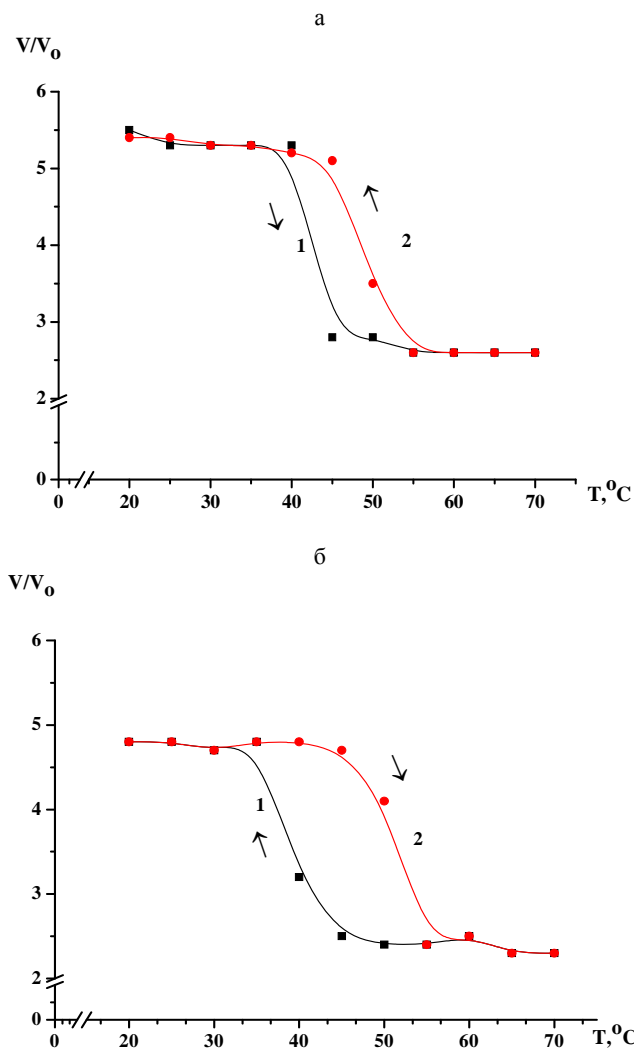
Рисунок 3 – Схема образования полувзаимопроникающей сети на основе акрилатных мономеров и геллана

Известно, что сополимеры ГЭА-ГЭМА, полученные при вещественном инициировании, обладают термочувствительностью[23]. В связи с этим были изучены термочувствительные свойства гидрогелей ГЭА-ГЭМА-Геллан путем измерения изменения относительного объема гидрогеля с помощью катетометра (рисунки 4, 5).



[ГЭА]:[ГЭМА]:[Геллан] = 20:10:0,6 (1), 20:10:0,7 (2), 20:10:1,0 (3) об. %

Рисунок 4 – Зависимость изменений объемов гидрогелей [ГЭА]:[ГЭМА]:[Геллан] при изменении температуры



а – [ГЭМА]:[ГЭА] = 20:10 об.%; б – [ГЭА]:[ГЭМА]:[Геллан] = 20:10:0,5 об.%

Рисунок 5– Зависимость изменений объемов гидрогелей при увеличении (1) и снижении (2) температуры

Как видно из данных, представленных на рисунке 5а, с повышением температуры наблюдается уменьшение объема полимерных сеток ГЭА-ГЭМА в диапазоне от 38 до 48°C, т.е. почти двухкратная их контракция, что, очевидно, обусловлено усилением гидрофобных взаимодействий с участием звеньев ГЭМА и стабилизацией в результате этого компактных конформаций макроцепей сополимера. При понижении температуры трехкомпонентные гидрогели набухают в интервале от 59 до 38°C и достигают исходных объемов. Стоит отметить, при изучении термочувствительных

свойств гидрогелей ГЭА-ГЭМАи ГЭА-ГЭМА-Геллан кривые нагрева и охлаждения не совпадают, и на графике отчетливо видна петля гистерезиса. При этом полученные гидрогели после охлаждения восстанавливаются до исходных размеров.

Следует отметить, что термочувствительностью обладают не все образцы в тройной системе (рисунок 4). В то время, как видно из данных, представленных на рисунке 5б, что гидрогели ГЭА-ГЭМА-Геллан обладают термочувствительностью только при малом содержании геллана 0,5 об.%, с большим содержанием геллана гидрогели не обладают термочувствительностью. Так, исследуемые гидрогели сжимаются в узком диапазоне 32-45°C и набухают в интервале от 57 до 32°C.

Для количественной оценки петель гистерезиса был произведен их расчет площади. Полученные графики были обработаны на программе MicrosoftOfficeExcel. При сравнении гидрогелей ГЭА-ГЭМАи ГЭА-ГЭМА-Геллан установлено, что площадь петли двухкомпонентной системы составляет $S_1 = 25,8$, а трехкомпонентной системы – $S_2=34,5$. Отношение площадей составляет $S_2:S_1 = 1,3$.

Заключение. В работе были получены трехкомпонентные гидрогелевые системы на основе геллана, 2-гидроксиэтилакрилата (ГЭА) и 2-гидроксиэтилметакрилата (ГЭМА), изучены их набухающие и термочувствительные свойства. Показано, что получение гидрогеля основано на образовании полувзаимопроникающей сетки. Установлено, добавление геллана к акрилатным мономерам приводит к увеличению набухающих свойств гидрогелей ГЭА-ГЭМА-Геллан, а также приводит к смещению температуры коллапса в более широкий диапазон от 38 до 59°C.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Galaev I.Y., Mattiasson B. 'Smart' polymers and what they could do in biotechnology and medicine // Trends Biotechnol. – 1999. – Vol. 17. – P. 335-340.
- [2] Ding Y., Chen G., Hoffman A.S. Properties of polyNIPAAm-trypsin conjugates // J. Biomed. Mater. Res. – 1998. – Vol. 39. – P. 498-505.
- [3] Stayton P.S., Shimoboji T., Long C., et al. Control of protein-ligand recognition using a stimuli-responsive polymer // Nature. – 1995. – Vol. 378. – P. 472-474.
- [4] Qiu Y., Park K. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery // Adv. Drug Deliver Rev. – 2001. – Vol. 53. – P. 321-339.
- [5] da Silva R.M.P., Pedro A.J., Oliveira J.T., et al. Poly(N-isopropylacrylamide) surface grafted chitosan membranes as new substrate for cell sheet manipulation // Proceedings on 19th European Conference on Biomaterials. – Sorrento, Italy, 2005.
- [6] Lupitskiy R., Roiter Y., Minko S., Tsitsilianis C. From smart polymer molecules to responsive nanostructured surfaces // Langmuir. – 2005. – Vol. 21. – P. 8591-8593.
- [7] Uhlmann P., Houbenov N., Stamm M., Minko S. Surface functionalization by smart binary polymerbrushes to tune physico-chemical characteristics at biointerfaces // E-Polymers. – 2005. – Vol. 75. – P. 1-10.
- [8] Yamato M., Konno C., Utsumi M., Kikuchi A., Okano T. Thermally responsive polymer-graftedsurfaces facilitate patterned cell seeding and co-culture // Biomaterials. – 2002. – Vol. 23. – P. 561-567.

- [9] Geismann C., Ulbricht M. Photoreactive functionalization of poly(ethylene terephthalate) tracketched pore surfaces with "smart" polymer systems // *Macromol. Chem. Phys.* – 2005. – Vol. 206. – P. 268-281.
- [10] Hester J.F., Olugebefola S.C., Mayes A.M. Preparation of pH-responsive polymer membranes by self-organization. // *J Membrane Sci.* – 2002. – Vol. 208. – P. 375-388.
- [11] Li S.K., D'Emanuele A. On-off transport through a thermoresponsive hydrogel composite membrane // *J. Control Release.* – 2001. – Vol. 75. – P. 55-67.
- [12] Schild H.G. Poly(N-isopropylacrylamide): experiment, theory and application // *Prog. Polym. Sci.* – 1992. – Vol. 17. – P. 163-249.
- [13] Bae Y.H., Okano T., Kim S.W. A New Thermo-Sensitive Hydrogel: Poly(N-isopropyl acrylamide) Interpenetrating Polymer Networks I. Synthesis and Characterization // *Pharm. Res.* – 1990. – Vol. 8.– P. 624-628.
- [14] Kaneko Y., Sakai K., Kikuchi A., Sakurai Y. and Okano T. Fast swelling/deswelling kinetics of comb-type grafted poly(N-isopropylacrylamide) hydrogel // *Macromol. Chem. Macromol. Symp.* – 1996. – N 109. – P. 41.
- [15] Yoshida R., Uchida K., Kaneko Y., Sakai K., Kikuchi A., Sakurai Y., Okano T. Comb-type grafted hydrogels with rapid de-swelling response to temperature changes // *Nature.* – 1995. – Vol. 374. – P. 240-242.
- [16] Nakamura K., Maitani Y., Lowman A.M., Takayama K., Peppas N.A., Nagai T. Uptake and release of budesonide from mucoadhesive, pH-sensitive copolymers and their application to nasal delivery // *J. Controlled Release.* – 1999. – Vol. 61. – P. 329-335.
- [17] Yoshida R., Uchida K., Kaneko Y., Sakai K., Kikuchi A., Sakurai Y., Okano T. Comb-type grafted hydrogels with rapid de-swelling response to temperature changes // *Nature.* – 1995. – Vol. 374. – P. 240-242.
- [18] Kikuchi A., Okano T. Pulsatile drug release control using hydrogels // *Adv. Drug Delivery Rev.* – 2002. – Vol. 54.– P. 53-77.
- [19] Kaneko Y., Yoshida R., Sakai K., Sakurai Y., Okano T. Temperature-responsive shrinking kinetics of poly (N-isopropylacrylamide) copolymer gels with hydrophilic and hydrophobic comonomers // *J. Membr. Sci.* – 1995. – Vol. 101. – P. 13-22.
- [20] Ramkissoon-Ganorkar C., Liu F., Baudys M., Kim S.W. Modulating insulin-release profile from pH/thermosensitive polymeric beads through polymer molecular weight // *J. Controlled Release.* – 1999. – Vol. 59. – P. 287-298.
- [21] Shiino D., Murata Y., Kubo A., Kim Y.J., Kataoka K., Koyama Y., Kikuchi A., Yokoyama M., Sakurai Y., Okano T. Amine containing phenylboronic acid gel for glucose-responsive insulin release under physiological pH // *J. Controlled Release.* – 1995. – Vol. 37. – P. 269-276.
- [22] Bae Y.H., Okano T., Kim S.W. A new approach for thermosensitive hydrogels: Interpenetrating polymer networks of N-acryloylpyrrolidine and poly(oxyethylene) // *J. Controlled Release.* – 1989. – Vol. 9. – P. 271-279.
- [23] Sarsengaliev R.R., Mun G.A., Tazetdinov D.I., Pak. K. Synthesis and physicochemical properties of new temperature-sensitive polymers based on hydroxyethyl acrylate and hydroxyethyl methacrylate // *Vestnik KazNU. Ser. chemical.* – 2003. – N 2(30). – P. 129-133.

REFERENCES

- [1] Galaev I.Y., Mattiasson B. 'Smart' polymers and what they could do in biotechnology and medicine // *Trends Biotechnol.* 1999. Vol. 17. P. 335-340.
- [2] Ding Y., Chen G., Hoffman A.S. Properties of polyNIPAAm-trypsin conjugates // *J. Biomed. Mater. Res.* 1998. Vol. 39. P. 498-505.
- [3] Stayton P.S., Shimoboji T., Long C., et al. Control of protein-ligand recognition using a stimuli-responsive polymer // *Nature.* 1995. Vol. 378. P. 472-474.
- [4] Qiu Y., Park K. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery // *Adv. Drug Deliver Rev.* 2001. Vol. 53. P. 321-339.

[5] da Silva R.M.P., Pedro A.J., Oliveira J.T., et al. Poly(N-isopropylacrylamide) surface grafted chitosan membranes as new substrate for cell sheet manipulation // Proceedings on 19th European Conference on Biomaterials. Sorrento, Italy, 2005.

[6] Lupitskiy R., Roiter Y., Minko S., Tsitsilianis C. From smart polymer molecules to responsive nanostructured surfaces // *Langmuir*. 2005. Vol. 21. P. 8591-8593.

[7] Uhlmann P., Houbenov N., Stamm M., Minko S. Surface functionalization by smart binary polymerbrushes to tune physico-chemical characteristics at biointerfaces // *E-Polymers*. 2005. Vol. 75. P. 1-10.

[8] Yamato M., Konno C., Utsumi M., Kikuchi A., Okano T. Thermally responsive polymer-grafted surfaces facilitate patterned cell seeding and co-culture // *Biomaterials*. 2002. Vol. 23. P. 561-567.

[9] Geismann C., Ulbricht M. Photoreactive functionalization of poly(ethylene terephthalate) tracketched pore surfaces with "smart" polymer systems // *Macromol. Chem. Phys.* 2005. Vol. 206. P. 268-281.

[10] Hester J.F., Olugebefola S.C., Mayes A.M. Preparation of pH-responsive polymer membranes by self-organization. // *J Membrane Sci.* 2002. Vol. 208. P. 375-388.

[11] Li S.K., D'Emanuele A. On-off transport through a thermoresponsive hydrogel composite membrane // *J. Control Release*. 2001. Vol. 75. P. 55-67.

[12] Schild H.G. Poly(N-isopropylacrylamide): experiment, theory and application // *Prog. Polym. Sci.* 1992. Vol. 17. P. 163-249.

[13] Bae Y.H., Okano T., Kim S.W. A New Thermo-Sensitive Hydrogel: Poly(N-isopropyl acrylamide) Interpenetrating Polymer Networks I. Synthesis and Characterization // *Pharm. Res.* 1990. Vol. 8. P. 624-628.

[14] Kaneko Y., Sakai K., Kikuchi A., Sakurai Y. and Okano T. Fast swelling/deswelling kinetics of comb-type grafted poly(N-isopropylacrylamide) hydrogel // *Macromol. Chem. Macromol. Symp.* 1996. N 109. P. 41.

[15] Yoshida R., Uchida K., Kaneko Y., Sakai K., Kikuchi A., Sakurai Y., Okano T. Comb-type grafted hydrogels with rapid de-swelling response to temperature changes // *Nature*. 1995. Vol. 374. P. 240-242.

[16] Nakamura K., Maitani Y., Lowman A.M., Takayama K., Peppas N.A., Nagai T. Uptake and release of budesonide from mucoadhesive, pH-sensitive copolymers and their application to nasal delivery // *J. Controlled Release*. 1999. Vol. 61. P. 329-335.

[17] Yoshida R., Uchida K., Kaneko Y., Sakai K., Kikuchi A., Sakurai Y., Okano T. Comb-type grafted hydrogels with rapid de-swelling response to temperature changes // *Nature*. 1995. Vol. 374. P. 240-242.

[18] Kikuchi A., Okano T. Pulsatile drug release control using hydrogels // *Adv. Drug Delivery Rev.* 2002. Vol. 54. P. 53-77.

[19] Kaneko Y., Yoshida R., Sakai K., Sakurai Y., Okano T. Temperature-responsive shrinking kinetics of poly (N-isopropylacrylamide) copolymer gels with hydrophilic and hydrophobic comonomers // *J. Membr. Sci.* 1995. Vol. 101. P. 13-22.

[20] Ramkissoon-Ganorkar C., Liu F., Baudys M., Kim S.W. Modulating insulin-release profile from pH/thermosensitive polymeric beads through polymer molecular weight // *J. Controlled Release*. 1999. Vol. 59. P. 287-298.

[21] Shiino D., Murata Y., Kubo A., Kim Y.J., Kataoka K., Koyama Y., Kikuchi A., Yokoyama M., Sakurai Y., Okano T. Amine containing phenylboronic acid gel for glucose-responsive insulin release under physiological pH // *J. Controlled Release*. 1995. Vol. 37. P. 269-276.

[22] Bae Y.H., Okano T., Kim S.W. A new approach for thermosensitive hydrogels: Interpenetrating polymer networks of N-acryloylpyrrolidine and poly(oxyethylene) // *J. Controlled Release*. 1989. Vol. 9. P. 271-279.

[23] Sarsengaliev R.R., Mun G.A., Tazetdinov D.I., Pak. K. Synthesis and physicochemical properties of new temperature-sensitive polymers based on hydroxyethyl acrylate and hydroxyethyl methacrylate // *Vestnik KazNU. Ser. chemical*. 2003. N 2(30). P. 129-133.

Резюме

Д. Шамет, Л. Э. Ағыбаева, Р. А. Маңғазбаева, Г. А. Мун

ГЕЛЛАН МЕН АКРИЛАТТАР НЕГІЗІНДЕ
ҮШКОМПОНЕНТТІ ГИДРОГЕЛДЕРДІ АЛУ

Мақалада геллан, 2-гидроксиэтилакрилат (ГЭА) және 2-гидроксиэтилметакрилат (ГЕМА) негізіндегі үш компонентті гидрогелді жүйелерді алу, олардың шипалы және жылу сезімтал қасиеттерін зерттеуге арналған. Синтез бисакриламид кросс-байланыстырушы агентінің қатысуымен материалды бастамаға негізделген. Гидрогель өндірісі жартылай интерпертрлік желіні қалыптастыруға негізделген. Гелланның акрилат мономерлеріне қосылуы ГЭА-ГЕМА-Геллан гидрогельдерінің шипалы қасиеттерінің ұлғаюына әкеліп соқтырады, сондай-ақ ыдырау температурасының 38-тен 59°C-ға дейін кеңеюіне әкеледі деп анықталды.

Түйін сөздер: геллан, 2-гидроксиэтилакрилат, 2-гидроксиэтилметакрилат, гидрогель, термосезімтал қасиеттері.

Summary

D. Shamet, L. E. Agibayeva, R. A. Mangazbayeva, G. A. Mun

PREPARATION OF THREE-COMPONENT HYDROGELS BASED
ON GELLAN AND ACRYLATES

This article is devoted to obtaining three-component hydrogel systems based on gellan, 2-hydroxyethyl acrylate (HEA) and 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA), the study of their swelling and heat-sensitive properties. Synthesis is based on material initiation in the presence of a bisacrylamide cross-linking agent. It is shown that the production of a hydrogel is based on the formation of a semi-interpenetrating network. It was established that the addition of gellan to acrylate monomers leads to an increase in the swelling properties of the hydrogels HEA-HEMA-Gellan, and also leads to a shift of the collapse temperature to a wider range from 38 to 59°C.

Key words: gellan, 2-hydroxyethyl acrylate, 2-hydroxyethyl methacrylate, hydrogel, thermo-sensitive properties.