

# Pregled održivih hidrogelova na bazi škroba

---

**Kolak, Marija Ana**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:149:457468>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-28**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

**Marija Ana Kolak**

**ZAVRŠNI RAD**

Zagreb, rujan 2023.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
POVJERENSTVO ZA ZAVRŠNE ISPITE

Kandidatkinja Marija Ana Kolak

Predala je izrađen završni rad dana: 19. rujna 2023.

Povjerenstvo u sastavu:

doc. dr. sc. Vesna Očelić Bulatović, Sveučilište u Zagrebu Fakultet  
kemijskog inženjerstva i tehnologije

izv. prof. dr. sc. Dajana Kučić Grgić, Sveučilište u Zagrebu Fakultet  
kemijskog inženjerstva i tehnologije

doc. dr. sc. Iva Movre Šapić, Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog  
inženjerstva i tehnologije

prof. dr. sc. Domagoj Vrsaljko, Sveučilište u Zagrebu Fakultet  
kemijskog inženjerstva i tehnologije (zamjena)

povoljno je ocijenilo završni rad i odobrilo obranu završnog rada pred  
povjerenstvom u istom sastavu.

Završni ispit održat će se dana: 22. rujna 2023.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Marija Ana Kolak

**PREGLED ODRŽIVIH HIDROGELOVA NA BAZI ŠKROBA**  
ZAVRŠNI RAD

Mentor rada doc.dr.sc. Vesna Ocelić Bulatović

Komentor rada dr.sc. Ivana Šoljić Jerbić

Članovi ispitnog povjerenstva:

doc. dr. sc. Vesna Ocelić Bulatović

izv. prof. dr. sc. Dajana Kučić Grgić

doc. dr. sc. Iva Movre Šapić

prof dr. sc. Domagoj Vrsaljko (zamjena)

Zagreb, rujan 2023.

*Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Vesni Ocelić Bulatović na predloženoj temi, stručnom vodstvu, korisnim savjetima i velikodušnoj pomoći pri izvođenju i pisanju završnog rada.*

*Zahvaljujem komentorici dr. sc. Ivani Šoljić Jerbić i tvrtci Pliva Hrvatska d.o.o. na susretljivosti i pruženoj pomoći te na uloženom vremenu za provođenje analiza u eksperimentalnom dijelu završnog rada.*

*Na kraju, zahvaljujem svojoj obitelji na strpljenju i podršci, prijateljima, kolegama i svima koji su obilježili moje školovanje.*

## SAŽETAK

Hidrogelovi su fizikalno ili kemijski umrežene makromolekule koje tvore trodimenzionalnu mrežu sposobnu zadržati vodu, bez raspadanja. Posjeduju dobra elastična svojstva, gotovo identična tkivu živog organizma. Široka uporaba hidrogelova na bazi škroba u industrijskim i ekološkim područjima primjene smatra se od primarne važnosti. Škrob pripada skupini polisaharida, izgrađen od jedinica glukoze koje su povezane u dva polimerna lanca- amilozu i amilopektin. Proizvodnja i uporaba škroba u svijetu u konstantnom je porastu zbog pozitivnih učinaka koji se ostvaruju njegovim dodavanjem pri proizvodnji različitih proizvoda.

Polimljična kiselina, PLA termoplastični je, biorazgradljiv polimer proizveden sintetski, polimerizacijom monomera mliječne kiseline ili dimera cikličkog laktida. Razgrađuje se hidrolizom osnovnih estera polimera. Ima brojne biomedicinske primjene, kao što su šavovi, stentovi, mediji za dijalizu i uređaji za isporuku lijekova.

U ovom radu proveden je postupak umješavanja škroba u PLA matricu s ciljem pripreve biorazgradljivih hidrogelova koji bi potencijalno imali primjenu kao matriksni sustavi za dostavu lijeka s produljenim oslobađanjem u farmaceutskoj industriji. Cilj je bio ispitati može li škrob koji je hidrofilan, a umješan u malim udjelima u PLA matricu potaknuti njeno jače bubrenje te posljedično ubrzati njenu kemijsku razgradnju kroz vrijeme. Eksperimentalni dio rada obuhvaćao je pripremu mješavina polilaktida s malim udjelom škroba (5-15 mas. %) i hidrogelova postupkom inverzije faza uzrokovane promjenom otapala N-metil pirolidona (NMP) (engl. *solvent induced phase inversion*). Provedena je karakterizacija hidrogelova koji su formirani u vodi te je praćen stupanj bubrenja kroz vremenski period od 14 dana. GPC (engl. Gel permeation chromatography) metodom je ispitano je li došlo do promjene molekulskih masa polilaktidne matrice kao posljedica hirodoličke razgradnje.

Iz rezultata dobivenih na temelju provedenih mjerenja vidljivo je da je najveći stupanj bubrenja postigao uzorak PLA+TPS/NMP (90:10). Iz GPC rezultata ustanovljeno je da nije došlo do kemijske razgradnje polilaktidne matrice, neovisno o količini i o vrsti škroba koja je bila umiješana.

**Ključne riječi:** škrob, PLA, mješavine, hidrogel, bubrenje, kemijska razgradnja

## **ABSTRACT**

Hydrogels are physically or chemically cross-linked macromolecules that form a three-dimensional network capable of retaining water without disintegration. They have good elastic properties, almost identical to the tissue of a living organism. The widespread use of starch-based hydrogels in industrial and ecological fields of application is considered to be of primary importance. Starch belongs to the group of polysaccharides, built from glucose units connected in two polymer chains - amylose and amylopectin. The production and use of starch in the world is constantly increasing due to the positive effects achieved by its addition in the production of various products.

Poly(lactic acid), PLA is a thermoplastic, biodegradable polymer produced synthetically, by polymerization of lactic acid monomers or cyclic lactide dimers. It is broken down by hydrolysis of basic polymer esters. It has numerous biomedical applications, such as sutures, stents, dialysis media, and drug delivery devices.

In this work, the process of mixing starch into the PLA matrix was carried out with the aim of preparing biodegradable hydrogels that could potentially be used as matrix systems for the delivery of drugs with prolonged release in the pharmaceutical industry. The aim was to test whether starch, which is hydrophilic and mixed in small proportions in the PLA matrix, can stimulate its stronger swelling and consequently accelerate its chemical decomposition over time. The experimental part of the work included the preparation of mixtures of polylactide with a small proportion of starch (5-15 wt. %) and hydrogels by the process of phase inversion caused by the change of solvent N-methyl pyrrolidone (NMP) (solvent induced phase inversion). Hydrogels formed in water were characterized and the degree of swelling was monitored over a period of 30 days. The GPC (Gel permeation chromatography) method was used to determine whether there was a change in the molecular weight of the polylactide matrix as a result of hydrolytic decomposition.

From the results obtained on the basis of the measurements, it is evident that the highest degree of swelling was achieved by the sample PLA+TPS/NMP (90:10). From the GPC results, it was established that there was no chemical degradation of the polylactide matrix, regardless of the amount and type of starch that was mixed.

**Keywords:** starch, PLA, blends, hydrogel, swelling, chemical degradation

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. TEORIJSKI DIO.....	2
2.1. Hidrogelovi.....	2
2.2. Svojstva hidrogelova.....	2
2.3. Klasifikacija hidrogelova.....	4
2.4. Tehnike pripreme hidrogelova.....	8
2.4.1. Polimerizacija u masi.....	8
2.4.2. Polimerizacija u otopini.....	8
2.4.3. Polimerizacija slobodnih radikala.....	9
2.4.4. Suspenzijska polimerizacija.....	9
2.4.5. Fizičko umrežavanje.....	10
2.4.6. Kemijsko umrežavanje.....	10
2.5. Hidrogelovi na bazi škroba.....	11
2.6. Različite metode pripreme hidrogelova na bazi škroba.....	12
2.6.1. Fizičko umrežavanje.....	13
2.6.2. Mješavine sa sintetičkim biorazgradljivim polimerima.....	14
2.6.3. Mješavina s biopolimerima.....	15
2.6.4. Kemijsko umrežavanje.....	16
2.6.5. Metoda cijepljene kopolimerizacije.....	16
2.6.6. Metoda izravnog umrežavanja.....	17
2.7. Tehnike karakterizacije hidrogela na bazi škroba.....	17
2.8. Primjena hidrogelova na bazi škroba.....	18
2.8.1. Uklanjanje metala iz otpadnih voda.....	19
2.8.2. Poljoprivredne namjene.....	20
2.8.3. Sustavi za isporuku lijekova.....	22
2.8.4. Ostala primjena.....	24
3. EKSPERIMENTALNI DIO.....	27
3.1. Materijali.....	27
3.2. Priprema hidrogelova.....	29
3.3. Karakterizacija.....	31
3.3.1. Stupanj ili koeficijent bubrenja.....	31



3.3.2. Određivanje molekulskih masa polimernih uzoraka hidrogelova gel permeacijskom kromatografijom, GPC metodom.....	32
3.3.2.1. Priprema uzoraka za GPC metodu .....	33
4. REZULTATI I RASPRAVA.....	34
4.1. Ispitivanje bubrenja pripremljenih hidrogelova kroz period od 14 dana.....	34
4.1.1. Uzorak hidrogela PLA/NMP .....	34
4.1.2. Uzorci hidrogela omjera PLA:škrob = 95:5 .....	35
4.1.3. Uzorci hidrogela omjera PLA:škrob = 90:10 .....	36
4.1.4. Uzorci hidrogela omjera PLA:škrob = 85:15 .....	38
4.2. Stupanj bubrenja.....	40
4.2.1. Stupanj bubrenja uzoraka hidrogela omjera PLA:škrob = 95:5 .....	40
4.2.2. Stupanj bubrenja uzoraka hidrogela omjera PLA:škrob = 90:10.....	42
4.2.3. Stupanj bubrenja uzoraka hidrogela omjera PLA:škrob = 85:15.....	44
4.3. Određivanje molekulskih masa pripremljenih hidrogelova GPC metodom.....	45
5. ZAKLJUČAK .....	49
6. LITERATURA.....	50
ŽIVOTOPIS .....	55

# 1. UVOD

U posljednje vrijeme velika se pažnja posvećuje hidrogelovima. Hidrogelovi se nazivaju hidrofилnim polimernim mrežama s velikom sposobnošću upijanja vode, do tisuću puta više od njihove suhe težine. Hidrogelovi se mogu pripremiti iz prirodnih i sintetičkih materijala. Oni su trodimenzionalna umrežena polimerna mreža koja je dovoljno pametna da odgovori na fluktuacije okolišnih podražaja kao što su: temperatura, pH, ionska jakost, prisutnost enzima, električno polje i slično, i u skladu s tim bubri ili se skuplja. U natečenom stanju su mekani i gumasti, nalikuju živom tkivu i pokazuju odličnu biokompatibilnost.

Posljednjih desetljeća hidrogelovi su korišteni u raznim važnim područjima kao što su inženjerstvo tkiva, u isporuci lijekova, liječenju rana, za pročišćavanje vode, u biomedicinskim sektorima, u proizvodnji predmeta za osobnu njegu i poljoprivredi. Hidrogelovi se također nazivaju novim biomaterijalima nove ere zbog nekih jedinstvenih svojstava poput sposobnosti biološke i kemijske razgradnje, stabilnosti u kemikalijama i biofluidima, stabilnog oblika, biokompatibilnosti i ekološke prihvatljivosti te velike sposobnosti apsorpcije metabolita i nutrijenata koji su topivi u vodi.

Škrob pripada skupini polisaharida, njegovu strukturu čine dvije vrste polisaharida, a to su amilopektin i amiloza. Obilan izvor škrobnih polisaharida su biljke u kojima kloroplasti zelenog lišća i amiloplasti sjemenki i gomolja sadrže veliku količinu škroba u granulama. Krumpir, riža i pšenica glavni su proizvodni izvor za komercijalni škrob. U tri koraka hidratacije-plastifikacije škrob se može pretvoriti u želatinu. U prvom koraku hidrofilne škrobne granule adsorbiraju vodu i bubre. U drugom koraku struktura granula se uništi kada se škrob otopi u vodi te formira želatinu. U trećem koraku dolazi do stvaranja mreže škrobnog hidrogela starenjem i hlađenjem te se struktura polisaharida reorganizira.

PLA je termoplastični polimer koji pripada skupini  $\alpha$ -hidroksi kiselina. Komercijalno je dostupan polimer na biološkoj bazi koji se koristi za različite primjene zbog svoje visoke čvrstoće, modula te biorazgradljivosti. Mliječna kiselina se dobiva kao proizvod fermentacije škroba iz biljaka kao što su kukuruz, šećerna trska, krumpir repa itd. Polimer se zatim sintetizira izravnom polikondenzacijom mliječne kiseline ili otvaranjem prstena polimerizacijom laktidnog dimera uz korištenje prikladnog katalizatora. Hidrogelovi bazirani na PLA i njegovim mješavinama istraženi su za biomedicinske primjene poput kontaktnih leća, tkivnog inženjeringa te za dostavu lijekova. Često mješavine čistog PLA s drugim polimerima ne postižu željene karakteristike i optimalno geliranje mješavine, stoga se moraju sintetski modificirati prije miješanja s drugim polimerima.

## **2. TEORIJSKI DIO**

### **2.1. Hidrogelovi**

U posljednje vrijeme velika se pažnja posvećuje hidrogelovima. Hidrogelovi su trodimenzionalna umrežena polimerna mreža koja je dovoljno pametna da odgovori na fluktuacije okolišnih podražaja (ionska jakost, pH, temperatura, prisutnost enzima, električno polje itd.) i u skladu s tim bubri ili se skuplja. U nabubrenom stanju su mekani i gumasti, nalikuju živom tkivu i pokazuju odličnu biokompatibilnost. [1]

Zbog svoje jednostavnosti u proizvodnji i samostalnoj primjeni hidrogelovi su naširoko korišteni kao nosači lijekova. Za isporuku lijekova na određena mjesta u tijelu razvijeni su novi terapijski sustavi gdje biorazgradljivi hidrogelovi služe kao nosači lijekova koji svojom postepenom razgradnjom kontroliraju njihovo oslobađanje kroz vrijeme. Uz pomoć konvencionalnih metoda hidrogelovi su sposobni isporučivati genetski modificirane farmaceutske proizvode, tj. proteine i peptide te poboljšati terapijsku učinkovitost lijekova. Ovisno o metodama pripreme, hidrogelovi mogu biti homopolimerne, kopolimerne, poluprožimajuće i međusobno prožimajuće polimerne mreže. Mogu se sintetizirati na mnoge "klasične" kemijske načine. To uključuje postupke u jednom koraku poput polimerizacije i paralelnog umrežavanja višenamjenskih monomera, reakcijom polimera s prikladnim agensima za umrežavanje, kao i postupke u više koraka koji uključuju sintezu polimernih molekula koje imaju reaktivne skupine i njihovo naknadno umrežavanje. [2]

### **2.2. Svojstva hidrogelova**

Hidrofilni gelovi koji se nazivaju hidrogelovi dobivaju značajnu pozornost zbog njihove upotrebe u području farmaceutskog i biomedicinskog inženjerstva, a najvažnija svojstva su im:

#### 1) Svojstvo bubrenja

Mala promjena u uvjetima okoliša može izazvati brze i reverzibilne promjene u hidrogelu. Promjena parametara okoliša kao što su električni signal, pH, temperatura i prisutnost enzima ili drugih ionskih vrsta može dovesti do promjene fizičke teksture hidrogela.

Dvije vrste vode mogu biti prisutne u hidrogelovima, a to su slobodna i vezana voda. Većina polarnih, hidrofilnih skupina prisutnih u hidrogelu hidratizira se tijekom apsorpcije molekula vode suhim hidrogelom što rezultira "primarno vezanom vodom". Nadalje, "sekundarno vezana voda" ili "hidrofobno vezana voda" nastaje kada počne bubrenje polimerne mreže te hidrofobne skupine budu izložene interakciji s molekulom vode. Kombinacija primarne i sekundarne vezane vode naziva se "ukupna vezana voda". Mreže hidrogela počinju dobivati više molekula vode kada vezana voda dođe u interakciju s hidrofilnim i hidrofobnim dijelovima mreža zbog osmotskih pokretačkih sila za potpuno razrjeđivanje. Fizičke i kovalentne poprečne veze prisutne u mreži hidrogela ograničavaju dodatno bubrenje što rezultira elastičnom polimernom mrežom. Iz tog se razloga u hidrogelu ne može dogoditi beskonačno razrjeđivanje i postiže se ravnotežno bubrenje. Razne skupine kao što su polarne skupine, ionske skupine i hidrofobne skupine apsorbiraju dodatnu vodu i zasićene su vezanom vodom koja se naziva "slobodna voda". Velike pore i praznine zajedno s prazninama između polimernih lanaca hidrogelova mogu se ispuniti slobodnom vodom.

## 2) Mehanička svojstva

Željena mehanička svojstva hidrogela mogu se postići promjenom stupnja umrežavanja, a povećanjem stupnja umrežavanja može se dobiti jači hidrogel, iako veći stupanj umrežavanja smanjuje postotak rastezanja hidrogelova i stvara lomljiviju strukturu. [3]

## 3) Biokompatibilna svojstva

Biokompatibilnost je sposobnost materijala da djeluje uz odgovarajući odgovor domaćina u specifičnoj primjeni. U osnovi se sastoji od dva elementa:

- a) Biofunktionalnost - sposobnost materijala da obavlja specifičnu zadaću za koju je namijenjen.
- b) Biosigurnost - odgovarajući odgovor domaćina, ne samo sistemski nego i lokalni (okolno tkivo), odsutnost mutageneze, citotoksičnosti i/ili karcinogeneze. [4]

Glavne prednosti hidrogelova su:

1. Zbog značajnog sadržaja vode posjeduju stupanj fleksibilnosti vrlo sličan prirodnom tkivu
2. Pravovremeno puštanje lijekova ili hranjivih tvari
3. Biokompatibilnost, biorazgradljivost i mogućnost ubrizgavanja
4. Hidrogelovi imaju sposobnost osjetiti promjene pH, temperature ili koncentracije metabolita i otpustiti svoj teret kao rezultat takve promjene
5. Hidrogelovi posjeduju dobra transportna svojstva i lako se modificiraju.

Glavni nedostatci hidrogelova su:

1. Visoki troškovi
2. Mogu biti izazovni za rukovanje
3. Niska mehanička čvrstoća
4. Ne prijanjaju
5. Teško se pune lijekovima/ hranjivim tvarima. [5]

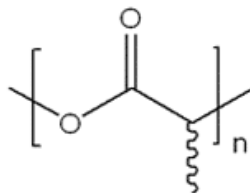
### 2.3. Klasifikacija hidrogelova

Proizvodi od hidrogela mogu se klasificirati prema različitim osnovama kako je navedeno u nastavku:

#### I. Klasifikacija prema izvoru:

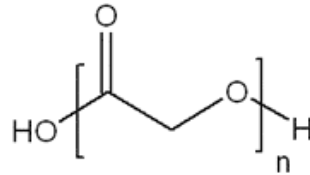
Hidrogelovi se mogu klasificirati u dvije skupine na temelju njihovog prirodnog ili sintetskog podrijetla.

- a) Prirodni hidrogelovi - biorazgradljivi, biokompatibilni i imaju dobra svojstva prijanjanja na stanice. Postoje dvije glavne vrste prirodnih polimera koje se koriste za proizvodnju prirodnih hidrogelova koji koriste proteine kao što su kolagen, želatina i lizozim (LYZ) i polisaharide kao što su hijaluronska kiselina (HA) i alginat i hitozan (Cts).
- b) Sintetski hidrogelovi - korisniji u usporedbi s prirodnim hidrogelovima jer se mogu konstruirati da imaju mnogo širi raspon mehaničkih i kemijskih svojstava od svojih prirodnih analoga. [6] Neki od sintetskih polimera koji se koriste u pripravi hidrogelova su:
  - Polimljična kiselina (PLA) – termoplastični biorazgradljivi polimer proizveden sintetski, polimerizacijom monomera mliječne kiseline ili dimeričkog cikličkog laktida. Koristi se u pakiranjima za slobodno punjenje, folijama za pakiranje hrane, termofornim spremnicima te bocama s kratkim rokom uporabe.



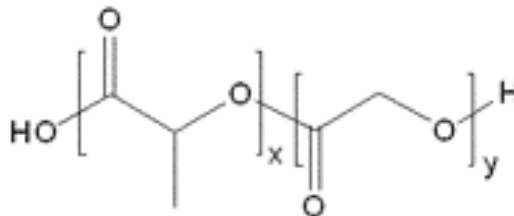
Slika 1. Prikaz strukture PLA [7]

- Poliglikolna kiselina (PGA) – dobiva se polimerizacijom, otvaranjem prstena cikličkog diestera glikolne kiseline. Tvrd je, žilav, kristalni polimer. Netopljiv je u većini uobičajenih polimernih otapla. Ima izvrsna svojstva formiranja vlakana te je komercijalno predstavljen kao prvi sintetski upijajući konac. Niska topljivost i visoka točka taljenja ograničavaju njegovu upotrebu u primjeni lijekova.



Slika 2. Prikaz strukture PGA [7]

- Poli (laktid-ko-glikolid) – nastaje kopolimerizacijom PGA i PLA. Vrijeme razgradnje povezano je s omjerom monomera korištenih u sintezi. Općenito, što je veći sadržaj glikolida, to je stopa razgradnje brža. Koristi se u primjeni isporuke lijekova. [7]



Slika 3. Prikaz strukture PLGA [7]

- c) Hibridni hidrogelovi - kombinacija prirodnih i sintetičkih polimernih hidrogelova. Kako bi se kombinirale prednosti sintetičkih i prirodnih hidrogelova, mnogi prirodni biopolimeri kao što su dekstrin, kolagen, kitozan, kombinirani su sa sintetičkim polimerima kao što su poli (N-izopropilakrilamid) i polivinil alkohol. [6]

## II. Klasifikacija prema polimernom sastavu

- a) Homopolimerni hidrogelovi - osnovna strukturna jedinica koja se sastoji od bilo koje polimerne mreže koja se odnosi na polimernu mrežu izvedenu iz jedne vrste monomera. Ovisno o prirodi monomera i tehnici polimerizacije, homopolimeri mogu imati umreženu skeletnu strukturu. Homopolimeri se mogu pripremiti upotrebom polietilen glikol dimetakrilata kao sredstva za umrežavanje, poli (2-hidroksietil metakrilata) (poli HEMA) kao monomera i benzoin izobutil etera kao UV-osjetljivog inicijatora. Film je pripremljen u deioniziranoj vodi i tretiran UV zračenjem ( $\lambda = 253,7$  nm, 11 mm udaljenosti od izvora tijekom 20 minuta). Film je zatim uronjen na 24 sata u vodu do potpunog zasićenja kako bi se uklonile otrovne ili neizreagirane tvari koje bi mogle oštetiti živo tkivo. Osim kontaktnih leća, mogu se koristiti i u izradi umjetne kože i obloga za opekotine, jer osiguravaju dobre uvjete zacjeljivanja rana. Također se koristi za regeneraciju stanica koštane srži i leđne moždine, skele za promicanje stanične adhezije i u proizvodnji umjetne hrskavice. [8]
- b) Kopolimerni hidrogelovi - sastoje se od dvije ili više različitih vrsta monomera, s najmanje jednom hidrofilnom komponentom, raspoređenih u blok ili izmjeničnu konfiguraciju, nasumično, duž lanca polimerne mreže. Osjetljivi su na pH i temperaturu te su karakterizirani za primjenu lijekova.
- c) Multipolimerni interpenetrirajući polimerni hidrogel (IPN) – važna je klasa hidrogelova, ima mrežni sustav koji se sastoji od dvije neovisne umrežene sintetske i/ili prirodne polimerne komponente. U polu-IPN hidrogelu, jedna komponenta je umreženi polimer, a druga neumreženi polimer. IPN metoda može prevladati termodinamičku nekompatibilnost koja se javlja zbog trajnog međusobnog povezivanja segmenata mrežete se može postići ograničeno odvajanje faza. Vjeruje se da međusobno povezana struktura umreženih IPN komponenti osigurava stabilnost morfologije mase i površine.

## III. Klasifikacija ovisno o biorazgradljivosti

- a.) Biorazgradljivi hidrogelovi - prirodni hidrogelovi poput kitozana, fibrina i agara. Poli (aldehid guluronat), polianhidridi i poli (nizopropil akrilamid) primjeri su sintetskih biorazgradljivih polimera, PLA, PLGA, PGA.
- b.) Nerazgradljivi hidrogelovi - razni vinilirani monomeri ili makromeri kao što su 2-hidroksietilmetakrilat (HEMA), metoksil poli (etilen glikol) (MPEG), 2-hidroksipropil

metakrilat (HPMA) i akril amid (AAm) naširoko se primjenjuju u pripremi bionerazgradljivih hidrogelova. [9]

#### IV. Klasifikacija na temelju konfiguracije

Klasifikacija hidrogelova kada ovisi o njihovoj fizičkoj strukturi i kemijskom sastavu može se klasificirati na sljedeći način:

- a) Amorfni (nekristalni)
- b) Semikristalni (složena mješavina amorfne i kristalne faze)
- c) Kristalni

#### V. Klasifikacija na temelju vrste unakrsnog povezivanja

Na temelju kemijske ili fizičke prirode spojeva poprečnih veza hidrogelovi se mogu podijeliti u dvije kategorije.

- a) Kemijski umrežene mreže - imaju stalne spojeve.
- b) Fizičke mreže - imaju prolazne spojeve koji proizlaze ili iz zapetljanja polimernih lanaca ili fizičkih interakcija poput vodikovih veza ili hidrofobnih interakcija. [10]

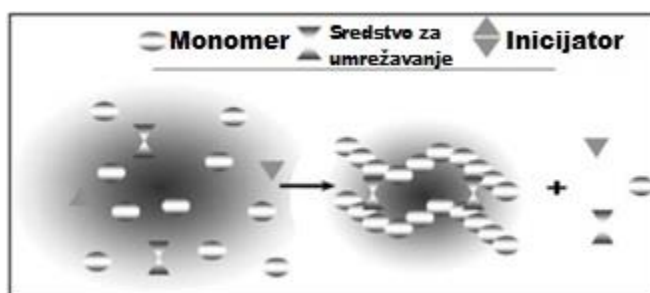
#### VI. Klasifikacija na temelju fizičkog izgleda

Izgled hidrogela kao matrice, filma ili mikrosfere ovisi o tehnici polimerizacije uključenoj u proces pripreme.

#### VII. Klasifikacija prema mrežnom električnom naboju

Hidrogelovi se mogu kategorizirati u četiri skupine na temelju prisutnosti ili odsutnosti električnog naboja koji se nalazi na umreženim lancima:

- a) Neionski (neutralni).
- b) Ionski (uključujući anionski ili kationski).
- c) Amfoterni elektrolit (amfolitski) koji sadrži i kisele i bazične skupine.
- d) Zwitter ionski (polibetaini) koji sadrže i anionske i kationske skupine. [11]



Slika 4. Shematski dijagram pripreme hidrogela [12]



## **2.4. Tehnike pripreme hidrogelova**

U skladu s različitim aspektima primjene, hidrogelovi se pripremaju različitim metodama koristeći i hidrofilne i hidrofobne monomere. U pripremi hidrogelova koriste se ili sintetski ili prirodni polimeri. Iako su hidrogelovi pripremljeni od sintetskih polimera mehanički mnogo jači od prirodnih, sporije se biorazgrađuju. [13] Glavni zadatak tijekom proizvodnje hidrogela je stvaranje umreženja između monomera korištenjem različitih vrsta umreživača. Kopolimerizacija/poprečna polimerizacija slobodnih radikala često je korištena metoda za proizvodnju hidrogela. Uglavnom se pripremaju od monomera, uzimajući u obzir dolje navedene principe stvaranja veza:

- a) Fizička interakcija između monomera
- b) Povezivanje polimernih lanaca putem kemijske reakcije
- c) Korištenje ionizirajućeg zračenja.

Monomer, inicijator i umreživač su tri glavna čimbenika proizvodnje hidrogela. Razrjeđivači se koriste za kontrolu svojstava hidrogela. U nastavku su opisane različite tehnike polimerizacije za pripremu hidrogela. [14]

### **2.4.1. Polimerizacija u masi**

Polimerizacija u masi jedna je od najjednostavnijih metoda pripreme hidrogela. Ova metoda uglavnom sadrži različite monomere, inicijatore te odgovarajuće količine sredstava za umrežavanje. U ovoj tehnici često se koriste vinil monomeri. Širok raspon monomera služi za promjenu fizičkih karakteristika konačnih proizvoda hidrogela. Za pokretanje reakcije koriste se kemijski katalizatori i zračenje. Odabir inicijatora vrši se prema monomerima i otapalima. Stupanj polimerizacije i brzina polimerizacije su visoki u ovoj metodi. Šipke, čestice, filmovi i membrane, kao i emulzije, svi su mogući oblici za skupne polimerizirane hidrogelove. [15]

### **2.4.2. Polimerizacija u otopini**

U ovoj tehnici dolazi do kopolimerizacije između monomera uz pomoć umreživača. UV-zračenje ili redoks inicijator pokretači su reakcije. Otapala korištena u polimerizaciji djeluju kao

kupka za zagrijavanje reakcije što je glavna prednost ove metode u usporedbi s polimerizacijom u masi. Ovaj postupak je mnogo poželjniji zbog isplativosti, jednostavne pripreme i kontrole topline. Na početku ove metode koncentracija monomera se održava visokom, a koriste se niske koncentracije inicijatora i poprečnih povezača. [16] Za uklanjanje nečistoća i neizreagiranih monomera pripremljeni hidrogelovi se isperu destiliranom vodom. Koriste se različite vrste otapala poput vode, etanola i benzil alkohola. [15]

### **2.4.3. Polimerizacija slobodnih radikala**

Polimerizacija slobodnih radikala uobičajena je tehnika polimerizacije rasta lanca. [17] Glavne prednosti ove tehnike su: brzina, može se provoditi kao polimerizacija u masi, otopini (također u vodi), emulziji i suspenzijskoj polimerizaciji. Akrilati, vinil laktami i amidi monomeri često se koriste u ovom procesu. Tehnika polimerizacije slobodnih radikala uključuje različite korake kao što su propagacija, prijenos rasta lanca, inicijacija i završetak. [15] Ovaj proces počinje raspadom inicijatora i slobodnih radikala koji se stvaraju i napadaju monomere kako bi ih učinili aktivnima. Polimerizacija se zaustavlja tijekom faze prekida s deaktivacijom aktivnog centra. [18]

### **2.4.4. Suspenzijska polimerizacija**

Suspenzijska polimerizacija je tehnika u kojoj se monomeri i inicijatori dispergiraju u organskoj fazi i stvaraju homogenu smjesu. Molekule koje reagiraju raspršuju se kao sitne kapljice u kontinuiranoj fazi. Toplina se prenosi s kapljica na vodu, koja ima veliki toplinski kapacitet i nisku viskoznost. Priprema hidrogelova ovom metodom ovisi o različitim uvjetima kao što su viskoznost monomera, brzina miješanja i dizajn rotora. Jedna od prednosti ove metode je da nije potrebno dodatno mljevenje za pripremljeni hidrogel - proizvod jer se hidrogelovi dobivaju u obliku praha ili kuglica. Zbog toplinske nestabilnosti disperzije, u disperziju je potrebno dodati suspendirajuće sredstvo s niskom hidrofilno-lipofilnom ravnotežom (HLB). [14]

#### **2.4.5. Fizičko umrežavanje**

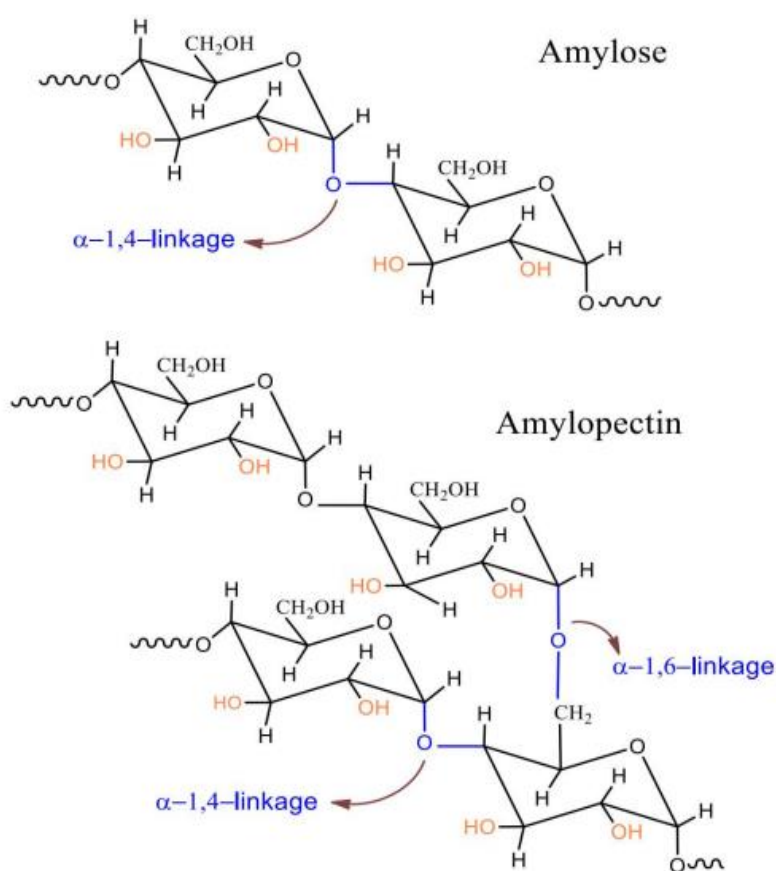
Fizičko umrežavanje je jedan od najlakših načina formiranja hidrogela umrežavanjem polimera. Ovaj proces postaje sve popularniji zbog svoje jednostavnosti proizvodnje, prilikom njegovog korištenja nije potrebno dodatno sredstvo za umrežavanje. Fizički hidrogelovi se također nazivaju samosastavljeni hidrogelovi. Odvijaju se različite vrste interakcija između makromolekula kao što su hidrofobne, polielektrolitne kompleksacije, elektrostatičke interakcije te H-veze. [19] Te fizičke interakcije sprječavaju razrjeđivanje hidrogel - proizvoda. Ove interakcije su reverzibilne i mogu se mijenjati promjenom fizičkih uvjeta. [20] Budući da se u ovoj metodi ne koriste toksični poprečni povezači, vrlo je upotrebljiva u biomedicinskim primjenama poput sustava za isporuku lijekova. U pripremi hidrogelova fizičkim umrežavanjem koriste se različite metode kao što su zagrijavanje/hlađenje otopine polimera, kompleksna koacervacija te ionska interakcija. [15]

#### **2.4.6. Kemijsko umrežavanje**

Za proizvodnju mehanički stabilnih hidrogelova koristi se metoda kemijskog umrežavanja. Za cijepjenje monomera i umrežavanje polimera koriste se različite vrste umreživača. Poprečno povezivanje nastaje reakcijom između funkcionalnih skupina (npr.  $-OH$ ,  $-COOH$  i  $-NH_2$ ) monomera i sredstava za umrežavanje (npr. glutaraldehid, dihidrazid adipinske kiseline). [21] Između polimernih lanaca uglavnom se razvijaju kovalentne veze. Ponekad se koriste toksični agensi za umrežavanje koje je potrebno ekstrahirati prije upotrebe gela u različite svrhe. Na primjer, postoji ogroman broj hidroksilnih skupina prisutnih u strukturama škroba i PVA. Hidrogelovi na bazi PVA škroba mogu se pripremiti korištenjem glutaraldehida kao sredstva za umrežavanje gdje glutaraldehid zamjenjuje  $-OH$  skupine i stvaraju se međumolekularni mostovi. [19]

## 2.5. Hidrogelovi na bazi škroba

Škrob pripada skupini polisaharida. Monosaharidi (jedinice glukoze) povezani su  $\alpha$ -D-(1-4) i  $\alpha$ -D-(1-6) vezama u strukturi škroba. [22] U strukturi škroba postoje prvenstveno dvije vrste polisaharida, a to su amiloza i amilopektin koji predstavljaju oko 98-99% suhe težine škroba. Amiloza i amilopektin imaju različite strukture. Amiloza ima linearnu strukturu dok je amilopektin razgranati polimer sastavljen od dugog lanca. [23] Struktura škroba prikazana je na slici 5.



Slika 5. Struktura amiloze i amilopektina u škrobu [18]

Količina amiloze i amilopektina prisutnih u škrobu uglavnom ovisi o dva čimbenika koji su - izvor škroba (krumpir, pšenica, kukuruz) i kristaliničnost polisaharida. [24]

Glavna komponenta amorfne regije u škrobu je amiloza. Iako je vrlo mala količina amilopektina dostupna u amorfnom dijelu, kristalno područje se uglavnom sastoji od amilopektina. [26] U vodi, topljivost amiloze je visoka i formira se spiralna struktura. [26]

Škrob se pojavljuje kao oblik granularne strukture u tijelu biljke, a amilopektin može formirati spiralnu strukturu i kristalizirati. Vodikove veze nastale pomoću –OH skupina prisutnih na površini škroba glavni su razlog za ispoljavanje hidrofilnih svojstava i snažnog međumolekularnog privlačenja škrobnih granula. [27] Škrob sadrži veliku količinu –OH skupina u svojoj strukturi. U svakoj glukoznoj jedinici škroba prisutne su dvije vrste –OH skupina. Jedna je sekundarna –OH skupina (na položajima ugljika 2 i 3), a druga je primarna –OH skupina (položaj ugljika 6 kada nije povezan). Reaktivnost škroba uvelike ovisi o tim –OH skupinama. Škrob se može oksidirati ili reducirati i stvarati vodikove veze, estere i etere. [28]

Kako je škrob hidrofilne prirode, molekule vode mogu promijeniti unutarnju interakciju i morfologiju. Iz tog razloga različita svojstva škroba kao što su fizikalna i mehanička svojstva i temperatura staklastog prijelaza ( $T_g$ ) ovise o sadržaju vode. [29] Jedno od važnih svojstava škroba je potpuna biorazgradljivost u različitim okruženjima. Pomoću mikroorganizma ili enzimske reakcije, glukoza se može dobiti iz škroba postupkom hidrolize. Nadalje, može se metabolizirati u  $\text{CO}_2$  i vodu. [30] Škrob je biokompatibilan, netoksičan, jeftin, pokazuje dobra mehanička svojstva i lako je dostupan. [31] Iako se škrob nalazi u izobilju u prirodi, on ima neke nedostatke kao što je niska dimenzionalna stabilnost u prirodnom škrobu, relativno nizak sadržaj gela, mehanička svojstva i mogućnost obrade također su loši za krajnje proizvode. Iz tog razloga prirodni škrob nije uvijek pogodan za upotrebu. Dakle, korištenjem kemijske i/ili fizikalne interakcije, potrebno je modificirati škrob. [32]

## **2.6. Različite metode pripreme hidrogelova na bazi škroba**

Hidrogeovi posjeduju trodimenzionalne mreže u svojoj strukturi. Stvaranje umrežavanja između lanaca makromolekula glavni je cilj tijekom sinteze hidrogela koji u konačnici razvija trodimenzionalne mreže. [33] U primarnoj fazi razvoja mrežne strukture nastaju razgranati polimeri. Veličina ovih razgranatih polimera postupno se razvija i konačno formira strukturu mreža gelova. Ovaj proces stvaranja mreže gelova naziva se geliranje ili sol-gel prijelaz. Različiti procesi mogu se koristiti za razvoj ovih umrežujućih mreža. Svojstva hidrogelova uključujući bubrenje i

nekoliko fizičkih karakteristika uglavnom ovise o stupnju umrežavanja. [34] Umrežavanje može biti fizičko ili kemijsko. Istraživači su koristili različite puteve sinteze za razvoj hidrogelova na bazi polisaharida (npr. celuloza, škrob, hitin). Stabilnost hidrogelova pripremljenih fizičkim miješanjem nije baš dobra iako su netopljivi u vodenom mediju. Ove vrste hidrogelova su reverzibilne prirode. Nasuprot tome, kemijski umreženi hidrogelovi su stabilniji te tvore kovalentno umrežavanje. Kemijsko umrežavanje u hidrogelovima može se postići na različite načine:

- različiti reagensi mogu reagirati s polimerima,
- polimerizirati krajnje funkcionalne makromomere, i
- klik reakcije između različitih polimernih skupina.

Funkcionalizacijom se reaktivne skupine mogu dodati polimerima ili mogu postojati u prekursorima polimera. Koriste se različita sredstva za umrežavanje (glutaraldehyd, formaldehyd, epoksidni spojevi, dialdehyd) niske ili visoke molekularne težine. U fizičkom umrežavanju uključene su vodikove veze ili interakcija između makromolekula suprotnog naboja. Iako su struktura i sastav umrežavanja bolje kontrolirani kod kemijskog umrežavanja, ponekad su sredstva za umrežavanje koja se koriste u ovom procesu otrovna, dok se u fizičkom umrežavanju koriste relativno blagi uvjeti. Iz tog razloga mogli bi se koristiti u lijekovima ili drugim biomaterijalima za kapsuliranje. In situ tehnike koriste se za brzo umrežavanje (fizičko i kemijsko umrežavanje). Različiti parametri poput makromolekularne strukture (količina kristalnog ili amornog područja, prisutnost funkcionalnih skupina) i parametara okoliša (temperatura, pH) upravljaju ovim procesom. [35]

### **2.6.1. Fizičko umrežavanje**

Iako je kemijsko umrežavanje bolje kontrolirano od drugih mehanizama zbog svoje široke svestranosti, ima i neke nedostatke. Reagensi koji se koriste za kemijsko umrežavanje u ovom procesu obično su otrovni i za reakciju je potrebna visoka temperatura, što nije baš prikladno za bioaktivne materijale. [36] U tom pogledu, proces fizičkog umrežavanja ima prednosti za korištenje u npr. inženjeringu tkiva i biomedicinskom sektoru (npr. isporuka lijekova). [37] U fizički izmiješanom hidrogelu, različite sile (hidrofobna interakcija, vodikove veze i ionska interakcija) djeluju na umrežavanje, a sredstva za umrežavanje nisu potrebna.

Nova tehnologija za formiranje fizički izmiješanog hidrogela je stereokompleks u kojem se koriste oligomeri mliječne kiseline i metil metakrilata. Do spajanja dolazi između polimernih lanaca i oligomera. Tijekom procesa sinteze dolazi do spajanja samosastavljenih hidrogel stereokompleksa (cijepljenjem enantiomernih mliječnih oligomera u dekstranu). Toplinskom obradom počinje hidratacija škroba što dovodi do geliranja.

Za stvaranje škrobnog aerogela, geliranje se kombinira s emulzijom. Retrogradacijom, zagrijavanjem otopine škroba i konačnim sušenjem nastaje škrobni aerogel. Različite karakteristike (npr. svojstva bubrenja i otpuštanja) škrobnih hidrogelova mogu se mijenjati modificiranjem neionskih komponenti. Ponovnim korištenjem procesa zamrzavanja/odmrzavanja može se jednostavno razviti ekološki prihvatljiv hidrogel na bazi PVA. Koristeći proces graft kopolimerizacije, hidrogelovi na bazi PVA-škroba sintetiziraju se radikalskom kopolimerizacijom i alkoholizom. Mreže na bazi škroba su vrlo poboljšane u miješanju s PVA. [18]

### **2.6.2. Mješavine sa sintetičkim biorazgradljivim polimerima**

Sintetički polimeri mogu se koristiti za pripremu potpuno biorazgradljivog hidrogela koji se miješa sa škrobom. Alifatski poliesteri, polivinil alkohol (PVA) i biopolimeri kao što je kitozan koriste se učestalo za miješanje sa škrobom. Povećanje biorazgradljivosti uz održavanje isplativosti i drugih karakteristika glavni su cilj ovih mješavina. Što se tiče biorazgradljivosti, PLA (polilaktid) ima široku primjenu u biomedicinskim sektorima. Neke od izvrsnih karakteristika PLA su visoka biokompatibilnost, visoka čvrstoća i modul. PLA ima i neke nedostatke – razmjerno je skup, i pokazuje fizičko starenje, izrazito krto pod opterećenjem. [38] Za poboljšanje njihove kompatibilnosti koriste se poli (hidroksiester eter) i poli (vinil alkohol). Granule škroba su hidrofilne prirode, a PLA je hidrofoban. Iz tog razloga međufazna interakcija između njih je niska što rezultira lošim mehaničkim svojstvima mješavine. Kako bi se prevladao ovaj nedostatak, korišteni su različiti plastifikatori kao što su glicerol, sorbitol, formamid, itd. Odgovarajući kompatibilizatori također se mogu koristiti za poboljšanje kompatibilnosti između škroba i PLA. Želatinizacija je još jedna tehnika koja povećava afinitet međupovršine. Ova metoda pomaže u lakom otapanju škrobnih granula, a disperzija je također dobra. Polikaprolakton (PCL) je ekološki prihvatljiv i biorazgradljiv polimer koji se također koristio za miješanje sa škrobom. Mješavine

PCL/škroba formirane su ojačavanjem nano-glinom i vlaknima itd. koje su pokazale poboljšanu biorazgradljivost, hidrolitičku stabilnost.[39] Polivinil alkohol (PVA) je sintetski polimer topiv u vodi dobre biorazgradljivosti. Kompatibilan je sa škrobom i pokazuje dobre mehaničke karakteristike. Iz tog razloga, PVA se najčešće koristi za miješanje sa škrobom. [40] U različitim mikrobiološkim uvjetima, i škrob i PVA su razgradljivi, što rezultira potpuno biorazgradljivom polimernom mješavinom PVA/škrob. Izolirani mikroorganizmi s odlagališta i gradske kanalizacije korišteni su za test biorazgradljivosti koji pokazuje potpunu biorazgradljivu prirodu mješavine. Mogućnost obrade i mehanička svojstva također su izvrsni zbog veze između –OH skupina PVA i lanca škroba. S povećanjem koncentracije PVA, vlačna čvrstoća se poboljšava. Za poboljšanje kompatibilnosti drugih mješavina na bazi škroba kao što je škrob/PLA, koristi se PVA. Između škroba i PVA tijekom miješanja razvija se kontinuirana faza jer su oba polimera polioli. [41]

### **2.6.3. Mješavina s biopolimerima**

Zbog biorazgradljivosti i drugih karakteristika različitih polisaharida poput celuloze i kitozana, istražuje se njihovo miješanje sa škrobom. Jedan od razloga je laka dostupnost polisaharida škroba i kitozana u prirodi; jeftini su, netoksični i obnovljivi. [42] Škrob ima veliku količinu –OH skupina, a kitozan u svojoj strukturi ima –OH i –NH<sub>3</sub> skupine. Njihovim međusobnim miješanjem i stvaranjem hidrogelova, hidrogelovi pokazuju izvrsna mehanička svojstva i svojstva stvaranja filma. Ovisno o omjeru kitozana i škroba, variraju svojstva hidrogelova poput mehaničkih svojstava i biorazgradljivosti. Različiti plastifikatori (npr. glicerol) također se koriste za proizvodnju jestivog filma. S povećanjem količine celuloze povećava se čvrstoća loma hidrogela. S druge strane, propusnost na vodenu paru se smanjuje s povećanjem udjela celuloze. Derivati celuloze poput karboksimetilceluloze tvore termodinamički kompatibilan hidrogel sa škrobom i pokazuju svojstvo biorazgradljivosti. Velike promjene u mehaničkim svojstvima, poput vlačne čvrstoće, doživjele su poboljšanje u nanokompozitnom hidrogelu. [43]



#### 2.6.4. Kemijsko umrežavanje

Kemijske mješavine hidrogelova nastaju kemijskim umrežavanjem zbog prisustva kovalentnih veze. Ravnotežni kapacitet bubrenja ovih hidrogelova ovisi o gustoći umrežavanja i interakciji polimera i vode. Za kemijsko umrežavanje mogu se koristiti različiti postupci poput:

- polimerizacija korištenjem umreživača,
- polimer - umrežavanje,
- polimerizacija lančanog rasta,
- adicijska i kondenzacijska polimerizacija,
- polimerizacija gama i elektronskim snopom itd. [44]

Većina polimera ne može se miješati sa škrobom jer rezultira nestabilnim fizičkim karakteristikama proizvedenih hidrogelova. U strukturi škroba prisutan je veliki broj –OH skupina. Tipično, te –OH skupine reagiraju (supstituirane s drugim skupinama ili lancima) tijekom kemijske funkcionalizacije molekula škroba. Karakteristike prirodnog škroba i modificiranog škroba su različite, ali modificirani škrob je biorazgradljiv kao i matični škrob. [45]

#### 2.6.5. Metoda cijepljene kopolimerizacije

Na početku metode graft kopolimerizacije započinje reakcija između inicijatora i polisaharida (škroba). Ova reakcija se može odvijati na dva načina. U prvoj metodi, kompleks (redoks par) nastaje kada hidroksilna skupina prisutna u monomeru škroba reagira s inicijatorom. Slobodni radikali nastaju na polimernoj okosnici zbog disocijacije razvijenog kompleksa. Tijekom disocijacije, C–C veze doživljavaju homogeno cijepanje. Zatim, graft polimerizacija vinilnih monomera i poprečnog povezača počinje na lancu proizvedenim slobodnim radikalima.

Druga metoda sastoji se od stvaranja slobodnih radikala na polimernoj okosnici uklanjanjem vodikovih radikala iz –OH skupina s inicijatorom  $[S_2O_8]^{2-}$ . Ova metoda više ovisi o temperaturi od prve jer je ovdje korišten toplinski inicijator. [18]

### **2.6.6. Metoda izravnog umrežavanja**

Polifunkcionalni spojevi poput glicerola, glioksala ili polivinilnih spojeva poput polivinilnog alkohola (PVA), polilaktida (PLA) i divinil sulfona općenito se koriste u metodi izravnog umrežavanja polimerizacije hidrogela. [46] Kao sredstva za umrežavanje obično se koriste glutaral-dehid, limunska kiselina, gliceraldehid. Acetilne veze nastaju kada glutaraldehid reagira s hidroksilnim skupinama prisutnim u polivinil alkoholu. Glutaraldehid je reagens koji daje multifunkcionalna svojstva. Glutaraldehid povezuje škrob s PVA reakcijom s hidroksilnim skupinama prisutnim u škrobu. Kao rezultat, formira se intermolekularni most između PVA i škrobnih lanaca. U kemijskoj funkcionalizaciji, škrob se transformira u anionske polisaharide

Ovaj mehanizam reakcije temelji se na formiranju intermedijera anhidrida limunske kiseline. Reaktivni ciklički anhidrid nastaje kada se limunska kiselina dehidrira pod kontroliranim zagrijavanjem. Esterska veza nastaje kada reaktivni anhidrid reagira sa škrobom reakcijom esterifikacije. Ovim mehanizmom postiže se daljnje umrežavanje. [47]

## **2.7. Tehnike karakterizacije hidrogela na bazi škroba**

Za poznavanje raznih svojstava hidrogelova kao što su mehanička, strukturna, morfološka, kemijska i fizikalno-kemijska svojstva neophodna je karakterizacija hidrogelova. Različite metode karakterizacije koriste se ovisno o primjeni hidrogelova. Dostupne su različite utvrđene metode karakterizacije za proučavanje biorazgradljivosti, antimikrobnih svojstava, sposobnosti upijanja vode, mehaničkih svojstava itd. [48] Općenito, za istraživanje karakteristika hidrogelova na bazi škroba na mikro i nanorazini koriste se mikroskopske analitičke tehnike. Na primjer, morfologija površine hidrogela na bazi škroba može se ispitati i usporediti pomoću SEM-a (skenirajućeg elektronskog mikroskopa).

AFM (mikroskopija atomske sile) također je važna tehnika za karakterizaciju hidrogela. Kvantitativne informacije o topografiji hidrogela i glatke površine gela s izbočinama nanometarske veličine mogu se proučavati pomoću AFM-a. Informacije o mehaničkim i elastičnim svojstvima hidrogela također se mogu proučavati s AFM-om.

Za promatranje modifikacijske prirode hidrogelova i identificiranje interakcija između polimernih lanaca koristi se infracrvena spektroskopija s Fourierovom transformacijom (FTIR). Prisutnost hidroksilne skupine u hidrogelu može se otkriti FTIR analizom. Poznato je da sposobnost zadržavanja vode hidrogelova uglavnom ovisi o dostupnosti slobodnih –OH skupina.[49] Stoga se iz FTIR spektra također može predvidjeti sposobnost zadržavanja vode hidrogela. Količina kristalnosti može se odrediti pomoću XRD (rendgenska difrakcijska analiza). Za proučavanje toplinskih karakteristika i stabilnosti hidrogelova koriste se različite tehnike karakterizacije kao što su TGA (termogravimetrijska analiza), DTA (diferencijalna toplinska analiza), DTG (dinamička termogravimetrijska analiza) i DSC (diferencijalna pretražna kalorimetrija). Jedno od značajnih svojstava hidrogelova su njihova mehanička svojstva koja se mogu mjeriti ispitivanjem vlačne čvrstoće. Sposobnost zadržavanja vode je najvažnija značajka hidrogelova na bazi škroba. Ponašanje bubrenja može se mjeriti u odnosu na različite otopine kao što su voda, natrijev klorid (NaCl) i magnezijev klorid (MgCl<sub>2</sub>). Disk difuzijska tehnika je popularna metoda za antimikrobno ispitivanje hidrogelova na bazi škroba. U ovoj se metodi koriste različite vrste gramnegativnih (*Escherichia coli*) i gram-pozitivnih (*Staphylococcus aureus*) bakterija. Iz zone inhibicije u agar ploči može se procijeniti antibakterijsko djelovanje. Biokompatibilnost je važno svojstvo hidrogelova na bazi škroba. Stoga hidrogelovi moraju proći test biorazgradljivosti. Dva često korištena testa razgradnje su:

1. izravna mikrobna ispitivanja
2. test zakopavanja u tlo (hidrogel se neko vrijeme zakopava u tlo) [50]

## **2.8. Primjena hidrogelova na bazi škroba**

Popularnost hidrogelova na bazi škroba raste iz dana u dan zbog njihovih karakteristika kao što su biorazgradljivost i izvrsna mehanička svojstva. Hidrogelovi na bazi škroba imaju različite primjene u biomedicinskim sektorima (npr. sustav za dostavu lijekova, kontaktne leće), poljoprivrednim sektorima (npr. kontrolirano ispuštanje pesticida, skladištenje vode), prehrambenoj (npr. pakiranje hrane) i kozmetičkoj industriji te obradi otpadnih voda (slika 6.).



Slika 6. Primjena hidrogelova na bazi škroba [51]

### 2.8.1. Uklanjanje metala iz otpadnih voda

Onečišćenju teškim metalima u zadnje vrijeme pridaje se sve više pozornosti zbog porasta svijesti o opasnim učincima povećanih razina iona teških metala u okolišu. [52] Otpuštanje otpadnih voda, uključujući teške metale u okoliš može biti štetno za ljude, biljke i životinje. Kemijske metode, kao što su ionska izmjena, ekstrakcija otapalom i taloženje, zahtijevaju visoke operativne troškove i mogu proizvesti ogromne količine krutog otpada. Adsorpcija je učinkovita metoda za uklanjanje iona teških metala iz vodene otopine. Aktivni ugljen je adsorbent koji se najviše koristi za uklanjanje iona teških metala zbog svoje proširene površine, visokog kapaciteta adsorpcije i mikroporozne strukture. Međutim, otkriveno je da je aktivni ugljen komercijalno skup, što je dovelo do potrage za jeftinijim adsorbentima. Proučavani su različiti, jeftini alternativni adsorbenti, poput ligno-celuloznog otpada i polisaharidnih biopolimera kao što je škrob. Wang i sur. [53] u svom istraživanju pripravili su polikarboksilirane hidrogelove na bazi škroba kao sorbenata  $\text{Cu}^{2+}$  iona. Škrob je funkcionaliziran oksidacijom dušikovim oksidima i kiselinskom hidrolizom da bi se sastavile karboksilne skupine na C-6. Hidrogelovi su pripremljeni slobodnim radikalom, a N,N'-metilenbisakrilamid korišten je kao poprečni povezač. Istraživanja su pokazala da sorpcija  $\text{Cu}^{2+}$  iona ovisi o strukturi hidrogela i vanjskim podražajima. Hidrogel pripremljen od oksidirano škroba pokazao je najveći unos među svim serijama funkcionalnih

škrobova. Maksimalni adsorpcijski kapacitet postignut je unutar 2 sata na 40 °C pri pH 7 i koncentracijom  $\text{Cu}^{2+}$  iona od 50 ppm. Podaci o sorpciji pokazali su dobro podudaranje s Langmuirovim i Freundlichovim izotermama. FTIR spektri hidrogelova napunjenih ionima potvrdili su unos  $\text{Cu}^{2+}$  na hidrogelove.

Niz hidrogelova sintetiziran je cijepljenjem karboksimetil škroba (CMS) s akrilonitrilom (AN). Kao sustav inicijator-akcelerator korišteni su amonijev sulfat (APS) i N,N,N,N-tetrametiletilendiamin (TEMED). N,N'-metilenbisakrilamid (N,N'-MBA) i etilenglikoldimetakrilat (DEGMA) korišteni su kao dva različita sredstva za umrežavanje. Mreže su reagirale s hidroksilaminom kako bi se stvorile amidoksimne skupine aktivne na metalne ione. Mreže karboksimetil škroba i akrilonitrila su amidoksimirane kako bi se proučavao učinak konverzije hidrofobnih nitrilnih skupina u hidrofilni amidoksimski dio. Uzorci su korišteni za ekstrakciju metalnih iona ( $\text{Fe}^{2+}$  ioni) iz otopine. Rezultati su pokazali da hidrogelovi koji su umreženi etilenglikol dimetakrilatom imaju veći unos iona od onih s N,N'-metilenbisakrilamidom. Rezultat je pokazao da funkcionalizacija polimera amidoksimacijom nije utjecala na učinkovitost u poboljšanju ionske akumulacije. Ponašanje unosa iona pokazalo je ovisnost o temperaturi i pH. [54]

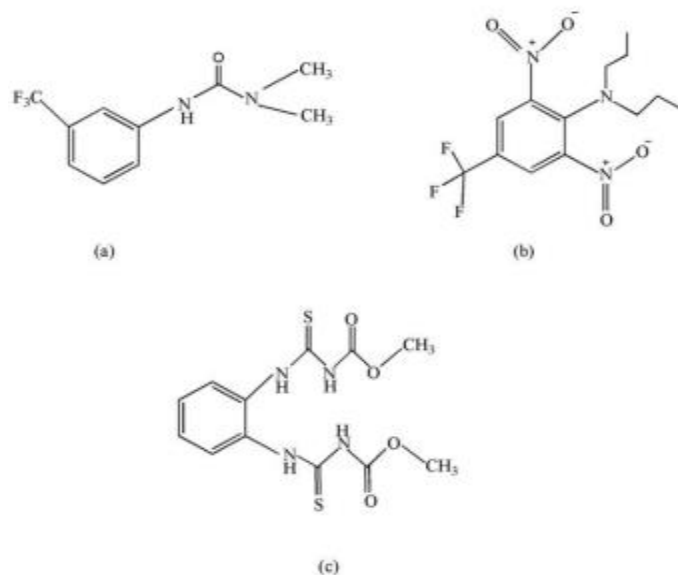
### 2.8.2. Poljoprivredne namjene

Voda i gnojivo dva su glavna čimbenika koji ograničavaju poljoprivredne proizvode, stoga je važno poboljšati korištenje hranjivih tvari u gnojivima i vodenih resursa. Otprilike 40-70% dušika iz gnojiva otpušta se u okoliš i biljke ga ne mogu apsorbirati, što može uzrokovati ozbiljno onečišćenje okoliša. Studije su pokazale da bi tehnologija sporog ili kontroliranog otpuštanja mogla biti alternativa za smanjenje takvih problema i smanjenje gubitka uobičajenih gnojiva. [55] Osim toga, mnogim poljoprivrednim površinama u svijetu nedostaje vode u sušnim godišnjim dobima, u pustinjskim i sušnim regijama, a čak i u kišnim godišnjim dobima gubi se dio kišnice. Superupijajući polimeri, kao novi funkcionalni polimeri, mogu apsorbirati ogromne količine vode, a voda se vrlo sporo uklanja, čak i pod pritiskom. Stoga su naširoko korišteni u poljoprivredi. Studije su pokazale da superupijajući hidrogelovi pomažu smanjiti potrošnju vode za navodnjavanje, povećavaju zadržavanje gnojiva u tlu, smanjuju stopu uginuća biljaka i povećavaju stope rasta biljaka. [56] Adsorpcijski kapacitet općih hidrogelova u vodi manji je od 100 %, ali superupijajući hidrogelovi imaju sposobnost upijanja u vodi od oko 1.000-100.000 %.

Još jedna upotreba hidrogelova za poljoprivrednu primjenu su nekontrolirane formulacije pesticida. Pesticidi se naširoko koriste u poljoprivredi, a korištenje pesticida može značajno povećati proizvodnju hrane. Međutim, to uzrokuje ozbiljno onečišćenje okoliša i ekološke probleme budući da ogromna količina primijenjenih pesticida ne može u potpunosti postići svoj cilj zbog isparavanja odnosno razgradnje. Alternativa za smanjenje takvih problema je korištenje formulacija s kontroliranim otpuštanjem; formulacije s kontroliranim pesticidima mogu polagano isporučiti aktivne tvari sa svrhom ograničavanja količine koja je trenutno dostupna za procese transporta i razgradnje. Neke od prednosti korištenja formulacija kontroliranih pesticida uključuju smanjenje ispiranja, razgradnje i isparavanja, smanjenje ostataka na namirnicama i smanjenje dermalne toksičnosti. Ovdje su predstavljena neka nedavna dostignuća u poljoprivredi koja koriste hidrogelove na bazi škroba. Singh i sur. [57] u svom istraživanju pripremili su hidrogelove na bazi škroba i poli (metakrilne kiseline) korištenjem amonijevog persulfata (APS) kao inicijatora i N, NO-metilenbisakrilamida kao poprečnog poveziča za kontrolirano otpuštanje tiram fungicida. Rezultati su pokazali da se otpuštanje tirama iz pripremljenih hidrogelova povećavalo s vremenom i nakon određenog vremena postojao je vrlo kontroliran način za otpuštanje tiram fungicida.

Rezultati su također pokazali da je povećanje koncentracije umreživača u polimernoj matrici dovelo do smanjenja otpuštanja fungicida iz uređaja za otpuštanje. Dakle, pripremljeni hidrogelovi s višom koncentracijom umreživača mogu osigurati dulje otpuštanje fungicida. Tiram (tetrametiltiuramdisulfid) je reprezentativni ditiokarbamatni pesticid i koristi se kao fungicid za suzbijanje gljivica u tlu koje mogu uzrokovati bolesti truleži korijena biljaka i za zaštitu požnjevenih usjeva od propadanja tijekom transporta ili skladištenja. Zbog različitih upotreba tirama i njegovih toksičnih učinaka, uređaji za kontroliranu dostavu potrebni su za njegovo oslobađanje. Minerali gline korišteni su za kontrolirano oslobađanje pesticida zbog njihove velike specifične površine i značajnog kapaciteta ionske izmjene, što uzrokuje sporu desorpciju pesticida iz formulacija na bazi gline.

Abd El-Mohdy i sur. [58] pripremi li škroba=(etilenglikol-ko-metakrilna kiselina) [Škrob=(EG-ko-MAA)] hidrogelova korištenjem gama-zračenja za kontrolirano otpuštanje tri vrste pesticida uključujući tiofanat metil (TF), fluormeturon (FH) i trifluoralin(TI). Strukture navedenih pesticida prikazane su na slici 7.



Slika 7. Struktura pesticida: (a) fluometuron; (b) trifluralin; i (c) tiofanat [54]

Podaci su pokazali da je stopa otpuštanja triju vrsta pesticida bila u ptičjem redu trifluoralin > tiofanat metil > fluormeturon. To može biti zbog nekih razlika u strukturi tri pesticida i njihovih interakcija s pripremljenim hidrogelom. Jaka međumolekularna vodikova traka stvorena između -NH skupina u fluormeturonu, tiofanat metilu i -COOH, -OH u hidrogelu, postala je stabilna hidrofobnim interakcijama, što je dovelo do smanjenja stope otpuštanja pesticida. [54]

### 2.8.3. Sustavi za isporuku lijekova

Polimeri su već dugi niz godina prisutni u farmaceutskoj industriji. Primjenjuju se kao pomoćne tvari za oblikovanje konvencionalnih lijekova ili za izradu ambalaže za lijekove. Poželjno je da su polimeri koji se unose u tijelo čovjeka biorazgradljivi, odnosno da s vremenom potpuno degradiraju na netoksične produkte koji se iz organizma izlučuju prirodnim putem. Uz to, moraju biti i biokompatibilni, pri čemu ne izazivaju neželjene nuspojave u kontaktu sa organizmom. Sustavi za isporuku lijeka stvoreni su za isporuku i oslobađanje aktivnog lijeka na način s minimalnim nuspojavama, optimalnim odgovorom i produljenom učinkovitošću. Usmjeravanje molekule lijeka na odabrano mjesto djelovanja može smanjiti izloženost drugih tkiva i organa lijeku. Hidrogelovi se mogu koristiti za sustave za isporuku lijekova zbog svojih jedinstvenih fizičkih svojstava. Njihova porozna struktura može se podesiti promjenom gustoće umrežavanja

matrice hidrogela i njihovom afinitetu prema vodenom okruženju u kojem mogu nabubriti. Njihova porozna struktura pomaže inkorporaciji lijekova u matricu gela, a zatim se lijekovi mogu otpuštati brzinom koja ovisi o koeficijentu difuzije molekule kroz hidrogelnu mrežu. [59] Biorazgradljivi polimeri pronašli su veliku primjenu u ovom području. Od prirodnih polimera najveću primjenu imaju hidrogelovi na bazi polisaharida kao što su kitozan, celuloza i škrob. Na primjer, pripremljeni su hidrogelovi na bazi škroba za ciljanu dostavu lijeka u debelo crijevo. Za uspješnu isporuku u debelom crijevu, lijek treba sačuvati od apsorpcije u okolini gornjeg gastrointestinalnog trakta, a zatim se može otpustiti u debelo crijevo. Da bi se postigao ovaj cilj, polimerni sustavi moraju opsežno, ali minimalno nabubriti u bazičnom crijevnom mediju u kiselim uvjetima. Keto-profen korišten je kao model lijeka za ispitivanje ponašanja hidrogelova pri otpuštanju. Rezultati su pokazali da hidrogelovi mogu zadržati napunjeni lijek (ketoprofen) pri pH 1 i otpustiti ga pri pH 7. Prema tome, hidrogel je imao dobru pH-osjetljivost i može biti dobar kandidat za sustave za isporuku lijeka u debelo crijevo. [60]

Od sintetički biorazgradljivih polimera najveću primjenu imaju polilaktid (PLA), poliglikolid (PGA), poli(laktid-co-glikolid) (PLGA), polikaprolakton (PCL), poli(orto-estri), polianhidridi itd. Od svih navedenih polimera PLA, PLG i PLGA najviše su istraženi i najviše se primjenjuju [61]. Prednost sintetskih biorazgradljivih polimera je u tome što pokrivaju širok raspon mehaničkih, fizikalnih i kemijskih svojstava te se mogu dalje modificirati i oblikovati. U sintetskim biorazgradljivim polimerima najviše se koriste PLA, PGA i njihovi kopolimeri poput PGLA, dok se u prirodnim biorazgradljivim polimerima najviše koriste polisaharidi poput škroba i kitozana, pektina i celuloze.[62]

Isporuka lijeka definirana je kao proces usmjeravanja molekula lijeka kako bi se postigla ciljana isporuka lijeka i otpuštanje na određenim terapijskim mjestima u tijelu. Napredak u takvim sustavima nije usmjeren samo na isporuku lijeka, već i na održavanje kontrolirane brzine otpuštanja, omogućavanje većeg unosa u stanice i smanjenje neželjenih nuspojava. Vrlo je važno zaštititi lijek tijekom isporuke i otpustiti ga na željeno mjesto.

Nestereoidni protuupalni lijekovi, npr. Diflunisal i Diclofenac sodium ugrađeni su u mikrosfere PLGA i ispitivani za liječenje reumatoidnog artritisa, osteoartritisa te ostalih srodnih bolesti. Inkapsulacija biomakromolekula, npr. proteina u polimerne mikrosfere predstavlja veliki izazov iz nekoliko razloga; bioaktivnost se može izgubiti tijekom pripreme, a otpuštanje može biti slabo zbog adsorpcije i/ili agregacije. Na primjer, otpuštanje rekombinantnog humanog



interferona-g iz PLGA bilo je nepotpuno, što je prouzročilo nestabilnost sustava te je došlo do ograničavanja njegove upotrebe na 7 dana ili manje. Slično, prijavljeno je nepotpuno oslobađanje lizozima, rekombinantnog ljudskog hormona rasta i faktora rasta živaca iz mikrosfera PLGA. Stoga je mnogo truda uloženo u procjenu sustava za isporuku na bazi PLGA polimera, s posebnim osvrtom na pripremu mikrosfera, stabilnost proteina i karakteristike oslobađanja. [7]

#### **2.8.4. Ostala primjena**

Ovdje su ukratko predstavljene druge važne primjene škrobnog hidrogela, kao što su:

- a) Električna uporaba – Superupijajući hidrogelovi također se mogu koristiti za proizvodnju električnih kabela kako bi se spriječilo prodiranje vode u kabel kroz spoj kada je vanjska obloga kabela oštećena. Voda - trake za blokiranje korištene su u energetske i komunikacijske kabele koji su bili izloženi podzemnoj ili morskoj vodi kako bi se spriječio ulazak vode u kabele ukoliko je obloga kabela oštećena. Trake se pripremaju korištenjem disperzije superupijajućeg hidrogel praha na podlozi od tkanine. Schoeck i sur. [63] izumili su vodoblokirane telekomunikacijske kabele i vodoblokirane pređe pomoću škrobnog superapsorbirajućeg hidrogela. Superupijajući filamenti presvučeni hidrogelom uvedeni su u telekomunikacijske kabele kao sastavni dio kako bi se postigla poboljšana funkcija blokiranja vode. Čestice superupijajućeg hidrogela sastojale su se od homopolimera, kopolimera i/ili smjesa natrijevih i kalijevih poliakrilata, djelomičnih natrijevih soli polipropenske kiseline i natrijevih poliakrilata cijepjenih škrobom. Čestice superupijajućeg hidrogela vezane su za površine pređe pomoću najlonskog veziva. Obložene višestruke pređe izrađene su dovođenjem u kontakt neobložene pređe s nevodnom otopinom za oblaganje koja se sastoji od najlonskog veziva otopljenog u alkoholnom otapalu, uključujući disperziju superupijajućih čestica hidrogela tijekom dovoljnog vremena za premazivanje pređe materijalom za oblaganje. [54]

- b) Izgradnja zgrada – Izdržljive krute strukture kao što su betonske konstrukcije i stijene mogu se srušiti pomoću eksplozivnog materijala (npr. dinamita), koji pokazuje izvrstan učinak rušenja. Međutim, u nekim slučajevima uporaba eksplozivnih materijala nije dopuštena; u tim slučajevima izdržljive čvrste konstrukcije mogu se srušiti pomoću mehaničkih alata za rušenje kao što su udarne čelične kuglice, uljni hidraulički cjepači i čekići. Međutim, ove metode imaju neke nedostatke kao što su ekološki problemi zbog ogromne eksplozivne buke, raspršivanja prašine te vibracija i udara kamena. Postoje neke alternative za uklanjanje ove vrste problema, kao što je korištenje rastezljivog materijala koji olakšava statičko rušenje poput organskog materijala koji upija vodu. U ovoj metodi brojne šupljine se formiraju u izdržljivoj krutoj strukturi i ispunjavaju vodenom suspenzijom rastezljivog materijala. Materijali sa šupljinama mogu reagirati s vodom i generirati ogromnu silu širenja koja se koristi za rušenje izdržljive krute strukture. Kobayashi i sur. [64] izumili su statično sredstvo za rušenje koristeći akrilonitril-graft-škrob i čestice živog vapna na takav način da se sredstvo za olakšavanje rušenja u suhom stanju dovodi u šupljine u krutoj strukturi; zatim se voda dovede u šupljine kako bi čestice živog vapna reagirale s vodom i ekspandirale i time uništile krutu strukturu. [54]
- c) Konzervans za hranu – Valjanost povrća i voća opada s vremenom od berbe do konzumacije. Ova pojava je posljedica “disanja” voća i povrća čak i nakon berbe, voda isparava, što dovodi do dekompozicije komponenti. Postoje neke alternative za čuvanje povrća i voća na duže vrijeme, kao što su zamrzavanje, čuvanje na niskim temperaturama i skladištenje uz nisku koncentraciju kisika i visoka koncentracija ugljičnog dioksida (CA učinak), koji zaustavljaju “disanje” i sprječavaju isparavanje vode i time propadanje povrća i voća. Jeftinija metoda za očuvanje voća i povrća je metoda pri kojoj se voće i povrće zatvara u pakiranja i čuva na određenim niskim temperaturama. Čuvanje u zatvorenom pakiranju sprječava isparavanje vode i postiže se CA učinak. Kompozitni film, koji se sastoji od filma od sintetičke smole i papira ili netkane tkanine s polimerom koji upija vodu, može se koristiti za pakiranje povrća i voća. Tsuji i sur. [65] izumili su filmsko

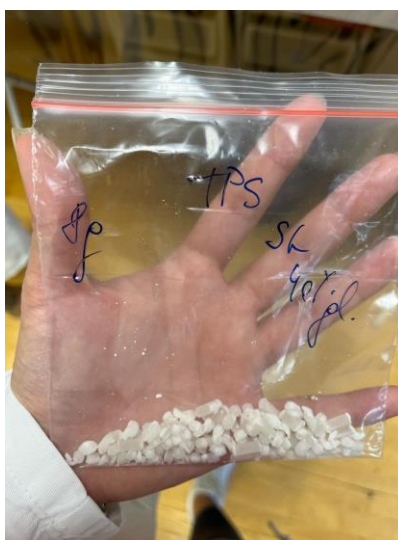
pakiranje presvlačenjem škrobno-cijepljene akrilne kiseline kao sloja koji upija vodu na polietilenski film niske gustoće koristeći uretan kao vezivo za kontrolu koncentracije CO<sub>2</sub> i O<sub>2</sub>, te vlažnosti za konzerviranje voća i povrća kao što su mrkva i špinat. [54]

- d) Proizvodi za osobnu njegu – Hidrogelovi netopivi u vodi sposobni su apsorbirati veliku količinu tekućina kao što su voda i tjelesni otpad, a također mogu zadržati takve apsorbirane tekućine pod umjerenim pritiscima. Ove apsorpcijske karakteristike hidrogela čine materijale kao što su jednokratne pelene. Sintetiziran je film iz finog praha škrobnog presatka akrilne kiseline. Takvi se filmovi mogu koristiti u donjem sloju pelene za skladištenje tekućine. [54]
- e) Inženjerstvo tkiva – Hidrogelovi se koriste za razne primjene u medicinskoj i farmaceutskoj industriji. Budući da zadržavaju velike količine vode i imaju gumastu i mekanu konzistenciju, nalikuju živim tkivima. [66] Bitan element u svim pristupima inženjeringa tkiva je polimerna skela. Polimer potencijalno može oponašati mnoge uloge izvanstaničnih matriksa koji postoje u tkivima. Izvanstanične matrice, sastavljene od različitih makromolekula i aminokiselina na bazi šećera, spajaju stanice i kontroliraju strukturu tkiva, upravljaju funkcijom stanica i dopuštaju difuziju metabolita, hranjivih tvari i faktora rasta. Hidrogelovi imaju strukturu sličnu makromolekularnim komponentama u tijelu i biokompatibilni su. Hidrogelovi prirodnog podrijetla korišteni su u tkivnom inženjeringu kao što su hidrogelovi na bazi hitozana i škroba. Materijali na bazi škroba mogu se pronaći u različitim konfiguracijama kao što su čestice, zrnca, vlakna i filmovi koji se koriste u inženjeringu tkiva. Međutim, vrlo je mali broj autora proučavao korištenje škroba u konfiguraciji gela za tkivni inženjering. Na primjer, Viyoch i sur. [67] pripremili su injekcijski termoosjetljivi hidrogel za isporuku hondrocita (inženjering tkiva hrskavice) miješanjem škroba i kitozana. Otkrili su da prisutnost škroba u sustavu kitozana može povećati prosječnu veličinu pora i apsorpciju vode hidrogelova koji mogu biti prikladni za inženjering tkiva hrskavice.

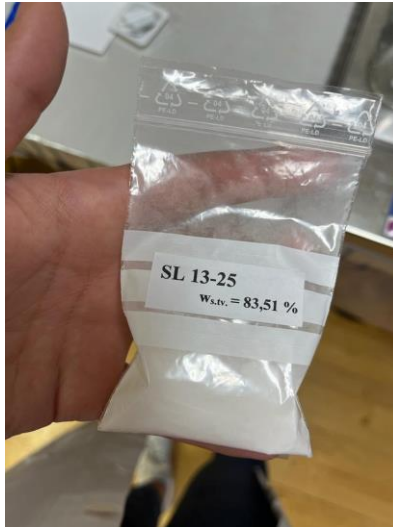
### 3. EKSPERIMENTALNI DIO

#### 3.1. Materijali

U eksperimentalnom dijelu rada pripravljane su otopine različitih udjela polimljične kiseline ili polilaktida (PLA), prirodnog škroba (p.š.) i termoplastičnog škroba (TPS). Korišteni PLA komercijalne oznake RESOMER R203S, praškasti, bijele boje, dobiven je iz tvrtke Pliva d.o.o. Upotrebljavane su dvije vrste prirodnog škroba. Prirodni škrob (SL 13-25,  $w_{s.tv.}=83,51\%$ ) sitnog zrna, bijele boje. Prirodni škrob + 5 mas. % limunske kiseline (SL 13-25 + 5 mas.% limunske kiseline,  $w_{s.tv.}=86,82\%$ ) naizgled isti poput prirodnog škroba, odnosno bijele boje i sitnog zrna. Termoplastični škrob (TPS) u obliku granula, prozirno/bijele boje, dobiven je od Prehrambeno tehnološkog fakulteta u Osijeku Kao otapalo za pripremu hidrogelova korišten je N-metil-2-pirolidon, NMP ( $C_5H_9NO$ ). Na slikama od 8. do 11. prikazani su materijali korišteni u ovom eksperimentalnom radu.



Slika 8. Uzorak termoplastičnog škroba (TPS)



Slika 9. Uzorak prirodnog škroba



Slika 10. Uzorak PLA



Slika 11. Uzorak prirodnog škroba s 5 mas. % limunske kiseline

### 3.2. Priprema hidrogelova

Pripremljeno je 10 polimernih otopina za dobivanje hidrogelova. Na samom početku pripremljena je 20 % polimerna otopina polilaktida (PLA) u N-metil pirolidonu (NMP). U staklenu čašu dodan je 1 g PLA i 4 mL NMP otapala. Zatim je pripremljen prvi set 20 % polimernih otopina u omjeru PLA: prirodni škrob = 95:5. NMP se ulio u menzuru do oznake 4 mL i prelijeo u staklenu čašu. Zatim se precizno odvagani uzorak PLA (0,95 g) dodao u čašu te na kraju 0,05 g prirodni škroba. Istim postupkom pripremljene su i ostale polimerne otopine, PLA:TPS i PLA:prirodni škrob + 5 mas. % limunske kiseline (škrob citrate). U čašicu se ubacio magnet te su se sve pripremljene polimerne otopine stavile na magnetsku mješalicu. Brzina okretaja magnetske mješalice namjestila se na 300 rpm pri temperaturi od 55 °C. Pripremljene polimerne otopine miješale su se na magnetskoj mješalici 24 sata. Na slici 12. prikazane su pripremljene otopine na magnetskoj mješalici. U drugom setu priprave 20 % polimernih otopina smanjivan je udio PLA te povećavan udio prirodnog škroba na 90:10. Proveden je isti postupak koji je opisan za prvi set otopina omjera PLA:prirodni škrob = 95:5, samo je dodavano 0,9 g PLA te 0,1 g prirodnog škroba, TPS odnosno prirodnog škrob + 5 mas. % limunske kiseline. Treći set 20 % polimernih otopina sadržavao je najmanji udio PLA, odnosno najveći udio prirodnog škroba, TPS odnosno prirodnog škrob + 5 mas. % limunske kiseline. Pripremljene polimerne otopine bile su u omjeru 85:15. U čašicu je, u ovom slučaju, dodano 0,85 g PLA, 0,15 g TPS/ prirodni škrob/ prirodni škrob + 5 mas. % limunske kiseline te 4 mL otapala.

Tablica 1. prikazuje skraćene nazive uzoraka u radu, dok su u Tablici 2. prikazane sve pripremljene polimerne otopine, njihove mase i volumen otapala NMP-a.

Tablica 1. Nazivi uzoraka korištenih u radu

Puni naziv uzorka	Skraćeni naziv uzorka
PLA + NMP	PLA/NMP
PLA + TPS + NMP	PLA + TPS/NMP
PLA + prirodni škrob + NMP	PLA + p. š./NMP
PLA + prirodni škrob + 5 mas.% limunske kiseline + NMP	PLA + p.š. + 5 mas.% l.k./NMP

Tablica 2. Mase i volumeni korištenih komponenata za pripremu otopina

Omjeri	$m(\text{PLA})/\text{g}$	$m(\text{TPS}/\text{p.š}/\text{p.š}+5 \text{ mas.}\% \text{ l.k.})/\text{g}$	$V(\text{NMP})/\text{mL}$
95:5	0,95	0,05	4
90:10	0,90	0,10	4
85:15	0,85	0,15	4

Nakon 24 sata iz staklene čašice se pomoću Pasteur pipete uzimao uzorak i prebacio u prethodno izvaganu praznu kapsulu (slika 13.). Napunjena kapsula pripremljenom polimernom otopinom se izvaže i stavi u pripremljenu staklenu čašicu s destiliranom vodom. Nakon što se opna kapsule razgradi dolazi do formiranja hidrogela. Prvo vaganje dobivenog hidrogela provelo se nakon što je formirani hidrogel stajao 2 sata u destiliranoj vodi. Vaganje se prati kroz vremenski period od 14 dana u prethodno dogovorenim razmacima i to: nakon 2 sata, 24 sata, 48 sati, 6 dana, 8 dana te 14 dana. Na temelju dobivenih odvaga uzoraka izračunat je koeficijent bubrenja hidrogela na temelju kojeg se pratila njegova sposobnost upijanja vode.



Slika 12. Pripremljene polimerne otopine na magnetskoj mješalici



Slika 13. Postupak punjenja kapsule polimernom otopinom

### **3.3. Karakterizacija**

#### **3.3.1. Stupanj ili koeficijent bubrenja**

Bubrenje polimera ovisi o kemijskoj prirodi polimera i otapala, molekulskoj masi polimera, fleksibilnosti polimernoga lanca, gustoći pakiranja makromolekula, nehomogenosti kemijskoga sastava lanca, kristalnosti polimera, kemijskom umreženju te temperaturi. Stupanj bubrenja funkcija je vremena i ovisi o molekulskoj masi polimera. Stupanj ili koeficijent bubrenja količina



je tekućine ili njene pare apsorbirane jedinicom mase ili volumena polimera. Određuje se gravimetrijski ili volumetrijski. U eksperimentalnom dijelu rada stupanj bubrenja određen je gravimetrijski za svaki pojedini uzorak hidrogela svih pripremljeni omjera polimernih otopina; PLA + TPS/NMP, PLA + p. š./NMP I PLA + p.š. + 5 mas.% l.k./NMP. Gravimetrijskom metodom mjerila se masa uzorka prije i poslije bubrenja te se stupanj bubrenja ( $\alpha$ , %) izračunao prema izrazu 1:

$$\alpha = \frac{m-m_0}{m_0} \times 100 \quad (1)$$

gdje je:  $m_0$ - početna masa polimernog uzorka

$m$  - masa nabubrenog polimernog uzorka

Stupanj bubrenja mijenja se s vremenom te nakon izvjesnog vremena postaje konstantan.

### **3.3.2. Određivanje molekulskih masa polimernih uzoraka hidrogelova gel permeacijskom kromatografijom, GPC metodom**

Gel permeacijska kromatografija (engl. *Gel Permeation Chromatography*) / kromatografija na propusnom gelu često se naziva i kromatografijom isključenja po veličini. Osnovni dio svakog uređaja za kromatografiju isključenjem po veličini je kolona. U koloni se nalazi porozni gel umreženog polimera s definiranom raspodjelom veličina pora, te otapalo u kojim je polimerni gel nabubren. GPC metodom analizirani su uzorci svih omjera PLA i škroba te uspoređivani sa startnim uzorcima koji su napravljeni u svrhu usporedbe kako bi se moglo zaključiti dolazi li do kemijske razgradnje hidrogela. Metoda se provodila da bi se vidjelo je li došlo do kemijske razgradnje prvenstveno polilaktida jer se on hidrolitički razgrađuje s vremenom. Kalibracijska krivulja tijekom mjerenja napravljena je s polistirenskim standardima kako bi se vidjela prikladnost sustava. Uzorak prolazi kroz kolonu točno definirane poroznosti, a distribucijska krivulja dobiva se na temelju vrijednosti brzina kojom čestice prolaze kroz kolonu.

### 3.3.2.1. Priprema uzoraka za GPC metodu

U odmjerenoj tikvici, odvaže se cca. 500 mg uzorka formiranog hidrogela kojem se pomoću dozirne štrcaljke doda 20 mL otapala – tetrahidrofurana (THF) koji je ujedno i mobilna faza. Tako pripremljeni uzorak, ostavljen je 24 sata u digestoru te povremeno promućkan zbog što boljeg otapanja i homogenizacije. Pripremljeni uzorak se zatim profiltrirao pomoću filter papira te je injektiran u kromatografski GPC uređaj. Volumen injektiranja uzorka iznosio je 100  $\mu$ L, a brzina protoka 1 mL/min. Mjerenja su se provela na kromatografskom uređaju Agilent 1260 Infinity (slika 14.) opremljenim refraktometrijskim osjetilom (RID, engl. *Refractive Indeks Detector*) i tri serijski povezane kromatografske kolone Waters Styragel HR4, HR3 i HR1 (7.8-mm x 300-mm) koje su ispunjene poli(stiren/divinilbenzen) kopolimernim gelom definirane veličine pora do 5  $\mu$ m. Kao standard korišteni su polistirenski (PS) uzorci uske raspodjele poznatih molekulskih masa (engl. *narrow molecular weight distribution*) od 266 Daltona do 320000 Daltona.



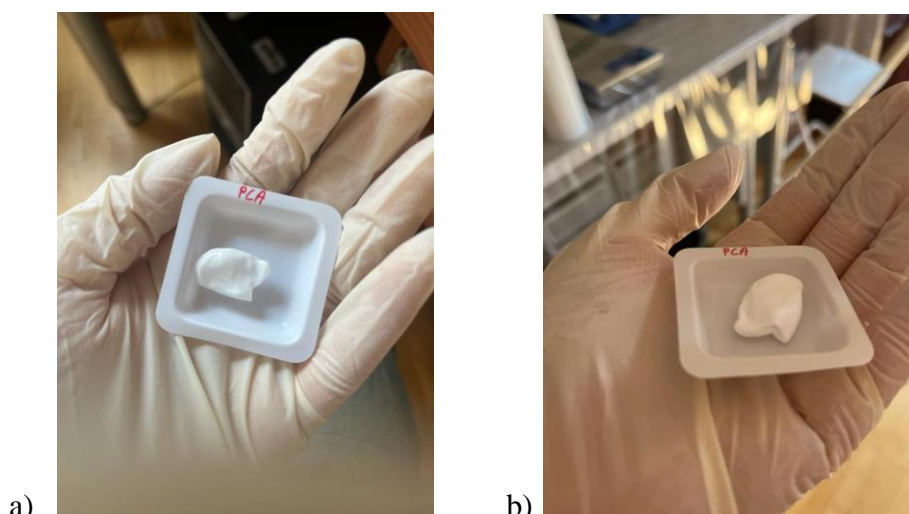
Slika 14. GPC kromatografski uređaj Agilent 1260 Infinity s refraktometrijskim osjetilom korištenim za određivanje molekulskih masa polimernih uzoraka hidrogelova

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Ispitivanje bubrenja pripremljenih hidrogelova kroz period od 14 dana

#### 4.1.1. Uzorak hidrogela PLA/NMP

PLA je biorazgradljivi polimer čiji je glavni mehanizam razgradnje hidrolitičko cijepanje esterskih veza između monomernih jedinica duž polimernog lanca. Zbog svoje hidrofobne prirode, prelaskom iz otapala u kojem je topljiv kao što je NMP u neotapalo kao što je destilirana voda formira hidrogel fizičkim umrežavanjem definiranog stupnja bubrenja i vremena kemijske razgradnje. Ideja umješavanja škroba u polilaktidnu matricu bila je da se tako pripremljenom hidrogelu potakne jače bubrenje i posljedično brža hidrolitička kemijska razgradnja. Hidrolitička razgradnja pripremljenih hidrogelova s različitim udjelom škroba (5-15%) određivala se GPC metodom, a stupanj ili koeficijent bubrenja gravimetrijski mjerenjem mase hidrogelova koji su bili uronjeni u destiliranu vodu određeno vrijeme unutar 14 dana, odnosno 336 h. Na slici 15. prikazani su PLA/NMP hidrogelovi nakon 24 i 336 h bubrenja u destiliranoj vodi.



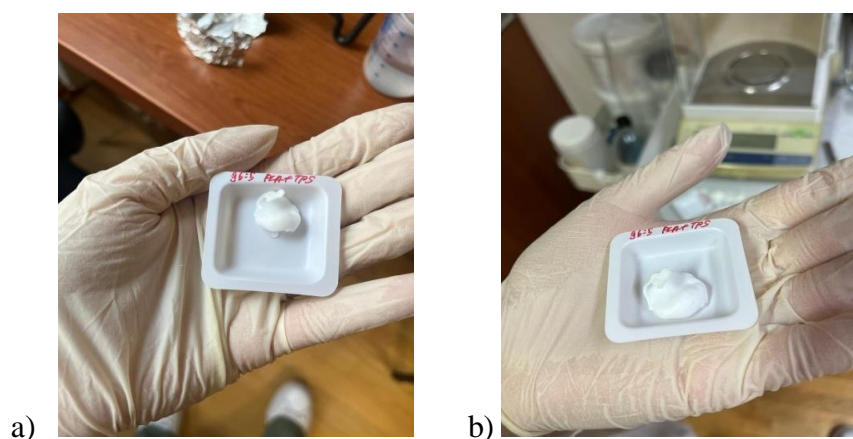
Slika 15. Izgled hidrogela PLA/NMP nakon a) 24 h i b) 336 h bubrenja

#### 4.1.2. Uzorci hidrogela omjera PLA:škrob = 95:5

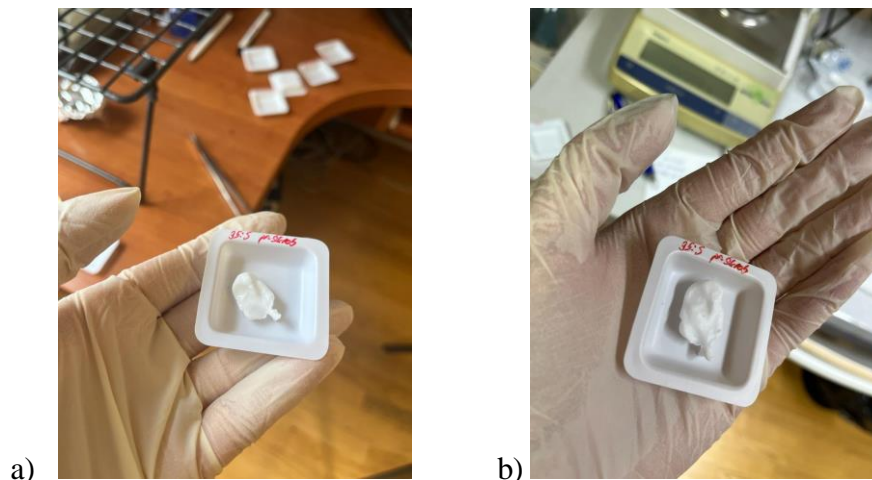
U tablici 3. prikazani su rezultati odvaga PLA/NMP hidrogela i pripremljenih polimernih otopina u omjeru PLA:škrob = 95:5, vaganih kroz vremenski period od 2 tjedna. Na temelju rezultata može se zaključiti da se mase svih uzoraka povećavaju u prvih šest dana. Masa uzorka PLA + TPS/NMP se osmi dan počela smanjivati, isto kao kod uzorka PLA + p.š./ NMP, dok je kod uzorka PLA + p.š. + 5 mas.% l. k./NMP nastavila i dalje rasti, što znači da je on kroz cijeli period upijao vodu, odnosno bubrio. Na slikama od 16. do 18. prikazani su hidrogelovi omjera PLA:škrob=95:5 nakon 24 i 336 h bubrenja u destiliranoj vodi.

Tablica 3. Promjena mase PLA hidrogelova u omjeru 95:5 kroz vremenski period od 336 h

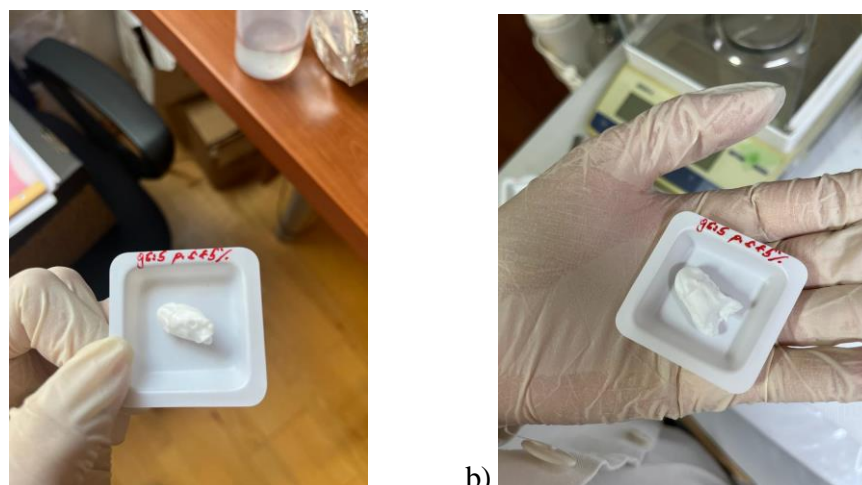
<i>t/h</i>	<i>m/g</i>			
	PLA/NMP	PLA + TPS/NMP	PLA + p.š./NMP	PLA + p.š + 5 mas.% l.k/NMP
0	0,910	0,601	0,719	0,887
2	0,638	0,393	0,457	0,488
24	0,748	0,442	0,551	0,582
48	0,768	0,487	0,593	0,634
144	1,012	0,697	0,950	0,999
192	1,034	0,692	0,948	1,004
336	1,044	0,608	0,902	1,009



Slika 16. Izgled hidrogela PLA + TPS/NMP (omjer 95:5) nakon a) 24 h i b) 336 h bubrenja



a) b)  
Slika 17. Izgled hidrogela PLA + p.š./NMP (omjer 95:5)  
nakon a) 24 h i b) 336 h bubrenja



a) b)  
Slika 18. Izgled hidrogela PLA + p.š. + 5 mas. % l.k./NMP (omjer 95:5)  
nakon a) 24 h i b) 336 h bubrenja

#### 4.1.3. Uzorci hidrogela omjera PLA:škrob = 90:10

U tablici 4. prikazani su rezultati odvaga PLA/NMP hidrogela i pripremljenih polimernih otopina u omjeru PLA:škrob = 90:10, vaganih kroz vremenski period od 2 tjedna, odnosno 336 h. Na temelju rezultata vidljivo je da se masa uzoraka PLA + TPS/NMP i PLA + p.š. + 5 mas.% l.k./NMP povećava kroz cijeli period mjerenja, dok masa uzorka PLA + p.š./ NMP nakon šestog dana počinje varirati, odnosno osmi dan dolazi do smanjenja mase, a nakon 14 dana uočava se ponovni

porast mase uzorka. Zabilježene varijacije u masi mogu biti posljedica greški pri mjerenju. Na slikama od 19 do 21. prikazani su izgledi formiranih hidrogelova omjera PLA:škrob=90:10 nakon 24 i 336 h stajanja u destiliranoj vodi.

Tablica 4. Promjena mase uzoraka PLA hidrogela i onih pripremljenih u omjera PLA: škrob = 90:10 kroz vremenski period od 336 h

<i>t/h</i>	<i>m/g</i>			
	PLA/NMP	PLA + TPS/NMP	PLA + p.š./NMP	PLA + p.š + 5 mas.% l.k./NMP
0	0,910	0,821	0,909	0,829
2	0,638	0,351	0,497	0,478
24	0,748	0,481	0,533	0,546
48	0,768	0,488	0,548	0,584
144	1,012	0,730	0,856	0,802
192	1,034	0,738	0,825	0,876
336	1,044	0,741	0,846	0,890



a)



b)

Slika 19. Izgled hidrogela PLA+TPS/NMP (omjer 90:10) nakon a) 24 h i b) 336 h bubrenja



a)



b)

Slika 20. Izgled hidrogela PLA + p.š./NMP (omjer 90:10) nakon a) 24 h i b) 336 h bubrenja



a)



b)

Slika 21. Izgled hidrogela PLA + p.š. + 5 mas.% l.k./NMP (omjer 90:10) nakon a) 24 h i b) 336 h bubrenja

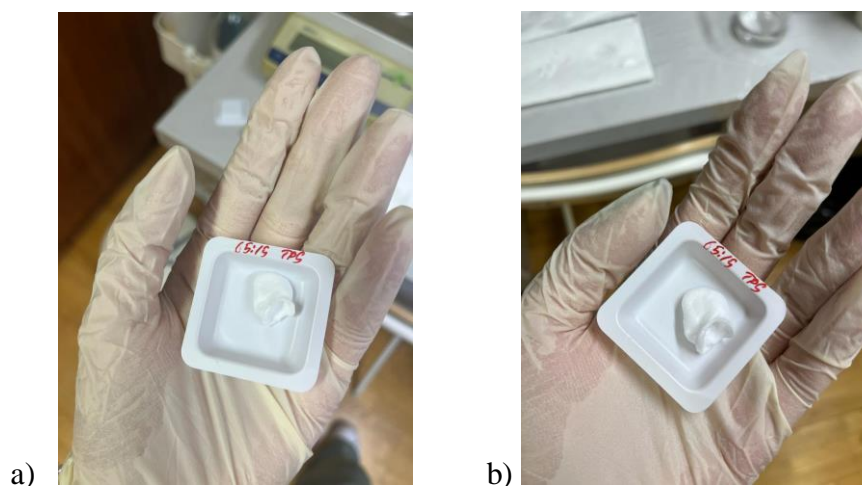
#### 4.1.4. Uzorci hidrogela omjera PLA:škrob = 85:15

U tablici 5. prikazani su rezultati odvaga PLA/NMP hidrogela i pripremljenih polimernih otopina u omjeru PLA:škrob = 85:15, vaganih kroz vremenski period od 2 tjedna, odnosno 336 h. Na temelju rezultata prikazanih u tablici 5. vidljivo je da se masa uzoraka PLA+TPS/NMP i PLA + p.š. + 5 mas. % l.k./NMP kontinuirano raste, dok masa hidrogela PLA+p.š./NMP raste do osmog dana kada se uočava smanjenje mase, te četrnaesti dan stajanja u destiliranoj vodi dolazi do se ponovnog porasta mase hidrogela kao i u slučaju istog uzorka u omjeru PLA:škrob = 90:10. Na

slikama od 22 do 24. prikazani su izgledi formiranih hidrogelova omjera PLA:škrob = 85:15 nakon 24 i 336 h stajanja u destiliranoj vodi.

Tablica 5. Promjena mase uzoraka PLA hidrogela i onih pripremljenih u omjera  
PLA:škrob =85:15 kroz vremenski period od 336 h

<i>t/h</i>	<i>m/g</i>			
	PLA/NMP	PLA + TPS/NMP	PLA + p.š./NMP	PLA + p.š + 5 mas.% l.k./NMP
0	0,910	0,889	0,844	0,749
2	0,638	0,506	0,492	0,438
24	0,748	0,528	0,519	0,478
48	0,768	0,568	0,575	0,515
144	1,012	0,795	0,899	0,753
192	1,034	0,801	0,876	0,769
336	1,044	0,817	0,891	0,794



Slika 22. Izgled hidrogela PLA + TPS/NMP (omjer 85:15)  
nakon a) 24 h i b) 336 h bubrenja





a)



b)

Slika 23. Izgled hidrogela PLA + p.š./NMP (omjer 85:15) nakon a) 24 h i b) 336 h bubrenja



a)



b)

Slika 24. Izgled hidrogela PLA + p.š. + 5 mas. % l.k./NMP (omjer 85:15) nakon a) 24 h i b) 336 h bubrenja

## 4.2. Stupanj bubrenja

### 4.2.1. Stupanj bubrenja uzorka hidrogela omjera PLA:škrob = 95:5

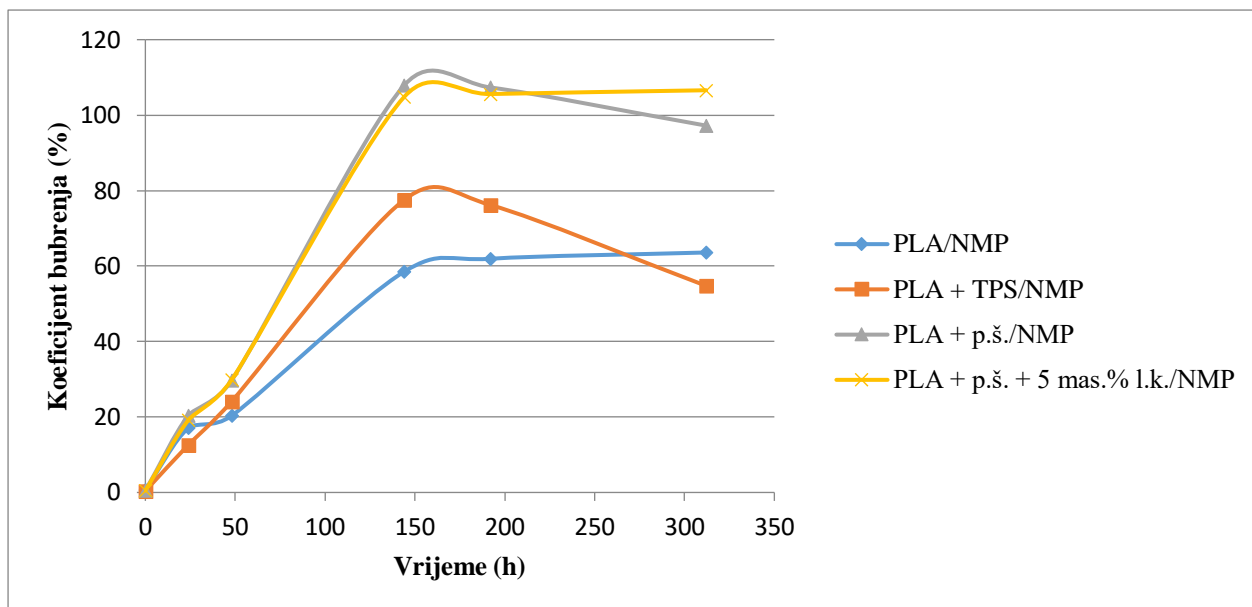
Hidrogel PLA + TPS/NMP, najveću vrijednost bubrenja postigao je nakon šest dana, nakon čega se počela smanjivati. Uspoređujući sve uzorke, najveći stupanj bubrenja vidljiv je kod uzorka PLA + p.š./NMP koji nakon šest dana iznosi 107,9 %. Stupanj bubrenja za uzorak PLA + p.š. + 5

mas. % l.k./NMP izrazito je visoke vrijednosti i do 106,6 % te raste kroz cijeli vremenski period mjerenja od 336 h.

Tablica 6. Stupnja bubrenja pripremljenih PLA hidrogela i onih pripremljenih u omjera  
PLA:škrob = 95:5 kroz vremenski period od 336 h

t/h	$\alpha$ %			
	PLA/NMP	PLA + TPS/NMP	PLA + p.š. /NMP	PLA + p.š + 5 mas.% l.k./NMP
0	0,638	0,393	0,457	0,488
24	17,152	12,659	20,433	19,213
48	20,316	24,121	29,643	29,844
144	58,506	77,534	107,876	104,814
192	61,936	76,184	107,329	105,592
336	63,596	54,763	97,222	106,596

Na temelju grafičkog prikaza (slika 25.), koji prikazuje ovisnost koeficijenta bubrenja o vremenu (336 h) za uzorke omjera PLA:škrob = 95:5, možemo zaključiti da su sva četiri formirana uzorka hidrogela maksimalni stupanj bubrenja postigli sedmi dan te da je nakon toga kod uzoraka PLA + p.š. + 5 mas.% l.k./NMP i PLA/ NMP stupanj bubrenja postao gotovo konstantan što ukazuje da je proces bubrenja dosegno ravnotežno stanje. Kod uzorka hidrogela PLA + TPS/ NMP i PLA + p.š./NMP nakon postizanja maksimalnog stupnja bubrenja uočava se smanjenje mase hidrogela što može biti posljedica njegove slabe mehaničke stabilnosti nakon bubrenja, a ne nužno početka erozije. Do erozije ne može doći ukoliko nema kemijske razgradnje. Prilikom kemijske razgradnje dolazi do pucanja kemijskih veza te kao posljedicanastaju manje molekulske vrste koje se mogu lakše otopiti i difundirati iz hidrogelne mreže.



Slika 25. Grafički prikaz ovisnosti stupnja bubrenja o vremenu (t) za uzorke polimernih otopina hidrogela u omjeru 95:5

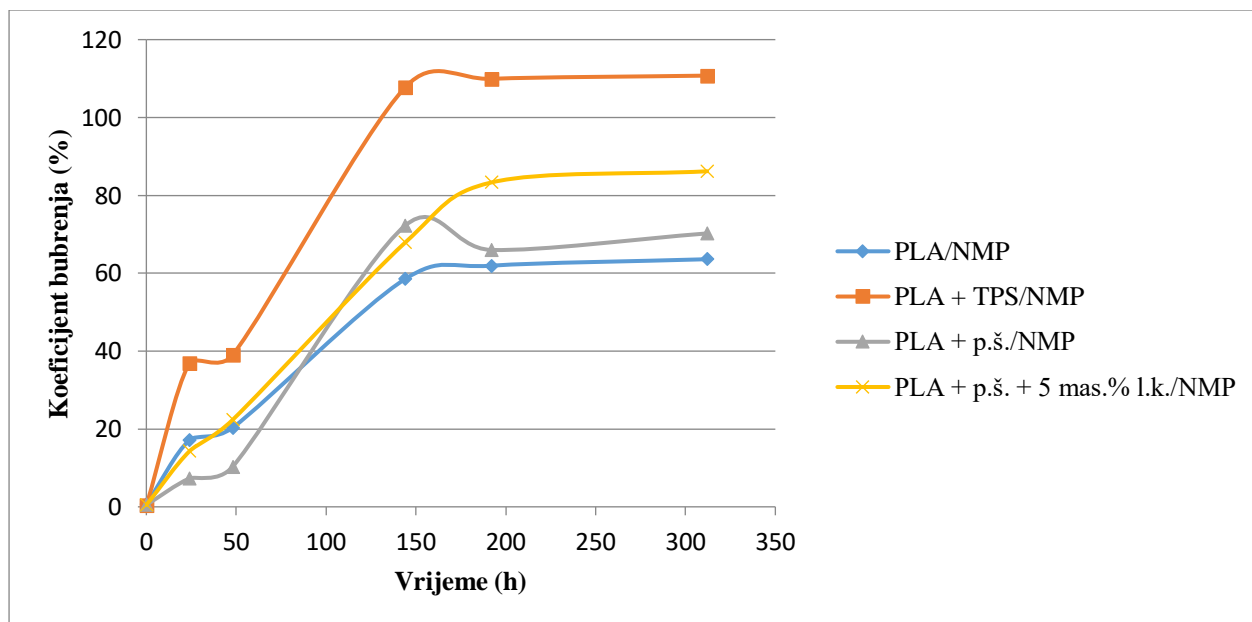
#### 4.2.2 Stupanj bubrenja uzoraka hidrogela omjera PLA:škrob = 90:10

U Tablici 7. Prikazane su izračunate vrijednosti stupnja bubrenja pripremljenih PLA hidrogelova u omjeru 90:10 kroz vremenski period od 336 h. Iz rezultata vidljivo je da kod uzoraka PLA + TPS/NMP i PLA + p.š. + 5 mas. % l.k./NMP stupanj bubrenja raste kroz cijeli vremenski period mjerenja. Najveće vrijednosti stupnja bubrenja postigao je uzorak PLA + TPS/NMP i to četrnaesti dan. TPS je pridonio da polilaktidna matrica upije puno više vode no što on sam ima kapacitet. Iz dobivenih rezultata vidljivo je da vrijednost stupnja bubrenja za uzorak PLA + p.š./NMP oscilira, odnosno da osmi dan dolazi do pada te se ponovno četrnaesti dan uočava porast vrijednosti stupnja bubrenja. Za sva četiri uzorka hidrogela nakon 192 h stupanj bubrenja postiže konstantnu vrijednost ukazuje da je proces bubrenja dosegno ravnotežno stanje.

Tablica 7. Stupanj bubrenja pripremljenih hidrogelova PLA:škrob u omjeru 90:10 kroz vremenski period od 336 h

t/h	$\alpha/\%$			
	PLA/NMP	PLA + TPS/NMP	PLA + p.š. /NMP	PLA + p.š + 5 mas.% l.k./NMP
0	0,638	0,351	0,497	0,478
24	17,152	36,910	7,302	14,277
48	20,316	38,987	10,300	22,336
144	58,506	107,740	72,219	67,867
192	61,936	109,932	65,983	83,316
336	63,596	110,757	70,227	86,184

Na temelju grafičkog prikaza (slika 26.), koji prikazuje ovisnost stupnja bubrenja o vremenu (t) (336 h) za uzorke omjera PLA:škrob = 90:10, možemo zaključiti da su uzorci PLA/NMP, PLA + p.š./ NMP i PLA + TPS/ NMP maksimalan stupanj bubrenja postigli sedmi dan, dok je uzorak PLA + p.š. + 5 mas. % l.k./ NMP maksimalno bubrenje postigao osmi dan. Za sva četiri uzorka hidrogela nakon izvjesnog vremena stupanj bubrenja je postao konstantan, uz male oscilacije kod uzorka PLA + p.š./ NMP kod kojeg je nakon postizanja maksimalnog stupnja bubrenja došlo do pada pa tek onda postizanja konstantnog stupnja bubrenja.



Slika 26. Grafički prikaz ovisnosti stupnja bubrenja o vremenu (t) za uzorke hidrogela PLA:škrob u omjeru 90:10

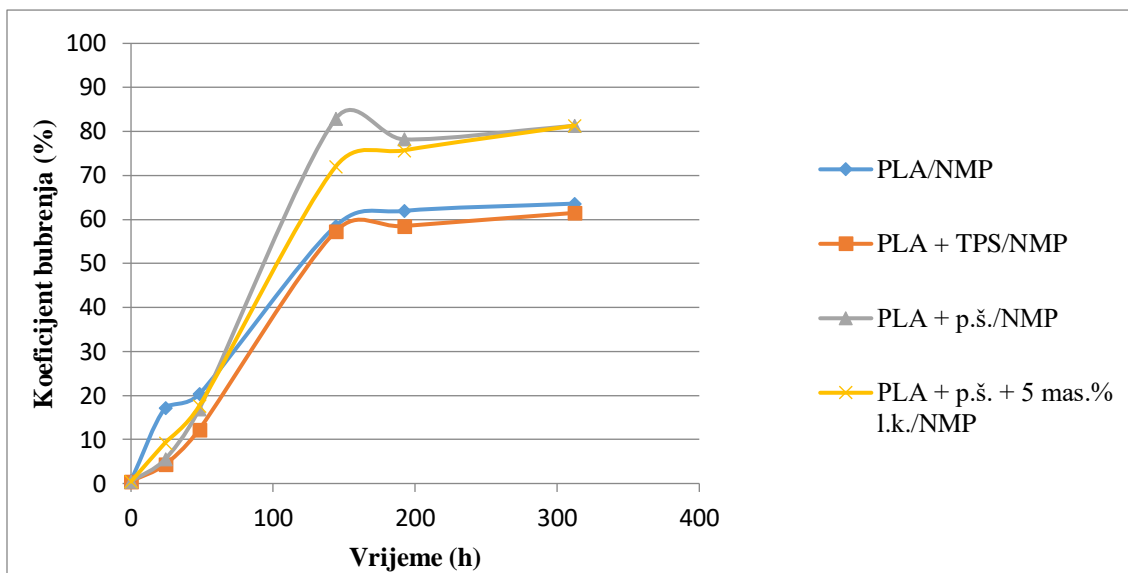
### 4.2.3 Stupanj bubrenja uzoraka hidrogela omjera PLA:škrob = 85:15

Uzorcima PLA/NMP, PLA + TPS/ NMP i PLA + p.š. + 5 mas. % l.k./ NMP, stupanj bubrenja raste kroz cijeli vremenski interval mjerenja. Kod uzorka PLA + p.š./ NMP prisutne su oscilacije kod stupnja bubrenja, odnosno do šestog dana raste, zatim osmi opada te četrnaesti dan ponovno dolazi do rasta.

Tablica 8. Stupanj bubrenja pripremljenih hidrogela PLA:škrob u omjera 85:15 kroz vremenski period od 336 h

t/h	$\alpha/\%$			
	PLA/NMP	PLA + TPS/NMP	PLA + p.š. /NMP	PLA + p.š + 5 mas.% l.k./NMP
0	0,638	0,506	0,492	0,438
24	17,152	4,331	5,533	9,251
48	20,316	12,302	16,904	17,634
144	58,506	57,298	82,852	71,996
192	61,936	58,505	78,194	75,697
336	63,596	61,491	81,286	81,316

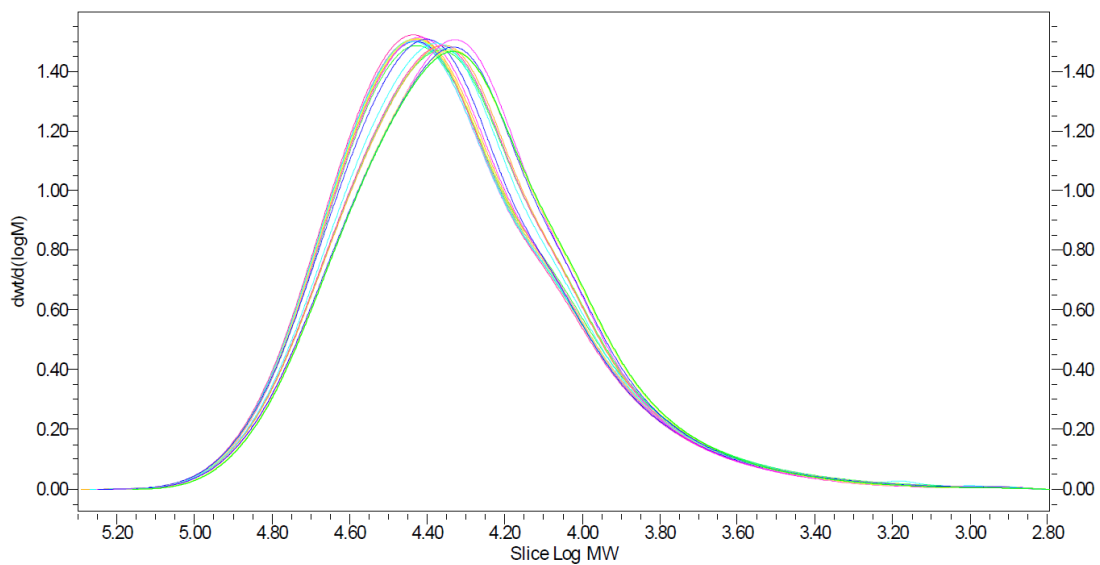
Na temelju grafičkog prikaza (slika 27.), koji prikazuje ovisnost stupnja bubrenja o vremenu (336 h) za uzorke omjera PLA: škrob = 85:15, možemo zaključiti da su svi uzorci gotovo u isto vrijeme (između šestog i sedmog dana) postigli maksimalno bubrenje. Za sva četiri uzorka, nakon izvjesnog vremena, stupanj bubrenja postao je gotovo konstantan, uz male oscilacije, odnosno pad nakon postizanja maksimalnog stupnja bubrenja.



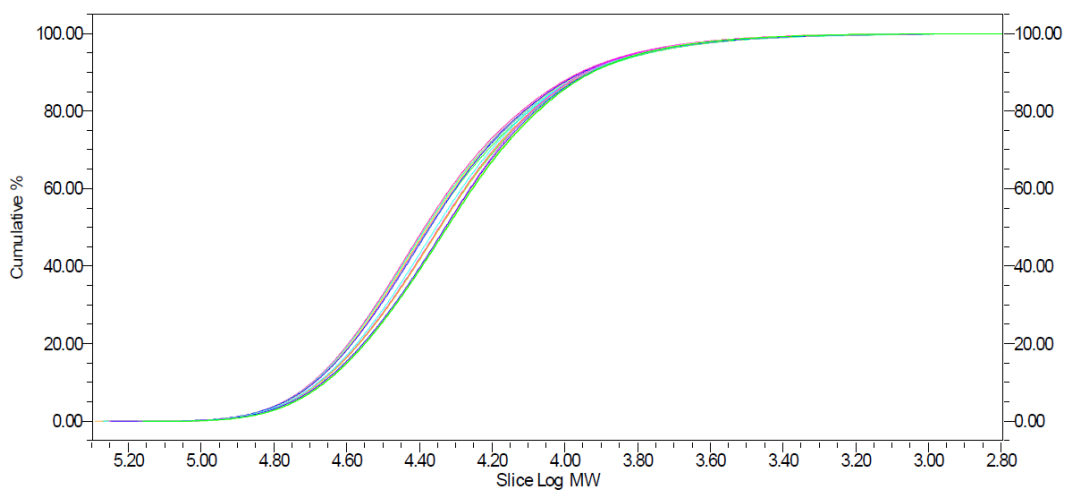
Slika 27. Grafički prikaz ovisnosti stupnja bubrenja o vremenu (t) za uzorke hidrogela PLA:škrob omjera 85:15

#### 4.3. Određivanje molekularnih masa pripremljenih hidrogelova GPC metodom

GPC metoda određuje molekularne mase pripremljenih hidrogelova nakon 24 sata (start) i onih koji su stajali u destiliranoj vodi do 14 dana, odnosno 336 sati, s ciljem utvrđivanja je li došlo do hidrolitičke kemijske razgradnje polilaktidne matrice. Mjerenja su provedena u odjelu Istraživanja i razvoja tvrtke Pliva Hrvatska d.o.o. Dobiveni rezultati analize sumirani su u tablicu 9. i prikazani grafički (slika 28. i slika 29.)



Slika 28. Integralna krivulja ispitivanih hidrogelova



Slika 29. Distribucijska krivulja ispitivanih hidrogelova

Tablica 9. Rezultati  $M_n$ ,  $M_w$  i polidisperznosti dobiveni GPC metodom za pripremljene hidrogelove određene nakon 24 sata i 14 dana stajanja u destiliranoj vodi

<i>Naziv uzorka</i>	$M_n$ / Da	$M_w$ / Da	<i>Polidisperznost</i> ( $M_w/M_n$ )
<b>START</b>			
PLA/NMP	15237	24558	1.6
<b>omjer 95:5</b>			
PLA + TPS/NMP	15181	24923	1.6
PLA + p.š./NMP	15303	24688	1.6
PLA + p.š. + 5 mas.% l.k./NMP	15524	24973	1.6
<b>omjer 90:10</b>			
PLA + TPS/NMP	15663	25935	1.7
PLA + p.š./NMP	15400	25514	1.7
PLA + p.š. + 5 mas.% l.k./NMP	15544	25623	1.6
<b>omjer 85:15</b>			
PLA + TPS/NMP	15338	25549	1.7
PLA + p.š./NMP	15235	25500	1.7
PLA + p.š. + 5 mas.% l.k./NMP	16097	26745	1.7
<b>NAKON 14 DANA (336 h)</b>			
PLA/NMP	16218	26875	1.7
<b>omjer 95:5</b>			
PLA + TPS/NMP	16380	26769	1.6
PLA + p.š./NMP	15821	26957	1.7
PLA + p.š. + 5 mas.% l.k./NMP	16430	26875	1.6
<b>omjer 90:10</b>			
PLA + TPS/NMP	16604	27338	1.6
PLA + p.š./NMP	16285	27121	1.7
PLA + p.š. + 5 mas.% l.k./NMP	15810	26619	1.7
<b>omjer 85:15</b>			
PLA + TPS/NMP	16021	26865	1.7
PLA + p.š./NMP	16219	27058	1.7
PLA + p.š. + 5 mas.% l.k./NMP	16121	27064	1.7

Distribucija raspodjele molekularnih masa kod polimera opisuje se s tri parametra -  $M_w$ ,  $M_n$  i  $PDI$ . Rezultati koji su upisani u tablici dobiveni su na temelju integralne i distribucijske krivulje.  $M_n$  je brojčani prosjek molekularnih masa, a  $M_w$  je maseni prosjek molekularnih masa. Polidisperznost ( $PDI = M_w/M_n$ ) predstavlja omjer  $M_w$  i  $M_n$  i govori o širini distribucije molekularnih masa analiziranih uzoraka. Distribucijska krivulja dobiva se na temelju vrijednosti brzina kojom otopljene polimerne molekule prolaze kroz kolonu.



Iz dobivenih rezultata vidljivo je da nije došlo do hidrolitičke kemijske razgradnje polilaktidne matrice bez i sa umješanim udjelima škroba u rasponu od 5-15 mas. %. Također, nisu uočene razlike između startnih uzoraka i onih koji su bili uronjeni u destiliranu vodu tijekom dva tjedna, neovisno o količini i vrsti škroba koja je bila umiješana. Razlike u vrijednostima molekulskih masa ( $M_n$ ,  $M_w$ ) pripremljenih hidrogelova praćenih unutar 14 dana su unutar 10 % što se smatra inherentnom greškom kromatografske GPC metode. Dodatno, svi uzorci su bili postojani tijekom cijelog vremena provođenja eksperimenta. Unatoč viskom stupnju bubrenja koji su postigli pripremljeni hidrogelovi, nije došlo do kemijske razgradnje polilaktidne matrice unutar 14 dana.

## 5. ZAKLJUČAK

U ovom radu pripremljeni su hidrogelovi na bazi polimljične kiseline, odnosno polilaktida (PLA). Prilikom njihove priprave korišteno je otapalo N-metil-2-pirolidon (NMP), PLA te tri vrste škroba; termoplastični škrob (TPS), prirodni škrob te prirodni škrob s 5 mas. % limunske kiseline. Hidrogelovi su pripremljeni postupkom inverzije faza uzrokovane promjenom otapala (engl. *solvent induced phase inversion*) u destiliranoj vodi.

PLA je biorazgradljiv polimer čiji je glavni mehanizam razgradnje hidrolitičko cijepanje esterskih veza između monomernih jedinica duž polimernog lanca. Zbog svoje hidrofobne prirode, prelaskom iz otapala u kojem je topljiv kao što je NMP u neotapalo kao što je destilirana voda formira hidrogel fizičkim umrežavanjem definiranog stupnja bubrenja i vremena kemijske razgradnje.

Prateći odvage uzoraka pripremljenih hidrogelova u zadanim omjerima polilaktida i škroba, zaključeno je kako se najveća promjena mase dogodila tijekom 14 dana u destiliranoj vodi kod uzorka PLA + p.š. + 5 mas. % l.k./NMP u omjeru PLA:škrob = 95:5, dok se najmanja promjena mase dogodila kod uzorka PLA + TPS/NMP u omjeru PLA:škrob = 95:5. Bilo je za očekivati da će se najveće promjene dogoditi kod uzoraka s najvećim udjelom škroba koji je hidrofilan i privlači vodu, no rezultati nisu potvrdili pretpostavke.

Stupanj bubrenja izračunat je iz dobivenih odvaga promjene mase uzoraka kroz vrijeme. Utvrđeno je da ispitivani uzorci kod svih omjera maksimalan stupanj bubrenja postižu između šestog i sedmog dana te da nakon toga stupanj bubrenja, u većini slučajeva, poprima konstantnu vrijednost. Najveći stupanj bubrenja postigao je uzorak PLA+TPS/NMP (90:10).

GPC metodom određene su vrijednosti molekulskih masa ( $M_n$ ,  $M_w$ ) pripremljenih hidrogelova nakon 24 sata (start) i onih koji su stajali u destiliranoj vodi do 14 dana s ciljem utvrđivanja je li došlo do hidrolitičke kemijske razgradnje polilaktidne matrice. Rezultati su pokazali da nije došlo do kemijske razgradnje polilaktidne matrice bez i sa umješanim udjelima škroba u rasponu od 5-15%. Također, nisu uočene razlike između startnih uzoraka i onih koji su bili uronjeni u destiliranu vodu dva tjedna, neovisno o količini i vrsti škroba koja je bila umiješana. Razlike u vrijednostima molekulskih masa ( $M_n$ ,  $M_w$ ) pripremljenih hidrogelova praćenih unutar 14 dana su unutar 10% što se smatra inherentnom greškom kromatografske GPC metode.

## 6. LITERATURA

- [1] Abdelhalim, S. M. I. (2006) Preparation and characterization and In-vitro evaluation of chitosan based smart hydrogels for controlled drug release, Doctoral thesis, Massey University, North New Zealand
- [2] Das, N. (2013) Preparation Methods and Properties of Hydrogel: A Review, International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 5(3), 1-2
- [3] Flowerlet. M., Arya, S., Mini, A., Nayir, SS., Joseph, J., Vineetha, VC et al. (2014) Hydrogel - A Drug Delivery Device, International Journal of Universal Pharmacy and Bio Sciences 3(2), 2-4
- [4] Shetye, S. P., Dr. Godbole, A., Bhilegaokar, S., Gajare, P. (2015) Hydrogels: Introduction, Preparation, Characterization and Applications, International Journal of Research of Research Methodology 1(1), 51-55
- [5] Devi, A., Nautiyal, U., Kaur, S. K. (2014) Hydrogels: a smart drug delivery device, Asian Pacific Journal of Health Sciences 1, 93-94
- [6] Zaman, M., Siddique, W., Waheed, S., Muhammad, S. S., Mahmood, A., Qureshi, J. (2015), International Journal of Biology, Pharmacy and Allied Sciences 4 (12), 6581-6603
- [7] Joshi, J., Ronak, P. (2012) Role of biodegradable polymers in drug delivery, International Journal of Current Pharmaceutical Research 4, 78-81
- [8] Rana, P., Ganarajan, G., Kothiyal, P. (2015) Review on Preparation and Properties Hydrogel Formulation, World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 4(12), 1069-1080
- [9] Tan, H., Marra, KG. (2010) Injectable, biodegradable hydrogels for tissue engineering applications, Materials 3, 1746-1767
- [10] Susana, S., Figueiras A, Veiga, F. (2012) Modular Hydrogels for Drug Delivery, Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology 3, 185-199
- [11] Jong, S. D., Eerdenbrugh, V., Van, B., Nostrum, C. V., Bosch, K. J., Hennink, W. (2001) Physically crosslinked dextran hydrogels by stereo complex formation of lactic acidoligomers: degradation and protein release behavior, Journal of Controlled Release 71, 261-275
- [12] Enas, M. A. (2015) Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review, Journal of Advanced Research 6, 105-121
- [13] Tabata, Y. (2009) Biomaterial technology for tissue engineering applications, Journal of The Royal Society Interface 6, 311–324
- [14] Ahmed, E. M. (2015) Hydrogel: preparation, characterization, and applications: A review, Journal of Advanced Research 6 (2), 105–121

- [15] Singh, S. K., Dhyani, A., Juyal, D. (2017) Hydrogel: preparation, characterization and applications, *The Pharma Innovation Journal* 6 (6), 25–32.
- [16] Ranganathan, N., Bensingh R. J., Abdul K. M., Nayak, S. (2018) Synthesis and properties of hydrogels prepared by various polymerization reaction systems, *Cellulose-Based Superabsorbent Hydrogels*, 1–25.
- [17] Tieke, B. (2014) *Makromolekulare Chemie: Eine Einführung*, 6th edn. Wiley, Hoboken.
- [18] Qamruzzaman, Md., Mondal, Md., Ahmed, F., (2022) An Overview on Starch-Based Sustainable Hydrogels: Potential Applications and Aspects, *Journal of Polymers and the Environment* 30, 19-50.
- [19] Hennink, W., (2002) Novel cross linking methods to design hydrogels, *Advanced Drug Delivery Reviews* 54, 13–36.
- [20] Rosiak, J. M., Yoshii, F. (1999) Hydrogels and their medical applications, *Nuclear Instrumental Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms* 151 (1–4), 56–64.
- [21] Chauhan, S., Harikumar, S., Kanupriya (2012) Hydrogels, a smart drug delivery system, *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry* 2 (3), 604–615.
- [22] Zhang, L.-M., Yang, C., Yan, L. (2005) Perspectives on: strategies to fabricate starch-based hydrogels with potential biomedical applications, *Journal of Bioactive and Compatible Polymers* 20 (3), 297–314.
- [23] Tester, R. F., Karkalas, J., Qi, X. (2004) Starch—composition, fine structure and architecture, *Journal Cereal Science* 39 (2), 151–165.
- [24] Ellis, R. P., Cochrane, M. P., Dale, M. F. B., Dufus, C. M., Lynn, A., Morrison, I. M., Prentice, R. D. M., Swanston, J. S., Tiller, S. A. (1998) Starch production and industrial use, *Journal Science Food Agriculture* 77 (3), 289–311.
- [25] Sajilata, M. G., Singhal, R. S., Kulkarni, P. R. (2006) Resistant starch—A review, *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 5 (1), 1–17.
- [26] Wallacen, R. A., Sanders, G. P., Ferl, R. J. (1996) *Biology, the science of life*, Harper Collins, New York, 25-34.
- [27] Lu, D., Xiao, C., Xu, S. (2009) Starch-based completely biodegradable polymer materials, *Express Polymer Letter* 3 (6), 366–375.
- [28] Tomasik, P., Schilling, CH. (2004) Chemical modification of starch, *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry* 59, 175–403.
- [29] Stepto, R. (2003) The processing of starch as a thermoplastic, *Macromolecular Symposia* 201 (1), 203–212.

- [30] Primarini, D., Ohta, Y. (2000) Some enzyme properties of raw starch digesting amylases from *Streptomyces* sp. No. 4. *Starch - Stärke* 52 (1), 28–32.
- [31] Rodrigues, A., Emeje, M. (2012) Recent applications of starch derivatives in nanodrug delivery, *Carbohydrate Polymers* 87 (2), 987–994.
- [32] Fan, Y., Picchioni, F. (2020) Modification of starch: A review on the application of “green” solvents and controlled functionalization, *Carbohydrate Polymers* 241, 25–28.
- [33] Hennink, W. E., Van Nostrum, C. F. (2012) Novel crosslinking methods to design hydrogels, *Advanced Drug Delivery Reviews* 64, 223–236.
- [34] Kuo, C. K., Ma, P. X. (2001) Ionically crosslinked alginate hydrogels as scaffolds for tissue engineering: Part 1. Structure, gelation rate and mechanical properties, *Biomaterials* 22 (6), 511–521.
- [35] Connell, J. J. (1975) The role of formaldehyde as a protein crosslinking agent acting during the frozen storage of cod, *Journal of the Science of Food and Agriculture* 26 (12), 1925–1929.
- [36] Reddy, N., Yang, Y. (2011) Potential of plant proteins for medical applications, *Trends in Biotechnology* 29 (10), 490–498.
- [37] Xiao, C. (2013) Current advances of chemical and physical starchbased hydrogels, *Starch-Stärke* 65 (1–2), 82–88.
- [38] Hofman, AS. (2012) Hydrogels for biomedical applications, *Advanced Drugs Delivery Review* 64, 18–23.
- [39] Di Franco, C., Cyrus, V. P., Busalmen, J. P., Ruseckaite, R. A., Vázquez, A. (2004) Degradation of polycaprolactone/starch blends and composites with sisal fibre, *Polymer Degradation and Stability* 86 (1), 95–103.
- [40] Kato, Y., Matsuo, R., Isogai, A. (2003) Oxidation process of water-soluble starch in TEMPO-mediated system, *Carbohydrate Polymers* 51 (1), 69–75.
- [41] Ke, T., Sun, X. S., (2003) Starch, Poly (lactic acid), and Poly (vinyl alcohol) Blends, *Journal of Polymers and the Environment* 11 (1), 7–14.
- [42] Zhai, M., Zhao, L., Yoshii, F., Kume, T. (2004) Study on antibacterial starch/chitosan blend film formed under the action of irradiation, *Carbohydrate Polymers* 57 (1), 83–88.
- [43] Cao, X., Chen, Y., Chang, P., Muir, A., Falk, G. (2008) Starch-based nanocomposites reinforced with fax cellulose nanocrystals, *Express Polymer Letters* 2 (7), 502–510.
- [44] Bhatia, JK., Kaith, BS., Kalia, S. (2013) Polysaccharide hydrogels: synthesis, characterization, and applications, *Polysaccharide based graft copolymers*, Springer Berlin, 271–290.

- [45] Bao, J., Xing, J., Phillips, D. L., Corke, H. (2003) Physical properties of octenyl succinic anhydride modified rice, wheat, and potato starches, *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 51 (8), 2283–2287.
- [46] Zohourian, M. M., Kabiri, K. (2008) Superabsorbent polymer materials: A review, *Iranian Polymer Journal* 17 (6), 447–451.
- [47] Demitri, C., Del Sole, R., Scalera, F., Sannino, A., Vasapollo, G., Mafezzoli, A., Ambrosio, L., Nicolais, L. (2008) Novel superabsorbent cellulose-based hydrogels crosslinked with citric acid, *Journal of Applied Polymer Science* 110 (4), 2453–2460.
- [48] Kaith, B. S., Jindal, R., Mittal, H., Kumar, K. (2012) Synthesis, characterization, and swelling behavior evaluation of hydrogels based on Gum ghatti and acrylamide for selective absorption of saline from diferent petroleum fraction–saline emulsions, *Journal of Applied Polymer Science* 124 (3), 2037–2047.
- [49] Batool, S., Hussain, Z., Niazi, M. B. K., Liaqat, U., Afzal, M. (2019) Biogenic synthesis of silver nanoparticles and evaluation of physical and antimicrobial properties of Ag/PVA/starch nanocomposites hydrogel membranes for wound dressing application, *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 52, 403–414.
- [50] Mondal, M. I. H., Haque M.O. (2019) Cellulosic hydrogels: A greener solution of sustainability, *Cellulose-based superabsorbent hydrogels*, 3–35.
- [51] <https://link.springer.com/article/10.1007/s10924-021-02180-9>, (pristup 15.09.2023.)
- [52] Chantawong, V., Harvey, N., Bashkin, V. (2003) Comparison of Heavy Metal Adsorptions by Thai Kaolin and Ballclay, *Water Air and Soil Pollution* 148 (1), 111-125.
- [53] Wang, W., Wang, Q., Wang, A. (2011) pH-responsive carboxymethylcellulose-g-poly (sodium acrylate)/polyvinylpyrrolidone semi-IPN hydrogels with enhanced responsive and swelling properties, *Macromolecular Research* 19, 57–65.
- [54] Ismail, H., Irani, M., Ahmad, Z. (2013) Starch-Based Hydrogels: Present Status and Applications, *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials* 62 (7), 411-420.
- [55] Rico, M. I., Alvarez, J. M., Vallejo, A. (2001) Preparation of fertilizers with rosin, *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 49 (3), 1298-1303.
- [56] Guo, M. Liu, M., Zhan, F., Wu, L. (2005) Preparation and Properties of a SlowRelease Membrane - Encapsulated Urea Fertilizer with Superabsorbent and Moisture Preservation, *Industrial English Chemistry research* 44 (12), 4206-4211.
- [57] Singh, B., Sharma, D., Gupta, K. (2008) In vitro release dynamics of thiram fungicide from starch and poly(methacrylic acid)-based hydrogels, *Journal of Hazardous Materials* 154 (1-3), 278-286.

- [58] Abd El-Mohdy, H., Ghanem, S. (2009) Biodegradability, antimicrobial activity and properties of PVA/PVP hydrogels prepared by  $\gamma$ -irradiation, *Journal of Polymer Research* 16 (1), 1–10.
- [59] Kidane, A., Bhatt, P. (2005) Recent advances in small molecule drug delivery, *Current Opinion in Chemical Biology* 9 (4), 347-351.
- [60] Liu, C., Gan, X., Chen, Y. (2011) A novel pH-sensitive hydrogels for potential colon-specific drug delivery: Characterization and in vitro release studies, *Starch - Stärke* 63 (8), 503-511.
- [61] Šoljić Jerbić, I. (2017) Primjena polimera u farmaceutskoj industriji, *Kemija u Industriji* 66 (9-10), 505-518.
- [62] Dhaliwal, K., Dosanjh, P. (2018) Biodegradable Polymers and their Role in Drug Delivery Systems, *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research* 11 (1), 8315-8320.
- [63] Schoeck, V. E., Fuller, E. E., Dubnik, A. (2002) Water blocked telecommunications cables, and water-blocking yarns usefully employed in same, US Patent 650,054,1.
- [64] Kobayashi, W., Otaka, S., Nagai, M., (1990) Statical demolition-facilitating agent, US Patent 4,952,243.
- [65] Tsuji, K. (2001) Microencapsulation of pesticides and their improved handling safety, European Patent Application 356,161.
- [66] Van Vlierberghe, S., Dubruel, P., Schacht, E. (2011) Biopolymer-Based Hydrogels As Scaffolds for Tissue Engineering Applications: A Review, *Biomacromolecules* 12 (5), 1387-1408.
- [67] Viyoch, J., Ngoenkam, J., Faikrua, A., Yasothornsrikul, S., (2010) Potential of an injectable chitosan/starch/ $\beta$ -glycerol phosphate hydrogel for sustaining normal chondrocyte function, *International Journal of Pharmaceutics* 391 (1-2), 115-124.

# ŽIVOTOPIS

## Osobni podaci

Ime: Marija Ana

Prezime: Kolak

████████████████████

████████████████████

██████

████████████████████

██████████████

██████

██████

██████████████

## Obrazovanje

2019.-2023. Sveučilište u Zagrebu,  
Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije,  
Preddiplomski studij Kemija i inženjerstvo materijala

2015.-2019. Gimnazija Gospić, Gospić

2007.-2015. Osnovna škola Perušić, Perušić

## Radno iskustvo

Srpanj 2023.-danas Mineral IGM d.o.o.- administracijski poslovi

Ožujak 2023.- Lipanj 2023. Nastavni zavod za javno zdravstvo dr. Andrija Štampar-  
Stručna praksa

Srpanj 2021.-Rujan 2021. Calcit Lika d.o.o.- labaratorijski posao

Lipanj 2020.-Listopad 2020. Caffè bar Cadillac- ugostiteljski posao

## Osobne vještine i certifikati

Vozačka dozvola: B kategorija

Rad na računalu: MS Office