

RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE
Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultāte
Polimērmateriālu institūts

Jolanta STAŠKO
Doktora studiju programmas „Ķīmijas tehnoloģija” doktorante

**POLIVINILSPIRTA KRIO-HIDROGĒLU
SISTĒMAS BIOMATERIĀLU IZSTRĀDEI**

Promocijas darba kopsavilkums

Zinātniskais vadītājs:
Profesors, Dr.habil.sc.ing.,
Mārtiņš KALNIŅŠ

Rīga 2013

Staško J. Polivinilspirta krio-hidrogēlu sistēmas biomateriālu izstrādei.
Promocijas darba kopsavilkums.-Rīga: RTU, 2013.-32 lpp.

Iespiests saskaņā ar RTU Polimērmateriāla institūta un Polimēru materiālu
tehnoloģijas katedras 2013.gada.10. janvāra sēdes lēmumu, protokols Nr. 13-2.

PROMOCIJAS DARBS
IZVIRZĪTS INŽENIERZINĀTŅU DOKTORA GRĀDA IEGŪŠANAI
RĪGAS TEHNISKAJĀ UNIVERSITĀTĒ

Promocijas darbs inženierzinātņu doktora grāda iegūšanai tiek publiski aizstāvēts 2013. gada 13.martā plkst. 15:00 Rīgas Tehniskās universitātes Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultātē, Āzenes ielā 14/24, 272. auditorijā.

OFICIĀLIE OPONENTI

Dr.habil.chem., Vadošā pētniece Galiņa Šulga
Latvijas Valsts koksnes ķīmijas institūts

Dr.sc.ing., Profesore Skaidrīte Reihmane
Rīgas Tehniskā universitāte, Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultāte,
Polimēru materiālu tehnoloģijas katedra

Dr.sc.ing., Asoc. Profesore Linda Krāģe
Rīgas Tehniskā universitāte, Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultāte,
Silikātu, augsttemperatūras un neorganisko nanomateriālu tehnoloģijas katedra

APSTIPRINĀJUMS

Apstiprinu, ka esmu izstrādājusi doto promocijas darbu, kas iesniegts izskatīšanai Rīgas Tehniskajā universitātē inženierzinātņu doktora grāda iegūšanai. Promocijas darbs nav iesniegts nevienā citā universitātē zinātniskā grāda iegūšanai.

Jolanta Staško

Datums:

PATEICĪBA

Vēlētos izteikt vissirsnīgāko un dziļāko pateicību savam zinātniskajam vadītājam profesoram Mārtiņam Kalniņam, par pacietību un ieguldīto milzīgo darbu. Paldies, ka Jūs mani „pabikstījāt” un devāt ieteikumus gan darba noformēšanā, gan tā prezentēšanā. Es ļoti novērtēju laiku, ko Jūs veltījāt zinātniskām diskusijām un vienkārši sarunām. Ticiet man, visi Jūsu teiktie padomi un ieteikumi nekur nav zuduši, tie noteikti tiks izmantoti arī manā turpmākā dzīvē!

Izsaku visdziļāko pateicību Veltai Tupureinai un profesorei Skaidrītei Reihmanei par uzmundrinājumu, padomiem un atbalstu promocijas darba tapšanā no paša sākuma līdz pat beigām. Bez Jūsu atbalsta nebūtu šī promocijas darba!

Paldies visiem kolēģiem, kas mani atbalstīja darba izstrādes procesā, sniedza savus komentārus un ieteikumus.

Liels paldies Agnesei P. par morālu atbalstu visā šajā garajā ceļā.

Paldies visai manai ģimenei, kas bija klāt promocijas darba izstrādes procesā un neļāva man nolaist rokas!

Jolanta Staško

SATURS

SAĪSINĀJUMU SARAKSTS.....	6
DARBA VISPĀRĪGS RAKSTUROJUMS.....	8
Tēmas aktualitāte	8
Darba mērķis.....	8
Darba uzdevumi	9
Darba zinātniskā novitāte.....	9
Darba praktiskā nozīme	9
Aizstāvamās tēzes	9
Darba sastāvs un apjoms.....	10
Darba aprobācija un publikācijas	10
PROMOCIJAS DARBA ĪSS SATURS.....	10
EKSPERIMENTU REZULTĀTU APKOPOJUMS UN TO IZVĒRTĒJUMS	11
1. Krioprocesa apstākļu un polimēra izvēle	11
2. Hidrogēlu morfoloģija	13
3. PVS gēlu termiskās stabilitātes novērtēšana ūdens vidē	14
4. PVS gēlu DSC un TG pētījumi.....	15
5. Gēlu izturēšanās ūdens desorbcijas - sorbcijas ciklos	17
6. PVS hidrogēlu šķērssaistīšanās pakāpes novērtēšana	19
7. Hidrogēlu stiprības-deformācijas raksturojumi	22
8. PVS gēlu kompozīti ar polisaharīdiem	24
9. PVS hidrogēlu modifīcēšana ar ārstnieciskām vielām	25
10. Gēla adhēzijas spējas noteikšana	26
11. PVS krio-hidrogēlu saturošu pārsēju prototipu izstrāde.....	26
SECINĀJUMI.....	28
LITERATŪRAS SARAKSTS	29
DARBA APROBĀCIJA.....	30
Raksti žurnālos un pilna teksta publikācijas konferenču rakstu krājumos	30
Starptautiskās konferences.....	31

SAĪSINĀJUMU SARAKSTS

- $\bar{A}V$ – ārstnieciskās vielas;
 $\bar{A}V_D$ – dabas ārstnieciskās vielas;
 $\bar{A}V_S$ – sintētiskās ārstnieciskās vielas;
CFU – koloniju veidojošās vienības;
 C_X - PVS ūdens šķīduma koncentrācija, kur X – šķīduma koncentrācija mas.%;
DSC - diferenciāli skenējošā kalorimetrija;
 E – sākotnējais elastības modulis;
 E_a – nosacītais stiepes elastības modulis;
 E_C - sākotnējais spiedes elastības modulis;
 E_{Ca} – nosacītais spiedes elastības modulis;
 E_{Ce} – efektīvais spiedes elastības modulis;
 E_e – efektīvais stiepes elastības modulis;
 \bar{E}_{Ce} - vidējais spiedes elastības modulis, aprēķināts no $E_{Ce}(\epsilon)$ sakarības;
 \bar{E}_e - vidējais stiepes elastības modulis, aprēķināts no $E_e(\epsilon)$ sakarības;
MOD – modifikatori;
 M – molekulmasa;
 M_C – vidējā molekulmasa starp šķērssaitēm;
 M_{CE} - vidējā molekulmasa starp šķērssaitēm, kas aprēķināta, izmantojot šķērssaistītu superelastīgu polimēru elastības teoriju;
 $M_{C\phi}$ - vidējā molekulmasa starp šķērssaitēm, kas aprēķināta, izmantojot polimēru līdzsvara uzbriešanas teorijas *Flory-Rehner`a* pieeju;
 n_C – sasaldēšanas-atkausēšanas ciklu skaits;
PVS – polivinilspirts;
 R – universālā gāzu konstante;
 S – šķērsriezuma laukums;
 $s-a$ – sasaldēšana-atkausēšana;
SEM – skenējošā elektronu mikroskopija;
 T – absolūtā temperatūra
 t – laiks;
 T_A^* – vidējais temperatūras maiņas ātrums atkausējot;
 T_S^* - vidējais temperatūras maiņas ātrums sasaldējot;
 $T_{H_2O}^b$ – ūdens aiziešanas sākuma temperatūra;
 $T_{H_2O}^e$ – ūdens aiziešanas beigu temperatūra;
TG – termogravimetrija;
 t_{krit} – kritiskais laiks;
 T_{krit} - kritiskās temperatūras vērtības;
 T_{min} – minimālā temperatūra sasaldējot;
 t_S^* - sasaldēšanas laiks;
 V_1 – šķīdinātāja moltilpums
- g - polimēra īpatnējais tilpums;
 v_0 – ūdens sorbcijas sākotnējais ātrums;
 ρ – blīvums;

σ – stiepes/spiedes spriegums;
 σ_B/ρ – īpatnējā stiprība;
 ϕ – šķērssaistīšanās funkcionalitāte;
 ϕ_P – poru tilpuma daļa;
 ϕ_{POL} – polimēra tilpuma daļa;
 χ - polimēra un uzbriešanas aģenta (ūdens) mijiedarbības *Flory-Huggins`a* parametrs;

$\psi^{\infty D}_{H_2O}$ - ūdens masas daļa gēlā līdzsvara stāvoklī pēc desorbcijas;

ψ_{H_2O} – ūdens masas daļa;

ΔH – kušanas entalpija;

ΔH_{H_2O} - ūdens iztvaikošanas endotermiskais siltums;

ε – relatīvā deformācija;

ε_B – relatīvā trūkšanas deformācija;

ϕ^{∞}_{POL} – polimēra tilpuma daļa sorbcijas līdzsvara stāvoklī;

ϕ_{H_2O} – ūdens tilpuma daļa;

$\phi^P_{H_2O}$ – ūdens tilpuma daļa gēla porās;

ϕ_{POL} – polimēra tilpuma daļa;

$\phi^{pol}_{H_2O}$ – ūdens tilpuma daļa gēlā;

ϕ^*_{POL} – īstenā polimēra tilpuma daļa;

$\rho_{x\phi}$ - šķērssaistīšanās blīvums, aprēķināts no uzbrieduša gēla raksturlielumiem;

σ_B – stiepes robežspriegums;

σ_{CB} – spiedes spriegums;

$\psi^{\infty*}_{H_2O}$ – sākotnējā ūdens masas daļa;

$\psi^{\infty}_{H_2O}$ – ūdens masas daļa uzbriedušā gēlā līdzsvara stāvoklī;

ψ^{∞}_{POL} - polimēra masas daļa līdzsvara stāvoklī;

ψ_{GEL} - gēla masas daļa;

A – asinszāle;

BR – briljantzaļais;

C – ciete;

HC – hemiceluloze;

K – kliņģerīte;

KMC – karboksimetilcelulozes nātrija sāls;

MZ – metilēnzilais;

P – piparmētra;

PRO – provitamīna pasta.

DARBA VISPĀRĪGS RAKSTUROJUMS

Tēmas aktualitāte

Viena no svarīgākajām medikamentozu materiālu pielietojuma formām ir pārsienamie materiāli. Mūsdienās izmantojamo pārsienamo materiālu klāsts ir ārkārtīgi plašs. To vidū redzamu vietu ieņem tekstilmateriālu pārsēji (marle, elastīgā saite), plēvjuveidu pārsēji, hidrokoloidu pārsēji, gēlu pārsēji, dažāda veida kompozītpārsēji u.c.

Pēdējos gados būtiski pieaug interese par īpašiem, smagu brūču ārstēšanai: apdegumiem, diabētiskām čūlām, u.c., paredzētiem polifunkcionāliem pārsējiem. Līdz ar to mūsdienās krasi pieaug vajadzība pēc pārsējiem, kuri spēj vienlaicīgi pildīt daudzās tiem izvirzītās prasības, tādējādi nodrošinot brūces dzīšanai īpaši komfortablus apstākļus un veicinot jaunu audu veidošanos. Pārsēju maiņai ir jābūt arī pēc iespējas saudzīgākai un mazāk traumatiskai pret jau izveidojušajiem epitēlija šūnām. Tāpat pārsējam ir jābūt ērti izmantojamam un pēc iespējas pielāgojamam individuālām vajadzībām. Ņemot vērā augstās prasības un mūsdienu individuālo pieeju pacientu brūču ārstēšanai, ir nepieciešams izstrādāt pārsēju ar plašāku funkcionālo iedarbību un komfortablu lietošanu praksē.

Pētījuma lietišķā iecere ir izveidot polimērmateriālu, kas izmantojams efektīvu medikamentozu pārsēju izveidei. Pārsējam uzstādāmas vairākas būtiskas prasības. Tam efektīvi jāabsorbē brūces eksudāts, jānodrošina optimāla ūdens, gaisa un siltuma apmaiņa starp brūci un apkārtējo vidi, jāaizsargā brūce no infekcijām no apkārtējās vides, jābūt pietiekami mehāniski izturīgam un, visbeidzot, tam jāveido ciešs kontakts ar brūces virsmu un tajā pašā laikā jābūt viegli atdalāmam no tās.

Izvērtējot atsevišķu polimēru svarīgāko īpašību kopumu, ieskaitot biosaderību un toksicitāti, jāsecina, ka šim nolūkam sevišķi piemērots ir *polivinilspirts* (PVS) *hidrogēla* formā. Savukārt, veicot PVS hidrogēlu sintēzes metožu priekšrocību un trūkumu analīzi, jāsecina, ka piemērotākā metode PVS hidrogēla iegūšanai ir *kriogēnā* šķērssaistīšana PVS ūdens šķīdumos, starpmolekulārām šķērssaitēm veidojoties secīgos sasaldēšanas – atkausēšanas (s-a) ciklos.

Svarīgākais gēla struktūru raksturojošais rādītājs ir šķērssaistīšanās blīvums, kas nosaka pašus nozīmīgākos gēla īpašību raksturlielumus: uzbriešanas spēju, stiprības rādītājus un termisko izturību. Lielas uzbriešanas spējas nodrošināšanai, kas ir medikamentozā gēla obligāts nosacījums, nepieciešamas mazas šķērssaistīšanās blīvuma vērtības. Savukārt pietiekami liela uzbrieduša gēla stiprība un termiskā izturība panākama lielas šķērssaistīšanās pakāpes gadījumā. Tas nozīmē, ka ir jāatrod tādas šķērssaistīšanās pakāpes vērtības, kas nodrošina pietiekamu visu minēto rādītāju līmeni, par prioritāru uzskatot gēla uzbriešanas spēju.

Darba mērķis

Darba mērķis ir izpētīt sasaldēšanas-atkausēšanas ciklos notiekošo polivinilspirta gēla veidošanos mazu šķērssaistīšanās blīvuma vērtību apgabalā un atrast apstākļus, kuros veidojas gēli ar īpašību kompleksu, kas atbilst polimēru materiālam medikamentozu pārsēju izstrādei.

Darba uzdevumi

1. Izstrādāt PVS ūdens šķīdumu secīgas sasaldēšanas-atkausēšanas procesa tehnoloģiju un noskaidrot apstākļus, kas nodrošina gēlu veidošanos ar lielu ūdens sorbcijas spēju.
2. Noskaidrot svarīgākos iegūto hidrogēlu molekulāro struktūru un morfoloģiju raksturojošos parametrus.
3. Novērtēt iegūto hidrogēlu stabilitāti temperatūras iedarbības un cikliskos ūdens desorbcijas-sorbcijas apstākļos.
4. Novērtēt iegūto hidrogēlu stiprības-deformācijas raksturojumus.
5. Izpētīt iespēju modificēt PVS hidrogēlu struktūru un īpašības, izmantojot gēlus veidojošas piedevas.
6. Izvērtēt sintezēto gēlu citotoksicitāti un šūnu proliferāciju *in vitro*.
7. Veikt sintezēto gēlu mikrobioloģiskos pētījumus, nosakot mikroorganismu kolonizāciju un adhēzijas spēju.
8. Izstrādāt metodes nepieciešamā zāļu ūdens šķīdumu satura nodrošināšanai lietošanai gatavās krio-hidrogēlu zāļu piegādes formās.
9. Izstrādāt krio-hidrogēlu pārsēju prototipu izgatavošanas tehnoloģiju.

Darba zinātniskā novitāte

Noskaidroti PVS kriogēnās šķērssaistīšanās procesa apstākļi, kas nodrošina reti šķērssaistītu hidrogēlu veidošanos ar lielu ūdens sorbcijas spēju un vienlaicīgi pietiekami augstu stiprības-deformācijas un termiskās stabilitātes raksturlielumu kopumu. Izpētīts un pamatots kopsakars starp hidrogēlu šķērssaistīšanās blīvumu un šiem raksturlielumiem.

Noskaidrots, ka sintezētie krio-hidrogēli morfoloģiski atbilst kompozītam, kas sastāv no ūdenī uzbrieduša PVS gēla un ūdens ieslēgumiem ar sarežģītu poru hierarhiju.

Darba praktiskā nozīme

Izstrādāti krio-hidrogēlu pārsēju prototipi un to izgatavošanas procesa tehnoloģiskā shēma.

Izvērtēta sintezēto gēlu citotoksicitāte un šūnu proliferācija *in vitro*. Noskaidrota mikroorganismu kolonizācija un adhēzijas spēja uz gēlu virsmas. Pierādīts, ka PVS krio-hidrogēli ir biosaderīgi.

Izstrādātas metodes nepieciešamā zāļu ūdens šķīdumu satura nodrošināšanai lietošanai gatavās krio-hidrogēlu zāļu piegādes formās.

Aizstāvamās tēzes

Izvēlētajos PVS gēlu kriosintēzes apstākļos ar nelielu sasaldēšanas-atkausēšanas ciklu skaitu (≤ 3) iespējams iegūt gēlus ar šķērssaistīšanās blīvumu, kas nodrošina lielu gēla uzbriešanas spēju ūdenī un vienlaicīgi pietiekamus stiprības-deformācijas īpašību un termiskās izturības rādītājus.

Sintezēto gēlu īpašību kopums atbilst medikamentoza pārsēju materiāla prasībām.

Darba sastāvs un apjoms

Promocijas darbs uzrakstīts latviešu valodā, satur ievadu un 3 galvenās nodaļas: literatūras apskatu, metodisko daļu, eksperimentu rezultātu apkopojumus un to izvērtējumu, secinājumus, literatūras sarakstu, 2 pielikumus, 83 attēlus, 25 tabulas kopā 130 lappuses. Literatūras sarakstā izmantoti 100 informācijas avoti.

Darba aprobācija un publikācijas

Promocijas darba rezultāti publicēti 2 SCI publikācijās, 4 pilna teksta publikācijās konferenču rakstu krājumos un prezentēti 14 starptautiskās konferencēs, saņemts 1 LV patents.

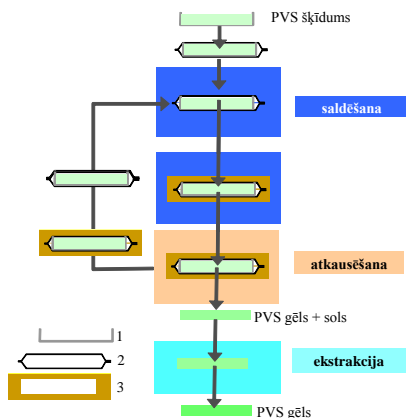
PROMOCIJAS DARBA ĪSS SATURS

Ievadā pamatota promocijas darba aktualitāte, formulēti darba mērķis un galvenie uzdevumi, izklāstītas darba pamatnostādnes.

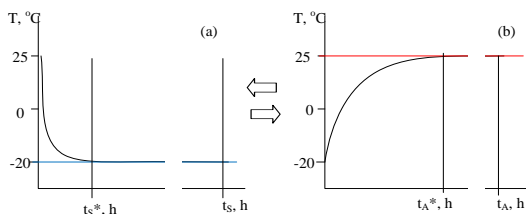
Pirmā nodaļa ir literatūras apskats. Tajā apkopota informācija par polimēru pielietojumu jomām medicīnā. Aplūkoti polimēru gēlu un jo īpaši polimēru hidroģēlu struktūru un īpašības raksturojošie parametri, analizēta gēlu nozīmīgā loma medicīnas materiālu, sevišķi pārsēju izveides sfērā. Detalizēti raksturots polivinilpirs (PVS) kā potenciāls polimērmateriāls, kas hidroģēla formā izmantojams medikamentozos pārsējos. No iespējamajām PVS hidroģēlu sintēzes metodēm pamatota kriogēnā sasaldēšanas-atkausēšanas šķērssaistīšanas izvēle. Nodaļas noslēgumā formulēti pētījuma mērķis un veicamie uzdevumi.

Otrajā nodaļā detalizēti raksturoti pētījumā izmantotie *materiāli*.

Nodaļā aprakstīta *gēlu iegūšanas procesa gaita* (1. att) un kriogēnā procesa *laika-temperatūras režīma* raksturlielumi (2. att).



1. att. PVS gēlu kriosintēzes gaita: 1 – alumīnija forma, 2 – noslēdzams polietilēna maisiņš, 3 – parolona kapsula



2. att. Sasaldēšanas (a) -atkausēšanas (b) procesa temperatūras-laika režīma shēma

Nodaļas pamatsaturu veido sintezēto hidroģēlu *pētīšanas metožu* un *nosakāmo parametru* raksturojums:

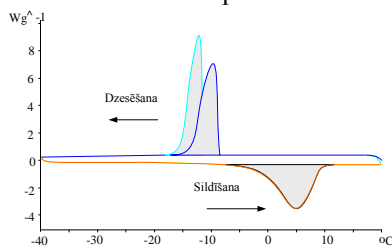
- Sorbcijas un ekstrakcijas metodes gēla satura un gēla sorbcijas spējas noteikšanai.
- Metodes uzbriedušu gēlu stiprības-deformācijas rādītāju noteikšanai stiepē un spiedē.
- Gēla struktūras un notiekošo procesu pētīšanas tehnika, izmantojot diferenciāli skenējošās kalorimetrijas (DSC) un termogravimetrijas (TG) metodes.
- Gēla morfoloģijas pētījumi ar skenējošās elektronu mikroskopijas (SEM) palīdzību.
- Gēla sorbcijas – desorbcijas (žūšanas) kinētikas pētījumi.
- Gēlu stabilitātes novērtēšana ūdens vidē.
- Citotoksitātes un šunu proliferācijas novērtēšana uz gēlu virsmas.
- Gēlu mikrobioloģiskie pētījumi.
- Gēlu adhēzijas spējas noteikšanas metodoloģija.

Trešā nodaļa veltīta eksperimentu rezultātu apkopojumam un izvērtējumam.

EKSPERIMENTU REZULTĀTU APKOPOJUMS UN TO IZVĒRTĒJUMS

1. Krioprocesa apstākļu un polimēra izvēle

Sasaldēšanas-atkausēšanas procesa DSC analīze rāda (3. att.), ka ūdens kristalizācija PVS šķīdumā sākas zem -8°C un pilnībā beidzas zem -18°C . Temperatūrā -20°C ūdens ir pilnībā sasalis. Tāpēc šī temperatūra eksperimentos tika izvēlēta kā minimālā sasaldēšanas temperatūra.



3. att. PVS ūdens šķīduma (C_{15}) sasaldēšanas-atkausēšanas procesa DSC termogrammas

Pētot PVS molekulasmasas M_{PVS} un šķīduma koncentrācijas C ietekmi uz gēla veidošanos, tika noskaidrots:

- pie mazām šķīduma koncentrācijām (C_5 , C_{10}) neatkarīgi no PVS molekulasmasas stabili kriogēli neveidojas (1. tabula).
- PVS (25) (iekavās polimēra molekulasmasa $\cdot 10^{-3}$) neveido kriogēlus visu izmantoto šķīduma koncentrāciju un ciklu skaita diapazonā.
- PVS (88) veido homogēnus kriogēlus pie lielām šķīduma koncentrācijām (C_{15} , C_{20}) un liela ciklu skaita $n_C \geq 3$.
- PVS (130) un PVS (145) veido viendabīgus kriogēlus pie lielām šķīduma koncentrācijām (C_{15} , C_{20}) jau pirmajā sasaldēšanas – atkausēšanas (s-a) ciklā.

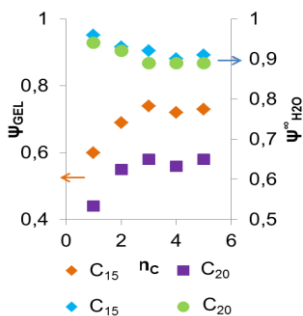
- PVS šķīdumus ar koncentrāciju $\geq 25\%$ ir grūti izmantot hidroģēlu iegūšanai to lielās viskozitātes dēļ.

1.tabula

PVS kriogēlu veidošanās raksturojums

PVS molekūlmassa $M \cdot 10^{-3}$, g/mol	PVS šķīduma koncentrācija				n_c
	C_5	C_{10}	C_{15}	C_{20}	
25 (88 %)					1
					2
					3
					5
					10
88 (88 %)					1
					2
					3
					5
					10
130 (98 %)					1
					2
					3
					5
					10
145 (98 %)					1
					2
					3
					5
					10

	Gēls neveidojas
	Veidojas neviendabīgs gēls
	Veidojas viendabīgs gēls



4. att. Iegūto hidroģēlu raksturojumu ψ_{GEL} $\psi_{H_2O}^{\infty}$ atkarība no s-a ciklu skaita

Svarīgāko hidroģēla sintēzes procesa efektivitātes kritēriju: gēla saturs ψ_{GEL} (raksturo šķērssaistīšanās procesa iznākumu un rāda kāda daļa no polimēra molekulām izveidojusi šķērssaistītu struktūru) un izveidotā gēla ūdens sorbcijas kapacitātes $\psi_{H_2O}^{\infty}$ (raksturo izveidotā gēla kvalitāti – šķērssaišu izvietošanās blīvumu) vērtību atkarības no s-a ciklu skaita n_c ir pretēji vērstas (4. att.): ψ_{GEL} vērtība palielinās, bet $\psi_{H_2O}^{\infty}$ samazinās, palielinot n_c ; $n_c \leq 3$ nodrošina $\psi_{GEL} \geq 0,8$ un $\psi_{H_2O}^{\infty} \leq 0,95$.

Turpmākiem pētījumiem izmantoti sekojoši s-a procesa parametri (2. tabula):

Sasaldēšanas-atkausēšanas parametru apkopojums

Zemākā sasaldēšanas temperatūra	T_{\min}	-20°C
Vidējais temperatūras maiņas ātrums sasaldējot	T'_S	$\sim 2^{\circ}\text{C}/\text{min}$
Izturēšanas laiks pie T_{\min}	t_S^*	12 h
Vidējais temperatūras maiņas ātrums atkausējot	T'_A	$0,27^{\circ}\text{C}/\text{min}$
S-a ciklu skaits	n_C	≤ 3

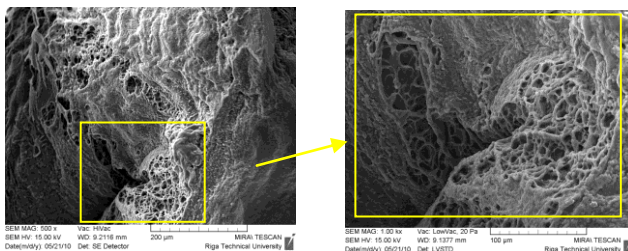
Tika izmantoti PVS (130) ūdens šķīdumi ar koncentrāciju 15 un 20 % (C_{15} un C_{20}).

2. Hidrogēlu morfoloģija

Informāciju par iegūto hidrogēlu morfoloģiju ir iespējams iegūt, analizējot SEM mikrofotogrāfijas.

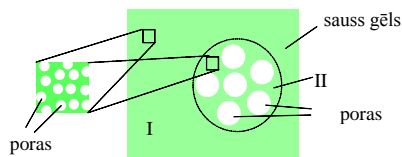
Sagatavojot paraugus SEM, tos lēni sasaldē līdz -20°C termostatā, tad sasaldē šķidrā slāpekļī (-196°C). Lauzumus žāvē zemā temperatūrā (-25°C) līdz pastāvīgam svaram un analizē SEM neatkausējot.

Kriogēnās žāvēšanas procesā gēla karkasa konfigurācija pamatā saglabājas (5. att.).



5. att. PVS hidrogēlu lauzumu SEM mikrofotogrāfijas (C_{15} , PVS III, $n_C = 3$)

Iegūto SEM mikrofotogrāfiju analīze ļauj secināt, ka sintezētie PVS kriohidrogēli morfoloģiski atbilst kompozītam, kas sastāv no ūdenī uzbrieduša PVS gēla un ūdens ieslēgumiem (porām) ar sarežģītu izmēru un formas hierarhiju. Shematiski šāda struktūra parādīta 6. attēlā.



6. att. Shematiska izžāvēta gēla porainā struktūra

Izmantojot SEM attēlu apstrādes programmu *Vega TC*, uz SEM mikrofotogrāfijām tika fiksēts katras poras šķērsriezuma laukums (aproximējot to ar ovālu). Tika noteikts poru sadalījums pēc to laukuma, kā arī aprēķināta kopējā poru laukuma daļa pret kopējo

Gēla pamatu veido sīkporaina struktūra ar salīdzinoši maziem poru izmēriem (dominējošais poru šķērssgriezuma laukums ir $0,3 - 0,5 \mu\text{m}^2$). Sīkporainajā gēla struktūrā ir izkliedēti rajoni ar lielākām porām ($10 - 50 \mu\text{m}^2$). Šo poru sienīgas pašas ir sīkporainas. Summārā poru tilpuma daļa φ_P nepārsniedz $0,3$.

3. PVS gēlu termiskās stabilitātes novērtēšana ūdens vidē

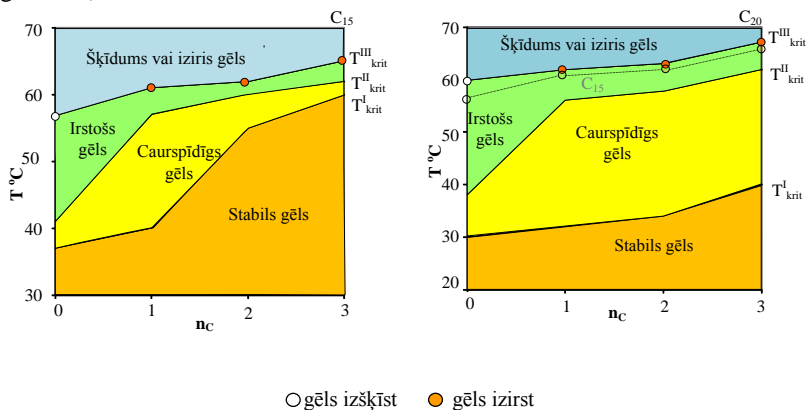
Bija pamats uzskatīt, ka šķērssaites, kas veidojas PVS ūdens šķīdumā s-a ciklos, pēc dabas neatšķiras no starpmolekulārām saitēm, kas saista makromolekulas kriogēni neapstrādātos PVS paraugos. Tāpēc līdzās kriogēliem termiskās stabilitātes testos tika ietverti arī uzbrieduši nesaldēti PVS paraugi ($n_C = 0$).

Pētāmie paraugi tika ievietoti ūdenī ar temperatūru 20°C un sildīti ar ātrumu $2^\circ\text{C}/\text{min}$. Tika fiksētas vairāku „kritisko” temperatūru T_{krit} vērtības, kurās saskatāmas būtiskas paraugu izmaiņas:

T_{krit}^I - paraugi kļūst caurspīdīgāki (parauga uzbriešanas pakāpe palielinās, tā struktūrā esošie mikroasociāti mazāk izkliedē gaismu).

T_{krit}^{II} - paraugi zaudē sākotnējo regulāro formu (parauga uzbriešanas pakāpe vēl vairāk palielinās, trūkst vājākās starpmolekulārās saites, uzbriešanas pakāpe parauga tilpumā kļūst nevienmērīgāka).

T_{krit}^{III} - paraugi vai nu izšķīst, vai izirst (dezintegrējas nelielos uzbrieduša gēla fragmentos).

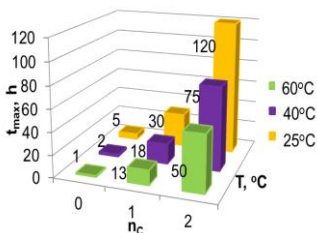


7. att. Kritisko temperatūru vērtību atkarība no s-a ciklu skaita

7. attēlā redzamas minēto kritisko temperatūru vērtības un atbilstošās gēlu stāvokļu zonas. Kā redzams, kritisko temperatūru vērtības pieaug, palielinoties s-a ciklu skaitam. Vislielākais pieaugums vērojams T_{krit}^{II} gadījumā (par 17°C , C_{15} ; un 24°C , C_{20}).

T_{krit}^{III} vērtība palielinās mazāk (par 4°C , C_{15} ; un 6°C , C_{20}). Taču ja nesaldēti PVS gēli izšķīst, tad kriogēli izirst, saglabājot izturīgākās šķērssaites izirusā gēla fragmentos arī virs T_{krit}^{III} .

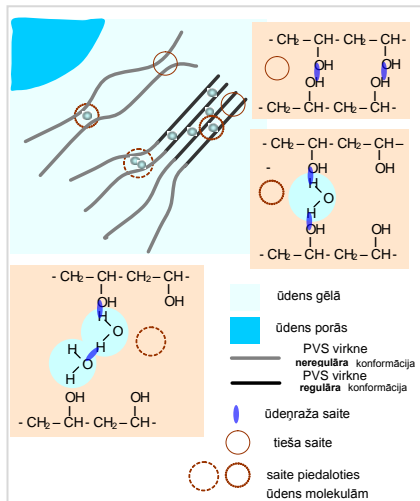
Citai paraugu grupai noteica šķērssiāšu ilgizturību - laika posmu t_{krit} , kurā paraugi izšķīst/izirst, izturot tos ūdenī dažādās temperatūrās: 25°C, 40°C, 60°C. Novērota liela t_{krit} vērtību atšķirība starp nesaldētiem un saldēti-atkausētiem paraugiem (8. att.). Kā jau varēja gaidīt, nesaldētu paraugu ilgizturība ir niecīga. Tie salīdzinoši īsā laikā izšķīst pat zemākajā temperatūrā. Palielinoties s-a ciklu skaitam, gēlu ilgizturība būtiski palielinās. $n_c = 3$ gēlu paraugi iztur pat 20 dienas 60°C temperatūrā (tikai 5°C zem T_{krit}^{III}) bez redzamām izmaiņām.



8. att. Laika posma t_{krit} atkarība no paraugu izturēšanas temperatūras un s-a ciklu skaita (C_{15})

4. PVS gēlu DSC un TG pētījumi

DSC un TG pētījumi veikti, lai noskaidrotu ūdens lomu uzbriedušu PVS hidrogēlu šķērssiāstītas struktūras veidošanā.



9. att. PVS hidrogēlu struktūras shēma

Viss konstatētais nepārprotami liecina gan par summārās šķērssiāstītas enerģijas, gan noturīgu šķērssiāstītu īpatsvara būtisku palielināšanos, palielinoties s-a ciklu skaitam.

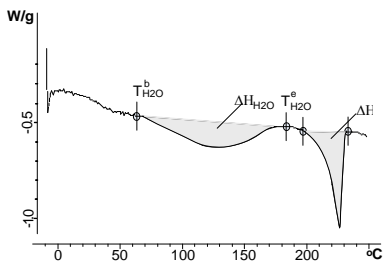
Iegūtie rezultāti ļauj secināt, ka sintezēto kriogēlu termiskā izturība ir pietiekama medicīniskam lietojumam. Tomēr tie uzliek zināmus ierobežojumus attiecībā uz gēla izstrādājumu sterilizācijas apstākļiem.

Ir pamats uzskatīt, ka gēla šķērssiāstīto struktūru veido gan tiešas starpmolekulāras saites starp PVS hidroksilgrupām, gan pastarpinātas saites, kurās piedalās ūdens molekulas (9. att.). Ūdeņraža saitēm šajās struktūrās varētu būt noteicošā loma. Gēla šķērssiāstīšanās pakāpe ir jo lielāka, jo vairāk noturīgu starpmolekulāru saišu spēj veidoties.

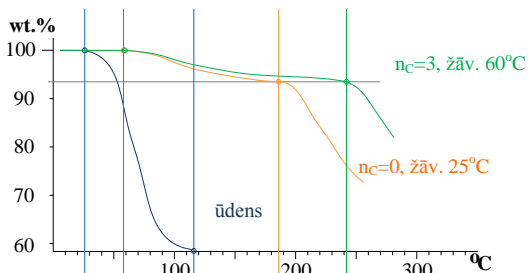
Bija interesanti noskaidrot, kā temperatūra ietekmē ūdens aiziešanu no uzbriedušā gēla. DSC un TG šķīta šim nolūkam piemērotas metodes.

Tika pētīti gēli, kas žāvēti līdz līdzsvara masas sasniegšanai atbilstoši 25, 60 un 105°C temperatūrā.

DSC termogrammas lēzenais endotermiskais pīķis (10. att.) atbilst gēlā esošā ūdens aiziešanas procesam. Iespējams noteikt ūdens aiziešanas procesa temperatūru robežas: ūdens aiziešanas sākuma $T_{H_2O}^b$ un beigu $T_{H_2O}^e$ temperatūru, kā arī aizejošā ūdens masas daļu, ņemot vērā ūdens iztvaikošanas siltuma efektu ΔH_{H_2O} .



10. att. DSC termogramma no C₁₅ PVS šķīduma iegūtam, nesaldētam, 25°C žāvētam paraugam ($n_c = 0$)



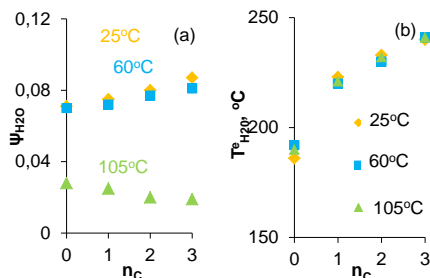
11. att. TG termogrammas C₁₅: nesaldētam, 25°C žāvētam paraugam ($n_c = 0$), PVS gēlam žāvētam 60°C ($n_c = 3$) un tīram ūdenim

Ūdens aiziešanas temperatūru intervāla vērtības, kas noteiktas no nesaldētu paraugu DSC termogrammas: 62 – 182°C un TG termogrammas (11. att.): 58 – 186°C ir tuvas. Salīdzinot ar tīru ūdeni (26 - 117°C), šis intervāls ir būtiski nobīdīts lielāku temperatūru virzienā, kas liecina par pietiekami stipru ūdens saistību ar PVS makromolekulām arī nesaldētā sistēmā.

Pētot s-a ciklos iegūtos gēlus, konstatēta ūdens aiziešanas temperatūru intervāla pakāpeniska nobīdīšanās augstāku temperatūru virzienā, kas liecina par saišu PVS – ūdens noturības palielināšanos.

Žāvējot gēlus zemā temperatūrā (25 un 60°C), sistēmu atstāj vairāk kā 90% no kopējā ūdens satura. Tas uzskatāms par brīvo ūdeni.

TG analīzes rezultātā noteiktais aizejošais ūdens (mazāk par 8%) ir saistītais ūdens. Palielinoties s-a ciklu skaitam, saistītā ūdens daudzums nedaudz pieaug (12. a att.).



12. att. Ūdens saturs ψ_{H_2O} gēlos (a) un $T_{H_2O}^e$ vērtības (b)

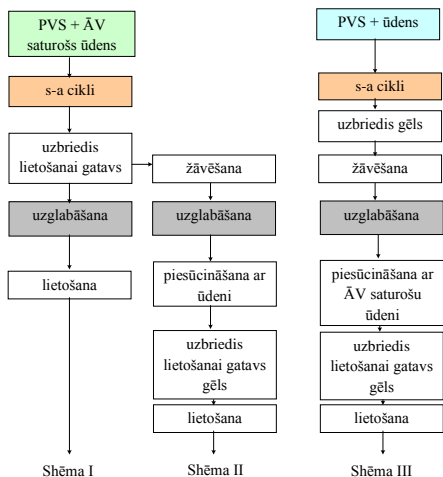
Palielinot n_c , paplašinās ūdens aiziešanas temperatūras intervāls, pieaug ūdens aiziešanas beigu temperatūra $T_{H_2O}^e$ (12. b att.).

Tas nozīmē, ka s-a ciklos palielinās ūdens molekulu spēja efektīvāk saistīties ar PVS makromolekulu hidroksilgrupām: saistītā ūdens aiziešanai kļūst nepieciešama arvien augstāka temperatūra (no 186 līdz 241°C).

Žāvēšana 105°C pilnībā neatbrīvo sistēmu no saistītā ūdens. Sistēmā paliek no 20 līdz 40 % saistītā ūdens. Tā daudzums samazinās palielinot s-a ciklu skaitu.

Gan nesaldētu paraugu, gan kriogēlu DSC termogrammās vērojams izteikts endotermisks pīķis ar maksimumu 225 - 228°C intervālā (10. att.). Šis pīķis nepārprotami atbilst PVS kristāliskās fāzes kušanai un sakrīt ar cietvielas PVS kristāliskās fāzes kušanas pīķi: 228°C. Acīmredzot, sildot amorfo gēlu DSC analīzes gaitā temperatūru intervālā 70 – 180°C, gēlu veidojošās starmolekulārās saites pakāpeniski noārdās, un vienlaicīgi notiek pakāpeniska PVS makromolekulu savstarpēja sakārtošanās. Rezultātā izveidojas kristāliskā fāze. Šī procesa eksotermiskais efekts ir „izsmērēts” plašā temperatūras diapazonā un tiek maskēts ar ūdens aiziešanas procesa endotermisko efektu. Ūdens saturs gēlā un PVS šķērssaistīšanās pakāpe (s-a ciklu skaits) praktiski neietekmē sildīšanas procesā notiekošo kristāliskās fāzes veidošanos.

5. Gēlu izturēšanās ūdens desorbcijas - sorbcijas ciklos



13. att. Ārstnieciskas vielas saturošu PVS gēlu iegūšana

Paredzot iespēju sintezētos hidroģēlus izmantot medicīnā, nepieciešams novērtēt, kādā formā gēlu iespējams uzglabāt pirms tā izmantošanas praksē. Lielais ārstnieciskās vielas saturošā ūdens daudzums gēlā var apgrūtināt tā drošu uzglabāšanu uzbrīdušā stāvoklī.

Iespējamas arī citas ārstnieciskā gēla iegūšanas shēmas un gēla uzglabāšanas formas (13. att.).

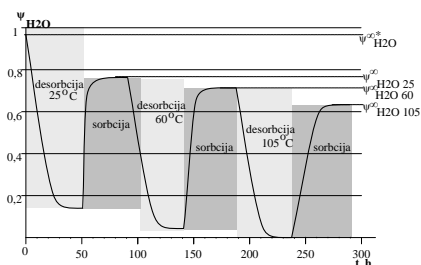
Shēmas II un III paredz iegūto gēlu žāvēšanu, uzglabāšanu sausā stāvoklī un vēlāku tā piesūcināšanu ar ārstniecisko vielu

Bija svarīgi noskaidrot vai salīdzinoši vājais šķērssaistī tīkls žūšanas procesā saglabājas un spēj nodrošināt žūšanai sekojošu efektīvu gēla uzbrīšanu.

Žāvēšanas ietekme uz gēlu struktūru un sorbcijas spēju tika pētīta sekojoši.

PVS gēli (PVS III, C₁₅ un C₂₀, n_C = 1...3) tika pakļauti secīgiem ūdens desorbcijas (žāvēšanas) - ūdens absorbcijas cikliem. Paraugus žāvē dažādās temperatūrās līdz konstantai paraugu masai (attiecīgi 25°C, 60°C un 105°C) un periodiski sverot, nosaka ūdens saturu gēlā ψ_{H_2O} . Pēc katras žāvēšanas paraugus ievieto destilētā ūdenī 20°C un atkal, periodiski sverot, nosaka absorbētā ūdens saturu gēlā ψ_{H_2O} līdz konstantai paraugu masai.

Ūdens satura maiņas kinētisko līkņu $\psi_{H_2O}(t)$ shēma parādīta 14. attēlā.



14. att. Ūdens satura ψ_{H_2O} maiņas shēma desorbcijas - sorbcijas ciklos

No sorbcijas līknēm $\psi_{H_2O}(t)$ tika noteikti vairāki kinētiskie parametri: ūdens masas daļa uzbriedušā gēlā līdzsvara stāvoklī $\psi_{H_2O}^{\infty}$, ūdens masas daļa gēlā līdzsvara stāvoklī pēc desorbcijas $\psi_{H_2O}^{\infty D}$, ūdens sorbcijas sākotnējais ātrums $v_0 = \lim(d\psi_{H_2O}/dt)|_{t \rightarrow 0}$, ūdens saturs pēc 15 min un 1 h sorbcijas ($\psi_{H_2O(15)}$, $\psi_{H_2O(60)}$), kā arī laiks, kas nepieciešams, lai sasniegtu 80% ūdens saturu no $\psi_{H_2O}^{\infty}$.

Pēc žāvēšanas 25°C, gēlos saglabājas 12-15% no sākotnējā ūdens satura, pēc žāvēšanas 60°C – tikai 5-10%.

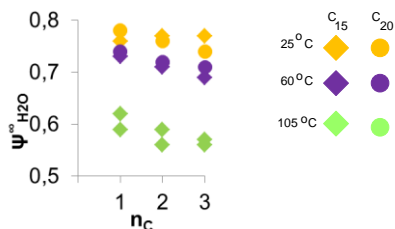
Neatkarīgi no žāvēšanas apstākļiem, gēli pēc žāvēšanas ir spējīgi intensīvi absorbēt ūdeni un sasniegt lielu līdzsvara ūdens saturu, saglabājot šķērssaistīto struktūru (3. tabula).

3.tabula

Līdzsvara ūdens masas daļa $\psi_{H_2O}^{\infty}$ žāvētos gēlos pēc sorbcijas

Ūdens līdzsvara saturs $\psi_{H_2O}^{\infty}$, masas daļas, treknraksts procentos no ūdens satura sākotnējā gēlā	n_c	sorbcija pēc žāvēšanas 25°C		sorbcija pēc žāvēšanas 60°C		sorbcija pēc žāvēšanas 105°C	
		C_{15}	C_{20}	C_{15}	C_{20}	C_{15}	C_{20}
	1	0,76 79	0,78 83	0,73 76	0,73 78	0,62 65	0,59 63
	2	0,77 83	0,76 83	0,71 76	0,71 77	0,59 63	0,56 61
	3	0,77 84	0,74 83	0,69 71	0,71 80	0,56 61	0,57 64

Līdzsvara ūdens saturs $\psi_{H_2O}^{\infty}$, ko sasniedz žāvēts gēls, sorbcējot ūdeni, samazinās, palielinoties žāvēšanas temperatūrai, taču joprojām ir pietiekami liels (3. tabula).

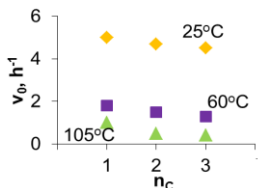


15. att. Līdzsvara ūdens saturs žāvētos gēlos pēc sorbcijas

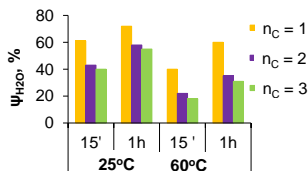
Pēc žāvēšanas 25°C $\psi_{H_2O}^{\infty}$ vērtība pārsniedz 80% no sākotnējā ūdens satura gēlā, pēc žāvēšanas 60°C tā ir 75-80% un 105°C – ne mazāka par 60%.

Līdzsvara ūdens saturs ir mazāks paraugiem, kas iegūti ar lielāku s-a ciklu skaitu (15. att.). Iegūtie rezultāti liecina par to, ka žāvēšanas procesā gēla šķērssaistītā struktūra ne tikai netiek sagrauta, bet katrā no žāvēšanas cikliem veidojas papildus šķērssaistes.

Par šķērssaistīšanās pakāpes palielināšanos liecina pieaugoša gēla pretestība ūdens sorbcijai: pieaugot n_C vērtībai samazinās sākotnējais ūdens sorbcijas ātrums v_0 (16. att.). Pieaug arī laiks, kas nepieciešams, lai sasniegtu noteiktu ūdens daudzumu gēlā, skat. 17. attēlu.



16. att. Sākotnējais ūdens sorbcijas ātrums v_0 dažādā temperatūrā žāvētos PVS gēlos, kas iegūti ar dažādu s-a ciklu skaitu



17. att. Ūdens saturs gēlos pēc noteikta sorbcijas laika (15' un 1h) atkarībā no žāvēšanas temperatūras (25 un 60°C) un s-a ciklu skaita

Pēc žāvēšanas 60°C gēls satur tikai 5-10% ūdens (4.tabula). Šādi žāvēts gēls spēj intensīvi sorbēt ūdeni (80% no ūdens līdzsvara saturs var tikt sasniegti 6-10 h). Tas nozīmē, ka nepieciešamības gadījumā gēlus var uzglabāt izžāvētus, un ar nepieciešamo zāļu ūdens šķīdumu tos piesātināt tieši pirms izmantošanas.

4.tabula
Sākotnējā līdzsvara ūdens masas daļa $\psi_{H_2O}^{\infty}$ gēlos un līdzsvara ūdens masas daļa $\psi_{H_2O}^{\infty}$ pēc žāvēšanas (**treknraksts** procentos no $\psi_{H_2O}^{\infty}$)

n_C	$\psi_{H_2O}^{\infty}$		$\psi_{H_2O}^{\infty}$ pēc žāvēšanas			
	C_{15}	C_{20}	25°C		60°C	
			C_{15}	C_{20}	C_{15}	C_{20}
1	0,96	0,94	0,13 13,5	0,11 11,7	0,04 4,2	0,07 7,5
2	0,93	0,92	0,13 13,9	0,11 11,9	0,05 5,4	0,09 9,8
3	0,92	0,89	0,14 15,2	0,11 12,4	0,05 5,4	0,09 10,1

6. PVS hidrogēlu šķērssaistīšanās pakāpes novērtēšana

Gēlu šķērssaistītā struktūra tika kvantitatīvi raksturota ar vidēji statistisko makromolekulas posma molekulmasu starp tuvākām šķērssaitēm – M_C .

Šī lieluma aprēķināšanai izmantota polimēru līdzsvara uzbriedšanas teorijas ietvaros postulētā sakarība: *Flory-Reihner'a* vienādojums (1): [1, 2]

$$M_{C\phi} = - \frac{\rho(1-2/\phi)V_1 \left((\varphi_{POL}^{\infty})^{1/3} - 0,5\varphi_{POL}^{\infty} \right)}{\ln(1-\varphi_{POL}^{\infty}) + \chi(\varphi_{POL}^{\infty})^2 + \varphi_{POL}^{\infty}} \quad (1)$$

kur:

$M_{C\phi}$ – molekulmasa starp šķērssaitēm, kas aprēķināta pēc uzbrieduša gēla raksturlielumiem, g/mol,

ρ – neuzbrieduša polimēra blīvums,

ϕ – šķērssaistīšanās funkcionalitāte, $\phi = 3$ [3],

φ_{POL}^{∞} – polimēra tilpuma daļa līdz līdzsvara stāvoklim uzbriedušā gēlā,
 V_1 – šķīdinātāja miltipums,
 χ – polimēra un uzbriešanas aģenta (ūdens) mijiedarbības parametrs (*Flory-Huggins*'a mijiedarbības parametrs) $\chi = 0,49$ [4].

Šķērssaistīšanās blīvumu $\rho_{x\varphi}$, lielumu, kas apgriezts lielumam M_C , aprēķina pēc 2. vienādojuma [1, 4-5]:

$$\rho_{x\varphi} = \frac{1}{9M_C} \quad (2)$$

ϑ – polimēra īpatnējais tilpums.

$M_{C\varphi}$ un $\rho_{x\varphi}$ aprēķināšanai eksperimentāli noteiktās φ_{POL} vērtības nav izmantojamas, jo tās izskaitļotas pieņemot, ka viss gēlā esošais ūdens ir vienmērīgi izkliedēts uzbriedušā gēla struktūrā. Taču, kā izriet no gēlu SEM mikrofotogrāfijām, sintezētajiem gēliem ir kompozīta struktūra. Pietiekami liela daļa ūdens φ_{H2O}^P (skat. 5. att.) atrodas gēla porās un ūdens tilpuma daļa tieši uzbriedušajā gēlā ir par šo daļu mazāka (3):

$$\varphi_{H2O}^{pol} = \varphi_{H2O} - \varphi_{H2O}^P \quad (3)$$

kur:

φ_{H2O}^{pol} – ūdens tilpuma daļa gēlā,

φ_{H2O} – kopējā ūdens tilpuma daļa

φ_{H2O}^P – ūdens tilpuma daļa gēla porās.

Īsteno polimēra tilpuma daļu φ_{POL}^* uzbriedušā gēlā iespējams aprēķināt sekojoši (4):

$$\varphi_{POL}^* = \frac{\varphi_{POL}}{\varphi_{POL} + \varphi_{H2O}^{pol}} \quad (4)$$

kur:

φ_{POL} – polimēra tilpuma daļa kompozītā gēlā.

Esam aprēķinājuši poru tilpuma daļu φ_P vienam gēlam ($n_C = 3, C_{15}$). SEM attēlu vizuāla novērtēšana ļauj secināt, ka φ_P vērtība citiem gēliem atšķiras maz. Tāpēc uzskatījām par iespējamu šo vērtību $\varphi_P = 0,29$ izmantot īstenās polimēra tilpuma daļas φ_{POL}^* aprēķināšanai arī pārējiem gēliem.

Sintezēto gēlu šķērssaistīšanās raksturojoši lielumi apkopoti 5. tabulā.

5.tabula

Gēlu šķērssaistīšanās pakāpi raksturojoši lielumi

n_C	ψ_{H2O}^{∞}	φ_{POL}^{∞}	φ_{POL}^{x*}	$M_{C\varphi} \cdot 10^{-3}$ (g/mol)	$\rho_{x\varphi} \cdot 10$ (mol/l)
C₁₅					
1	0,96	0,032	0,046	47	0,27
2	0,93	0,056	0,080	12	1,05
3	0,92	0,064	0,092	8,6	1,49
C₂₀					
1	0,94	0,047	0,067	19	0,67
2	0,92	0,064	0,092	8,6	1,49
3	0,89	0,088	0,128	3,6	3,55

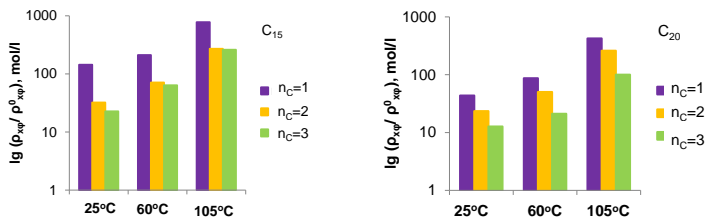
$M_{C\phi}$ vērtības samazinās, bet $\rho_{x\phi}$ vērtības būtiski pieaug, palielinot s-a ciklu skaitu – vairāk kā 5 reizes. Gēliem, kas iegūti no koncentrētāka PVS šķīduma $\rho_{x\phi}$ vērtības ir aptuveni 2-3 reizes lielākas (5. tab.). Aprēķinātās $M_{C\phi}$ un $\rho_{x\phi}$ vērtības liecina, ka sintezēto gēlu šķērssaistīšanās pakāpe ir salīdzinoši neliela un tie kvalificējami kā reti šķērssaistīti.

Izmantojot 5. nodaļas datus, ir aprēķinātas $M_{C\phi}$ un $\rho_{x\phi}$ vērtības gēliem pēc žāvēšanas (pieņemot, ka $\phi_p = 0,29$). Kā redzams (6. tabula, 18. att.), gēliem, kas pakļauti secīgiem desorbcijas – sorbcijas cikliem, $M_{C\phi}$ vērtības būtiski samazinās, bet atbilstošās $\rho_{x\phi}$ vērtības pieaug.

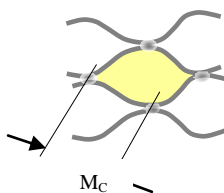
6.tabula

Žāvētu gēlu šķērssaistīšanās pakāpes raksturojumi

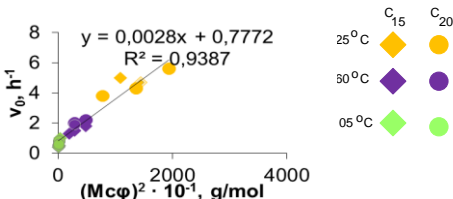
n_c	$M_{C\phi} \cdot 10^{-3}$ (g/mol) un $\rho_{x\phi} \cdot 10$ (mol/l), iekavās							
	Sākotnējais gēls		Gēli žāvēti					
			25°C		60°C		105°C	
	C_{15}	C_{20}	C_{15}	C_{20}	C_{15}	C_{20}	C_{15}	C_{20}
1	47 (0,27)	19 (0,67)	0,33 (38,8)	0,44 (29,2)	0,22 (57,0)	0,22 (58,2)	0,06 (209,8)	0,045 (284,4)
2	12 (1,05)	8,6 (1,49)	0,38 (33,8)	0,37 (34,8)	0,17 (74,8)	0,17 (74,8)	0,045 (284,4)	0,03 (387,9)
3	8,6 (1,49)	3,6 (3,55)	0,38 (33,8)	0,28 (45,1)	0,14 (94,8)	0,17 (74,8)	0,03 (387,9)	0,04 (355,6)



18. att. Gēlu šķērssaistīšanās blīvuma relatīvās vērtības $\rho_{x\phi} / \rho_{\phi}^0$ atkarība no žāvēšanas temperatūras un s-a cikla skaita (ρ_{ϕ}^0 – gēla sākotnējā šķērssaistīšanās blīvuma vērtība)



19. att. Gēla makromolekulārās struktūras „kanāla” shematiskais attēlojums



20. att. Lielumu v_0 un $M_{C\phi}$ korelācija

Gēlu šķērssaistīšanās blīvumam jābūt saistītam ar gēlu pretestību ūdens sorbcijai. Shematizējot, varam uzskatīt, ka M_C ir lielums, kas raksturo „kanāla” šķērsgriezumu, caur kuru notiek ūdens pārnese gēliem sorbējot ūdeni. Izejot no

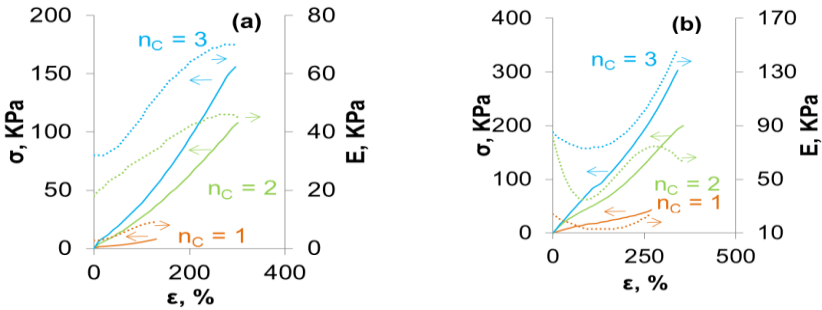
shēmas (19. att.), ūdens pārneses ātrumam jābūt proporcionālam kanāla „šķērsriezuma laukumam”, tātad lielumam M_C^2 .

Kā redzams no 20. attēla, sākotnējais ūdens sorbcijas ātrums $v_0 = \lim(d\psi_{H_2O}/dt)|_{t \rightarrow 0}$ samazinās, samazinoties M_C vērtībai. Vērojama lielumu v_0 un M_C^2 korelācija, kas tuva lineārai.

7. Hidrogēlu stiprības-deformācijas raksturojumi

Stiprības-deformācijas raksturojumi pirmkārt ir svarīga hidrogēlu ekspluatācijas īpašību kompleksa sastāvdaļa. No otras puses sprieguma (σ) un deformācijas (ϵ) sakarības sniedz papildus informāciju par gēlu struktūru.

Darbā eksperimentāli iegūtas gēlu $\sigma(\epsilon)$ sakarības stiepes un spiedes režīmā. No stiepes sakarībām noteikti vairāki parametri: stiepes robežspriegums σ_B , relatīvais trūkšanas pagarinājums ϵ_B un vairāku veidu stiepes elastības moduļu vērtības: nosacītais modulis $E_a = \sigma_B/\epsilon_B$, sākotnējais modulis $E = \lim(d\sigma/d\epsilon)|_{\epsilon \rightarrow 0}$, efektīvais modulis $E_\epsilon = d\sigma/d\epsilon$, kā arī modulis \bar{E}_ϵ , kā efektīvā moduļa vidējā vērtība no sakarības $E_\epsilon(\epsilon)$ (21.att., 7. tabula).

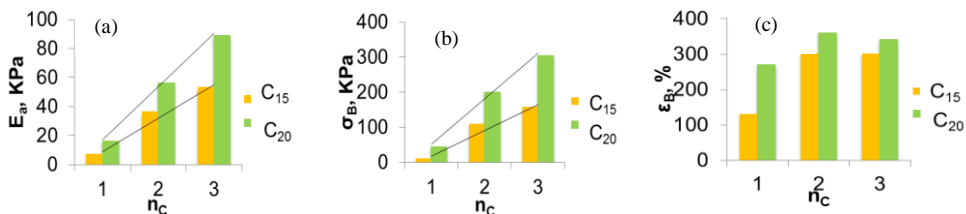


21. att. PVS hidrogēlu $\sigma(\epsilon)$ un $E(\epsilon)$ sakarības stiepes režīmā: C₁₅ (a) un C₂₀ (b)

7.tabula

Gēlu stiprības-deformācijas raksturojumi stiepē un spiedē

	C ₁₅			C ₂₀		
	n _c					
	1	2	3	1	2	3
E _a (KPa)	7	36	53	16	56	89
E _{Ca} (KPa)	7	29	38	-	-	-
\bar{E}_ϵ (KPa)	6	35	53	17	58	93
$\bar{E}_{C\epsilon}$ (KPa)	7	27	39	-	-	-
E (KPa)	3	18	32	26	80	85
σ_B (KPa)	9	108	156	43	200	303
ϵ_B	1,3	3,0	3,0	2,7	3,6	3,4
σ_B/ρ (m)	86	1036	1497	407	1893	2869
σ_{CB} (KPa)	0,700	2,640	0,004	-	-	-



22. att. PVS gēlu nosacītais stiepes modulis E_a (a) stiprības robežspriegums σ_B (b) un trūkšanas pagarinājums ϵ_B (c) atkarībā no n_c

Palielinoties s-a ciklu skaitam E_a un σ_B vērtības pieaug ievērojami (gandrīz par kārtu). E_a , σ_B , ϵ_B vērtības ir augstākas gēliem, kas sintezēti no koncentrētāka PVS šķīduma (C_{20}) (22. att.).

Nemot vērā, ka gēlu šķērssaistīšanās pakāpe, kas aprēķināta no sorbcijas datiem, pieaug, palielinoties n_c vērtībai (5. tabula), E_a un σ_B vērtību pieaugums, palielinoties sasaldēšanas-atkausēšanas ciklu skaitam ir likumsakarīgs.

Tika mēģināts aprēķināt vidēji statistisko molekulu masu starp šķērssaitēm M_C izmantojot šķērssaitītu superelastīgu polimēru teorijas ietvaros izveidoto sakarību (5) [6]:

$$M_{CE} = \frac{3,9RT}{E_a} \quad (5)$$

kur:

M_{CE} – molekulu masa starp šķērssaitēm, g/mol,

ϑ – polimēra īpatnējais tilpums,

R – universālā gāzu konstante,

T – absolūtā temperatūra

Aprēķinātās M_{CE} vērtības, salīdzinot ar attiecīgām vērtībām, kuras aprēķinātas no sorbcijas datiem (5. tabula), izrādījās neticami lielas: no $10 \cdot 10^{-4}$ līdz $130 \cdot 10^{-4}$ g/mol.

Tas nozīmē, ka aprēķināšanai izmantotās eksperimentāli noteiktās E_a vērtības nav korektas. E_a raksturo gēlu kā kompozītu, kas sastāv no ūdenī uzbriedušās gēla matricas un krasi nošķirti ūdens ieslēgumiem, kuru tilpuma daļa φ_p ir jau novērtēta 2. nodaļā. Stiepes spriegumi faktiski sadalās nevis pa visu kompozīta parauga šķērsgriezuma laukumu S , bet tikai pa tā daļu: $S^* = S(1 - \varphi_p)$.

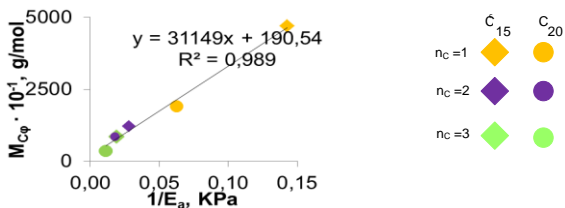
Izmantojot M_{CE} aprēķinam moduļa E_a^* vērtības, kas atbilst spriegumu sadalījumam pa šķērsgriezuma laukumu S^* ($E_a^* = E_a [1/(1 - \varphi_p)]$, $E_a^* > E_a$) iegūst tikai nedaudz mazākas M_{CE} vērtības.

Tā, piemēram, ja $E_a = 53$ KPa, $E_a^* = 75$ kPa, $M_{CE} \cdot 10^{-4} = 18$ g/mol, $M_{CE}^* \cdot 10^{-4} = 12,5$ g/mol.

Acīmredzot spriegumu sadalījums reālajos gēla paraugos ir pietiekami sarežģīts. Īstenās sprieguma vērtības pašā gēlā, kas nepieciešamas tieši gēla elastības moduļa aprēķināšanai, neizdevās noteikt.

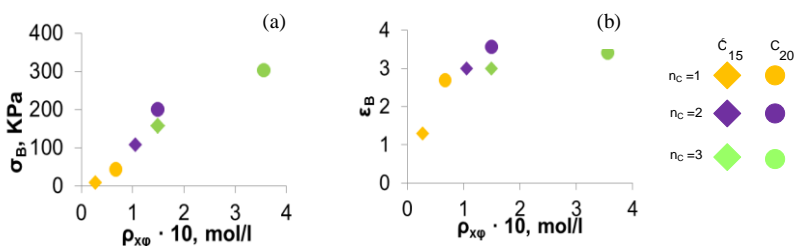
Tomēr arī kompozīta elastības moduļa E_a vērtību var izmantot kā relatīvu gēla šķērssaistīšanās pakāpi raksturojošu lielumu.

Kā redzams (23. att.) $M_{C\varphi}$ un $1/E_a$ vērtības korelē praktiski lineāri.



23. att. $M_{C\varphi}$ un E_a vērtību savstarpēja korelācija

Sintezēto gēlu stiepes stiprības σ_B un trūkšanas pagarinājuma ϵ_B vērtības pilnībā nosaka gēla šķērssaistīšanās pakāpe (24. att.).



24. att. Gēlu σ_B (a) un ϵ_B (b) vērtības atkarība no šķērssaistīšanās blīvuma $\rho_{x\varphi}$

Uzbriedušo gēlu σ_B vērtības šķiet salīdzinoši mazas. Tomēr gēlu īpatnējā stiprība σ_B/ρ (kur ρ – gēla blīvums), izteikta kā parauga trūkšanas garums (7. tab.), liecina par to, ka gēlu stiprība ir pietiekama lai no tiem izgatavotie izstrādājumi būtu droši pārvietojami un manipulējami, tos izmantojot praksē.

8. PVS gēlu kompozīti ar polisaharīdiem

Lai uzlabotu hidroģēlu deformatīvo īpašību raksturojumus, tika veidoti PVS kompozīti ar vairākiem polisaharīdiem. Visas izmantotās piedevas raksturo liels hidroksilgrupu saturs makromolekulās un tātad liela starpmolekulārās mijiedarbības enerģija. Tāpēc tās ūdenī pamatā nešķīst, bet efektīvi uzbriest. Likās iespējams, ka uzbriedušās polisaharīdu daļiņas (to sākotnējie izmēri 15 – 30 μm), veidojot PVS gēlā patstāvīgu fāzi, mijiedarbosies ar polivinilspirta makromolekulām, piešķirot kompozītam lielāku pretestību deformēšanai.

Kompozītu veidošanai tika izmantoti sekojoši polisaharīdi: karboksimetilcelulozes nātrija sāls (KMC), baltalkšņa koksnes hemiceluloze (ūdenī šķīstošā frakcija) (HC) un Alojas kartupeļu ciete (C). Uzbriedušo polisaharīdu daļiņu suspensija (ūdens saturs 10 %) tika ievadīta PVS šķīdumā pirms sasaldēšanas-atkausēšanas procesa.

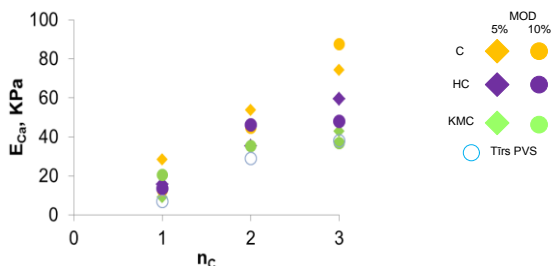
Polisaharīdu piedevas veicina PVS kriogēla veidošanos. Piedevu klātbūtnē iespējams iegūt gēlus arī izmantojot 10% ūdens šķīdumus. Visaugstākās ψ_{GEL} vērtības uzrāda PVS C_{10} gēli, kuriem ir pievienota ciete.

Piedevas saturošiem gēliem tika noteikti atsevišķi deformatīvo īpašību rādītāji spiedē: spriegumu σ_{CB} , kas atbilst relatīvai spiedes deformācijai $\varepsilon = 0,1$ un vairāku veidu spiedes elastības moduļa vērtības: nosacītais modulis $E_{Ca} = \sigma_{CB}/0,1$, sākotnējais modulis $E_C = \lim(d\sigma/d\varepsilon)|_{\varepsilon \rightarrow 0}$, efektīvais moduli $E_{Ce} = d\sigma/d\varepsilon$ un modulis \bar{E}_{Ce} , kā efektīvā moduļa vidējā vērtība, kas iegūta no sakarības $E_{Ce}(\varepsilon)$ (8. tabula).

8.tabula

Hidrogēla un hidrogēla kompozītu deformatīvo īpašību raksturojumi spiedē (C_{15})

	Kompozīti (piedevas saturs 5%)											
	Tīrs PVS gēls			C			KMC			HC		
	n_c											
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
E_{Ca} , KPa	7	29	38	28,5	53,8	74,2	9,1	35,5	42,9	15,8	35,3	59,5
\bar{E}_{Ce} , KPa	7	27	37	30,5	53,6	80,4	9,4	36,2	42,3	14,7	35,1	58,4
σ_{CB} , KPa	0,07	3	4	3	5	7	1	4	5	2	3,5	5,5
	Kompozīti, piedevas saturs, 10 %											
E_{Ca} , KPa	-	-	-	12,6	44,8	87,6	20,5	35,3	36,8	13,7	46,1	47,9
\bar{E}_{Ce} , KPa	-	-	-	12,4	44,4	87,2	20,1	36,5	38,0	13,5	44,8	47,6
σ_{CB} , KPa	-	-	-	1	5	9	2	4	4	1,5	5	5



25. att. PVS hidrogēlu – polisaharīdu kompozītu elastības moduļa E_{Ca} vērtības atkarībā no s-a ciklu skaita

Ievadot PVS gēlā polisaharīdus, notiek ievērojama elastības moduļa E_{Ca} , (25. att.), un σ_{CB} vērtību palielināšanās sevišķi pie neliela s-a ciklu skaita. Tas liecina par PVS gēlā disperģēto polisaharīdu mikrogēlu efektīvu iesaistīšanos kompozīta struktūrā.

9. PVS hidrogēlu modificēšana ar ārstnieciskām vielām

Ir konstatēts, ka labus rezultātus brūču ārstēšanā uzrāda pārsienamie materiāli, kuri satur ārstnieciskās vielas. Pēdējos gados īpaši ir palielinājies augu izcelsmes ārstniecisko vielu pielietojums tradicionālajā medicīnā [7-9]. Tas tāpēc, ka stipras iedarbības sintētiskās ārstnieciskās vielas atsevišķos gadījumos var kavēt jaunu šūnu attīstīšanos, līdz ar to arī brūces dzīšanu.

PVS ūdens šķīdumam pirms sasaldēšanas-atkausēšanas procesa veikšanas tika pievienoti dabas ārstniecisko vielu ($\bar{A}V_D$) spirta ekstrakti un sintētisko ārstniecības vielu šķīdumi ($\bar{A}V_S$). Izvēlēti sekojoši $\bar{A}V_D$ ekstrakti: kliņģerīšu (K), piparmētras (P), asinszāles (A) [7-9], provitamīnu pasta (PRO), kā arī sekojoši vienkāršie sintētiskie antibakteriālie šķīdumi $\bar{A}V_S$: briljantzaļā (BR) un metilēnzilā (MZ) šķīdumi [10-11].

Tika pārbaudīta šo $\bar{A}V$ klātbūtnes ietekme uz gēlu veidošanos procesu. Tika noteikta ievadāmās $\bar{A}V$ šķīduma koncentrācija, kas netraucē gēla veidošanās procesu. Konstatēts, ka K, A, P šķīdumu koncentrācijās 0,5 un 2,5% gēli veidojas, PRO veido gēlus visās koncentrācijās – 0,5; 2,5 un 5%. 5% $\bar{A}V_D$ ekstrakti kavē gēlu veidošanos. Pievienojot $\bar{A}V_S$ – BR un MZ koncentrācijās 0,15 un 0,3 %, veidojas stabili gēli.

Gandrīz visas $\bar{A}V$ nedaudz samazina sintezēto gēlu ūdens sorbcijas spēju.

Tika pētīta mikroorganismu *Pseudomona aeruginosa* un *Staphylococcus epidermidis* adhēzijas un kolonizācijas pakāpe uz PVS gēliem.

Adhēzijas intensitāte uz tīriem PVS gēlim ir maza – ar abām baktērijām adhēzija sākas koncentrācijā 10 CFU/ml, lielāku adhēziju novēro ar *Ps.aeruginosa*. PVS gēliem ar 0,3 % BR novēro viszemāko adhēzijas intensitāti ar *S.epidermidis* visās koncentrācijās.

Vismazāko kolonizācijas intensitāti pret *S.epidermidis* uzrāda PVS gēli ar $\bar{A}V_S$ (Br, MZ 0,15 un 0,3%). $\bar{A}V_S$ nekavē *Ps.aeruginosa* vairošanos. Gēliem ar $\bar{A}V_D$, kā arī kompozītgēliem ar polisaharīdiem novērota intensīva baktēriju koloniju augšana.

Baktēriju kolonizāciju un iespējamo bioplēves veidošanos novēroja arī ar SEM. Konstatēts, ka *Ps.aeruginosa* uz gēliem ar lielāko $\bar{A}V_S$ koncentrāciju pēc 24 h inkubācijas veido bioplēvi. Ja inkubācijai izmanto zemu baktēriju koncentrāciju, bioplēve neveidojas.

Mazāk izteikta bioplēve novērota arī uz gēliem ar $\bar{A}V_D$ un kompozītiem ar polisaharīdiem (pēc inkubācijas 24 h 10^4 CFU/ml). Paraugos ar K, *S.epidermidis* mikrokolonijas pārklātas ar glikokaliksu, kamēr *Ps. aeruginosa* kolonizē uz gēlu virsmas kā atsevišķas šūnas, bioplēvi neveidojot.

Tika veikti arī PVS gēlu biosaderības un citotoksicitātes pētījumi. Noskaidrots, ka tīrs PVS gēls ir biosaderīgs, un to var izmantot kā biomateriālu pārsēju izstrādē.

10. Gēla adhēzijas spējas noteikšana

Pārsēja gēla slānim jāveido ciešs kontakts ar brūces virsmu taču tajā pašā laikā tam jābūt viegli atdalāmam no tās. Tika novērtēta pārsēja adhēzija spēja pret dažādu modeļsubstrātu virsmu: stikls, celofāns, rokas āda u.c. Maksimālā atslāpošanas slodze nevienā gadījumā nepārsniedza 25 g/cm. Šāda līmeņa gēla adhēzijas saistība uzskatāma par pārsējam atbilstošu.

11. PVS krio-hidrogēlu saturošu pārsēju prototipu izstrāde

Darbā izstrādātais PVS krio-hidrogēlu saturošais pārsējs ir kompozītmateriāls, kas sastāv no ūdenī uzbrieduša PVS hidrogēla slāņa un nesējslāņa.

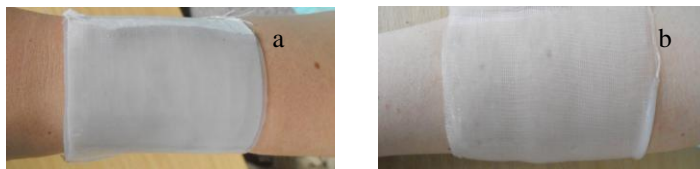
Viens no pārsēja efektivitātes kritērijiem ir noteikta ūdens un gaisa caurlaidība. Pārsējam arī jānodrošina optimāla siltuma apmaiņa starp brūci un apkārtējo vidi.

Tāpēc nesējslānim pašam jābūt pietiekami caurlaidīgam. Darbā izgatavoti pārsēja prototipi, izmantojot kā nesējslāni papīru (kraftpapīrs) un dažādus audumus (kokvilnas medicīniskā marle, kokvilnas audums, elastīgā saite).

Pārsēja izgatavošanas process laboratorijas mērogā ir vienkāršs.

Noteikta biezuma (3 – 5 mm) PVS šķīduma slānis tiek uzklāts uz nesēja ar rakeļa (*squeegee blade*) aplikatora palīdzību.

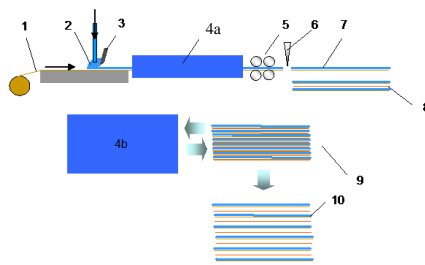
PVS hidroģēla pārsēji darba stāvoklī parādīti 26. attēlā.



26. att. Pārsējs ar kokvilnas auduma nesējslāni (a) un marles nesējslāni (b)

Marles nesējslāņa gadījumā pārsējs ir daļēji caurspīdīgs, kas ļauj veikt brūces vizuālu novērtēšanu (26. att. (b)).

Veiktie laboratorijas pētījumi ļauj izveidot sekojošu tehnoloģiskās shēmas variantu PVS krio-hidroģēla pārsēju izgatavošanai rūpnieciskā mērogā (27. att.).



27. att. PVS krio-hidroģēla pārsēju rūpnieciska mēroga izgatavošanas tehnoloģiskā shēma: 1 - nesēja slānis, 2 – PVS šķīduma dozēšana, 3 – rakeļa tipa PVS slāņa uzklāšanas un kalibrēšanas iekārta, 4 a,b – krio-termostats, 5 – velkošā iekārta, 6 – sagriešanas iekārta, 7 – PVS šķīduma loksne ar nesēju, 8 – sadalošā polimēra plēve, 9 – lokšņu pakete, 10 – PVS krio-hidroģēla pārsēja loksne

Noteikta platuma nesējmateriāla lentu 1 ar konstantu ātrumu nepārtraukti virzās (bulta) pa horizontālu pamatni. Uz nesējslāņa nepārtraukti tiek dozēts PVS ūdens šķīdums (iekārta 2), kura slāņa biezums tiek kalibrēts (iekārta 3). Pārklātais materiāls tālāk virzās cauri krio-termostatam 4a, kurā PVS pārklājums sasilst. Visas lentas virzīšanas un nepieciešamo nostiepi nodrošina velkošā iekārta 5. Sasalušo lentu ar iekārtas 6 palīdzību sagriež noteikta garuma loksnes 7. Loksnes, izmantojot polimēra plēves starplikas 8, kārtu paketēs 9. Paketes pakļauj sasaldēšanas-atkausēšanas cikliem. Sasaldēšanu veic kriotermostatā 4b, atkausēšanu iespējams veikt gan speciālā termostatā gan tieši ražotnes telpā.

Pēc pēdējās atkausēšanas loksnes 10 atbrīvo no starplikām un sagriež nepieciešamā izmēra un konfigurācijas pārsēju izstrādājumos.

Izstrādājumus iesaiņo atbilstošā lieluma iepakojumā un sterilizē (piemērotākā metode – γ -radiācijas sterilizācija).

SECINĀJUMI

1. Izstrādāta polivinilspirta (PVS) hidrogēlu kriogēnas sintēzes tehnoloģija, izmantojot PVS ūdens šķīdumus. Pamatots krioprocesa temperatūras-laika režīms, izmantojamā polimēra molekulmasas un šķīdumu koncentrācijas diapazons, kas nodrošina gēlu veidošanos ar nelielu šķērssaistīšanās pakāpi.
2. Svarīgāko hidrogēla sintēzes procesa efektivitātes kritēriju: gēla satura ψ_{GEL} un izveidotā gēla ūdens sorbcijas kapacitātes $\psi^{\infty}_{\text{H}_2\text{O}}$ atkarības no sasaldēšanas – atkausēšanas (s-a) ciklu skaita n_C ir pretēji vērstas: ψ_{GEL} vērtība palielinās, bet $\psi^{\infty}_{\text{H}_2\text{O}}$ vērtība samazinās, palielinoties n_C ; $n_C \leq 3$ nodrošina $\psi_{\text{GEL}} \geq 0,8$ un $\psi^{\infty}_{\text{H}_2\text{O}} \leq 0,95$.
3. Iegūto SEM mikrofotogrāfiju analīze ļauj secināt, ka sintezēto PVS kriohidrogēlu morfoloģija atbilst kompozītam, kas sastāv no ūdenī uzbrieduša PVS gēla un ūdens ieslēgumiem (porām) ar sarežģītu izmēru un formas hierarhiju. Gēla pamatu veido sīkporaina struktūra ar salīdzinoši maziem poru izmēriem (dominējošais poru šķērsgriezuma laukums ir $0,3 - 0,5 \mu\text{m}^2$). Sīkporainajā gēla struktūrā ir izkļiedēti rajoni ar lielākām porām ($10 - 50 \mu\text{m}^2$). Summārā poru tilpuma daļa ϕ_p nepārsniedz $0,3$.
4. Kritiskā temperatūra, virs kuras PVS kriogēli zaudē viengabalainību un izirst, kā arī gēlu ilgizturība dažādās temperatūrās ūdens vidē pieaug, palielinoties s-a ciklu skaitam. Tas ir šķērssaīšu summārās enerģijas un noturīgu saišu īpatsvara palielināšanās rezultāts.
5. Lielākā daļa ūdens uzbriedušā kriogēlā ($> 90\%$) ir vāji saistīta kriogēla struktūrā un atstāj gēlu žāvējot temperatūrā $\leq 60^\circ\text{C}$. Tas uzskatāms par brīvo ūdeni. Pārējā saistītā ūdens daļa atstāj gēlu daudz augstākā temperatūrā. Palielinoties s-a ciklu skaitam, palielinās saistītā ūdens daudzums, ūdens aiziešanas temperatūru intervāls un šā intervāla beigu temperatūra.
6. Pēc žāvēšanas gēli ir spējīgi intensīvi absorbēt ūdeni un sasniegt lielu līdzsvara ūdens saturu. Žāvēšanas procesā gēla šķērssaistītā struktūra ne tikai netiek sagrauta, bet veidojas papildus šķērssaītes. Tā rezultātā, palielinot žāvēšanas temperatūru, sākotnējais gēla ūdens sorbcijas ātrums un sorbcijas kapacitāte samazinās.
7. Vidējās statistiskās molekulmasas starp šķērssaīstēm M_C un tām atbilstošās šķērssaistīšanās blīvuma vērtības, kas aprēķinātas izejot no gēla līdzsvara uzbriešanas pakāpes, ļauj vērtēt sintezētos kriogēlus kā vāji šķērssaistītus.
8. Kriogēlu paraugu stiprības-deformācijas raksturlielumus (stiepes un spiedes elastības modulis, stiepes stiprības robežspriegums, trūkšanas pagarinājums) pilnībā nosaka gēla šķērssaistīšanās blīvums.
9. Polisaharīdu piedevas veicina PVS kriogēla veidošanos. PVS kriogēlu kompozīti ar polisaharīdiem uzrāda ievērojami lielāku pretestību deformācijai.
10. Izstrādātas metodes nepieciešamā dabas un sintētisko zaļu ūdens šķīdumu satura nodrošināšanai lietošanai gatavās krio-hidrogēlu zaļu piegādes formās.
11. Izvērtēta sintezēto gēlu citotoksicitāte un šūnu proliferācija *in vitro*. Noskaidrota mikroorganismu kolonizācija un adhēzijas spēja uz gēlu virsmas. Sintezētie gēli ir biosaderīgi.

12. Izstrādāta PVS krio-hidrogēlu pārsēja izgatavošanas tehnoloģija. Izgatavoti un testēti pārsēju prototipi ar porainu un blīvu nesējslāni. Izstrādāts pārsēja rūpnieciska mēroga izgatavošanas tehnoloģiskās shēmas variants.

LITERATŪRAS SARAKSTS

1. N.A. Peppas, J.Z. Hilt, A. Khademhosseini, R. Langer. Hydrogels in Biology and medicine: From Molecular Principles to Biotechnology. *Adv. Mater.*, 2006, 18, 1345 – 1360.
2. A.J. Marzocca, A.L.R. Garraza, M.A. Mansilla. Evaluation of the polymer-solvent interaction parameter χ for the systems cured polybutadiene rubber and toluene. *Polym. Test.* 2010, 29, 119-126.
3. J. Ruiz, A. Mantecón, V. Cádiz. Network Characterization and swelling Behavior of Chemical Hydrogels Based on Acid – Containing Poly(vinyl alcohol). *J. Appl. Polym. Sci.*, 2003, 88, 3026-3031.
4. P. Martens, K.S. Anseth. Characterization of hydrogels formed from acrylate modified poly(vinyl alcohol) macromers. *Polymer*, 2000, 41, 7715-7722.
5. B.D. Ratner, A.S. Hoffman, F.J. Schoen. Biomaterials science: an introduction to materials in medicine. Elsevier Science & Technology Books, 1996, 484 p.
6. M. Alves, B. Jensen, A. Smith, A. Zelikin. Poly(vinyl alcohol) physical hydrogels: New vista on a long serving biomaterial. *Macromol. Biosci.*, 2011, 11, 1293-1313.
7. H.L. Koh, T.K. Chua, C.H. Tan. Guide to Medicinal Plants: An Illustrated Scientific and Medicinal Approach. Singapore, World Scientific, 2009, 292.
8. P.K. Mukherjee, K. Mukherjee, M.R. Kumar, M. Pal, B.P. Saha. Evaluation of Wound Healing Activity of Some Herbal Formulations. *Phytother. Res.*, 2003, 17, 265-268.
9. M.K. Bedi, P.D. Shenefelt. Herbal Therapy in Dermatology. *Arch. Dermatol.*, 2002, 138 (2), 232-242.
10. P.S. Zolfaghari, S. Packer, M. Singer, S.P. Nair, J. Bennett, C. Street, M. Wilson. In vivo killing of *Staphylococcus aureus* using a light-activated antimicrobial agent. *BMC Microbiology*, 2009, 9:27, (1-8) doi:10.1186/1471-2180-9-27.
11. M.N. Usacheva, M.C. Teichert, M.A. Biel. The role of the methylene blue and toluidine blue monomers and dimers in the photoinactivation of bacteria. *J. Photoch. Photobio. B*, 2003 71 (1-3), 87-98.

DARBA APROBĀCIJA

Promocijas darba rezultāti publicēti 2 SCI publikācijās, 4 pilna teksta publikācijās konferenču rakstu krājumos un prezentēti 14 starptautiskās konferencēs, saņemts 1 LV patents.

Raksti žurnālos un pilna teksta publikācijas konferenču rakstu krājumos

1. J.Greidāne, M.Kalnins, A.Dzene, V.Tupureina. On the preparation and characteristics of polymer systems for wound dressings, *Scientific Papers of the Institute of Environment Protection Engineering of the Wroclow University of Technology* (Poland, Wroclaw, 2006), 2006, 81, 199-203.
2. J.Greidāne, A.Dzene, N.Loginova, V.Tupureina, M.Dzenis, I.Savenkova. Macromolecular therapeutic systems, RTU zinātniskie raksti, *Materiālzinātne un lietišķā ķīmija*, 2006, 12 (1), 61-68.
3. J.Stasko, M.Kalnins, A.Dzene, V.Tupureina. Development of poly(vinyl alcohol) based systems for wound dressings, 14th Nordic-Baltic Conference on Biomedical Engineering and Medical Physics (NBC 2008): *IFMBE Proceedings* (Latvija, Rīga 2008), 2008, 20, 80-82.*
4. J.Staško, M.Kalniņš, A.Dzene, V.Tupureina. Poly(vinyl alcohol) hydrogels, *P. Est. Acad. Sci.*, 2009, 58 (1), 63-66.**
5. J.Stasko, N.Romachikova, A.Reinis, L.Berzina-Cimdina, J.Kroica. Microbiological and cytotoxic testing of poly(vinyl alcohol) gel with herbal medicines used for wound care, *Proceedings of 24th European Conference on Biomaterials* (Dublin, Ireland, 2011), 2012, 169-172.***
6. J.Staško, L.Bērziņa-Cimdiņa, M.Kalniņš. Characterisation of cryogenically slightly crosslinked biomedical poly(vinyl alcohol) gels, *P. Est. Acad. Sci.*, 2012, 61(3), 228-236.**
7. J.Stasko, N.Romancikova, A.Reinis, L.Berzina-Cimdina, J.Kroica. Development of poly(vinyl alcohol) cryo-systems with medicines and their comparative study of antimicrobial activity and cytotoxicity, *IFMBE Proceedings*, (Latvia, Riga, 2012), 2013, 38, 113-118.*
8. J.Staško, M.Kalniņš. Stability of weakly crosslinked poly(vinyl alcohol) cryo-hydrogels for biomedical application. *J. Mater. Sci-Mater. M.*, 2012, 19 p. (Iesniegts publicēšanai).

Patenti

1. Autori: J.Staško, M.Kalniņš, L.Bērziņa-Cimdiņa, V.Tupureina, A.Dzene. Polivinilspirta gēla sistēmas izgatavošanas paņēmieni. *Pat.*, Nr. 14501 (pieteikuma datums 06.02.2012., publicēšanas datums 20.06.2012.).

* indeksētas starptautiskā datu bāze SCOPUS

** žurnāla raksti citējami: Web of Science, Journal Citation Reports/Science Edition, Cambridge Scientific Abstracts, SCOPUS, Chemical Abstracts, INSPEC database, Academic Search Premier (EBSCO publishing database), Recognized by the European Physical Society, Gale's Academic OneFile database, ProQuest LLC, Airiti Incorporation, Researchandmarkets.

*** Citējams Conference Proceedings Citation Index published by Thomson Reuters - Philadelphia formerly Institute for Scientific Information ISI

Starptautiskās konferences

1. J.Greidāne, M.Kalniņš, A.Dzene, V.Tupureina. The novelties about polymer materials use for burn treatment, Starptautiskā konference EcoBalt` 2006, Rīga, Latvija, 11.-12. maijs, 2006, 50-51.
2. J.Greidāne, M.Kalnins, A.Dzene, V.Tupureina. Characterization of swelling degree of poly(vinyl alcohol) systems, Baltic Polymer Symposium 2006, Birini, Latvija, 20. – 22. September, 2006, 53.
3. J.Greidāne, M.Kalnins, A.Dzene, V.Tupureina. Polivinilspirta hidrogēlu iegūšana un to raksturojumi, RTU 47. Starptautiskā zinātniskā konference, Rīga, Latvija, 12.-14.oktobrī, 2006.
4. J.Greidāne, M.Kalniņš, A.Dzene, V.Tupureina. Poly(vinyl alcohol) gel systems, Starptautiskā konference EcoBalt`2007, Rīga, Latvija, 10.-11. maijs, 2007, 118.
5. J.Stasko, A.Dzene, V.Tupureina, M.Kalnins. Some characteristics of modified PVA gels, Baltic Polymer Symposium 2007, Druskininkai, Lithuania, 19.-21. September, 2007, 95.
6. J.Staško, M.Kalniņš, A.Dzene, V. Tupureina. Biomedical polymer – poly(vinyl alcohol) and its hydrogels properties, RTU 48. Starptautiskā zinātniskā konference, Riga, Latvia, 11.-13. oktobris, 2007.
7. J.Stasko, M.Kalnins, A.Dzene, V.Tupureina. Gel systems of polymer composites as wound dressing material, Baltic Polymer Symposium 2008, Otepaa, Estonia, 13.– 16. May, 2008, 42.
8. J.Staško, M.Kalniņš, E.Bārbale, V.Tupureina. Hydrogels for drug delivery systems, Baltic Polymer Symposium 2010, Palanga, Lithuania, 8.-11. September, 2010, 62.
9. J.Stasko, M.Kalnins, E.Barbale, V.Tupureina, A.Reinis. Characterisation of structure and microbial tests of PVA biogels, XIX-th International Baltic Conference Materials Engineering & Balttrib*2010, Rīga, Latvija, 28.-29. oktobris, 2010, 31.
10. J.Stasko, A.Reinis, N.Romanchikova, M.Kalnins, L.Berzina-Cimdina, J.Kroica. Microbiological and citotoxicity testing of poly (vinyl alcohol) gel with paste of pine extract used for wound care, 24th European Conference on Biomaterials 2011, Dublin, Ireland, 4.-9.September, 2011, 679.
11. J.Stasko, M.Kalnins, L.Berzina – Cimdina. Characterization of cryogenically slightly cross linked biomedical poly(vinyl alcohol) gels, Baltic Polymer Symposium 2011, Pärnu, Estonia, 21. – 24.September, 2011, 49.
12. J.Stasko, L.Berzina-Cimdina, M.Kalnins. Strength-deformation characteristics of slightly crosslinked poly(vinyl alcohol) gels. XVII International conference on Mechanics of Composite, Latvija, Jūrmala, 28.maijs – 1.jūnijs, 2012, 206.
13. J.Stasko, N.Romanchikova, L.Berzina-Cimdina, M.Kalnins. Cryogenically obtained poly(vinyl alcohol) – polysaccharides composites for wound dressings. Colloids and Nanomedicine 2012, The Netherlands, Amsterdam, 15.-17. July, 2012.
14. J.Stasko, N.Romancikova, A.Reinis, L.Berzina-Cimdina, J.Kroica. Development of poly(vinyl alcohol) cryo-systems with medicines and their

comparative study of antimicrobial activity and cytotoxicity. Riga Technical University 53rd International Scientific Conference dedicated to the 150th anniversary and The 1th Congress of World Engineers and Riga Polytechnical Institute/ RTU Alumni, Rīga, Latvija, 11. – 12. oktobrī, 2012.